

【総 説】

Itraconazole による深在性真菌症の治療

河 野 茂

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座*

(平成 18 年 9 月 6 日受付・平成 18 年 10 月 2 日受理)

イトラコナゾールは、*non-albicans Candida* を含めたカンジダ属やアスペルギルス属に対しても強い抗真菌活性を示すトリアゾール系抗真菌薬である。日本ではカプセル薬のみしか市販されていないが、hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) に可溶化させることで内用液と注射薬がようやく日本でも開発された。内用液はカプセル薬に比べ消化管からの吸収性が改善され、注射薬は 2 日間の Loading dose (400 mg 分 2/日) により、深在性真菌症の治療に必要な高い血漿中濃度を早期に安定して維持することが可能となった。

海外では、すでにイトラコナゾールの内用液や注射薬による標的治療や経験的治療の臨床試験が実施され、優れた効果が報告されている。侵襲性アスペルギルス症に対する標的治療では、試験対象例にアムホテリシン B (AMPH) 静注無効例が多く含まれていたが、イトラコナゾール静注後にカプセル薬を継続投与することにより、寛解率 (寛解 + 部分寛解) は静注投与終了時に 32%、試験終了時に 48% と優れた効果を示した。また、好中球減少時の広域抗菌薬無効の持続発熱における経験的治療では、イトラコナゾール静注と内用液を継続使用することにより、AMPH 静注と同程度の効果が得られ、腎毒性を含めた有害事象や治療脱落は有意に少ないと報告されている。

日本では、すでにカプセル薬が 1993 年から発売されており、皮膚真菌症および内臓真菌症に広く臨床応用されている。今後、内用液や注射薬の使用可能になることで、イトラコナゾールは深在性真菌症の有用な選択肢の一つになると思われる。

Key words: itraconazole, fungal infection, aspergillosis, candidiasis

血液疾患や悪性腫瘍などに対する医療の進歩により易感染性宿主が増加し、重篤なカンジダ症や侵襲性アスペルギルス症が増加傾向にある。また、深在性真菌症の原因真菌として最も多いのはカンジダ属であったが、最近では *non-albicans Candida* や *Aspergillus* 属の分離頻度が増加するという変化も生じている¹⁾。深在性真菌症は予後が不良であるため早期治療の開始が重要であるが、早期診断は必ずしも容易ではない。このため、確定診断例に対する標的治療 (Targeted therapy) だけでなく、深在性真菌症が疑われる場合には経験的治療 (Empiric therapy) または先制攻撃的治療 (Early presumptive therapy) が、血液疾患や移植などで感染リスクが高い患者には予防投与 (prophylaxis) が行われている。これまでイトラコナゾールは、カプセル薬のみが使用可能であったが、新剤形の内用液と注射薬が実地診療の場で使用できる日が近づいている。そこで、イトラコナゾールによる深在性真菌症の治療について、新しい剤形の可能性も含めて概説する。

I. 抗真菌活性

深在性真菌症の病原真菌に対する各種抗真菌薬の感受性を示す (Table 1)²⁾。イトラコナゾールは、*C. albicans* に対しては 0.03~0.06 μ g/mL、一般にフルコナゾール感

受性が低いとされる *C. glabrata* や *C. krusei* に対しても 0.25~1.0 μ g/mL といった MIC であり低濃度で抑制する。また、*Aspergillus* 属に対してもミカファンギン (MCFG) に次ぐ強い抗真菌活性を示す。

II. 製剤的特徴と薬物動態

現在、日本で臨床使用可能なイトラコナゾールカプセル薬は、消化管での吸収が胃酸分泌量に依存するため、食事を摂取できない症例や H₂ ブロッカーなどの制酸薬の併用例では吸収に影響を受けるため、重篤な基礎疾患を有する深在性真菌症患者では十分な血漿中濃度が得られない場合もあった。Glasmacher らの研究報告³⁾によると、好中球減少患者において深在性真菌症を効果的に予防するには、少なくとも 500 ng/mL の血漿中トラフ濃度が必要とされている。そこで、イトラコナゾールの消化管からの吸収を改善するため、溶解補助薬の hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) を添加して脂溶性のイトラコナゾールを可溶化した (Fig. 1)⁴⁾ 内用液と注射薬が開発され、欧米ではすでに実地診療で使用されている。内用液の吸収について、健康成人を対象に薬物動態を内用液の空腹時投与時とカプセル薬の食直後投与

*長崎県長崎市坂本 1-12-4

Table 1. *In vitro* antifungal activities

Species (n)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)					
	AMPH	5-FC	MCZ	FLCZ	ITCZ	MCFG
<i>Candida albicans</i> (3)	0.5	1.0 ~ 64 <	0.06 ~ 0.25	0.25 ~ 0.5	0.03 ~ 0.06	≤ 0.0078
<i>C. glabrata</i> (3)	0.25 ~ 0.5	0.13	0.25 ~ 0.5	2.0 ~ 8.0	0.25 ~ 1.0	$\leq 0.0078 \sim 0.0156$
<i>C. guilliermondii</i> (3)	0.5 ~ 1.0	0.13 ~ 0.25	1.0 ~ 2.0	2.0 ~ 64 <	0.5 ~ 2.0	0.0313 ~ 1.0
<i>C. krusei</i> (3)	0.5 ~ 1.0	16 ~ 32	2.0 ~ 4.0	64 <	0.25 ~ 1.0	0.0625 ~ 4.0 <
<i>C. lusitanae</i> (3)	0.5	0.13	0.13 ~ 0.5	1.0	0.06 ~ 0.13	0.0313 ~ 0.0625
<i>C. parapsilosis</i> (3)	0.5 ~ 1.0	0.13 ~ 0.5	1.0 ~ 2.0	0.5 ~ 2.0	0.13 ~ 0.5	0.25 ~ 2.0
<i>C. tropicalis</i> (3)	0.5 ~ 1.0	0.25	4.0	4.0 ~ 64 <	0.5 ~ 8.0 <	0.0313 ~ 0.0625
<i>Cryptococcus neoformans</i> (3)	0.5 ~ 1.0	16 ~ 64	0.06 ~ 1.0	16 ~ 32	0.015 ~ 0.25	128 <
<i>Trichosporon asahii</i> (3)	2.0	64	< 1.0 ~ 2.0	2.0 ~ 4.0	0.5 ~ 1.0	128 <
<i>Aspergillus fumigatus</i> (4)	0.2 ~ 2.0	4.0 ~ 32	0.5	64 <	0.13	≤ 0.0078
<i>A. flavus</i> (3)	0.2	4.0 ~ 32	2.0 ~ 8.0	64 <	0.13 ~ 0.5	≤ 0.0078
<i>A. nigar</i> (3)	0.5 ~ 1.0	1.0 ~ 4.0	0.25 ~ 0.5	64 <	0.06 ~ 0.25	≤ 0.0078
<i>Fusarium oxysporum</i> (3)	0.5 ~ 2.0	64 <	32 <	64 <	8.0 <	128 <
<i>F. solani</i> (3)	2.0	64 <	32 <	64 <	8.0 <	128 <
<i>Absidia corymbifera</i> (3)	0.25 ~ 0.5	64 <	2.0 ~ 4.0	64 <	0.03 ~ 0.13	32
<i>Musor circinelloides</i> (3)	0.13 ~ 0.5	64 <	4.0 ~ 8.0	64 <	8.0 <	128 <
<i>Rhizopus oryzae</i> (3)	0.13 ~ 0.25	2.0	2.0	64 <	0.25 ~ 0.5	128 <

AMPH: Amphotericin B, 5-FC: Flucytosine, MCZ: Miconazole, FLCZ: Fluconazole, ITCZ: Itraconazole, MCFG: Micafungin

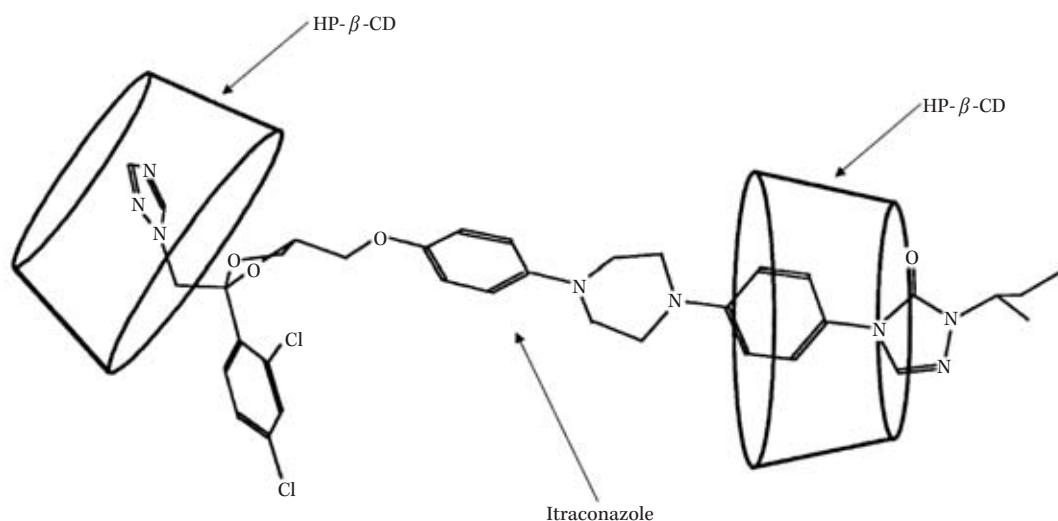


Fig. 1. Structure assumption of Itraconazole/HP- β -CD complex.

時を比較したところ、内用液のバイオアベイラビリティはカプセル薬より約 60% 向上しており、ハイリスク患者(好中球減少症患者, 移植患者, HIV 陽性患者)でも同様な傾向が認められたと報告されている⁵⁾。国内 Phase I におけるカプセル薬食後投与と内用液空腹時投与の単回投与の C_{\max} および AUC を比較しても、 C_{\max} で約 2.7 倍、AUC で約 1.4 倍、内用液が高かった。また、注射薬については 400 mg/日を 2 日間 (Loading dose)、その後 200 mg/日を 5 日間静注した場合、ICU 在室患者や造血器悪性腫瘍患者では投与開始 48 時間以内、HIV 陽性患者では投与開始 60 時間以内に高く安定した血漿中濃度までに到達している⁵⁾。この注射薬により得られた高い血漿中濃度は、静注後に内用液またはカプセル薬を 400

mg/日継続投与することにより、維持された⁵⁾。国内臨床試験においても、臨床診断例 (probable fungal infection) を含む深在性真菌症 51 例に、静注後にカプセル薬を 400 mg/日継続投与し、主要病原真菌に対して治療効果が期待できる 500 ng/mL の血漿中トラフ濃度が得られることが確認された。

III. 海外における臨床試験成績

1. アスペルギルス症

最近、海外のオープン試験で、侵襲性肺アスペルギルス症を発症した免疫不全患者 31 例を対象に標的治療としてイトラコナゾールを投与した時の有効性が評価されている⁶⁾。イトラコナゾールは注射薬 400 mg/日を 2 日間、その後 200 mg/日を 14 日間投与した後、カプセル薬

Table 2. Toxicity of empirical treatment with Itraconazole and Amphotericin B

Event	Itraconazole (%)	Amphotericin B (%)	P value
Drug-related adverse event	5	54	0.001
Adverse event resulting in treatment withdrawal	19	38	0.001
Severe adverse event	19	34	0.001
Chills and rigors	10	40	< 0.001
Serum creatinine greater than twice baseline	5	24	< 0.001
Hypokalaemia	18	31	0.004
Bilirubinaemia	10	5	0.001
Other hepatotoxicity (AST, ALT, γ -GT)	2-3	1-2	NS
Premedication with analgesics, antihistamines or corticosteroids	< 10	> 50	< 0.001

AST: serum alanine aminotransferase, ALT: serum aspartate aminotransferase, γ -GT: γ -glutamyltransferase,

NS: not statistically significant

400 mg/日を最大12週間投与している。臨床症状、X線検査、気管支鏡検査に基づいて「寛解」または「部分寛解」と評価された症例が、静注終了時には32%、試験終了時には48%であった。カプセル薬切替後も血漿中トラフ濃度は高く維持されており、このことにより試験終了時の寛解率が上昇したと考えられる。また、本試験に参加した侵襲性肺アスペルギルス症の31例中21例が、試験前に投与したAMPH静注が無効と判定されており、これらの症例に対するイトラコナゾールの効果も検討されている。「寛解」または「部分寛解」の割合は、静注終了時で40%、カプセル薬投与終了時には52%で、AMPH静注による前治療の無効症例においてもイトラコナゾールの効果が示された⁷⁾。このようにイトラコナゾール注射薬により血漿中濃度が急速にかつ高く維持できるようになり、侵襲性アスペルギルス症の標的治療薬としても有効性が期待される。

2. 経験的治療

海外でのオープン無作為試験において、好中球数減少時における広域抗菌薬無効の持続発熱が認められた場合の経験的治療として、イトラコナゾールまたはAMPH静注を投与した時の有効性が検討されている⁸⁾。イトラコナゾール群は注射薬を200 mg/日を2日間は1日2回、その後は1日1回14日目まで静注した後、内用液400 mg/日に切り替えている。一方、AMPH静注群は試験終了時まで0.7~1.0 mg/dayを静注している。評価は複合エンドポイントで行われ、①投与開始から7日間生存②好中球減少期間中の解熱③投与期間中および投与中止から7日間に深在性真菌症を認めない④服薬困難や無効による早期中止がない、という4項目を満たす患者を「治療成功」とした。「治療成功」例はイトラコナゾール群で53%、AMPH静注群で46%に認められた。一方、薬剤に起因する有害事象と投与中止については、イトラコナゾール群では5%と19%、AMPH群では54%と38%であり、いずれもイトラコナゾール群はAMPH静注群に比べて有意 ($p=0.001$) に低値であった (Table

2)。好中球減少時における広域抗菌薬無効の持続発熱がみられた場合の経験的治療において、イトラコナゾールの新製剤は少なくともAMPH静注と同程度の効果があることと、腎毒性を含めた有害事象や治療脱落については少ないことが示唆された。加えて、イトラコナゾールは静注から経口投与に切り替えることも可能であることから、治療選択が拡がると思われる。日本においても、これらの成績により発熱性好中球減少時における経験的投与についても承認予定である。

3. 口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症

口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症は特徴的な身体所見や内視鏡所見を呈し臨床診断は比較的容易であるが、病変部位の疼痛が食事摂取や服薬を困難にすることから早期からの標的治療が望まれる。

海外ではHIV陽性患者およびAIDS患者における口腔咽頭カンジダ症を対象に、イトラコナゾール内用液200 mg/日とフルコナゾール錠200 mg/日をそれぞれ14日間投与した時の有効性が二重盲検比較試験で検討されている⁹⁾。治療終了時まで病変が完全消失した割合は、イトラコナゾール群は97%、フルコナゾール群は87%であり、口腔カンジダ症に対するイトラコナゾールの効果は、少なくともフルコナゾールと同程度に有効であると考えられた。近年、HIV陽性患者またはAIDS患者からはフルコナゾールに対する耐性株や自然耐性をもつ *non-albicans Candida* の分離頻度が増加していることが問題とされている。イトラコナゾールは *non-albicans Candida* にも高い抗真菌活性を示すことから、フルコナゾール無効であったHIV陽性患者またはAIDS患者の口腔咽頭カンジダ症にイトラコナゾール内用液を投与したオープン試験がいくつか実施されている¹⁰⁾。それらの結果をみると、イトラコナゾール内用液の投与で、24~75%の症例が「治癒」または「完全寛解」に達したと報告されている。

また、免疫不全患者の食道カンジダ症を対象に、イトラコナゾール内用液とフルコナゾール錠の有効性を検討

した二重盲検比較試験も海外で実施されている¹¹⁾。投与初日はイトラコナゾール内用液またはフルコナゾール錠をそれぞれ 200 mg/日、2 日目以降はそれぞれ 100 mg/日を 1 日 1 回、3~8 週間投与したところ、試験薬投与終了後の臨床奏効率（治癒または改善）はイトラコナゾール内用液 97%、フルコナゾール錠 91% であった。したがって、食道カンジダ症に対しても、イトラコナゾールの効果は少なくともフルコナゾールと同程度に有効であると考えられた。これら海外での報告と国内臨床試験の結果から、イトラコナゾール内用液は、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症において、重要な位置を占める治療薬となることが期待される。

IV. 国内臨床試験

1. イトラコナゾール注射薬

今回、深在性真菌症患者に対して、イトラコナゾール注射薬 200 mg/回を 2 週間（1 日 2 回 2 日間、その後 1 日 1 回 12 日間）静脈内投与した後、引き続きイトラコナゾールカプセル薬 200 mg/回を 1 日 2 回最長 12 週間経口投与し、その有効性と安全性を検討した。有効率は 67.7% (21/31 例) であり、その内訳はアスペルギルス症 57.9% (11/19 例)、カンジダ症 71.4% (5/7 例)、クリプトコックス症 100% (5/5 例) であった。また、有害事象発現頻度は、注射薬投与期間とカプセル薬投与期間との間に差は認められず、イトラコナゾールの副作用としてすでに知られている事象がほとんどであった。本治療法は、従来のカプセル薬の深在性真菌症に対する承認用量上限である 200 mg/日では効果不十分であった重篤または急性期の病態に対しても有用と考えられた。

2. イトラコナゾール内用液

従来製剤のカプセル薬との間で臨床的有用性を比較検討するため、口腔咽頭カンジダ症患者を 2 群に分け、一方に内用液、他方にカプセル薬をいずれも 200 mg/日、1 日 1 回、原則 7 日間（最大 14 日間）経口投与するという試験デザインによる非盲検並行群間比較試験が実施された。投与 8 日目の著効率は、内用液群で 70.3% (52/74 例)、カプセル群で 49.4% (42/85 例)、最終評価時の著効率は、内用液群で 78.4% (58/74 例)、カプセル群で 68.2% (58/85 例) であった。内用液は 7 日間投与で 70.3% の症例に著効を示しており、カプセル薬に比べて効果発現が早く、同疾患に対するイトラコナゾールの治療効果において、さらなる向上が期待できることが示された。

V. 結 論

イトラコナゾールはカンジダ属のみならずアスペルギルス属を含む広い抗真菌スペクトルを有し、AMPH 静注に比べて忍容性に優れるなどの特徴を有しているが、カプセル薬の吸収が不安定なため、こうした特徴を深在性真菌症の治療において十分に発揮しているとはいえなかった。したがって、「深在性真菌症の診断と治療ガイドライン（第 1 版）」¹²⁾において、イトラコナゾールが標的治

療として推奨されているのは、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、肺アスペルギローマに限られている。その問題を解決するために開発された内用液や注射薬により、深在性真菌症の標的治療や経験的治療での効果が期待され、日本での臨床試験が実施された。近く、日本でもイトラコナゾールの内用液や注射薬が実地診療で使用できることから、今後、臨床経験が積み重ねられることによって、深在性真菌症に対するイトラコナゾールの有用性が明らかにされることが期待される。

文 献

- 1) 久米 光, 山崎敏和, 阿部美知子, 田沼弘之, 奥平雅彦, 岡安 勲: 白血病 (MDS を含む) 剖検例における内臓真菌症の疫学。—日本病理剖検輯報 (1990, 1994, 1998, 2002 年版) の解析—。日本医真菌学会雑誌 2006; 47: 15-24
- 2) Yamazaki T, Kume H, Murase S, Yamashita E, Arisawa M: Epidemiology of visceral mycoses-analysis of data. Annual of the pathological autopsy cases in Japan. J Clin Microbiol 1999; 37: 1732-8
- 3) Glasmacher A, Molitor E, Mezger J, Marklein G: Antifungal prophylaxis with itraconazole in neutropenic patients: pharmacological, microbiological and clinical aspect. Mycoses 1996; 38: 249-58
- 4) Miyake K, Irie T, Arima H, Hirayama F, Uekama K, Hirano M, et al: Characterization of itraconazole/2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex in aqueous propylene glycol solution. Int J Pharm 1999; 179: 237-45
- 5) 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
- 6) Caillot D, Bassaris H, McGeer A, Arthur C, Prentice H G, Seifert W, et al: Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. Clin Infect Dis 2001; 33: e83-90
- 7) Caillot D: Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole for the treatment of Amphotericin-B-refractory invasive pulmonary aspergillosis. Acta Haematol 2003; 109: 111-8
- 8) Boogaerts M, Winston D J, Bow E J, Garber G, Reboli A C, Schwarzer A P, et al: Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. Ann Intern Med 2001; 135: 412-22
- 9) Graybill J R, Vazquez J, Darouiche R O, Morhart R, Greenspan D, Tuazon C, et al: Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. J Am J Med 1998; 104: 33
- 10) Koks C H W, Meenhorst P L, Bult A, Beijnen J H: Itraconazole solution: summary of pharmacokinetic features and review of activity in the treatment of fluconazole-resistant oral candidiasis in HIV-infected

- persons. *Pharmacol Res* 2002; 46: 195-201
- 11) Wilcox C M, Darouiche R O, Laine L, Moskovitz B L, Mallegol I, Wu J: A randomized, double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole tablets in the treatment of esophageal candidiasis. *J Infect Dis* 1997; 176: 227-32
- 12) 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. 医歯薬出版, 東京, 2003

Treatment of systemic fungal infections with Itraconazole preparations

Shigeru Kohno

Department of Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Science,
1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, Japan

Itraconazole is an anti-fungal agent of the triazole family that has been shown to exhibit potent activity against fungi of *Candida* including non-*albicans Candida* and *Aspergillus*. Currently, only capsule form is available for clinical use. However, with the development of a technique to dissolve the drug in hydroxypropyl- β -cyclodextrin, itraconazole oral solution and injection have begun to be developed. Itraconazole oral solution is better absorbed from the digestive tract capsule form. Itraconazole injection is administered at a loading dose level (200 mg/day in two divided doses) on the first two days, to allow rapid increase and maintenance of the plasma level of the drug to the level needed for the treatment of systemic fungal infections.

In foreign countries, trials of targeted therapy and empiric therapy using itraconazole oral solution and injection administration have been carried out and obtained excellent results. In regard to targeted therapy for patients with invasive aspergillosis (including many cases failure to intravenous amphotericin B (AMPH) therapy), itraconazole injection treatment followed by itraconazole capsules has obtained excellent results, with a remission (remission + partial remission) rate of 32% at the end of the injection treatment and 48% at the end of the study. In regard to empiric therapy for cases of persistent fever due to fungal infection (associated with neutropenia and failure to broad-spectrum antimicrobial agents), the efficacy of itraconazole injection and oral solution was found to be comparable to that of intravenous AMPH therapy, with, in addition, a significantly lower incidence of adverse reactions (nephrotoxicity, etc.) and dropouts.

In Japan, itraconazole capsules began to be marketed in 1993, and they have been used clinically for the treatment of skin and systemic fungal infections. When itraconazole oral solution and injection become available, the drug may become one of the major alternatives for the treatment of systemic fungal infections.