【原著・基礎】

Itraconazole 内用液の単回および反復投与における薬物動態

丁　宗鉄[1)]・山本　慧[1)]・井上　晃一[2)]・鳥居　慎一[2)]

[1)]社団法人 北里研究所臨床薬理研究所北里研究所バイオイアトリックセンター

[2)]ヤンセンファーマ株式会社臨床薬理部

（平成 18 年 6 月 1 日受付・平成 18 年 8 月 23 日受理）

Itraconazole（ITCZ）は高い抗真菌活性と広い抗真菌スペクトラムを有する優れた抗真菌薬で，すでにカプセル薬が深在性真菌症，表在性真菌症に広く使用されている。ITCZ 内用液（ITCZ-OS）は，脂溶性の ITCZ を溶解補助薬（hydroxypropyl-β-cyclodextrin: HP-β-CD）の添加により可溶化し，吸収性を改善/安定化させた製剤として開発された。

今回，われわれは ITCZ 内用液を健康成人男性に 100～400 mg を単回投与，100 mg および 200 mg を 12 日間反復投与して薬物動態を検討した。まず，ITCZ 内用液 100 mg を空腹時または食直後に単回投与して食事の影響を検討したところ，空腹時に投与した時の血漿中 ITCZ 濃度は食直後投与に比べて Cmax は 1.7 倍，$AUC_{0\to\infty}$は 1.1 倍高かった。次に，ITCZ 内用液を空腹時単回投与で用量相関性を検討したところ，ITCZ と OH-ITCZ（活性代謝物）は Cmax および $AUC_{0\to\infty}$は用量に依存して増加したが，Tmax，$t_{1/2}$ は投与量により影響を受けなかった。また，反復投与すると ITCZ および OH-ITCZ の血漿中トラフ濃度は，100 mg 投与時には投与 9 日目に，200 mg 投与時には投与 12 日目にほぼ定常状態に達しており，顕著な蓄積は認められなかった。ITCZ 内用液投与により HP-β-CD 起因と思われる軟便が認められたが，軽度であり臨床上問題ないと考えられた。ITCZ 内用液は ITCZ カプセルと比較して早期に高い血中濃度に達し，吸収が安定していることが確認された。

Key words: itraconazole，oral solution，pharmacokinetics，hydroxypropyl-β-cyclodextrin

Itraconazole（ITCZ）は，1980 年にベルギーの Janssen 社で合成されたトリアゾール系抗真菌薬で，広い抗真菌スペクトラム，高い抗真菌活性，優れた組織移行性という特徴を有する。本邦でも 1993 年にカプセル薬（イトリゾール®カプセル 50）が発売され，深在性真菌症，表在性皮膚真菌症に高い治療効果が認められ[1,2,3)]，幅広く使用されている。ITCZ カプセルは酸性下で溶解して食事内容物に分散した後に吸収されるため，食直後の服薬が必須となっている。そのため，基礎疾患が重篤なために食事が十分に摂取できない患者や，H_2 ブロッカーなどの制酸薬併用患者では吸収低下が認められ，十分な血漿中薬物濃度が得られない場合があった。これらの患者に対しても安定した血漿中薬物濃度が得られる製剤の開発が望まれていた。

Cyclodextrin（CD）はドラッグデリバリーシステム用に開発された切頭円錐形の環状オリゴ糖で，疎水性の空洞と親水性の外部を有し，空洞に脂溶性の薬剤を包摂して可溶化する[4)]。ITCZ も HP-β-CD（Fig. 1）の添加により優れた抗真菌作用を維持したまま液薬化することが可能になり，内用液および注射薬が開発された。すでに，欧米では複数の臨床試験において ITCZ 内用液および ITCZ 注射薬の高い臨床効果が確認され，IDSA（Infectious Diseases Society of America：米国感染症学会）が 2004 年に発表したカンジダ症治療のガイドライン[5)]においても，好中球減少患者に対する予防投与に ITCZ 注射薬および ITCZ 内用液が，経験的治療に ITCZ 注射薬/ITCZ 内用液療法が，口腔咽頭カンジダ症の治療に ITCZ 内用液が推奨されている。

今回，本邦において ITCZ 内用液の安全性と薬物動態を検討するために，北里研究所バイオイアトリックセンターにおいて健康成人男性を対象に，1996 年 2～7 月に単回投与試験を，1996 年 9～12 月に反復投与試験を実施した。

I. 試験方法

1. 単回投与試験

1） 被験者の選定

本試験の実施に際し，試験参加を希望する健康成人男性に対して本試験の目的，方法，安全性などについて十分な説明を行い，文書により自由意思による参加の同意を得た。参加希望者のなかからスクリーニング検査（診察，生理学的検査，臨床検査）で本試験の参加に適当と判断された 32 名を被験者とした。

*東京都港区白金 5-9-1

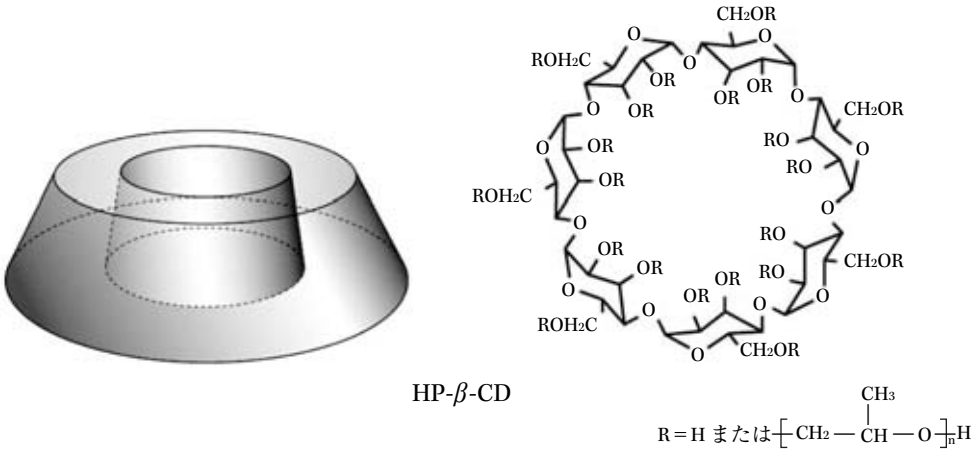


Fig. 1.　Structural formula of hydroxypropyl-β-cyclodextrin（HP-β-CD）.

2）　投与量および投与方法

本試験では，ITCZ 内用液（1 mL 中に ITCZ 10 mg および HP-β-CD 400 mg 含有）およびプラセボ（1 mL 中に HP-β-CD 400 mg のみ含有）を使用した。Step 1～4（Table 1-1）に被験者 32 名（Table 2-1）を分け，単盲検試験法により ITCZ 内用液またはプラセボを単回投与した。投与にあたっては試験薬を専用の容器にはかり入れ，口腔中に ITCZ 内用液が残らないように飲み込んだ後，水 150 mL にてすすぐようにして飲用した。

Step 1 は被験者を 2 群に分け，休薬期間を 2 週間とするクロスオーバー法にて試験薬を空腹時あるいは食直後に単回投与し，食事の影響を検討した。空腹時投与では投与 12 時間前より食事を，投与 2 時間前からは水分の摂取を控えて服用し，食直後投与は食後 30 分に服用した。いずれの場合も投与終了 4 時間後までは食事，飲水の摂取を控えた。

次に Step 2～4 で投与量を順次上げて用量相関性を検討した。Step 1 で検討した薬物動態の結果から，Step 2 以降はより高いバイオアベイラビリティが期待できる空腹状態での単回投与とした。また，投与した用量での安全性が確認されてから次の Step に進めた。また，HP-β-CD の血漿中濃度や尿中排泄についても検討した。

3）　検査・観察項目

試験スケジュール（Table 3）に従い，自覚症状，医師の診察，体重，生理学的検査（血圧，脈拍数，体温），心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）を行い，ITCZ 内用液の安全性を検討した。有害事象や臨床検査値異常が認められた場合には，試験薬との因果関係を「なし」「多分なし」「可能性あり」「多分あり」「あり」の 5 段階で判定した。また，最終投薬終了 2 週間後に事後検査を行い，臨床的異常が認められた場合には試験薬との因果関係について考察し，試験担当医師が必要と認めた場合は再検査または追加検査を行った。

4）　薬物動態および統計解析

薬物動態を検討するため，Table 3 に示す試験スケジュールに従って採血および蓄尿を行い，ITCZ，hydroxy-itraconazole（OH-ITCZ，ITCZ 未変化体と同等の活性を有する主要代謝物）および HP-β-CD の血漿中および尿中濃度を測定した。Step 2 では糞中濃度も測定した。安全性を検討する臨床検査値は 13 mL の採血で測定した。薬物動態については，ヘパリンナトリウム添加の採血管に 7 mL 採血し，4℃，3,000 回転・10 分間の遠心分離で分離した血漿を－20℃ で凍結保存した。尿および糞検体は採取後に－20℃ で凍結保存した。これらの薬物濃度を HPLC 法で測定した。

体重，生理学的検査値，臨床検査値については，平均値および標準偏差を算出した。薬物動態については，算出した薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax，$t_{1/2}$，$AUC_{0\to t}$，$AUC_{0\to\infty}$，消失速度定数など）で評価した。食事の影響は空腹時と食直後の Cmax，Tmax および AUC について比較検討した。用量相関性に関しては Cmax および $AUC_{0\to\infty}$ の回帰分析を実施して相関係数を求めた。また，必要なパラメータを回帰分析して Step 間の薬物動態を比較した。

2.　反復投与試験

1）　被験者

単回投与試験と同様に十分な説明により参加の同意を得たうえで，スクリーニング検査で適当と判断された 20 名を被験者とした。

2）　投与量および投与方法

単回投与試験と同様の ITCZ 内用液およびプラセボを使用した。Step 1，2（Table 1-2）に被験者 20 名（Table 2-2）を分け，単盲検試験法により ITCZ 内用液またはプラセボを 1 日 1 回朝食前の空腹時に，Step 1 では 10 mL を，Step 2 では 20 mL を 12 日間反復投与した。単回投与試験と同様の方法で服用し，薬物動態を検討する投与

Table 1-1. Dosage and administration（Single administration study）

Step	Drug（Dosage）	Volume	Administration	n
1	ITCZ-OS（100 mg/4 g）	10 mL	fasting or fed	6
	Placebo （4 g）	10 mL		2
2	ITCZ-OS（200 mg/8 g）	20 mL	fasting	6
	Placebo （8 g）	20 mL		2
3	ITCZ-OS（300 mg/12 g）	30 mL		6
	Placebo （12 g）	30 mL		2
4	ITCZ-OS（400 mg/16 g）	40 mL		6
	Placebo （16 g）	40 mL		2

Dosage: ITCZ-OS（Itraconazole: mg/HP-β-CD: g）or Placebo（HP-β-CD: g）

Table 1-2. Dosage and administration（Repeated administration study）

Step	Drug（Dosage）	Volume	Administration	n
1	ITCZ-OS（100 mg/4 g）	10 mL	once daily for 12 days fasting	7
	Placebo （4 g）	10 mL		3
2	ITCZ-OS（200 mg/8 g）	20 mL		7
	Placebo （8 g）	20 mL		3

Dosage: ITCZ-OS（Itraconazole: mg/HP-β-CD: g）or Placebo（HP-β-CD: g）

Table 2-1. Background characteristics（Single administration study）

Step	n	Age	Height（cm）	Weight（kg）
1	8	22.0 ± 1.3	169.8 ± 6.6	59.9 ± 6.0
2	8	21.9 ± 1.5	174.9 ± 1.2	66.1 ± 6.5
3	8	21.6 ± 1.8	172.9 ± 4.9	61.1 ± 2.5
4	8	21.8 ± 3.5	173.3 ± 7.1	64.5 ± 9.4
Total	32	21.8 ± 2.1 (20-30)	172.7 ± 5.6 (161.4-182.6)	62.9 ± 6.8 (52.3-83.8)

Mean ± S.D.（Min-Max）

Table 2-2. Background characteristics（Repeated administration study）

Step	n	Age	Height（cm）	Weight（kg）
1	10	23.2 ± 4.3	173.7 ± 5.3	61.1 ± 5.8
2	10	22.9 ± 2.4	174.6 ± 7.6	66.3 ± 9.6
Total	20	23.1 ± 3.4 (20-34)	174.1 ± 6.4 (162.4-187.3)	63.7 ± 8.2 (52.6-77.4)

Mean ± S.D.（Min-Max）

1，7，12 日目は前日の夕食後から投与 4 時間後まで，その他の投与日には起床時から投与 2 時間後まで食事，飲水の摂取を控えた。

3） 検査・観察項目

試験スケジュール（Table 4）に従い，単回投与試験と同様な検討項目で ITCZ 内用液の安全性を検討した。有害事象や臨床検査値異常の因果関係判定や事後検査に関しても，単回投与試験に準じて行った。

4） 薬物動態および統計解析

採血および尿採取を Table 4 の試験スケジュールで行い，単回投与試験と同様に分析して薬物動態を検討した。

体重，生理学的検査値，臨床検査値については，平均値および標準偏差を算出し，探索的な立場から投与前値と各検査時点の値で Paired t-test を行い，危険率 5% 未満を統計学的に有意な変化とした。薬物動態については単回投与試験と同様に行った。

II. 試 験 成 績

1. 薬物動態

1） 単回投与試験

（1） 食事の影響

ITCZ 内用液 100 mg 単回投与後の薬物動態を，食直後投与と空腹時投与で比較した。空腹時投与では食直後投与と比較して，ITCZ の最高血漿中薬剤濃度（Cmax）は 185.4 から 309.9 ng/mL に上昇し，血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\to\infty}$）は 2,537.0 から 2,842.7 ng･h/mL に，Cmax 到達時間（Tmax）は 3.3 から 1.8 時間に短縮した。一方，OH-ITCZ は Cmax が 346.4 から 539.5 ng/mL に上昇し，$AUC_{0\to\infty}$は 5,754.7 から 7,055.1 ng･h/mL に増加し，Tmax は 4.3 から 2.5 時間に短縮した（Fig. 2）。

（2） 用量相関性

ITCZ 内用液を 100～400 mg まで増量しながら空腹時単回投与し，薬物動態を検討した。いずれの投与量においても，血漿中 ITCZ 濃度は投与約 2 時間後に Cmax

Table 3.　Schedule of single administration study

	Day −1	Day 1											Day 2		Day 3		Day 4		Day 5	Follow-up[4]
		Time after start of administration																		
		−1	0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	24	36	48	60	72		96	
Administration			▲																	
Meal		↑[3]					↑				↑		↑	↑ ↑	↑	↑ ↑	↑	↑ ↑	↑	
Subjective symptom			◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶	○
Medical examination		○											○		○		○		○	○
Weight		○																	○	○
Blood pressure, pulse rate, temp		○											○		○		○		○	○
12-lead ECG		○											○							○
Laboratory tests[1]		○											○						○	○
Plasma drug concn		−1	↑ ↑ ↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑		↑	
Urinary drug concn	Free time		⌊―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	
Fecal drug concn[2]	Free time		⌊―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	

[1] Hematology: WBC, WBC differential, RBC, hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), platelet count
Blood biochemistry: glucose, total protein, albumin, A/G, triglyceride, total cholesterol, Cr, BUN, uric acid, total bilirubin, direct bilirubin, GOT, GPT, guanase, lactate dehydrogenase, γ-GTP, ALP, leucine amino peptitase, creatine kinase, amylase, Na, K, Cl, C-reactive protein
Urinalysis: specific gravity, sediment, protein, glucose, urobilinogen, bilirubin, pH, occult blood, ketone body
[2] Step 2 only
[3] Step 1: fed group have breakfast at 8: 30
[4] 1 week after administration

に達し，$t_{1/2}$ は約 24〜29 時間で血漿中から消失した。Cmax および $AUC_{0\to\infty}$ は投与量の増大に伴い，それぞれ 309.9 から 1,162.5 ng/mL および 2,842.7 から 16,287.7 ng･h/mL に増加した（Fig. 3）。一方，血漿中 OH-ITCZ 濃度は投与後 2.5〜3.7 時間で Cmax に達し，$t_{1/2}$ 約 8〜11 時間で血漿中から消失した。Cmax および $AUC_{0\to\infty}$ は投与量の増大に伴い，それぞれ 539.5 から 1,479.6 ng/mL および 7,055.1 から 44,024.3 ng･h/mL に増加した。ITCZ および OH-ITCZ の Cmax および $AUC_{0\to\infty}$ の用量相関性について回帰分析で検討したところ，OH-ITCZ の Cmax において有意差（$p=0.0071$）が認められたが，その他の薬物動態パラメータには有意差が認められなかった（$p=0.1840$〜0.5034）。また，相関については決定係数（r^2）が 0.7212 以上であり，有意差はいずれのパラメータも $p<0.0001$ であった。

（3）　排泄

単回投与試験での 96 時間までの累積尿中排泄率は，ITCZ が定量下限（1.0 μg/mL）未満〜0.001%，OH-ITCZ が 0.01〜0.04% であった。また，ITCZ 内用液 200 mg を空腹時に投与した時の 96 時間までの累積糞中排泄率は，ITCZ が 3.62%，OH-ITCZ が 4.64% であった。

（4）　HP-β-CD の動態

単回投与試験では，HP-β-CD 未変化体の血漿中濃度はいずれの時点も定量下限（1.0 μg/mL）未満であった。投与後 96 時間までの HP-β-CD 未変化体の累積尿中排泄率は投与量の 0.29〜0.42% と低値であった。ITCZ 内用液 200 mg 投与時の 96 時間までの HP-β-CD 未変化体の糞中排泄率は投与量の約 50% であった。

2）　反復投与試験

（1）　蓄積性

ITCZ 内用液 100 mg または 200 mg を空腹時に 12 日間反復投与すると，投与回数とともに ITCZ および OH-ITCZ の血漿中トラフ濃度は上昇した。平均トラフ濃度をみると，ITCZ 内用液 100 mg 投与時には 4 日目に 133.4 ng/mL および 421.3 ng/mL，8 日目に 279.5 ng/mL および 768.5 ng/mL に達し，9 日目にはほぼ定常状態に達した。また，ITCZ 内用液 200 mg 投与時には 4 日目に 349.4 ng/mL および 989.9 ng/mL，8 日目に 765.3 ng/mL および 1,860.8 ng/mL に達し，12 日目には定常状態に達していると考えられた（Fig. 4）。また，ITCZ 内用液最終投与後（12 日目）における $AUC_{0\sim24}$ を投与量間で比較すると，200 mg 投与時には 100 mg 投与時に比べて ITCZ は約 2.5 倍，OH-ITCZ は約 2.3 倍高く，用量比を上回っていた。ITCZ の $t_{1/2}$ は 100 mg 投与時には反復投与時（平均 28.1 時間）と単回投与時（平均 24.1 時間）はほぼ等しかったが，200 mg 投与時には反復投与時（平均 39.0 時間）は単回投与時（平均 26.3 時間）に比べて延長が認められた。OH-ITCZ の $t_{1/2}$ は 100 mg 投与時，200 mg 投与時ともに反復投与時（平均 19.0 時間，平均 37.6 時間）は単回投与時（平均 7.7 時間，平均 8.3 時間）に比

Table 4. Schedule of repeated administration study

	Day −1	Day 1											Day 2-6							Day 7											
		Time after start of administration																													
	−22	−19	−2	−1	0	1	2	3	4	6	8	10	12	−2	−1	0	2	5	10	12	−2	−1	0	1	2	3	4	6	8	10	12
Administration					▲											▲							▲								
Meal		↑							↑			↑					↑	↑	↑								↑			↑	
Subjective symptom					◀	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	▶
Medical examination				○											○							○									
Weight			○																		○										
Blood pressure, pulse rate, temp			○											○							○										
12-lead ECG				○											○							○									
Laboratory tests[1]	○			○											○[2]								○								
Plasma drug concn					↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑			↑							↑		↑	↑	↑	↑	↑		↑
Urinary drug concn			−12-0			0-12								12-24			0-24[3]														

	Day 8-11							Day 12											Day 13					Day 14		Day 16	Day 19	Day 26
	Time after start of administration																											
	−2	−1	0	2	5	10	12	−2	−1	0	1	2	3	4	6	8	10	12	23	24	28	34	36	47	48	96	168	336
Administration			▲							▲																		
Meal				↑	↑	↑								↑			↑			↑	↑	↑			↑			
Subjective symptom	◀	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	▶			
Medical examination		○							○											○					○	○	○	○
Weight																			○					○		○	○	○
Blood pressure, pulse rate, temp	○							○											○					○		○	○	○
12-lead ECG		○[4]																		○						○		○
Laboratory tests		○[4]																		○						○		○
Plasma drug concn		↑							↑		↑	↑	↑	↑	↑		↑			↑			↑		↑	↑	↑	↑
Urinary drug concn	12-24				0-12						0-24								12-24			24-48						

1) Hematology: WBC, WBC differential, RBC, hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), platelet count
Blood chemistry: glucose, total protein, albumin, A/G, triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol, Phospholipid, Cr, BUN, uric acid, total bilirubin, direct bilirubin, GOT, GPT, guanase, lactate dehydrogenase, γ-GTP, ALP, leucine amino peptitase, creatine kinase, amylase, Na, K, Cl, C-reactive protein
Urinalysis: specific gravity, sediment, protein, glucose, urobilinogen, bilirubin, pH, occult blood, ketone body
2) Day 3 only
3) Day 6: 0-12, 12-24
4) Day 10 only

べて延長した。

(2) 排泄

反復投与試験で最終投与後48時間までの累積尿中排泄率は，ITCZが各々0.001%，0.001%で，OH-ITCZが各々0.053%，0.023%であり，ITCZおよびOH-ITCZは尿中にほとんど排泄されなかった。

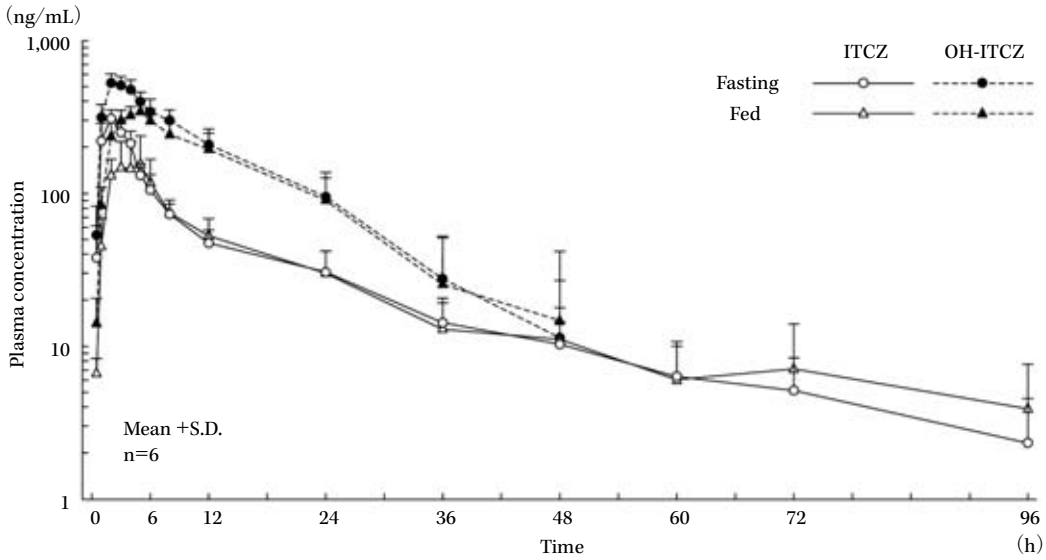
(3) HP-β-CDの動態

反復投与試験では，HP-β-CD未変化体の血漿中濃度はいずれの測定時点も定量下限（1.0 μg/mL）未満であった。また，最終投与後48時間までのHP-β-CD未変化体の累積尿中排泄率は，投与量の0.4 g未満と微量であった。

2. 安全性

1) 単回投与試験

本試験中に認められた有害事象をTable 5に示す。ITCZ内用液投与例では，軟便2例，そう痒症およびそう痒性皮疹2例，下痢1例，悪心および軟便1例が認められたが，いずれも軽度で臨床上特に問題とはならなかった。ITCZ内用液との因果関係は，Step 1（ITCZ 100 mg/HP-β-CD 4 g）で食直後に投与した時に軟便およびStep 4（ITCZ 400 mg/HP-β-CD 16 g）の悪心が「多分なし」，Step 2（ITCZ 200 mg/HP-β-CD 8 g），Step 3（ITCZ 300 mg/HP-β-CD 12 g）のそう痒症，そう痒性皮疹，Step 4（ITCZ 400 mg/HP-β-CD 16 g）の軟便，下痢が「可能性



		Cmax(ng/mL)	Tmax(h)	$t_{1/2}$(h)	AUCinf(ng・h/mL)
Fasting (n=6)	ITCZ	309.9±43.8	1.8±0.4	24.1±9.6	2,842.7± 703.3
	OH-ITCZ	539.5±67.5	2.5±0.8	7.7±1.8	7,055.1±1,718.2
Fed (n=6)	ITCZ	185.4±66.2	3.3±1.4	22.8±7.7	2,537.0±1,039.0
	OH-ITCZ	346.4±60.0	4.3±1.2	7.5±1.6	5,754.7±2,086.2

Mean±S. D.

Fig. 2.　Effect of food on plasma concentration after administration of single dose (ITCZ 100 mg) of Itraconazole oral solution.

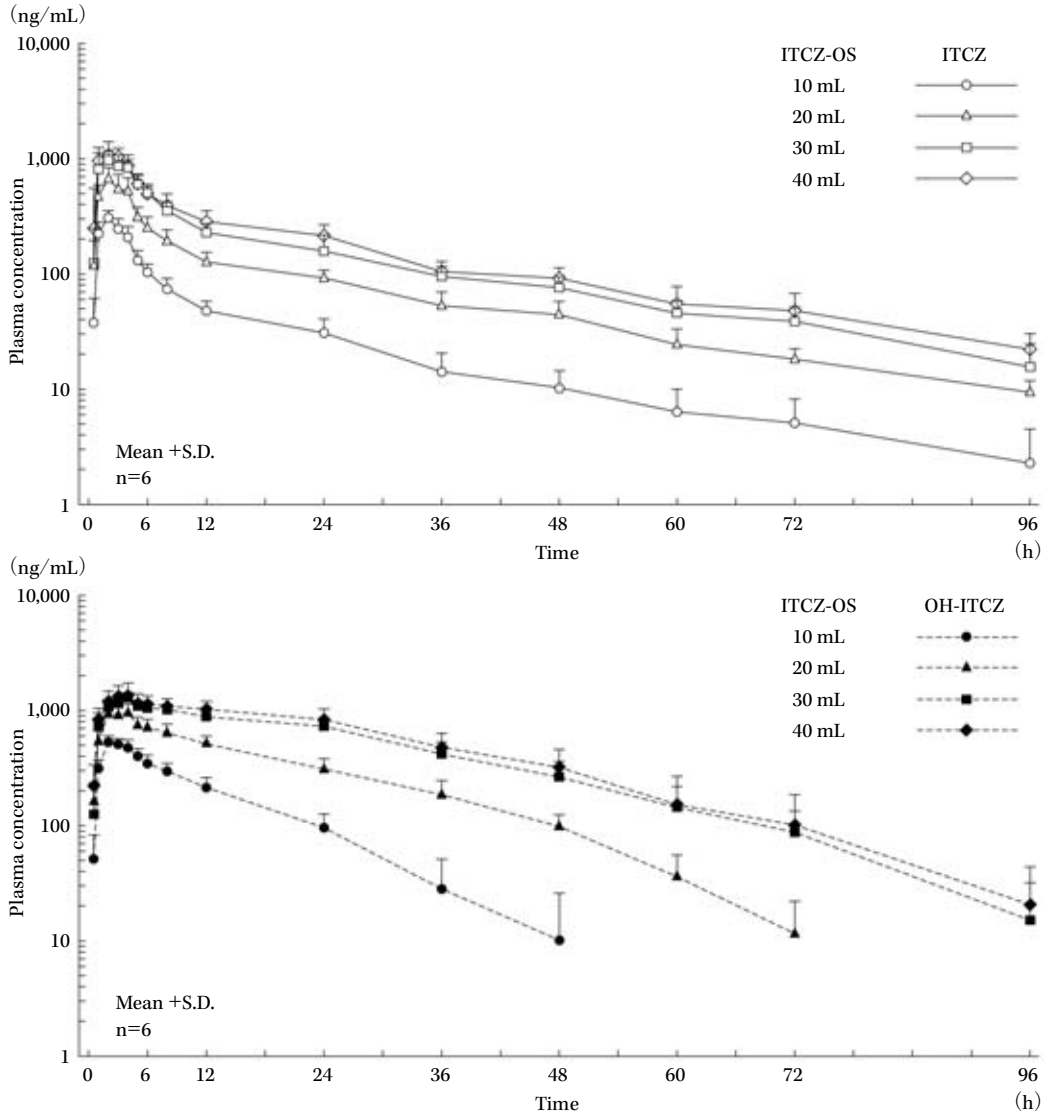
あり」と判断された。また，臨床検査では，Step 4（400 mg/HP-β-CD 16 g）で血中ビリルビン増加および抱合ビリルビン増加が 1 例に認められたが，軽度で ITCZ 内用液との因果関係は「多分なし」と判断された。

プラセボ（HP-β-CD 溶液）投与例では，Step 4（HP-β-CD 16 g）で軟便が 1 例認められたが軽度で，HP-β-CD 溶液との因果関係は「可能性あり」と判断された。臨床検査値の異常変動は認められなかった。なお，生理学的な検査では，いずれの試験薬投与においても臨床上問題となる所見は認められなかった。

2）　反復投与試験

本試験中に認められた有害事象を Table 6 に示す。ITCZ 内用液投与例では，Step 1（ITCZ 100 mg/HP-β-CD 4 g）反復投与時には有害事象は認められず，Step 2（ITCZ 200 mg/HP-β-CD 8 g）反復投与時には，軟便が 2 例，頭痛 1 例が認められたが，いずれも軽度で臨床上特に問題とはならなかった。ITCZ 内用液との因果関係は軟便 2 例は「可能性あり」と判断されたが，頭痛については同一被験者に 2 回認められており，1 回目の頭痛は「可能性あり」，2 回目の頭痛は「多分なし」と判断された。1 回目の頭痛は投与後数時間後に，2 回目は最終投与後 1 日以上経過してから発現していることや，本被験者は普段から頭痛を発現しやすいことから判断された。臨床検査では Step 1（ITCZ 100 mg/HP-β-CD 4 g）で尿中白血球陽性が 1 例，Step 2（ITCZ 200 mg/HP-β-CD 8 g）で血中コレステロール増加が 1 例に認められ，ITCZ 内用液との因果関係は尿中白血球陽性が「なし」，血中コレステロール減少が「多分なし」と判断された。

プラセボ（HP-β-CD 溶液）投与例では，Step 1（HP-β-CD 4 g）反復投与時で，軟便，腹部不快感，肋間筋痛，筋痛を併発した 1 例が認められ，Step 2（ITCZ 200 mg/HP-β-CD 8 g）反復投与時には，乳房圧痛 1 例，鼻咽頭炎 1 例が認められたが，いずれも軽度で臨床上特に問題とはならなかった。HP-β-CD 溶液との因果関係は，Step 1 の肋間筋痛，筋痛，Step 2 の鼻咽頭炎が「なし」と判断され，Step 2 の乳房圧痛が「多分なし」，Step 1 の軟便，腹部不快感が「可能性あり」と判断された。乳房圧痛については追加測定したプロラクチン値に異常を認めなかったため，因果関係は「多分なし」と判断された。肋間筋痛と筋痛については，急激な運動のために生じたものと考えられ，「なし」と判断された。鼻咽頭炎は最終投与 1 週間後に発現しており，感冒によると考えられることから「なし」と判断された。臨床検査では，Step 1 で尿中白血球陽性が 1 例認められたが臨床上特に問題になるものでなく，HP-β-CD 溶液との因果関係は「なし」と判断された。なお，生理学的な検査では，いずれの試験薬投与においても臨床上問題となる所見は認められなかった。



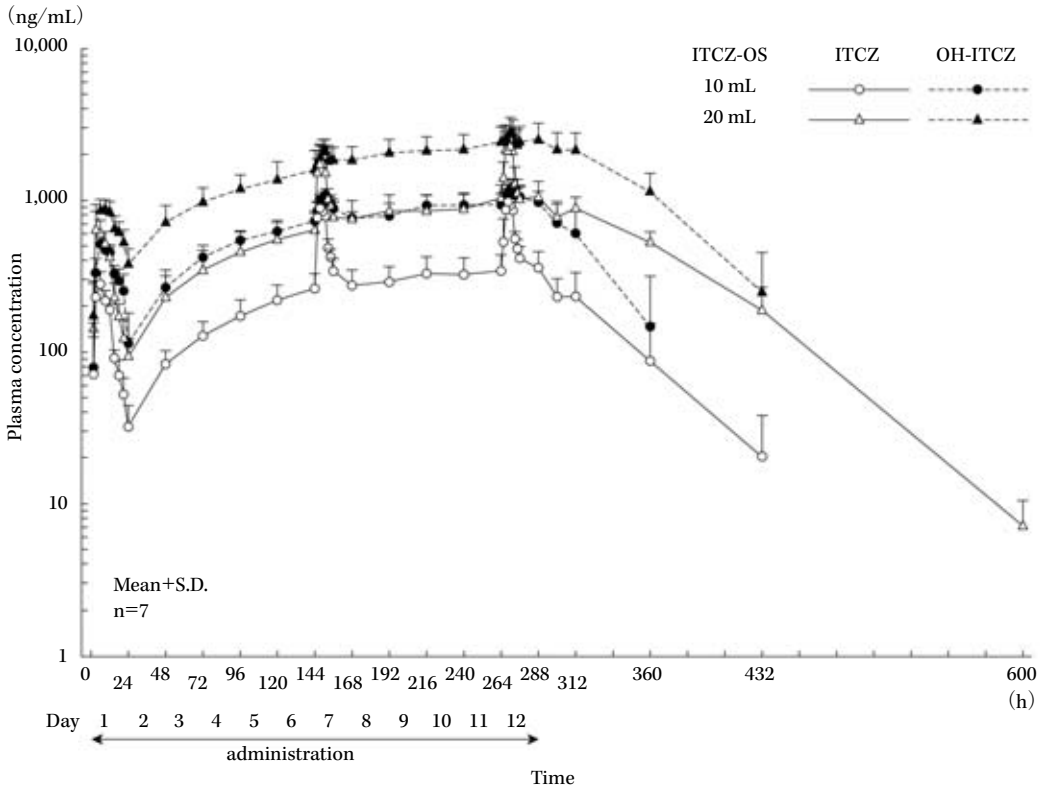
ITCZ-OS		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUCinf (ng·h/mL)
10 mL (n=6)	ITCZ	309.9± 43.8	1.8±0.4	24.1± 9.6	2,842.7± 703.3
	OH-ITCZ	539.5± 67.5	2.5±0.8	7.7± 1.8	7,055.1± 1,718.2
20 mL (n=6)	ITCZ	688.3±163.8	2.2±0.4	26.3± 5.2	7,914.3± 1,874.7
	OH-ITCZ	1,002.3±203.1	3.0±1.1	8.3± 1.4	19,073.7± 3,732.6
30 mL (n=6)	ITCZ	1,076.7±206.0	2.3±1.4	24.1± 6.7	13,924.4± 2,476.9
	OH-ITCZ	1,364.1±119.0	3.7±1.0	11.2± 2.3	38,463.1± 7,214.9
40 mL (n=6)	ITCZ	1,162.5±314.0	1.8±0.4	29.4±12.2	16,287.7± 4,434.4
	OH-ITCZ	1,479.6±288.3	3.3±0.5	10.9± 2.0	44,024.3±12,899.0

Mean±S. D.

Fig. 3. Plasma concentration after administration of single dose of Itraconazole oral solution.

III. 考　　察

ITCZの抗真菌活性は広範囲にわたり，代謝物のOH-ITCZも未変化体と同様に真菌に対するMICが低く，本邦でもカプセル薬（イトリゾール®カプセル50）が深在性真菌症，表在性皮膚真菌症の治療に広く使用されている。ITCZは皮膚，爪，肺および女性生殖器などの真菌感染しやすい組織に広範囲に分布し[6]，組織蛋白と強く結合するために血漿中濃度が低下しても組織内濃度は高いまま維持されるため，高い治療効果が得られると考えられている。しかし，カプセル薬は胃酸分泌される食直後投与が必要で，またH_2ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬などの併用によっても吸収に影響を受ける。真菌感染症例には基礎疾患が重篤で食事摂取が困難な患者や，口腔内病変や高齢のために嚥下障害を有するとカプセル薬など



ITCZ-OS			Cmax(ng/mL)	Tmax(h)	$t_{1/2}$(h)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng・h/mL)
after 7 days	10 mL (n=6)	ITCZ	937.4±152.9	2.0±0.8		10,523.4± 1,793.2
		OH-ITCZ	1,123.4±133.1	4.0±0.0		21,574.2± 3,133.7
	20 mL (n=6)	ITCZ	1,869.9±240.5	1.9±0.7		23,562.1± 5,108.7
		OH-ITCZ	2,132.0±431.9	3.6±0.5		45,343.6± 9,927.4
after 12 days	10 mL (n=6)	ITCZ	1,028.0± 98.8	1.9±0.7	28.1±10.4	12,248.3± 2,076.0
		OH-ITCZ	1,298.1±186.1	3.6±0.5	19.0± 8.2	25,998.9± 4,665.1
	20 mL (n=6)	ITCZ	2,503.7±537.1	2.1±1.1	39.0± 5.6	31,169.1± 7,527.8
		OH-ITCZ	2,851.7±692.6	3.0±1.0	37.6±12.1	59,652.5±14,939.6

Mean±S. D.

Fig. 4.　Plasma concentration 12 days after administration of Itraconazole oral solution.

Table 5.　Adverse events finding in single administration study

Step	Drug	Adverse events	Grade	Relation of drug
1	ITCZ-OS (Fed)	Softened feces	Mild	Probably none
2	ITCZ-OS 20 mL	Rash, Itch	Mild	Possibility
3	ITCZ-OS 30 mL	Rash, Itch	Mild	Possibility
4	Placebo	Softened feces	Mild	Possibility
	ITCZ-OS 40 mL	Softened feces	Mild	Possibility
		Nausea Softened feces	Mild	Probably none Possibility
		Diarrhea	Mild	Possibility
		Total-bilirubin ↑ Direct-bilirubin ↑	Mild	Probably none

Table 6. Adverse events finding in repeated administration study

Step	Drug	Adverse events	Grade	Relation of drug
1	ITCZ-OS 10 mL	Sediment-WBC ↑	Mild	none
	Placebo	Abdominal displeasure	Mild	Possibility
		Softened feces	Mild	Possibility
		Myalgia	Mild	none
		Intercostal tenderness	Mild	none
		Sediment-WBC ↑	Mild	none
2	ITCZ-OS 20 mL	Softened feces	Mild	Possibility
		Softened feces	Mild	Possibility
		Headache	Mild	Possibility
		Headache	Mild	Probably none
		Total-Cholesterol ↑	Mild	Probably none
	Placebo	Right mammary tenderness	Mild	Probably none
		Pharyngalgia	Mild	none
		Cough	Mild	none
		Pharyngeal redness	Mild	none

Table 7. Pharmacokinetics of Itraconazole oral solution vs. capsules in healthy volunteers after administration of single dose (ITCZ 100 mg)

			Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC[1] (ng・h/mL)
ITCZ-OS (n=6)	fasting	ITCZ	309.9 ± 43.8	1.8 ± 0.4	24.1 ± 9.6	2,842.7 ± 703.3
		OH-ITCZ	539.5 ± 67.5	2.5 ± 0.8	7.7 ± 1.8	7,055.1 ± 1,718.2
	fed	ITCZ	185.4 ± 66.2	3.3 ± 1.4	22.8 ± 7.7	2,537.0 ± 1,039.0
		OH-ITCZ	346.4 ± 60.0	4.3 ± 1.2	7.5 ± 1.6	5,754.7 ± 2,086.2
ITCZ-Cap (n=5)	fasting	ITCZ	53.2 ± 24.5	3.6 ± 0.9	32.8 ± 7.8	1,326 ± 573
		OH-ITCZ	148.4 ± 60.4	3.6 ± 0.9	9.5 ± 3.0	2,268 ± 1,248
	fed	ITCZ	132.2 ± 80.7	4.8 ± 1.8	24.9 ± 7.7	2,221 ± 1,141
		OH-ITCZ	267.4 ± 71.4	6.0 ± 1.4	17.4 ± 11.2	6,772 ± 3,221

[1] ITCZ-OS: AUCinf, ITCZ-Cap: $AUC_{0\text{-}23}$ Mean ± S.D.

Table 8. Pharmacokinetics of Itraconazole oral solution vs. capsules in healthy volunteers (after 7 or 8 days administration of ITCZ 100 mg/day)

		Cmax (ng/mL)	AUC[1] (ng・h/mL)	Tmax (h)
ITCZ-OS	7 days	937.4 ± 152.9	10,523 ± 1,793	2.0 ± 0.8
ITCZ-Cap	8 days	333.1 ± 86.2	4,318 ± 1,290	4.3 ± 0.8
ITCZ-OS/ITCZ-Cap		2.8	2.4	

[1] ITCZ-OS: $AUC_{0\text{-}24}$, ITCZ-Cap: $AUC_{0\text{-}23}$ Mean ± S.D.

の固形製剤が服用しにくい患者が存在する。そこで，服用しやすく，食事や併用薬に関係なく安定した血中薬物濃度が得られる製剤が望まれ，溶解補助薬の HP-β-CD により ITCZ を可溶化した内用液が開発された。

今回，本邦でも日本人の健康成人男性を対象に ITCZ 内用液の第 I 相臨床試験が実施され，安全性と薬物動態が検討された。まず，ITCZ 内用液の薬物動態に対する食事の影響を検討した。ITCZ 内用液（100 mg）を空腹時投与すると食直後投与に比べて，血漿中 ITCZ および OH-ITCZ の Cmax や $AUC_{0\to\infty}$は高くなり食事の影響を認めた。海外の薬物動態試験でも，血漿中 ITCZ の Cmax や $AUC_{0\to\infty}$の上昇を示している[7]。これらの結果より，ITCZ 内用液を空腹時に投与した時のバイオアベイラビリティは食直後投与に比べて高いことが明らかとなった。

ITCZ 内用液の薬物動態を ITCZ カプセルと比較するため，ITCZ カプセル 100 mg を健康成人に単回投与[8]した結果や ITCZ カプセル 100 mg を食直後に 8 日間反復投与[8]した結果と，今回の試験結果を比較した（Tables 7，8）。単回投与および反復投与ともに，ITCZ 内用液を

Table 9.　Trough plasma concentration 12 days after administration of Itraconazole oral solution

ITCZ-OS	Day	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
100 mg	ITCZ	32.4 ± 12.6	83.3 ± 24.4	133.4 ± 34.1	177.9 ± 49.0	219.1 ± 64.7	264.4 ± 69.8	279.5 ± 84.4	289.1 ± 84.5	328.9 ± 89.9	326.2 ± 90.3	345.5 ± 95.2	367.5 ± 101.8
	OH-ITCZ	119.5 ± 65.5	277.3 ± 71.0	421.3 ± 79.9	539.0 ± 94.9	622.9 ± 122.3	730.2 ± 131.2	768.5 ± 176.5	790.5 ± 185.7	915.7 ± 186.4	921.1 ± 208.1	928.3 ± 213.7	977.8 ± 219.1

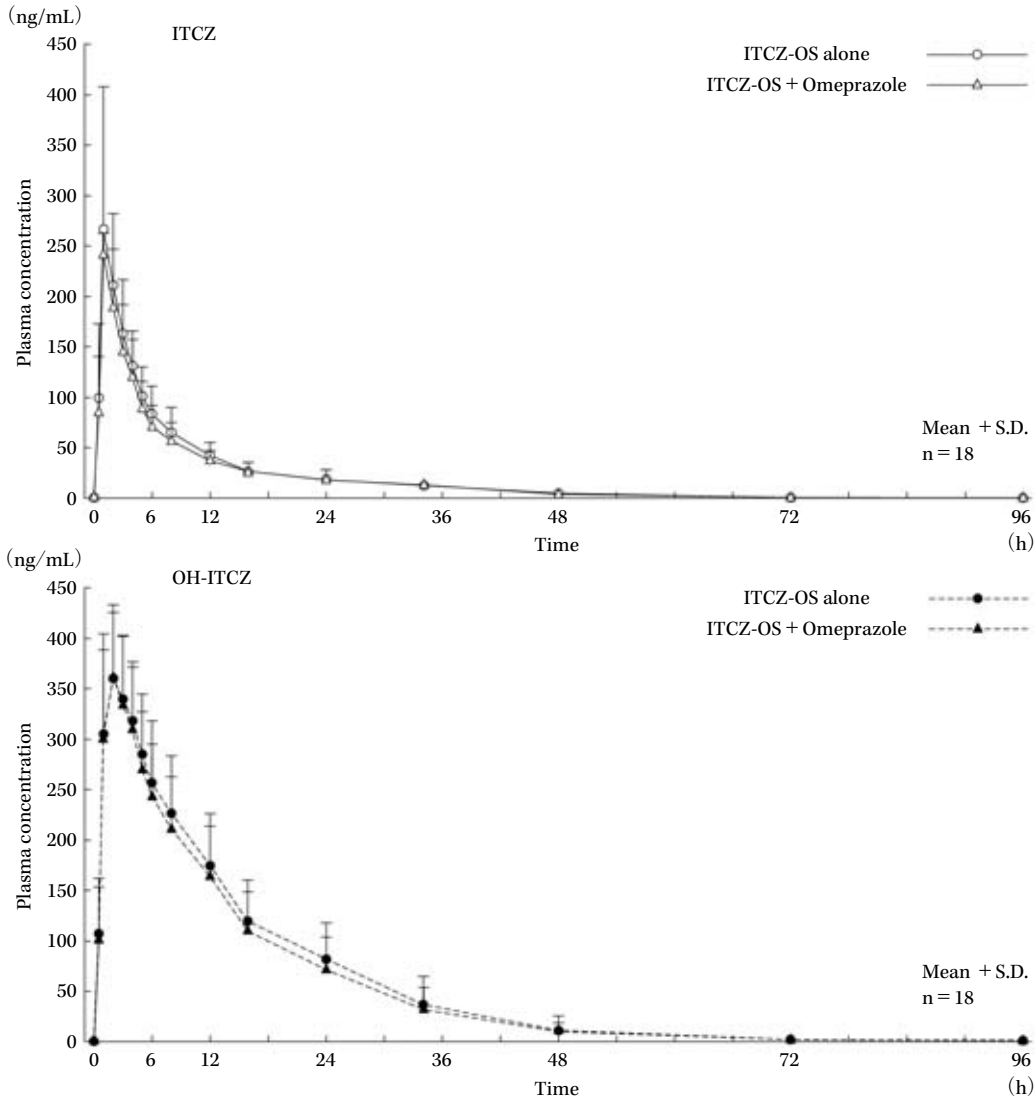
ITCZ-OS	Day	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
200 mg	ITCZ	94.2 ± 35.3	232.5 ± 84.9	349.4 ± 118.8	460.2 ± 142.5	553.4 ± 162.3	633.6 ± 189.6	765.3 ± 235.3	854.7 ± 258.0	854.7 ± 274.8	877.9 ± 204.7	1,042.4 ± 283.6	1,088.2 ± 321.0
	OH-ITCZ	388.8 ± 96.3	713.0 ± 200.9	989.9 ± 286.9	1,245.8 ± 315.5	1,461.4 ± 372.4	1,686.2 ± 453.8	1,860.8 ± 439.6	2,023.8 ± 526.3	2,102.8 ± 566.7	2,187.4 ± 543.2	2,420.4 ± 644.2	2,507.6 ± 718.2

空腹時に投与するとITCZカプセルを食直後に投与した時に比べてCmaxやAUCは高く，相対的バイオアベイラビリティが1.3～2.8倍上昇することが示唆された。海外においても，ITCZカプセル食後投与時と比較したITCZ内用液の相対的バイオアベイラビリティは，食後投与では35～37%高く，空腹時投与では60%高いと報告されている[9]。また，単回および反復投与時ともにITCZ内用液のTmaxはカプセル薬よりも早い。ITCZ内用液はITCZが可溶化されているため胃における製剤の崩壊および溶出過程が必要ないため，腸管からの吸収が早くて良好なものとなって血漿中ITCZ濃度は急速に上昇するものと推察された。また，急速に血漿中ITCZ濃度が上昇するために初回通過効果が一時的に飽和状態になることもあり，Cmaxが高くなると考えられている[10]。

次に，ITCZ内用液を空腹時投与した時の薬物動態を検討した。ITCZ内用液100～400 mgを単回投与すると，投与量増加に伴ってITCZ，OH-ITCZのCmaxおよび$AUC_{0\to\infty}$は増加して良好な用量相関性があると考えられた。Tmax，$t_{1/2}$には投与量による大きな影響はなかった。反復投与では，投与回数を重ねるとともにITCZおよびOH-ITCZの血漿中トラフ濃度は上昇し（Table 9），100 mg投与時には投与9日目に，200 mg投与時には投与12日目に定常状態に達すると考えられた。反復投与試験では最終投与（12日目）時の$AUC_{0\sim24}$は，ITCZ，OH-ITCZともに用量比を上回る高い値を示した（Fig. 4）。1997年，NCCLS（National Committee for Clinical laboratory Standards：米国臨床検査標準委員会）は，口腔咽頭カンジダ症のAIDS患者における検討からITCZのクリニカルブレークポイントとして血漿中ITCZ濃度が0.5 μg/mLと報告している[11]。今回の試験での平均Cmaxは，200 mg単回投与では0.69 μg/mL，200 mg反復投与初日では0.74 μg/mLであり，クリニカルブレークポイントである0.5 μg/mLを上回っていた。また，ITCZとOH-ITCZの$t_{1/2}$は100 mg投与時のITCZを除いて延長が認められ，肝代謝の飽和に起因すると推測される非線形の薬物動態を示した。尿中へのITCZおよびOH-ITCZの排泄は，単回または反復投与時ともにほとんど認められなかった。次にITCZ内用液に含まれるHP-β-CDの薬物動態を検討した。単回または反復投与した時のいずれの測定時点でも血漿中にHP-β-CDは測定されず，投与96時間後までの累積尿中HP-β-CD排泄率も低値であったことから，ITCZ内用液を投与してもHP-β-CDは未変化体としてほとんど吸収されないことが示唆された。また，HP-β-CD未変化体の糞中排泄率は投与量の約50%であり，残りのHP-β-CDは腸内細菌酵素により分解され，分解物が糞中排泄あるいは吸収されたものと考えられた[12]。

プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾール併用がITCZ内用液の薬物動態に及ぼす影響については，外国人健康成人を対象にした検討が行われている。オメプラゾール20 mgを1日1回空腹時に4日間投与し，4日目の投与15分後にITCZ内用液（100 mg）を併用した時の薬物動態が，ITCZ内用液の単独投与時と比較された（Fig. 5）。その結果，ITCZカプセル薬と異なり，ITCZ内用液はオメプラゾール併用により薬物動態に影響を受けないことが明らかになっている[13]。H_2ブロッカー併用時の影響は検討されていないが，ITCZ内用液の吸収が胃酸分泌抑制効果が高いプロトンポンプ阻害薬によっても影響を受けなかったことから，H_2ブロッカー併用時にも吸収に影響はないものと考えられる。

ITCZ内用液との因果関係が否定されなかった有害事象は，単回投与試験ではITCZ内用液投与例で軟便2例，そう痒症およびそう痒性皮疹2例，下痢1例，悪心および軟便1例，血中ビリルビン増加および抱合ビリルビンの増加が1例認められ，プラセボ（HP-β-CD溶液）投与例で軟便が1例認められた。反復投与試験ではITCZ内用液投与例で軟便が2例，頭痛1例，血中コレステロール増加1例が，プラセボ（HP-β-CD溶液）投与例では軟便および腹部不快感1例，乳房圧痛1例が認められた。これらの症例は，単回投与，反復投与ともに軽度で臨床上特に問題とはならなかったことから，ITCZ内用液400 mgまでの単回投与および200 mgの12日間反復投与において安全性に問題ないことが確認された。また，単回



		Cmax（ng/mL）	Tmax（h）	$t_{1/2}$（h）	AUC（ng・h/mL）
ITCZ-OS alone（n=18）	ITCZ	287.1 ± 123.4	1.3 ± 0.5	19.4 ± 6.9	2,215 ± 885
	OH-ITCZ	374.9 ± 61.1	1.8 ± 0.5	8.9 ± 2.7	5,531 ± 1,830
ITCZ-OS + Omeprazole（n=18）	ITCZ	246.3 ± 91.0	1.3 ± 0.5	19.2 ± 6.0	1,979 ± 643
	OH-ITCZ	372.9 ± 76.1	2.2 ± 1.0	8.4 ± 2.0	5,154 ± 1,409

Janssen Pharmaceutica data　　Mean ± S. D.

Fig. 5.　Effect of Omeprazole on plasma concentration of Itraconazole oral solution.

投与および反復投与の双方で軟便が有害事象として認められたが，ITCZ内用液の投与例だけでなくHP-β-CD溶液の投与例でも出現していることから，HP-β-CDに起因する可能性が高いと考えられている。

今回の試験で，脂溶性のITCZを溶解補助薬（HP-β-CD）の添加により可溶化したITCZ内用液は，カプセル薬に比べてITCZの吸収率やバイオアベイラビリティが高いことが示された。ITCZ内用液は，食事の有無にかかわらずバイオアベイラビリティが高く，H_2ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬を併用しても吸収に影響を受けず，液薬のため固形薬を嚥下しにくい例にも服用しやすいという特徴を有する薬剤である。今回の試験では，HP-β-CDに起因すると思われる軟便が認められたが，軽度で臨床上問題となるものではなかった。ITCZ内用液は優れた効果を有するITCZの吸収性を改善/安定化させた製剤であり，深在性真菌症の治療および予防に有用と考える。

文　　献

1）Itraconazole内科領域研究版：新経口抗真菌剤Itraconazoleの深在性真菌症に対する臨床的試験成績。基礎と臨床 1991; 25: 585-616
2）Itraconazole内科領域研究版：内科領域における口

腔カンジダ症に対する新経口抗真菌剤 Itraconazole の臨床的検討。基礎と臨床 1991; 25: 618-25
3) 渡辺晋一，小川秀興，西川武二，東　禹彦，西本勝太郎，香川三郎：趾爪白癬患者におけるランダム化二重盲検並行群間比較試験によるイトラコナゾール（ITCZ）パルス療法至適用量・サイクル試験―1 年間のフォローアップを含めて―。日本皮膚科学会雑誌 2004; 114: 55-72
4) Hoestetler J S, Hanson L H, and Stevens D A: Effects of cyclodextrin on the pharmacology of antifungal oral azoles. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 477-80
5) Pappas P G, Rex J H, Sobel J D, Filler S G, Dismukes W E, Walsh T J, et al: Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38: 161-89
6) Heykants J, Van Peer A, Van de Velde V, Van Rooy P, Meuldermans W, Lavrijsan K, et al: The clinical pharmacokinetics of itraconazole: an overview. Mycoses 1989; 32: 67-87
7) Van de Velde V J S, Van Peer A P, Heykants J J P, Woestenborghs R J, Van Rooy P, De Beule K L, et al: Effect of food on the pharmacokinetics of a new hydroxypropyl-β-cyclodextrin formulation of Itraconazole. Pharmacotherapy 1996; 16: 424-8
8) 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）―健康人における経口単回および連続投与後の薬物動態の検討―。基礎と臨床 1991; 25: 397-407
9) Prentice A G and Donnelly P: Oral antifungals as prophylaxis in haematological malignancy. Blood Reviews 2001; 15: 1-8
10) Willems L, Van der Geet R, and de Beule K: Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Clin Pharm Ther 2001; 26: 159-69
11) Rex J H, Pfaller M A, Galgiani J N, Bartlett M S, Espinal-Ingroff A, Ghannoum M A, et al: Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of *in vitro-in vivo* correlation data for fluconazole, itraconazole and candida infections. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. Clinical Infections Diseases 1997; 24: 235-47
12) Stevens D A: Itraconazole in cyclodextrin solution. Pharmacotherapy 1999; 19: 603-11
13) Levron J C, Le Moing J P, Chewetzoff E, Groen K: Study of the effect of omeprazole on the bioavailability of a single administration of itraconazole oral solution. （clinical research report）unpublished 1996

Single- and multiple-dose pharmacokinetics of Itraconazole oral solution in healthy men

Munetetsu Tei[1], Miki Yamamoto[1], Koichi Inoue[2] and Shinichi Torii[2]

[1]Bio-iatric Center, Kitasato Institute, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo, Japan
[2]Clinical Pharmacology Dept., Janssen Pharmaceutical K.K.

Itraconazole (ITCZ) has broad-spectrum antifungal activity, and ITCZ capsules have already been used for systemic and superficial fungal infections. A new formulation of ITCZ, an oral solution, has recently been developed. ITCZ is combined with hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD), a vehicle that improves the solubility of ITCZ.

The pharmacokinetics of the ITCZ oral solution were examined both in single and repeated administration in healthy men. The effect of food intake in the single administration of ITCZ oral solution 100 mg was evaluated when ITCZ oral solution was administered under fasting or under fed conditions. The Cmax of the fasting group is 1.7-fold higher than the fed group, and the area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity ($AUC_{0\to\infty}$) of the fasting group is 1.1-fold higher than the fed group. In single administration studies of ITCZ oral solution of 100, 200, 300, and 400 mg under fasting condition, Cmax and $AUC_{0\to\infty}$ of ITCZ and hydroxy-itraconazole (OH-ITCZ: active metabolite) increased dose-dependently and there was no difference between dosage groups both in the time to reach Cmax (Tmax) and the terminal half-life ($t_{1/2}$). In repeated administration studies, no significant drug accumulation was observed. The trough plasma concentration of ITCZ and OH-ITCZ in repeated administration of ITCZ oral solution 100 mg stabilized by day 9, and in repeated administration of 200 mg, stabilization is reached by day 12. With ITCZ oral solution, mild softened feces are observed, but they are probably due to the side effect of HP-β-CD. ITCZ oral solution is well tolerated by healthy men. From the results, it is also clear that the plasma concentration of ITCZ increased faster and Cmax is higher with ITCZ oral solution than capsules, and the absorption of ITCZ oral solution is regular.