

## 【原著・臨床】

## 口腔カンジダ症に対する itraconazole 内用液とカプセル薬による治療効果の比較

山口 英世<sup>1)</sup>・榎本 昭二<sup>2)</sup>・賀来 満夫<sup>3)</sup>・坂巻 壽<sup>4)</sup>・田中 廣一<sup>5)</sup>・吉田 稔<sup>6)</sup><sup>1)</sup>帝京大学医真菌研究センター\*<sup>2)</sup>東京医科歯科大学<sup>3)</sup>東北大学医学部附属病院中央検査部<sup>4)</sup>東京都立駒込病院血液内科<sup>5)</sup>医療法人社団清陽会御殿場高原病院感染症対策センター<sup>6)</sup>帝京大学医学部附属溝口病院第4内科

(平成18年6月1日受付・平成18年8月23日受理)

Itraconazole (ITCZ) は広域でしかも強力な抗真菌活性を有するアゾール系抗真菌薬である。ITCZ 自体は脂溶性が高く、従来はカプセル薬 (ITCZ-Cap) のみが製剤化されていたが、この製剤には経口投与後の吸収率が一定しないといった薬物動態上の難点があり、ITCZ の臨床的有用性を制約していた。近年、この問題を克服するために、溶解補助薬の hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD) 添加により可溶化した ITCZ 内用液 (ITCZ-OS) が開発された。この新製剤について、従来製剤の ITCZ-Cap 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の患者を2群に分け、一方に ITCZ-OS を、他方に ITCZ-Cap をいずれも 200 mg/日、1日1回、原則7日間経口投与するという治験デザインによる非盲検並行群間比較治験を全国39施設41診療科において実施した。なお、投与期間については、投与開始から8日目の時点で治癒 (臨床症状スコア合計が0) には至らないものの投与前値からスコアが減少した例においては、さらに7日間の投与継続を可能とした。主要評価項目である投与8日目の著効率は、ITCZ-OS 群で 70.3% (52/74 例) となり、ITCZ-Cap 群での 49.4% (42/85 例) に比べて劣らないばかりか、むしろ高いことが示された。投与期間中の最終評価時の著効率は、ITCZ-OS 群が 78.4% (58/74 例)、ITCZ-Cap 群が 68.2% (58/85 例) であった。ITCZ-OS は効果発現が早く、7日間の投与で 70.3% の症例に著効を示したが、効果不十分とされた症例においても投与継続により、効果改善のさらなる向上が期待できることが示された。真菌学的効果の指標である菌陰性化率は、ITCZ-OS 群および ITCZ-Cap 群において、それぞれ投与8日目で 71.6% (53/74 例) と 32.9% (28/85 例)、投与15日目では 69.0% (20/29 例) と 43.2% (19/44 例) となり、いずれの時点でも ITCZ-OS 群が有意に高い治療効果を示した (それぞれ  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.006$ )。治験期間中に認められた副作用は両群ともに重度のものはなく、多くが軽度であり、いずれの症状も投与中あるいは投与終了後に消失または軽減した。ITCZ-OS 群においてのみ溶解補助薬に起因すると思われる軽度の胃腸障害が認められた。

以上の成績から、ITCZ-OS は 200 mg/日、1日1回空腹時投与によって、口腔咽頭カンジダ症に対する優れた治療効果を投与早期から発揮する薬剤であることが確認され、したがって口腔咽頭カンジダ症の治療における臨床的有用性が示唆された。

**Key words:** itraconazole, oral solution, capsule formulation, oral candidiasis, hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin

Itraconazole (ITCZ) は、Fluconazole (FLCZ) と同じトリアゾール系に属する抗真菌薬であるが、より広い抗真菌スペクトルをもち、FLCZ への感受性が低いとされる *Candida krusei* および *Candida glabrata* に対しても高い抗真菌活性を示す。本邦でもカプセル薬 (イトリゾール®カプセル 50) が、深在性真菌症ならびに皮膚真菌症に対して優れた治療効果を発

揮することが確認され<sup>1,2,3)</sup>、臨床的に広く使用されている。経口投与された ITCZ カプセル薬 (ITCZ-Cap) は胃内において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、胃酸が分泌される食直後の服薬が必須である。しかし、重篤な基礎疾患により食事摂取ができない場合や、 $H_2$  ブロッカーなどの制酸薬を併用している場合には、吸収の低下が認

\*東京都八王子市大塚 359

められ、十分な血漿中薬物濃度が得られないことが少なくない。そこで、患者の病態や服薬状況によって ITCZ の吸収が左右されることなしに、どんな患者でも十分な血漿中薬物濃度が保たれ、優れた抗真菌効果を発揮できるように新しい製剤の開発が望まれていた。このニーズに応えるべく開発された ITCZ 内用液 (ITCZ-OS) は、脂溶性の ITCZ 分子を溶解補助薬の HP- $\beta$ -CD に包摂することによって可溶化し、吸収性を安定化した製剤であり、すでに欧米では臨床使用されている。

今回、口腔咽頭カンジダ症を対象に、ITCZ-OS の治療効果を ITCZ-Cap のそれと比較検討するために、全国 39 施設 41 診療科において ITCZ-OS と ITCZ-Cap をいずれも 200 mg/回を 1 日 1 回、原則 7 日間経口投与した 2 群について、非盲検並行群間比較を行うことを計画した。

## I. 対象と方法

### 1. 被験者

被験者の登録は 2002 年 5 月より 2003 年 7 月までの間に、後述する全国 39 施設で行われた。対象は、入院または外来受診する 20 歳以上 79 歳以下の患者のうち、口腔または咽頭の白苔または発赤などの所見から口腔咽頭カンジダ症と診断され、抗真菌薬治療が必要と判断された患者とした。なお、下記の①～⑫に該当する患者は対象から除外することとした。

- ①アゾール系抗真菌薬に対して過敏症の既往歴のある患者。
- ②治験薬投与開始前の 2 週間以内に抗真菌薬 (アムホテリシン B (AMPH-B) 静注用・錠\*・シロップ\*, クロトリマゾールトローチ\*, テリビナフィン錠, ナイスタチン錠\*, フルコナゾール (FLCZ) カプセル薬・注射薬, フルシトシン (5-FC) 経口薬, ミカファンギン (MCFG) 点滴用, ミコナゾール (MCZ) F 注射用・ゲル経口用\*) を使用した患者 (ただし、局所作用の薬剤 (\*) に関しては治験薬投与開始前 1 週間以内に使用した患者とした)。
- ③治療薬投与開始前の 2 週間以内に ITCZ-Cap を使用した患者。
- ④口腔または咽頭部への放射線治療を実施中の患者、またはこれらの部位への照射終了後 2 週間以内の患者。
- ⑤AST (GOT) または ALT (GPT) が施設正常基準値の上限値の 2.5 倍以上の患者。
- ⑥重篤な肝疾患 (劇症肝炎, 肝硬変, 黄疸など) の現症または既往歴のある患者。
- ⑦うっ血性心不全患者、またはうっ血性心不全の既往歴のある患者。
- ⑧嚢胞性線維症患者。
- ⑨シサプリド, テルフェナジン, アステミゾール, ピモジド, トリアゾラム, シンバスタチン, キニジンを投与中の患者、または本治験開始前の 2 週間以内 (治験薬投与開始日より計算) にこれらの薬剤が投与されていた患者。

- ⑩妊婦, 授乳婦または妊娠している可能性がある患者、または治験期間中に妊娠を希望する患者。
- ⑪本治験開始前の 3 カ月以内 (治験薬投与開始日より計算) に他の治験に参加した患者。
- ⑫その他、重篤な合併症のため予後が不良で治験期間中の生存が難しいと考えられるなど、治験薬の有効性、安全性を評価するうえで治験責任医師または治験分担医師が不適当と判断した患者。

### 2. 患者の同意

本治験の実施に先立ち、同意説明文書を用いて本治験の概要および治験薬剤に関して十分に説明し、被験者本人の自由意思による同意を文書により得た。

### 3. 治験薬剤

治験薬剤として、ITCZ-OS (1 mL 中に ITCZ 10 mg および HP- $\beta$ -CD 400 mg を含有するシロップ薬) および ITCZ-Cap (1 カプセル中に ITCZ 50 mg を含有するカプセル薬) を使用した。

### 4. 治験方法

ITCZ-OS 群は 1 日 1 回、空腹時に 20 mL (ITCZ として 200 mg), ITCZ-Cap 群は 1 日 1 回、食直後に 4 カプセル (ITCZ として 200 mg) を投与した。ITCZ-OS は数秒間口に含み、口腔内に薬剤を行き渡させた後に飲み込むこととし、投与後 1 時間は、うがいなどを行わず飲食しないこととした。投与期間は 7 日間としたが、投与 8 日目に臨床症状スコア合計値が 0 になった治癒例を除き、投与前値に比べて臨床症状スコアが減少したことから改善が認められて継続投与が必要と判断された症例については、さらに最大 7 日間の投与継続を可能とした。

なお、下記の①～⑦に該当する本治験の評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤および治療は禁止することとした。

- ①ITCZ との併用により重篤な有害事象が生じる可能性がある薬剤 (シサプリド, テルフェナジン, アステミゾール, ピモジド, キニジン, シンバスタチン)。
- ②ITCZ との併用により血中濃度上昇, 作用増強, 作用時間延長の可能性がある薬剤 (トリアゾラム, アゼルニジピン)。
- ③ITCZ との併用により ITCZ の血中濃度を低下させる可能性がある薬剤 (リファンピシン, rifabutin: 国内未発売, フェニトイン, フェノバルビタール, イソニアジド)。
- ④すべての抗真菌薬。
- ⑤領域を問わずすべての治験薬。
- ⑥ボビドンヨード (イソジン含嗽薬), 臭化ドミフェン (オラドール含嗽薬) などすべての含嗽薬。
- ⑦口腔または咽頭部への放射線治療。

### 5. 評価項目と観察時期

#### 1) 主要評価項目

有効性の主要評価項目は全般改善度とした。全般改善

Table 1. Schedule of the present clinical trial

	Pre-Treatment	Day 1-7	Day 8	Day 9-14	Day 15 (end of Treatment) or withdrawal day	After Day 14
Drug administration		○	△	△		
Baseline characteristics	○					
Clinical symptom	○		○		△	
Mycological tests	○		○		△	
Plasma drug concn	○		○		△	
Adverse events		○	○	△	△	○
Laboratory tests <sup>1)</sup>	○		○		△	△
12-lead ECG	○		○		△	△
Clinical photograph	○		○		△	

○ Required, △ in case of continued administration after Day 8

<sup>1)</sup> Hematology: WBC, RBC, hemoglobin, hematocrit, platelet count, and differential WBC (neutrophils, basophils, lymphocytes, monocytes, etc.)

Blood chemistry: AST (GOT), ALT (GPT), LDH, ALP,  $\gamma$ -GTP, total protein, total bilirubin, total cholesterol, triglyceride, BUN, creatinine, uric acid, and electrolytes (Na, K and Cl)

Urinalysis: Urinary protein (qualitative), urinary sugar (qualitative), and occult blood (qualitative)

度は、口腔咽頭カンジダ症の主要な臨床症状（痛み、嚥下困難、白苔、発赤）の重症度スコアを合計した値に基づいて判定した。臨床症状の重症度スコアは下記の判定基準に基づいて、「3：重度」「2：中等度」「1：軽度」「0：無症状」の4段階にスコア化した。「痛み」の判定基準は「0：痛みはない」「1：飲食の際に痛みを感じるがある」「2：飲食の際には必ず痛みを感じる」「3：通常の状態においても常に痛みがある」とし、「嚥下困難」の判定基準は「0：食物を通常どおり飲み込める」「1：食物を少量ずつであれば飲み込める」「2：流動食や液体は飲み込める」「3：少量の小さな固形物以外は液体しか飲み込めない」とし、「白苔」または「発赤」の判定基準は「0：局所病変がまったく認められない状態」「1：少数個の小さな白苔または発赤が存在する状態」「2：白苔または発赤は斑点状に存在する状態」「3：白苔または発赤が融合した状態」とした。

各臨床症状スコアの合計値から下記の計算式で改善率を算出し、全般改善度を「治癒：100%」、「著明改善：66%以上100%未満」、「改善：33%以上66%未満」、「不変：0%以上33%未満」、「悪化：0%未満」の5段階で評価した。

重症度スコア減少率 (%) =

$$\frac{\text{投与開始前スコア合計値} - \text{評価日スコア合計値}}{\text{投与開始前スコア合計値}} \times 100$$

各臨床症状スコアは投与開始前および投与8日目に判定したが、投与続投例については投与15日目または投与中止日にも行うこととした。なお、投与8日目の評価には投与1~7日目の投与中止時データを含め、投与15日目の評価には投与9~14日目の投与中止時データを含め

た。

## 2) 副次評価項目

副次評価項目は、真菌学的効果、個々の臨床症状に対する効果および血漿中薬物濃度とし、治験スケジュール (Table 1) に従って観察および検査を行った。

真菌学的検査として、直接鏡検、培養検査および薬剤感受性治験を行った。まず、投与開始前、投与8日目、投与15日目または中止時 (投与継続例) にスワブを用いて口腔内病変局所より検体を採取し、染色標本または無染色標本を作成して直接鏡検による *Candida* の有無を観察し、それぞれ「陽性」、「陰性」と判定した。次に、同じ検体をクロモアガー培地に十分量接種し、35°C で48時間培養した後、発育コロニーの色調から菌種を同定するとともに、発育真菌量を「0：コロニーの発育がシャーレ面積の1/3未満」「1+：コロニーがシャーレ面積の1/3以上に発育」「2+：コロニーがシャーレ面積の1/2以上に発育」「3+：コロニーがシャーレのほぼ全面に発育」の4段階にスコア化した。また、検体からの分離真菌については、微量液体希釈法により ITCZ の MIC (IC<sub>80</sub>) 値を測定して薬剤感受性を検討した。同様に、AMPH-B, 5-FC, FLCZ, MCZ, クロトリマゾールの MIC 値についても検討した。

真菌学的効果は、投与開始前および投与8日目、投与15日目または中止時 (投与継続例) の真菌培養結果から、真菌学的効果を「消失：投与開始前が1+~3+で評価時期が0」「減少：投与開始前が2+~3+で評価時期に0には至らなかったが減少」「不変：投与開始前と評価時期の結果が同一」「悪化：評価時期の結果が投与開始前より悪化」「判定不能：投与開始前と評価時期の結果がいずれも

0」の5段階で評価した。

血漿中薬物濃度は、投与開始前および投与8日目、投与15日目または中止時（投与継続例）および治験責任（分担）医師が必要と判断した場合に、ITCZ ならびに、ITCZ 未変化体と同等の活性を有する主要代謝物である hydroxy-itraconazol (OH-ITCZ) の各血漿中濃度を測定した。

### 3) 安全性の評価

安全性については、治験スケジュール (Table 1) に従ってなされた、有害事象（自覚症状、他覚所見）の観察・記載、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）および12誘導心電図検査の結果に基づいて判定した。

薬剤の投与期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象を「有害事象」とし、治験薬剤との因果関係が認められるかまたは否定できないものを「副作用」とした。ただし、原因真菌の量的増加、投与開始後の原因真菌の陽性化、治療対象となった感染症に基づく症状の悪化などは有害事象として扱わないこととした。有害事象が出現した場合は、重症度を「軽度」「中等度」「重度」の3段階に分けて判定し、薬剤との因果関係を「関連なし」「多分なし」「可能性小」「可能性大」「ほぼ確実」の5段階で判定した。

## 6. 統計解析

### 1) 解析対象集団

本治験では「最大解析対象例」および「治験実施計画書適合例」を下記の条件に適合する症例とした。なお、本治験の目的は臨床的非劣性を検証する治験であり、非劣性を結論しやすい「最大解析対象例」を使用することは一般的ではないため、「治験実施計画書適合例」を有効性の解析対象集団とした。「最大解析対象例」は症例登録時に適格と判断された症例から次の①～③に該当する症例を除外した集団とした。「最大解析対象例」の除外例は、①治験登録時には適格と判断されたものの、治験薬投与開始後に不適格であったことが判明した症例。

②治験薬を1度も使用していない症例。

③治験薬投与後に1度も有効性の評価が行われなかった症例。

とした。「治験実施計画書適合例」は、「最大解析対象例」から次の①～④に該当する症例を除外した集団とした。

「治験実施計画書適合例」の除外例は、

①治験薬の投与回数が7日間の投与期間のうち4回未満の症例。

②データの取り扱いにより主要評価項目が解析から除外された症例。

③重大な治験実施計画書違反のあった症例。

④直接鏡検または培養のいずれの方法からも原因菌であるカンジダが確認されなかった症例。

とした。

安全性の解析対象集団については、症例登録時に適格と判断された被験者から次の①、②に該当する症例を除外した「安全性解析対象例」とした。「安全性解析対象例」の除外例は、

①治験薬を1度も使用していない症例。

②治験薬投与後に1度も安全性評価のための調査が行われなかった症例。

とした。

### 2) 主要解析

主要解析には、「治験実施計画書適合例」で投与8日目に判定された全般改善度における著効率（全般改善度が「治癒」または「著明改善」と評価された被験者が全体に占める割合）を用いた。まず、各投与群の著効率および著効率の95%信頼区間を算出し、その値から投与群間の著効率の差 (ITCZ-OS 群 - ITCZ-Cap 群) およびその差の95%信頼区間を算出した。投与群間の著効率の差における95%信頼区間の下側限界値が-10%（非劣性マージン）以上の場合を、ITCZ-OS の ITCZ-Cap に対する臨床的非劣性が検証されたと結論づけた。

主要解析の副次解析として、評価時点ごとに全般改善度の各判定例数を集計するとともに、投与15日目または中止時（投与継続例）、最終評価時（7日間投与例については8日目の評価を、投与継続例については投与15日目または中止時評価をおのおの採用）の全般改善度についても、主要解析と同様の解析を行った。

### 3) 副次解析

副次解析として、真菌学的効果、臨床症状および真菌学的検査に関する検討を行った。また、血漿中薬物濃度および真菌学的検査結果と有効性との関連性に関する検討も行った。

### 4) 主要解析の層別解析

投与8日目の全般改善度について、患者背景による層別解析を行った。

### 5) 安全性解析

有害事象については、投与群ごとに各有害事象の発現例数、発現率ならびに発現件数を集計するとともに、有害事象発現例の一覧表を作成し、安全性の評価を行った。また、副作用について有害事象と同様の解析を行った。

臨床検査値（血液学的検査ならびに血液生化学的検査）については、投与群ごとに各評価時点で統計処理を行うとともに、治験薬投与前後の差に関する統計処理も行った。尿検査の各定性項目については、投与群ごとに各評価時点と投与開始前とのクロス集計を行った。

### 6) 統計解析

投与群間の比較検討は、Fisher 正確検定、Wilcoxon 順位和検定および1元配置分散分析を用い、両側検定で5%を有意水準とした。

### 7. 倫理的実施

本治験は、ヘルシンキ宣言（2000年、エジンバラ改訂

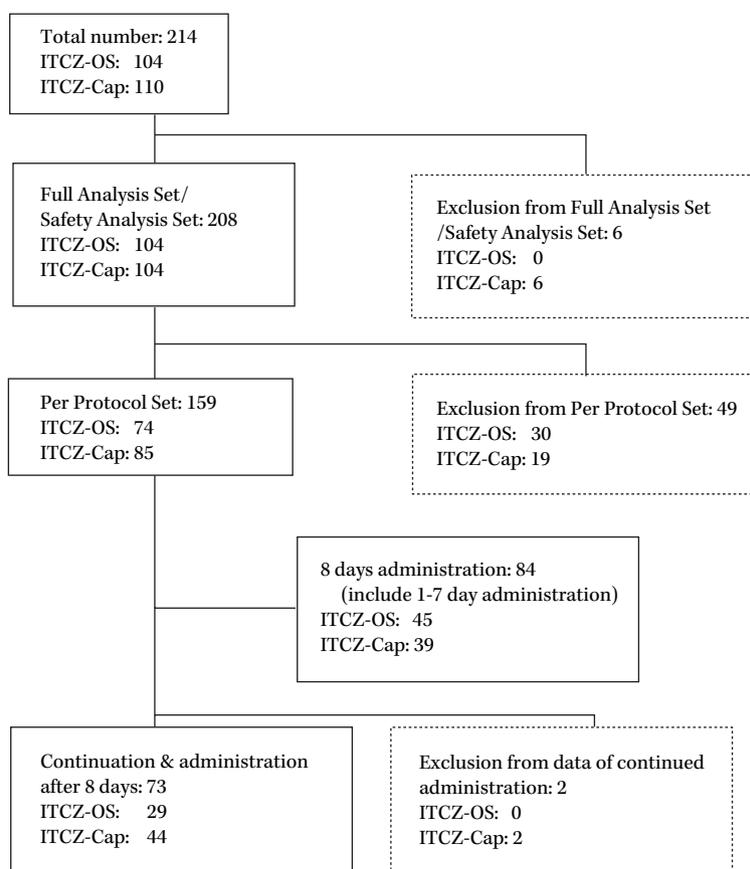


Fig. 1. Number of cases subject to analysis or exclusion.

版)に基づく倫理的原則,「医薬品の臨床治験の実施の基準に関する省令」厚生省令第28号(平成9年3月27日付),「医薬品の臨床治験の実施の基準に関する省令の施行について」薬発第430号薬務局長通知(平成9年3月27日付),「医薬品の臨床治験の実施の基準の運用について」薬審第445号審査課長通知/薬安第68号安全課長通知(平成9年5月28日付),「医薬品の臨床治験の実施の基準(GCP)の内容」中央薬事審議会答申第40号(平成9年3月13日付)および薬事法の遵守のもとに実施した。

## II. 治験成績

### 1. 対象例の内訳

Fig. 1に示すように,本治験には214例が組み入れられ,その全例に対して無作為に薬剤が割り付けられた。組み入れられた214例のうち,対象外基準に抵触するかまたは医学的な理由により本治験に不適切であることが判明したことによって,治験薬が投与されなかった6例を除外した208例(ITCZ-OS群104例,ITCZ-Cap群104例)を「最大解析対象例」および「安全性解析対象例」として扱った。このうち,投与8日目の評価については159例(ITCZ-OS群74例,ITCZ-Cap群85例),投与8日目以降も投与継続した例における投与15日目の評価については73例(ITCZ-OS群29例,ITCZ-Cap群44例)を

「治験実施計画書適合例」として扱った。

なお,「治験実施計画書適合例」の投与8日目の評価において「最大解析対象例」から除外された49例の内訳は,治験薬投与開始前の真菌学的検査において原因真菌として*Candida*が確認されなかった35例,治験実施計画書違反のあった10例,治験薬投与期間が4日未満で投与中止になった6例,データの取り扱いにより主要評価項目が解析から除外された2例(重複症例を含む)であった(Fig. 1)。

### 2. 患者背景

「治験実施計画書適合例」の159例について患者背景(Table 2)を検討した結果,薬剤割り付け不均衡の目安とした有意水準15%以下の項目は認められず,投与群間に不均衡は認められなかった。なお,分離された原因真菌は*Candida albicans*が多かったが,FLCZ低感受性とされる*C. krusei*および*C. glabrata*の分離例も認められた。

### 3. 有効性の評価

#### 1) 全般改善度

「治験実施計画書適合例」の159例を対象にした全般改善度において,投与8日目の著効率(「治癒」および「著明改善」が全体に占める割合)はITCZ-OS群が70.3%(52/74例),ITCZ-Cap群が49.4%(42/85例)であった(Fig. 2)。主要解析の結果,投与8日目における著効率の

Table 2. Baseline characteristics of patients with OPC

Item		ITCZ-OS group	ITCZ-Cap group	test	
Gender	male	36	45	Fisher's test p = 0.64	
	female	38	40		
Age	20-29	2	1	ANOVA ** p = 0.96	
	30-39	2	4		
	40-49	2	5		
	50-59	13	9		
	60-69	24	27		
	70-79	31	39		
	Mean ± S.D. (Min, Max)	65.0 ± 11.9 (27, 78)	65.1 ± 12.1 (24, 79)		
In/Out hospital	in	55	65	Fisher's test p = 0.85	
	out	19	20		
Body weight (kg)	30-39	8	8	ANOVA ** p = 0.47	
	40-49	23	25		
	50-59	23	26		
	60-69	13	18		
	70-79	6	7		
	80-89	1	0		
	90-99	0	1		
Mean ± S.D. (Min, Max)	52.6 ± 11.4 (30.0, 80.0)	53.9 ± 11.6 (31.0, 96.3)			
Site of lesion	oral cavity	68	74	Fisher's test p = 0.19	
	pharynx	1	0		
	oropharynx	5	11		
Severity of oropharyngeal candidiasis symptoms	mild	17	23	Wilcoxon test p = 0.77	
	moderate	44	46		
	severe	13	16		
Medical history	without	10	7	Fisher's test p = 0.31	
	with	64	78		
Complication	without	3	3	Fisher's test p = 1.0	
	with	71	82		
Previous and/or concomitant treatment	without	8	6	Fisher's test p = 0.42	
	with	66	79		
Microscopic examination	positive	60	68	Fisher's test p = 1.0	
	negative	14	17		
	very few	12	12		
Fungal recovery by culture study	a few	12	16	Wilcoxon test p = 0.71	
	1+	37	38		
	2+	11	18		
	3+	2	1		
Causative fungus	<i>C. albicans</i>	49	56	Fisher's test p = 0.43	
	<i>C. parapsilosis</i>	1	0		
	<i>C. glabrata</i>	4	6		
	<i>Candida</i> spp. *	1	0		
	<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i>	5	1		
	<i>C. albicans</i> , <i>C. krusei</i>	0	1		
	<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i>	9	13		
	<i>C. albicans</i> , <i>Candida</i> spp. *	0	1		
	<i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i>	0	1		
	<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i>	3	5		
	<i>C. albicans</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i>	0	1		
	<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>Candida</i> spp. *	1	0		
	<i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>Candida</i> spp. *	1	0		
Antifungal susceptibility to (MIC)	5-FC	< 32 µg/mL	72	85	Fisher's test p = 0.22
		≥ 32 µg/mL	2	0	
	FLCZ	< 64 µg/mL	66	81	Fisher's test p = 0.23
		≥ 64 µg/mL	8	4	
	ITCZ	< 1 µg/mL	46	56	Fisher's test p = 0.74
		≥ 1 µg/mL	28	29	

\* Unidentified *Candida* species

\*\* ANOVA: analysis of variance

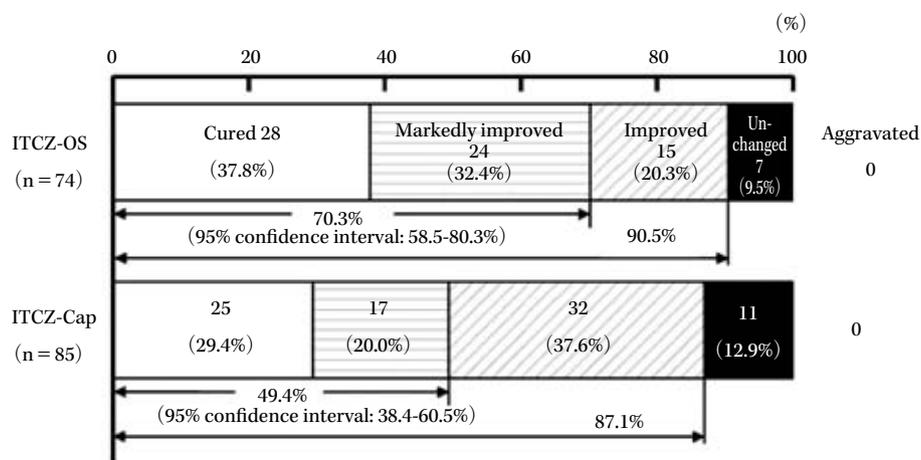


Fig. 2. Global improvement in clinical symptoms on Day 8 after administration (Primary evaluation).

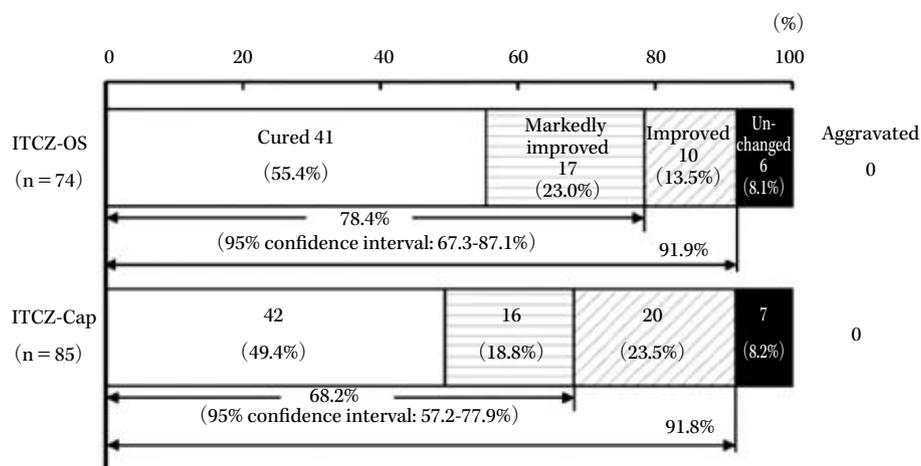


Fig. 3. Final global improvement in clinical symptoms at the end of therapy.

両群間の差は、95%信頼区間が6.0~35.7%で、信頼区間の下限限界値が-10%を下回らなかったことから、ITCZ-OSの口腔咽頭カンジダ症に対する臨床的有効性はITCZ-Capと比べて劣らないことが検証された。さらに、追加解析として、ITCZ-OSの投与8日目の著効率について検討したところ、ITCZ-OSはITCZ-Capに対する優越性が示唆された( $p=0.0096$ , Fisher 正確検定)。

追加解析として全般改善度における改善率(「治癒」「著明改善」および「改善」が全体に占める割合)を算出したところ、投与8日目の改善率はITCZ-OS群では90.5%(67/74例)、ITCZ-Cap群では87.1%(74/85例)を示し、ほぼ同値であった。

また、最終評価時の全般改善度の著効率については、ITCZ-OS群は78.4%(58/74例)、ITCZ-Cap群は68.2%(58/85例)で、ITCZ-OSとITCZ-Capともに著効率は投与継続することによって上昇した。また改善率をみると両投与群とも約92%であった(Fig. 3)。

## 2) 各臨床症状に対する効果

投与開始後の臨床症状ごとの重症度スコアおよび全臨床症状についての重症度スコア合計値を、各評価時点での群平均値に基づいて投与開始前と比較すると、両群ともに同程度低下していることから、ITCZ-OSとITCZ-Capは各臨床症状に対して同様な改善効果を示すことが確認された(Figs. 4, 5)。

## 3) 真菌学的効果

投与8日目の菌陰性化率は、ITCZ-OS群で71.6%(53/74例)に達し、ITCZ-Cap群の32.9%(28/85例)に比べて有意( $p<0.0001$ )に優れ、投与15日目における、ITCZ-OS群の菌陰性化率69.0%(20/29例)はITCZ-Cap群の43.2%(19/44例)よりも有意( $p=0.006$ )に高かった。また、投与8日目に真菌学的効果が「減少」以上でしかも全般改善度が「著明改善」以上と判定された症例の割合は、ITCZ-OS群で67.6%(50/74例)となり、ITCZ-Cap群の40.0%(34/85例)より高かった(Table 3)。

## 4) 血漿中薬物濃度

両群における血漿中ITCZ濃度の薬物動態パラメータ

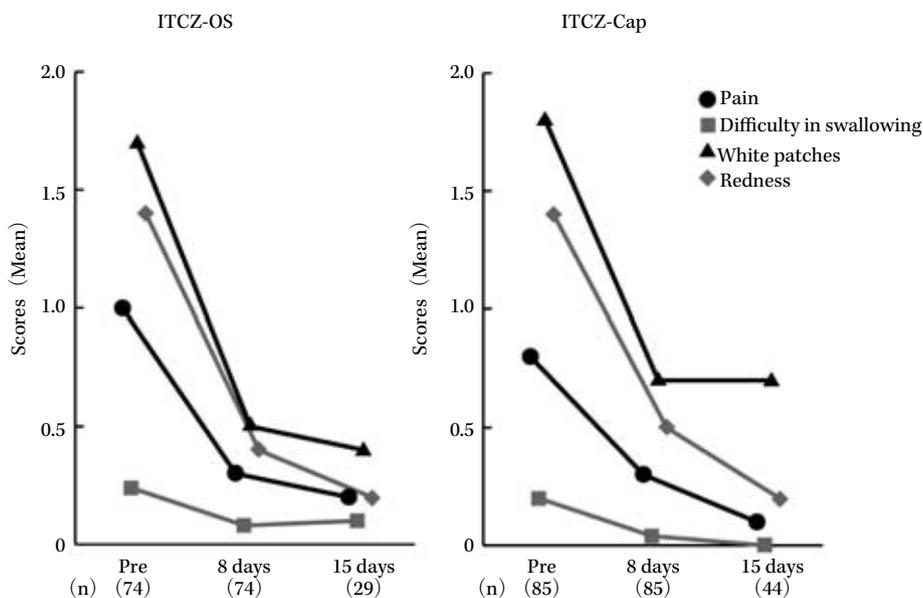


Fig. 4. Severity scores for clinical symptoms.

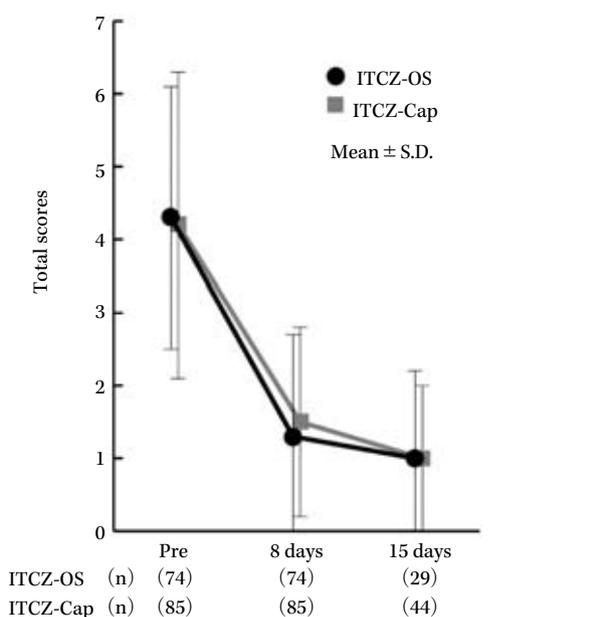


Fig. 5. Total severity scores for clinical symptoms.

に基づく推定値と個体ごとの実測値を Fig. 6 に示す。血漿中薬物濃度の測定時間を治験前に規定しなかったため、投与後 4~12 時間の吸収相におけるデータが 12~30 時間の消失相に比べて乏しい結果となった。消失相においては ITCZ-OS の薬物動態は ITCZ-Cap より個体差が少なく、ITCZ-OS 群の血漿中 ITCZ 濃度は ITCZ-Cap 群より高い傾向が認められた。また、投与 8 日目の血漿中薬物濃度と全般改善度との関連性に関する検討では、両群いずれにおいても明らかな関連性は認められなかった。

#### 5) 全般改善度の層別解析

口腔咽頭カンジダ症の重症度別に投与 8 日目の全般改善度における著効率を比較した成績を Table 4 に示す。ITCZ-OS 群においては、軽度 82.4% (14/17 例)、中等度 65.9% (29/44 例)、重度 69.2% (9/13 例) であった。これを ITCZ-Cap 群での、軽度 56.5% (13/23 例)、中等度 43.5% (20/46 例)、重度 56.3% (9/16 例) と比較すると、いずれの重症度の場合も ITCZ-OS 群の方が高い著効率を示した。また、全身感染か局所感染かの感染タイプ別に著効率を比較した場合には、Table 5 に示すように、ITCZ-OS 群は前者で 85.2% (23/27 例)、後者で 67.6% (25/37 例) となったのに対し、ITCZ-Cap 群はそれぞれ 63.6% (21/33 例)、41.0% (16/39 例) となり、いずれの感染タイプにおいても ITCZ-OS 群の方が高い値を示した。

分離頻度が高かった *C. albicans* 感染例および複数菌種混合感染例について投与 8 日目の全般改善度における著効率を比較検討した。Table 6 に示すように、ITCZ-OS 群の前者と後者の感染例での著効率はそれぞれ 69.4% (34/49 例)、84.2% (16/19 例)、また ITCZ-Cap 群ではそれぞれ 58.9% (33/56 例)、39.1% (9/23 例) となり、いずれの感染例についても ITCZ-OS 群の方が高い値を示した。

NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards: 米国臨床検査標準委員会) M27-A ガイドラインにおける MIC 判定基準に基づいて FLCZ の MIC が  $64 \mu\text{g/mL}$  またはそれ以上の分離株を耐性株、それ未満の分離株を感性感性株と分類し、おのおのの感染例について著効率を検討した。FLCZ 感性感性株 ( $<64 \mu\text{g/mL}$ ) 感染例については、ITCZ-OS 群で 68.2% (45/66 例)、ITCZ-

Table 3. Global improvement in clinical symptoms in relation to mycological efficacy (on Day 8 after administration)

ITCZ-OS group		Global improvement in clinical symptoms					
		Cured	Markedly improved	Improved	Unchanged	Aggravated	Total
Mycological efficacy	Eradicated	20	18	11	4	0	53
	Reduced	7	5	2	0	0	14
	Unchanged	1	1	2	0	0	4
	Aggravated	0	0	0	3	0	3
	Total	28	24	15	7	0	74

ITCZ-Cap group		Global improvement in clinical symptoms					
		Cured	Markedly improved	Improved	Unchanged	Aggravated	Total
Mycological efficacy	Eradicated	8	8	7	5	0	28
	Reduced	13	5	12	2	0	32
	Unchanged	2	3	10	2	0	17
	Aggravated	2	1	3	2	0	8
	Total	25	17	32	11	0	85

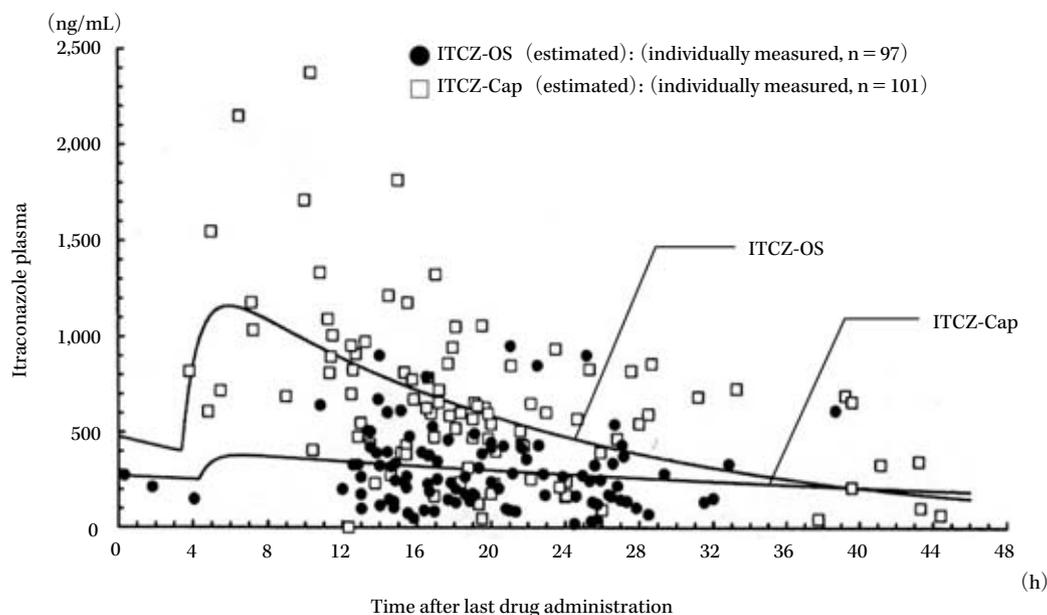


Fig. 6. Time-course of plasma drug concentration on Day 8 after administration.

Cap 群で 50.6% (41/81 例) の著効率が得られ、ITCZ-OS 群の方が高い値を示した (Table 7)。今回の治験では、「治験実施計画書適合例」全体で FLCZ 耐性株 ( $\geq 64 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) は 12 例と少なかったが、ITCZ-OS 投与により 8 例中 7 例が著効を示し、ITCZ-Cap 群の著効率 (4 例中 1 例) を上回った。

#### 4. 安全性の評価

安全性解析対象例における有害事象の発現率は、ITCZ-OS 群で 64.4% (67/104 例)、ITCZ-Cap 群で 44.2%

(46/104 例) であった。副作用の発現率については、ITCZ-OS 群の 37.5% (39/104 例) が ITCZ-Cap 群の 16.3% (17/104 例) を上回ったが、いずれの投与群にも重度と判定されたものはなく軽度～中等度のレベルにとどまり (Table 8)、すべてが薬剤投与中あるいは投与終了後に消失または軽減した。投与例の 2% 以上に発現した副作用としては、ITCZ-OS 群に胃腸症状 (軟便 13.4%, 下痢 6.7%, 悪心 4.8%) が認められた。治験期間中の死亡例は、ITCZ-Cap 群に 1 例認められた。この症例においては、投与 1

Table 4. Global improvement in clinical symptoms stratified by severity on Day 8 after administration

Severity of clinical symptoms	Group	Global improvement in clinical symptoms						Cured rate <sup>**</sup> (%)
		Cured	Markedly improved	Moderate improved	Unchanged	Aggravated	Total	
Mild	ITCZ-OS	11	3	2	1	0	17	82.4
	ITCZ-Cap	12	1	7	3	0	23	56.5
Moderate	ITCZ-OS	16	13	10	5	0	44	65.9
	ITCZ-Cap	12	8	19	7	0	46	43.5
Severe	ITCZ-OS	1	8	3	1	0	13	69.2
	ITCZ-Cap	1	8	6	1	0	16	56.3

Severity of clinical symptoms

\* rate of (cured + markedly improved)

Mild: Small number of slight white patches or redness

Moderate: Punctate white patches or redness

Severe: Fused white patches or redness

Table 5. Global improvement in clinical symptoms stratified by type of infection on Day 8 after administration

Type of infection	Group	Global improvement in clinical symptoms						Cured rate <sup>**</sup> (%)
		Cured	Markedly improved	Moderate improved	Unchanged	Aggravated	Total	
Systemic <sup>1)</sup>	ITCZ-OS	15	8	3	1	0	27	85.2
	ITCZ-Cap	12	9	10	2	0	33	63.6
Local <sup>2)</sup>	ITCZ-OS	13	12	8	4	0	37	67.6
	ITCZ-Cap	11	5	16	7	0	39	41.0
Unknown	ITCZ-OS	0	4	4	2	0	10	40.0
	ITCZ-Cap	2	3	6	2	0	13	38.5

Localized infection

\* rate of (cured + markedly improved)

<sup>1)</sup> local manifestation of systemic *Candida* infection<sup>2)</sup> localized *Candida* infection

Table 6. Global improvement in clinical symptoms stratified by causative fungus on Day 8 after administration

Causative fungus	Group	Global improvement in clinical symptoms						Cured rate <sup>**</sup> (%)
		Cured	Markedly improved	Improved	Unchanged	Aggravated	Total	
<i>C. albicans</i>	ITCZ-OS	18	16	11	4	0	49	69.4
	ITCZ-Cap	19	14	18	5	0	56	58.9
<i>C. glabrata</i>	ITCZ-OS	0	1	1	2	0	4	(-)
	ITCZ-Cap	0	0	1	5	0	6	(-)
<i>C. parapsilosis</i>	ITCZ-OS	0	0	0	1	0	1	(-)
	ITCZ-Cap						0	
Unidentified <i>Candida</i> species	ITCZ-OS	1	0	0	0	0	1	(-)
	ITCZ-Cap						0	
Two or more different <i>Candida</i> species	ITCZ-OS	9	7	3	0	0	19	84.2
	ITCZ-Cap	6	3	13	1	0	23	39.1

\* rate of (cured + markedly improved)

日目に合併症である皮膚 T 細胞リンパ腫による皮膚症状増悪を認め、投与終了 21 日後に肺炎にて死亡したが、薬剤との因果関係は否定された。副作用による治験中止は、ITCZ-OS 群で 6 例（胃腸障害 4 例、発疹 1 例、洞性除脈 1 例）、ITCZ-Cap 群で 1 例（発熱）が認められたが、

いずれも重度なものではなく、投与中止後 15 日以内に消失が認められた。

治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は、ITCZ-OS 群、ITCZ-Cap 群ともに、主に白血球数、赤血球数、白血球分画などの血球成分に関する項目およ

Table 7. Global improvement of clinical symptoms stratified by the category of FLCZ susceptibility on Day 8 after administration

FLCZ susceptibility	Group	Global improvement in clinical symptoms						Cured rate ** (%)
		Cured	Markedly improved	Improved	Unchanged	Aggravated	Total	
Susceptible (MIC, < 64 µg/mL)	ITCZ-OS	23	22	15	6	0	66	68.2
	ITCZ-Cap	24	17	30	10	0	81	50.6
Resistant (MIC, ≥ 64 µg/mL)	ITCZ-OS	5	2	0	1	0	8	(-)
	ITCZ-Cap	1	0	2	1	0	4	(-)

\*\* rate of (cured + markedly improved)

Table 8. Safety evaluations

Adverse events							
Group	Adverse events	No adverse events	Total	95% confidence interval			
ITCZ-OS	67 (64.4%)	37 (35.6%)	104	54.4-73.6			
ITCZ-Cap	46 (44.2%)	58 (55.8%)	104	34.5-54.3			

Side effects							
Group	Severity of side effect				No side effect	Total	95% confidence interval
	Mild	Moderate	Severe	Total			
ITCZ-OS	31	8	0	39 (37.5%)	65 (62.5%)	104	28.2-47.5
ITCZ-Cap	12	5	0	17 (16.3%)	87 (83.7%)	104	9.8-24.9

び肝機能に関する項目で認められた。いずれも重度と判断された異常変動はなく、異常変動による治験中止例も認められなかった。

### III. 考 察

口腔咽頭カンジダ症は、HIV感染などによる免疫不全患者をはじめ、癌化学療法やステロイド投与により免疫機能が低下した悪性腫瘍、血液疾患、膠原病などの患者に合併する。口腔咽頭カンジダ症は患者のQOLを低下させるだけでなく、口腔病変の疼痛のために薬剤の服用や食物の摂取が困難になり全身状態が悪化しやすいこと、免疫機能低下例では再発をしばしば繰り返す間に重篤な深在性真菌症を引き起こす原因となりやすいことがあり<sup>4)</sup>、口腔咽頭カンジダ症に対する治療や予防の重要性が指摘されている。

米国感染症学会 (IDSA: Infectious Diseases Society for America) が発表したカンジダ症治療におけるガイドライン<sup>5)</sup>では、再発・難治性の口腔咽頭カンジダ症や食道カンジダ症に対して、ITCZ-OSやFLCZの全身投与を推奨している。しかし、本邦で市販されているFLCZカプセルや静注液は口腔咽頭カンジダ症の適応を有しておらず、*C. albicans*のFLCZ二次耐性株や一次的にFLCZ低感受性である*C. glabrata*などの臨床分離が増えていることも問題になっている。一方、ITCZはカプセル薬(イトリゾール®カプセル50)が本邦でも口腔咽頭カンジダ症の適応を有しているが、胃酸分泌される食直後投与が必

要であり、H<sub>2</sub>遮断薬やプロトンポンプ阻害薬などの併用も吸収に影響を与える。口腔咽頭カンジダ症の患者には、病変や高齢などにより食物や薬剤の嚥下に困難を来す例も多くみられることから、吸収が食物や併用薬による影響を受けず、しかも服用しやすい剤形である液薬の開発が望まれていた。ITCZ-OSは、疎水性の内部空洞と親水性の表面を有するHP-β-CDの殻のなかに、脂溶性のITCZ分子を内摂することによって可溶化した新しい製剤であり、すでに欧米では複数の臨床治験においてITCZ-OSの優れた臨床効果が確認され、臨床的に広く使用されている。

今回、本邦においても、口腔咽頭カンジダ症に対するITCZ-OSの臨床的有用性を確認することを目的として、本症患者を対象にITCZ-Cap群に対するITCZ-OS群の臨床的非劣性を検証するための治験を行った。「治験実施計画書適合例」に該当する159例を被験者とする投与8日目の全般改善度における著効率は、ITCZ-OS群で70.3% (52/74例)、ITCZ-Cap群で49.4% (42/85例)となり、前者の著効率が後者のそれに比べて有意に高かったことから (p=0.0096)、ITCZ-OSは投与8日目という早い時点から口腔咽頭カンジダ症の臨床症状に対して、ITCZ-Capを上回る治癒効果または著明な改善効果を発揮することが示唆された。

また、最終評価時の全般改善度の著効率は、ITCZ-OS群では78.4% (58/74例)、ITCZ-Cap群では68.2% (58/

85例)で、両群とも投与8日目の著効率よりも上昇していた。ITCZ-OS 7日間投与によって「治癒」に至った症例は74例中28例であったが、投与をさらに7日間延長した場合には41例が治癒に至ったことから、投与継続によって改善効果がさらに高まることが示唆された。

培養治験の成績に基づく真菌学的効果における投与8日目および投与15日目の菌陰性化率は、ITCZ-OS群でそれぞれ71.6% (53/74例) および69.0% (20/29例)となり、ITCZ-Cap群のそれぞれ32.9% (28/85例) および43.2% (19/44例) に比べて、投与8日目から高い真菌学的治癒効果を発揮することが明らかになった。また、投与8日目において、真菌学的効果が「減少」以上、全般改善度が「著明改善」以上と判定された症例の割合は、ITCZ-OS群では67.6% (50/74例) であり、ITCZ-Cap群の40.0% (34/85例) より高かった。以上のことから、ITCZ-OSは投与早期から病変部の真菌を減少または消失させることにより、口腔咽頭カンジダ症の臨床症状をすみやかに改善するものと考えられる。

本治験では、血漿中薬物濃度の測定時間を治験前に規定しなかったため、投与後12~30時間の消失相にデータが偏る結果になったが、消失相をみるとITCZ-OS群の血漿中ITCZ濃度はITCZ-Cap群よりも高いレベルで推移し、しかも個体差が少ないことが示された。本邦での健常人におけるITCZ-OSとITCZ-Capの薬物動態を比較すると、ITCZ-OSを空腹時投与した場合にはITCZ-Cap食後投与の場合と比べてITCZのCmax、およびAUCの値がともに高く、投与開始早期から必要な血漿中薬物濃度を維持できることが示されている<sup>6)</sup>。海外でも、ITCZ-OSの空腹時投与におけるバイオアベイラビリティがITCZ-Cap食直後投与に比べて60%高いとの報告がある<sup>7)</sup>。この理由として、ITCZ-OSにおいては胃における製剤の崩壊および溶出過程が省かれるため、食事摂取の有無にかかわらずバイオアベイラビリティが向上し<sup>8)</sup>、吸収がすみやかとなり、Cmaxが高くなると考えられている<sup>9)</sup>。また、口腔咽頭カンジダ症マウスモデルの治験<sup>9)</sup>やHIV陽性患者またはAIDS患者における唾液中ITCZ濃度の検討<sup>10)</sup>から、組織や口腔粘膜内に入った移行した薬剤が唾液中に再放出され、唾液中から薬物が長時間検出されることが明らかになっている。これらの結果から、ITCZ-OSは経口投与した場合に、早期から高い血漿中薬物濃度が得られることによる全身療法的な作用に加えて、口腔内病巣の*Candida*に対する局所療法的な直接作用も期待できるという二次的な作用により、投与早期から優れた真菌学的および臨床効果が得られたものと考えられる。

また、本治験ではFLCZ耐性菌(MIC $\geq$ 64  $\mu$ g/mL)による感染例は「治験実施計画書適合例」全体で12例と少なかったが、ITCZ-OS投与により8例中7例で著効が得られた。海外の治験からは、FLCZ無効の口腔咽頭カンジ

ダ症に対してITCZ-OSが高い改善効果を示すという成績がいくつも報告されている<sup>11~15)</sup>。また、HIV患者の口腔咽頭カンジダ症がITCZ-OS治療によって治癒/改善した例では、FLCZ錠治療の場合に比べて42日目後の再発率および培養検査陰性化率がいずれも低い傾向を示したことも報告されている<sup>16)</sup>。したがって、ITCZ-OSはFLCZ無効の口腔咽頭カンジダ症においても有効性を発揮する可能性があるのみならず、治癒後の再発を少なくともFLCZ経口薬と同程度以上に抑制する可能性も考えられる。

本治験においては、ITCZ-OS群に胃腸症状(軟便、下痢、悪心など)の発現がITCZ-Cap群よりも高頻度に認められた。しかし、いずれも重篤ではなく、軽度から中等度の症状にとどまり、薬剤投与期間中あるいは投与終了後に消失または軽快していることから、安全性において問題になるものではないと考えられる。同様の胃腸症状は、本邦の第I相治験や海外の治験でも認められており、溶解補助薬であるHP- $\beta$ -CDのみを投与した例でも出現していることから、HP- $\beta$ -CDに起因する可能性が推測される。

ITCZ-OSは、すでに海外では臨床的に広く使用されており、IDSAが2004年に発表したカンジダ症治療ガイドラインでは、多くのエビデンスに基づいて、口腔咽頭カンジダ症および食道カンジダ症の治療薬としてだけでなく、好中球減少患者に対する予防投与薬としても推奨されている。今回の国内治験においても、ITCZ-OS 20 mL (ITCZとして200 mg)の1日1回、原則7日間投与が、口腔咽頭カンジダ症に対して高い治療効果を示すこと、またこの用法・用量が十分な忍容性を有することが確認された。したがって本製剤が臨床に導入された暁には、本邦においても発生頻度が増加している口腔咽頭カンジダ症のマネジメントに大きく貢献することが期待される。

今回の治験に参加した施設および治験責任医師は下記のとおりである。札幌医科大学医学部附属病院口腔外科学講座(永井格)、青森県立中央病院リウマチ・血液内科(久保恒明)、秋田大学医学部附属病院第三内科(廣川誠)、東北大学病院腎・高血圧・内分泌科(佐藤博)、仙台社会保険病院腎臓疾患臨床研究センター(田熊淑男)、仙台市立病院内科(遠藤一靖)、国立栃木病院歯科口腔外科(内山公男)、獨協医科大学病院口腔外科(藤森孝司)、新潟大学医歯学総合病院第二内科(塚田弘樹)、新潟県立がんセンター新潟病院内科(張高明)、杏林大学医学部付属病院第一内科(河合伸)、武蔵野赤十字病院血液内科(浜口裕之)、帝京大学医学部附属病院内科(百藤尚毅)、国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター(岡慎一)、東京医科大学病院口腔外科(里見貴史)、慶応義塾大学病院歯科口腔外科(高森康次)、労働福祉事業団横浜労災病院皮膚科(向井秀樹)、横浜市立大学医学部附属市

民総合医療センター歯科・口腔外科・矯正歯科(海野智), 金沢医科大学病院耳鼻咽喉科(友田幸一), 豊橋市民病院歯科口腔外科(山本忠), 岡崎市民病院歯科口腔外科(木下弘幸), 名古屋市立大学病院第二内科(飯田真介), 名古屋第一赤十字病院口腔外科(下郷和雄, 大岩伊知郎), 大垣市民病院歯科口腔外科(長縄吉幸), 三重大学医学部附属病院歯科口腔外科(野村城二), 滋賀医科大学医学部附属病院血液内科(井上徹也), 京都大学医学部附属病院歯科・口腔外科(坪井陽一)免疫・膠原病科(梅原久範), 奈良県立医科大学附属病院呼吸器・感染症・血液内科(古西満), 神戸市立中央市民病院免疫血液内科(高橋隆幸), 愛媛大学医学部附属病院第一内科(長谷川均), 久留米大学病院第一内科(田中健)歯科口腔医療センター(古賀千尋), 熊本赤十字病院内科(上木原宗一), 熊本大学医学部附属病院第二内科(堀川健太郎), 浜松医科大学医学部附属病院歯科口腔外科(橋本賢二), 松山赤十字病院内科(藤崎智明), 鶴見大学歯学部附属病院口腔外科学II(中川洋一), 医療法人財団池友会福岡和白病院内科(佐々木靖, 大森啓造), 医療法人相生会博多駅東クリニック内科(都留智己), 医療法人財団池友会小文字病院(久留哲夫)

#### 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治験成績。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咽頭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治験によるイトラコナゾール(ITCZ)パルス療法至適用量・サイクル治験—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) 伊藤 章: カンジダ症。臨床と微生物 1993; 26: 971-6
- 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) 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。日治療会誌 2006; 54 (Suppl 1): S6-17
- 7) Prentice A G and Donnelly P: Oral antifungals as prophylaxis in haematological malignancy. Blood Reviews 2001; 15: 1-8
- 8) 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
- 9) 石橋弘子, 安部 茂, 内田勝久, 山口英世: マウス感染モデルを用いたイトラコナゾールのシクロデキストリン包接可溶性製剤(シロップ剤)の口腔咽頭カンジダ症に対する治療効果の検討。(投稿中)
- 10) Reynes J, Bazin C, Ajana F, Datry A, LeMoing J P, Chwetzoff E, et al: Pharmacokinetics of Itraconazole (oral solution) in two groups of human immunodeficiency virus-infected adults with oral Candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2554-8
- 11) Philips P, Zemcov J, Mahmood W, Montaner J S, Craib K, Clarke A M: Itraconazole cyclodextrin solution for fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis in AIDS: correlation of clinical response with *in vitro* susceptibility. AIDS 1996; 10: 1369-76
- 12) Cartledge J D, Midgley J, and Gazzard B G: Itraconazole cyclodextrin solution: the role of *in vitro* susceptibility testing in predicting successful treatment of HIV-related fluconazole-resistant and fluconazole-susceptible oral candidiasis. AIDS 1997; 11: 163-8
- 13) Saag M S, Fessel W J, Kaufman C A, Merrill K W, Ward D J, Moskovitz B L, et al: Treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis with itraconazole oral solution in HIV-positive patients. AIDS Res Hum Retroviruses 1999; 15: 1413-7
- 14) Reynes J, Raffi F, Joly V, Nevez G, Dupont B: Itraconazole oral solution for treatment of fluconazole-resistant oral / oesophageal candidosis in HIV-infected patients: results of a prospective multicenter study. I. Clinical assessment. J Mycol Med 1999; 9: 83-7
- 15) 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: 33-9
- 16) 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

## An open randomized parallel-comparison study of itraconazole oral solution versus itraconazole capsules in treatment of patients with oropharyngeal candidiasis

Hideo Yamaguchi<sup>1)</sup>, Shoji Enomoto<sup>2)</sup>, Mitsuo Kaku<sup>3)</sup>, Hisashi Sakamaki<sup>4)</sup>,  
Kouichi Tanaka<sup>5)</sup> and Minoru Yoshida<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>Institute of Medical Mycology, Teikyo University,  
359 Otsuka, Hachioji, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup>Tokyo Medical and Dental University

<sup>3)</sup>Central Laboratory, School of Medicine, Tohoku University

<sup>4)</sup>Department of Hematology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

<sup>5)</sup>Department of Infection Measures, Gotenba heights Hospital

<sup>6)</sup>4th Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine,  
University Hospital, Mizonokuchi

Itraconazole (ITCZ) has broad-spectrum antifungal activity and is difficult to dissolve into water. A new formulation of ITCZ, an oral solution, was recently developed. ITCZ is combined with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD), a vehicle that improves the solubility of ITCZ.

This open randomized trial evaluated the clinical usefulness of ITCZ oral solution over capsules in the treatment of oropharyngeal candidiasis. ITCZ was administered orally at a dose of 200 mg a day for 7 days at 39 centers (41 clinical departments). If the subject was not cured after the 7 days of treatment and the total symptom score decreased from the baseline on Day 8, treatment was continued for an additional 7 days if necessary.

ITCZ oral solution showed noninferiority to ITCZ capsules in global improvement at the primary endpoint, i. e., 70.3% (52/74) for ITCZ oral solution and 49.4% (42/85) for ITCZ capsules. Global improvement at final assessments was 78.4% (58/74) for ITCZ oral solution and 68.2% (58/85) for ITCZ capsules. These results show that the clinical response for ITCZ oral solution is faster than that of ITCZ capsules and administering treatment for 7 days more improved the response in patients.

The mycologic eradication of ITCZ oral solution versus ITCZ capsules was 71.6% (53/74) versus 32.9% (28/85) on day 8, 69.0% (20/29) versus 43.2% (19/44) on day 15. At both assessment times, the mycologic efficacy of ITCZ oral solution was significantly higher ( $p < 0.0001$ ,  $p = 0.006$ ) than that of ITCZ capsules.

Overall, most treatment-related adverse events were mild in both groups. All had symptoms disappear or relieved during treatment or follow-up. With ITCZ oral solution, mild gastrointestinal events are observed, but they are probably due to HP- $\beta$ -CD.

In conclusion, ITCZ oral solution 200 mg once daily under fasting was shown to have an early effect and good response in patients with early-stage oropharyngeal candidiasis.