

【原著・臨床】

深在性真菌症患者に対する itraconazole 注射薬およびカプセル薬順次投与の有効性

〔Itraconazole 深在性真菌症研究班〕

河野 茂¹⁾・山口 英世²⁾・森 健³⁾・平井 久丸⁴⁾・折津 愈⁵⁾
 二木 芳人⁶⁾・吉田 稔⁷⁾・前崎 繁文⁸⁾・平岡 諦⁹⁾・倉島 篤行¹⁰⁾

¹⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座*

²⁾帝京大学医真菌研究センター

³⁾順天堂大学医学部附属順天堂医院血液内科

⁴⁾東京大学医学部附属病院無菌治療部

⁵⁾日本赤十字社医療センター第一呼吸器科

⁶⁾倉敷第一病院呼吸器センター

⁷⁾帝京大学医学部附属溝口病院第4内科

⁸⁾埼玉医科大学第1内科

⁹⁾大阪府立成人病センター第5内科

¹⁰⁾国立療養所(現 国立病院機構)東京病院臨床研究部

(平成18年8月14日受付・平成18年9月13日受理)

今回、深在性真菌症患者に対して、イトラコナゾール (Itraconazole: ITCZ) 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 ITCZ 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。副作用発現頻度は、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、ITCZ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。

血漿中 ITCZ トラフ濃度は、ITCZ 注射薬投与 (200 mg/回、1日2回)2日後には主要病原真菌 (アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属) に有効な血漿中濃度が得られ (811.3 ± 316.0 ng/mL, 平均 \pm S.D.), カプセル薬の継続投与によって ITCZ 注射薬投与で得られた高い血漿中濃度の維持が可能であった。

以上より、ITCZ 注射薬は ITCZ カプセル薬と比べて確実かつすみやかに有効な血漿中濃度が得られる製剤であり、ITCZ 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。また、ITCZ カプセル薬の継続投与 (200 mg/回1日2回) により、ITCZ 注射薬によって得られた血漿中濃度の維持が可能であり、ITCZ 注射薬を2週間投与した後に経口薬を継続投与する治療は深在性真菌症に対して有用と考えられた。

Key words: itraconazole, injection, aspergillosis, candidiasis, cryptococcosis

ITCZ は 1980 年にベルギー・ヤンセン社で合成され、幅広い抗真菌スペクトル、強い抗真菌活性および優れた組織移行性を示すトリアゾール系抗真菌薬であり、わが国では 1993 年に ITCZ カプセル薬がイトリゾール®カプセル 50 として承認されて以来、10 年以上にわたり、皮膚真菌症のみならず、アスペルギルス症、カンジダ症、クリプトコックス症などの深在性真菌症に対して臨床使用され、その有効性および安全性が確認されている。しかし、重篤または急性期の深在性真菌症

の治療には、より早くより高い血漿中濃度が得られる注射薬の開発が待ち望まれていた。今回、われわれは、水に難溶である ITCZ をヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン (HP- β -CD) によって可溶化した ITCZ 注射薬を深在性真菌症患者に対して使用し、すみやかにかつ確実に有効血漿中 ITCZ 濃度が得られることを確認した。また、ITCZ カプセル薬 200 mg/回1日2回の継続投与により有効血漿中 ITCZ 濃度が維持され、さらに高い有効性が得られることを確認した。

*長崎県長崎市坂本 1-12-4

Table 1. Cmax and AUC in single intravenous injection study

ITCZ Administration (mg)	n	Cmax (ng/mL)		AUC _(0→24) (ng·hr/mL)	
		ITCZ	OH-ITCZ	ITCZ	OH-ITCZ
50	10	701.7 ± 119.7	96.7 ± 23.2	1,959.7 ± 464.9	1,078.4 ± 557.6
100	10	1,549.2 ± 204.9	260.3 ± 56.1	5,484.7 ± 972.2	4,772.3 ± 1,337.4
200	10	3,201.7 ± 1,055.0	565.6 ± 124.1	17,020.0 ± 4,793.4	21,031.5 ± 9,406.6

Mean ± S.D.

[Janssen Pharmaceutical Internal Data]

Table 2. Cmax and AUC in repeated intravenous injection study

ITCZ Administration (mg)	n	Cmax (ng/mL)		AUC _(0→24) (ng·hr/mL)	
		ITCZ	OH-ITCZ	ITCZ	OH-ITCZ
100	6	1,981.4 ± 343.7	1,032.6 ± 118.2	15,424.2 ± 2,598.3	21,980.5 ± 3,097.5
200	6	4,571.7 ± 358.9	2,834.5 ± 518.9	43,801.5 ± 7,383.4	61,396.3 ± 9,815.0

Mean ± S.D.

[Janssen Pharmaceutical Internal Data]

I. 対象と方法

1. 対象

本臨床試験は、臨床症状・経過、画像診断または内視鏡検査によって真菌感染が疑われ、真菌学的検査または血清学的検査が陽性である16歳以上80歳未満の入院患者で、試験参加の同意が文章で得られた深在性真菌症患者を対象とした。また、クレアチニンクリアランス(Ccr)が30 mL/min未満の患者、CYP3A4により代謝されITCZとの薬物相互作用が報告されている薬剤または全身性抗真菌薬が投与されている患者、重篤な肝疾患またはうっ血性心不全の現症・既往のある患者などは対象から除外した。なお、本臨床試験は全国26施設27診療科(施設名は後述)において2001年6月から2003年2月に実施された。

2. 試験薬剤、投与方法および投与期間

本臨床試験に先だって実施された健康成人男子を対象にしたITCZ注射薬の静脈内単回および反復投与試験の結果を基に、投与方法および投与期間を設定した。ITCZ注射薬50 mg, 100 mg, 200 mg/回を1時間かけて静脈内投与した単回投与試験では、各用量とも血漿中ITCZ濃度は投与終了時にCmaxに、血漿中OH-ITCZ(活性代謝物)濃度は投与開始1.2~4.2時間後にCmaxに達した(Table 1)。反復投与試験では、近年、感染症領域で広く行われているLoading doseの概念から、ITCZ注射薬を100 mgまたは200 mg/回を1日2回で2日間、その後は1日1回で5日間、それぞれ1時間かけて静脈内投与したところ、いずれの投与量とも投与開始48時間ではほぼ定常状態に達した(Table 2)。これらの結果から、主要病原真菌に対する治療効果が期待できる血漿中ITCZ濃度(>500 ng/mL)の維持が予想される投与方法として、ま

ずITCZ注射薬を200 mg/回1日2回で最初の2日間投与し、3日目以降は200 mg/回1日1回12日間、静脈内投与した。その後、経口投与可能な患者には、ITCZカプセル薬200 mg/回を1日2回最長12週間、朝夕食直後に経口投与することにした。

なお、試験薬剤として、ITCZカプセル薬(1カプセル中ITCZ 50 mg含有)およびITCZ注射薬(1アンプル中ITCZ 250 mg含有)を使用した。

3. 検査・観察項目および実施時期

検査・観察項目および実施時期をTable 3に示した。なお、血漿中ITCZおよび主活性代謝物であるOH-ITCZ濃度はHPLC法にて測定した。また、原因真菌が分離・同定された場合に、薬剤感受性試験を実施した。

4. 評価方法および評価基準

1) 深在性真菌症の診断基準

深在性真菌症の診断は、臨床症状・経過、真菌学的検査、真菌の血清学的検査、内視鏡検査、画像診断などで構成される診断基準に基づいて行った。なお、カンジダ症の診断には菌または菌要素の検出を必須とした。

2) 有効性

臨床症状の改善度、真菌学的効果、真菌の血清学的効果および内視鏡検査・画像診断の改善度の4項目について、それぞれITCZ注射薬投与前と比較して5段階評価した。さらに、上記4項目の評価から総合効果を判定した(Table 4)。

3) 安全性

有害事象の発現時期、程度(軽度、中等度、高度)、転帰、因果関係(関係性なし、多分なし、可能性あり、多分あり、ほぼ確実)に基づいて安全性を評価した。なお、試験薬剤との因果関係が否定できない有害事象(「関連性

Table 3. Examination/observation and implementation

Study Period	Prior to Injections	Day 1	Day 2	Day 3	Week 1	Week 2
		Injection				
Examination and Observation		Day 1	Day 2	Day 3	Week 1	Week 2
ITCZ Injection		Twice/day	Twice/day	← Once/day →		
Clinical Manifestation	◎			◎	◎	◎
Fungal Test	◎	← Specimen Collection Period →				◎
Serologic Test for Fungi	◎	← ◎ Twice →				◎
Genetic Test for Fungi		← As necessary →				
Endoscopic Examination	◎	← According to Symptoms →				◎
Diagnostic Imaging (X-ray, CT scan, etc)	◎	← According to Symptoms →				◎
Hematological Test/ Blood Biochemical Test	◎				◎	◎
Urine Test	◎				◎	◎
24 hr Creatinine Clearance Test	◎				◎	◎
Cardiogram	◎				◎	◎
Adverse Event		← →				
Blood Sample to Test for Amount of Medication in Plasma		◎		◎	◎	

Study Period	Day 15	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	30 Days After Final Administration
	Capsule Administration								
Examination and Observation	Initial Day	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	
ITCZ Capsule Administration	← Twice/day →								
Clinical Manifestation			◎	◎	◎	◎	◎	◎	
Fungal Test	← Specimen Collection Period →							◎	
Serologic Test for Fungi		◎	◎		◎			◎	
Endoscopic Examination	← According to Symptoms →							◎	
Diagnostic Imaging (X-ray, CT scan, etc)	← According to Symptoms →							◎	
Hematological Test/ Blood Biochemical Test		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
Urine Test		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
Cardiogram					◎			◎	
Adverse Event	← →								
Blood Sample to Test for Amount of Medication in Plasma	◎	◎	◎		◎			◎	

◎ required

Hematological Tests: WBC count, RBC count, hemoglobin, hematocrit, platelet count, differential count of leukocytes

Blood Biochemical Tests: total bilirubin, ALP, AST (GOT), ALT (GPT), LDH, γ -GTP, total protein, albumin, glucose, total cholesterol, triglyceride, CK, BUN, creatinine, urea nitrogen, Ca, Na, K, Cl, CRP

Urine Tests: sugar, protein, urobilinogen, sediment

なし」以外)を有害事象発現例として集計した。

なお、臨床検査値については各施設の基準値より逸脱した場合に、被験者の基礎疾患、合併症、併用薬などを

勘案し、医学的判断により異常変動の有無を判断した。異常変動と判断した場合には、有害事象と同様に安全性を評価した。

Table 4. Total effect criteria

Total Effect (Deep Mycosis excluding Aspergilloma and Asymptomatic Pulmonary Cryptococcosis)
<p>Effective: When clinical symptoms of deep mycosis disappear/improve, and no results from mycologic and serologic tests, or endoscopy and diagnostic imaging (X-ray, CT, etc.), indicate increasing/worsening, and at least one of the following 3 points apply:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Mycological tests evaluate fungus as disappeared/presumed disappeared or reduced. 2) Fungal serological tests return negative or improved results. 3) The degree of improvement assessed by endoscopy and diagnostic imaging indicate symptoms have disappeared or improved. <p>No Effect: When total effects are categorized neither as effective nor impossible to evaluate.</p> <p>Impossible to Evaluate: When the improvement of clinical symptoms is assessed as impossible to evaluate, or clinical symptoms for deep mycosis are determined to have disappeared/improved, but fungal serological tests and endoscopy and diagnostic imaging all indicate that improvement assessment is impossible.</p>
Total Effect (Aspergilloma)
<p>Effective: When clinical symptoms of aspergilloma disappear/improve, and no results from mycological and serological tests, or endoscopy and diagnostic imaging (X-ray, CT, etc.) , indicate increasing/worsening, and at least one of the following 2 points apply.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) The degree of improvement assessed by diagnostic imaging indicate symptoms have disappeared or improved. 2) Mycological tests evaluate fungus as disappeared/presumed disappeared. <p>No Effect: When total effects are categorized neither as effective nor impossible to evaluate.</p> <p>Impossible to Evaluate: When improvement of clinical symptoms is assessed as impossible to evaluate, or clinical symptoms for aspergilloma are determined to have disappeared/improved, but the degree of improvement evaluated by imaging is unchanged or is impossible to evaluate, the mycologic tests indicate decreased/ unchanged or impossible to evaluate, and fungal serological tests are not assessed as worsening.</p>
Total Effect (Asymptomatic Pulmonary Cryptococcosis)
<p>Effective: When results from mycological and serological tests, and endoscopy and diagnostic imaging (X-ray, CT, etc.) do not indicate increasing/worsening, and at least one of the following 3 points apply:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Mycological tests evaluate fungus as disappeared/presumed disappeared or reduced. 2) Fungal serological tests return negative or improved results. 3) The degree of improvement assessed by endoscopy and diagnostic imaging indicate symptoms have disappeared or improved. <p>No Effect: When total effects are categorized neither as effective nor impossible to evaluate.</p> <p>Impossible to Evaluate: When the improvement of clinical symptoms, mycological test results, fungal serological test results, and endoscopy and diagnostic imaging results are all assessed as impossible to evaluate.</p>

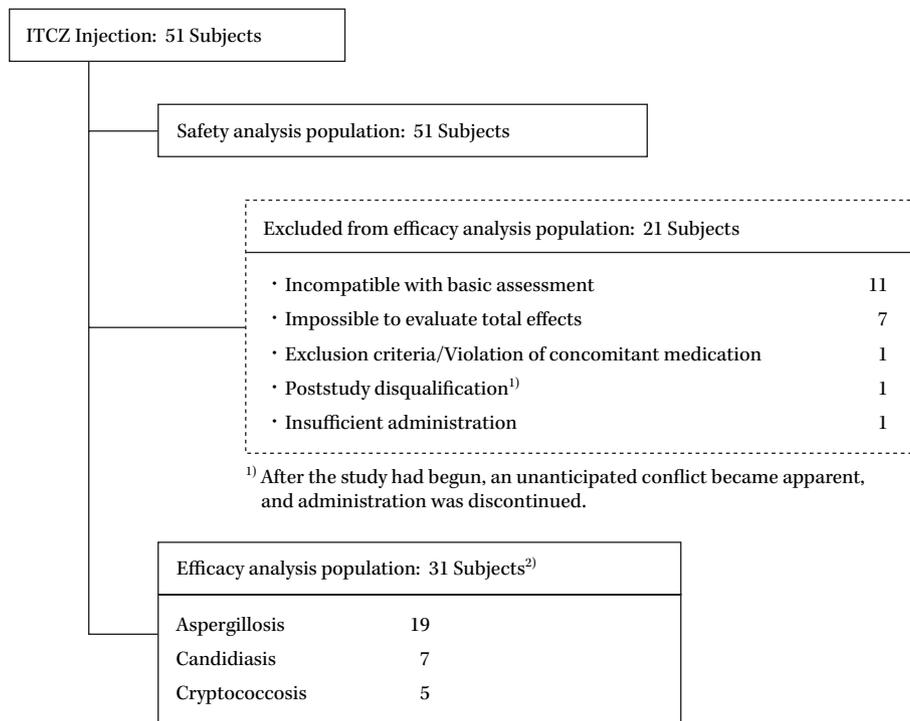


Fig. 1. Number of subjects for analysis.

Table 5. Patient profile

Disease		Aspergillosis	Candidiasis	Cryptococcosis	Deep Mycosis ¹⁾	Total	
Subjects		27	6	6	12	51	
Gender	Male	19	4	3	7	33	
	Female	8	2	3	5	18	
Age (years)	16-64	16	4	2	9	31	
	65-79	11	2	4	3	20	
	Mean ± S.D. (Min, Max)	58.4 ± 16.9 (20, 79)	57.0 ± 11.5 (42, 68)	63.5 ± 16.1 (41, 77)	56.2 ± 15.8 (19, 79)	58.3 ± 15.7 (19, 79)	
Weight (kg)	< 45	10	2	2	2	16	
	≥ 45	17	4	4	10	35	
	Mean ± S.D. (Min, Max)	49.0 ± 9.7 (31.8, 69.6)	52.2 ± 12.4 (37.5, 69.4)	54.6 ± 14.3 (40.5, 74.5)	52.9 ± 9.9 (36.7, 69.8)	50.9 ± 10.6 (31.8, 74.5)	
Diagnosis	Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis		6				6
	Invasive Pulmonary Aspergillosis		9				9
	Aspergilloma		10				10
	Aspergillitic Osteomyelitis		1				1
	Aspergillus Brain Abscess		1				1
	Candidemia			2			2
	Disseminated Candidiasis			1			1
	Pulmonary Candidiasis			1			1
	Esophageal Candidiasis			1			1
	Urinary Candidiasis			1			1
Pulmonary Cryptococcosis				6		6	
Deep Mycosis ¹⁾					12	12	
Underlying Medical Condition	None		3	0	3	0	6
	Existing		24	6	3	12	45
	Main Disease ²⁾	Blood/Hematopoietic	7	3	0	8	18
		Respiratory	8	0	1	2	11
		Collagen	1	2	4	1	8
		Solid Malignant Tumor	1	2	0	0	3
		Obsolete Pulmonary TB	6	0	0	0	6
Diabetes	3	0	1	0	4		
Use of antifungal medication started within 4 weeks prior to initial administration of study medication	None		16	2	6	2	26
	Existing		11	4	0	10	25
	Medication ²⁾	Fluconazole	6	2	0	6	14
		Amphotericin B	7	2	0	5	14
		Miconazole	0	1	0	0	1
	Reason for change ²⁾	Insufficient Effects	11	4	0	9	24
Side Effects		2	0	0	1	3	

¹⁾Deep mycosis that does not fulfill diagnostic criteria. ²⁾Includes duplications

4) 統計解析

有効性を評価するため、総合効果の有効率（有効例の解析対象集団に占める割合）および、その95%信頼区間を算出した。臨床症状の改善度、真菌学的効果、真菌の血清学的効果、内視鏡検査・画像診断（X線検査・CT検査など）の改善度について、評価実施時期別に集計し、統計解析を行った。また、安全性を評価するため、有害事象や臨床検査値異常変動の発現例数、発現件数を集計し、発現頻度を算出した。なお、検定の有意水準は5%（両側）とした。

II. 成績

1. 症例の内訳

本臨床試験の対象として適格と判断され、ITCZ注射薬が投与された全51例から、試験薬剤投与後に除外基準に抵触することが判明して投与中止された事後不適格例、診断基準不適合例、総合効果判定不能例、投与期間不足例などを除いた31例（肺クリプトコックス症と食道カンジダ症の併発例は2例として集計）を「有効性解析対象集団」とし、試験薬剤が投与された全51例を「安全性解析対象集団」とした（Fig. 1）。

Table 6. Efficacy

Disease	ITCZ Injection Evaluation		Final Evaluation		
	E/SE*	ER** (%)	E/SE*	ER** (%)	95%CI***
Aspergillosis	7/17	41.2	11/19	57.9	[33.5- 79.7]
Invasive Pulmonary Aspergillosis	2/4	50.0	2/4	50.0	[6.8- 93.2]
Chronic Necrotic Pulmonary Aspergillosis	5/8	62.5	5/8	62.5	[24.5- 91.5]
Aspergilloma	0/4	0	3/6	50.0	[11.8- 88.2]
Aspergillitic Osteomyelitis	0/1	0	1/1	100	[2.5-100]
Candidiasis	4/7	57.1	5/7	71.4	[29 - 96.3]
Candidemia	1/2	50.0	1/2	50.0	[1.3- 98.7]
Disseminated Candidiasis	0/1	0	0/1	0	[0 - 97.5]
Pulmonary Candidiasis	0/1	0	1/1	100	[2.5-100]
Esophageal Candidiasis	2/2	100	2/2	100	[15.8-100]
Urinary Candidiasis	1/1	100	1/1	100	[2.5-100]
Cryptococcosis	4/5	80.0	5/5	100	[47.8-100]
Pulmonary Cryptococcosis	4/5	80.0	5/5	100	[47.8-100]
Total	15/29	51.7	21/31	67.7	[48.6- 83.3]

*E/SE: Efficacy/Subjects Evaluated, **ER: Efficacy Rate, ***CI: Confidence Interval

Table 7. Itemized evaluation results from final evaluation

Disease	Improvement of Clinical Symptoms		Mycological Results		Fungal Serological Results		Improvement of Endoscopy and Imaging	
	IR ¹⁾	(%)	DR ²⁾	(%)	IR ³⁾	(%)	IR ¹⁾	(%)
Aspergillosis	14/19	73.7	6/7	85.7	9/18	50.0	8/19	42.1
Invasive Pulmonary Aspergillosis	3/4	75.0			4/4	100	2/4	50.0
Chronic Necrotic Pulmonary Aspergillosis	6/8	75.0	3/4	75.0	2/7	28.6	6/8	75.0
Aspergilloma	4/6	66.7	3/3	100	2/6	33.3	0/6	0
Aspergillitic Osteomyelitis	1/1	100			1/1	100	0/1	0
Candidiasis	7/7	100	4/6	66.7	1/4	25.0	3/4	75.0
Candidemia	2/2	100	1/1	100	0/1	0		
Disseminated Candidiasis	1/1	100	1/1	100			0/1	0
Pulmonary Candidiasis	1/1	100	0/1	0	1/1	100	1/1	100
Esophageal Candidiasis	2/2	100	2/2	100	0/1	0	2/2	100
Urinary Candidiasis	1/1	100	0/1	0	0/1	0		
Cryptococcosis	2/2	100	4/4	100	1/3	33.3	5/5	100
Pulmonary Cryptococcosis	2/2	100	4/4	100	1/3	33.3	5/5	100
Total	23/28	82.1	14/17	82.4	11/25	44.0	16/28	57.1

¹⁾Improvement = (number of subjects with disappearance + number of subjects with improvement of symptoms)/(subjects evaluated, excluding subjects impossible to evaluate)

²⁾Disappearance = (number of subjects with disappearance or assumed disappearance)/(subjects evaluated, excluding subjects impossible to evaluate)

³⁾Improvement = (number of subjects with a negative result + number of subjects with an improved result)/(subjects evaluated, excluding subjects impossible to evaluate)

2. 患者背景

ITCZ 注射薬が投与された 51 例の患者背景を Table 5 に示す。

3. 有効性

1) 有効率

最終評価時の有効率は 67.7% (21/31 例) であり、疾患別にみるとアスペルギルス症 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 (Table 6)。

最終評価時の評価項目別効果では、臨床症状の改善度の改善率は 82.1% (23/28 例)、真菌学的効果の消失率は 82.4% (14/17 例)、真菌の血清学的効果の改善率は 44.0% (11/25 例)、内視鏡検査・画像診断の改善度の改善率は 57.1% (16/28 例) であった (Table 7)。

2) 原因真菌別の有効率

最終評価時の原因真菌別にみた有効率を Table 8 に示した。

3) 基礎疾患別の有効率

基礎疾患を有する症例の有効率は64.3% (18/28例, 95%信頼区間: 44.1~81.4%), 基礎疾患のない症例の有効率は100% (3/3例, 95%信頼区間: 29.2~100%)であり, 有効率に基礎疾患の影響はみられなかった (p=0.53)。主な基礎疾患別の有効率を Table 9 に示した。

Table 8. Efficacy for specific fungus in final evaluation

Underlying Fungus	E/SE*	ER** (%)	95%CI***
<i>Aspergillus fumigatus</i>	4/7	57.1	[18.4- 90.1]
<i>Aspergillus terreus</i>	1/1	100	[2.5-100]
<i>Candida albicans</i> ¹⁾	3/5	60.0	[14.7- 94.7]
<i>Candida glabrata</i> ¹⁾	2/2	100	[15.8-100]
<i>Candida tropicalis</i>	1/1	100	[2.5-100]
<i>Cryptococcus neoformans</i>	5/5	100	[47.8-100]

*E/SE: Efficacy/Subjects Evaluated, **ER: Efficacy Rate,

***CI: Confidence Interval

¹⁾One subject who had *Candida albicans* and *Candida glabrata* is included in both results.

効率は100% (3/3例, 95%信頼区間: 29.2~100%)であり, 有効率に基礎疾患の影響はみられなかった (p=0.53)。主な基礎疾患別の有効率を Table 9 に示した。

4) 臨床症状の改善度の推移

臨床症状の改善度が「消失」または「改善」と評価された症例数は, ITCZ 注射薬最終評価時で 31 例中 7 例および 13 例で, ITCZ カプセル薬最終評価時で 22 例中 6 例および 11 例であった。また, 「改善」以上の症例数は, ITCZ 注射薬投与 1~2 週後から ITCZ カプセル薬投与 2~12 週後まで, ほぼ一定した推移を示した (Fig. 2)。

5) 体温および CRP の推移

体温および CRP の推移を Fig. 3 に示した。体温は ITCZ 注射薬投与開始前 (37.2±0.7℃, 平均±S. D.) と比べて, ITCZ 注射薬最終評価時 (37.1±0.6℃) では差がな

Table 9. Efficacy for main diseases

Disease	Aspergillosis			Candidiasis			Cryptococcosis			Total		
	E/SE*	ER** (%)	95%CI***	E/SE*	ER** (%)	95%CI***	E/SE*	ER** (%)	95%CI***	E/SE*	ER** (%)	95%CI***
Circulatory	3/5	60.0	[14.7- 94.7]	2/3	66.7	[9.4- 99.2]				5/8	62.5	[24.5- 91.5]
Respiratory	4/6	66.7	[22.3- 95.7]				1/1	100	[2.5-100]	5/7	71.4	[29.0- 96.3]
Collagen	1/1	100	[2.5-100]	1/1	100	[2.5-100]	2/2	100	[15.8-100]	4/4	100	[39.8-100]
Solid Malignant Tumor	1/1	100	[2.5-100]	1/2	50.0	[1.3- 98.7]				2/3	66.7	[9.4- 99.2]
Obsolete Pulmonary Tuberculosis	2/5	40.0	[5.3- 85.3]							2/5	40.0	[5.3- 85.3]
Diabetes	2/3	66.7	[9.4- 99.2]				1/1	100	[2.5-100]	3/4	75.0	[19.4- 99.4]

* E/SE: Efficacy/Subjects Evaluated, ** ER: Efficacy Rate, *** CI: Confidence Interval

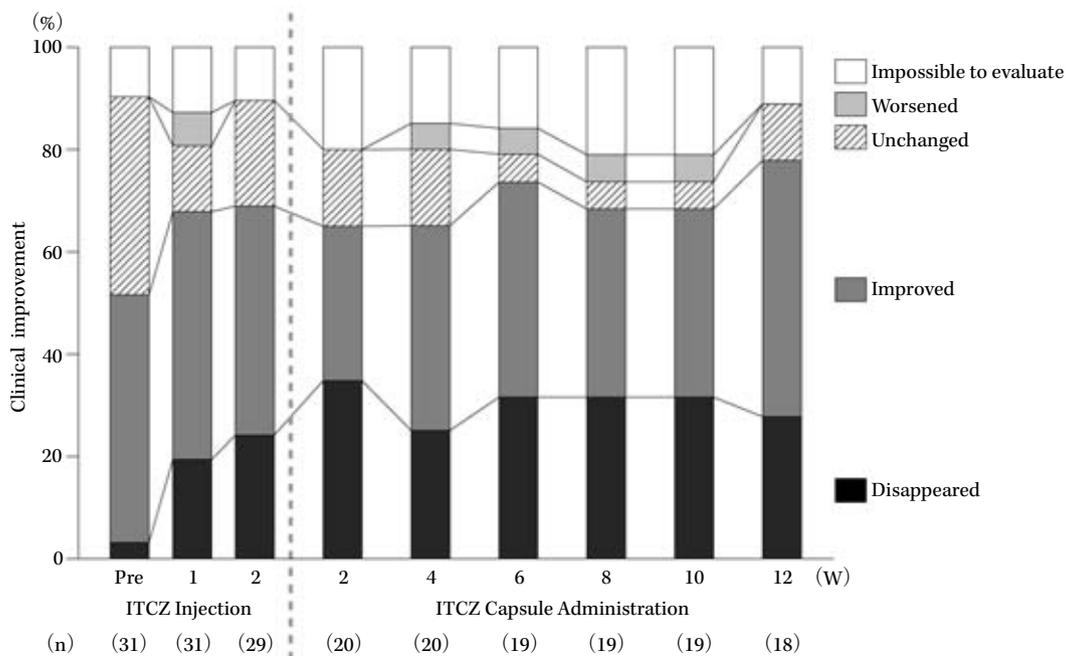


Fig. 2. Improvement in clinical symptoms.

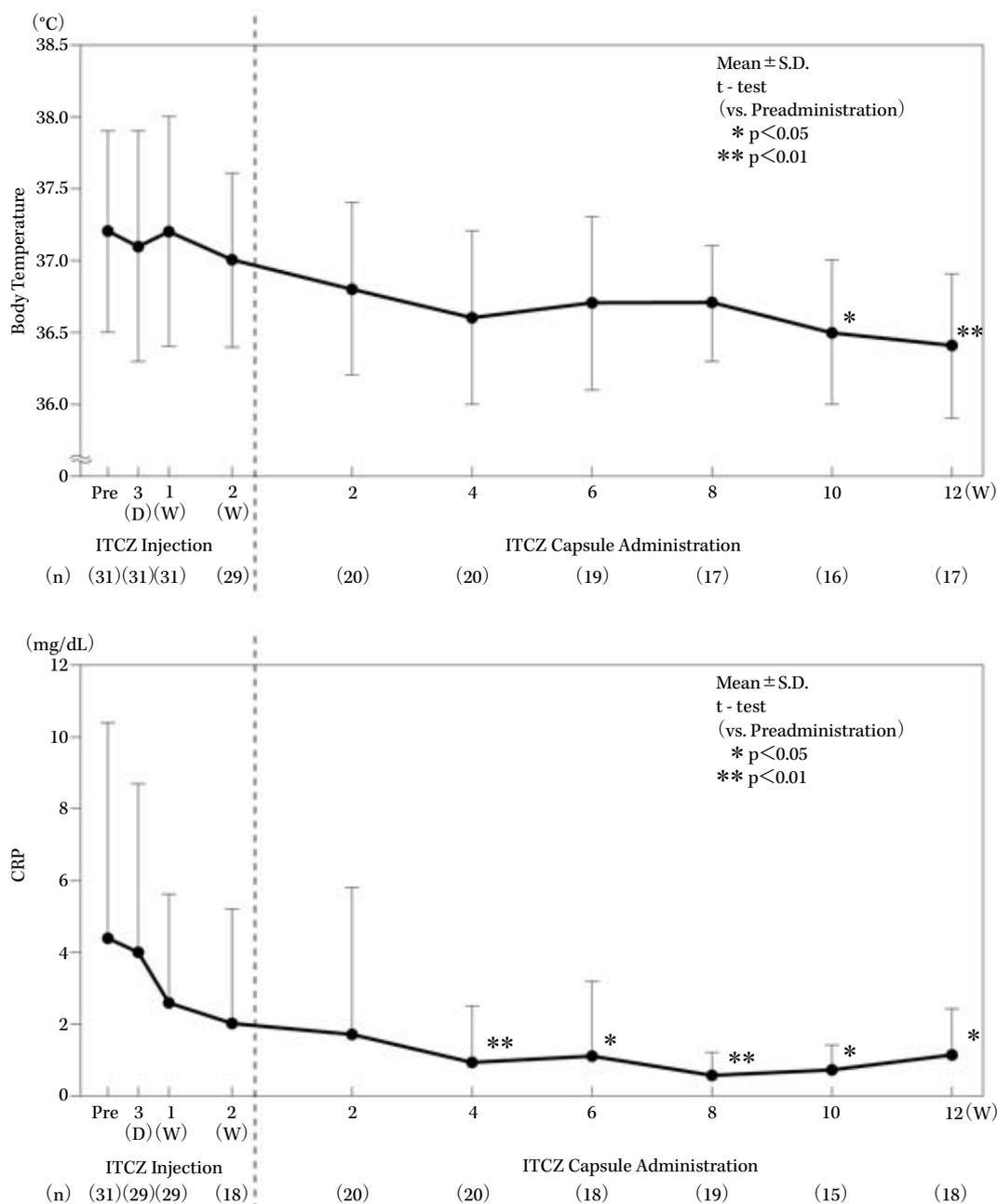


Fig. 3. Change in body temperature and CRP.

かったが、ITCZ カプセル薬最終評価時 ($36.5 \pm 0.6^\circ\text{C}$) には有意な低下がみられた ($p=0.0006$)。また、ITCZ カプセル薬投与 10 週後、12 週後も有意に体温は低下した(それぞれ $p=0.016$, $p=0.003$)。CRP は ITCZ 注射薬投与開始前 ($4.4 \pm 6.0 \text{ mg/dL}$) と比べて、ITCZ 注射薬最終評価時 ($3.2 \pm 3.8 \text{ mg/dL}$) および ITCZ カプセル薬最終評価時 ($1.9 \pm 3.0 \text{ mg/dL}$) とともに統計学的に有意な差は認められなかったが、ITCZ カプセル薬投与 4~12 週後は有意に低下した ($p=0.0025\sim 0.026$)。

6) (1→3) β -D-グルカン値の推移

ITCZ 注射薬投与開始前、ITCZ 注射薬投与 2 週後、

ITCZ カプセル薬投与 12 週後の (1→3) β -D-グルカン値は、ファンギテック G テストでは $37.6 \pm 57.5 \text{ pg/mL}$, $34.0 \pm 55.6 \text{ pg/mL}$, $15.6 \pm 12.3 \text{ pg/mL}$ (平均 \pm S. D.), β -D-グルカンテストワコーでは $22.3 \pm 66.4 \text{ pg/mL}$, $23.3 \pm 75.6 \text{ pg/mL}$, $9.1 \pm 4.2 \text{ pg/mL}$ であり、どちらの検査方法においても投与期間を通じて減少傾向がみられた。

4. 血漿中 ITCZ 濃度

ITCZ 注射薬 200 mg/回を投与した 42 例の血漿中 ITCZ トラフ濃度は、ITCZ 注射薬投与 3 日目には $811.3 \pm 316.0 \text{ ng/mL}$ (平均 \pm S. D.) に達し、ITCZ カプセル薬継続投与期間中も 500 ng/mL 以上が維持された

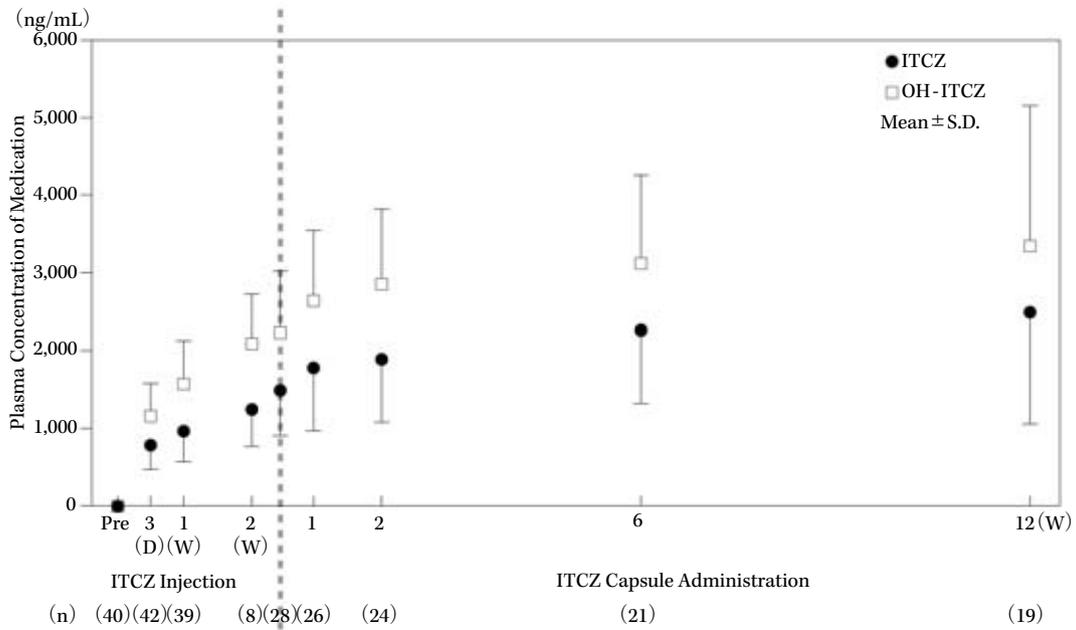


Fig. 4. Change in plasma concentration of medication (subjects receiving 200 mg ITCZ/injection).

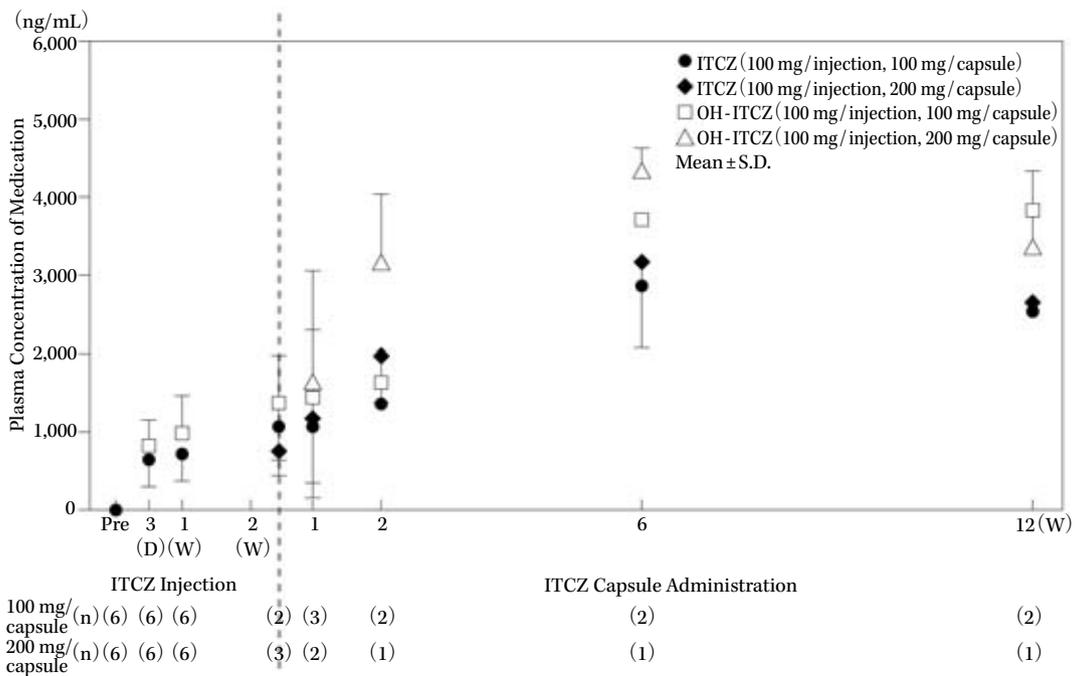


Fig. 5. Change in plasma concentration of medication (subjects weighing less than 45 kg who received 100 mg of ITCZ injection).

(Fig. 4)。また、体重 45 kg 未満であった 16 例中の 6 例には ITCZ 注射薬は 100 mg/回で投与されたが、これらの症例も ITCZ 注射薬投与 3 日目には血漿中 ITCZ トラフ濃度は 617.3 ± 350.1 ng/mL に達し、100 mg/回または 200 mg/回の ITCZ カプセル薬継続投与期間も 500 ng/mL 以上が維持された (Fig. 5)。

5. 原因真菌別 MIC 値

原因真菌別にみた ITCZ の MIC 値を Table 10 に示した。

6. 安全性

1) 有害事象発現例

試験薬剤が投与された 51 例全例で、試験投与後に少なくとも 1 回の安全性評価が実施された。

Table 10. MIC value for ITCZ classified by underlying fungus

Isolated Fungus	Cases	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
		Min	Max
<i>Aspergillus fumigatus</i>	12	0.25	0.5
<i>Aspergillus niger</i>	1	0.5	0.5
<i>Aspergillus terreus</i>	4	0.25	0.25
<i>Candida glabrata</i>	4	0.5	1
<i>Candida albicans</i>	5	0.01 or less	0.06
<i>Candida tropicalis</i>	1	0.5	0.5
<i>Cryptococcus neoformans</i>	5	0.01 or less	0.12

副作用は ITCZ 注射薬投与期間中に 74.5% (38/51 例)、ITCZ カプセル薬投与期間中に 77.8% (28/36 例) 認められ、有害事象発現率に大きな差は認められなかった。試験期間中に認められた有害事象発現例数を程度別に示した (Table 11)。「ALT 増加」および「AST 増加」は、ITCZ 注射薬投与期間中に 15.7% (8/51 例) および 11.8% (6/51 例)、ITCZ カプセル薬投与期間中に 13.9% (5/36 例) および 11.1% (4/36 例) と、両投与期間ともに高頻度で認められた。ただし、ほとんどの症例が軽度で、試験薬剤最終投与後 30 日間に回復もしくは軽減していた。「ALT 増加」および「AST 増加」については、すでにイトリゾール[®]カプセル 50 の添付文書の副作用の項に記載されており、注意が必要と考えられた。また、ITCZ カプセル薬投与期間中に「低カリウム血症」および「下痢」が、それぞれ 19.4% (7/36 例)、13.9% (5/36 例) に発現した。試験期間中の死亡例は 6 例であったが、いずれも基礎疾患などの悪化によるものであり、試験薬剤との因果関係はなかった。その他の重篤な有害事象は「血小板数減少」の 1 例のみであった。しかし、本症例は ITCZ 注射薬 2 週間投与後に ITCZ カプセル薬継続投与した 2 週間後から回復傾向を示したこともあり、そのままカプセル薬投与は継続され、最長の 12 週間投与がなされた。

2) 血漿中 ITCZ 濃度と有害事象

血漿中 ITCZ トラフ濃度の中央値である 1,749.1 ng/mL で高値群と低値群に分けて程度別にみた有害事象を検討したが、血漿中 ITCZ 濃度による差は認められなかった (Table 12)。

3) 腎臓への影響

「腎および尿路障害」に分類される有害事象はいずれも軽微であった (Table 11)。また、試験薬剤投与開始前に 24 時間クレアチンクリアランスが測定された 35 例 [正常群 (80 mL/min 以上) : 12 例、軽度異常群 (50 mL/min 以上 80 mL/min 未満) : 16 例、中等度異常群 (30 mL/min 以上 50 mL/min 未満) : 7 例] で、本薬剤の腎機能に対する影響をクレアチンクリアランス、BUN、血清クレアチニンで検討した (Table 13)。

クレアチンクリアランスについては、腎機能正常群において、ITCZ 注射薬投与 1 週後に有意 ($p=0.03$) な減

少が認められた。大きな変動がみられた症例は、アスペルギローマの 1 例 (投与開始前 118.4 mL/min → ITCZ 注射薬投与 1 週後 33.2 mL/min) と侵襲性肺アスペルギルス症の 1 例 (投与開始前 167.8 mL/min → ITCZ 注射薬投与 1 週後 73.3 mL/min) であった。いずれの症例においても有害事象とは判定されなかった。一方、軽度異常群および中等度異常群では有意な変動は認められず、むしろ ITCZ 注射薬投与期間中に改善傾向を示した。

4) 臨床検査値

血液学的検査あるいは血液生化学的検査の試験薬剤投与前後が揃ったデータにおいて、試験薬剤投与前値と ITCZ 注射薬投与終了時あるいは ITCZ カプセル薬投与終了時の変動を検討した。白血球数や総コレステロールなどの項目で有意 ($p<0.05$) な変動を認めた (Table 14) が、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

III. 考 察

近年の医療技術の進歩により免疫抑制状態にある患者が増加し、深在性真菌症患者数が急増している。深在性真菌症は一般に重篤な感染症であり、いったん発症すると致死的な転帰をたどることが少なくない。数多く使用されている抗菌薬と比較すると抗真菌薬の選択肢はきわめて限定されている。わが国で臨床使用できる全身性抗真菌薬は、2002 年末以降、ミカファンギン、ホスフルコナゾール、ボリコナゾール、リポゾーマルアムホテリシン B が相次いで発売されたが、ITCZ 注射薬の臨床試験を開始した当初はアムホテリシン B、フルシトシン、ミコナゾール、フルコナゾール、ITCZ の 5 薬剤に加え 4 系統 9 薬剤にすぎなかった。ITCZ に関しては、海外ではカプセル薬の承認用量上限も 400 mg/日であり、かつ、経口服液および注射薬の臨床使用が可能であるが、わが国ではカプセル薬のみが発売されており、深在性真菌症における承認用量も 200 mg/日が上限となっている。このような状況のなか、深在性真菌症患者を対象にした ITCZ 注射薬およびカプセル薬 (200 mg/回 1 日 2 回) の臨床試験を開始した。

今回の臨床試験における有効率は 67.7% (21/31 例) であり、対象や評価方法が異なるものの、わが国で承認されている他の抗真菌薬の臨床試験の有効率 (62.5~

Table 11. Occurrence of advance reaction classified by grade

System organ class	Adverse Event	Grade					
		Mild		Moderate		Severe	
		Cases	(%)	Cases	(%)	Cases	(%)
Infection and Giardiasis	Pneumonia NOS	0		2	3.9	0	
Blood or Lymph Disorder	Thrombocytopenia	0		1	2.0	0	
	Anemia NOS	2	3.9	0		0	
Metabolic or Nutrient Disorder	Hyperkalemia	1	2.0	0		0	
	Hypertriglyceridemia	1	2.0	0		0	
	Loss of Appetite NOS	1	2.0	0		0	
	Anorexia	4	7.8	0		0	
Mental Disorder	Hypokalemia	7	13.7	1	2.0	0	
	Anxiety	1	2.0	0		0	
Nervous System Disorder	Depression Symptoms	0		1	2.0	0	
	Loss of Sensation	1	2.0	0		0	
	Drowsiness	1	2.0	0		0	
	Tremor	0		1	2.0	0	
	Headache	2	3.9	2	3.9	0	
	Dysphonia	1	2.0	0		0	
	Dizziness	3	5.9	0		0	
Ocular Disorder	Abnormal Palate	1	2.0	0		0	
	Retinal Hemorrhage	0		1	2.0	0	
Heart Disorder	Congestive Heart Failure	0		1	2.0	0	
	Right Bundle Branch Block	1	2.0	0		0	
	Bradycardia NOS	1	2.0	0		0	
	Heart Failure NOS	0		2	3.9	0	
	Palpitation	2	3.9	0		0	
	Tachycardia NOS	0		1	2.0	0	
	Valvular Cardiac Disease NOS	1	2.0	0		0	
Circulatory Disorder	Angiopathy NOS	1	2.0	1	2.0	0	
	Erubescence	1	2.0	0		0	
Respiratory, Thoracic, or Mediastinal Disorder	Coughing	1	2.0	0		0	
	Dyspnea	1	2.0	2	3.9	0	
	Lung Hemorrhage	1	2.0	0		0	
Gastrointestinal Disorder	Nausea	2	3.9	2	3.9	0	
	Gastritis NOS	0		1	2.0	0	
	Gastroduodenal Ulcer	0		1	2.0	0	
	Gastric Discomfort	0		1	2.0	0	
	Diarrhea NOS	3	5.9	4	7.8	0	
	Flatulence	1	2.0	0		0	
	Gastrointestinal Dyskinesia NOS	1	2.0	0		0	
	Indigestion	1	2.0	0		0	
	Epigastric Pain	1	2.0	1	2.0	0	
	Enlarged Lingual Papilla NOS	1	2.0	0		0	
	Loose Stool	1	2.0	0		0	
	Abdominal Discomfort	1	2.0	0		0	
	Abdominal Distension	0		1	2.0	0	
	Constipation	2	3.9	2	3.9	0	
Vomiting NOS	1	2.0	0		0		

(Continued)

Table 11. (Continued)

Hepatobiliary Disorder	Liver Damage NOS	0		1	2.0	0
Dermal or Hypodermal Disorder	Pruritus	0		3	5.9	0
	Erythema	0		1	2.0	0
	Eczema	1	2.0	1	2.0	0
	Systemic Pruritus	1	2.0	0		0
	Rash	1	2.0	2	3.9	0
	Dry Skin	1	2.0	0		0
	Swelling of Skin	0		1	2.0	0
	Musculoskeletal or Connective Tissue Disorder	Muscle Rigidity	0		1	2.0
Swelling NOS		0		1	2.0	0
Back Pain		0		1	2.0	0
Renal or Urinary Disorder	Hematuria	2	3.9	0		0
	Abnormal Urine NOS	3	5.9	0		0
	Urinary Complications	1	2.0	0		0
	Frequent Urination	1	2.0	0		0
Systemic Disorder or Site Reaction due to injection	Chills	1	2.0	1	2.0	0
	Dysesthesia	1	2.0	1	2.0	0
	Malaise	1	2.0	1	2.0	0
	Dry Mouth	1	2.0	0		0
	Local Reaction NOS	2	3.9	0		0
	Local Pain	1	2.0	0		0
	Fever	2	3.9	2	3.9	0
	Swelling NOS	1	2.0	1	2.0	0
	Peripheral Swelling	1	2.0	2	3.9	0
	Asthenia	0		1	2.0	0
Clinical Tests	CRP Increase	0		3	5.9	0
	AST (GOT) Increase	9	17.6	1	2.0	0
	ALT (GPT) Increase	10	19.6	2	3.9	0
	Increase in Ammonia	0		1	2.0	0
	Decrease of Hematocrit	1	2.0	0		0
	Decrease of Hemoglobin	1	2.0	0		0
	Increase of γ -GTP (γ -GP)	4	7.8	0		0
	Increase in Blood Pressure	1	2.0	1	2.0	0
	Decrease in Platelet Count	0		0		1 2.0
	Increase in Serum AI-P	2	3.9	1	2.0	0
	Decrease in Serum Potassium	2	3.9	0		0
	Decrease in Serum Cholesterol	1	2.0	1	2.0	0
	Decrease in Serum Sodium	1	2.0	0		0
	Increase in Serum Bilirubin	1	2.0	0		0
	Increase in Serum LDH	2	3.9	0		0
	Increase in Eosinophil Percentage	1	2.0	0		0
	Decrease in Erythrocytes	1	2.0	0		0
	Decrease in Leukocytes	2	3.9	0		0
	Increase in Body Weight	0		2	3.9	0
	Cast in Urine	1	2.0	0		0
Glucose in Urine	2	3.9	0		0	
Blood in Urine	1	2.0	0		0	
Protein in Urine	1	2.0	0		0	
Decrease in Urine Volume	0		1	2.0	0	
Accident, Poisoning, or Treatment Complication	Self-Inflicted Wound	1	2.0	0		0

Table 12. Plasma concentration of ITCZ and occurrence of advance reaction at final evaluation

Final Evaluation Plasma Concentration of ITCZ (Median: 1,749.1 ng/mL)	Cases	Grade ¹⁾						Total	
		Mild		Moderate		Severe			
		Cases	(%)	Cases	(%)	Cases	(%)	Cases	(%)
Group with High Concentration of ITCZ (above median)	25	7	28.0	15	60.0	1	4.0	23	92.0
Group with Low Concentration of ITCZ (below median)	24	10	41.7	11	45.8	0		21	87.5
Total	49	17	34.7	26	53.1	1	2.0	44	89.0

¹⁾ When one subject presented with more than one advance event, the more severe case was documented.

Table 13. Influence of medication on renal function

Creatinine Clearance (mL/min)					
Test Period	Renal Function Classification	Subjects	Prior to Administration	After Administration	Paired t-test
1 week following ITCZ Injection	Normal	11	116.2 ± 28.1	86.3 ± 29.0	p = 0.03
	Slightly Abnormal	10	66.9 ± 7.8	76.0 ± 15.1	p = 0.08
	Moderately Abnormal	5	39.7 ± 8.6	47.6 ± 10.5	p = 0.20
2 weeks following ITCZ Injection	Normal	9	114.9 ± 24.8	100.2 ± 31.0	p = 0.17
	Slightly Abnormal	12	69.9 ± 7.6	75.4 ± 22.7	p = 0.41
	Moderately Abnormal	3	44.1 ± 6.0	52.1 ± 10.9	p = 0.34
Completion of ITCZ Capsule Administration	Slightly Abnormal	1	78.0	78.3	—
Mean ± S.D.					
BUN (mg/dL)					
Test Period	Renal Function Classification	Subjects	Prior to Administration	After Administration	Paired t-test
1 week following ITCZ Injection	Normal	12	12.6 ± 3.8	15.5 ± 11.1	p = 0.26
	Slightly Abnormal	14	15.0 ± 3.5	14.6 ± 5.2	p = 0.77
	Moderately Abnormal	6	17.2 ± 5.8	17.0 ± 5.5	p = 0.95
2 weeks following ITCZ Injection	Normal	12	12.6 ± 3.8	13.6 ± 6.4	p = 0.39
	Slightly Abnormal	15	14.7 ± 3.6	14.9 ± 6.9	p = 0.88
	Moderately Abnormal	4	17.3 ± 7.1	15.7 ± 5.8	p = 0.47
Completion of ITCZ Capsule Administration	Normal	8	12.7 ± 2.8	12.5 ± 1.7	p = 0.91
	Slightly Abnormal	13	14.3 ± 3.6	12.6 ± 4.4	p = 0.18
	Moderately Abnormal	4	17.6 ± 7.6	16.6 ± 6.9	p = 0.89
Mean ± S.D.					
Serum Creatinine (mg/dL)					
Test Period	Renal Function Classification	Subjects	Prior to Administration	After Administration	Paired t-test
1 week following ITCZ Injection	Normal	12	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	p = 0.96
	Slightly Abnormal	14	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	p = 0.38
	Moderately Abnormal	7	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.2	p = 0.49
2 weeks following ITCZ Injection	Normal	12	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.2	p = 0.13
	Slightly Abnormal	15	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.1	p = 0.014
	Moderately Abnormal	5	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.3	p = 0.03
1 week following ITCZ Capsule Administration	Normal	8	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.1	p = 0.32
	Slightly Abnormal	13	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.1	p = 0.03
	Moderately Abnormal	4	0.9 ± 0.3	0.7 ± 0.2	p = 0.13
Mean ± S.D.					

Table 14. Significant changes in clinical values before and after administration

Item Tested		Preadministration- Completion of A	n	Median (Min, Max)	t-test
Hematological Test	Leukocyte Count (/ μ L)	ITCZ Capsule Administration	36	- 935 (- 5,180, 3,840)	p = 0.03
	Rod-shaped Cells (%)	ITCZ Capsule Administration	3	6 (4, 9)	p = 0.049
Biochemical Blood Test	Total Cholesterol (mg/dL)	ITCZ Injection Administration	45	- 42 (- 88, 7)	p < 0.0001
	Tryglyceride (mg/dL)	ITCZ Injection Administration	43	- 16 (- 733, 60)	p = 0.02
	Total Protein (g/dL)	ITCZ Injection Administration	51	- 0.2 (- 2.1, 1)	p = 0.0095
	Uric Acid (mg/dL)	ITCZ Injection Administration	46	- 0.35 (- 2.5, 2.8)	p = 0.02
		ITCZ Capsule Administration	33	- 0.6 (- 3.1, 2.3)	p = 0.003
	Creatinine (mg/dL)	ITCZ Injection Administration	51	- 0.03 (- 0.4, 0.37)	p = 0.003
		ITCZ Capsule Administration	34	- 0.035 (- 0.6, 0.51)	p = 0.016
	Total Bilirubin (mg/dL)	ITCZ Injection Administration	50	0.1 (- 0.55, 1.4)	p = 0.011
	Sodium (mEq/L)	ITCZ Capsule Administration	35	2 (- 14, 11)	p = 0.02
	Potassium (mEq/L)	ITCZ Injection Administration	50	- 0.2 (- 1.9, 0.9)	p = 0.004
		ITCZ Capsule Administration	35	- 0.4 (- 1.8, 1)	p = 0.0004
	Chloride (mEq/L)	ITCZ Injection Administration	49	1 (- 9, 21.4)	p = 0.03
		ITCZ Capsule Administration	34	1 (- 4, 13.7)	p = 0.04
Calcium (mEq/L)	ITCZ Injection Administration	48	- 0.125 (- 0.75, 0.55)	p = 0.003	

76.3%)¹⁻⁵⁾と比較しても、ほぼ同等の結果が得られた。また、今回の試験では、治験実施計画書で規定した診断基準は満たさなかったが臨床的に担当医が深在性真菌症と診断した診断基準不適合例が12例あったが、このなかで総合効果判定が可能であった6例を加えると有効率は67.6% (25/37例)であった。深在性真菌症は原因真菌が生前に証明されることが少なく⁶⁾、診断がきわめて困難であるが、担当医が深在性真菌症を疑ってITCZを投与開始した症例を加えても高い有効率を示したことは、臨床現場においてITCZ注射薬とITCZカプセル薬の継続投与は安定した医療効果をあげることを示唆したと考える。また、今回の試験において原因真菌に対するITCZのMICを測定したが、*Candida glabrata*の一部を除いてMICは治療効果が期待できる血漿中ITCZ濃度である500 ng/mL以下であり、原因真菌が特定できないことが多い深在性真菌症の治療においてもITCZは有用と考えられる。

安全性に関しては、ITCZ注射薬投与期間とITCZカプセル薬投与期間の有害事象発現頻度やその主な項目には差はみられなかった。血漿中ITCZ濃度によっても、程度別にみた有害事象発現頻度に差異は認められなかった。また、腎機能に関連すると思われる有害事象はいずれも軽度であり、重篤な副作用は認められなかった。しかしながら、可溶化剤としてITCZ注射薬に添加されているHP- β -CDは、動物実験において腎機能に影響を与えないが、腎臓の組織学的検査において高張な物質を排泄する過程で生じる生理的な変化と考えられる所見がみられており、ITCZ注射薬投与期間中はクレアチニクリアランスなどの腎機能検査を実施し、十分な注意を払

うべきであろう。

われわれは、今回の試験結果から、ITCZ注射薬はカプセル薬と比べて確実かつすみやかに有効な血漿中濃度が得られる製剤であり、深在性真菌症に対するITCZカプセル薬の承認用量上限であった200 mg/日を投与しても効果不十分であった重篤または急性期の病態に対して有用な治療薬であると考えた。また、ITCZカプセル薬を200 mg/回1日2回で継続投与することにより、ITCZ注射薬投与で得られた有効な血漿中濃度を維持することが可能であったことから、ITCZによる継続治療が望まれる症例に対する有用な投与量は200 mg/回1日2回と考えられた。

海外において、ITCZ注射薬は侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした臨床試験⁷⁾や好中球減少症を伴う血液疾患患者の抗菌薬不応熱を対象としたアムホテリシンBとの比較臨床試験⁸⁾で良好な結果が得られている。アメリカでは、ITCZ注射薬はアスペルギルス症などの深在性真菌症の治療だけでなく、発熱があり真菌感染が疑われる好中球減少患者に対する経験的治療 (empiric therapy) の承認も得ている。また、米国感染症学会 (Infection Disease Society of America: IDSA) が2000年に発表した真菌症治療のためのガイドライン⁹⁾においては、ITCZ経口薬は侵襲性肺アスペルギルス症治療に対する有用性がほぼ証明されているとされるエビデンス・レベルBIIにランクされている。2004年に発表したカンジダ症の治療ガイドライン¹⁰⁾においても、ITCZ経口薬が好中球減少時の真菌感染予防投与に、また、ITCZ注射薬が抗菌薬不応性の発熱がみられる好中球減少患者に対する経験的治療に推奨されている。わが国でも、ITCZはすでに

広く臨床使用されているが、今回試験した注射薬に加え、内用液も近々上市されることから、今後は病態にあった剤型選択が可能になるとと思われる。

Itraconazole 深在性真菌症研究班に参加した施設名および責任医師は下記のとおりである。

長崎大学医学部第二内科(宮崎義継), 国立療養所[現国立病院機構]道北病院呼吸器科(松本博之・山崎泰宏), 松山赤十字病院内科(藤崎智明), 新潟大学医学部附属病院第二内科(塚田弘樹), 国立国際医療センター血液内科(三輪哲義), 東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科(平井久丸), 国立療養所[現国立病院機構]東京病院呼吸器内科(赤川志のぶ), 帝京大学医学部附属病院内科(斧康雄), 財団法人結核予防会複十字病院呼吸器内科(尾形英雄), 愛知県立愛知病院呼吸器内科(齋藤博), 国立病院[現国立病院機構]長崎医療センター呼吸器内科(木下明敏), JA 北海道厚生連旭川厚生病院内科(柿木康孝), 新潟大学医学部附属病院高密度無菌治療部(古川達雄), 日本赤十字社医療センター呼吸器内科(折津愈), 東京大学医科学研究所附属病院血液・腫瘍内科(東條有伸), 順天堂大学医学部附属順天堂医院血液内科(森健), 国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液科(武藤良知), 東京女子医科大学病院血液内科(溝口秀昭), 東京医科歯科大学医学部附属病院呼吸器内科(吉澤靖之), 県西部浜松医療センター感染症科(矢野邦夫), 名古屋第二赤十字病院血液内科(平林憲之), 三重大学医学部附属病院第三内科(田口修), 京都大学医学部附属病院呼吸器内科(長井苑子), 大阪府立成人病センター第5内科(平岡諱), 九州大学医学部附属病院第一内科(権藤久司), 原三信病院血液内科(重松宏和・上松智彦), 熊本大学医学部附属病院第二内科(堀川健太郎)。

文 献

- 1) 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健, 谷内 昭, 赤保内良和, 三国主税, 他: Fluconazole の深在性真菌症に対する臨床試験成績. *Jpn J Antibiot* 1989; 42: 63-116
- 2) Itraconazole 内科領域研究班: 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
- 3) ミカファンギン審査報告書(平成14年8月8日), 2002
- 4) ホスフルコナゾール審査報告書(平成15年8月21日), 2003
- 5) ポリコナゾール審査報告書(平成17年2月16日), 2005
- 6) 山口英世: 真菌症とくにカンジダ症とアスペルギルス症の血清診断の進歩. *Jpn J Med Mycol* 2002; 43: 215-31
- 7) Caillot D, Bassaris H, McGear A, Arthut 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. *CID* 2001; 33: 83-90
- 8) Boogaerts M, Winston D J, Bow E J, Garber G, Rebol 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) Stevens D A, Kan V L, Judson M A, Morrison V A, Dummer S, Denning D W, et al: Practice Guidelines for Disease Caused by Aspergillus. *CID* 2000; 38: 696-709
- 10) Pappas P G, Rex J H, Sobel J D, Fillet S G, Dismukes W E, Walsh T J, et al: Guidelines for treatment of candidiasis. *CID* 2004; 38: 161-89

Efficacy and safety of Itraconazole injections and capsules in deep mycosis uncontrolled multicenter open-label trial

(Itraconazole-Deep Mycosis Research Group)

Shigeru Kohno¹⁾, Hideyo Yamaguchi²⁾, Takeshi Mori³⁾, Hisamaru Hirai⁴⁾,
Masaru Oritsu⁵⁾, Yoshihito Niki⁶⁾, Minoru Yoshida⁷⁾, Shigefumi Maesaki⁸⁾,
Akira Hiraoka⁹⁾ and Atsuyuki Kurashima¹⁰⁾

¹⁾Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki, Japan

²⁾Teikyo University Institute of Medical Mycology

³⁾Department of Hematology, Juntendo University School of Medicine

⁴⁾University of Tokyo Hospital, Department of Cell Therapy and Transplantation Medicine

⁵⁾Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center

⁶⁾Department of Respiratory Medicine, Kurashiki First Hospital

⁷⁾Fourth Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, University Hospital, Mizonokuchi

⁸⁾First Department of Internal Medicine, Saitama Medical University Hospital

⁹⁾Fifth Department of Internal Medicine, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

¹⁰⁾Division of Clinical Research, National Sanatorium (currently National Hospital Organization), Tokyo Hospital

We investigated the efficacy and safety of Itraconazole (ITCZ) in patients with deep mycosis, evaluating intravenous injection of ITCZ (200 mg) for 2 weeks (twice a day for the first two days, then once a day for the remaining 12 days) prior to the oral administration of ITCZ capsules (200 mg) twice a day.

Total efficacy was 67.7% (21/31 cases). The efficacy in aspergillosis patients was 57.9% (11/19 cases), 71.4% (5/7) in candidiasis patients, and 100% (5/5) in cryptococcosis patients. No difference was seen in the incidence of adverse events in injection and capsule administration, and most observed adverse events of ITCZ were already known.

ITCZ plasma trough concentration after two days of injection (200 mg twice a day) reached a level (811.3 ± 316.0 ng/mL, Mean \pm S.D., $n = 42$) efficient in treating conditions caused by primary underlying mycoses (*Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*), and high plasma was maintained continuously through administration of ITCZ capsules.

ITCZ injection reaches efficient plasma concentration rapidly compared to ITCZ capsules. ITCZ injection is effective for serious and acute conditions but the approved maximum dose of 200 mg/day for ITCZ capsules is not effective in treating deep mycosis.

Plasma concentration reached by ITCZ injection is continuously maintained through the administration of ITCZ capsules (200 mg, twice a day). We concluded that the first 2 weeks of injection prior to oral administration is effective in treating deep mycosis.