

## イトラコナゾール内用液1%のゼリー化による 服薬アドヒアランス向上への試み

和田秀穂<sup>1)</sup>・田邊誠子<sup>2)</sup>・市川和子<sup>2)</sup>・佐野史典<sup>1)</sup>・久保安孝<sup>1)</sup>・  
松橋佳子<sup>1)</sup>・中西秀和<sup>1)</sup>・田坂大象<sup>3)</sup>・杉原 尚<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>川崎医科大学血液内科

<sup>2)</sup>川崎医科大学附属病院栄養部

<sup>3)</sup>川崎医科大学検査診断学

(2008年8月18日受付)

造血幹細胞移植後の真菌感染予防薬としてのイトラコナゾールの有用性と忍容性に関する報告は既になされている。また国内外のガイドラインにおいても造血幹細胞移植時における真菌感染予防薬として、イトラコナゾールの内用液剤が推奨されている。

しかし造血幹細胞移植を施行する患者においては、内用液剤自体の苦味によって服薬困難が生じることが少なくなく、服薬を妨げる重要な因子となっている。

そこで我々はイトラコナゾール内用液剤のゼリー化を考案し、臨床的有用性を検討した。ゼリー化することによりイトラコナゾールは極めて服薬しやすくなり、また苦味が原因で内用液剤の服薬困難がある場合においては、ゼリー化の導入が服薬の継続を容易にすることが明らかになった。更にゼリー化製剤を服用した場合でも、予防に必要とされるイトラコナゾールの体内動態(血漿中トラフ値として250 ng/ml以上)は確保されていることも確認され、ゼリー化製剤においても同等の予防効果が期待できることが示唆された。

造血幹細胞移植患者のような真菌感染症のハイリスク例においては、抗真菌薬の投与が長期間に及ぶこととなり、服薬アドヒアランスの向上は予防の成功にとって極めて重要な因子であると思われる。

### はじめに

造血幹細胞移植(HSCT)後の侵襲性真菌感染症(IFI)の克服は、最も難しい課題の一つである。現在、日本国内においてHSCT時の真菌感染症予防を目的とした抗真菌薬の投与は高い頻度で行われており、2004年の今滝ら<sup>1)</sup>による調査報告では同種HSCT時の抗真菌薬の予防投与施行率は100%

と記されている。

従来、化学療法後の好中球減少時や同種HSCT後の真菌感染症予防として、フルコナゾール(FLCZ)の有用性が多く報告されてきた<sup>2)~5)</sup>。しかし、FLCZは*Aspergillus* spp. および*Candida glabrata*などのnon-*albicans* *Candida*属に対して有効性が低く<sup>6)</sup>、近年ではFLCZ耐性*Candida*感染症も報告されている<sup>7)~9)</sup>。一方、イトラコナ

ゾール (ITCZ) は FLCZ と同じ トリアゾール 系の抗真菌薬であるが、幅広い抗真菌活性と高い組織移行性、優れた忍容性を示す薬剤であり、*Candida* spp. のみならず *Aspergillus* spp. に対しても強い抗真菌活性を持つことが報告されている<sup>10)</sup>。

本邦では、1993年に ITCZ カプセル剤 (イトリゾール<sup>®</sup> カプセル 50) が承認されたが、カプセル剤については、血中濃度が定常状態に到達するまでに長い時間がかかることや、吸収がやや不良で一定しないことなどの理由から、真菌感染症の予防投与における使用は限られている<sup>11)</sup>。すなわちカプセル剤であるが故に、臨床応用には限界があった。

カプセル剤のもつ弱点を克服するため、ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンを溶解補助剤とした ITCZ 内用液 1% (イトリゾール<sup>®</sup> 内用液 1%) が開発された。ITCZ 内用液 1% は吸収の過程で消化管内の蠕動運動や胃酸分泌、制酸剤の影響を受けることなく、カプセル剤に比べ安定した高いバイオアベイラビリティの確保が可能である。海外においては HSCT 時の真菌感染予防薬としての有用性が報告されており<sup>12),13)</sup>、経口投与が可能で安価な薬剤であることから、HSCT 時の真菌予防時の標準薬として国内外のガイドラインでも推奨されている<sup>14),15)</sup>。

しかし、HSCT を施行した患者は、食欲不振や味覚障害を呈することが少なくなく、ITCZ 内用液 1% の持つ「苦味」に対し過敏になり、服薬拒否により投与中断を余儀なくされるケースが散見されている。服薬アドヒアランスを良好に維持するためには、服薬を妨げる因子を取り除くことが重要であるため、我々は ITCZ 内用液のゼリー化を考案し、ゼリー化による臨床的有用性を検討した。

## 対象と方法

### 1) ITCZ のゼリー化の検討

フレーバーとしてアガロリー 100 (キッセイ薬品工業) を用いた ITCZ 内用液 1% ゼリーの調製方法を図 1 に示した。またアガロリー 100 の代わりにオレンジカルピス (カルピス株式会社製カルピスみかん) とゼラチンを用いた ITCZ 内用液 1% ゼリーの調製方法を図 2 に示した。

まず健常者 (14 例) および HSCT 施行予定患者 (5 例) を対象に、ゼリー化した ITCZ 内用液 1% の試食を行い、アンケート調査を実施して摂取を継続しやすいフレーバーの種類を検討した。次にゼリー化することによる ITCZ 力価の変化と、細菌培養による細菌汚染の評価を行った。ITCZ の力価測定は (株) SRL メディサーチに実施を依頼した。以下に測定法を記す。

ヒト血漿 0.5 ml に ITCZ 標準溶液 25  $\mu$ l、内標準溶液 50  $\mu$ l および 1 mol/L 炭酸ナトリウム溶液 0.5 ml を加え混和後に *t*-ブチルメチルエーテル 5 ml を加えて 10 分間振盪。遠心分離 (3000 rpm, 5 分間) 後に上清分取し、1 mol/L 硫酸溶液 1.5 ml を加え、再び 10 分間振盪、遠心分離 (3000 rpm, 5 分間)。有機層除去後に 6 mol/L 水酸化ナトリウム 0.6 ml を加え混和。更に *t*-ブチルメチルエーテル 4 ml を加えた後、10 分間振盪、遠心分離 (3000 rpm, 5 分間) を行い、上清を分取し、窒素フラッシュャーで乾固 (45°C)。残渣を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 移動相 150  $\mu$ l に溶解し、混和後、再度遠心分離 (3000 rpm, 5 分間) を行った後、上清 40  $\mu$ l を HPLC に注入。測定値の算出は HPLC 用資料を測定して得られたピーク面積から I.S. 比 (標準溶液ピーク面積 / 内標準溶液ピーク面積) を求め、検量線より ITCZ の濃度を算出し測定値とした。また細菌汚染の評価においては、各ゼリー化製剤生菌数 (CFU/ml) を調製直後、凍結 7 日後、凍結 14 日後の 3 ポイントにおける生

図1.ゼリーの調製方法（アガロシー100使用時，1週間分）



図2.ゼリーの調製方法（ゼラチン使用時，1週間分）

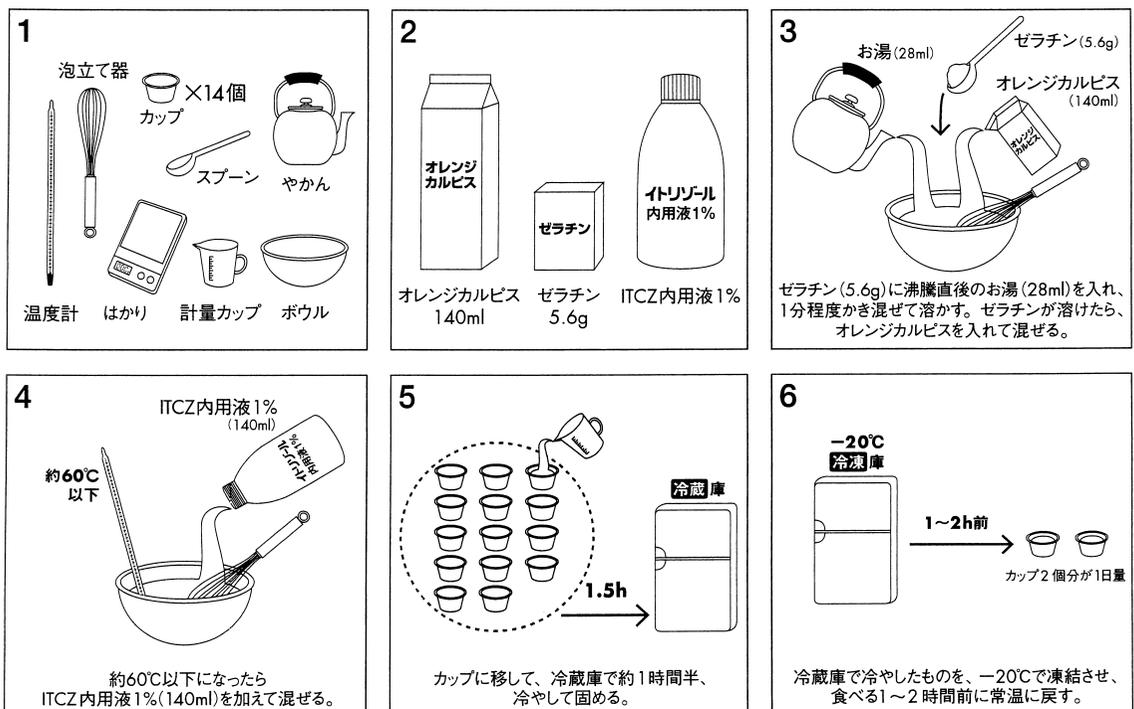


表1. 患者対象

case	年齢	性別	原疾患	移植	免疫抑制剤	移植日からの日数	フレーバー
1	52	M	AML	同種CBT	FK506、PSL	188	梅・カルピス
2	49	F	AA	同種BMT	FK506、PSL	422	梅・オレンジカルピス
3	42	M	ALL	同種CBT	なし	248	梅・オレンジカルピス
4	42	F	NHL	自家PBSCT			梅・オレンジカルピス
5	68	M	AML	寛解導入療法			梅

菌数の変化を観察した。

## 結果

### 2) ITCZのゼリー化による臨床的有用性の検討

対象患者5例中3例は外来通院中の同種移植患者であり、case 1, 2は免疫抑制剤内服中のため、case 3は免疫抑制剤の投与終了後であるがアスペルギルス抗原陽性持続のためにITCZの投与が施行されている。Case 4, 5はそれぞれ自家移植例、寛解導入療法後の患者であるが、ITCZのゼリー化による血中濃度を確認するために対象に加えた(表1)。

実際にゼリー化を導入することにより、HSCT患者の真菌感染に対するITCZ予防内服の服薬アドヒアランスが向上するかについて検討した。副次的評価項目として、服薬開始7日目の血漿中ITCZ濃度を前述の方法にて、高速液体クロマトグラフィーにより測定し、予防有効域とされているトラフ値(250 ng/ml以上)が確保されているかについても検討した。また外来患者にはパンフレットを配布し、家庭でもゼリーを作成できるようにゼリーの調製方法を指導した。

### 1) ITCZのゼリー化の検討

ゼリーのフレーバーとして、健常者では梅、コーヒー、青りんご、黒糖、カルピスが「美味しい」「どちらとも言えない」「美味しくない」の3段階評価において「美味しい」が選ばれる頻度が高かった。HSCT施行予定患者では、健常者の試食で評価の高かった5種類にオレンジカルピス(ゼラチン化)を加え試食を行った結果、オレンジカルピス、コーヒー、梅、青りんごにおいて「美味しい」が選ばれる頻度が高かった。

ゼリー化によるITCZ力価は、いずれのフレーバー使用においても調製直後、凍結7日後、凍結14日後で96~100%を維持していた(図3)。細菌培養による凍結保存前後の生菌数検査については、いずれのフレーバーにおいても調製直後、凍結7日後、凍結14日後で有意な変化はなかった(表2)。すなわち、ゼリー化することによるITCZ力価の低下や食品衛生上における細菌汚染の問題はみられなかった。

図3. ゼリーのITCZ含有量  
ゼリー化後の力価を高速液体クロマトグラフィーにて測定した

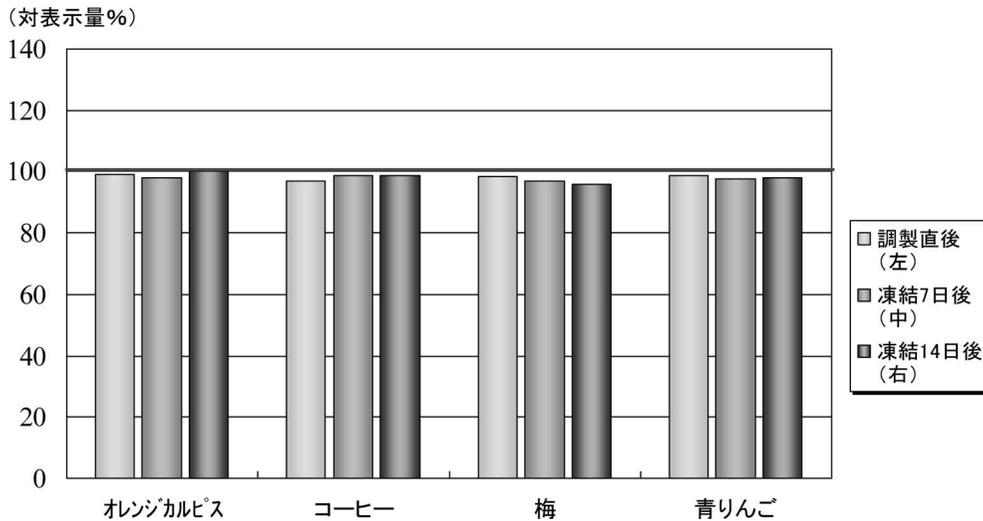


表2. 衛生面の評価 (生菌数の変化)

	生菌数 (CFU/ml)		
	調製直後	凍結7日後	凍結14日後
オレンジカルピス	2	0	0
コーヒー	3	1	1
梅	0	0	0
青りんご	0	0	1

食品衛生法では、細菌数10,000 CFU/ml以下が基準規格であり、正菌数において問題はないと評価した。

2) ITCZのゼリー化による臨床的有用性の研究  
対象患者である HSCT 施行予定患者 5 例全員で、ゼリーの継続摂取が可能であり、内用液 1% 原液に比べて極めて服用しやすいと答えた患者は 5 例中 4 例であった。

ゼリー (200 mg/日) を 7 日間反復投与した患者の血漿中 ITCZ 濃度のトラフ値は、個人差が大きかったものの、5 例全例において有効血中濃度 (250 ng/ml) を大きく上回っており、うち 4 例は 500 ng/ml を、さらにそのうちの 2 例は 1,000 ng/ml を上回っていた。

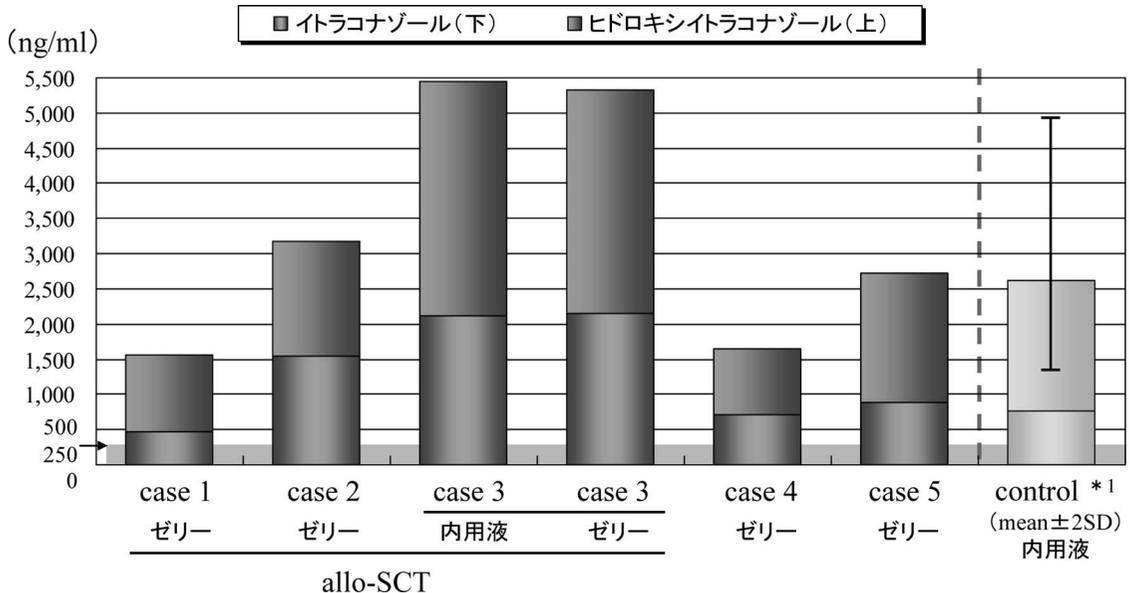
また 1 例 (case 3) において、投与開始 1 週間は ITCZ 内用液 1% をそのまま投与し、1 週間後に血中濃度を測定、その後ゼリー化した ITCZ 内用液 1% に切り替えて 1 週間後に血中濃度を測定したが、ゼリーへの切り替え前後において ITCZ の血漿中濃度に差はみられなかった (図 4)。

またゼリーの調製方法は簡便であるため、患者自身による在宅でのゼリー調製が可能であった。

図4. ITCZの血中濃度

200 mg/day, 7日間反復投与後のトラフ値を示す

\*1 健康人に内用液200 mg/day, 7日間反復投与 (ヤンセンファーマ社内資料)



## 考察

造血器悪性疾患症例に合併した真菌感染症は遷延化し、原疾患の治療の大きな妨げとなることが問題となっている。特に同種HSCT施行時において、真菌感染症の発症は致命的となることが多く<sup>16)</sup>、移植成績を左右する重篤な合併症となっているため、その予防は極めて重要である。

本症例における真菌感染症には、近年アスペルギルス感染症が増加傾向にあることが指摘されており<sup>17)</sup>、HSCTにおいては移植中期から後期においてアスペルギルス感染症の危険性が高いとされている。移植後に合併する侵襲性アスペルギルス症の最も重要な危険因子は、長期間の重度好中球減少症である。また同種HSCTが第一寛解期でない時期に行われることも、侵襲性アスペルギルス症および侵襲性カンジダ症の危険因子となる<sup>18)</sup>。

従来のIFIの予防戦略は、移植後の好中球減少

期におけるアゾール系抗真菌薬の経口投与による方法が中心であったが、最近では移植後100日以上にわたる長期の真菌予防戦略の効果が検討されるようになった。イミダゾール系、トリアゾール系抗真菌薬、低用量アムホテリシンB、エキノカンジン系抗真菌薬ミカファンギンなど、多くの薬剤で侵襲性カンジダ症の予防効果が認められているが、侵襲性アスペルギルス症の予防効果を認めた報告例はITCZのみである<sup>18)</sup>。

ITCZは、FLCZと同様トリアゾール系抗真菌薬に分類される抗真菌薬であるが、近年開発されたボリコナゾール (VRCZ) などと同様、糸状真菌や non-albicans *Candida* 属に対しても強い抗真菌活性が期待できることに加えて、従来のアムホテリシンB (AMPH-B) でしばしば問題となる腎機能障害などの重篤な副作用の発生は比較的稀であるといわれている<sup>19)</sup>。

これまでに、BOOGAERTS, M.らにより造血器腫

瘍やHSCTを受けた患者におけるITCZとAMPH-Bの経験的治療の比較が行われており、この報告では両者の有効性は同等であるが、ITCZは薬剤関連毒性が少なく安全性において優位性が示されている<sup>20)</sup>。そのため、ITCZは新たな深在性真菌症予防薬の重要な選択肢の一つであると考えられている。

特にITCZ内用液1%は、従来のカプセル剤の「薬剤の吸収が胃酸の分泌に影響され吸収率が一定しない」という難点を克服し、高いバイオアベイラビリティと幅広い抗菌活性を有することから、HSCT時の真菌感染症予防に適した薬剤である。

しかし、ITCZ内用液1%の「苦味」が原因で、服薬の中断を余儀なくされるケースが散見される。その対策として、今回はITCZ内用液1%のゼリー化を試みた。ゼリー化によるITCZ力価の低下や食品衛生上の問題は認められなかったことから、ITCZ内用液1%をゼリー化することについては特に支障はないと考えられる。

また今回の検討では、ゼリー化することでITCZ内用液1%原液に比べて極めて服用しやすいという被験者がほとんどであり、ITCZ内用液1%に対して苦味などのために内服困難を呈する患者においては、ゼリー化することによって耐容可能となることが示唆された。

さらにゼリーの服薬開始7日目の血漿中ITCZ濃度を測定したところ、個人差はあったものの、全例において予防有効域とされているトラフ値(250 ng/ml以上)を満たしていることが確認され、ゼリー化によってもITCZの有効性は維持されることが示された。

ITCZ内用液1%の真菌感染症予防内服は、投与対象や投与時期において、さらに工夫が必要であると思われる。特に、真菌感染症発症リスクの高いHSCT患者に対する長期の真菌予防戦略のためには、服薬アドヒアランスの維持こそが治療成功

の鍵であると考えられる。

服薬継続のためには、患者を医療者の指示にどれだけ従わせるかではなく、患者が積極的に治療方針に参加し、自らの意思で服薬を続けることが重要である。その意味では、在宅でのゼリー調製への試みとして、患者自身にゼリーの調製方法を指導し、実施可能であったことは非常に意義深い。今後はさらに臨床的検討を重ねた上で、最終的に服薬アドヒアランスの改善が真菌感染予防の成功率の向上に寄与できるかを検討していく必要があると思われる。

## 引用文献

- 1) IMATAKI, O., *et al.*: A nationwide survey of deep fungal infections and fungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Bone Marrow Transplantation* 33: 1173~1179, 2004
- 2) GOODMAN, J. L.; D. J. WINSTON, R. A. GREENFIELD, *et al.*: A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 326: 845~851, 1992
- 3) PHILPOTT-HOWARD, J. N.; J. J. WADE, G. J. MUFTI, *et al.*: Randomized comparison of oral fluconazole versus oral polyenes for the prevention of fungal infection in patients at risk of neutropenia. *Multicentre Study Group. J. Antimicrob. Chemother.* 31: 973~984, 1993
- 4) ROTATEIN, C.; E. J. BOW, M. LAVERDIERE, *et al.*: Randomized placebo controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. *The Canadian fluconazole prophylaxis study group. Clin. Infect. Dis.* 28: 331~340, 1999
- 5) MARR, K. A.; K. SEIDEL, M. A. SLAVIN, *et al.*: Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up a

- randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 96: 2055~2061, 2000
- 6) DAVEY, K. G.; A. D. HOLMES, E. M. JOHNSON, *et al.*: Comparative evaluation of FUNGITEST and broth micro dilution methods for antifungal drug susceptibility testing of *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *J. Clin. Microbiol.* 36: 926~930, 1998
- 7) WINGARD, J. R.; W. G. MERZ, M. G. RINALDI, *et al.*: Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N. Engl. J. Med.* 325: 1274~1277, 1991
- 8) WINGARD, J. R.; W. G. MERZ, M. G. RINALDI, *et al.*: Association of *Torulopsis glabrata* infection with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 1847~1849, 1993
- 9) MARR, K. A.; K. SEIDEL, T. C. WHITE, *et al.*: Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J. Infect. Dis.* 181: 309~316, 2000
- 10) VAN CUTSEM, J.: Oral, topical, and parenteral antifungal treatment with itraconazole in normal and in immunocompromised animals. *Mycoses* 32 (Suppl.): 14~34, 1946
- 11) HUIJIGENS, P. C.; A. M. SIMOONS-SMIT, A. C. VAN LOENEN, *et al.*: Fluconazole versus itraconazole for the prevention of fungal infections in haemato-oncology. *J. Clin. Pathol.* 52: 376~380, 1999
- 12) WINSTON, D. J. *et al.*: Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 138: 705~713, 2003
- 13) MARR, K. A. *et al.*: Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 103: 1527~1533, 2004
- 14) PAPPAS, P. G. *et al.*: Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* 38: 161, 2004
- 15) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会: 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007
- 16) HAGAN, E. A.; H. STERN, D. PORTER, *et al.*: High rate of invasive fungal infections following nonmyeloablative allogeneic transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 36: 9~15, 2003
- 17) 久米 光, 山崎敏和, 阿部美和子, 他: 白血病 (MDSを含む) 剖検例における内臓真菌症の疫学—日本病理剖検輯報 (1990, 1994, 1998, 2002年版) の解析—. *Jpn. J. Med. Mycol.* 47: 15~24, 2006
- 18) 奥村廣和: 感染症発症のリスクの高い造血幹細胞移植患者に対する長期真菌予防 深在性真菌症—SFI Forum— Vol. 2 No. 1: 62~65, 2006
- 19) 小川誠司: 同種造血幹細胞移植における侵襲性糸状真菌症の高リスク患者を標的としたイトラコナゾールによる予防法の試験的検討 深在性真菌症—SFI Forum— Vol. 1 No. 1: 51~54, 2005
- 20) BOOGAERTS, M.; J. W. DREW, J. B. ERIC, *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.* 135: 412~422, 2001

## Development of the treatment adherence by jellification of itraconazole oral solution

HIDEHO WADA<sup>1)</sup>, SATOKO TANABE<sup>2)</sup>, KAZUKO ICHIKAWA<sup>2)</sup>, FUMINORI SANO<sup>1)</sup>,  
YASUTAKA KUBO<sup>1)</sup>, YOSHIKO MATSUHASHI<sup>1)</sup>, HIDEKAZU NAKANISHI<sup>1)</sup>,  
TAIZO TASAKA<sup>3)</sup> and TAKASHI SUGIHARA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Hematology, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

<sup>2)</sup> Department of Nutrition, Kawasaki Medical School Hospital

<sup>3)</sup> Department of Laboratory Medicine, Kawasaki Medical School

There have been some reports on the efficacy and tolerability of itraconazole (ITCZ) as prophylaxis for fungal infection after HSCT, and guidelines recommend itraconazole as a standard drug for prophylaxis of fungal infection in HSCT patients.

However, it is not uncommon for patients undergoing HSCT to develop anorexia and taste disturbance. There are some cases where the bitter taste of ITCZ oral solution leads to interruption of administration because the patient refuses to take this medicine. Therefore, we investigated the clinical utility and influence on continuing treatment adherence by jellification of ITCZ. Compared with ITCZ oral solution, jellified ITCZ was extremely easy for most patients to take, and it was suggested that jellified ITCZ can make it easier for patients to continue treatment if they have difficulty with administration because of the bitter taste of ITCZ oral solution.

Furthermore, it was confirmed that the plasma concentration of ITCZ was suitable for prophylaxis even with jellified ITCZ. This also suggested that the efficacy of ITCZ would be maintained by using jellified formation.

For long-term antifungal therapy in patients with a high risk of fungal infection such as those having HSCT, it is very important for successful prophylaxis to maintain good adherence.