日本標準商品分類番号	87629

2024年3月改訂（第21版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF 記載要領（2008年）に準拠して作成［一部2018（2019年更新版）に準拠］

経口抗真菌剤

処方箋医薬品※

イトリゾール®内用液1%

Itrizole® Oral Solution 1%

※注意−医師等の処方箋により使用すること

剤形	シロップ剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品※ ※注意−医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1mL中にイトラコナゾール10mgを含有
一般名	和名：イトラコナゾール（JAN） 洋名：Itraconazole（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2006年7月26日 製造販売一部変更承認年月日：2011年9月26日（効能・効果追加） 薬価基準収載年月日：2006年9月15日 発売年月日：2006年9月15日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター 当社製品について：0120-183-275 担当MRへの連絡・資材請求：0120-118-512 FAX：0120-275-831 （土・日・祝日および会社休日を除く） 医療関係者向けサイト：https://www.janssenpro.jp

本IFは2024年2月改訂（第5版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の電子添文情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズ変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。

②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMR による紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目　　次

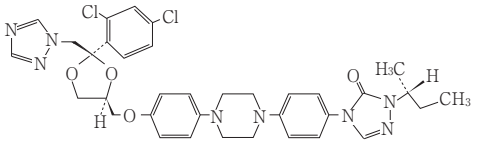
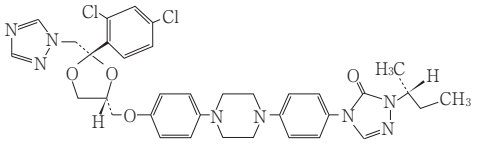
Ⅰ.概要に関する項目
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …… 1
Ⅱ.名称に関する項目
1. 販売名 …… 2
2. 一般名 …… 2
3. 構造式又は示性式 …… 2
4. 分子式及び分子量 …… 2
5. 化学名（命名法） …… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 2
7. CAS 登録番号 …… 2
Ⅲ.有効成分に関する項目
1. 物理化学的性質 …… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 4
3. 有効成分の確認試験法 …… 4
4. 有効成分の定量法 …… 4
Ⅳ.製剤に関する項目
1. 剤形 …… 5
2. 製剤の組成 …… 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 …… 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 …… 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 6
7. 溶出性 …… 6
8. 生物学的試験法 …… 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 6
11. 力価 …… 6
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 6
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 …… 6
14. その他 …… 6
Ⅴ.治療に関する項目
1. 効能又は効果 …… 7
2. 用法及び用量 …… 7
3. 臨床成績 …… 9
Ⅵ.薬効薬理に関する項目
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 17
2. 薬理作用 …… 17
Ⅶ.薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移・測定法 …… 22
2. 薬物速度論的パラメータ …… 26
3. 吸収 …… 26
4. 分布 …… 27
5. 代謝 …… 29
6. 排泄 …… 30
7. 透析等による除去率 …… 30

Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目
1. 警告内容とその理由 …… 31
2. 禁忌内容とその理由 …… 31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 31
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 31
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 32
7. 相互作用 …… 34
8. 副作用 …… 47
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 52
10. 過量投与 …… 52
11. 適用上の注意 …… 52
12. その他の注意 …… 52
Ⅸ.非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験 …… 54
2. 毒性試験 …… 55
Ⅹ.管理的事項に関する項目
1. 規制区分 …… 58
2. 有効期限又は使用期限 …… 58
3. 貯法・保存条件 …… 58
4. 薬剤取り扱い上の注意点 …… 58
5. 承認条件等 …… 58
6. 包装 …… 58
7. 容器の材質 …… 58
8. 同一成分・同効薬 …… 58
9. 国際誕生年月日 …… 58
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 …… 58
11. 薬価基準収載年月日 …… 58
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 59
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 59
14. 再審査期間 …… 59
15. 投与期間制限医薬品に関する情報 …… 59
16. 各種コード …… 59
17. 保険給付上の注意 …… 59
Ⅺ.文献
1. 引用文献 …… 60
2. その他の参考文献 …… 62
Ⅻ.参考資料
1. 主な外国での発売状況 …… 63
2. 海外における臨床支援情報 …… 65
ⅩⅢ.備考
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 …… 67
2. その他の関連資料 …… 67

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯	イトラコナゾールは、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剤である。イトリゾール®内用液1%は、本邦で1993年に承認されたイトリゾール®カプセル50の有効成分のイトラコナゾールを溶解補助剤ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを用いることにより液剤化した抗真菌剤で、イトラコナゾールは、世界95ヵ国で承認されている（2020年5月現在）。本剤は、国内及び海外で行われた口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症に対する臨床試験の結果、有効性・安全性が確認され、2006年7月に本邦において承認された。 さらに、国内で行われた深在性真菌症、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に対する臨床試験、ならびに海外で実施された好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防に関する臨床試験から、有効性・安全性が確認され、2011年9月に効能追加が承認された。 2022年3月に前治療薬として必須である、イトラコナゾール注射液薬価削除に伴い、2022年4月、「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」の効能又は効果を削除する承認事項一部変更が承認された。
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1. アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、ブラストミセス属、ヒストプラスマ属に対して抗真菌活性を示す。（*in vitro*）（Ⅵ.－2.－(2)の項参照） 2. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の適応を有する。（Ⅴ.－1.の項参照） 3. 口腔咽頭カンジダ症における有効率は91.9%（68/74例）、食道カンジダ症における有効率（海外データ）は94.3%（50/53例）、深在性真菌症における有効率は62.1%（18/29例）であった。（Ⅴ.－3.－(2)の項参照） 4. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、うっ血性心不全、肺水腫、肝障害、胆汁うっ滞、黄疸、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎、多形紅斑、間質性肺炎、低カリウム血症、偽アルドステロン症が報告されている。 なお、その他の副作用（5%以上）として、下痢・軟便、悪心、腎機能検査値異常（尿中β_2ミクログロブリン増加、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿中α_1ミクログロブリン増加、尿検査異常）が報告されている。（Ⅷ.－8の項参照） 副作用の発現頻度は、深在性真菌症及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者[注)]を対象とし、イトラコナゾール注射剤最短3日間から最長2週間投与後、本剤最大200mgを1日2回最長12週間投与した臨床試験（JK1211-JPN-07）の安全性解析対象集団を含む 注）真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販　売　名	（1）和名　イトリゾール®内用液1% （2）洋名　ITRIZOLE® Oral Solution 1% （3）名称の由来　一般名であるイトラコナゾールより命名
2. 一　般　名	（1）和名（命名法）　イトラコナゾール（JAN） （2）洋名（命名法）　Itraconazole（JAN） （3）ステム　-azole
3. 構造式又は示性式	 及び鏡像異性体  及び鏡像異性体
4. 分子式及び分子量	分子式：$C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ 分子量：705.63
5. 化　学　名（命名法）	4-(4-{4-[4-({(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl}methoxy)phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(1*RS*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one（IUPAC） 4-(4-{4-[4-({(2*SR*,4*RS*)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl}methoxy)phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(1*RS*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one（IUPAC）
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	略号：ITCZ（日本化学療法学会制定） 化合物番号：R51211（ヤンセン社の化合物番号）
7. ＣＡＳ登録番号	84625-61-6

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	(1) 外観・性状 白色の粉末である。 (2) 溶解性 *N,N*- ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水及び 2- プロパノールにほとんど溶けない。 (3) 吸湿性 イトラコナゾールは、相対湿度 11 ～ 92%、30℃、30 日間保存しても水分変化が認められないことから、吸湿性を示さないことが確認された。 (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 融点：166 ～ 170℃ (5) 酸塩基解離定数 pKa = 3.70（ピペラジン部分） (6) 分配係数 logP=5.62（1- オクタノール /pH6.0 緩衝溶液） logP=5.67（1- オクタノール /pH8.1 緩衝溶液） (7) その他の主な示性値 旋光度：旋光性を示さない（ラセミ体のため）。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

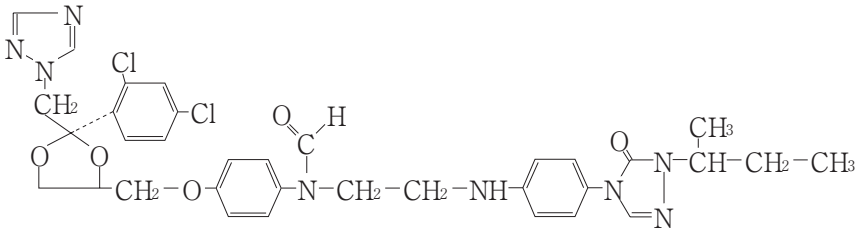
試験項目			保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験			室　温	ガラス容器（気密状態）	6, 12, 15, 24, 30, 36ヵ月	変化なし
苛酷試験	固体状態での安定性	加温試験[注1)]	40℃	ガラス容器（気密状態）	2, 4, 6ヵ月	変化なし
			60℃		1, 2, 3ヵ月	変化なし
		曝光試験	室内散光（1,000lux）	無色透明ガラス容器（気密状態）	1, 2, 3ヵ月	変化なし
			ケミカルランプ[注2)]		12, 24, 48時間	変化なし
	水溶液での安定性[注3)]（pH2, 4, 6, 8）		室　温	無色アンプル	5, 10, 15日	変化なし
			40℃		5, 10, 15日	変化なし
			室内散光（1,000lux）		5, 10, 15日	pH4, 6, 8でTLCにおいて分解物を認めたが、pH2では安定であった。
加速試験			40℃、75%RH[注4)]	ガラス容器（開放状態）	2, 4, 6ヵ月	変化なし
			室　温		2, 4, 6ヵ月	変化なし

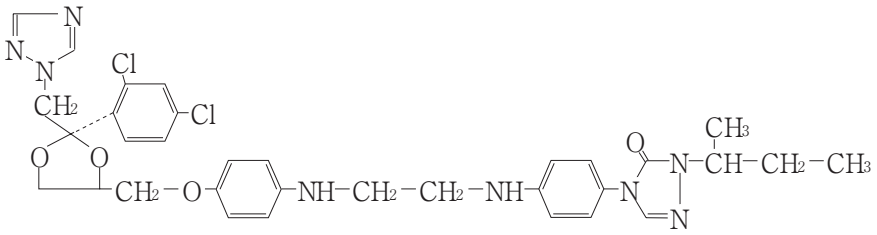
注1）恒温器中に保存
注2）東芝製ケミカルランプを使用
注3）イトラコナゾールを各種pH溶液（50%メタノールを含む）に0.01%（W/V）濃度に調製した液を無色アンプルに封入し、室温、40℃及び室内散光下（1,000lux）で保存
注4）恒温恒湿器中に保存

強制分解による生成物

本剤を1mol/L HCl、水、0.1mol/L NaOHに懸濁し、100℃で5日間加熱分解を行った。また直射日光下で24時間ばっ光した。

水及びアルカリ性懸濁液中では安定で、分解物は認められなかったが、太陽光下及び酸性懸濁液中では、主に下記の分解物が認められた。





3. 有効成分の確認試験法

第十五改正日本薬局方第一追補のイトラコナゾールの確認試験に準じる

4. 有効成分の定量法

第十五改正日本薬局方第一追補のイトラコナゾールの定量法に準じる

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1)剤形の区別、規格及び性状

販売名	色・性状
イトリゾール®内用液1%	黄色～微褐色澄明の液で、チェリー様のにおいを有する。

(2)製剤の物性

該当しない

(3)識別コード

該当しない

(4)ｐH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なｐH域等

pH：1.6～2.0

2. 製剤の組成

(1)有効成分(活性成分)の含量

1mL中にイトラコナゾール10mgを含有

(2)添加物

ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(溶解補助剤)、プロピレングリコール(溶解補助剤)、塩酸(溶解補助剤)、水酸化ナトリウム(pH調節剤)、サッカリンナトリウム水和物(甘味剤)、非晶質ソルビトール液(甘味剤)、カラメル(矯味剤)、香料

(3)その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

140mL瓶包装品の安定性[104)]

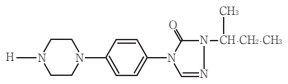
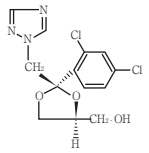
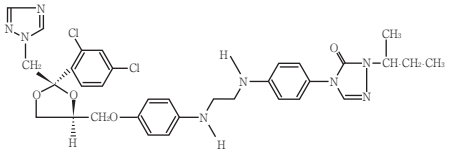
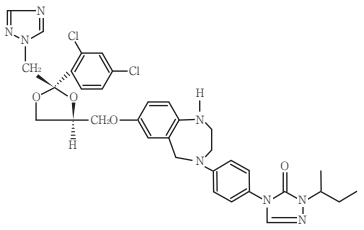
試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
相対比較試験	40℃/75%RH	褐色ガラス瓶 (140mL、150mL*) ポリプロピレン製 チャイルドプルーフ キャップ (密封、横置き)	3ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	褐色ガラス瓶 (140mL) (他は同上)	6ヵ月	変化なし
長期保存試験	25℃/60%RH		6ヵ月	変化なし

〈参考　150mL瓶*包装品の安定性〉

試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25℃/60%RH	褐色ガラス瓶 (150mL*) ポリプロピレン製 チャイルドプルーフ キャップ (密封、横置き)	36ヵ月	変化なし
加速試験		40℃		18ヵ月	12ヵ月まで変化なし 18ヵ月目にて類縁物質の規格値逸脱
中間的試験		30℃/40%RH以下		36ヵ月	24ヵ月まで変化なし 36ヵ月目にて類縁物質の規格値の上限までの増加
苛酷試験	温度	60℃		1ヵ月	変化なし
		5℃		36ヵ月	変化なし
		-15℃		1ヵ月	変化なし
	光	12,000 lux		1週	変化なし

＊2010年2月まで製造（瓶の材質は同一）

5. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	該当資料なし
7. 溶出性	該当しない
8. 生物学的試験法	微生物限度試験
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	薄層クロマトグラフ法
10. 製剤中の有効成分の定量法	薄層クロマトグラフ法
11. 力価	該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物	

	化学名	構造式
分解物	(±)-2,4-dihydoro-2-(1-methylpropyl)-4-[4-(1-piperazinyl)phenyl]-3*H*-1,2,4-triazol-3-one	
原料分解物	(±)-*cis*-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolane-4-methanol	
分解物	(±)-*cis*-4-[4-[[2-[[4-[[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]amino]ethyl]amino]phenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-one	
分解物	(±)-*cis*-4-[4-[7-[[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-1,4-benzodiazepin-4-yl]phenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-one	

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	瓶：褐色ガラス瓶　キャップ：ポリプロピレン、ポリエチレン　計量カップ：ポリプロピレン
14. その他	

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	○ 真菌感染症 ［適応菌種］アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、ブラストミセス属、ヒストプラスマ属 ［適 応 症］真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、ブラストミセス症、ヒストプラスマ症 ○ 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 5. 効能又は効果に関連する注意 〈好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉 5.1 好中球数が500/mm^{3}未満に減少することが予測される場合に本剤を投与すること。 〈食道カンジダ症〉 5.2 食道カンジダ症を疑う場合は、内視鏡検査を実施するなど確定診断後に本剤を投与すること。 （解説） 5.1 一般的な指標として用いられている500/mm^{3}未満を、好中球減少の目安として設定した。 5.2 食道カンジダ症は、臨床症状として嚥下痛、嚥下困難、胸焼けなどを認めるが、他の食道疾患においても、同様の自覚症状を認めることがあるため、食道の内視鏡検査で食道粘膜に白苔、潰瘍を認めることを確認すること。
2. 用法及び用量	〈真菌感染症〉 ●真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、ブラストミセス症、ヒストプラスマ症 通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。 ●口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症 通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。 〈好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉 通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。 7. 用法及び用量に関連する注意 〈真菌感染症〉 7.1 ブラストミセス症、ヒストプラスマ症 ブラストミセス症及びヒストプラスマ症の初期治療又は重症の患者に対しては、本剤で治療を開始しないこと。 7.2 口腔咽頭カンジダ症　服薬の際、数秒間口に含み、口腔内に薬剤をゆきわたらせた後に嚥下すること。なお、本剤は、主として消化管から吸収され作用を発現する。 〈好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉 7.3 好中球数が1,000/mm^{3}以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。 7.4 患者の状態（服薬コンプライアンス、併用薬及び消化管障害など）により血中濃度が上昇しないと予測される場合、血中濃度モニタリングを行うことが望ましい。［10.2、15.1.2参照］ 〈効能共通〉 7.5 本剤はイトリゾールカプセル50と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、本剤からイトリゾールカプセル50への切り替えについては、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがあるので、本剤の添加剤であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害（下痢、軟便等）及び腎機能障害による異常を認めた場合などを除き、原則として切り替えを行わないこと。［16.2.1参照］ 7.6 国内において、内用液としては400mg/日を超える用量での有効性及び安全性は十分に検討されていないことから、400mg/日を超えて使用しないこと。

2. 用法及び用量 （つづき）	（解説） 7.1、7.2 真菌感染症 ・ブラストミセス症、ヒストプラスマ症： 国内において、これらの疾患に対する本剤単独投与による臨床試験成績がなく、治療開始時のイトラコナゾールの曝露量は本剤ではイトラコナゾール注射剤を下回ることから、本剤で治療を開始しないように記載した。 注）イトラコナゾール注射剤は国内未発売 ・口腔咽頭カンジダ症： 本剤は、口腔カンジダ症に適応を有する薬剤としては本邦で初めての、主に全身作用により効果が発現する内用液剤であり、既存の局所作用を主とする薬剤（ミコナゾール、クロトリマゾール）と区別するため記載した。 なお、本剤は、その製剤的特長から口腔咽頭部に広がる病変に直接作用することが期待される。薬効薬理試験において、本剤のマウス口腔カンジダ症モデルに対する効果を検討した結果、胃内投与群に比べ口腔内塗布群において優れた効果が認められ、本剤の直接作用が確認された。したがって、用法及び用量に関連する注意として、「服薬の際、数秒間口に含み、口腔内に薬剤をゆきわたらせた後に嚥下すること。」と設定した。 7.3、7.4 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防： ・本剤を深在性真菌症の予防に使用する場合、患者の免疫機能が回復するなど抗真菌剤の予防投与が不要となったときには、本剤の投与を終了すること。 ・血中濃度モニタリングについて 本剤を深在性真菌症の予防に使用する場合、予防効果の成否を予測し得る適切な指標がない。予防投与しているにもかかわらずイトラコナゾールの血漿中濃度が上がっていない患者は、常に感染の危険に曝されている状況にある。そこで、予防効果が期待できないと考えられる患者に漫然と投与されることを回避するために、血漿中濃度を一つの指標と考えて、血漿中濃度モニタリングを実施することが重要となる。 血漿中イトラコナゾール濃度が上昇しないと予測される患者として、次のような状態が考えられる。このような患者には、イトラコナゾールの血漿中濃度モニタリングを行うことが望ましい。 ・化学療法剤等の併用に伴い、悪心・嘔吐等により服薬コンプライアンスが低下した患者 ・本剤の血漿中濃度が低下すると考えられる併用薬（「相互作用」の項参照）を投与中の患者 ・消化管障害を合併しており、本剤の吸収低下が考えられる患者 また、血漿中濃度モニタリングを実施する時期については以下を参考にし、本剤による真菌感染予防の継続・増量又は他の抗真菌薬への切り替えを検討すること。なお、本剤を200mg 1日2回まで増量しても、目安の血漿中濃度に到達することが見込めない患者では、他の抗真菌薬による予防に切り替えること。 **［血漿中濃度モニタリングを実施する時期］** 血漿中濃度モニタリングを実施する時期としては、予防投与開始時、ならびに予防期間中は1ヵ月間隔を目安に患者の状態により適宜実施することが推奨される。また、無菌管理から非無菌管理へ移行するとき及び外来へ移行するときにも、感染のリスクが高まるため、血漿中濃度モニタリングを実施することが推奨される。 ●予防投与開始時：予防投与開始時の血漿中濃度モニタリングの実施時期は、以下2点の理由により、投与開始10～14日を目安とする。 ・海外臨床試験（ITR-INT-54試験）で、予防効果を期待する血漿中イトラコナゾールのトラフ値として250ng/mLを目安として本剤2.5mg/kgを1日2回投与したとき、投与開始10～14日に80%以上の患者で血漿中イトラコナゾールのトラフ濃度が250ng/mLに達したこと[1)]。 ・日本人患者に本剤200mgを1日1回投与したときの血漿中イトラコナゾールのトラフ濃度（推定値）は、ITR-INT-54試験で測定されたトラフ濃度（実測値）と比べ同程度又は高値を示したことから、日本人においても、本剤200mgを1日1回投与したとき、投与開始10～14日を目安に血漿中イトラコナゾール濃度を測定することが妥当であると考えられること。 ●予防期間中：予防期間中は、1ヵ月間隔を目安に血漿中濃度モニタリングを実施することが推奨されるが、服薬コンプライアンス、併用薬及び消化管障害等により十分な血漿中濃度が得られない可能性がある患者では、適宜血漿中濃度モニタリングの実施を考慮すること。 ●無菌管理から非無菌管理への移行時及び外来移行時：外因性であるアスペルギルスによる感染を予防することが重要となるため、無菌管理から非無菌管理への移行時及び外来移行時にも血漿中濃度モニタリングを実施することが推奨される。なお、アスペルギルスによる感染が懸念される場合には、血漿中イトラコナゾールのトラフ濃度の目安として500ng/mLを推奨するという報告がある[2)]。

2. 用法及び用量（つづき）

7.5 効能共通

本剤は、イトリゾール®カプセル50と比較してバイオアベイラビリティが向上しているため、切り替えの際には以下の点に注意すること。（相互に切り替えた場合の薬物動態を検討したデータはない。）

①イトリゾール®カプセル50から本剤への切り替え

イトラコナゾールの血中濃度が上昇することが考えられ、副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、切り替えを行う際にはイトリゾール®カプセル50 200mgから本剤200mgへの切り替えを原則とし、副作用の発現について観察を十分行うこと。

また、国内臨床試験において、本剤の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）に起因すると考えられる下痢、軟便等の胃腸障害の発現が多く認められているため、切り替えを行う際には胃腸障害（下痢、軟便等）の発現に十分注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

②本剤からイトリゾール®カプセル50への切り替え

イトラコナゾールの血中濃度が低下することが考えられるため、原則として切り替えは行わないこと。ただし、本剤投与時に、HP-β-CDに起因すると考えられる胃腸障害（下痢、軟便等）が認められた場合には、カプセル剤への切り替えも考慮すること。

7.6 本剤の国内臨床試験において、400mg/日を超えて投与した場合の有効性及び安全性については検討されていないため、400mg/日を超えた用量に増量しないこと。

3. 臨　床　成　績

（1）臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

効能追加時　評価資料

Phase	試験区分	適応症	概要	投与症例数
第Ⅲ相	JK1211-JPN-07試験[3]	深在性真菌症	＜国内＞非盲検非対照 ITCZ-OS200mg1日1回またはITCZ-IVからITCZ-OS切替え投与200mg1日2回 ITCZ-OSは、200mg1日1回、150mg1日2回、200mg1日2回に増減可	32例
第Ⅲ相	JK1211-JPN-07試験[3]	真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症	＜国内＞非盲検非対照 ITCZ-IVからITCZ-OS切替え投与200mg1日2回 ITCZ-OSは、200mg1日1回、150mg1日2回、200mg1日2回に増減可	23例
第Ⅲ相	ITR-ITA-18試験[4]	好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	＜海外＞ 二重盲検比較、プラセボ対照 2.5mg/kg1日2回	ITCZ-OS：201例 プラセボ：204例
第Ⅲ相	ITR-INT-54試験[1]	好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	＜海外＞ 二重盲検比較、アムホテリシンB対照 2.5mg/kg1日2回	ITCZ-OS：281例 アムホテリシンB注）：276例

注）本試験で用いたアムホテリシンBはカプセル剤（日本未発売）で、本邦におけるアムホテリシンB経口薬（錠剤、シロップ剤）の効能・効果は、「消化管におけるカンジダ異常増殖」です。

注）真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外

3. 臨　床　成　績
（つづき）

(2)臨床効果

＜口腔咽頭カンジダ症を対象とした臨床試験[5]＞

国内で実施された口腔咽頭カンジダ症を対象とした臨床試験において、本剤200mg/日を1～2週間投与した時の有効率は91.9%（68/74例）であった。

＜食道カンジダ症を対象とした臨床試験[6]＞

海外で実施された食道カンジダ症を対象とした臨床試験において、本剤を初回200mg/日投与後、100mg/日を3～8週間投与した時の有効率は94.3%（50/53例）であった。

＜深在性真菌症を対象とした臨床試験[3]＞

国内で実施された深在性真菌症を対象とした臨床試験において、本剤最大200mgを1日2回最長12週間投与したときの有効率は76.9%（10/13例）であった。

＜好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者を対象とした真菌感染予防の臨床試験＞

海外で実施された好中球減少を伴う血液悪性疾患患者を対象とした臨床試験において、本剤2.5mg/kgを1日2回最長8週間投与*したときの予防効果をプラセボと比較したときの真菌感染症発症率は以下のとおりであった[4]。

真菌感染症発症率

真菌感染症の発症	イトラコナゾール群（n=201）	プラセボ群（n=204）	p値[注)]
深在性真菌症（確定診断例＋疑診例）＋表在性真菌症	48（23.9%）	68（33.3%）	0.035
深在性真菌症：確定診断例	5（2.5%）	9（4.4%）	0.291
深在性真菌症：疑診例	43（21.4%）	59（28.9%）	0.081
表在性真菌症	0（0%）	0（0%）	－

深在性真菌症と表在性真菌症を発症した場合、深在性真菌症に集計した。
注）Cochran-Mantel-Haenszel検定

＊：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。」である。

海外で実施された好中球減少を伴う血液悪性疾患患者を対象とした臨床試験において、本剤2.5mg/kgを1日2回最長8週間投与*したときの予防効果をアムホテリシンBカプセルと比較したときの真菌感染症発症率は以下のとおりであった[1]。

真菌感染症発症率

真菌感染症の発症	イトラコナゾール群（n=281）	アムホテリシンB群（n=276）	p値[注1)]
侵襲性アスペルギルス症	5（1.8%）	9（3.3%）	0.264
深在性真菌症（確定診断例[注2)]＋疑診例）＋表在性真菌症	93（33.1%）	106（38.4%）	0.191
深在性真菌症：確定診断例[注2)]	8（2.8%）	13（4.7%）	0.248
深在性真菌症：疑診例	83（29.5%）	80（29.0%）	0.886
表在性真菌症	2（0.7%）	13（4.7%）	0.004

深在性真菌症と表在性真菌症を発症した場合、深在性真菌症に集計した。
注1）χ^2検定
注2）侵襲性アスペルギルス症を含む。

＊：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。」である。

3. 臨　床　成　績 （つづき）	(3)臨床薬理試験：忍容性試験 ＜単回投与試験[7)]＞ 国内で実施された健康成人男性に本剤をイトラコナゾールとして100mg、200mg、300mg、400mg（各6例）を単回経口投与した結果、本剤との因果関係が否定できない自他覚症状に関する有害事象は、軟便2例、そう痒症及びそう痒性皮疹1例、手掌紅斑1例、下痢1例、血管迷走神経性失神及び軟便1例、臨床検査値異常は血中ビリルビン増加及び抱合ビリルビン増加が1例に認められたが、いずれも軽度であった。 ＜反復投与試験[8)]＞ 国内で実施された健康成人男性に本剤をイトラコナゾールとして100mg、200mg（各7例）を1日1回12日間反復投与した結果、本剤との因果関係が否定できない自他覚症状に関する有害事象は、軟便2例、頭痛1例、臨床検査値異常は血中コレステロール減少が2例に認められたが、いずれも軽度であった。 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。」である。 (4)探索的試験：用量反応探索試験 該当資料なし

3. 臨　床　成　績
（つづき）

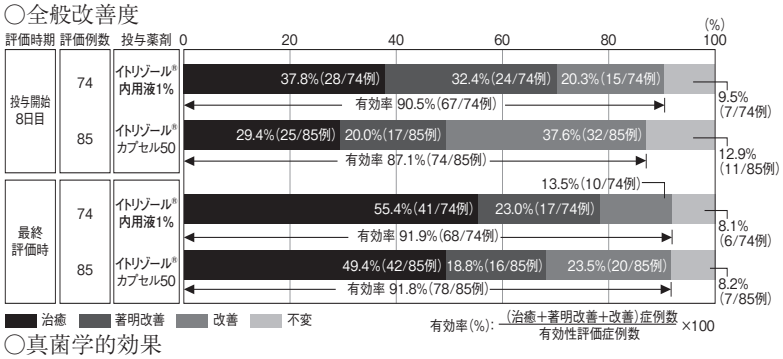
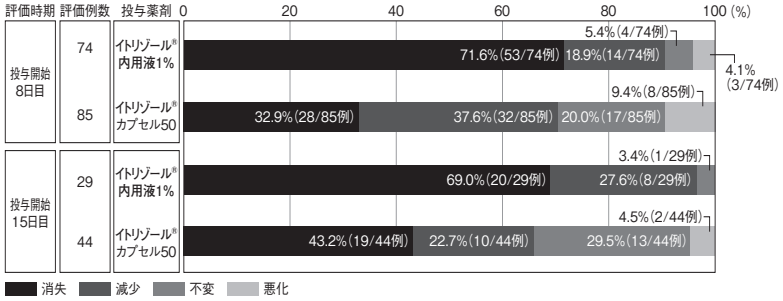
(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

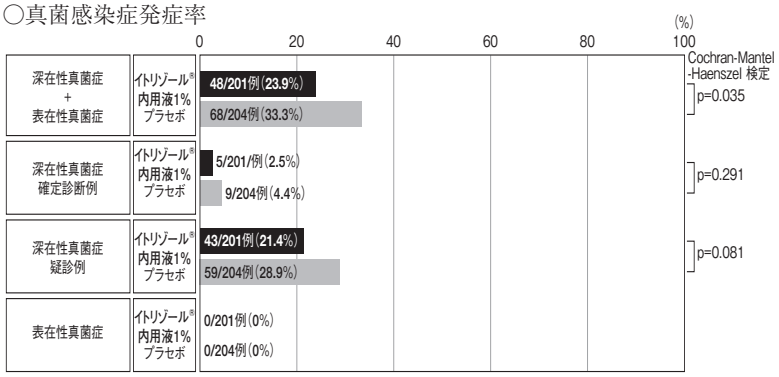
＜口腔咽頭カンジダ症を対象とした臨床試験[5)]＞

試験デザイン	多施設共同、非盲検、ランダム化、イトリゾール®カプセル（イトラコナゾールのカプセル製剤）対照、並行群間比較試験
対象	口腔咽頭カンジダ症患者208例 （イトリゾール®内用液1％群104例、イトリゾール®カプセル群104例 ）
主な登録基準	・観察時に口腔または咽頭に白苔または発赤等の所見が確認され、口腔咽頭カンジダ症と診断され、抗真菌剤による治療が必要と判断された患者。
主な除外基準	・初回投与前の2週間以内に、他の抗真菌剤やイトラコナゾールカプセルを使用した患者を除く。 ・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週間以内の患者を除く。
方法	イトリゾール®内用液1％を1日1回20mL（イトラコナゾールとして200mg）を空腹時、またはイトリゾール®カプセル50を1日1回4カプセル（イトラコナゾールとして200mg）を食直後に投与した。イトリゾール®内用液1％は数秒間口に含み、口腔内に行き渡らせた後に飲み込み、投与後1時間はうがい、飲食を不可とした。
投与期間	原則7日間。第8日目の評価時に全般改善度が治癒には至らないが、臨床症状のスコアの合計が試験薬投与前のスコアの合計より減少しており、継続投与が必要と判断された症例に対しては、更に7日間の継続投与をすることとした。
主要評価項目	全般改善度
副次評価項目	真菌学的効果
評価基準	全般改善度：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）の重症度を、投与開始前及び投与開始8日目、加えて投与継続例には投与開始15日目または投与中止日に「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。得られたスコア値を用いて投与開始前スコアからの減少率を算出し、「治癒」「著明改善」「改善」「不変」「悪化」の5段階で評価した。 真菌学的効果：投与開始前、投与開始8日目、加えて投与継続例には投与開始15日目または投与中止日に、口腔内病変局所からスワブを用いて採取した検体を、クロモアガー培地で35℃・48時間培養した時の発育真菌量から「消失」「減少」「不変」「悪化」「判定不能」の5 段階で評価した。
有効性評価	○全般改善度  ○真菌学的効果 
安全性評価	副作用（臨床検査値異常を含む）は、イトリゾール®内用液1％群で37.5％（39/104例）、イトリゾール®カプセル50群で16.3％（17/104例）に認められた。イトリゾール®内用液１％群で認められた主な副作用は、軟便13.5％（14/104例）、下痢6.7％（7/104例）、悪心4.8％（5/104例）であった。

3. 臨　床　成　績（つづき）

＜好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者を対象とした真菌感染予防の臨床試験＞

・ランダム化二重盲検比較試験（外国第Ⅲ相試験：ITR-ITA-18試験）[4)]

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者405例 （イトリゾール®内用液1％群201例、プラセボ群204例：成人）
主な登録基準	・以下のいずれかに該当する患者 ・急性骨髄性白血病（以下AML）または急性リンパ性白血病（以下ALL）に対する初期寛解導入治療、地固め療法または再発後の再寛解導入治療を受ける患者 ・強力化学療法を受ける骨髄異形成症候群の患者 ・AML、ALL、慢性顆粒球性白血病（以下CGL）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫または骨髄腫に対して自家骨髄移植を受ける患者 ・好中球数1,000/mm³未満が10日間以上継続すると予想される患者
主な除外基準	・本試験登録前2 週間以内に全身性抗真菌薬が投与された患者または本試験登録前1 週間以内に局所性口腔内抗真菌薬が投与された患者を除く。 ・アステミゾール、テルフェナジン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファンピシン、ワルファリン、ミダゾラム経口剤、トリアゾラム、シサプリドを使用中または本試験登録前2 週間以内に使用した患者を除く。 ・前回の好中球減少時に深在性真菌症と確定診断された患者を除く。
方法	イトリゾール®内用液1％またはプラセボを0.25mL/kg（体重）1日2回経口投与[注)]した。なお、併用薬として全例にシプロフロキサシン（500mg/回、1日2回）及びナイスタチン（50万IU/回、1日4回）を投与した。
投与期間	化学療法を受ける患者では化学療法開始時に、骨髄移植を受ける患者では骨髄再注入の7日前から3日後までの間に投与開始し、好中球数が回復する（＞1,000/mm³）まで、または真菌感染の判明等による投与中止まで、最長8週間投与した。
主要評価項目	真菌感染症発症率
評価基準	［真菌感染症発症率］ $\text{真菌感染症発症率（\%）} = \dfrac{\text{深在性真菌症（確定診断、疑診）または表在性真菌症の発現例}}{\text{有効性解析対象例}} \times 100$ 真菌感染症の診断基準 ●深在性真菌症 確定診断：血液または組織の感染が臨床的に認められ、かつ、罹患部位の培養標本または生検標本が病原真菌の存在を示す場合 疑　　診：広域抗菌薬無効の発熱（4～6日間持続の38℃を超える不明熱）、または広域抗菌薬に当初は反応したが再度発熱し、アムホテリシンB静注を経験的投与した場合 ●表在性真菌症：口腔または膣の感染が臨床的に明らかで培養陽性を示した場合
有効性評価	○真菌感染症発症率 
安全性評価	イトリゾール®内用液1％群では201例中155例（77.1％）、プラセボ群では204例中153例（75.0％）に有害事象が認められた。主な有害事象は、イトリゾール®内用液1％群では下痢57例（28.4％）、嘔吐40例（19.9％）、ビリルビン血症35例（17.4％）、悪心31例（15.4％）、腹痛23例（11.4％）であり、プラセボ群では下痢57例（27.9％）、悪心38例（18.6％）、嘔吐35例（17.2％）、ビリルビン血症33例（16.2％）、腹痛21例（10.3％）であった。

注）本邦におけるイトリゾール®内用液1％の「好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の用法及び用量は「通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mL とする。」です。

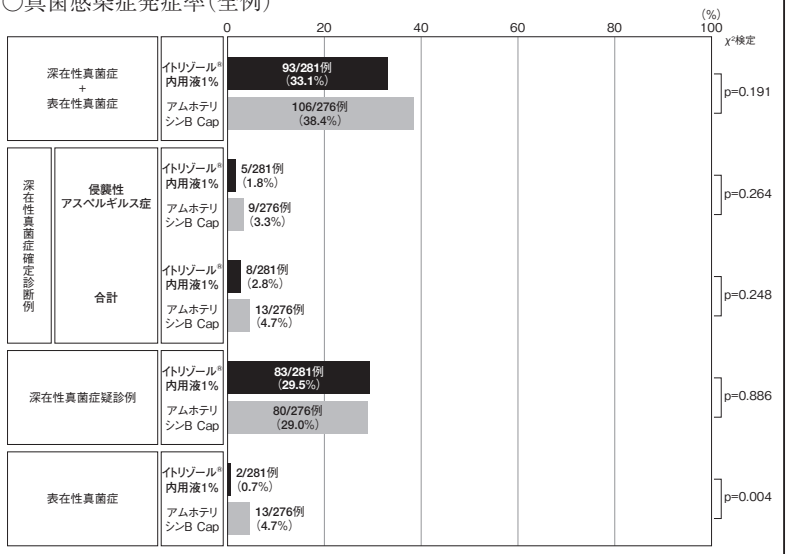
3. 臨　床　成　績（つづき）	・ランダム化二重盲検比較試験（外国第Ⅲ相試験：ITR-INT-54試験）[1]

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、アムホテリシンB対照、並行群間比較試験
対象	重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者557例 （イトリゾール®内用液1％群281例、アムホテリシンBカプセル[注1)]群276例）
主な登録基準	・以下のいずれかに該当する患者 ・急性白血病に対する寛解導入治療、地固め治療または再導入治療として化学療法を受ける患者 ・自家骨髄移植を受ける患者 ・骨髄異形成症候群に対して白血病と同様の細胞増殖抑制療法を受ける患者 ・慢性骨髄性白血病の急性転化で化学療法を受ける患者 ・リンパ腫または骨髄腫に対して積極的化学療法を受ける患者 ・好中球数500/mm^{3}未満が14日間以上継続すると予想される患者
主な除外基準	・前回の好中球減少時に、深在性真菌症と確定診断された患者または深在性真菌症が疑われた患者を除く。 ・本試験登録前2週間以内に全身性抗真菌薬が投与された患者または本試験登録前1週間以内に局所性口腔内抗真菌薬が投与された患者を除く。 ・テルフェナジン、アステミゾール、フェニトイン、フェノバルビタール、リファンピシン、ワルファリン、ロラタジン、ミダゾラム経口剤、トリアゾラム、シサプリドを使用中または本試験登録前2週間以内に使用した患者を除く。
方法	イトリゾール®内用液1％群には、イトリゾール®内用液1％ 0.25mL/kg（体重）を1日2回[注2)]及びアムホテリシンBのプラセボ2カプセルを1日4回、アムホテリシンBカプセル群には、イトリゾール®内用液1％のプラセボ0.25mL/kg（体重）を1日2回及びアムホテリシンB 2カプセル（500mg/回）を1日4回、それぞれ経口投与した。
投与期間	化学療法開始時から好中球数が回復または回復3日後まで、または真菌感染の判明等による投与中止まで、最長8週間投与した。
主要評価項目	侵襲性アスペルギルス症発症率
副次評価項目	真菌感染症発症率
評価基準	［真菌感染症発症率］ $\text{真菌感染症発症率（\%）} = \dfrac{\text{深在性真菌症（確定診断、疑診）または表在性真菌症の発現例}}{\text{有効性解析対象例}} \times 100$ 真菌感染症の診断基準 ●深在性真菌症 確定診断：下記のいずれかを満たす場合（深部組織生検陽性、血液培養で酵母菌陽性、臨床症状と画像所見を有し、かつ気管支肺胞洗浄（BAL）液中の糸状菌陽性） 疑　　診：下記のいずれかを満たす場合 ・広域抗菌薬無効の発熱を伴う臨床症状を有する（画像所見の有無は不問） ・深在性真菌症を示唆する画像所見（胸部CT、胸部X線）を有する（真菌学的検査の結果は不問） ・深在性真菌症が疑われる臨床症状を有する ●表在性真菌症：口腔、食道または膣のカンジダ症の臨床症状に加えて、感染部位の培養陽性を示した場合

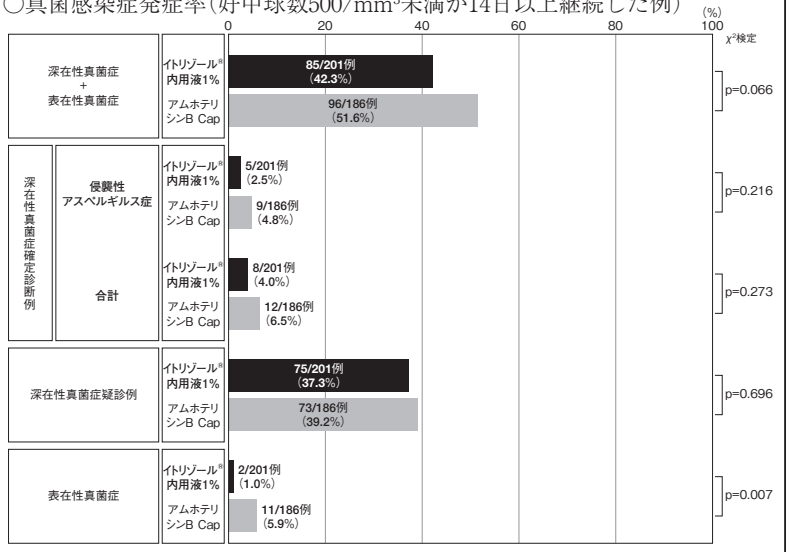
3. 臨　床　成　績
（つづき）

有効性評価

○真菌感染症発症率（全例）



○真菌感染症発症率（好中球数500/mm³未満が14日以上継続した例）



安全性評価

イトリゾール®内用液1%群では281例中222例（79.0%）、アムホテリシンBカプセル群では276例中205例（74.3%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、イトリゾール®内用液1%群では下痢78例（27.8%）、悪心56例（19.9%）、嘔吐49例（17.4%）、腹痛31例（11.0%）、低カリウム血症、発疹各30例（10.7%）であり、アムホテリシンBカプセル群では下痢75例（27.2%）、悪心60例（21.7%）、嘔吐43例（15.6%）、腹痛29例（10.5%）であった。

注1）本試験で用いたアムホテリシンBはカプセル剤（日本未発売）で、本邦におけるアムホテリシンB経口薬（錠剤、シロップ剤）の効能・効果は、「消化管におけるカンジダ異常増殖」です。

注2）本邦におけるイトリゾール®内用液1%の「好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の用法及び用量は「通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。」です。

3）安全性試験

該当資料なし

4）患者・病態別試験

該当資料なし

3. 臨　床　成　績
（つづき）

(6)治療的使用

1)使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

①調査概要

	使用成績調査	特定使用成績調査
調査目的	使用実態下における本剤の安全性の検討	使用実態下における本剤の安全性又は有効性の検討
目標症例数	2,000	303
実施期間	平成18年11月から平成21年2月	平成23年10月から平成26年9月
施設数	267	52
収集症例数	2,387	326

②使用成績調査結果

	口腔咽頭カンジダ症	食道カンジダ症	口腔咽頭カンジダ症と食道カンジダ症の併発	その他	合計
安全性解析対象症例数	1,836	99	12	343	2,290
副作用発現症例数	184	7	2	52	245
副作用発現症例率%	10.0	7.1	16.7	15.2	10.7

器官別大分類別における主な副作用発現割合は、胃腸障害6.8%（156/2,290例）、全身障害及び投与局所様態1.1%（26/2,290例）、皮膚及び皮下組織障害0.9%（21/2,290例）であり、主な副作用は、下痢100例、悪心20例、肝機能異常10例、腹部不快感9例、末梢性浮腫8例であった。

（「Ⅷ.－8.◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照）

③特定使用成績調査結果

・安全性

	真菌感染症	真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症（以下FN）	真菌感染症の予防（以下予防）	合計
安全性解析対象症例数	40	34	250	324
副作用発現症例数	18	9	59	86
副作用発現症例率%	45.0	26.5	23.6	26.5

注)真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外

器官別大分類別における主な副作用発現割合は、胃腸障害9.0%（29/324例）、肝胆道系障害5.2%（17/324例）、代謝および栄養障害4.9%（16/324例）、「臨床検査」3.1%（10/324例）であり、主な副作用は、悪心16件、低カリウム血症及び肝障害各11件であった。主な重篤な副作用は26例30件（8.0%：26/324例）であり、肝障害6件、心不全4件、低カリウム血症、肝機能異常及び血小板数減少各3件等であった。

（「Ⅷ.－8.◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照）

・有効性（有効症例数/有効性評価対象症例数）

	真菌感染症	FN	予防*	合計
有効性解析対象症例数	25	24	208	257
有効症例数	22	19	191	-
有効率%	88.0	79.2	91.8	-

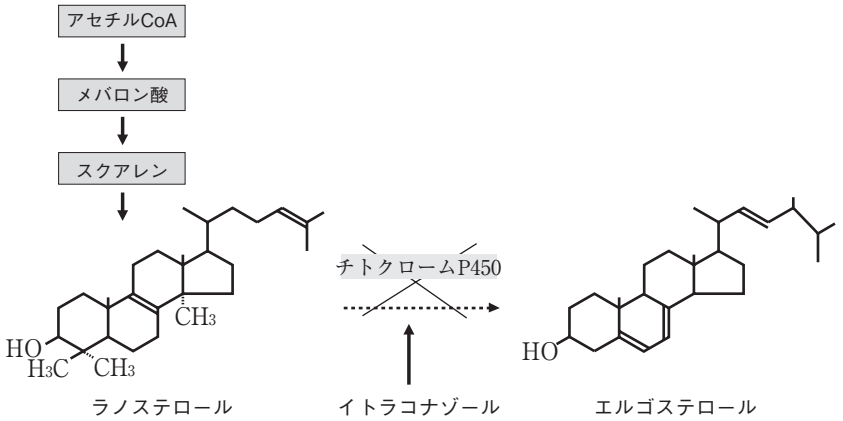
＊「予防」に対する有効性は、担当医師が本剤投与開始日から12週後あるいは治療終了又は中止時の臨床症状等から総合的に判断して「有効」、「無効」及び「判定不能」の3段階で評価された。

注)真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	トリアゾール系化合物（フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ボリコナゾール） イミダゾール系化合物（ミコナゾールなど）
2. 薬理作用	(1)作用部位・作用機序[9), 10)] 作用部位：真菌の細胞膜の主要構成脂質であるエルゴステロールの生合成酵素（チトクロームP450） 作用機序：真菌細胞膜の主要構成物であるエルゴステロールはその前駆体であるラノステロールのステロイド骨格上の14α位の脱メチル化反応により生合成される。この脱メチル化反応はチトクロームP450により誘導される反応であり、チトクロームP450上でキレートを構成している鉄原子に酸素原子が配位することにより電子伝達がなされて反応が進行する。イトラコナゾールは最も外側に位置するトリアゾール基の窒素原子が真菌のチトクロームP450の鉄原子に配位し、その結果酸素原子のチトクロームP450への配位が阻害され、エルゴステロールの生合成反応を阻害する。  イトラコナゾールの真菌のチトクロームP450に対する阻害作用は、哺乳類由来のチトクロームP450より低濃度で阻害作用を示した。 チトクロームP450に対する阻害濃度（IC_{50}*：×10^{-8}M）

薬剤	*C. albicans* ミクロゾーム	子ブタ精巣ミクロゾーム	ウシ副腎皮質ミトコンドリア	ウサギ肝臓ミクロゾーム
イトラコナゾール	3.1	＞1,000	＞1,000	＞1,000
フルコナゾール	24.8	＞1,000	＞1,000	＞1,000
ミコナゾール	7.6	48.7	125.0	＞1,000

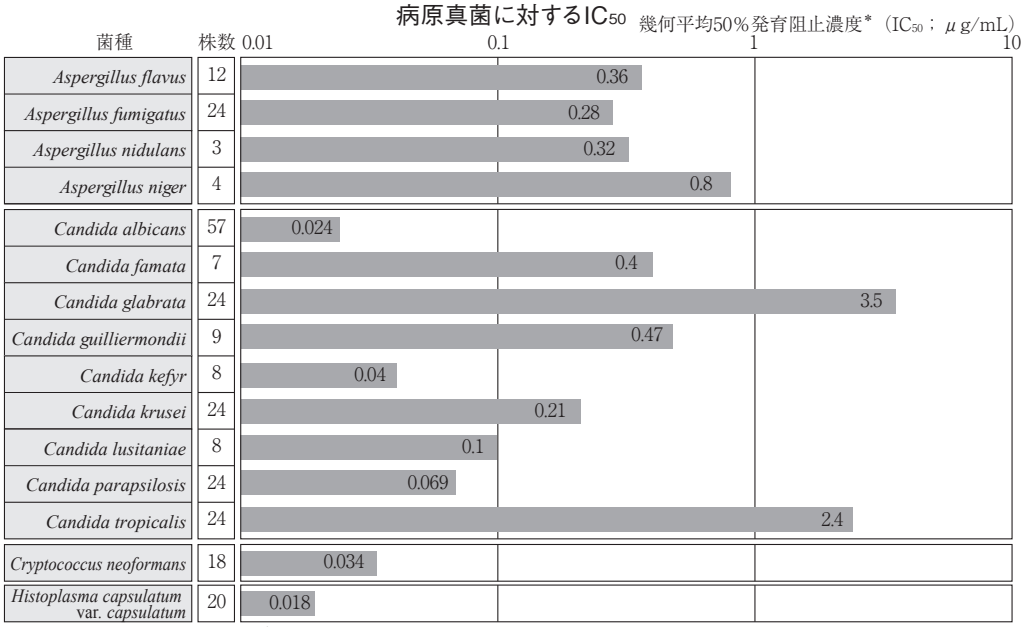
方法：分光測光法
＊チトクロームP450は、CO（一酸化炭素）との結合により450～490nmに特有の吸収帯を示す。このことを利用し、*C.albicans*及び各種哺乳類由来のチトクロームP450とCOとの結合を50％阻害するアゾール系抗真菌剤の濃度（IC_{50}）を分光測光法により測定した。

2. 薬　理　作　用
（つづき）

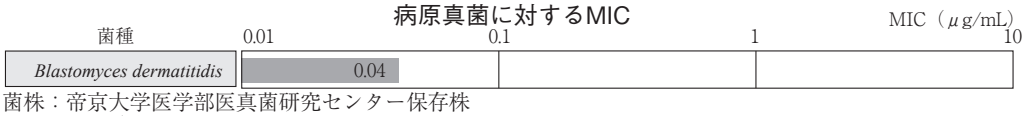
(2)薬効を裏付ける試験成績

1)抗真菌活性(*in vitro*)

①真菌感染症の原因真菌に対する抗真菌作用(IC_{50})[11),12)]



菌株：ヤンセン社研究所保存株
方法：微量液体希釈法（NCCLS（現CLSI）、M27-Aに準拠）
＊ 幾何平均50%発育阻止濃度：各濃度の対数値の算術平均



菌株：帝京大学医学部医真菌研究センター保存株
方法：寒天希釈法

②臨床分離株に対する抗真菌活性[13)]

菌種	株数	MIC_{50}：上段　MIC_{90}：下段(μg/mL)		
		イトラコナゾール	フルコナゾール	アムホテリシンB
C.albicans	37	0.0313 0.0313	0.25 0.5	0.25 0.5
C.albicans フルコナゾール耐性	4	0.5 ＞8	32 ＞64	0.5 0.5
C.tropicalis	20	0.125 0.5	0.5 8	0.125 0.125
C.glabrata	20	0.5 8	4 64	0.5 1
C.krusei	11	0.5 1	32 64	1 1
C.parapsilosis	17	0.125 0.5	0.5 1	0.25 0.5
C.guilliermondii	12	0.5 1	2 4	0.0625 0.25
Cr.neoformans	5	0.25 0.5	4 8	0.25 0.5
A.fumigatus	29	0.5 0.5	＞64 ＞64	0.5 1
A.niger	15	0.5 1	＞64 ＞64	0.5 0.5
A.flavus	13	0.5 0.5	＞64 ＞64	1 1
A.terreus	7	0.125 0.125	32 ＞64	0.5 0.5

菌株：国内において臨床分離された菌株
方法：微量液体希釈法(NCCLS(現CLSI)、M27-Aに準拠)、RPMI1640培地

2. 薬　理　作　用
（つづき）

③臨床分離株に対するMIC（*Candida*属、感染部位）[14)]

感染部位	菌種	株数	MIC（μg/mL）				
			ITCZ	FLCZ	MCZ	AMPH-B	5-FC
口腔	*C.albicans*	66	≦0.016-0.5	≦0.12-＞64	≦0.06-2	0.12-2	≦0.12-1
	C.krusei	4	0.12-0.25	16	1	0.5	8
食道	*C.albicans*	2	≦0.016-0.03	≦0.12-0.25	≦0.06	0.5	≦0.12
	C.krusei	1	0.03	0.5	≦0.06	0.5	≦0.12

菌株：国内において口腔カンジダ症（34例）、食道カンジダ症（1例）、口腔食道カンジダ症（2例）の患者から分離されたカンジダ属菌株
方法：微量液体希釈法（日本医真菌学会法に準拠）、RPMI 1640培地

2）*Candida albicans*に対する持続的抗真菌活性（*in vitro*）[15)]

Candida albicans ATCC90028を培養した液体培地にイトラコナゾール（MIC1～4倍濃度）を添加し、1時間曝露した。その後イトラコナゾールを洗浄除去処理してさらに培養し、経時的な*Candida albicans*の増殖による培養液の濁度を指標として、持続的抗真菌作用を検討した。対照群とイトラコナゾール添加群における培養液の濁度がそれぞれ薬剤洗浄除去直後の濁度と比較して5倍に増加するのに要する時間の比（T/C）は、イトラコナゾール濃度に依存して増加がみられ、イトラコナゾール除去後もその抗真菌活性が持続することが示された。

イトラコナゾール除去後の*Candida albicans*増殖曲線

	処理濃度（μg/mL）	例数	増殖時間[a)]（h）	T/C[b)]
対照	0	3	3.33±0.10	—
イトラコナゾール	0.016（1×MIC）	3	4.44±0.14**	1.33±0.04
	0.031（2×MIC）	3	5.45±0.89**	1.64±0.27
	0.063（4×MIC）	3	6.96±0.48**	2.09±0.15

平均±標準偏差
a）イトラコナゾール洗浄除去直後の濁度と比較して5倍に増加するのに要した時間
b）イトラコナゾール添加群の培養液濁度が5倍に増加する時間/対照群の培養液濁度が5倍に増加 する時間
＊＊：$p<0.01$（対照群との比較、Dunnett検定）

方法：RPMI1640培地に試験菌株を2×10^5cells/mL接種し、マクロ液体希釈法でMICを判定した。イトラコナゾールのMIC濃度、MICの2倍濃度、MICの4倍濃度を含む培地及びイトラコナゾール無添加培地で試験菌株を35℃、1時間培養した後、培地で洗浄してイトラコナゾールを除去し、培地に再浮遊させて35℃で培養を行った。

2. 薬　理　作　用
（つづき）

3）抗真菌活性（*in vivo*）

①モルモットにおける全身性カンジダ症に対する効果[16)]

モルモットにおける実験的全身性カンジダ症に対し、イトラコナゾールの経口投与により、皮膚毛嚢炎の程度及び腎臓、皮膚の真菌学的検討において高い治療効果が認められた。

処理			動物数	動物数（%）				
薬剤	用量（mg/kg）	投与経路		皮膚毛嚢炎の程度			陰性化率	
				消失	中等度	高度	皮膚	腎
対照（PEG200）		p. o.	18	0	0	100	0	0
イトラコナゾール	0.31	p. o.	12	0	17	83	0	0
イトラコナゾール	0.63	p. o.	12	25	42	33	25	0
イトラコナゾール	1.25	p. o.	12	100	0	0	100	58
イトラコナゾール	2.5	p. o.	12	100	0	0	100	83
イトラコナゾール	5	p. o.	12	100	0	0	100	100
フルコナゾール	0.31	p. o.	12	0	0	100	0	8
フルコナゾール	0.63	p. o.	12	0	42	58	33	25
フルコナゾール	1.25	p. o.	12	25	58	17	50	58
フルコナゾール	2.5	p. o.	12	67	25	8	67	67
フルコナゾール	5	p. o.	12	84	8	8	75	83

薬剤投与は感染当日より開始、1日1回14日間経口投与
感染菌：*Candida albicans* 8,000CFU/g

②モルモットにおける全身性アスペルギルス症に対する効果[16)]

イトラコナゾールの経口投与により、モルモットにおける全身性アスペルギルス症に対して高い生存率及び臓器中の高い真菌陰性化率が得られた。

処理			動物数	感染28日後の結果			
薬剤	用量（mg/kg）	投与経路		生存動物		平均生存日数	9臓器中の真菌陰性化（%）
				匹数	%		
対照（PEG200）		p. o.	324	0	0	5.5	1
ケトコナゾール	10	p. o.	18	0	0	5.9	7
ケトコナゾール	20	p. o.	24	7	29	12.4	22
ケトコナゾール	40	p. o.	24	10	42	16.3	23
フルコナゾール	10	p. o.	6	0	0	6.8	1
フルコナゾール	20	p. o.	6	0	0	7.3	3
フルコナゾール	40	p. o.	6	2	33	14.7	17
イトラコナゾール	0.63	p. o.	22	0	0	6.3	7
イトラコナゾール	1.25	p. o.	28	6	21	11.5	33
イトラコナゾール	2.5	p. o.	52	24	46	17.5	69
イトラコナゾール	5	p. o.	92	76	82.6	24.7	94
イトラコナゾール	10	p. o.	42	36	86	25.4	95

薬剤投与は感染当日より開始、1日1回14日間経口投与
感染菌：*Aspergillus fumigatus* 25,000CFU/g

2. 薬　理　作　用
（つづき）

③モルモットにおける全身性クリプトコックス症及びクリプトコックス脳髄膜炎に対する効果[16]

イトラコナゾールの経口投与によりモルモットにおけるクリプトコックス髄膜炎及び全身性クリプトコックス症に対して真菌の陰性化、肉芽腫の消失が認められ、優れた治療効果を示した。

薬　剤	用　量 (mg/kg)	生存匹数／試験匹数	皮膚肉芽腫			真菌陰性化率（%）	
			消失	少量	大量	脳及び髄膜	他96臓器
対照（PEG200）		5/8	0	0	8	0	18
イトラコナゾール	5	8/8	8	0	0	19	90
イトラコナゾール	10	8/8	7	1	0	38	95
フルコナゾール	5	8/8	4	1	3	6	87
フルコナゾール	10	8/8	7	1	0	0	84

薬剤投与は感染3日後より開始、1日1回35日間経口投与
感染菌：*Cryptococcus neoformans* 200 yeasts/g
他96臓器：肺、肝、脾、左腎、左眼、皮膚、腹膜、心、リンパ節 、膀胱、筋、精巣の12臓器×8匹

④免疫抑制マウスの口腔カンジダ症に対する効果[17]

Candida albicans TIMM2640を口腔内に接種することにより口腔カンジダ症を惹起させた免疫抑制マウスに、イトラコナゾール/ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）を口腔内塗布（その後自然に嚥下させた）、または直接胃内に投与した結果、口腔内生菌数の低下と舌及び口腔内の病変の改善が認められた。

マウス口腔カンジダ症モデルに対する口腔内塗布、胃内投与による生菌数、舌及び口腔内の病変スコア

イトラコナゾール投与量 (mg/kg)	例数 (匹)	投与方法	生菌検出匹数/例数	生菌数 (Log(CFU), 平均±標準偏差)	舌及び口腔内の病変スコア (平均±標準偏差)
0（溶媒対照）	6	口腔内塗布	6/6	4.78±0.38	2.8±1.0
0.8	5	口腔内塗布	4/5	2.71±1.55**	0##
4	5	口腔内塗布	1/5	0.40±0.90**	0##
20	5	口腔内塗布	0/5	0**※)	0##
4	5	胃内投与	5/5	4.73±0.25	1.4±0.5#
20	5	胃内投与	5/5	3.05±0.78*	0.2±0.4##

舌及び口腔内の病変スコア
0：舌表面に白苔がみられない
1：舌表面の20%以下の部分に白苔がみられる
2：舌表面の21～90%の部分に白苔がみられる
3：舌表面の91%以上の部分に白苔がみられる
4：舌表面の91%以上の部分に厚い白苔がみられる

感染：*Candida albicans* TIMM2640を舌及び口腔内に接種
投与：感染3時間後、24時間後、48時間後イトラコナゾール/HP-β-CDを口腔内塗布後自然に嚥下、または胃内投与し、感染3日後の口腔内生菌数と舌及び口腔内の病変スコアを測定した。

＊　p＜0.05　＊＊　p＜0.01（溶媒対照群との比較、Tukey検定）
＃　p＜0.05　＃＃　p＜0.01（溶媒対照群との比較、Mann Whiteny-U検定）
※）検出されず

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間

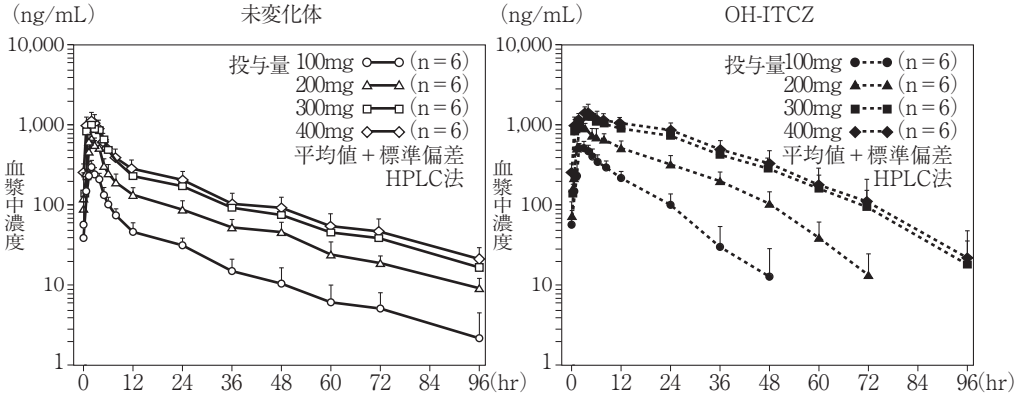
単回投与[7)]　未変化体：約1.8～2.2時間、OH-ITCZ：約2.5～3.0時間

反復投与[8)]　未変化体：約1.9～2.1時間、OH-ITCZ：約3.0～3.6時間

(3)臨床試験で確認された血中濃度

1)単回投与試験[7)]

日本人健康成人男性に、本剤をイトラコナゾールとして100mg、200、300及び400mgを空腹時に単回経口投与し、未変化体及び主活性代謝物(ヒドロキシイトラコナゾール：OH-ITCZ)の薬物動態を検討した。未変化体濃度は投与約2時間後に最高血漿中濃度(C_{max})に達し、血漿中から消失半減期($t_{1/2}$)約24～29時間で消失した。一方、主活性代謝物濃度は、投与2.5～3.7時間後にC_{max}に達し、血漿中から$t_{1/2}$約8～11時間で消失した。未変化体、ヒドロキシイトラコナゾールのC_{max}及びAUCは用量相関性が認められた。



投与量(mg)	測定対象	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	AUC(ng・hr/mL)	$t_{1/2}$(hr)
100	ITCZ	309.9± 43.8	1.8±0.4	2,842.7± 703.3	24.1± 9.6
	OH-ITCZ	539.5± 67.5	2.5±0.8	7,055.1± 1,718.2	7.7± 1.8
200	ITCZ	688.3±163.8	2.2±0.4	7,914.3± 1,874.7	26.3± 5.2
	OH-ITCZ	1,002.3±203.1	3.0±1.1	19,073.7± 3,732.6	8.3± 1.4
300	ITCZ	1,076.7±206.0	2.3±1.4	13,924.4± 2,476.9	24.1± 6.7
	OH-ITCZ	1,364.1±119.0	3.7±1.0	38,463.1± 7,214.9	11.2± 2.3
400	ITCZ	1,162.5±314.0	1.8±0.4	16,287.7± 4,434.4	29.4±12.2
	OH-ITCZ	1,479.6±288.3	3.3±0.5	44,024.3±12,899.0	10.9± 2.0

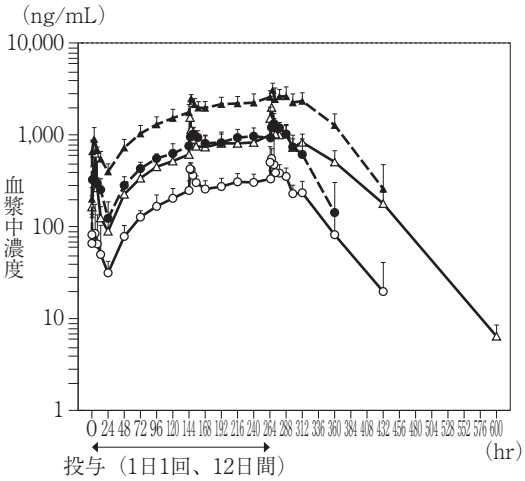
注）本剤の承認された1日用量は、イトラコナゾールとして最大400mgである。
なお、1回投与量は最大200mgである。

平均値±標準偏差
HPLC法

2)反復投与試験

(健康成人男性)[8)]

日本人健康成人男性に、本剤をイトラコナゾールとして100mg及び200mgを空腹時に1日1回12日間反復経口投与し、未変化体及び主活性代謝物(ヒドロキシイトラコナゾール：OH-ITCZ)の薬物動態を検討した。各投与群における未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールはいずれも投与期間中に定常状態に達した。また、最終投与後の未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールのCmaxは、ほぼ投与量に比例して増加したが、最終投与後の未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの$t_{1/2}$は単回投与時よりも延長した。また、$AUC_{(0\text{-}24)}$は用量比を上回る増加(2.5倍及び2.3倍)を示し、肝代謝の飽和に起因すると考えられる非線形性が認められた。



投与量　未変化体　主活性代謝物
100mg　○—○　●--●(n＝7)平均値＋標準偏差
200mg　△—△　▲--▲(n＝7)　HPLC法

用量	対象	投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{(0\to24)}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
100 mg	未変化体	1日目	296.5± 67.8	1.7±0.5	2,004.9± 456.0	
		7日目	937.4±152.9	2.0±0.8	10,523.4± 1,793.2	
		12日目	1,028.0± 98.8	1.9±0.7	12,248.3± 2,076.0	28.1±10.4
	主活性代謝物	1日目	511.5± 45.5	2.1±0.4	6,267.0± 1,162.7	
		7日目	1,123.4±133.1	4.0±0.0	21,574.2± 3,133.7	
		12日目	1,298.1±186.1	3.6±0.5	25,998.9± 4,665.1	19.0± 8.2
200 mg	未変化体	1日目	738.0±174.4	1.7±0.8	4,932.0± 1,069.3	
		7日目	1,869.9±240.5	1.9±0.7	23,562.1± 5,108.6	
		12日目	2,503.7±537.1	2.1±1.1	31,169.1± 7,527.8	39.0± 5.6
	主活性代謝物	1日目	914.8±102.0	2.6±1.0	13,359.0± 2,358.0	
		7日目	2,132.0±431.9	3.6±0.5	45,343.6± 9,927.4	
		12日目	2,851.7±692.6	3.0±1.0	59,652.5±14,939.6	37.6±12.1

平均値±標準偏差
HPLC法

1. 血中濃度の推移・測定法（つづき）

（深在性真菌症患者及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者）

＜本剤単独投与＞[18)]

日本人患者（深在性真菌症患者及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者[注1)]）を対象に本剤をイトラコナゾールとして200mg 1日1回投与したとき、血漿中未変化体のトラフ濃度（推定値の平均値）は日本人患者に本剤をイトラコナゾールとして2.5mg/kg 1日2回投与[注2)]したときと比べ低値を示したが、その分布範囲に大きな差はなく、外国人の重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者を対象に本剤をイトラコナゾールとして2.5mg/kg 1日2回投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度（実測値）と同程度または高値を示すと考えられた。

血漿中未変化体のトラフ濃度（ng/mL）

週	日本人（推定値）				外国人（実測値）	
	n	200mg1日1回	n	2.5mg/kg1日2回	n	2.5mg/kg1日2回
1	51	492±290［93.2－1,520］	51	787±362［224－1,666］	122	512±367［NQ－2,359］
2	51	852±616［104－3,130］	51	1,451±789［284－3,296］	88	764±482［NQ－2,236］
3	51	1,129±932［104－4,674］	51	2,018±1,220［299－4,938］	55	1,028±658［59－3,069］
4	51	1,366±1,243［104－6,183］	51	2,534±1,653［304－6,554］	30	1,253±918［NQ－3,460］
5	102	1,676±1,701［105 - 9,146］	102	3,250±2,315［305－9,743］	25	2,052±1,180［193－5,165］

NQ：定量下限未満　　平均値±標準偏差［範囲］

注1）真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外

注2）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。」である。

3）添加物（ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン）の血中濃度[7,8)]

添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）4g及び8gを日本人健康成人男性に単回（n=4）及び12日間反復（n=6）経口投与した時、血漿中濃度は定量下限（1.0μg/mL）未満であった。

1. 血中濃度の推移・測定法（つづき）

4）剤形による影響[5)]

日本人口腔咽頭カンジダ症患者に、本剤またはイトリゾール®カプセル50をイトラコナゾールとして200mgを1日1回反復投与※した時、本剤のイトラコナゾールの血漿中濃度はイトリゾール®カプセル50と比べて高値である傾向が認められた。

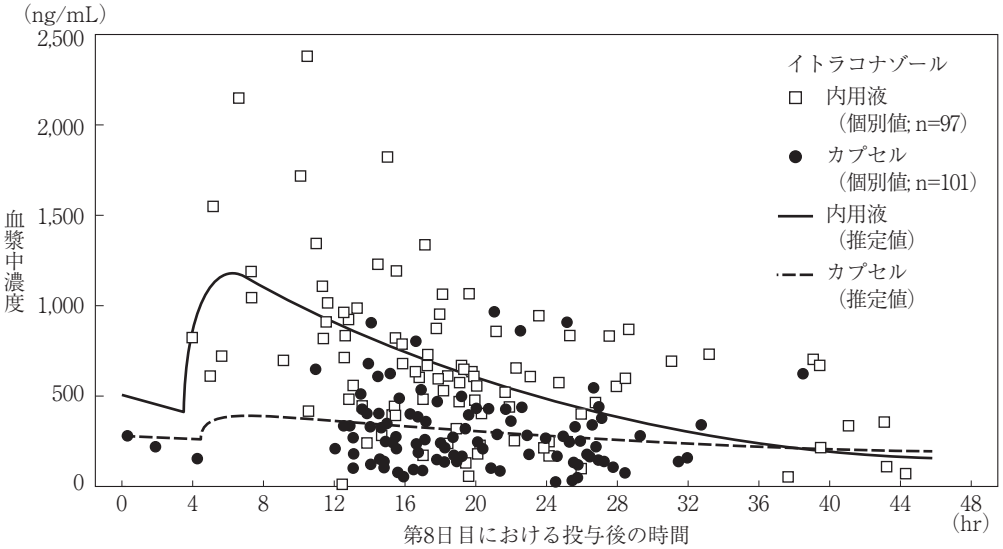
※本剤：空腹時、イトリゾール®カプセル50：食直後

第8日目の血漿中イトラコナゾール濃度に基づく母集団薬物動態解析により得られた薬物動態パラメータ（1-コンパートメントモデル）

		V_z/F (L)	CL/F (L/hr)	K_a (/hr)	$T_{1/2ka}$ (hr)	Ke (/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	Lag time (hr)
未変化体平均値	内用液(n=97)	212	11.0	1.111	0.624	0.052	13.412	3.388
	カプセル(n=101)	1,388	25.0	1.528	0.454	0.018	38.936	4.346

V_z/F：見かけの分布容積、CL/F：見かけの全身クリアランス、Ka：吸収速度定数、$T_{1/2ka}$：吸収速度定数に基づく半減期、Ke：消失速度定数

個別の血漿中イトラコナゾール濃度と母集団薬物動態解析に基づく推定値（第8日目）



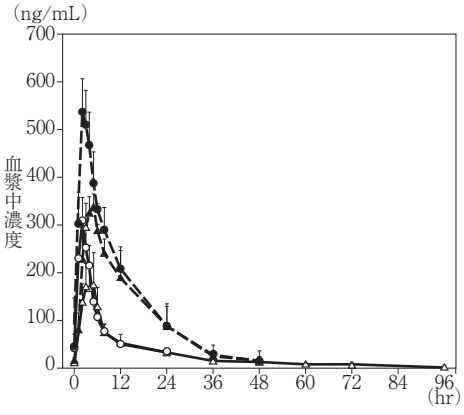
(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1）食事による影響[7)]

日本人健康成人男性に本剤をイトラコナゾールとして100mgを空腹時または食直後にクロスオーバー法にて経口単回投与し、血漿中イトラコナゾール及び主活性代謝物（ヒドロキシイトラコナゾール：OH-ITCZ）の薬物動態を検討した。未変化体及び主活性代謝物濃度は、ともに空腹時投与では食直後投与に比べてT_{max}が短縮し、C_{max}及びAUCは高値を示した。



未変化体　OH-ITCZ　平均値＋標準偏差
空腹時　（n＝6）
食直後　HPLC法

対象	投与時期	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng·hr/mL)
未変化体 (n=6)	空腹時	309.9 ± 43.8	1.8 ± 0.4	2,842.7 ± 703.3
	食直後	185.4 ± 66.2	3.3 ± 1.4	2,537.0 ± 1,039.0
主活性代謝物 (n=6)	空腹時	539.5 ± 67.5	2.5 ± 0.8	7,055.1 ± 1,718.2
	食直後	346.4 ± 60.0	4.3 ± 1.2	5,754.7 ± 2,086.2

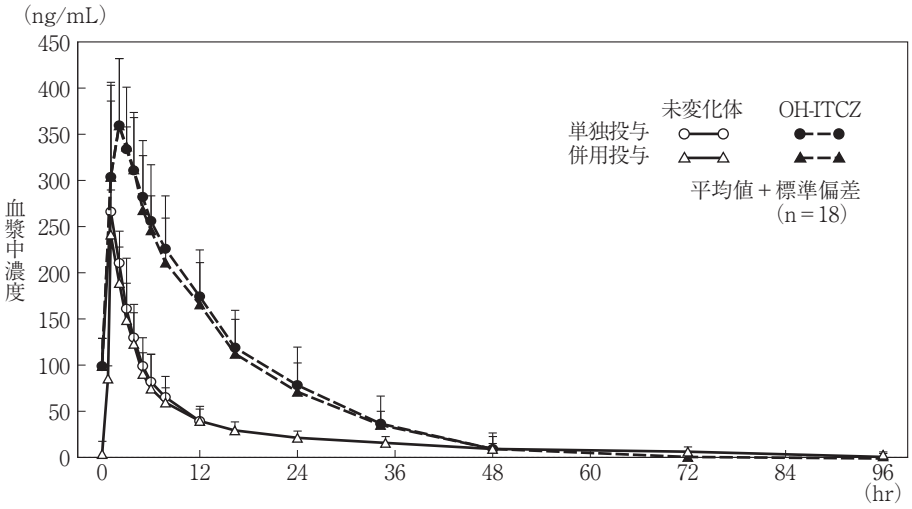
平均値 ± 標準偏差
HPLC法

1. 血中濃度の推移・測定法（つづき）

2）プロトンポンプ阻害剤による影響[19]

＜外国人のデータ＞

外国人健康成人に本剤をイトラコナゾールとして100mg単独単回投与（単独投与群）、またはオメプラゾール20mg1日1回3日間経口投与し4日目にオメプラゾールを投与した後に本剤を単回投与（併用投与群）してクロスオーバー法（休薬期間2週間）で薬物血中動態を検討した時、未変化体及び主活性代謝物（ヒドロキシイトラコナゾール：OH-ITCZ）の薬物動態パラメータは単独投与群と併用投与群で類似していた。



対象	投与群	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
未変化体 (n=18)	単独投与	287.1±123.4	1.3±0.5	2,215±885	19.4±6.9
	オメプラゾール併用投与	246.3± 91.0	1.3±0.5	1,979±643	19.2±6.0
主活性代謝物 (n=18)	単独投与	374.9± 61.1	1.8±0.5	5,531±1,830	8.9±2.7
	オメプラゾール併用投与	372.9± 76.1	2.2±1.0	5,154±1,409	8.4±2.0

平均値±標準偏差

（6）母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因[3]

日本人の深在性真菌症患者及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者ならびに日本人の健康成人の合計89例に本剤最大200mg/回を1日1回または2回経口投与した後の血漿中ITCZ濃度測定値1,130点を収集し、2-コンパートメントモデルを仮定し、非線系混合効果モデル（NONMEM）により母集団薬物動態解析を行った。

その結果、クレアチニンクリアランスがバイオアベイラビリティに、ALT（GPT）値が中枢コンパートメントの分布容積に、総ビリルビン値が最大代謝速度に、アルブミン値がイトラコナゾールの代謝酵素に対するミカエリス定数に対して統計学的に有意な影響を与えており、イトラコナゾールの薬物動態は肝機能の影響を受けると考えられた。

注）真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外

2. 薬物速度論的パラメータ	(1)コンパートメントモデル 1-コンパートメントモデル(日本人口腔咽頭カンジダ症患者) (2)吸収速度定数[5] Ka　1.111(hr^{-1}) (日本人口腔咽頭カンジダ症患者において、本剤をイトラコナゾールとして200mg1日1回反復投与した時の第8日目の血漿中イトラコナゾール濃度に基づき、1-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析) (3)バイオアベイラビリティ[20] 〈外国人のデータ〉 外国人健康成人男性に本剤をイトラコナゾールとして1日200mg15日間投与した後の相対的バイオアベイラビリティ(食直後のAUCに対する空腹時のAUCに基づき算出)は、128.8%であった。 (4)消失速度定数[5] Ke　0.052(hr^{-1}) (日本人口腔咽頭カンジダ症患者において、本剤をイトラコナゾールとして200mg1日1回反復投与した時の第8日目の血漿中イトラコナゾール濃度に基づき、1-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析) (5)クリアランス[5] CL　11.0(L/hr)(見かけの全身クリアランス) (日本人口腔咽頭カンジダ症患者において、本剤をイトラコナゾールとして200mg1日間反復投与した時の第8日目の血漿中イトラコナゾール濃度に基づき、1-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析) (6)分布容積[5] Vd　212.0(L)(見かけの分布容積) (日本人口腔咽頭カンジダ症患者において、本剤をイトラコナゾールとして200mg1日1回反復投与した時の第8日目の血漿中イトラコナゾール濃度に基づき、1-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析) (7)血漿蛋白結合率(*in vitro*、平衡透析法)[21] 血漿蛋白　99.82±0.03%(外国人) アルブミン(濃度4.2%HSA)　99.65%(外国人) α1-グロブリン(濃度0.8%)　99.1%(外国人) α1-酸性糖蛋白(濃度0.07%)　約80%(外国人) イトラコナゾールの血漿蛋白結合は、濃度0.5μg/mLでイミプラミン、プロプラノロール、ジアゼパム、シメチジン、インドメタシン、トルブタミド、スルファメサジン、ワルファリンの血漿蛋白との結合に影響を及ぼさなかった。 (少なくとも2週間にわたり薬剤の服用を禁じた健康成人男性の血漿を用いて、^{3}H-イトラコナゾールと血漿蛋白の結合、各種薬物との相互作用への影響を*in vitro*試験で評価した。)
3. 吸収	(1)吸収部位 上部腸管 (2)腸肝循環 該当資料なし 〈参考：ラット〉[22] 雌雄Wistarラットに胆管カニュレーションを施した(donor 及び acceptor)。Donorラットに^{3}H-ITCZ/DM-β-CD 10mg/kg を単回経口投与したときのacceptorラットにおける胆汁中放射能排泄を測定したところ、雄及び雌acceptorラットにおける投与後48時間までの胆汁中排泄率は、donorラットに投与した放射能のそれぞれ23.40%及び5.54%であった。

4. 分　　布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉[23]

^{3}H-イトラコナゾール10mg/kgを妊娠18日目のWistar系ラット18匹に経口投与した時、母体及び胎児組織内濃度は投与後4～8時間に最高濃度に達した。投与1～8時間の間、胎児の血漿中放射能は母体の血漿中濃度の約1/4と低かったが、胎盤中濃度は2～3倍高かった。投与96時間後には、胎盤中濃度は胎児中濃度と同程度のレベルに減少し、投与量の約0.8～0.9%の放射能が胎児中に認められた。

胎盤中の放射能は主に代謝物で、胎児中の放射能は主に未変化体であったが、それでも胎児中未変化体濃度は胎盤中濃度の約1/2～1/3と低かった。

^{3}H-イトラコナゾールの組織内放射能濃度（妊娠18日目ラット）

組織または体液	組織内放射能濃度（μg eq./mLまたはg）								
	時間（hr）								
	0.5	1	2	4	8	24	48	72	96
血漿	0.530	0.715	0.949	1.34	0.962	0.969	0.264	0.208	0.098
母体血液	0.385	0.539	0.596	0.975	0.741	0.332	0.289	0.112	0.064
胎児血液	0.122	0.182	0.257	0.385	0.557	0.266	0.090	0.082	0.036
羊水	0.022	0.055	0.081	0.176	0.259	0.157	0.229	0.120	≦0.01
卵巣	4.19	4.08	4.57	7.83	7.61	6.43	0.564	1.50	0.419
胎膜	0.775	1.47	1.95	3.29	4.46	2.59	3.31	1.01	0.776
子宮	0.283	0.490	1.11	2.15	2.41	1.59	0.774	0.631	0.272
胎盤	0.648	1.10	1.70	3.15	3.31	1.63	0.910	0.788	0.394
胎児	≦0.01	0.202	0.241	0.427	0.458	0.567	0.546	0.384	0.392
乳腺	1.16	3.63	3.89	8.42	8.47	4.36	1.52	0.691	0.592

平均値、n＝2

(3) 乳汁への移行性[24]

授乳期の外国人健康女性2名に対し、イトラコナゾールカプセル（イトラコナゾールとして200mg）を12時間ごとに2回経口投与した時、乳汁中に血漿中濃度の約0.4～2.6倍のイトラコナゾールが検出された。

	2回目投与後時間（hr）	薬剤濃度（ng/mL）		乳汁中濃度/血漿中濃度
		血漿中	乳汁中	
1	4	232	88.3	0.38
	24	18.2	36.4	2.00
	48	11.6	22.6	1.95
	72	7.7	20.1	2.61
2	4	82.4	52.1	0.63
	24	15.5	18.9	1.22
	48	6.2	9.8	1.58
	72	検出限界以下	検出限界以下	－
	96	検出限界以下	検出限界以下	－

方法：HPLC法　検出限界：5ng/mL

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

①体組織への分布[25]

＜外国人のデータ＞

患者、健康成人にイトラコナゾール100mg又は200mgを単回及び反復経口投与し、各体液及び組織内のイトラコナゾールの濃度を測定した結果、イトラコナゾールの濃度は体液中では血漿中より低く、肺、皮膚、肝臓、胃、脂肪組織等では高かった。

注）本剤の承認された1日用量は、イトラコナゾールとして最大400mgである。なお、1回投与量は最大200mgである。

4. 分　　布
（つづき）

②単回投与時の組織内濃度

〈参考：ラット〉[26]

^{3}H-イトラコナゾール10mg/kgをWistar系雌雄ラットに経口投与後、各組織内放射能濃度は投与2～4時間後に最高値を示し、副腎及び肝臓が最も高濃度であった。骨、脳、眼球を除いて、主な組織は血漿中濃度より高かった。各組織からの放射能の消失は、血漿と同程度であった。

^{3}H-イトラコナゾールの組織内放射能濃度（雄ラット）

組織	組織内放射能濃度（μg eq./mLまたはg）									
	時間（hr）									
	0.5	1	2	4	8	24	48	72	96	168
血漿	0.926	1.35	1.78	1.59	1.05	0.331	0.123	0.034	0.019	BQL
脳	0.171	0.270	0.328	0.396	0.296	0.155	0.039	BQL	BQL	BQL
脳下垂体	3.26	7.46	8.76	8.36	6.28	1.92	0.416	0.291	0.234	0.179
眼球	0.356	0.749	1.08	1.08	0.792	0.218	0.040	0.019	0.020	BQL
涙腺	1.79	5.91	10.1	15.2	10.8	5.27	1.22	0.737	0.486	0.148
唾液腺	1.98	3.73	5.12	6.64	4.48	2.08	1.02	0.516	0.464	0.137
胸腺	1.25	2.07	3.15	3.98	5.39	0.879	0.249	0.124	0.171	0.154
心臓	1.89	1.40	3.12	3.14	1.78	0.919	0.190	0.139	0.107	0.032
肺	2.70	2.86	3.29	3.56	2.49	0.971	0.185	0.104	0.098	0.095
肝臓	41.3	38.2	38.3	35.1	21.4	5.31	1.56	0.588	0.517	0.227
腎臓	4.36	6.91	7.56	8.77	5.63	2.26	0.648	0.304	0.247	0.179
副腎	15.5	26.2	38.4	46.9	37.5	18.9	3.36	0.910	0.883	1.56
膵臓	3.72	7.05	7.58	8.87	6.26	1.96	0.329	0.179	0.186	0.100
脾臓	1.79	2.52	2.69	2.95	2.13	0.839	0.222	0.062	0.165	0.127
胃	11.7	16.5	8.25	18.9	2.96	0.895	0.183	0.096	0.086	0.039
小腸	28.9	23.4	23.1	21.1	5.90	1.64	0.334	0.109	0.099	0.050
大腸	0.561	1.27	2.24	5.91	12.0	1.39	0.335	0.136	0.088	0.070
精巣	0.175	0.479	0.856	1.53	0.978	0.384	0.115	0.054	0.096	0.076
精嚢	0.681	1.75	2.29	2.87	2.28	0.733	0.176	0.069	0.068	0.027
前立腺	1.19	2.58	4.31	5.83	5.32	1.11	0.222	0.089	0.058	0.022
筋肉	0.610	0.943	1.66	1.27	0.648	0.528	0.070	0.053	0.082	0.042
皮膚・毛	0.771	1.54	2.57	2.89	2.99	0.621	0.157	0.105	0.048	0.022
脂肪	3.09	8.2	16.9	25.5	13.7	5.01	0.384	0.080	0.060	0.044
褐色脂肪	7.93	8.99	17.5	16.8	11.6	2.32	0.338	0.308	0.127	0.084
骨髄	1.99	5.4	3.61	8.80	4.86	1.39	0.241	0.127	0.069	BQL
骨	0.565	0.893	1.18	1.03	0.794	0.244	0.042	0.042	BQL	BQL

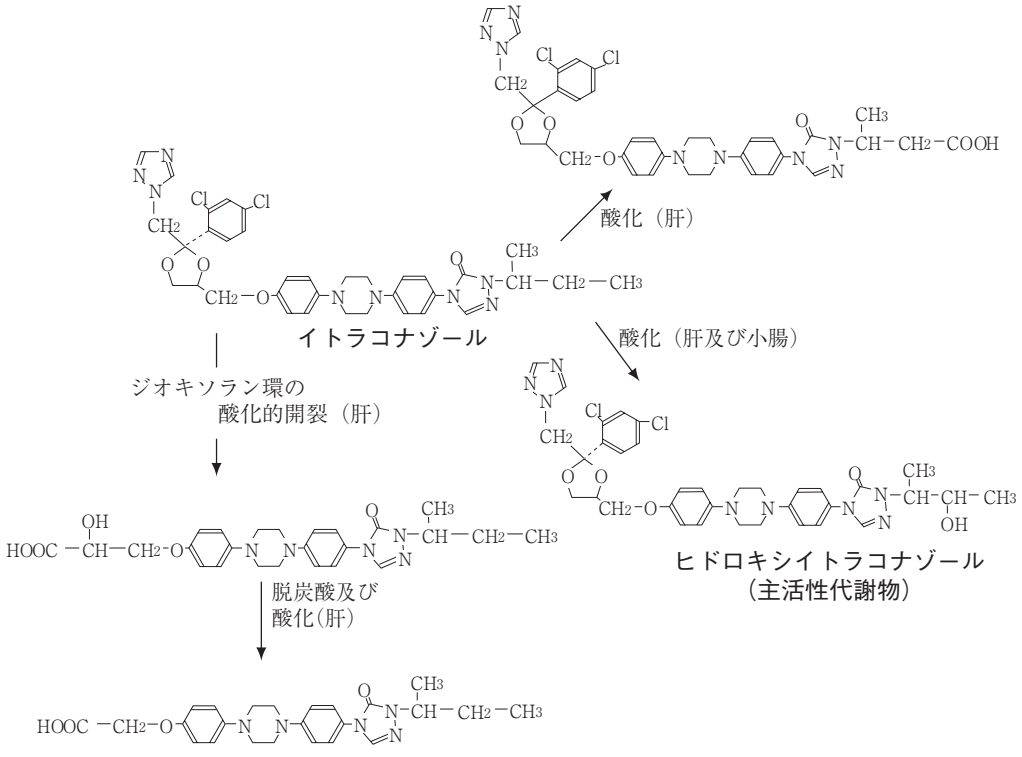
BQL：定量限界未満（血漿は0.005μg eq./mL、組織は0.015μg eq./g未満）　　平均値、n=4

5. 代　　謝

(1)代謝部位及び代謝経路[27)]

イトラコナゾールは肝臓で主に代謝されると考えられる。

推定代謝経路



(2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

チトクローム P450 3A4

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率[28)]

抗真菌活性（MIC値）

（μg/mL）

真菌名	未変化体	主活性代謝物
Candida albicans	0.02～0.04	0.02～0.04
Candida glabrata	0.4　～0.8	0.4　～0.8

各4株　　培地：SAAMF

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

「Ⅶ.－1.－(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照すること。

6. 排　　泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞便中に排泄される。

(2) 排泄率[7, 8]

日本人健康成人男性に本剤をイトラコナゾールとして100、200、300及び400mgを単回、及び100mg、200mgを12日間反復投与した結果、未変化体及び主活性代謝物の尿中排泄率はそれぞれ投与量の0.1％未満であった。また、200mg単回投与後の未変化体及び主活性代謝物の糞中排泄率は投与96時間まででそれぞれ投与量の3.62及び4.64％であった。

単回投与時の投与96時間後までの未変化体及び主活性代謝物の累積尿及び糞中排泄率

イトラコナゾール投与量(mg)	排泄率(対投与量)	未変化体(％)	主活性代謝物(％)
100	尿中排泄率	0.001±0.002	0.01±0.01
200	尿中排泄率	0.000±0.000	0.01±0.01
	糞中排泄率	3.62　±2.21	4.64±1.55
300	尿中排泄率	0.001±0.001	0.04±0.02
400	尿中排泄率	0.000±0.000	0.03±0.02

平均値±標準偏差　各群n=6

注）本剤の承認された1日用量は、イトラコナゾールとして最大400mgである。なお、1回投与量は最大200mgである。

〈ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HP-β-CD)〉

HP-β-CDは血漿中には検出されず、ほとんど吸収されない。また、未変化体の尿中排泄率は投与量の1％未満であり、投与量の約50％は未変化体のまま糞中に排泄され、残りは消化管内で腸内細菌叢により分解された後に糞中排泄あるいは吸収される。

日本人健康成人男性に本剤またはHP-β-CD溶液(HP-β-CDとして4、8、12及び16g)を空腹時にそれぞれ単回経口投与したときの投与96時間後までのHP-β-CDの累積尿及び糞中排泄率

HP-β-CD投与量(g)	排泄率(対投与量)	HP-β-CD(％)
4	尿中排泄率	0.42±0.24
8	尿中排泄率	0.29±0.13
	糞中排泄率	48.91±15.42
12	尿中排泄率	0.31±0.14
16	尿中排泄率	0.35±0.14

平均値±標準偏差　本剤 n=6、HP-β-CD n=2

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

腹膜透析[29]：腹膜透析の流出液にイトラコナゾールは検出されなかった。

血液透析[29]：血液透析患者において透析時と非透析時にイトラコナゾール200mg投与後の血中パラメータに差は認められなかった。

直接血液灌流：該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	設定されていない
2. 禁忌内容とその理由	2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) 2.1 ピモジド、キニジン、ベプリジル、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキソミル、ニソルジピン、エルゴタミン・カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、ブロナンセリン、シルデナフィル(レバチオ)、タダラフィル(アドシルカ)、スボレキサント、イブルチニブ、チカグレロル、ロミタピド、イバブラジン、ベネトクラクス(再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期)、ルラシドン塩酸塩、アナモレリン塩酸塩、フィネレノン、イサブコナゾニウム硫酸塩、アリスキレン、ダビガトラン、リバーロキサバン、リオシグアトを投与中の患者[10.1参照] 2.2 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者[9.2.1、9.3.2、10.2参照] 2.3 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者[8.1、9.1.1参照] 2.4 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者[8.1、9.3.1参照] 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照] (解説) 2.1、2.2「7. 相互作用」の項(P.34)を参照すること。 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与を行わないこと。 2.4 本剤は主として肝臓で代謝されるため、肝障害患者において、肝障害が悪化したり、本剤の作用が増強したりする可能性がある。国内臨床試験において肝機能検査値異常が認められており、外国において肝硬変患者に投与したとき$t_{1/2}$の延長が認められている[30]ことから、重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者には禁忌とし、肝障害のある患者に対しても注意喚起している。 2.5「9.5 妊婦」の項(P.33)を参照すること。
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。
5. 重要な基本的注意とその理由	8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の投与に際しては、肝疾患の既往歴、薬物過敏症、アレルギー既往歴等について十分な問診を行い、これらの現症又は既往歴のある患者については、投与中止又は慎重投与について考慮すること。[2.3、2.4、9.1.1、9.3.1、9.3.3参照] 8.2 本剤の高用量又は長期にわたる使用の場合には、血液検査、腎機能検査等を定期的に行うことが望ましい。 8.3 肝障害、胆汁うっ滞、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。[11.1.3参照] 8.4 本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。[10.2参照] 8.5 本剤はイトリゾールカプセル50と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、イトリゾールカプセル50から本剤に切り替える際には、イトラコナゾールの血中濃度(AUC、C_{max})の上昇による副作用の発現に注意すること。[16.2.1参照] 8.6 添加剤であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害(下痢、軟便等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 8.7 添加剤であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは浸透圧性腎症を引き起こす可能性があることが知られているため、高用量又は長期にわたる使用の場合には、血清クレアチニン値を測定するなど観察を十分に行い、腎機能障害がみられた場合には他の抗真菌剤への切り替えも考慮すること。[15.2.2参照] 8.8 本剤で効果が認められない場合は、漫然と投与を継続しないこと。 8.9 低カリウム血症があらわれることがあるので、定期的に血中電解質検査を行うこと。[11.1.6、11.1.7参照]

5. 重要な基本的注意とその理由（つづき）	（解説） 8.1「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項(P.32)を参照すること。 8.2 本剤の投与により、肝機能検査値異常、腎機能検査値異常等の副作用が認められている。したがって、高用量又は長期にわたり使用する場合には、血液検査、肝機能・腎機能検査等を定期的に実施し、これらの副作用について観察を十分行うこと。 8.4 国内において、ワルファリンとミコナゾールによる重篤な出血関連の副作用が集積され、各々が併用禁忌に指定された。ミコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤である本剤においては、ワルファリンとの相互作用を併用注意に記載していたが、ワルファリンの作用増強が認められた事例が報告されたことから、注意喚起をしている(「7. 相互作用」の項(P.34)参照)。 8.6 国内臨床試験において、下痢、軟便が多く認められた。これらの症状は、投与中もしくは投与終了後速やかに消失しており、重篤な症例はなかった。 下痢、軟便の発現は、主に添加物であるHP-β-CDによると考えられている。下痢、軟便の発現について患者に説明し、重度の下痢、軟便発現時にはカプセル剤への変更も考慮すること。 ※参考 HP-β-CDによる下痢、軟便の発現機序は、HP-β-CDが腸管内で浸透圧亢進により水分を保持することによると考えられている。これは、難吸収性の多糖類を大量に経口投与したときに通常認められる浸透圧性軟便であり、HP-β-CDに特異的に生じる所見ではないと考えられる[31)、32)]。 8.7 動物実験でHP-β-CDを静脈内投与又は長期経口投与したとき、浸透圧性腎症がみられている。「12. その他の注意」の項(P.52)を参照すること。 本剤の国内臨床試験において、腎機能に関連する副作用が報告されているため、腎機能障害が認められた場合には、HP-β-CDを含有しないイトリゾール®カプセル50を含めた他の抗真菌剤への切り替えを考慮すること。 8.8 一般的に、抗菌剤は効果が認められない場合、漫然と投与すべきではないと考えられるため、本剤投与中は適宜有効性及び安全性を確認し、投与継続の必要性を検討すること。 8.9 低カリウム血症の重篤副作用報告が集積されたことに基づき、「その他の副作用」から「重大な副作用」の項に変更した。カリウム値の低下が認められた場合には、速やかに心電図検査を実施し、適切な処置を行うこと。
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	(1)合併症・既往歴等のある患者 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 薬物過敏症の既往歴、アレルギー既往歴のある患者(ただし、本剤に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと)** [2.3、8.1参照] **9.1.2 うっ血性心不全又はその既往歴のある患者** うっ血性心不全の悪化又は再発を来すおそれがある。虚血性心疾患、基礎心疾患(弁膜症等)、慢性閉塞性肺疾患、腎不全、その他の浮腫性疾患等うっ血性心不全を起こすおそれのある患者に対して本剤を投与する場合には、その危険性について十分に説明するとともに、下肢浮腫、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 [11.1.2参照] （解説） 9.1.1 薬物に過敏な患者及び主に薬物によるアレルギー既往歴を持つ患者では、薬剤投与により過敏症を引き起こす可能性があるため注意喚起している。 9.1.2 外国において、健康成人に対しイトラコナゾールを静注した際、一過性かつ無症候性の左室駆出率の低下が観察された。左室駆出率が低下した状態が長く持続すると、うっ血性心不全がおこる可能性があることから注意喚起している。うっ血性心不全の徴候となる浮腫等の症状がみられた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、主治医に連絡するよう指導すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意（つづき）	(2)腎機能障害患者 9.2 腎機能障害患者 9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者 投与しないこと。[2.2、10.2参照] 9.2.2 腎機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く） 本剤及び代謝物等の排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。 （解説） 本剤は主として肝臓で代謝され、未変化体及び主代謝物は尿中へほとんど排泄されないことから、腎障害患者でも特に用量調節の必要がないとされている[29]が、全身状態が悪化している場合では、薬物の排泄等に影響する可能性があるため、注意喚起している。 (3)肝機能障害患者 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者 投与しないこと。不可逆的な肝障害におちいるおそれがある。[2.4、8.1参照] 9.3.2 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者 投与しないこと。[2.2、10.2 参照] 9.3.3 肝機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者又は重篤な肝疾患のある患者を除く） 肝障害を悪化させるおそれがある。[8.1、11.1.3参照] （解説） 本剤は主として肝臓で代謝されるため、肝障害患者において、肝障害が悪化したり、本剤の作用が増強したりする可能性がある。国内臨床試験において肝機能検査値異常が認められており、外国において肝硬変患者に投与したとき$t_{1/2}$の延長が認められている[30]ことから、重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者には禁忌とし、肝障害のある患者に対しても注意喚起している。 (4)生殖能を有する者 9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。 (5)妊婦 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット[33]、マウス[34]）で催奇形性が報告されている。[2.5参照] （解説） 動物実験（ラット、マウス）で胎芽毒性及び催奇形性が認められているため[33), 34)]、妊婦には禁忌となっている。 ［報告（海外）］ 外国で実施されたイトラコナゾール妊娠初期投与例における出産及び奇形の発生状況を調査した、プロスペクティブコホートスタディの報告によれば、奇形発生率はイトラコナゾール投与群（n=198）で3.2%、コントロール群（n=198）で4.8%であり、奇形発生の相対危険度は0.67[95%信頼区間：0.23～1.95]であった。流産、死産の発生はイトラコナゾール投与群の方がコントロール群と比較して高く、相対危険度は1.75[95%信頼区間：1.47～2.09]であった[35]。 (6)授乳婦 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで母乳中へ移行することが報告されている[24]。 （解説） 「Ⅶ-4. 分布」の項（P.27）を参照すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意（つづき）

(7)小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）
国内において、小児を対象とした臨床試験は実施していない。なお、イトラコナゾールカプセル剤の承認時までの臨床試験及び再審査期間内に得られた小児に対する使用経験は65症例（1歳以上7歳未満22例、7歳以上15歳未満43例）であり、副作用は4例に下痢、低カリウム血症、AST（GOT）、LDH、カリウムの上昇が認められた。

(8)高齢者

9.8 高齢者
消化器症状等副作用があらわれた場合は減量又は休薬するなど慎重に投与すること。高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすい。

（解説）
国内臨床試験においては、副作用の発現頻度に年齢による差異は認められなかったが、高齢者では生理機能が低下していることが多いため、イトラコナゾールの血中濃度が高く推移し副作用が現われやすいことが考えられる。

7. 相互作用

10. 相互作用
本剤は、主に肝チトクロームP450 3A4（CYP3A4）によって代謝される。また、本剤は、CYP3A4及びP糖蛋白に対して阻害作用を示す。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではなく、下表における併用薬剤は包括的なものではない。そのため、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、併用薬剤の添付文書情報（代謝経路、相互作用経路、潜在的リスク及び併用時の具体的な対処方法等）を確認するとともに患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。また、本剤空腹時投与のバイオアベイラビリティは、同用量のイトラコナゾールカプセル剤食直後投与時に比べて高くなると考えられるので、カプセル剤と同用量の本剤を投与する場合には薬物相互作用の増強の可能性を考慮し、慎重に投与すること。本剤投与終了後の血漿中薬物濃度は、本剤の投与量及び投与期間に応じて徐々に低下するため、本剤によって代謝が影響される薬剤の投与開始に際しては患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。［16.2.1参照］

(1)併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビモジド オーラップ キニジン[36)、37)] ベプリジル[38)] ベプリコール ［2.1参照］	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
トリアゾラム[39)] ハルシオン ［2.1参照］	トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。	
シンバスタチン[40)] リポバス ［2.1参照］	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症があらわれやすくなる。	
アゼルニジピン カルブロック アゼルニジピン・オルメサルタン メドキソミル レザルタス配合錠 ニソルジピン[41)] ［2.1参照］	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	
エルゴタミン・カフェイン・イソプロピルアンチピリン クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミン エルゴメトリン メチルエルゴメトリン パルタンM ［2.1参照］	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の副作用が発現するおそれがある。	

7. 相　互　作　用
（つづき）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルデナフィル レビトラ ［2.1参照］	バルデナフィルのAUCが増加しC_{max}が上昇するとの報告がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
エプレレノン[42] セララ ［2.1参照］	エプレレノンの血中濃度を上昇させるおそれがある。	
プロナンセリン ロナセン ［2.1参照］	プロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
シルデナフィル[43] レバチオ ［2.1参照］	シルデナフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（シルデナフィルとリトナビルの併用により、シルデナフィルのC_{max}及びAUCがそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加したとの報告がある）。	
タダラフィル アドシルカ ［2.1参照］	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルのAUC及びC_{max}がそれぞれ312％及び22％増加したとの報告がある）。	
スボレキサント ベルソムラ ［2.1参照］	スボレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある。	
イブルチニブ イムブルビカ ［2.1参照］	イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	
チカグレロル ブリリンタ ［2.1参照］	チカグレロルの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。	
ロミタピド ジャクスタピッド ［2.1参照］	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
イバブラジン コララン ［2.1参照］	イバブラジンの血中濃度が上昇し、過度の徐脈があらわれることがある。	
ベネトクラクス(再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期) ベネクレクスタ ［2.1参照］	ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強する可能性がある。	
ルラシドン塩酸塩 ラツーダ ［2.1参照］	ルラシドン塩酸塩の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アナモレリン塩酸塩 エドルミズ ［2.1参照］	アナモレリン塩酸塩の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。	
フィネレノン ケレンディア ［2.1参照］	フィネレノンの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
イサブコナゾニウム硫酸塩 クレセンバ ［2.1参照］	イサブコナゾールの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アリスキレン[44] ラジレス ［2.1参照］	イトラコナゾールカプセルの併用投与（空腹時）により、アリスキレンのC_{max}及びAUCがそれぞれ約5.8倍及び約6.5倍に上昇したとの報告がある。	本剤のP糖蛋白阻害作用により、アリスキレンの排泄が阻害されると考えられる。
ダビガトラン プラザキサ ［2.1参照］	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大することがある。	本剤のP糖蛋白阻害作用により、ダビガトランの排泄が阻害されると考えられる。
リバーロキサバン イグザレルト ［2.1参照］	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある（リバーロキサバンとケトコナゾールの併用により、リバーロキサバンのAUC及びC_{max}がそれぞれ158％及び72％増加したとの報告がある）。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リバーロキサバンの代謝及び排泄が阻害され、抗凝固作用が増強されると考えられる。
リオシグアト アデムパス ［2.1参照］	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある（リオシグアトとケトコナゾールの併用により、リオシグアトのAUC及びC_{max}がそれぞれ150%及び46％増加し、また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下したとの報告がある）。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。

7. 相　互　作　用 （つづき）	(1)併用禁忌とその理由（つづき） （解説） 〈ピモジド〉 海外において*in vitro*でケトコナゾール※により、ピモジドの代謝が88％阻害されたという報告がある[45]。このことから、イトラコナゾールとの併用でも、イトラコナゾールがピモジドの代謝を阻害し、QT延長等のピモジドの副作用を増強する可能性があるため、併用禁忌とした。 〈キニジン〉 イトラコナゾールとhydroquinidineとの併用により副作用の発現が報告されている。また、イトラコナゾールとキニジンの併用によりキニジンの血中濃度上昇が報告されている。これらのことから、イトラコナゾールがキニジンの代謝を阻害し、キニジンの副作用を増強する可能性がある。 ［報告1（海外）］[36] 80歳、外国人男性　疾患：骨髄異形成症候群 発作性心房細動のためhydroquinidine（500mg/日）を長期服用していた。アスペルギルス症と判断され、イトラコナゾール（400mg/日）の投与を開始した。4日後に眩暈、歩行困難、上肢振戦、失神発作などが発現し、神経学的検査でロンベルグ病、心電図所見からQT延長を認めた。キニジン中止48時間後、自覚症状の消失、QTの短縮を認めた。キニジンはアミオダロンに変更した。 ［報告2（海外）］[37] 外国人健康成人9例を2群に分け、イトラコナゾール（200mg/日）又はプラセボを1日1回、4日間投与し、4日目に硫酸キニジン（100mg）の単回経口投与を行った。イトラコナゾール投与群においてキニジンのC_{max}及びAUCは平均して1.6倍（$p<0.05$）と2.4倍（$p<0.01$）に上昇し、キニジンの$t_{1/2}$は1.6倍（$p<0.001$）に延長、3-ヒドロキシキニジン/キニジン比AUCは1/5（$p<0.001$）に減少した。キニジンの腎クリアランスは50％低下（$p<0.001$）した。また、両群ともにQTc間隔はキニジン濃度と相関関係を示した。 〈ベプリジル〉 海外におけるヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、ベプリジルの代謝にはCYP3A4が関与していることが報告されている[38]。イトラコナゾールがベプリジルの代謝を阻害し、QT延長等のベプリジルの副作用を増強する可能性があるため、併用禁忌とした。 〈トリアゾラム〉 イトラコナゾールとトリアゾラムの併用により、トリアゾラムの血中濃度が上昇し、鎮静及び睡眠効果の増強が認められた。 ［報告（海外）］[39] 外国人健康成人9例において、イトラコナゾール（200mg）とトリアゾラム（0.25mg）を併用した場合、トリアゾラムのAUCは約27倍、C_{max}は約3倍に上昇し、$t_{1/2}$は約7倍に延長した。また、精神運動機能試験では有意な鎮静及び睡眠効果の増強が認められた。 〈シンバスタチン〉 イトラコナゾールとシンバスタチンの併用により、横紋筋融解症発現の報告及びシンバスタチンの血中濃度上昇の報告がある。 ［報告1（海外）］[40] 74歳、外国人男性　疾患：高血圧症、高脂血症（Type Ⅱ-a） シンバスタチン（40mg/日）を服用していた患者に、足爪白癬を認めたためイトラコナゾール（200 mg/日）を投与したところ、約3週間後に四肢及び頸部疼痛が発現し褐色尿が認められた。尿検査においてミオグロビン値が222ng/mLであったため、横紋筋融解症と診断された。すべての薬剤の投与を中止し、大量の水を飲ませ安静にし、降圧剤をジルチアゼムに変更した。36時間後にすべての検査値は正常化した。 ［報告2（海外）］[46] 外国人健康成人10例において、イトラコナゾール（200mg/日）又はプラセボを4日間経口投与し、4日目にシンバスタチン（40mg）を経口投与した。その結果、イトラコナゾールとの併用により、シンバスタチンのC_{max}及び$AUC_{0\sim\infty}$は10倍以上上昇した。また、総シンバスタチン酸のC_{max}及び$AUC_{0\sim\infty}$は各々17倍、19倍上昇した。 〈アゼルニジピン〉 イトラコナゾールとアゼルニジピンの併用により、アゼルニジピンの血中濃度上昇が報告されている。 ［報告］[47] 健康成人男子8例において、アゼルニジピン（8mg）とイトラコナゾール（50mg）を併用投与したところ、血漿中アゼルニジピンのC_{max}及びAUCは、単独投与時と比較してそれぞれ1.6倍、2.8倍に増加した。 ※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤でCYP3Aに対し強力な阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

7. 相　互　作　用 （つづき）	(1)併用禁忌とその理由（つづき） 〈ニソルジピン〉 ケトコナゾール※との併用によりニソルジピンの血中濃度上昇、心拍数の増加及び血圧低下が報告されている。 ［報告（海外）］[41] 外国人健康成人男子7例において、ケトコナゾール※（200mg）とニソルジピン（5mg）を併用投与したところ、ニソルジピンのAUCは24倍、C_{max}は11倍に上昇し、心拍数の増加及び血圧低下が認められた。 〈エルゴタミン〉 エルゴタミンはCYP3A4で代謝されるため、イトラコナゾールがその代謝を阻害する可能性をふまえて併用禁忌とした。 〈ジヒドロエルゴタミン〉 ジヒドロエルゴタミンはCYP3A4で代謝されるため、イトラコナゾールがその代謝を阻害する可能性をふまえて併用禁忌とした。 〈エルゴメトリン〉 エルゴメトリンはCYP3A4で代謝されるため、イトラコナゾールがその代謝を阻害する可能性をふまえて併用禁忌とした。 〈メチルエルゴメトリン〉 メチルエルゴメトリンはCYP3A4で代謝されるため、イトラコナゾールがその代謝を阻害する可能性をふまえて併用禁忌とした。 〈バルデナフィル〉 ケトコナゾール※との併用によりバルデナフィルの血中濃度上昇が報告されている。 ［報告］ 外国人健康成人男子12例に対し、ケトコナゾール※（200mg）を経口にて1日1回反復投与時にバルデナフィル（5mg）を空腹時単回投与した場合、バルデナフィルのAUC_{norm}及び$C_{max,norm}$が単独投与時と比較してそれぞれ10倍及び4倍に増加した。$t_{1/2}$の延長は認められなかった。 〈エプレレノン〉 ケトコナゾール※との併用によりエプレレノンの血中濃度上昇が報告されている。 ［報告（海外）］[42] 外国人健康成人18例において、ケトコナゾール※（200mg）1日2回とエプレレノン（100mg）を併用投与したとき、エプレレノンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ1.7倍及び5.4倍に上昇した。 〈ブロナンセリン〉 ケトコナゾール※との併用によりブロナンセリンの血中濃度上昇が報告されている。 ［報告］ 健康成人12例において、ケトコナゾール※（400mg/日）とブロナンセリン（2.5mg）を併用投与したとき、ブロナンセリンのAUC及びC_{max}がそれぞれ17倍及び13倍に上昇した。 〈シルデナフィル（レバチオ）〉 イトラコナゾールと同様CYP3A4阻害作用を有するリトナビルとの併用により、シルデナフィルの血中濃度上昇が報告されている。 ［報告（海外）］[43] 外国人健康成人男性28例において、リトナビル（500mg）1日2回の反復投与時にシルデナフィル（100mg）を単回併用投与したときのC_{max}及びAUCは、シルデナフィル（100mg）の単独投与時と比較して、それぞれ3.9倍及び10.5倍に上昇した。 〈タダラフィル（アドシルカ）〉 ケトコナゾール※との併用によりタダラフィルの血中濃度上昇が報告されている。 ［報告］ 健康成人12例において、ケトコナゾール※（400mg）とタダラフィル（20mg）を併用投与したとき、タダラフィルの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}がそれぞれ312%及び22%増加した。 〈スボレキサント（ベルソムラ）〉 スボレキサントの作用を著しく増強させる可能性をふまえ、併用禁忌とした。 〈イブルチニブ〉 イブルチニブはCYP3A4で代謝され、本剤との併用によりイブルチニブの血中濃度が上昇し副作用が発現する可能性をふまえ、併用禁忌とした。 〈チカグレロル（ブリリンタ）〉 チカグレロルはCYP3A4で代謝され、本剤との併用によりチカグレロルの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大する可能性をふまえ、併用禁忌とした。 ※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤でCYP3Aに対し強力な阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

7. 相　互　作　用
（つづき）

(1)併用禁忌とその理由（つづき）

〈アリスキレン〉

イトラコナゾールとアリスキレンの併用により、アリスキレンの血中濃度上昇が報告されている。［報告（海外）］[44]

外国人健康成人11例において、空腹時にイトラコナゾールカプセル（100mg/日、初回は200mg/日）もしくはプラセボを5日間投与時、3日目にアリスキレン（150mg）を単回投与したとき、イトラコナゾール併用時はプラセボ投与時と比較して、アリスキレンのC_{max}及びAUCがそれぞれ約5.8倍及び約6.5倍に増加した。

〈ダビガトラン〉

*in vitro*試験において、イトラコナゾールがP-糖蛋白を介するダビガトランの輸送を強く阻害することが報告されており、併用により、ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大する可能性がある。

〈リバーロキサバン（イグザレルト）〉

本剤のCYP3A4に対する阻害作用又はP糖蛋白阻害作用により、リバーロキサバンの血中濃度が上昇して抗凝固作用が増強し、出血の危険性が増大する可能性をふまえて併用禁忌とした。

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アトルバスタチン[48]	アトルバスタチンの血中濃度を上昇させることがあり、横紋筋融解症があらわれやすくなる。必要に応じてアトルバスタチンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン[49] ビンブラスチン等	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあり、ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。	
メチルプレドニゾロン[50] デキサメタゾン[51] ブデソニド[52]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあり、これらの薬剤の副作用が増強されることがある。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。	
コルヒチン ［2.2、9.2.1、9.3.2参照］	コルヒチンの血中濃度を上昇させることがあり、コルヒチンの作用が増強されることがある。必要に応じてコルヒチンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	
ジソピラミド	ジソピラミドの血中濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。必要に応じてジソピラミドの投与量を減量するなど用量に注意すること。	
ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム[53] ブロチゾラム アルプラゾラム[54]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。	
抗精神病薬 ハロペリドール アリピプラゾール[55] ペロスピロン[56] クエチアピン	・本剤とアリピプラゾールの併用により、アリピプラゾールのC_{max}、AUC、$t_{1/2}$がそれぞれ19.4％、48.0％、18.6％増加したとの報告がある。 ・本剤とペロスピロンの併用により、ペロスピロンのC_{max}及びAUCがそれぞれ5.7倍及び6.8倍増加したとの報告がある。	
免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス水和物[57]		
抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル水和物[58] エベロリムス テムシロリムス ゲフィチニブ ダサチニブ エルロチニブ ラパチニブ ボルテゾミブ イマチニブ スニチニブ ボスチニブ カバジタキセル セリチニブ クリゾチニブ シロリムス（錠） パノビノスタット ポナチニブ ルキソリチニブ アパルタミド トレチノイン（カプセル） ペミガチニブ エヌトレクチニブ	・クリゾチニブ反復投与時に本剤を併用投与したとき、クリゾチニブの定常状態におけるAUC_{tau}及びC_{max}は単独投与と比べそれぞれ57%及び33%増加した。	

7. 相　互　作　用
（つづき）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル オキシコドン[59] メサドン ブプレノルフィン セレギリン[60] ガランタミン モザバプタン トルバプタン エレトリプタン サルメテロール シクレソニド フルチカゾン アプレピタント イミダフェナシン[61] ソリフェナシン トルテロジン シロスタゾール シナカルセト エバスチン ダルナビル マラビロク オキシブチニン ドンペリドン シロドシン キニーネ ゾピクロン グアンファシン ジエノゲスト	・本剤とオキシコドンの併用により、オキシコドンのクリアランスが32％減少し、AUCが51％増加したとの報告がある（オキシコドン注射剤）。また、オキシコドンのAUCが144％上昇したとの報告がある（オキシコドン経口剤）。 ・トルバプタンとの併用が避けられない場合は、トルバプタンの減量あるいは、低用量から開始するなど用量に注意すること。 ・本剤とイミダフェナシンの併用により、イミダフェナシンのC_{max}及びAUCがそれぞれ1.32倍及び1.78倍増加したとの報告がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
シルデナフィル バイアグラ	シルデナフィルとエリスロマイシンの併用によりシルデナフィルのC_{max}、AUCの増加が認められたとの報告がある。必要に応じてシルデナフィルの投与量を減量するなど用量に注意すること。	
タダラフィル シアリス ザルティア	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルのAUC及びC_{max}がそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある）。必要に応じてタダラフィルの投与量を減量するなど用量に注意すること。	
ワルファリン[62] ［8.4参照］	ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある。必要に応じてワルファリンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	
アキシチニブ	アキシチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。やむを得ず併用する際にはアキシチニブの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
フェソテロジン	活性代謝物5-HMTの血漿中濃度の上昇に伴い効果や副作用の増強が予想される。必要に応じてフェソテロジンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	
ボセンタン	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現しやすくなるおそれがある。必要に応じてボセンタンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	
アルテメテル・ルメファントリン	アルテメテル及びルメファントリンの血中濃度が上昇し、QT延長が起こるおそれがある。必要に応じてアルテメテル・ルメファントリンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	
デソゲストレル・エチニルエストラジオール	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。必要に応じてデソゲストレル・エチニルエストラジオールの投与量を減量するなど用量に注意すること。	
ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髄性白血病）	ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性があるので、ベネトクラクスを減量するとともに患者の状態を慎重に観察すること。	

7. 相　互　作　用
（つづき）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤 ニフェジピン[63] ニルバジピン フェロジピン[64]等 ベラパミル[65]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。また、心機能が低下する可能性がある。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。また　、両剤の心抑制作用が増強する可能性がある。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。必要に応じてイリノテカンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	本剤のCYP3A4阻害作用により、イリノテカンの活性代謝物の無毒化が阻害されると考えられる。
バルベナジン	バルベナジン及び活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。バルベナジンの作用が増強することで副作用があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。本剤を併用する場合にはバルベナジンの増量はしないこと。	本剤のCYP3A阻害作用により、バルベナジン及び活性代謝物の代謝が阻害されると考えられる。
ニロチニブ	ニロチニブの血中濃度が上昇し、QT延長があらわれることがある。必要に応じてニロチニブの投与量を減量するなど用量に注意すること。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、ニロチニブの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
アピキサバン	アピキサバンの血中濃度を上昇させることがある。必要に応じてアピキサバンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、アピキサバンの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
エドキサバン	エドキサバンの血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがある。必要に応じてエドキサバンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	本剤のP糖蛋白阻害作用により、エドキサバンのバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる。
ジゴキシン[66] ブスルファン[67]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。 本剤とブスルファンの併用により、ブスルファンのクリアランスが20%減少したとの報告がある。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。	機序不明
ロペラミド	ロペラミドの血中濃度が上昇することがある。必要に応じてロペラミドの投与量を減量するなど用量に注意すること。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、ロペラミドの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
クラリスロマイシン[68] リトナビル ホスアンプレナビル/リトナビル エリスロマイシン シプロフロキサシン[69]	本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とシプロフロキサシンの併用により、イトラコナゾールのC_{max}及びAUCがそれぞれ53.13%及び82.46%増加したとの報告がある。必要に応じて本剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
ダルナビル/リトナビル	本剤又はダルナビルの血中濃度が上昇する可能性がある（ダルナビル/リトナビルとケトコナゾールの併用により、ダルナビルとケトコナゾールの血中濃度の上昇が認められたとの報告がある）。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。	本剤及びこれらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、血中濃度の変化が起こる場合がある。
エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩 エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　ジソプロキシルフマル酸塩	本剤、エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。	本剤及びコビシスタットのCYP3A等阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
ダルナビル　エタノール付加物・コビシスタット	本剤、ダルナビル又はコビシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。必要に応じて本剤又はダルナビル　エタノール付加物・コビシスタットの投与量を調節するなど用量に注意すること。	本剤とダルナビル及びコビシスタットのCYP3A阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
ダルナビル　エタノール付加物・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩	本剤、ダルナビル、コビシスタット又はテノホビル　アラフェナミドの血中濃度が上昇する可能性がある。必要に応じて本剤又はダルナビル　エタノール付加物・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩の投与量を調節するなど用量に注意すること。	本剤とダルナビル、コビシスタット及びテノホビル　アラフェナミドのCYP3A及びP糖蛋白阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
カルバマゼピン[70]、[71] エトラビリン リファブチン ［7.4参照］	本剤の血中濃度が低下することがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。また、本剤のCYP3A4に対する阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。
リファンピシン フェニトイン イソニアジド[72] フェノバルビタール エファビレンツ ネビラピン[73] ［7.4参照］	本剤の血中濃度が低下することがある。 本剤とネビラピンの併用により、本剤のC_{max}、AUC及び$t_{1/2}$がそれぞれ38%、61%及び31%減少したとの報告がある。必要に応じて本剤の投与量、両剤の投与間隔を調節するなど注意すること。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。
メロキシカム[74]	本剤とメロキシカムの併用により、メロキシカムのC_{max}及びAUCがそれぞれ64%及び37%減少したとの報告がある。必要に応じてメロキシカムの投与量を調節するなど用量に注意すること。	本剤がメロキシカムの消化管からの吸収を抑制すると考えられる。

7. 相　互　作　用 （つづき）	(2)併用注意とその理由（つづき） （解説） 〈アトルバスタチン〉 イトラコナゾールとアトルバスタチンの併用により、アトルバスタチンの血中濃度上昇が報告されている。 ［報告（海外）］[48] 外国人健康成人10例において、クロスオーバー法により実施した。イトラコナゾール（200mg/日）又はプラセボを4日間投与し、4日目にアトルバスタチン（40mg）を経口投与、24時間後に再度イトラコナゾール（200mg）又はプラセボを投与した。その結果、イトラコナゾールとの併用により、アトルバスタチン酸の$AUC_{0\sim72}$、$t_{1/2}$は各々3倍に増加（$p<0.001$）、代謝物であるアトルバスタチンラクトンの$AUC_{0\sim72}$は4倍に増加（$p<0.001$）、C_{max}、$t_{1/2}$は各々2倍に増加（$p<0.01$）した。また、活性アトルバスタチン及び総アトルバスタチンの$AUC_{0\sim72}$は各々1.6倍（$p<0.001$）、1.7倍に増加（$p<0.001$）した。 ＊その他のHMG-CoA還元酵素阻害剤：プラバスタチン[46]、フルバスタチン[75]は、代謝におけるCYP3A4の関与が少ないとされており、これらの薬剤の薬物動態は、イトラコナゾールとの併用による影響をほとんど受けないという報告がある。 〈ビンクリスチン〉 イトラコナゾールとビンクリスチンとの併用で、重篤な神経障害の発現が報告されている。 ［報告（海外）］[49] 外国人急性リンパ性白血病患者14例にプレドニゾロン、アスパラギナーゼ、ビンクリスチン/ダウノルビシンでの治療を行い、予防的にcotrimoxazoleとイトラコナゾール（400mg/日）を投与した。その結果、女性6例中3例及び男性8例中1例に重篤なニューロパシー（感覚異常及び上部と下部末端の筋神経衰弱）が発現した。 〈メチルプレドニゾロン〉 イトラコナゾールとメチルプレドニゾロンの併用により、ミオパチー、糖尿病の発現及びメチルプレドニゾロンの血中濃度上昇が報告されている。 ［報告1（海外）］[50] 61歳、外国人男性　疾患：特発性肺血鉄症 イトラコナゾール（400mg/日）とメチルプレドニゾロン（12mg/日）の併用3週間後にミオパチー、糖尿病が発現し、イトラコナゾール投与中止及びインスリン投与によって軽快した。 ［報告2（海外）］[76] 外国人健康成人14例においてイトラコナゾール（試験1日目：400mg/日、試験2～4日目：200mg/日）を、試験開始前日及び4日目にメチルプレドニゾロン（48mg/日）又はプレドニゾロン（60mg/日）を投与した。その結果、イトラコナゾール併用によるプレドニゾロンの薬物動態パラメータには影響が認められなかったが、メチルプレドニゾロンのAUCが2.5倍に増大し、$t_{1/2}$が1.5倍に延長した。 〈デキサメタゾン〉 イトラコナゾールとデキサメタゾンの併用により、デキサメタゾンの血中濃度上昇が報告されている。 ［報告（海外）］[51] 外国人健康成人8例において、イトラコナゾール（200mg）又はプラセボを4日間投与、4日目の投与後にデキサメタゾン（4.5mg）を経口投与又はリン酸デキサメタゾンナトリウム（5.0mg）を静注投与した。デキサメタゾンの全身クリアランスは静注投与により68％減少、C_{max}は経口投与により1.7倍増加した。デキサメタゾンの$AUC_{0\sim\infty}$は、静注投与で3.3倍、経口投与で3.7倍それぞれ増加した。$t_{1/2}$は、静注投与で3.2倍、経口投与で2.8倍それぞれ延長した（いずれも$p<0.001$）。デキサメタゾン投与後47及び71時間後に測定したコルチゾール濃度は、イトラコナゾールの併用により有意に減少した。 〈ブデソニド〉 イトラコナゾールとブデソニドの併用により、ブデソニドの血中濃度上昇が報告されている。 ［報告（海外）］[52] 外国人健康人10例において、二重盲検クロスオーバー法により検討した。イトラコナゾール（200mg/日）又はプラセボを5日間投与し、5日目の投与1時間後にブデソニド（1,000μg）を吸入したところ、イトラコナゾールとブデソニドの併用時には、ブデソニドのAUC及びC_{max}が4.2倍、1.6倍に増加した。また、その結果としてコルチゾールの産生が抑制された。 〈コルヒチン〉 コルヒチンはCYP3A4で代謝されることから、イトラコナゾールがコルヒチンの代謝を阻害し、コルヒチンの血中濃度が上昇し作用が増強することにより、コルヒチンの中毒症状（悪心・嘔吐、腹部痛、激烈な下痢等）が発現する可能性があるため、併用注意とした。なお、肝障害、腎障害のある患者では、中毒症状発現のリスクが更に増大するおそれがあるため禁忌とした。 ＊米国におけるFDAの勧告：2009年7月、米国においてコルヒチンが承認されたとき、FDAは、現在コルヒチンを服用している腎障害又は肝障害のある患者にはP糖蛋白阻害剤又は強力なCYP3A4阻害剤を投与しないよう、医療従事者に勧告した。

7. 相　互　作　用 （つづき）	(2)併用注意とその理由（つづき） 〈ミダゾラム〉 海外においてミダゾラム経口剤との併用により下記の報告がなされている。 ［報告（海外）］[53] 外国人健康成人9例において、イトラコナゾール（200mg/日）及びプラセボを4日間投与し、4日目にミダゾラム（7.5mg）を経口投与した。その結果、プラセボ投与時と比較し、イトラコナゾールによりミダゾラムのC_{max}は3倍以上、$AUC_{0\sim\infty}$は10倍増加し、$t_{1/2}$も2.8±0.6時間から7.9±0.5時間に延長した。また、精神運動機能試験では有意な鎮静及び催眠効果が認められた。 〈ブロチゾラム〉 ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、イトラコナゾールによりブロチゾラムの代謝が60%阻害されたことから[77]、併用注意とした。 〈アルプラゾラム〉 イトラコナゾールとアルプラゾラムの併用により、アルプラゾラムの血中濃度上昇及び作用の増強が認められた。 ［報告］[54] 日本人健康成人10例において、イトラコナゾール（200mg/日）又はプラセボを6日間投与し、投与4日目にアルプラゾラム（0.8mg/日）を経口投与した。その結果、プラセボと比較してイトラコナゾールによりアルプラゾラムのAUCの増加、CLoralの減少、$t_{1/2}$の延長がみられた。また、臨床的にもアルプラゾラムの作用の増強がみられた。 〈ハロペリドール〉 イトラコナゾールとハロペリドールの併用により、ハロペリドールの血中濃度上昇が報告されている。 ［報告（海外）］[78] ハロペリドール（12mg/日又は24mg/日）を投与されている外国人統合失調症患者13例において、イトラコナゾール（200mg/日）を7日間併用したとき、ハロペリドール及びハロペリドール代謝物の血中濃度が約30%上昇した。ハロペリドールの臨床効果に差は認められなかったが、神経系副作用の増加がみられた。 〈アリピプラゾール〉 イトラコナゾールとアリピプラゾールの併用により、アリピプラゾールのC_{max}、AUC、$t_{1/2}$がそれぞれ19.4%、48.0%、18.6%増加したとの報告がある[55]。 〈ペロスピロン〉 イトラコナゾールとペロスピロンの併用により、ペロスピロンのC_{max}及びAUCがそれぞれ5.7倍及び6.8倍増加したとの報告がある[56]。 〈シクロスポリン〉 イトラコナゾールとシクロスポリンの併用により、シクロスポリンの血中濃度上昇が報告されている。また、イトラコナゾールとシクロスポリンを併用している患者において、イトラコナゾールの投与を中止した場合、シクロスポリンの血中濃度が低下する可能性があるため注意すること。 ［報告（海外）］[79] 53歳、外国人男性　疾患：心臓移植後肺炎 シクロスポリン（220mg/日）及びアザチオプリン、プレドニゾロンの投与を受けている患者に、肺炎の所見がみられ、喀痰より*C.albicans*、*A. fumigatus* が分離されたためアムホテリシンBとフルシトシンを投与し、2週間後にイトラコナゾール（200mg/日、6週間）に変更した。イトラコナゾール投与前のシクロスポリン血中濃度は516～764ng/mLであったのに対し、イトラコナゾール投与2日目には849ng/mLに、3日目には945ng/mLに上昇した。シクロスポリン濃度はイトラコナゾール投与終了4週間後にほぼ正常域に回復した。 また、シクロスポリンの用量を調節する経験的な目安として、投与量を半量にするとの報告[80),81)]もあるが、血中濃度モニタリングは必須と考えられる。 〈タクロリムス水和物〉 イトラコナゾールとタクロリムスの併用により、タクロリムスの血中濃度上昇が報告されている。また、イトラコナゾールとシクロスポリンを併用している患者において、イトラコナゾールの投与を中止した場合、シクロスポリンの血中濃度が低下する可能性があるため注意すること。 ［報告（海外）］[57] 外国人臓器移植患者の急性拒絶反応に対してタクロリムス水和物を投与した71例のうち、イトラコナゾールを併用した1例においてタクロリムス水和物濃度の上昇が確認され（15ng/mL→50ng/mL）、腎毒性の徴候が記録された。 〈ドセタキセル水和物〉 ドセタキセルの代謝にはCYP3A4が関与しており、ヒト肝ミクロソームを用いた海外の*in vitro*試験において、ケトコナゾール※によりドセタキセルの代謝が顕著に阻害された[58]。 ※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤でCYP3Aに対し強力な阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

7. 相　互　作　用 （つづき）	(2)併用注意とその理由（つづき） 〈ゲフィチニブ〉 イトラコナゾールとゲフィチニブの併用により、ゲフィチニブの血中濃度上昇が報告されている。 ［報告（海外）］ 外国人健康成人男性24例において、ゲフィチニブ250mgとイトラコナゾール200mgを併用投与し、ゲフィチニブの体内動態に対するイトラコナゾールの影響を検討した。ゲフィチニブ単独投与時と比較して、イトラコナゾール併用時の血漿中ゲフィチニブのAUCは幾何最小二乗平均で78％、C_{max}は幾何平均で51％増加した。また、$t_{1/2}$は平均で25％増加した。 〈アパルタミド〉 健康成人を対象とした試験において（解析対象集団：併用群15例＋非併用群15例）、アパルタミド（240mg単回投与）とイトラコナゾール（200mg1日1回投与）との併用により、アパルタミドのCmaxは22％減少した。AUCには影響は認められなかった[82]。（外国人データ） 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミド（240mg1日1回投与）とケトコナゾール※（400mg1日1回投与）との併用により、アパルタミドの定常状態におけるCmax及びAUCはそれぞれ38％及び51％増加すると推定された[83]。 〈ペミガチニブ〉 イトラコナゾールとペミガチニブの併用により、ペミガチニブの血中濃度上昇が報告されている。 ［報告（海外）］[105] 外国人健康成人18例に対し、1日目にペミガチニブ4.5mgを単回経口投与、4-7日目にイトラコナゾール200mgを1日1回投与、8日目にペミガチニブ4.5mgとイトラコナゾール200mgを単回経口投与し、9-11日目にイトラコナゾール200mgを1日1回投与した。その結果、ペミガチニブ単独投与に比べ、イトラコナゾールとの併用によりペミガチニブの$t_{1/2}$は有意に増加し（19.2 vs 12.1h、$p<0.0001$）、C_{max}は17％（$p=0.0098$）、AUC_{last}は91％（$p<0.0001$）、AUC_{∞}は88％（$p<0.0001$）増加した。 〈エヌトレクチニブ〉 イトラコナゾールとエヌトレクチニブの併用により、エヌトレクチニブの血中濃度上昇が報告されている。 ［報告（海外）］[106] 外国人健康成人10例に対し、1日目にエヌトレクチニブ100mgを投与し、9日間のwashout期間の後、10-19日目にイトラコナゾール200mgを1日1回投与した。14日目のイトラコナゾール投与1時間後にエヌトレクチニブ100mgを単回投与した。その結果、エヌトレクチニブ単独投与に比べ、イトラコナゾールとの併用によりエヌトレクチニブの$t_{1/2}$は有意に増加し（50 vs 20h）、C_{max}は73％、AUC_{∞}は504％増加した。 〈フェンタニル〉 イトラコナゾールとフェンタニルパッチの併用により、オピオイドの副作用の徴候が認められた。 ［報告（海外）］[84] フェンタニルパッチ（50μg/hr）を1週間投与していた癌患者にイトラコナゾール（400mg/日）の投与を開始した翌日、オピオイドの副作用の徴候である手の筋肉の両側性ミオクローヌスの頻発を伴う激越性せん妄が発現した。 〈オキシコドン〉 イトラコナゾールとオキシコドンの併用により、オキシコドンのクリアランスが32％減少し、AUCが51％増加したとの報告がある（オキシコドン注射剤）[59]。また、オキシコドンのAUCが144％上昇したとの報告がある（オキシコドン経口剤）[59]。 〈セレギリン〉 ヒト及びラット肝ミクロソームを用いた海外の*in vitro*試験において、ケトコナゾール※によりセレギリンの代謝が阻害された[60]。 〈ガランタミン〉 ケトコナゾール※とガランタミンの併用により、ガランタミンの血中濃度上昇が報告されている。 ［報告］ 健康成人16例において、ガランタミン（4mg）1日2回とケトコナゾール（200mg）1日2回を併用したとき、ケトコナゾールのC_{max}及びAUCがそれぞれ17％及び31％上昇した。 〈イミダフェナシン〉 イトラコナゾールとイミダフェナシンの併用により、イミダフェナシンのC_{max}及びAUCがそれぞれ1.32倍及び1.78倍増加したとの報告がある[61]。 〈エバスチン〉 ケトコナゾール※とエバスチンの併用により、エバスチンの血中濃度上昇が報告されている。 ［報告（海外）］[85] 外国人健康成人において、エバスチン（20mg/日）又はプラセボを1～5日目に投与し、6～13日目にはケトコナゾール※（400mg/日）を併用した。エバスチン及び代謝物の血中濃度を5、13日目に測定し、心電図を1、5、13日目に測定した。その結果、エバスチンとケトコナゾール併用時には、C_{max}が15倍、AUCが40倍上昇した。また、QTcに対する影響は、エバスチンとケトコナゾール併用時には18.1msec延長し、プラセボとケトコナゾール併用時（8.0msec）に比べて有意であった。 ※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤でCYP3Aに対し強力な阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

7. 相　互　作　用 （つづき）	(2)併用注意とその理由（つづき） 〈ダルナビル〉 ケトコナゾール※とダルナビル/リトナビルの併用によりダルナビル及びケトコナゾール※の血中濃度上昇が報告されている。 ［報告］ 健康成人15例において、ケトコナゾール（200mg）1日2回とダルナビル/リトナビル（400/100mg）1日2回を併用したとき、ケトコナゾールのC_{max}及びAUCがそれぞれ2.1倍、3.1倍増加し、ダルナビルのC_{max}及びAUCがそれぞれ1.2倍、1.4倍増加した。 〈タダラフィル（シアリス、ザルティア）〉 ケトコナゾール※との併用によりタダラフィルの血中濃度上昇が報告されている。 なお、同じタダラフィル製剤であるアドシルカは、本剤と併用禁忌である（「2. 禁忌内容とその理由」の項（P.31）を参照すること）。アドシルカの適応症は肺動脈性肺高血圧症であり、1回40mg 1日1回反復投与されるが、シアリスの適応症は勃起不全であり、1回10mg又は20mg単回投与される。このことから、アドシルカでは1日あたりのタダラフィル曝露量が高くなり、潜在的な相互作用リスクが高くなることが想定される。 ［報告］ 健康成人12例において、ケトコナゾール※（400mg）とタダラフィル（20mg）を併用投与したところ、タダラフィルの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}がそれぞれ312%及び22%増加した。 〈ワルファリン〉 イトラコナゾールとワルファリンとの併用により、著しくINRが上昇するなど、ワルファリンの作用増強が報告されている（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項（P.31）参照）。 ［報告（海外）］[62] 61歳、外国人女性　疾患：再発性肺塞栓症、喘息 ワルファリン（5mg/日）を12ヵ月間服用していた。ステロイド吸入により誘発された口腔カンジダ症に対してイトラコナゾール（400mg/日）投与を行い、4日後に全身性挫傷と再発性の鼻血を訴えたため、ワルファリンとイトラコナゾールを中止したが、翌日には難治性の出血と全身性挫傷のため入院となった。新鮮凍結血漿による治療により出血はおさまり、再発はなかった。 〈ニフェジピン〉 イトラコナゾールとニフェジピンの併用により、ニフェジピンの副作用発現及び血中濃度上昇が報告されている。 ［報告（海外）］[63] 68歳、外国人女性　疾患：高血圧症 趾爪白癬を認めたためイトラコナゾールのパルス療法（400mg/日を1週間、3週間休薬を1サイクルとし3サイクル）を行ったところ、1及び2サイクルの投与開始2～3日後に踝部浮腫が発現し、投与中止後2～3日で消失した。3サイクル目にはこのような症状は認められなかった。なお、血圧はイトラコナゾール投与前は147/83mmHgであったが、併用時は128/72mmHgであった。イトラコナゾール投与前のニフェジピン血中濃度のトラフレベルは12.7ng/mLであったのに対し、併用時には56.1ng/mLと有意に上昇した。 〈フェロジピン〉 イトラコナゾールとフェロジピンの併用により、フェロジピンの副作用発現及び血中濃度上昇が報告されている。 ［報告（海外）］[64] 症例1 52歳、外国人女性　疾患：高血圧症 フェロジピン（10mg/日）を1年間服薬していた。足白癬のためイトラコナゾール（100mg/日）投与を開始したところ、併用をはじめた最初の週に、下肢の腫脹がみられた。イトラコナゾールの投与を中止し、2～4日で浮腫は消失した。その後フェロジピンの投与は問題なく継続されている。 症例2 53歳、外国人女性　疾患：高血圧症 フェロジピン（5mg/日）を1年間服薬していた。爪真菌症のためイトラコナゾール（400mg/日）による治療を開始したところ、2～3日内に足の腫脹がみられた。また、イトラコナゾール併用時のフェロジピンのAUCは、単独投与時の4倍であった。併用開始から5日目にフェロジピンの投与を中止した。イトラコナゾールはその後3ヵ月間、1ヵ月に7日間投与したが、副作用はみられなかった。 〈ベラパミル〉 ヒト肝ミクロソームを用いた海外の*in vitro*試験において、ベラパミルの代謝にはCYP3A4、CYP1A2が関与していることから、ベラパミルは、これら酵素の基質となる薬剤やこれらの酵素を誘導する薬剤と相互作用を起こす可能性があるため[65]、併用注意とした。 ※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤でCYP3Aに対し強力な阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

7. 相　互　作　用 （つづき）	(2)併用注意とその理由（つづき） 〈ジゴキシン〉 イトラコナゾールとジゴキシンの併用により、ジゴキシンの副作用発現及び血中濃度上昇が報告されている[86]。 ［報告（海外）］[66] 69歳、外国人男性 ジゴキシン（0.125mg/日）を2.5年間服薬していた。冠動脈バイパス術後、*Aspergillus fumigatus* による胸骨骨髄炎再発のためイトラコナゾール（100～400mg/日）投与を行い、9日後、ジゴキシンの中毒症状と思われる悪心・嘔吐が発現した。併用35日目にジゴキシン血中濃度は5.9nmol/L（併用前1.5nmol/L）に上昇したため、ジゴキシンを58％まで減量した。併用中はジゴキシンの投与量調節を繰り返し、イトラコナゾールの治療終了後はジゴキシン血中濃度の低下がみられた。 〈ブスルファン〉 イトラコナゾールとブスルファンの併用により、ブスルファンのクリアランスが20％減少したとの報告がある[67]。 〈クラリスロマイシン〉 イトラコナゾールとクラリスロマイシンの併用により、イトラコナゾールの血中濃度上昇が報告されている。 ［報告（海外）］[68] 外国人成人エイズ患者8例において、イトラコナゾール（200mg/日）とクラリスロマイシン（1,000mg/日）とを併用した時、イトラコナゾールのAUC及びCmaxが各々1.9倍上昇した。 〈リトナビル〉 ケトコナゾール※とリトナビルの併用によりケトコナゾールの血中濃度上昇が報告されていることから、イトラコナゾールにおいても同様に血中濃度が上昇する可能性がある。 ［報告（海外）］[87] 外国人健康成人12例において、ケトコナゾール※（200mg/日）とリトナビル（1,000mg/日）を7日間併用したところ、ケトコナゾールのAUC及びC_{max}が各々3.3倍、1.5倍に上昇し、$t_{1/2}$が4.9倍に延長した。 〈エリスロマイシン〉 イトラコナゾール（200mg）とエリスロマイシン（1g）の併用により、イトラコナゾールのバイオアベイラビリティが約40％増加したと報告されている[88]。 〈シプロフロキサシン〉 イトラコナゾールとシプロフロキサシンの併用により、イトラコナゾールのC_{max}及びAUCがそれぞれ53.13％及び82.46％増加したとの報告がある[69]。 〈カルバマゼピン〉 カルバマゼピンの酵素誘導作用により、イトラコナゾールの代謝が促進され、イトラコナゾールの血中濃度低下が報告されている。また、ケトコナゾール※とカルバマゼピンの併用により、カルバマゼピンの血中濃度上昇が報告されていることから、イトラコナゾールの血中濃度低下又はカルバマゼピンの血中濃度上昇が示唆される。 ［報告1（海外）］[70] 43歳、外国人男性　疾患：肺アスペルギローマ、痙攣発作 イトラコナゾール（200mg/日）とカルバマゼピン（400mg/日）を108日間併用した。併用開始17日目に0.15mg/Lであったイトラコナゾールの血中濃度は、71日目で検出不可能域まで低下し、カルバマゼピン投与中止22日目には0.36mg/Lとなった。 ［報告2（海外）］[71] イトラコナゾールとカルバマゼピンの併用によりカルバマゼピンの血中濃度が上昇した報告はない。カルバマゼピン（600～800mg/日）を投与されていた外国人てんかん患者8例において、ケトコナゾール※（200mg/日）を10日間併用したところ、カルバマゼピンの血中濃度が有意に上昇（7日目：7.0±2.5μg/mL、10日目：7.2±2.9μg/mL）した。併用を中止すると、併用前値に低下した（併用前：5.6±1.9μg/mL、併用中止後：5.9±1.8μg/mL）。 ※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤でCYP3Aに対し強力な阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

7. 相　互　作　用 （つづき）	(2)併用注意とその理由（つづき） 〈リファンピシン〉 リファンピシンの薬物代謝酵素誘導作用により、イトラコナゾールの血中濃度低下が報告されている。 ［報告1（海外）］[89] 53歳　疾患：気胸 リファンピシン（600mg/日）投与8週目に、イトラコナゾール（200mg/日）の投与が開始された。しかし、イトラコナゾールの血中濃度が2週間後においても11ng/mLと低いため、結核治療剤を中止しイトラコナゾールとプレドニゾロン5mg/日のみの投与にしたところ、症状の改善がみられた。この時のイトラコナゾールの血中濃度は、300mg/日投与時で3,230ng/mL、200mg/日投与時で2,360～2,600ng/mLであった。 ［報告2（海外）］[90] 44歳、外国人男性　疾患：AIDS リファンピシン投与中の患者に、イトラコナゾールの投与を開始した。600mg/日4日間投与し、その後400mg/日投与したが、リファンピシンと併用している間は、イトラコナゾールの血中濃度は測定限界以下であった。更に、リファンピシンの投与中止3～5日後も、イトラコナゾールの血中濃度は測定限界以下であった。 〈フェニトイン〉 フェニトインの薬物代謝酵素誘導作用により、イトラコナゾールの血中濃度低下が報告されている。 ［報告（海外）］[91] 外国人健康成人32例において、フェニトイン（300mg/日）投与15日目にイトラコナゾール（200mg/日）を投与した場合、イトラコナゾール単独投与時と比較して、AUCは10%以下（3,203ng・hr/mL→224ng・hr/mL）に減少し、$t_{1/2}$は22.3時間から3.8時間に短縮した。 〈イソニアジド〉 ケトコナゾール※とイソニアジドの併用においてケトコナゾールの血中濃度低下が報告されていることから、イトラコナゾールにおいても同様のことが示唆される。 ［報告（海外）］[72] イトラコナゾールとの相互作用を示す報告はないが、外国人結核患者8例においてイソニアジド（5mg/kg）とケトコナゾール※（200mg/日）を3日間併用したところ、ケトコナゾールの血中濃度が低下（3日目：服用2時間後で75%、服用5時間後で85%）した。 〈ネビラピン〉 イトラコナゾールとネビラピンの併用により、イトラコナゾールのC_{max}、AUC及び$t_{1/2}$がそれぞれ38%、61%及び31%減少したとの報告がある[73]。 〈メロキシカム〉 イトラコナゾールとメロキシカムの併用により、メロキシカムのC_{max}及びAUCがそれぞれ64%及び37%減少したとの報告がある[74]。 ※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤でCYP3Aに対し強力な阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

8. 副　作　用	
	11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
	(1)重大な副作用と初期症状
	11.1 重大な副作用 **11.1.1 ショック**(頻度不明)、**アナフィラキシー**(頻度不明) チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、胸内苦悶等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **11.1.2 うっ血性心不全**(1.7%)、**肺水腫**(頻度不明) 下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注意すること。[9.1.2参照] **11.1.3 肝障害**(10.0%)、**胆汁うっ滞**(0.6%)、**黄疸**(頻度不明) 食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意すること。[8.3、9.3.3参照] **11.1.4 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)**(頻度不明)、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(頻度不明)、**急性汎発性発疹性膿疱症**(頻度不明)、**剥脱性皮膚炎**(頻度不明)、**多形紅斑**(頻度不明) **11.1.5 間質性肺炎**(頻度不明) 咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、適切な処置を行うこと。 **11.1.6 低カリウム血症**(12.2%)[8.9参照] **11.1.7 偽アルドステロン症**(頻度不明) 低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等があらわれることがある。[8.9参照]
	(解説) 11.1.1 海外において、アナフィラキシー、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシーショックが報告されている。 11.1.2 外国人健康成人においてイトラコナゾール静注により一過性かつ無症候性の左室駆出率の低下が観察された。左室駆出率が低下した状態が長く持続するとうっ血性心不全が起こる可能性があることから、安全性確保を目的として、「重大な副作用」「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載している。また、急性心不全についても、骨髄移植後の免疫抑制状態の患者において報告されている。 11.1.3 一過性の肝機能検査値の上昇にとどまるものが多いが、薬剤の投与中止に至るような肝障害もみられる。肝障害の徴候となるような、全身倦怠感、食欲不振、発熱、発疹、黄疸等の症状が認められた場合は、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行い、重症化を防ぐことが重要である。 11.1.4 国内外で皮膚粘膜眼症候群の発現が報告されている。皮膚粘膜眼症候群とは、多型滲出性紅斑の重篤な病型である。高熱、頭痛、関節痛などの全身症状とともに皮疹及び眼瞼、口腔、外陰等の粘膜にびらん、紅斑、腫脹等を生じる。治療は直ちに原因薬剤を投与中止し、早期からの全身ステロイド療法、二次感染の予防及び輸液を行う。 11.1.5 国内市販後において、本剤との因果関係を否定できない間質性肺炎(肺障害を含む)の報告症例が集積されたことをふまえ、「重大な副作用」の項に記載している。 11.1.6 国内市販後において、本剤との因果関係を否定できない低カリウム血症の重篤副作用報告が集積されたことをふまえ、「11.1 重大な副作用」の項に記載している。カリウム値の低下が認められた場合には、速やかに心電図検査を実施し、適切な処置を行うこと。 11.1.7 本剤との因果関係が否定できない偽アルドステロン症関連の症例が集積され、その主な症状であるカリウム値低下及び血圧上昇については、CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)Grade 3以上の症例も含まれていたことをふまえ、「11.1 重大な副作用」の項に記載している。血圧上昇、カリウム値低下、レニン値低下、アルドステロン値低下やそれに伴う自覚症状が認められた場合には、本剤を中止するなど適切な処置を行うこと。

8. 副　作　用
（つづき）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症			鼻炎
過敏症			血管浮腫
代謝・栄養		高トリグリセリド血症	
循環器		血圧上昇、不整脈、心電図異常、高血圧、狭心症発作、徐脈	動悸、心室性期外収縮、房室ブロック、血管障害、頻脈、低血圧
消化器	下痢・軟便（26.1%）、悪心	腹部不快感、食欲不振、嘔吐、腹痛、腹部膨満、便秘、上腹部痛、消化不良、口内炎、口腔内痛、胃炎、歯周炎	舌炎、おくび、腹部腰背部痛、胃十二指腸潰瘍、食道炎
肝臓		肝機能異常、高ビリルビン血症、γ-GTP増加、ALT増加、AST増加、ALP増加、LDH増加	LAP増加
呼吸器		咳嗽、発声障害、咽喉頭疼痛	呼吸困難
皮膚		発疹、そう痒症、蕁麻疹	紅斑、脱毛、湿疹、光線過敏性反応、白血球破砕性血管炎、紅斑性発疹、皮膚乾燥、皮膚腫脹、多汗症、皮膚障害
精神神経系		めまい、感覚鈍麻、頭痛、不眠	味覚異常、傾眠、振戦、倦怠感、末梢神経障害、錯感覚、肩こり、眠気、不安、失神、うつ病、錯乱状態
腎臓	腎機能検査値異常（尿中β_2ミクログロブリン増加、β-Nアセチル Dグルコサミニダーゼ増加、尿中α_1ミクログロブリン増加、尿検査異常）	腎障害、腎尿細管障害、蛋白尿、尿量減少、血尿	頻尿、尿失禁、BUN上昇、尿検査異常、尿円柱
生殖器			月経異常、勃起不全
血液		白血球減少、血小板減少、貧血、好酸球増多、白血球増多	好中球減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、顆粒球減少
その他		末梢性浮腫、浮腫、潮紅、ほてり、高血糖、視覚障害（霧視、複視を含む）、体重増加	発熱、異常感、無力症、顔面浮腫、血清病、筋痛、関節痛、耳鳴、難聴、胸痛、悪寒、筋硬直、腫脹、自傷、脱水、多汗症
臨床検査		血中コレステロール減少、CRP増加、CK増加、血中ナトリウム減少、血中リン増加	血清尿酸上昇、血清カリウム上昇、血中アミラーゼ増加、総蛋白増加、総コレステロール増加、尿糖陽性

発現頻度は、深在性真菌症及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者[注)]を対象とし、イトラコナゾール注射剤最短3日間から最長2週間投与後、本剤最大200mgを1日2回最長12週間投与した臨床試験（JK1211-JPN-07）の安全性解析対象集団を含む

注）真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外

＜承認時＞

口腔咽頭カンジダ症：国内で実施した臨床試験における副作用（臨床検査値異常を含む）は、125例中44例（35.2%）に認められた。その主なものは軟便14例（11.2%）、下痢10例（8.0%）、悪心6例（4.8%）であった。

真菌感染症、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症：国内で実施した臨床試験における副作用（臨床検査値異常を含む）は、55例中54例（98.2%）に認められた。その主なものは下痢・軟便24例（43.6%）、腎機能検査値異常23例（41.8%）、低カリウム血症22例（40.0%）、肝障害18例（32.7%）であった[103)]。

注）真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外

＜再審査終了時＞

口腔咽頭カンジダ症：使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）は、2290例中245例（10.7%）に認められた。その主なものは下痢・軟便100例（4.4%）、悪心20例（0.9%）であった。

8. 副　作　用（つづき）

真菌感染症、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、真菌感染症の予防：特定使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）は、324例中86例（26.5%）に認められた。その主なものは悪心16例（4.9%）、低カリウム血症12例（3.7%）、肝障害11例（3.4%）であった。

注）真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈国内臨床試験における副作用〉

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査				使用成績調査	合計
		合計	真菌感染症	真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症（以下FN）	真菌感染症の予防（以下予防）		
調査施設数	49	52	11	19	46	265	360
調査症例数	180	324	40	34	250	2290	2794
副作用等の発現症例数	98	86	18	9	59	245	429
副作用等の発現件数	333	113	27	10	76	290	736
副作用等の発現症例率	54.44%	26.54%	45.00%	26.47%	23.60%	10.70%	15.35%

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査				使用成績調査	合計
		合計	真菌感染症	FN	予防		
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
感染症および寄生虫症	5（ 2.78）	2（ 0.62）	1（ 2.50）	−	1（ 0.40）	2（ 0.09）	9（ 0.32）
真菌感染	−	1（ 0.31）	1（ 2.50）	−	−	−	1（ 0.04）
鼻咽頭炎	3（ 1.67）	−	−	−	−	1（ 0.04）	4（ 0.14）
歯周炎	1（ 0.56）	−	−	−	−	−	1（ 0.04）
肺炎	−	−	−	−	−	1（ 0.04）	1（ 0.04）
腎盂腎炎	−	−	−	−	−	1（ 0.04）	1（ 0.04）
副鼻腔炎	−	1（ 0.31）	−	−	1（ 0.40）	−	1（ 0.04）
皮下組織膿瘍	1（ 0.56）	−	−	−	−	−	1（ 0.04）
性器膿瘍	1（ 0.56）	−	−	−	−	−	1（ 0.04）
血液およびリンパ系障害	3（ 1.67）	1（ 0.31）	−	−	1（ 0.40）	6（ 0.26）	10（ 0.36）
貧血	1（ 0.56）	−	−	−	−	3（ 0.13）	4（ 0.14）
白血球減少症	−	−	−	−	−	2（ 0.09）	2（ 0.07）
好中球減少症	−	1（ 0.31）	−	−	1（ 0.40）	1（ 0.04）	2（ 0.07）
汎血球減少症	2（ 1.11）	−	−	−	−	−	2（ 0.07）
貪食細胞性組織球症	−	−	−	−	−	1（ 0.04）	1（ 0.04）
免疫系障害	1（ 0.56）	1（ 0.31）	1（ 2.50）	−	−	−	2（ 0.07）
移植片対宿主病	1（ 0.56）	−	−	−	−	−	1（ 0.04）
過敏症	−	1（ 0.31）	1（ 2.50）	−	−	−	1（ 0.04）
内分泌障害	−	1（ 0.31）	−	−	1（ 0.40）	−	1（ 0.04）
抗利尿ホルモン不適合分泌	−	1（ 0.31）	−	−	1（ 0.40）	−	1（ 0.04）
代謝および栄養障害	26（14.44）	16（ 4.94）	−	2（ 5.88）	14（ 5.60）	6（ 0.26）	48（ 1.72）
高血糖	2（ 1.11）	−	−	−	−	−	2（ 0.07）
高尿酸血症	1（ 0.56）	−	−	−	−	−	1（ 0.04）
低カルシウム血症	2（ 1.11）	−	−	−	−	−	2（ 0.07）
低カリウム血症	20（11.11）	11（ 3.40）	−	2（ 5.88）	9（ 3.60）	−	31（ 1.11）
低ナトリウム血症	−	2（ 0.62）	−	−	2（ 0.80）	1（ 0.04）	3（ 0.11）
栄養障害	5（ 2.78）	−	−	−	−	−	5（ 0.18）
食欲減退	6（ 3.33）	5（ 1.54）	−	−	5（ 2.00）	5（ 0.22）	16（ 0.57）
精神障害	1（ 0.56）	1（ 0.31）	−	−	1（ 0.40）	1（ 0.04）	3（ 0.11）
不眠症	1（ 0.56）	1（ 0.31）	−	−	1（ 0.40）	−	2（ 0.07）
神経症	−	−	−	−	−	1（ 0.04）	1（ 0.04）
神経系障害	5（ 2.78）	2（ 0.62）	1（ 2.50）	−	1（ 0.40）	8（ 0.35）	15（ 0.54）
浮動性めまい	1（ 0.56）	−	−	−	−	3（ 0.13）	4（ 0.14）
味覚異常	−	1（ 0.31）	1（ 2.50）	−	−	3（ 0.13）	4（ 0.14）
頭痛	1（ 0.56）	−	−	−	−	−	1（ 0.04）
感覚鈍麻	2（ 1.11）	−	−	−	−	−	2（ 0.07）
傾眠	−	−	−	−	−	1（ 0.04）	1（ 0.04）
振戦	−	1（ 0.31）	−	−	1（ 0.40）	−	1（ 0.04）
肋間神経痛	1（ 0.56）	−	−	−	−	−	1（ 0.04）
第７脳神経麻痺	−	−	−	−	−	1（ 0.04）	1（ 0.04）
起立障害	−	−	−	−	−	1（ 0.04）	1（ 0.04）
眼障害	3（ 1.67）	−	−	−	−	1（ 0.04）	4（ 0.14）
結膜出血	1（ 0.56）	−	−	−	−	1（ 0.04）	2（ 0.07）
結膜浮腫	1（ 0.56）	−	−	−	−	−	1（ 0.04）
霧視	1（ 0.56）	−	−	−	−	−	1（ 0.04）
耳および迷路障害	1（ 0.56）	−	−	−	−	−	1（ 0.04）
耳介腫脹	1（ 0.56）	−	−	−	−	−	1（ 0.04）

注）真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外

8. 副　作　用（つづき）

〈国内臨床試験における副作用（つづき）〉

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査				使用成績調査	合計
		合計	真菌感染症	FN	予防		
心臓障害	8（4.44）	4（1.23）	4（10.00）	−	−	1（0.04）	13（0.47）
狭心症	1（0.56）	−	−	−	−	−	1（0.04）
不整脈	2（1.11）	−	−	−	−	−	2（0.07）
心不全	2（1.11）	4（1.23）	4（10.00）	−	−	−	6（0.21）
動悸	−	−	−	−	−	1（0.04）	1（0.04）
心膜炎	1（0.56）	−	−	−	−	−	1（0.04）
右室不全	1（0.56）	−	−	−	−	−	1（0.04）
洞性徐脈	1（0.56）	−	−	−	−	−	1（0.04）
血管障害	4（2.22）	−	−	−	−	2（0.09）	6（0.21）
潮紅	2（1.11）	−	−	−	−	−	2（0.07）
血腫	−	−	−	−	−	1（0.04）	1（0.04）
高血圧	2（1.11）	−	−	−	−	−	2（0.07）
ほてり	−	−	−	−	−	1（0.04）	1（0.04）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5（2.78）	1（0.31）	−	−	1（0.40）	1（0.04）	7（0.25）
咳嗽	1（0.56）	−	−	−	−	−	1（0.04）
発声障害	1（0.56）	−	−	−	−	−	1（0.04）
しゃっくり	−	1（0.31）	−	−	1（0.40）	−	1（0.04）
誤嚥性肺炎	1（0.56）	−	−	−	−	−	1（0.04）
肺胞出血	1（0.56）	−	−	−	−	−	1（0.04）
上気道の炎症	−	−	−	−	−	1（0.04）	1（0.04）
口腔咽頭痛	1（0.56）	−	−	−	−	−	1（0.04）
胃腸障害	62（34.44）	29（8.95）	4（10.00）	1（2.94）	24（9.60）	156（6.81）	247（8.84）
腹部不快感	4（2.22）	1（0.31）	1（2.50）	−	−	9（0.39）	14（0.50）
腹部膨満	4（2.22）	−	−	−	−	1（0.04）	5（0.18）
腹痛	3（1.67）	1（0.31）	−	−	1（0.40）	4（0.17）	8（0.29）
上腹部痛	1（0.56）	1（0.31）	−	−	1（0.40）	3（0.13）	5（0.18）
アフタ性口内炎	−	−	−	−	−	1（0.04）	1（0.04）
便秘	2（1.11）	1（0.31）	−	−	1（0.40）	3（0.13）	6（0.21）
下痢	47（26.11）	9（2.78）	2（5.00）	−	7（2.80）	74（3.23）	130（4.65）
口内乾燥	−	−	−	−	−	1（0.04）	1（0.04）
消化不良	3（1.67）	−	−	−	−	1（0.04）	4（0.14）
胃炎	1（0.56）	−	−	−	−	1（0.04）	2（0.07）
胃腸障害	1（0.56）	−	−	−	−	−	1（0.04）
舌炎	−	−	−	−	−	1（0.04）	1（0.04）
口唇腫脹	−	−	−	−	−	2（0.09）	2（0.07）
悪心	10（5.56）	16（4.94）	−	−	16（6.40）	20（0.87）	46（1.65）
口腔内痛	1（0.56）	−	−	−	−	2（0.09）	3（0.11）
口内炎	1（0.56）	1（0.31）	−	1（2.94）	−	2（0.09）	4（0.14）
嘔吐	4（2.22）	2（0.62）	1（2.50）	−	1（0.40）	6（0.26）	12（0.43）
口の感覚鈍麻	−	−	−	−	−	1（0.04）	1（0.04）
口腔粘膜びらん	−	−	−	−	−	1（0.04）	1（0.04）
胃腸音異常	−	−	−	−	−	2（0.09）	2（0.07）
軟便	−	−	−	−	−	28（1.22）	28（1.00）
肝胆道系障害	23（12.78）	17（5.25）	6（15.00）	−	11（4.40）	15（0.66）	55（1.97）
胆汁うっ滞	1（0.56）	−	−	−	−	−	1（0.04）
肝機能異常	4（2.22）	6（1.85）	5（12.50）	−	1（0.40）	10（0.44）	20（0.72）
肝腫大	−	1（0.31）	−	−	1（0.40）	−	1（0.04）
高ビリルビン血症	−	−	−	−	−	1（0.04）	1（0.04）
黄疸	−	−	−	−	−	2（0.09）	2（0.07）
肝障害	17（9.44）	11（3.40）	1（2.50）	−	10（4.00）	2（0.09）	30（1.07）
薬物性肝障害	1（0.56）	−	−	−	−	−	1（0.04）
皮膚および皮下組織障害	10（5.56）	9（2.78）	2（5.00）	2（5.88）	5（2.00）	21（0.92）	40（1.43）
脱毛症	−	−	−	−	−	1（0.04）	1（0.04）
薬疹	1（0.56）	2（0.62）	1（2.50）	−	1（0.40）	3（0.13）	6（0.21）
湿疹	−	−	−	−	−	1（0.04）	1（0.04）
紅斑	−	−	−	−	−	3（0.13）	3（0.11）
多形紅斑	−	−	−	−	−	1（0.04）	1（0.04）
白斑	−	−	−	−	−	1（0.04）	1（0.04）
丘疹	−	−	−	−	−	1（0.04）	1（0.04）
光線過敏性反応	−	1（0.31）	−	−	1（0.40）	−	1（0.04）
そう痒症	1（0.56）	1（0.31）	−	1（2.94）	−	2（0.09）	4（0.14）
発疹	7（3.89）	3（0.93）	1（2.50）	−	2（0.80）	5（0.22）	15（0.54）
全身性皮疹	−	2（0.62）	−	1（2.94）	1（0.40）	1（0.04）	3（0.11）
そう痒性皮疹	−	−	−	−	−	1（0.04）	1（0.04）
蕁麻疹	1（0.56）	−	−	−	−	−	1（0.04）
慢性蕁麻疹	1（0.56）	−	−	−	−	−	1（0.04）
中毒性皮疹	−	1（0.31）	−	−	1（0.40）	2（0.09）	3（0.11）
筋骨格系および結合組織障害	1（0.56）	−	−	−	−	−	1（0.04）
背部痛	1（0.56）	−	−	−	−	−	1（0.04）

注）真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外

8. 副　作　用（つづき）

〈国内臨床試験における副作用（つづき）〉

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査				使用成績調査	合計
		合計	真菌感染症	FN	予防		
腎および尿路障害	16（ 8.89）	－	－	－	－	7（ 0.31）	23（ 0.82）
排尿困難	1（ 0.56）	－	－	－	－	－	1（ 0.04）
血尿	1（ 0.56）	－	－	－	－	－	1（ 0.04）
蛋白尿	2（ 1.11）	－	－	－	－	－	2（ 0.07）
腎障害	7（ 3.89）	－	－	－	－	1（ 0.04）	8（ 0.29）
腎尿細管障害	6（ 3.33）	－	－	－	－	－	6（ 0.21）
腎機能障害	－	－	－	－	－	6（ 0.26）	6（ 0.21）
一般・全身障害および投与部位の状態	14（ 7.78）	7（ 2.16）	4（10.00）	1（ 2.94）	2（ 0.80）	26（ 1.14）	47（ 1.68）
無力症	－	－	－	－	－	1（ 0.04）	1（ 0.04）
胸部不快感	1（ 0.56）	－	－	－	－	－	1（ 0.04）
死亡	－	－	－	－	－	1（ 0.04）	1（ 0.04）
薬物相互作用	－	－	－	－	－	1（ 0.04）	1（ 0.04）
顔面浮腫	－	－	－	－	－	2（ 0.09）	2（ 0.07）
異常感	－	－	－	－	－	3（ 0.13）	3（ 0.11）
熱感	1（ 0.56）	－	－	－	－	－	1（ 0.04）
倦怠感	－	－	－	－	－	1（ 0.04）	1（ 0.04）
浮腫	7（ 3.89）	1（ 0.31）	1（ 2.50）	－	－	1（ 0.04）	9（ 0.32）
末梢性浮腫	4（ 2.22）	1（ 0.31）	1（ 2.50）	－	－	7（ 0.31）	12（ 0.43）
疼痛	－	－	－	－	－	1（ 0.04）	1（ 0.04）
発熱	－	5（ 1.54）	2（ 5.00）	1（ 2.94）	2（ 0.80）	7（ 0.31）	12（ 0.43）
口渇	1（ 0.56）	－	－	－	－	1（ 0.04）	2（ 0.07）
末梢腫脹	－	－	－	－	－	1（ 0.04）	1（ 0.04）
臨床検査	40（22.22）	10（ 3.09）	3（ 7.50）	3（ 8.82）	4（ 1.60）	18（ 0.79）	68（ 2.43）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3（ 1.67）	2（ 0.62）	－	1（ 2.94）	1（ 0.40）	－	5（ 0.18）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3（ 1.67）	2（ 0.62）	－	1（ 2.94）	1（ 0.40）	－	5（ 0.18）
尿中β2ミクログロブリン増加	18（10.00）	－	－	－	－	－	18（ 0.64）
β-Nアセチル D グルコサミニダーゼ増加	10（ 5.56）	－	－	－	－	－	10（ 0.36）
血中ビリルビン増加	5（ 2.78）	1（ 0.31）	1（ 2.50）	－	－	1（ 0.04）	7（ 0.25）
血中クロール減少	3（ 1.67）	－	－	－	－	－	3（ 0.11）
血中コレステロール減少	7（ 3.89）	－	－	－	－	－	7（ 0.25）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4（ 2.22）	－	－	－	－	－	4（ 0.14）
血中クレアチニン減少	－	－	－	－	－	2（ 0.09）	2（ 0.07）
血中クレアチニン増加	－	1（ 0.31）	－	1（ 2.94）	－	1（ 0.04）	2（ 0.07）
血中ブドウ糖増加	2（ 1.11）	－	－	－	－	－	2（ 0.07）
血中乳酸脱水素酵素増加	1（ 0.56）	－	－	－	－	－	1（ 0.04）
血中カリウム減少	2（ 1.11）	1（ 0.31）	1（ 2.50）	－	－	－	3（ 0.11）
血圧上昇	1（ 0.56）	－	－	－	－	2（ 0.09）	3（ 0.11）
血中ナトリウム減少	2（ 1.11）	－	－	－	－	－	2（ 0.07）
血中トリグリセリド減少	2（ 1.11）	－	－	－	－	－	2（ 0.07）
血中トリグリセリド増加	6（ 3.33）	－	－	－	－	－	6（ 0.21）
血中尿素増加	1（ 0.56）	－	－	－	－	4（ 0.17）	5（ 0.18）
C－反応性蛋白増加	3（ 1.67）	－	－	－	－	2（ 0.09）	5（ 0.18）
腎クレアチニン・クリアランス減少	1（ 0.56）	－	－	－	－	－	1（ 0.04）
心電図異常	2（ 1.11）	－	－	－	－	－	2（ 0.07）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3（ 1.67）	－	－	－	－	1（ 0.04）	4（ 0.14）
脂質異常	1（ 0.56）	－	－	－	－	－	1（ 0.04）
肝機能検査異常	2（ 1.11）	－	－	－	－	－	2（ 0.07）
好中球数減少	－	2（ 0.62）	－	－	2（ 0.80）	3（ 0.13）	5（ 0.18）
血小板数減少	4（ 2.22）	3（ 0.93）	1（ 2.50）	－	2（ 0.80）	4（ 0.17）	11（ 0.39）
体重増加	1（ 0.56）	－	－	－	－	－	1（ 0.04）
白血球数減少	2（ 1.11）	2（ 0.62）	1（ 2.50）	－	1（ 0.40）	4（ 0.17）	8（ 0.29）
白血球数増加	1（ 0.56）	－	－	－	－	－	1（ 0.04）
血中リン増加	1（ 0.56）	－	－	－	－	－	1（ 0.04）
好酸球百分率増加	2（ 1.11）	－	－	－	－	－	2（ 0.07）
尿中蛋白陽性	2（ 1.11）	－	－	－	－	－	2（ 0.07）
血中アルカリホスファターゼ増加	2（ 1.11）	1（ 0.31）	－	1（ 2.94）	－	－	3（ 0.11）
尿量減少	1（ 0.56）	－	－	－	－	1（ 0.04）	2（ 0.07）
尿検査異常	5（ 2.78）	－	－	－	－	－	5（ 0.18）
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1（ 0.56）	－	－	－	－	－	1（ 0.04）
尿中ウロビリノーゲン増加	1（ 0.56）	－	－	－	－	－	1（ 0.04）
α1ミクログロブリン増加	7（ 3.89）	－	－	－	－	－	7（ 0.25）

「副作用等の種類」は MedDRA/J　Ver18.0 にて記載。

注）真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外

9. 臨床検査結果に及ぼす影響	設定されていない
10. 過量投与	**13. 過量投与** 本剤は血液透析によって除去できない。 （解説） 国内外で発売されているイトラコナゾール製剤の各剤形において、現在までに過量投与による急性の中毒症状等の報告はない。血液透析患者においてイトラコナゾール200mg投与後の血漿中パラメータは、透析時と非透析時で差が認められなかった[29]。過量投与時は、必要に応じて胃洗浄や活性炭を用いるなど、一般的な処置を行い、副作用症状が発現した場合は、症状に応じた治療や対症療法等を行う。
11. 適用上の注意	**14. 適用上の注意** **14.1 薬剤交付時の注意** 本剤は個々の患者の投与期間に基づいた必要量を交付し、計量カップを用い、正確に本剤1回服用量を量り取って服用するよう患者に指導すること。また、飲み忘れ等による服薬期間後の残薬については、服用しないよう指導すること。 （解説） 本剤を患者に交付する際、服用時の注意点として以下を指導する。 ・1回の服用量を計量カップで正しく量り服用すること。 ・処方された日数服用した後、薬剤が残っている場合は、残液を服用しないこと。
12. その他の注意	**(1)臨床使用に基づく情報** **15.1 臨床使用に基づく情報** **15.1.1** 類似化合物（ミコナゾール）では血糖降下剤との併用により、著しい血糖低下が認められたとの報告がある。 **15.1.2** 海外で実施された真菌感染予防の臨床試験では、予防効果を期待する血中イトラコナゾールのトラフ値として250ng/mLを目安として実施し、その結果、投与開始10～14日に80%以上の患者で血中イトラコナゾールのトラフ値が250ng/mLに達した[1]。また、アスペルギルスに感染する可能性がある場合には血中イトラコナゾールのトラフ値の目安として500ng/mLを推奨する文献報告もある[2]。［7.4参照］ （解説） 15.1.1 現在のところ、本剤と血糖降下剤との相互作用について報告はない。 15.1.2 本剤を深在性真菌症の予防に使用する場合、予防効果の成否を予測し得る適切な指標がないため、目安とする血漿中イトラコナゾール濃度を設定し、必要に応じて血漿中濃度をモニタリングすることが望ましい。 好中球減少を伴う血液悪性疾患患者72例を対象に真菌感染予防を検討した海外臨床試験[92]では、イトラコナゾールカプセル剤100mgを1日2回投与し、投与後2時間の血漿中イトラコナゾール濃度を測定し、層別解析している。その結果、血漿中イトラコナゾール濃度が250ng/mLを超えた患者の真菌感染発症率（8%、3/37例）又は250ng/mL未満の期間が1週間であった患者の真菌感染発症率（21%、3/14例）に比べ、血漿中イトラコナゾール濃度が250ng/mL未満の期間が2週間以上継続した患者の真菌感染発症率（76%、13/17例）が高率であった。 一方、アスペルギルス等の、MIC値がより高い真菌に対して、血漿中イトラコナゾールの目標トラフ濃度として500ng/mLを推奨する報告[2]もある（イトラコナゾールのMIC_{90}値：*Candida albicans* 0.2μg/mL、*Aspergillus fumigates* 0.4μg/mL）。 深在性真菌症の主な原因真菌はカンジダ及びアスペルギルスであるが、予防投与開始時には、HEPAフィルター等で空調管理された病室で無菌管理されている場合が多いため、外因性であるアスペルギルスによる感染リスクは低く、内因性である常在真菌のカンジダによる感染を予防する必要がある。一方、非無菌管理時又は外来移行時には、外因性であるアスペルギルスによる感染を予防することが重要となる。そこで、カンジダ感染を予防する必要が高い無菌管理時には、目安とするトラフ濃度を250ng/mL、外因性であるアスペルギルス感染のリスクが高くなる非無菌管理時又は外来移行時には、目安とするトラフ濃度を500ng/mLとすることが望ましい。

12. その他の注意（つづき）	(2)非臨床試験に基づく情報 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの混餌投与によるラットがん原性試験において、膵臓腫瘍及び大腸腫瘍の発生率増加が認められた。しかしながら、膵臓腫瘍はラットのみに種特異的に生じる所見であり、大腸腫瘍は大量(ヒトの約15倍)のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを長期間経口投与したことで生じた所見であり、他の難吸収性多糖類の長期間大量経口投与でも同様に生じる所見である。[93] 15.2.2 ラット及びイヌの3ヵ月静脈内投与試験において、添加剤のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは、腎機能には影響を与えないが、腎臓及び膀胱において、高張な物質を排泄する過程で生じる適応性変化と考えられる浸透圧性腎症がみられている。この所見は3ヵ月の休薬後も軽度に残存していたものの、回復性が認められた。また、同様の所見がラット及びイヌの12ヵ月経口投与試験においても認められた。[8.7参照] （解説） 15.2.1 HP-β-CDのラットがん原性試験において、膵臓腫瘍及び大腸腫瘍の発生率増加が認められた[93]。 膵臓腫瘍：HP-β-CDを長期間大量経口投与することにより、HP-β-CDが腸管内の遊離胆汁酸塩を包接し腸管内の遊離胆汁酸塩量が減少するため、コレシストキニン(CCK)の分泌が亢進し、CCKの膵外分泌腺刺激作用により膵外分泌線腫瘍の発生率が増加することが知られている。しかしながら、CCKの膵外分泌腺刺激作用はラットに特異的であり、臨床的意義は低いと考えられる。 大腸腫瘍：難吸収性の多糖類を大量経口投与した時、腸管内容物の増加を伴う浸透圧性軟便が生じ、腸内での長期滞留により代償性に大腸粘膜の肥厚及び過形成が生じ、その結果大腸腺癌又は腺腫が生じることが知られている。したがって、臨床用量でヒトに大腸腫瘍が生じる可能性は低いと考えられる。 15.2.2 動物実験で腎への影響が認められたことから、注意喚起のため記載した。 ラット及びイヌにおいて、HP-β-CDを反復静脈内投与したとき、腎尿細管、腎盂上皮細胞及び膀胱上皮細胞に、腫脹及び空胞化が用量依存的に認められた。これらの所見は、HP-β-CDの投与により、腎臓より高浸透圧溶液が排泄されることに起因する適応性変化であり、「浸透圧性腎症」と称されるものである。これは、糖、マンニトール又はデキストラン等の高張溶液を静脈内投与した後にも認められる非特異的な所見であり、HP-β-CDに特異的な所見ではないと考えられる。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験[94)～96)]

(1)薬効薬理試験(「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照)

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

試験項目		動物種	投与経路	結　果
一般症状及び行動		マウス	経口	300mg/kgで自発運動低下、眼瞼下垂、立毛がみられた
中枢神経系	自発運動への影響	マウス	経口	300mg/kgで低下がみられた
	協調運動への影響	マウス	経口	影響なし
	痛覚への影響			
	麻酔への影響			
	誘発痙攣への影響			
	体温への影響			
	脳波への影響	ウサギ	静注	
循環器系	呼吸、血圧、心拍数、心電図への影響	ウサギ	静注	1mg/kgで心拍数の減少がみられた 呼吸、血圧、心電図への影響なし
	摘出心への影響	ウサギ	*in vitro*	10^{-4}g/mLで心拍数、収縮力、冠血管還流量の低下がみられた
	摘出心房への影響			10^{-4}g/mLで拍動数の減少がみられた
平滑筋	摘出気管への影響	モルモット	*in vitro*	影響なし
	摘出回腸への影響			10^{-5}g/mL以上でアセチルコリン収縮、10^{-4}g/mLでヒスタミン収縮の軽度抑制がみられた
	摘出大動脈への影響			影響なし
	摘出輸精管への影響			
	摘出子宮への影響	ラット		10^{-5}g/mL以上で軽度の収縮抑制がみられた
消化器系	胃液分泌への影響	モルモット	経口	影響なし
	消化管輸送能への影響			
腎機能	利尿作用	ラット	経口	影響なし
血液系	出血時間及び血液凝固時間	ウサギ	経口	影響なし
	溶血試験		*in vitro*	10^{-4}g/mLで対照群を上回る溶血がみられた
末梢神経系	横隔膜神経筋への影響	ラット	*in vitro*	影響なし
	瞳孔径への影響	マウス	経口	影響なし

投与量
経口：0、30、100、300mg/kg　静注：0、0.5、1、5mg/kg　*in vitro*：0、10^{-6}、10^{-5}、10^{-4}g/mL

参考：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HP-β-CD)の溶血試験

日本白色種ウサギの血液に、HP-β-CDを0、10、100、1000μg/mLの処理濃度で作用させた結果、1000μg/mLの処理濃度まで溶血性を示さなかった。

さらに、ヒト血液を用いてHP-β-CDの溶血性を検討した結果、溶血を示さない濃度は9.0mg/mL、50%溶血性を示す濃度は75.0mg/mLであった。

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験[33),34),93),97)～102)]

(1)単回投与毒性試験

動物種 系統	投与 経路	投与量(mg/kg) ITCZ/HP-β-CD	性別 (動物数/群)	概略の致死量(mg/kg) ITCZ/HP-β-CD	一般状態等
マウス Swiss系	経口	100/2500 0/2500	各群 雄5 雌5	＞100/2500	軟便 軟便、下痢
ラット Wistar系	経口	100/2500 0/2500	各群 雄5 雌5	＞100/2500	下痢 下痢
イヌ ビーグル	経口	100/2500	雄2 雌2	＞100/2500	下痢、舌なめずり、嘔吐

参考：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HP-β-CD)

HP-β-CD5000mg/kgをマウス、ラット及びイヌにそれぞれ経口投与した結果、すべての動物種で死亡例は認められなかった。一般状態観察においてマウス及びラットでは下痢又は軟便が、イヌでは舌なめずり、下痢又は軟便、並びに嘔吐が認められたが、マウス及びラットでは投与翌日に、イヌでは投与2日以内に回復した。従って、マウス、ラット及びイヌにおけるHP-β-CDの概略の致死量は、すべて5000mg/kgを超えることが示された。

(2)反復投与毒性試験

動物種 系統	投与経路 投与期間	投与量(mg/kg/日) ITCZ/HP-β-CD	性別 (動物数/群)	無毒性量(mg/kg/日) ITCZ/HP-β-CD	主な所見
ラット Wistar系	経口 3ヵ月	5/1000 20/2000 80/4000 0/4000	各群 雄20 雌20	＜5/1000	≧5/1000：血清コレステロール、リン脂質上昇≧20/2000：束状帯及び網状帯の腫脹ならびに球状帯の菲薄化を伴う副腎重量の増加、血清AST及びALT上昇、卵巣明間質腺組織、肺の泡沫細胞ならびに腸間膜リンパ節の組織球増加80/4000：卵巣重量増加、肝クッパー細胞増加、小葉中心性肝細胞腫脹及び肝細胞のアポトーシス
ラット Wistar系	経口 6ヵ月	5/200 20/800 0/800	各群 雄20 雌20	5/200	≧5/200：血清コレステロール、リン脂質上昇≧20/800：束状帯及び網状帯の腫脹ならびに球状帯の菲薄化を伴う副腎重量の増加、血清AST及びALT上昇、肺の泡沫細胞 0/800(雄)：腎盂上皮細胞の腫脹 20/800(雄)：膀胱上皮細胞の腫脹
イヌ ビーグル	経口 3ヵ月	5/300 10/400 20/500 0/500	各群 雄4 雌4	5/300	≧10/400：体重増加抑制、血清ALT上昇及びアルブミン低下、肺の点状斑 20/500：ALP上昇、副腎重量増加、肺の泡沫細胞 20/500、0/500：肺の暗色化、白色化
イヌ ビーグル	経口 12ヵ月	5/200 20/800 0/800	各群 雄4 雌4	5/200	20/800：体重増加抑制、副腎重量増加、副腎束状帯及び網状帯の腫脹及び空胞変性、ALT及びALP上昇、アルブミン低下、単核食細胞系の活性化(肺のマクロファージ巣、リンパ節のstarry sky像)

参考：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HP-β-CD)

HP-β-CDをラットに500、2000及び5000mg/kg/日で12ヵ月間反復投与した結果、500mg/kg/日以上の群で腎皮質尿細管の空胞変性、ならびに膀胱上皮細胞の腫脹及び空胞変性が、2000mg/kg/日以上で体重増加抑制、血清中AST及びALTの上昇、小葉中心性の肝細胞腫脹、膵外分泌腺過形成(雄)、血清中脂質低下、肝細胞の単細胞壊死(雌)、肺の泡沫細胞(雄)が認められ、無毒性量は雌雄とも500mg/kg/日と判断された。

HP-β-CDをイヌに500、1000及び2000mg/kg/日で12ヵ月間反復投与した結果、500mg/kg/日以上の群で腎盂上皮細胞及び膀胱上皮細胞の腫脹が、2000mg/kg/日群で軟便が認められ、無毒性量は1000mg/kg/日と判断された。

2. 毒　性　試　験
（つづき）

(3)生殖発生毒性試験

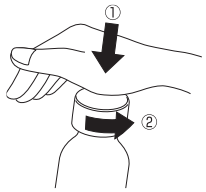
	動物種 系統	投与経路 投与期間	ITCZ (mg/kg/日)	性別 (動物数/群)	無毒性量(mg/kg/日)	主な毒性 (mg/kg/日)
妊娠前及び妊娠初期投与試験	ラット Wistar系	経口 雄:交配前60日～交配終了 雌:交配開始14日前～妊娠8日	0、10、40、160 (PEG400で溶解)	各群 雄24 雌24	F_0一般毒性(雌雄)：10 F_0生殖能(雌雄)：40 F_1胎児：40	160：受精率低下、吸収胚数増加、胎児の低体重
胎児の器官形成期投与試験	ラット Wistar系	経口 妊娠8～18日	0、10、40、160 (PEG400で溶解)	各群 雌 36	F_0一般毒性：40 F_0生殖能：≧160 F_1胎児：40	160：吸収胚数増加、生存胎児数減少、胎児体重減少 催奇形性有
	ウサギ NZW	経口 妊娠6～18日	0、25、50、100 (カプセル剤)	各群 雌15	F_0一般毒性：25 F_0生殖能：≧100 F_1胎児：≧100	母動物の一般毒性、生殖能、胎児に対する影響は認められなかった
	マウス CD-1系	経口 妊娠6～16日	0、40、80、160 (PEG400で溶解)	各群 雌 30	F_0一般毒性：≧160 F_0生殖能：≧160 F_1胎児：40	160：母動物の食餌量の減少、体重増加抑制 160：出生児の体重減少、生存数減少、吸収胚数増加 ≧80：催奇形性(主に脳ヘルニア)が認められた
周産期及び授乳期投与試験	ラット Wistar系	経口 妊娠18日～授乳期3週間	0、5、20、80 (PEG400で溶解)	各群 雌 24	F_0一般毒性：20 F_0生殖能：≧80 F_1身体発育：20 F_1生殖能：≧80 F_2胎児：≧80	80：出生児の体重増加抑制

参考：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HP-β-CD)

	動物種 系統	投与経路 投与期間	ITCZ (mg/kg/日)	性別 (動物数/群)	無毒性量(mg/kg/日)	主な毒性 (mg/kg/日)
妊娠前及び妊娠初期投与試験	ラット Wistar系	経口 雄:交配開始74日前～交配終了 雌:交配開始14日前～妊娠8日	0、500、2000、5000	各群 雄24 雌24	F_0一般毒性(雌雄)：500 F_0生殖能(雌雄)：≧5000 F_1胎児：≧5000	≧500(雄)及び≧2000(雌)：軟便 5000(雄)：体重増加抑制 5000：胎児重量増加
胎児の器官形成期投与試験	ラット SD系	経口 妊娠6～16日	0、500、2000、5000	各群 雌 22	F_0一般毒性：≧5000 F_0生殖能：≧5000 F_1胎児：≧5000	母動物の一般毒性、生殖能、胎児に対する影響は認められなかった
	ウサギ Albino	経口 妊娠6～18日	0、250、500、1000	各群 雌 15	F_0一般毒性：250 F_0生殖能：500 F_1胎児：≧1000	≧500：母動物の体重減少
周産期及び授乳期投与試験	ラット Wistar系	経口 妊娠16日～分娩後20日	0、500、2000、5000	各群 雌 24	F_0一般毒性：500 F_0生殖能：500 F_1出生児：≧5000	≧2000(母動物)：軟便 5000(母動物)：分娩後の体重の低値、妊娠中の摂餌量の軽度減少 ≧2000(出生児)：生存率の軽度減少、体重増加抑制

2. 毒　性　試　験 （つづき）	(4) その他の特殊毒性 1) 抗原性試験 モルモットを用いたイトラコナゾール（ITCZ）の経口投与による能動的全身性アナフィラキシー試験、受動的皮膚アナフィラキシー試験及び能動的皮膚反応試験はいずれも陰性であった。 2) 遺伝毒性試験 ITCZは、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、雌雄ラットを用いた小核試験において遺伝毒性を示さなかった。 また、雌雄マウスを用いた小核試験において、HP-β-CDは染色体異常誘発能及び骨髄毒性を示さなかった。 3) がん原性試験 ラットのITCZ/HP-β-CD 5/200、20/800（69週目 10/400）、40/1600（36週目 30/1200、69週目 20/800）mg/kg/日投与（24ヵ月間）において腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。 ラットのHP-β-CD 5000mg/kg/日投与（25ヵ月間）において大腸腫瘍の発生率増加が認められたが、大量のHP-β-CDを長期経口投与したことで生じた所見と考えられた。 500mg/kg/日（雄）、200mg/kg/日（雌）において膵外分泌腺腫瘍の発生率増加が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製　　剤：イトリゾール®内用液1%　処方箋医薬品※ ※注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：イトラコナゾール、劇薬
2. 有効期限又は使用期限	有効期間：2年
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取り扱い上の注意点	(1)薬局での取り扱いについて 該当なし (2)薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等) 本剤は個々の患者の投与期間に基づいた必要量を交付し、計量カップを用い、正確に本剤1回服用量を量り取って服用するよう患者に指導すること。また、飲み忘れ等による服薬期間後の残薬については、服用しないよう指導すること。 使用方法： キャップ(蓋)を押しながら、左に回して、キャップを外します。(注：キャップを回す際に「カチッカチッ」と音がする場合、キャップは外れていません。)  小児の手の届かない所に保管すること。
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	140mL[1瓶]
7. 容器の材質	瓶：褐色ガラス瓶　キャップ：ポリプロピレン、ポリエチレン　計量カップ：ポリプロピレン
8. 同一成分・同効薬	同一成分：イトリゾール®カプセル50 同効薬：フルコナゾール、クロトリマゾール、ミコナゾール、アムホテリシンB 等
9. 国際誕生年月日	1988年4月
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	輸入承認年月日：2006年7月26日 承認番号：21800AMY10109000
11. 薬価基準収載年月日	2006年9月15日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	2011年9月26日（効能又は効果追加、用法及び用量変更追加年月日） 内容： 効能又は効果 ○ 真菌感染症 ［適応菌種］ アスペルギルス属、クリプトコックス属、ブラストミセス属、ヒストプラスマ属 ［適 応 症］ 真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、ブラストミセス症、ヒストプラスマ症 ○ 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 ○ 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 用法及び用量 〈真菌感染症〉 ●真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、ブラストミセス症、ヒストプラスマ症 通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。 〈真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症〉 通常、成人には、イトラコナゾール注射剤からの切り替え投与として、20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。 〈好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉 通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。 2022年4月1日「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」の効能又は効果を削除
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	1. 口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症 再審査結果公表年月日：2012年6月29日 再審査結果：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。 2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 再審査結果公表年月日：2017年6月29日 再審査結果：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。 3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 再審査結果公表年月日：2017年6月29日 再審査結果：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。 注）真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外
14. 再審査期間	1. 口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症 2010年7月満了（4年） 2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 2012年10月満了（イトリゾール®注1%の残余期間） 3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 2015年9月満了（4年） 注）真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。
16. 各種コード	販売名：イトリゾール®内用液1% HOT（9桁）番号：117652001 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：6290004S1028 レセプト電算コード：620004349
17. 保険給付上の注意	該当しない

XI. 文献

1. 引　用　文　献

1) Harousseau, J. L., et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 2000, 44, 1887-1893 (PMID：10858349) (J035177)
2) Glasmacher, A., et al.：Mycoses, 1999, 42, 591-600(PMID：10680434) (J043710)
3) 社内資料：イトラコナゾール内用液の国内第Ⅲ相試験(2011年9月26日承認、CTD2.7.6.1) (J900591)
4) Menichetti, F., et al.：Clin. Infect. Dis., 1999, 28, 250-255(PMID：10064240) (J035778)
5) 山口　英世, 他：日本化学療法学会雑誌, 2006, 54(Suppl.1), 18-31 (J058082)
6) Wilcox, C. M., et al.：J. Infect. Dis. 1997, 176, 227-232(PMID：9207371) (J045979)
7) 丁　宗鉄, 他：日本化学療法学会雑誌, 2006, 54(Suppl.1), 6-17 (J058081)
8) 社内資料：イトラコナゾール内用液の国内第Ⅰ相試験(2006年7月26日承認、CTD2.7.2.2) (J900029)
9) Vanden Bossche, H., et al.：Mycoses, 1989, 32(Suppl.1), 35-52(PMID：2561184) (J009761)
10) Vanden Bossche, H., et al.：Br. J. Clin. Pract. 44(Suppl.71)：41, 1990 (PMID：2091733) (J009819)
11) 社内資料：Odds, F. C.：イトラコナゾールの抗真菌活性(*in vitro*) (J900148)
12) 平谷　民雄, 他：Jpn. J. Antibiotics, 1991, 44, 581-587 (J008279)
13) Tawara, S., et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 44：57, 2000 (PMID：10602723) (J043452)
14) 須藤　貴子, 他：日本化学療法学会雑誌, 45：115, 1997 (J005653)
15) Uchida, K., et al.：Microbiol. Immunol., 2006, 50, 679-685(PMID：16985289) (J057373)
16) Van Cutsem, J.：Mycoses, 1989, 32(Suppl. 1), 14-34(PMID：2561183) (J009822)
17) Ishibashi, H., et al.：J. Antimicrob. Chemother., 2007, 59, 317-320 (PMID：16985289) (J058346)
18) 社内資料：イトラコナゾール内用液単独投与における薬物動態の検討 (2011年9月26日承認、CTD2.7.2.3.2) (J900590)
19) 社内資料：Levron, J. C., et al.：イトラコナゾール内用液とプロトンポンプ阻害剤併用時の薬物動態 (J900032)
20) Barone, J., et al.：Pharmacotherapy, 18：295, 1998(PMID：9545149) (J048084)
21) 社内資料：イトラコナゾールの蛋白結合率の検討 (2006年7月26日承認、CTD2.6.4.4) (J030458)
22) 社内資料：Meuldermans, W., et al.：イトラコナゾールのラットにおける腸肝循環試験 (J900034)
23) 社内資料：Michiels, M., et al.：イトラコナゾール単回投与時のラットにおける胎児への移行性 (J900035)
24) 社内資料：イトラコナゾールのヒト乳汁中への排泄(2006年7月26日承認、CTD2.6.4.6) (J900036)
25) Heykants, J., et al.：Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents, R. A. Fromtling(Ed.), J. R. Prous Science Publishers, S. A., 1987, 223-249 (J030393)
26) 社内資料：Monbaliu, J., et al.：イトラコナゾールの組織内濃度 (J900037)
27) 社内資料：Meuldermans, W., et al.：イトラコナゾールの代謝経路 (ヒト、イヌ、ラット) (J900038)
28) 三上　襄, 他：Chemotherapy, 1994, 42, 290-296 (J005327)
29) Boelaert J., et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 32(10)：1595, 1988 (PMID：2847635) (J009816)
30) Heykants, J., et al.：Mycoses, 32(Suppl.1)：67, 1989(PMID：2561187) (J009817)
31) El-Harith, E. A., et al.：Fd. Cosmet. Toxicol. 14：115, 1976(PMID：1270032) (J051595)
32) Wyatt, G.M., et al.：Br. J. Nutr., 60：197, 1988(PMID：3058200) (J051594)
33) 社内資料：イトラコナゾールの催奇形性試験(ラット)(2006年7月26日承認、CTD2.6.6.6) (J900041)
34) 社内資料：イトラコナゾールの催奇形性試験(マウス) (J900043)
35) Bar-Oz, B., et al.：Am. J. Obstet. Gynecol., 183：617, 2000(PMID：10992182) (J032001)
36) Cruccu, V., et al.：Clin. Ter., 1995, 146, 383-389 (PMID：7796571) (J034104)
37) Kaukonen, K. M., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 1997, 62, 510-517 (PMID：9390107) (J030400)
38) Gopaul, V. S., et al.：Drug Metab. Rev., 2004, 36(Suppl.1), 208 (J053107)
39) Varhe, A., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 1994, 56, 601-607(PMID：7995001) (J030115)

1. 引　用　文　献 （つづき）	40）Horn, M.：Arch. Dermatol., 1996, 132, 1254（PMID：8859048）（J030053） 41）Heinig, R., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 1999, 55, 57-60（PMID：10206086）（J053037） 42）Cook, C. S., et al.：Xenobiotica, 2004, 34, 215-228（PMID：15204695）（J063267） 43）Muirhead, G. J., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 2000, 50, 99-107（PMID：10930961）（J066015） 44）Tapaninen, T., et al.：J. Clin. Pharmacol., 2011, 51, 359-367（PMID：20400651）（J083046） 45）Desta, Z., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 285：428, 1998（PMID：9580580）（J030411） 46）Neuvonen, P. J., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 63：332, 1998（PMID：9542477）（J030118） 47）長嶋　悟, 他：臨床薬理, 36（Suppl.）：S272, 2005（J051714） 48）Kantola, T., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 1998, 64, 58-65（PMID：9695720）（J030119） 49）Boehme, A., et al.：Ann. Hematol., 71：311, 1995（PMID：8534764）（J048162） 50）Linthoudt, H., et al.：J. Heart Lung Transplant., 1996, 15, 1165（PMID：8956126）（J030409） 51）Varis, T., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 2000, 68, 487-494（PMID：11103751）（J034106） 52）Raaska,K., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 2002, 72, 362-369（PMID：12386638）（J035599） 53）Olkkola, K., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 1994, 55, 481-485（PMID：8181191）（J030114） 54）Yasui, N., et al.：Psychopharmacology, 1998, 139, 269-273（PMID：9784084）（J030419） 55）Kubo, M., et al.：Drug Metab. Pharmacokinet., 2005, 20, 55-64（PMID：15770075）（J050087） 56）Masui, T., et al.：Ther. Drug Monit., 2006, 28, 73-75（PMID：16418697）（J052504） 57）Furlan, V., et al.：Pharm. Hosp. Fr., 1997, 4-16（J030392） 58）Royer, I., et al.：Cancer Res., 1996, 56, 58-65（PMID：8548776）（J030398） 59）Saari, T. I., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 2010, 66, 387-397（PMID：20076952）（J078595） 60）Wacher, V. J., et al.：7th North American ISSX Meeting, 1996, 10, 351（J007885） 61）Ohno, T., et al.：J. Clin. Pharmacol., 2008, 48, 330-334（PMID：18218784）（J066222） 62）Yeh, J., et al.：Br. Med. J., 1990, 301, 669（PMID：2171705）（J030084） 63）Tailor, S., et al.：Arch. Dermatol., 1996, 132, 350-352（PMID：8607648）（J030052） 64）Neuvonen, P., et al.：J. Am. Acad. Dermatol., 1995, 33, 134-135（PMID：7601933）（J030211） 65）Kroemer, H. K., et al.：Arch. Pharmacol., 1993, 348, 332-337（PMID：8232610）（J007884） 66）Sachs, M., et al.：Clin. Infect. Dis., 1993, 16, 400-403（PMID：8384010）（J030106） 67）Buggia, I., et al.：Anticancer Res., 1996, 16, 2083-2088（PMID：8712747）（J057794） 68）Hardin, T. C., et al.：Pharmacother., 1997, 17, 195（J030418） 69）Sriwiriyajan, S., et al.：Biopharm. Drug Dispos., 2011, 32, 168-174 （PMID：21360715）（J088717） 70）Bonay, M., et al.：Drug Safety, 1993, 9, 309-311（PMID：8260123）（J030135） 71）Spina, E., et al.：Ther. Drug Monit., 1997, 19, 535-538（PMID：9357097）（J008084） 72）Pilheu, J. A., et al.：Medicina, 1989, 49, 43-47（PMID：2698437）（J008109） 73）Jaruratanasirikul, S., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 2007, 63, 451-456 （PMID：17342480）（J060636） 74）Hynninen, V. V., et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 2009, 53, 587-592 （PMID：19015346）（J072456） 75）Kivistö, K. T., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 46：49, 1998（PMID：9690949）（J030068） 76）Lebrun-Vignes, B., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 51：443, 2001 （PMID：11422002）（J031951） 77）イトラコナゾールとブロチゾラムの薬物相互作用（日本ベーリンガーインゲル ハイム株式会社 社内資料）（J010337） 78）Yasui, N., et al.：J. Clin. Psychopharmacol., 19：149, 1999（PMID：10211916）（J087156） 79）Trenk, D., et al.：Lancet, 2：1335, 1987（PMID：2890938）（J030284） 80）De Laurenzi, A.：Clin. Transpl., 321, 1989（PMID：2562143）（J030123） 81）平島　定, 他：シクロスポリン研究会抄録, 1994（J006641） 82）社内資料：アパルタミドの健康成人を対象とした薬物相互作用試験（PCR1012）（J901231） 83）社内資料：アパルタミドの生理学的薬物動態モデルシミュレーション（FK10644）（J901224） 84）Mercadante, S., et al.：J. Pain Symptom. Manage., 24：284, 2002 （PMID：12458106）（J036198） 85）Gillen, M., et al.：J. Clin. Pharmacol., 38：867, 1998（J034108） 86）日比野　純子, 他：日本薬学会第115年会抄録, 1995（J010200） 87）Bertz, R., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 63：230, 1998（J030417） 88）社内資料：Van der Geest, R., et al.：イトラコナゾールとエリスロマイシンの 薬物相互作用（J900039）

1. 引　用　文　献 （つづき）	89）Blomley, M., et al.：Lancet, 336：1255, 1990（PMID：1978097）（J030285） 90）Drayton, J., et al.：Clin. Infect. Dis., 18：266, 1994（PMID：8161649）（J030108） 91）Ducharme, M. P., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 58：617, 1995（PMID：8529326）（J030399） 92）Boogaerts, M. A., et al.：Mycoses, 32（Suppl.1）：103, 1989（PMID：2561181）（J030305） 93）社内資料：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンのがん原性試験 （2006年7月26日承認、CTD2.6.6.8）（J900044） 94）社内資料：木村　裕則, 他：イトラコナゾールの一般薬理試験（J030656） 95）社内資料：清水　雅良, 他：イトラコナゾール/ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの一般薬理試験（J900125） 96）Frömming K. H., et al.：Pharmacokinetics and toxicology of cyclodextrins. Cyclodextrins in pharmacy. Dordrccht: Kluwer academic publishers：41, 1993（J061634） 97）社内資料：Megens, A., et al.：イトラコナゾール/ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの単回投与毒性試験（J900046） 98）社内資料：Verstraeten, A., et al.：イトラコナゾール/ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの反復投与毒性試験（J900047） 99）Van Cauteren, H., et al.：基礎と臨床, 25：381, 1991（J008275） 100）社内資料：竹本　稔, 他：イトラコナゾールの抗原性試験（J900048） 101）社内資料：Vanparys, P., et al.：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの遺伝毒性試験（J900049） 102）社内資料：Borghys, H., et al.：イトラコナゾール/ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンのがん原性試験（J900050） 103）社内資料：イトリゾール内用液1%「使用上の注意」の解説（J9X0851） 104）社内資料：イトリゾール®内用液1%（140mL瓶包装品）の製剤の安定性（J901477） 105）Ji T, et al. Evaluation of drug-drug interactions of pemigatinib in healthy participants. Eur J Clin Pharmacol. 2021;77:1887-1897.（PMID：34282472）（J113770） 106）Menes-Lorente G, et al. In vitro and clinical investigations to determine the drug-drug interaction potential of entrectinib, a small molecule inhibitor of neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK). Invest New Drugs. 2022;40:68-80.（PMID：34417912）（J113771）
2. その他の 参考文献	該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

イトラコナゾールは1987年8月にメキシコで初めて承認され、世界95ヵ国で承認されている（2020年5月現在）。
なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果
○ 真菌感染症
［適応菌種］
アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、ブラストミセス属、ヒストプラスマ属
［適 応 症］
真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、ブラストミセス症、ヒストプラスマ症
○ 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

用法及び用量
〈真菌感染症〉
●真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、ブラストミセス症、ヒストプラスマ症
通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。
●口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症
通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。
〈好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉
通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。

最新の米国、英国の承認情報は以下をご確認ください。（2024年2月7日アクセス）
米国：https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020657
英国：https://www.medicines.org.uk/emc/product/1522/smpc

国名	米国
販売名	SPORANOX ORAL SOLUTION
剤形・含量	内用液・10mg/mL
承認年月	1997年2月
効能又は効果	SPORANOX (itraconazole) Oral Solution is indicated for the treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis.
用法及び用量	**Treatment of Oropharyngeal and Esophageal Candidiasis:** The solution should be vigorously swished in the mouth (10 mL at a time) for several seconds and swallowed. The recommended dosage of SPORANOX (itraconazole) Oral Solution for oropharyngeal candidiasis is 200 mg (20 mL) daily for 1 to 2 weeks. Clinical signs and symptoms of oropharyngeal candidiasis generally resolve within several days. For patients with oropharyngeal candidiasis unresponsive/refractory to treatment with fluconazole tablets, the recommended dose is 100 mg (10 mL) b.i.d. For patients responding to therapy, clinical response will be seen in 2 to 4 weeks. Patients may be expected to relapse shortly after discontinuing therapy. Limited data on the safety of long-term use (>6 months) of SPORANOX Oral Solution are available at this time. The recommended dosage of SPORANOX Oral Solution for esophageal candidiasis is 100 mg (10 mL) daily for a minimum treatment of three weeks. Treatment should continue for 2 weeks following resolution of symptoms. Doses up to 200 mg (20 mL) per day may be used based on medical judgment of the patient's response to therapy. SPORANOX Oral Solution and SPORANOX Capsules should not be used interchangeably. Patients should be instructed to take SPORANOX Oral Solution without food, if possible. Only SPORANOX Oral Solution has been demonstrated effective for oral and/or esophageal candidiasis.

2024年2月時点

1. 主な外国での発売状況（つづき）

国名	英国
販売名	SPORANOX 10 mg/mL Oral Solution.
剤形・含量	内用液・10mg/mL
承認年月	1996年4月
効能又は効果	SPORANOX Oral Solution is indicated: － for the treatment of oral and/or oesophageal candidosis in HIV-positive or other immunocompromised patients. － as prophylaxis of deep fungal infections anticipated to be susceptible to itraconazole, when standard therapy is considered inappropriate, in patients with haematological malignancy or undergoing bone marrow transplant, and who are expected to become neutropenic (i.e. < 500 cells/μL). At present, there are insufficient clinical efficacy data in the prevention of aspergillosis. Consideration should be given to national and/or local guidance regarding the appropriate use of antifungal agents.
用法及び用量	For optimal absorption, SPORANOX Oral Solution should be taken without food (patients are advised to refrain from eating for at least 1 hour after intake). For the treatment of oral and/or oesophageal candidosis, the liquid should be swished around the oral cavity (approx.20 seconds) and swallowed. There should be no rinsing after swallowing. － Treatment of oral and/or oesophageal candidosis: 200 mg (2 measuring cups) per day in two intakes, or alternatively in one intake, for 1 week. If there is no response after 1 week, treatment should be continued for another week. － Treatment of fluconazole resistant oral and/or oesophageal candidosis: 100 to 200 mg (1-2 measuring cups) twice daily for 2 weeks. If there is no response after 2 weeks, treatment should be continued for another 2 weeks. The 400 mg daily dose should not be used for longer than 14 days if there are no signs of improvement. － Prophylaxis of fungal infections: 5 mg/kg per day administered in two intakes. In clinical trials, prophylaxis treatment was started immediately prior to the cytostatic treatment and generally one week before transplant procedure. Almost all proven deep fungal infections occurred in patients reaching neutrophil counts below 100 cells/μL. Treatment was continued until recovery of neutrophils (i.e. > 1000 cells/μL). Pharmacokinetic parameters from clinical studies in neutropenic patients demonstrate considerable intersubject variation. Blood level monitoring should be considered particularly in the presence of gastrointestinal damage, diarrhoea and during prolonged courses of SPORANOX Oral Solution.

2024年2月時点

2. 海外における臨床支援情報	(1)妊婦に関する海外情報 日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。 9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット[33]、マウス[34])で催奇形性が報告されている。[2.5参照] 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで母乳中へ移行することが報告されている[24]。 ＜米国の添付文書(2024年2月時点)＞ **Pregnancy: Teratogenic Effects:** Itraconazole was found to cause a dose-related increase in maternal toxicity, embryotoxicity, and teratogenicity in rats at dosage levels of approximately 40-160 mg/kg/day (1-4 times the MRHD based on body surface area comparisons), and in mice at dosage levels of approximately 80 mg/kg/day (1 time the MRHD based on body surface area comparisons). Itraconazole has been shown to cross the placenta in a rat model. In rats, the teratogenicity consisted of major skeletal defects; in mice, it consisted of encephaloceles and/or macroglossia. SPORANOX Oral Solution contains the excipient hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD). HP-β-CD has no direct embryotoxic and no teratogenic effect. There are no studies in pregnant women. SPORANOX should be used in pregnancy only if the benefit outweighs the potential risk. Highly effective contraception should be continued throughout SPORANOX therapy and for 2 months following the end of treatment. During post-marketing experience, cases of congenital abnormalities have been reported. **Nursing Mothers:** Itraconazole is excreted in human milk; therefore, the expected benefits of SPORANOX therapy for the mother should be weighed against the potential risk from exposure of itraconazole to the infant. The U.S. Public Health Service Centers for Disease Control and Prevention advises HIV-infected women not to breast-feed to avoid potential transmission of HIV to uninfected infants. ＜オーストラリア分類(The Australian categories for prescribing medicines in pregnancy)＞ Category B3：(2024年2月時点) Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

2. 海外における臨床支援情報（つづき）	(2)小児等への投与に関する情報 日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び英国の添付文書の記載とは異なる。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

	記載内容
米国の添付文書（2024年2月時点）	The efficacy and safety of SPORANOX have not been established in pediatric patients. The long-term effects of itraconazole on bone growth in children are unknown. In three toxicology studies using rats, itraconazole induced bone defects at dosage levels as low as 20 mg/kg/day (0.5 times the MRHD of 400 mg based on body surface area comparisons). The induced defects included reduced bone plate activity, thinning of the zona compacta of the large bones, and increased bone fragility. At a dosage level of 80 mg/kg/day (2 times the MRHD based on body surface area comparisons) over 1 year or 160 mg/kg/day (4 times the MRHD based on body surface area comparisons) for 6 months, itraconazole induced small tooth pulp with hypocellular appearance in some rats.
英国の添付文書（2024年2月時点）	Clinical data on the use of SPORANOX Oral Solution in paediatric patients are limited. The use of SPORANOX Oral Solution in paediatric patients is not recommended unless it is determined that the potential benefit outweighs the potential risks. Prophylaxis of fungal infections: there are no efficacy data available in neutropenic children. Limited safety experience is available with a dose of 5 mg/kg per day administered in two intakes.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	(1)粉砕 該当しない (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 該当資料なし
2. その他の関連資料	・容器の開け方や飲み方の説明書「イトリゾール®内用液1%の使用方法」 ・服薬説明書(服用指導箋)「イトリゾール®カプセル・内用液を服用される患者さんへ」 https://www.janssenpro.jp/product/itz/itz-os (2024年2月7日アクセス)

ⓒ Janssen Pharmaceutical K.K. 2010-2024