

貯法：室温保存
有効期間：2年経口抗真菌剤
イトラコナゾール内用液処方箋医薬品^注

イトラコナゾール内用液1%「VTRS」

ITRACONAZOLE Oral Solution

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23000AMX00353
販売開始	2018年6月

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、ペプリジル、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シミル、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、プロナンセリン、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、スポレキサント、イブチニブ、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、ボクロスポリン、イサブコナゾニウム硫酸塩、アリスキレン、ダビガトラン、リバーロキサパンを投与中の患者 [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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イトラコナゾール内用液1%「VTRS」
容量	140mL
有効成分	1 瓶中 日局 イトラコナゾール 1.4g
添加剤	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、D-ソルビトール液、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム水和物、香料、塩酸、pH調節剤

3.2 製剤の性状

性状	黄色～微褐色澄明の液で、チェリー様のおいを有する
pH	1.4～2.0

4. 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、プラストミセス属、ヒストプラズマ属

[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、プラストミセス症、ヒストプラズマ症

○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 $500/\text{mm}^3$ 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。

6. 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、プラストミセス症、ヒストプラズマ症

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 プラストミセス症、ヒストプラズマ症 プラストミセス症及びヒストプラズ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 $1,000/\text{mm}^3$ 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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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。

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]

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¹⁾、マウス) 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²⁾。

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。

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。

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]

**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 キニジン ^{3,4)} ペプリジル ⁵⁾ ペプリコール [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 ⁶⁾ 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 ⁷⁾ リボバス [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 メドキシミル レザルタス配合錠 ニソルジピン ⁸⁾ [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 バルタンM [2.1参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管収縮等の副作用が発現するおそれがある。	
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。	
エプレレノン ⁹⁾ 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 ¹⁰⁾ 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 イムブルピカ [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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チカグレロロ ブリリント [2.1参照]	チカグレロロ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。	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。
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 ラツータ [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。	
ボクロスポリン ルプキネス [2.1参照]	ボクロスポリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
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 ¹¹⁾ 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。	
ダビガトラン ブラザキサ [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増強されると考えられる。

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 ¹²⁾	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 ¹³⁾ ビンプラスチン等	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 ¹⁴⁾ デキサメタゾン ¹⁵⁾ ブデソニド ¹⁶⁾	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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム ¹⁷⁾ プロチゾラム アルプラゾラム ¹⁸⁾	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 ¹⁹⁾ ペロスピロン ²⁰⁾ 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		
抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル水和物 ²¹⁾ 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 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） パノピノスタット ボナチニブ ルキソチニブ アバルタミド トレチノイン（カプセル） ベミガチニブ 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 ₀₋₂₄ 及びC _{max} は単独投与と比べそれぞれ57%及び33%増加した。	
オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル オキシコドン ²²⁾ メサドン	・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）。	
*** アプレンドルフィン セレギリン ガランタミン トルバプタン エレクトリプタン 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 ²³⁾ 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 ジェノゲスト	・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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
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 ²⁴⁾ [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ため、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。	
ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤 ニフェジピン ²⁵⁾ ニルバジピン フェロジピン ²⁶⁾ 等 ベラパミル ²⁷⁾	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。

**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
アビキサバン	アビキサバンの血中濃度を上昇させることがある。必要に応じてアビ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、アビ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。
タラゾパリブ	タラゾパリブの副作用が増強されるおそれがあるため、本剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のP糖蛋白阻害作用により、タラゾパリブの血中濃度が上昇する可能性がある。
ジゴキシン ²⁸⁾ ブスルファン ²⁹⁾	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
ロベラミド	ロベラミドの血中濃度が上昇することがある。必要に応じてロベ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、ロベ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 ³⁰⁾ リトナビル ホスアンブレナビル/リト ナビル エリスロマイシン シプロフロキサシン ³¹⁾	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・コピシ 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・コピシ スタット・エムトリシタビ ン・テノホビル ジンプロ キシルフマル酸塩	本剤、エルビテグラビル及びコピ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。	本剤及びコピシスタットの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・コピシスタット	本剤、ダルナビル又はコピ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・コピ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ピシスタットの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・コピシスタット・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、コピ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・コピシスタット・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、コピ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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン ^{32,33)} エトラピリン 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 ³⁴⁾ フェノバルビタール エファビレンツ ネビラピン ³⁵⁾ [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 ³⁶⁾	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。
* * リオシグアント	リオシグアントの血中濃度を上昇させるおそれがある(リオシグアントとケトコナゾールの併用により、リオシグアントのAUC及びC _{max} がそれぞれ150%及び46%増加、また、消失半減期が延長したとの報告がある)。本剤との併用が必要な場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてリオシグアントの減量を考慮すること。	本剤のCYP1A1及びCYP3A4阻害作用により、リオシグアントのクリアランスが低下することが考えられる。

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。

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]

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

	5%以上	5%未満	頻度不明
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、尿管柱
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

13. 過量投与

本剤は血液透析によって除去できない。

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。

15. その他の注意

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³⁷⁾。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³⁸⁾。[7.4参照]

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、膀胱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、膀胱腫瘍はラットのみにて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³⁹⁾。

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ヵ月の休業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]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性を対象に、イトラコナゾール内用液をイトラコナゾールとして100及び200mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中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の薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁰⁾。

健康成人男性にイトラコナゾール内用液を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

用量	対象	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
100mg (n=6)	未変化体	309.9±43.8	1.8±0.4	2,842.7±703.3	24.1±9.6
	主活性代謝物	539.5±67.5	2.5±0.8	7,055.1±1,718.2	7.7±1.8
200mg (n=6)	未変化体	688.3±163.8	2.2±0.4	7,914.3±1,874.7	26.3±5.2
	主活性代謝物	1,002.3±203.1	3.0±1.1	19,073.7±3,732.6	8.3±1.4

16.1.2 反復投与

(1) 健康成人男性を対象に、イトラコナゾール内用液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たとき、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C_{max}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→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⁴¹⁾。

健康成人男性にイトラコナゾール内用液を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

用量	対象	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (0→24) (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
100mg (n=7)	未変化体	1日目	296.5±67.8	1.7±0.5	2,004.9±456.0	-
		最終日	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	-
		最終日	1,298.1±186.1	3.6±0.5	25,998.9±4,665.1	19.0±8.2
200mg (n=7)	未変化体	1日目	738.0±174.4	1.7±0.8	4,932.0±1,069.3	-
		最終日	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	-
		最終日	2,851.7±692.6	3.0±1.0	59,652.5±14,939.6	37.6±12.1

(2) 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)})を対象にイトラコナゾール内用液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)は日本人患者にイトラコナゾール内用液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イトラコナゾール内用液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)と同程度又は高値を示すと考えられた⁴²⁾。

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。

16.1.3 生物学的同等性試験

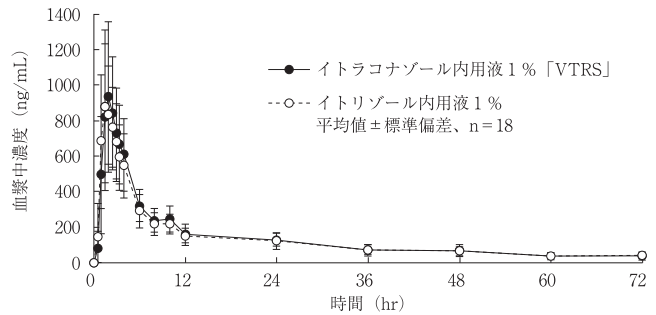
イトラコナゾール内用液1%「VTRS」とイトリゾール内用液1%を、クロスオーバー法によりそれぞれ20mL (イトラコナゾールとして200mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中イトラコナゾール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁴³⁾。

血漿中イトラコナゾールの薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
イトラコナゾール内用液 1%「VTRS」	9537.08±2893.35	1017.73±395.85	1.9±0.5	24.20±4.97
イトリゾール内用液1%	9110.00±3257.85	1036.96±344.57	1.7±0.6	25.20±6.03

(平均値±標準偏差、n=18)

血漿中イトラコナゾールの濃度推移



血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 製剤間のバイオアベイラビリティ

健康成人男性を対象に、イトラコナゾール内用液 (空腹時)又はイトラコナゾールカプセル剤 (食直後)をイトラコナゾールとして100及び200mgを単回経口投与した試験の成績を比較した結果、イトラコナゾール内用液のバイオアベイラビリティはイトラコナゾールカプセル剤と比べ高値を示した^{40,44,45)}。[7.5、8.5、10.参照]

健康成人男性にイトラコナゾール内用液 (空腹時)及びイトラコナゾールカプセル剤 (食直後)を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

パラメータ	対象	100mg		200mg	
		イトラコナゾール 内用液 (n=6)	イトラコナゾール カプセル剤 (n=5)	イトラコナゾール 内用液 (n=6)	イトラコナゾール カプセル剤 (n=5)
C _{max} (ng/mL)	未変化体	309.9±43.8	132.2±80.7	688.3±163.8	215.6±58.1
	主活性代謝物	539.5±67.5	267.4±71.4	1,002.3±203.1	678.6±62.4
T _{max} (hr)	未変化体	1.8±0.4	4.8±1.8	2.2±0.4	4.4±0.9
	主活性代謝物	2.5±0.8	6.0±1.4	3.0±1.1	5.2±1.8
AUC (ng·hr/mL)	未変化体	2,842.7±703.3	2,221±1,141	7,914.3±1,874.7	4,142±1,272
	主活性代謝物	7,055.1±1,718.2	6,772±3,221	19,073.7±3,732.6	15,028±2,524
t _{1/2} (hr)	未変化体	24.1±9.6	24.9±7.7	26.3±5.2	27.9±9.9
	主活性代謝物	7.7±1.8	17.4±11.2	8.3±1.4	9.5±2.1

16.2.2 食事の影響

イトラコナゾール内用液を空腹時に単回経口投与したとき、食直後投与よりも未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールのT_{max}の短縮 (約0.5倍)、C_{max}の上昇 (1.7倍及び1.6倍)及びAUCの増加 (1.1倍及び1.2倍)が認められた⁴⁰⁾。

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

イトラコナゾール200mg経口投与後の肺、腎、肝、皮膚等の組織内濃度は血漿中濃度よりも高かった⁴⁶⁾ (外国人データ)。

16.3.2 乳汁移行性

健康女性のデータでは、授乳婦にイトラコナゾール1回200mgを1日2回経口投与したとき、乳汁中に未変化体が検出された²⁾。

16.3.3 血漿蛋白結合率

99.8%⁴⁷⁾ (in vitro、平衡透析法)

16.4 代謝

ヒトにイトラコナゾールを経口投与したとき、肝臓で主に代謝され、主な代謝物はヒドロキシイトラコナゾールである⁴⁸⁾。

初回通過効果:あり⁴⁹⁾

代謝物の活性の有無:ヒドロキシイトラコナゾール (主活性代謝物)は、未変化体と比較してほぼ同等の抗真菌活性を示す⁵⁰⁾。

代謝酵素 (チトクロームP450)の分子種:CYP3A4⁴⁸⁾

16.5 排泄

健康成人男性に、イトラコナゾール内用液を単回及び反復経口投与したとき、未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの尿中排泄率はそれぞれ投与量の1%未満であった^{40,41)}。

16.8 その他

16.8.1 ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン

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、血漿中には検出されず、ほとんど未変化体として吸収されない⁴⁰⁾。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⁴¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(真菌感染症 (口腔咽頭カンジダ症))

17.1.1 国内第Ⅲ相試験 (JK1211-JPN-06)

口腔咽頭カンジダ症を対象とし、イトラコナゾール内用液200mg/日を8日間投与したときの改善率は90.5% (67/74例)であった⁴⁵⁾。

副作用は、104例中39例 (37.5%) に認められた。その主なものは軟便14例 (13.4%)、下痢7例 (6.7%)、悪心5例 (4.8%)であった⁴⁵⁾。

(真菌感染症 (食道カンジダ症))

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (ITR-USA-12)

食道カンジダ症を対象とし、イトラコナゾール内用液を初回200mg/日投与後、100mg/日を3~8週間投与したときの有効率は94.3% (50/53例)であった⁵¹⁾。有害事象は、62例中30例 (48.4%) に認められた。主なものは発熱9例 (14.5%)であった⁵¹⁾。

(真菌感染症)

17.1.3 国内第Ⅲ相試験 (JK1211-JPN-07)

深在性真菌症を対象とし、イトラコナゾール内用液最大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⁵²⁾。

副作用 (臨床検査値異常を含む) は、16例中16例 (100.0%) に認められた。その主なものは下痢8例 (50.0%)、尿中β2ミクログロブリン増加7例 (43.8%)、肝障害5例 (31.3%)、腎障害4例 (25.0%)であった⁵²⁾。

(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)

17.1.4 海外第Ⅲ相試験 (ITR-ITA-18)

好中球減少を伴う血液悪性疾患患者を対象とし、イトラコナゾール内用液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^{53,54)}。

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

副作用の主なものは下痢、嘔吐、悪心であった⁵³⁾。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験 (ITR-INT-54)

好中球減少を伴う血液悪性疾患患者を対象とし、イトラコナゾール内用液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^{37,55)}。

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。

主な有害事象は下痢、悪心、嘔吐であった³⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

真菌のチトクロームP450に特異的に作用して、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を阻害する。イトラコナゾールは哺乳類由来のチトクロームP450には影響が少なかった⁵⁶⁾。

18.2 抗真菌作用

18.2.1 カンジダ属に対して*in vitro*で強い抗真菌活性を示した⁵⁷⁻⁶⁰⁾。

18.2.2 持続的抗真菌活性 (post-antifungal effect) を検討するために*Candida albicans*に薬剤を一定時間曝露し洗浄除去処理したところ、イトラコナゾールは薬剤除去後も作用が持続することが示された⁶¹⁾ (*in vitro*)。

18.2.3 実験的な免疫不全マウスにおける口腔カンジダ症並びにマウス、モルモットの実験的な免疫不全動物における消化管カンジダ症に対して高い有効性を示した^{60,62-64)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: イトラコナゾール (Itraconazole)

化学名: 4-(4-[4-(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 4-(4-[4-(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

分子式: C₃₅H₃₈Cl₂N₆O₄

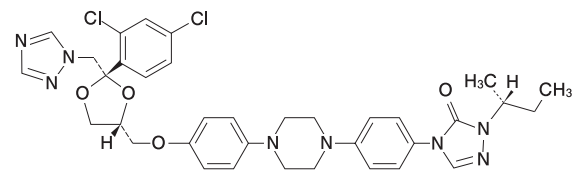
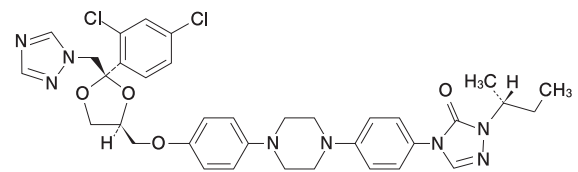
分子量: 705.63

性状: 白色の粉末である。

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。

N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

化学構造式:



融点: 166~170°C

20. 取扱い上の注意

小児の手の届かない所に保管すること。

22. 包装

140mL [瓶]

23. 主要文献

- イトラコナゾールの催奇形性試験 (ラット) (イトリゾール内用液1% : 2006.7.26承認、CTD2.6.6.6)
- イトラコナゾールのヒト乳汁中への排泄 (イトリゾール内用液1% : 2006.7.26承認、CTD2.6.4.6)
- Cruccu V, et al. : Clin Ter. 1995 ; 146 : 383-389
- Kaukonen KM, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1997 ; 62 : 510-517
- Gopaul VS, et al. : Drug Metab Rev. 2004 ; 36 (Suppl.1) : 208
- Varhe A, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1994 ; 56 : 601-607
- Horn M : Arch Dermatol. 1996 ; 132 : 1254
- Heinig R, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1999 ; 55 : 57-60
- Cook CS, et al. : Xenobiotica. 2004 ; 34 : 215-228
- Muirhead GJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2000 ; 50 : 99-107
- Tapaninen T, et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51 : 359-367
- Kantola T, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1998 ; 64 : 58-65
- Boehme A, et al. : Onkologie. 1994 ; 17 (Suppl.2) : 13
- Linhoudt H, et al. : J Heart Lung Transplant. 1996 ; 15 : 1165
- Varis T, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2000 ; 68 : 487-494
- Raaska K, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 72 : 362-369
- Olkkola K, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1994 ; 55 : 481-485
- Yasui N, et al. : Psychopharmacology. 1998 ; 139 : 269-273
- Kubo M, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2005 ; 20 : 55-64
- Masui T, et al. : Ther Drug Monit. 2006 ; 28 : 73-75
- Royer I, et al. : Cancer Res. 1996 ; 56 : 58-65
- Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2010 ; 66 : 387-397
- Ohno T, et al. : J Clin Pharmacol. 2008 ; 48 : 330-334
- Yeh J, et al. : Br Med J. 1990 ; 301 : 669
- Taylor S, et al. : Arch Dermatol. 1996 ; 132 : 350-352
- Neuvonen P, et al. : J Am Acad Dermatol. 1995 ; 33 : 134-135
- Kroemer HK, et al. : Arch Pharmacol. 1993 ; 348 : 332-337

- 28) Sachs M, et al. : Clin Infect Dis. 1993 ; 16 : 400-403
- 29) Buggia I, et al. : Anticancer Res. 1996 ; 16 : 2083-2088
- 30) Hardin TC, et al. : Pharmacother. 1997 ; 17 : 195
- 31) Sriwiriyaajan S, et al. : Biopharm Drug Dispos. 2011 ; 32 : 168-174
- 32) Bonay M, et al. : Drug Safety. 1993 ; 9 : 309-311
- 33) Spina E, et al. : Ther Drug Monit. 1997 ; 19 : 535-538
- 34) Pilheu JA, et al. : Medicina. 1989 ; 49 : 43-47
- 35) Jaruratanasirikul S, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 : 451-456
- 36) Hynninen VV, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009 ; 53 : 587-592
- 37) Harousseau JL, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2000 ; 44 : 1887-1893
- 38) Glasmacher A, et al. : Mycoses. 1999 ; 42 : 591-600
- 39) 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（イトリゾール内用液1%：2006.7.26承認、CTD2.6.6.8）
- 40) 丁宗鉄ほか：日本化学療法学会雑誌. 2006；54（Suppl.1）：6-17
- 41) イトラコナゾール内用液の国内第Ⅰ相試験（イトリゾール内用液1%：2006.7.26承認、CTD2.7.2.2）
- 42) 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（イトリゾール内用液1%：2011.9.26承認、CTD2.7.2.3.2）
- 43) 社内資料：生物学的同等性試験（イトラコナゾール内用液1%「VTRS」）
- 44) 小口勝司ほか：基礎と臨床. 1991；25：397-407
- 45) 山口英世ほか：日本化学療法学会雑誌. 2006；54（Suppl.1）：18-31
- 46) L.Willems, et al. : J Clin Pharm Ther. 2001 ; 26 : 159-169
- 47) イトラコナゾールの蛋白結合率の検討（イトリゾール内用液1%：2006.7.26承認、CTD2.6.4.4）
- 48) 薬物動態試験（イトリゾール内用液1%：2006.7.26承認、CTD2.4.3）
- 49) 第十八改正 日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021；C-625-633
- 50) 三上襄ほか：Chemotherapy. 1994；42：290-296
- 51) Wilcox CM, et al. : J Infect Dis. 1997 ; 176 : 227-232
- 52) イトラコナゾール内用液の国内第Ⅲ相試験（イトリゾール内用液1%：2011.9.26承認、CTD2.7.6.1）
- 53) Menichetti F, et al. : Clin Infect Dis. 1999 ; 28 : 250-255
- 54) イトラコナゾール内用液の海外第Ⅲ相試験（イトリゾール内用液1%：2011.9.26承認、CTD2.7.6.3）
- 55) イトラコナゾール内用液の海外臨床第Ⅲ相試験（イトリゾール内用液1%：2011.9.26承認、CTD2.7.6.4）
- 56) Vanden Bossche H, et al. : Mycoses. 1989 ; 32 (Suppl.1) : 35-52
- 57) 平谷民雄ほか：Jpn J Antibiotics. 1991；44：580-587
- 58) 内田勝久ほか：Jpn J Antibiotics. 1991；44：562-570
- 59) Van Cutsem J : Mycoses. 1989 ; 32 (Suppl.1) : 7-13
- 60) Van Cutsem J, et al. : Rev Infect Dis. 1987 ; 9 (Suppl.1) : 15-32
- 61) Uchida K, et al. : Microbiol Immunol. 2006 ; 50 : 679-685
- 62) Ishibashi H, et al. : J Antimicrob Chemother. 2007 ; 59 : 317-320
- 63) Van Cutsem J : Mycoses. 1989 ; 32 (Suppl.1) : 14-34
- 64) 内田勝久ほか：Jpn J Antibiotics. 1991；44：588-599

※24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
 〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
 フリーダイヤル 0120-419-043

26. 製造販売業者等

※26.1 製造販売元

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社

東京都港区麻布台一丁目3番1号

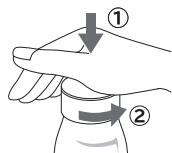
※26.2 販売元

ヴィアトリス製薬合同会社

東京都港区麻布台一丁目3番1号

使用方法

この容器は、誤用を防ぐために安全キャップになっております。
 また、使用後に薬液が固まって、再度キャップが開けにくくなることがあります。



開け方 手のひらで、キャップを上から押さえたまま（操作①）反時計回りに回して（操作②）キャップを外します。

閉め方 必ず瓶口の周辺に付いた薬液を紙タオルなどできれいにふきとり、キャップが止まるまで時計回りに回して閉めます。