

経口抗真菌剤

処方箋医薬品*

イトラコナゾール内用液

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

承認番号	21800AMY10109000
販売開始	2006年9月

* * *

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 ビモジド、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、ボクロスポリン、イサブコナゾニウム硫酸塩、アリスケレン、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	イトリゾール内用液1%
有効成分	(1mL中) イトラコナゾール10mg
添加剤	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、塩酸、水酸化ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、非晶質ソルビトール液、カラメル、香料

3.2 製剤の性状

剤形	シロップ剤
色・性状	黄色～微褐色澄明の液で、チェリー様のおおいを有する。

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、数秒間口を含み、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²⁾）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³⁾。

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]

**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
ピモジド キニジン ⁴⁾ 、 ⁵⁾ ペプリジル ⁶⁾ 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 ⁷⁾ 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 ⁸⁾ 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 ⁹⁾ [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、血管攣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 ¹⁰⁾ 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 ¹¹⁾ 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との併用により、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）。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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）。	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。
スポレキサント ベルソムラ [2.1参照]	スポ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。	
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、出血の危険性が增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 ラツェダ [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。	
** 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 ¹²⁾ 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 ブラザキサ [2.1参照]	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大することがある。	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、出血の危険性が增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。

**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 ¹³⁾	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 ¹⁴⁾ 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 ¹⁵⁾ デキサメタゾン ¹⁶⁾ プレドニド ¹⁷⁾	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 ¹⁸⁾ プロチゾラム アルプラゾラム ¹⁹⁾	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 ²⁰⁾ ペロスピロン ²¹⁾ クエチアピン	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ²²⁾		
抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル水和物 ²³⁾ 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） パノピノスタット ボナチニブ ルキソリチニブ アバルタミド トレチノイン（カプセル） ペミガチニブ エヌトレクチニブ	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 	

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 ²⁴⁾ 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）。	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。
ブプレノルフィン セレギリン ²⁵⁾ ガラントミン 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 ²⁶⁾ ソリフェナシ ン トルテロジン シロスタゾール シナカルセット エバスタチン ダルナビル マラピロク 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。	
シルденаフィ ル バイアグラ	シルдена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 ²⁷⁾ [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 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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
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 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 ²⁸⁾ ニルバジピン フェロジピン ²⁹⁾ 等 ベラパミル ³⁰⁾	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CYP3A4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。
ジゴキシシン ³¹⁾ ブスルファン ³²⁾	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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ³³⁾ 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 ³⁴⁾	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・コピシタット・エムトリシタピン・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・コピシタット・エムトリシタピン・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ピシ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・コピシタット	本剤、ダルナビル又はコピシ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・コピシタット・エムトリシタピン・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・コピシタット・エムトリシタピン・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 ^{35)、36)} 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 ³⁷⁾ フェノバルビタール エファピレンツ ネビラピン ³⁸⁾ [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 ³⁹⁾	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* * リオシグアト	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、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
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、白血球破碎性血管炎、紅斑性発疹、皮膚乾燥、皮膚腫脹、多汗症、皮膚障害

	5%以上	5%未満	頻度不明
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⁴⁰⁾。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を目安として500ng/mLを推奨する文献報告もある⁴¹⁾。[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、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。⁴²⁾

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]

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、本剤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⁴³⁾。

健康成人男性に本剤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)

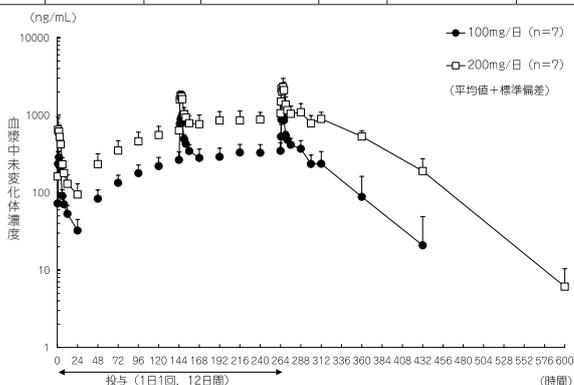
用量	対象	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC(ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
100mg(n=6)	未変化体	309.9±43.8	1.8±0.4	2,842.7±703.3	24.1±9.6
	主活性代謝物	539.5±67.5	2.5±0.8	7,055.1±1,718.2	7.7±1.8
200mg(n=6)	未変化体	688.3±163.8	2.2±0.4	7,914.3±1,874.7	26.3±5.2
	主活性代謝物	1,002.3±203.1	3.0±1.1	19,073.7±3,732.6	8.3±1.4

16.1.2 反復投与

(1) 健康成人男性を対象に、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。⁴⁴⁾

健康成人男性に本剤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



健康成人男性に本剤を反復経口投与したときの血漿中濃度推移

(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)と同程度又は高値を示すと考えられた⁴⁵⁾。

日本人患者（推定値）及び外国人患者（実測値）に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度（平均値±標準偏差 [範囲]）

週	日本人				外国人	
	n	200mg 1日1回	n	2.5mg/kg 1日2回	n	2.5mg/kg 1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 ng/mL

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。

16.2 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、本剤（空腹時）又はカプセル剤（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、本剤のバイオアベイラビリティはカプセル剤と比べ高値を示した⁴⁶⁾。[7.5、8.5、10.参照]

健康成人男性に本剤（空腹時）及びカプセル剤（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	
		本剤 (n=6)	カプセル剤 (n=5)	本剤 (n=6)	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

本剤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⁴³⁾。

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

外国人（患者・健康成人）のデータでは、イトラコナゾール100mg経口投与後の肺、腎、肝、皮膚等の組織内未変化体濃度は血漿中濃度よりも高かった⁴⁷⁾。

16.3.2 乳汁移行性

外国人（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³⁾。

16.3.3 血漿蛋白結合率

99.8% (*in vitro*、平衡透析法、0.5µg/mL)⁴⁸⁾

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。初回通過効果の有無及びその割合：あり（割合は不明）
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⁴⁹⁾。

代謝酵素（チトクロームP450）の分子種：CYP3A4

16.5 排泄

健康成人男性に、本剤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^{43)、44)}。

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⁴³⁾。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。

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、本剤200mg/日を1～2週間投与したときの有効率は91.9%（68/74例）であった⁵⁰⁾。

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。⁵⁰⁾

（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、本剤を初回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（48.8%）に認められた。主なものは発熱9例（14.5%）、悪心8例（12.9%）、下痢6例（9.7%）、呼吸困難5例（8.1%）であった。

（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、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6例（37.5%）、肝障害5例（31.3%）、腎障害4例（25.0%）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、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⁵³⁾。

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2)}
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

副作用は、201例中56例（27.8%）に認められた。主なものは下痢35例（17.4%）、嘔吐26例（12.9%）、悪心22例（10.9%）であった。

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、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⁴⁰⁾。

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。

副作用は、281例中146例（52.0%）に認められた。主なものは下痢54例（19.2%）、悪心47例（16.7%）、嘔吐37例（13.2%）であった。

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⁵⁴⁾。

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^{55)～58)}。

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（*in vitro*）⁵⁹⁾。

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^{58)、60)～62)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イトラコナゾール (Itraconazole)

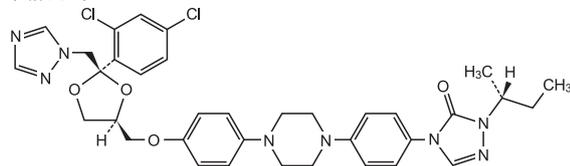
化学名：4-(4-[4-[(1*R*)-2,4-dichlorophenyl]-2-[(1*R*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one-4-(4-[4-[(1*S*)-2,4-dichlorophenyl]-2-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one-4-(4-[4-[(1*R*)-2,4-dichlorophenyl]-2-[(1*R*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one-4-(4-[4-[(1*S*)-2,4-dichlorophenyl]-2-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

分子式：C₃₅H₃₈Cl₂N₈O₄

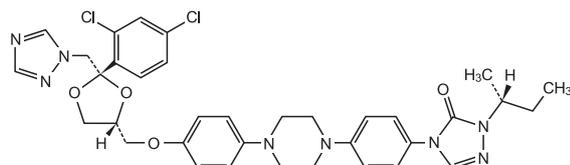
分子量：705.63

性状：白色の粉末である。

化学構造式：



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体

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。

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 [1瓶]

23. 主要文献

- 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、CTD 2.6.6.6)
- 社内資料：イトラコナゾールの催奇形性試験 (マウス)
- 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、CTD 2.6.4.6)
- 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
- Linthoudt 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
- Olkola 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
- Furlan V, et al. : Pharm Hosp Fr. 1997; 4-16
- Royer I, et al. : Cancer Res. 1996; 56: 58-65
- Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2010; 66: 387-397
- Wacher VJ, et al. : 7th North American ISSX Meeting. 1996; 10: 351
- 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
- Sachs M, et al. : Clin Infect Dis. 1993; 16: 400-403
- Buggia I, et al. : Anticancer Res. 1996; 16: 2083-2088
- Hardin TC, et al. : Pharmacother. 1997; 17: 195
- Sriwiriyan S, et al. : Biopharm Drug Dispos. 2011; 32: 168-174
- Bonay M, et al. : Drug Safety. 1993; 9: 309-311
- Spina E, et al. : Ther Drug Monit. 1997; 19: 535-538
- Pilheu JA, et al. : Medicina. 1989; 49: 43-47
- Jaruratanasirikul S, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63: 451-456

- Hynninen VV, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 587-592
- Harousseau JL, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44: 1887-1893
- Glasmacher A, et al. : Mycoses. 1999; 42: 591-600
- 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、CTD 2.6.6.8)
- 丁宗鉄, 他. : 日本化学療法学会雑誌. 2006; 54 (Suppl. 1) : 6-17
- 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、CTD 2.7.2.2)
- 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、CTD 2.7.2.3.2)
- 小口勝司, 他. : 基礎と臨床. 1991; 25: 397-407
- Heykants J, et al. : Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents. 1987; 223-249
- 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、CTD 2.6.4.4)
- 三上 襄, 他. : Chemotherapy. 1994; 42: 290-296
- 山口英世, 他. : 日本化学療法学会雑誌. 2006; 54 (Suppl. 1) : 18-31
- Wilcox CM, et al. : J Infect Dis. 1997; 176: 227-232
- 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)
- Menichetti F, et al. : Clin Infect Dis. 1999; 28: 250-255
- Vanden Bossche H, et al. : Mycoses. 1989; 32 (Suppl. 1) : 35-52
- 平谷民雄, 他. : Jpn J Antibiotics. 1991; 44: 581-587
- 内田勝久, 他. : Jpn J Antibiotics. 1991; 44: 562-570
- Van Cutsem J : Mycoses. 1989; 32 (Suppl. 1) : 7-13
- Van Cutsem J, et al. : Rev Infect Dis. 1987; 9 (Suppl. 1) : 15-32
- Uchida K, et al. : Microbiol Immunol. 2006; 50: 679-685
- Ishibashi H, et al. : J Antimicrob Chemother. 2007; 59: 317-320
- Van Cutsem J : Mycoses. 1989; 32 (Suppl. 1) : 14-34
- 内田勝久, 他. : Jpn J Antibiotics. 1991; 44: 588-599

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
<https://www.janssenpro.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元 (輸入)

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

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「カチツカチツ」と音がする場合、キャップは外れていません。)

