

イトリゾール内用液 1%

CTD 第1部

1.8 添付文書（案）

ヤンセン ファーマ株式会社



年月作成(新様式第1版)

貯法: 室温保存

使用期限: 2年(包装に表示の使用期限内に使用すること)

日本標準商品分類番号

87829

経口抗真菌剤

指定医薬品
処方せん医薬品*

イトリゾール®内用液 1% (案)

ITRIZOLE® Oral Solution 1%

イトラコナゾール内用液

*注意一医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	
薬価収載	年月
販売開始	年月

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 1) ビモジド、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、ニソルジピン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、バルデナフィルを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]
- 2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 3) 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者 [不可逆的な肝障害におちいるおそれがある。]
- 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

販売名	イトリゾール内用液 1%
成分・含量	1mL 中イトラコナゾール 10mg 含有
添加物	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、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、D-ソルビトール液、カラメル、香料
剤形	シロップ剤
色・性状	黄色～微褐色澄明の液で、チェリー様のおいさを有する。

【効能・効果】

カンジダ属による下記感染症

口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症

【用法・用量】

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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 1) 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。
- 2) 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 [【薬物動態】の項参照]。また、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に起因する胃腸障害 (下痢、軟便等) の発現に注意すること [「重要な基本的注意」の項参照]。一方、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、本剤の添加物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) 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 [【薬物動態】の項参照]。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 薬物過敏症の既往歴、アレルギー既往歴のある患者
- 2) 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある。]
- 3) 腎障害のある患者 [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。]
- 4) 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 (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
- 5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 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) 本剤の長期間投与に際しては、肝機能検査を定期的に行うことが望ましい。
- 3) 基礎心疾患 (弁膜症等)、慢性閉塞性肺疾患、腎不全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。 [「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]
- 4) 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。
- 5) 国内において 14 日間を超える投与期間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、漫然と投与を継続しないこと。
- 6) 国内において、内用液としては 200 mg/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、増量して使用しないこと。
- 7) 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。

3. 相互作用

本剤は肝チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) と親和性を有するため、CYP3A4 で代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。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ないので、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、患者の状態を十分観察し、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。

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 ¹⁾ 、 ²⁾ 硫酸キニジン ペプリジル ³⁾ ペプリコール	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 ⁴⁾ ハルシオン	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 ⁵⁾ リポバス	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 ニソルジピン ⁶⁾ バイミカード	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 カフェルゴット等 ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット	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	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。	

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
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
アトルバスタチン ⁷⁾	横紋筋融解症があらわれやすくなる。	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。
ピンカアルカロイド系 抗悪性腫瘍剤 (ピンクリスチン ⁸⁾ 等)	ピ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。	
メチルプレドニゾン ⁹⁾ デキサメタゾン ¹⁰⁾ ブデソニド ¹¹⁾	これらの薬剤の副作用が増強されることがある。	
ミダゾラム ¹²⁾ プロチゾラム アルプラゾラム ¹³⁾ シクロスポリン タクロリムス水和物 ¹⁴⁾ ドセタキセル水和物 ¹⁵⁾ サキナビル セレギリン ¹⁶⁾ セリバスタチン ¹⁷⁾ エバスタチン ゲフィチニブ フェンタニル	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	
シルデナフィル	シルデナフィルとエリスロマイシンと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。	
ワルファリン ¹⁸⁾	ワルファリンの作用を増強することがある。	
ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤 (ニフェジピン ¹⁹⁾ 、 ニルバジピン、 フェロジピン ²⁰⁾ 等) ベラパミル ²¹⁾	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。	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。
ジゴキシン ²²⁾	ジゴキシンの血中濃度を上昇させることがある。	機序不明
併用により、本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には、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。		
クラリスロマイシン ²³⁾ リトナビル エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇することがある。	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。
併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。		
インジナビル	本剤又はインジナビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤及びインジナビルの 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。
カルバマゼピン ²⁴⁾ ²⁵⁾	本剤の血中濃度が低下することがある。また、カルバマゼピンの血中濃度が上昇する可能性がある。	カルバマゼピン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カルバマゼピンの代謝が阻害される。
併用により、本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、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。		

リファンピシン フェニトイン イソニアジド ²⁶⁾	本剤の血中濃度が低下することがある。	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。
--	--------------------	-----------------------------------

4. 副作用

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

1) 重大な副作用

- (1) アナフィラキシー反応 (頻度不明): アナフィラキシー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- (2) うっ血性心不全、肺水腫 (頻度不明): うっ血性心不全、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注意し、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。
- (3) 肝障害: 黄疸、総蛋白、総コレステロール、血清ビリルビン、LAP、LDH、AI-P の増加 (頻度不明)、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の増加 (1%未満) 等があらわれることがあるので、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意し、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。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。
- (4) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、剥脱性皮膚炎 (頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、剥脱性皮膚炎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。

2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症			血管浮腫
循環器		狭心症発作、徐脈、心電図異常	心室性期外収縮、房室ブロック、動悸
消化器	下痢、軟便、悪心、嘔吐、消化不良	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、口腔内痛、歯肉炎、食欲不振	便秘、味覚異常、おくび、舌炎、口内炎、腹部腰背部痛
呼吸器		咽喉頭疼痛	
皮膚	発疹	蕁麻疹	脱毛、そう痒、光線過敏性反応、多形紅斑、白血球破砕性血管炎、紅斑性発疹
精神神経系		頭痛	末梢神経障害、めまい、錯感覚、感覚減退、倦怠感、肩こり、不眠、眠気
生殖器			月経異常、勃起不全
血液			白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好酸球増多、貧血、白血球増多
その他	浮腫	潮紅、血中リン増加	低カリウム血症、血清病、高トリグリセリド血症、視覚障害 (霧視、複視を含む)、筋痛、関節痛、頻尿、尿失禁、耳鳴、BUN の上昇、尿蛋白及び尿糖の陽性、発熱、ほてり、血清尿酸、血清カリウムの上昇、胸痛

<食道カンジダ症を対象とした海外臨床試験>

海外で実施した食道カンジダ症患者を対象とした臨床試験における副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は、62 例中 14 例 (22.6%) に認められた。その主なものは、悪心 5 件 (8.1%)、下痢 5 件 (8.1%)、嘔吐 3 件 (4.8%) であった。

【食道カンジダ症を対象とした海外臨床試験の副作用】

	5%以上	5%未満
消化器	下痢、悪心	嘔吐、腹痛、食道炎
皮膚		発疹、多汗症、そう痒、皮膚障害
精神神経系		頭痛、末梢神経障害、失神、うつ病
血液		貧血、白血球減少症、血小板減少症
その他		発熱、脱水、低カリウム血症、無力症

5. 高齢者への投与

本剤は、高齢者又は腎不全患者でも特に用量調節の必要性はないとされているが、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ので、消化器症状等副作用(副作用の項参照)があらわれた場合は休薬するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
[動物実験(ラット²⁷⁾、マウス²⁸⁾で催奇形性が報告されている。]
- 授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている²⁹⁾。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状:

高用量のイトラコナゾールを服用した患者の転帰に関するデータは限られている。イトラコナゾールカプセル剤においては、1000 mg から 3000 mg までを投与した場合に認められた有害事象は推奨用量を投与した場合と類似している。

処置:

過量投与した場合には応急措置を取る。特別な解毒剤はないが、投与1時間以内の場合には胃洗浄を行い、必要に応じて活性炭を用いること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

9. 適用上の注意

- 投与経路: 経口的にのみ使用すること(注射には使用しないこと)。
- 薬剤交付時: 本剤の交付にあたっては、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。

10. その他の注意

- 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。
- ヒドロキシシプロビルβ-シクロデキストリンの混懸投与によるラットがん原性試験において、脾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、脾臓腫瘍はラットのみで種特異的に生じる所見であり、大腸腫瘍は大量(ヒトの約30倍)のヒドロキシシプロビル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³⁰⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- 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時、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³¹⁾。

健康成人男性に本剤を単回経口投与した時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

<参考³²⁾>

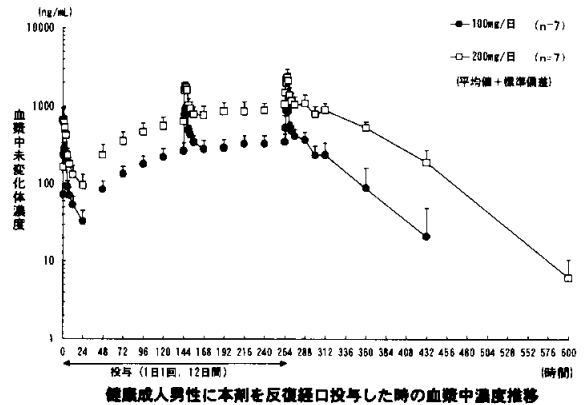
本剤の空腹時投与におけるバイオアベイラビリティは、カプセル剤の食直後投与時と比較して高いことが示唆された。

健康成人男性にカプセル剤を単回経口投与(食直後)した時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=5)	未変化体	132.2 ± 80.7	4.8 ± 1.8	2,221 ± 1,141	24.9 ± 7.7
	主活性代謝物	267.4 ± 71.4	6.0 ± 1.4	6,772 ± 3,221	17.4 ± 11.2
200mg (n=5)	未変化体	215.6 ± 58.1	4.4 ± 0.9	4,142 ± 1,272	27.9 ± 9.9
	主活性代謝物	678.6 ± 62.4	5.2 ± 1.8	15,028 ± 2,524	9.5 ± 2.1

健康成人男性に本剤を反復経口投与した時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. 分布

- 1) 体組織への分布³⁴⁾

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。

- 2) 乳汁移行性²⁹⁾

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回経口投与した時、乳汁中に未変化体が検出された。

- 3) 血漿蛋白結合率³⁵⁾

99.8% (in vitro, 平衡透析法, 0.5 μg/mL)

3. 代謝

ヒトにイトラコナゾールを経口投与した時、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³⁶⁾。

代謝酵素(チトクローム P450)の分子種: CYP3A4

4. 排泄

健康成人男性に、本剤を単回及び反復経口投与した時、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³¹⁾、³³⁾。

5. ヒドロキシシプロビルβ-シクロデキストリン

添加物であるヒドロキシシプロビル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³¹⁾。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。

【臨床成績】

1. 口腔咽頭カンジダ症を対象とした臨床試験³⁷⁾

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。

2. 食道カンジダ症を対象とした臨床試験³⁸⁾

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。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用

- 1) カンジダ属に対して *in vitro* で強い抗真菌活性を示した^{39)~42)}。
- 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*)⁴³⁾。
- 3) 実験的な免疫不全マウスにおける口腔カンジダ症⁴⁴⁾ 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⁴²⁾、⁴⁵⁾、⁴⁶⁾ に対して高い有効性を示した。

2. 作用機序⁴⁷⁾

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

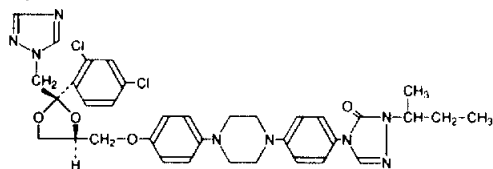
一般名：イトラコナゾール(JAN)、itraconazole(JAN, INN)

化学名：(±)-1-*sec*-butyl-4-[*p*-[4-[*p*-[(2*R*, 4*S*)-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-Δ²-1,2,4-triazolin-5-one

分子式：C₃₅H₃₈Cl₂N₈O₄

分子量：705.63

化学構造式：



性状：白色の粉末で、においはなく、味はない。

溶解性：ジクロロメタンに溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランにやや溶けにくく、アセトン又は2-ブタノンに溶けにくく、メタノール、エタノール (99.5) 又は酢酸エチルに極めて溶けにくく、水、2-プロパノール又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：165~169℃

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)

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

【包装】

イトリゾール内用液 1%：150mL 1 瓶

【主要文献及び文献請求先】

【主要文献】

- 1) Cruccu, V., et al.: Clin. Ter., 148, 383, 1995
- 2) Kaukonen, K. M., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 62, 510, 1997
- 3) Gopaul, V. S., et al.: Drug Metab. Rev., 36 (Suppl. 1), 208, 2004
- 4) Varhe, A., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 56, 601, 1994
- 5) Horn, M.: Arch. Dermatol., 132, 1254, 1996
- 6) Heinig, R., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 55, 57, 1999
- 7) Kantola, T., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 64, 58, 1998
- 8) Boehme, A., et al.: Onkologie, 17 (Suppl. 2), 13, 1994
- 9) Linthoudt, H., et al.: J. Heart Lung Transplant., 15, 1165, 1996
- 10) Varis, T., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 68, 487, 2000
- 11) Raaska, K., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 72, 362, 2002
- 12) Olkkola, K., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 55, 481, 1994
- 13) Yasui, N., et al.: Psychopharmacology, 139, 269, 1998
- 14) Furlan, V., et al.: Pharm. Hosp. Fr., 14, 1997
- 15) Royer, L., et al.: Cancer Res., 56, 58, 1996
- 16) Wachter, V. J., et al.: 7th North American ISSX Meeting, 10, 351, 1996
- 17) Kantola, T., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 54, 851, 1999
- 18) Yeh, J., et al.: Br. Med. J., 301, 669, 1990
- 19) Taylor, S., et al.: Arch. Dermatol., 132, 350, 1996
- 20) Neuvonen, P., et al.: J. Am. Acad. Dermatol., 33, 134, 1995
- 21) Kroemer, H. K., et al.: Arch. Pharmacol., 348, 332, 1993
- 22) Sachs, M., et al.: Clin. Infect. Dis., 16, 400, 1993
- 23) Hardin, T. C., et al.: Pharmacother., 17, 195, 1997
- 24) Bonay, M., et al.: Drug Safety, 9, 309, 1993

- 25) Spina, E., et al.: Ther. Drug Monit., 19, 535, 1997
- 26) Pihou, J. A., et al.: Medicina, 49, 43, 1989
- 27) Dirks, P., et al.: 社内資料
- 28) Sanz, G., et al.: 社内資料
- 29) Van Peer, A.: 社内資料
- 30) Van Cauteren, H., et al.: 社内資料
- 31) 丁宗鉄, 他.: 社内資料
- 32) 小口勝司, 他.: 基礎と臨床, 25, 397, 1991
- 33) 丁宗鉄, 他.: 社内資料
- 34) Heykants, J., et al.: In: Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents. R. A. Fromtling (Ed.), J. R. Prous Science Publishers, S. A., 223, 1987
- 35) Meuldermans, W., et al.: 社内資料
- 36) 三上 襄, 他.: Chemotherapy, 42, 290, 1994
- 37) 社内資料
- 38) Wilcox, C. M., et al.: J. Infect. Dis., 176, 227, 1997
- 39) 平谷民雄, 他.: Jpn. J. Antibiotics, 44, 580, 1991
- 40) 内田勝久, 他.: Jpn. J. Antibiotics, 44, 562, 1991
- 41) Van Cutsem, J.: Mycoses, 32 (Suppl. 1), 7, 1989
- 42) Van Cutsem, J., et al.: Rev. Infect. Dis., 9 (Suppl. 1), S15, 1987
- 43) 内田勝久, 他.: 社内資料
- 44) 安部 茂, 他.: 社内資料
- 45) Van Cutsem, J.: Mycoses, 32 (Suppl. 1), 14, 1989
- 46) 内田勝久, 他.: Jpn. J. Antibiotics, 44, 588, 1991
- 47) Vanden Bossche, H., et al.: Mycoses, 32 (Suppl. 1), 35, 1989

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

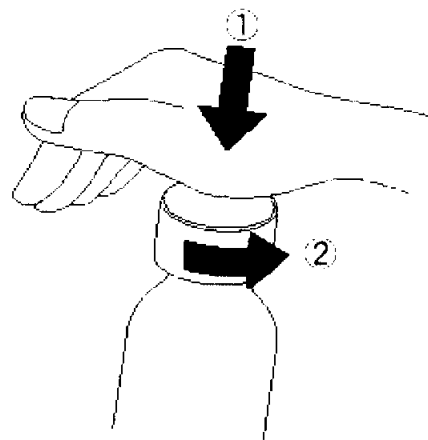
FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

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「カチッカチツ」と音がする場合、キャップは外れていません。)



製造販売元

ヤンセン ファーマ株式会社

東京都千代田区西神田3-5-2

1.8 添付文書（案）

◎効能・効果，用法・用量，使用上の注意（案）及びその設定根拠

(1) 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠.....	8
1) 効能・効果（案）及び用法・用量（案）	8
2) 設定根拠.....	8
(2) 使用上の注意（案）及びその設定根拠	17

1.8 添付文書（案）

イトラコナゾール内用液（ITZ-OS）は、水に難溶性のイトラコナゾール（ITZ）を溶解補助剤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）を用いて液剤化した新剤型医薬品である。ITZ は、本邦において、イトラコナゾールカプセル剤（ITZ-CAP）として、1993年8月に販売され、2001年3月には再審査結果が公示され、その有効性と安全性が確認されている。

(1) 効能・効果（案）、用法・用量（案）及びその設定根拠

1) 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

[効能・効果]

カンジダ属による下記感染症
口腔咽頭カンジダ症，食道カンジダ症

[用法・用量]

通常，成人には20 mL（イトラコナゾールとして200 mg）を1日1回空腹時に経口投与する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1) 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。

- 2) 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，Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること【【薬物動態】の項参照】。また，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に起因する胃腸障害（下痢，軟便等）の発現に注意すること【「重要な基本的注意」の項参照】。

一方，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，本剤の添加物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）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【【薬物動態】の項参照】。

2) 設定根拠

① 効能・効果

(i) 効能・効果について

ITZ 製剤は既に販売されているカプセル剤，申請中の注射剤及び今回申請を行う内用液の 3 製剤から構成されている。現在，カプセル剤は，効能・効果として内臓真菌症，深在性皮膚真菌症及び表在性皮膚真菌症に対する承認を受けており，今回承認申請する ITZ-OS の効能・効果である口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症も含まれる。カプセル剤の効能・効果を表 1.8-1 に示す。

治療に緊急性が求められる内臓真菌症に対しては、投与開始日より速やかな血中濃度の上昇が得られる注射剤が有用であり、口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症患者では、口腔・咽頭部に痛みや嚥下困難等の問題が生じ、カプセル剤の服薬が困難となることが多く、経口固形製剤の服薬が困難な患者でも容易に服薬できる ITZ-OS のような内用液が必要とされる。

口腔咽頭カンジダ症は表在性皮膚真菌症に分類され、食道カンジダ症は内臓真菌症（深在性真菌症）に分類される。しかしながら、口腔、咽頭及び食道は連続した消化管であり、いずれの疾患も口腔内や消化管に常在菌として存在するカンジダが原因真菌である。

したがって、ITZ-OS の申請効能・効果を口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症とした。

表 1.8-1 イトラコナゾールカプセル剤の効能・効果

<p>効能・効果</p> <p>[適応菌種]</p> <p>皮膚糸状菌（トリコフィトン属，ミクロスポルム属，エピデルモフィトン属），カンジダ属，マラセチア属，アスペルギルス属，クリプトコックス属，スポロトリックス属，ホンセカエア属</p> <p>[適応症]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・内臓真菌症（深在性真菌症） 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 ・深在性皮膚真菌症 スポロトリコーシス，クロモミコーシス ・表在性皮膚真菌症（爪白癬以外） 白癬：体部白癬，股部白癬，手白癬，足白癬，頭部白癬，ケルスス禿瘡，白癬性毛瘡 カンジダ症：口腔カンジダ症，皮膚カンジダ症，爪カンジダ症，カンジダ性爪囲爪炎，カンジダ性毛瘡，慢性皮膚粘膜カンジダ症 癬風，マラセチア毛包炎 ・爪白癬

(ii) 臨床効果

(a) 口腔咽頭カンジダ症に対する臨床効果（治験実施計画書に適合した解析対象集団）

国内第Ⅲ相試験（試験番号：JK1211-JPN-06）は、投与量を ITZ として 1 日 1 回 200 mg と設定し、ITZ-OS の口腔咽頭カンジダ症に対する有効性及び安全性を ITZ-CAP と比較検討した試験である。その結果、有効性の主要評価項目（全般改善度）において、ITZ-OS 群の第 8 日目の著効率（「治癒」＋「著明改善」の全体に占める割合）は 70.3%（52/74 例）、改善率（「治癒」＋「著明改善」＋「改善」の全体に占める割合）は 90.5%（67/74 例）であった。一方、ITZ-CAP 群の第 8 日目の著効率は 49.4%（42/85 例）、改善率は 87.1%（74/85 例）であり、全般改善度の主要解析である第 8 日目の著効率において ITZ-OS の ITZ-CAP に対する非劣性が検証され（表 1.8-2）、追加解析において優越性も示唆された（ $P=0.0096$ ，Fisher 正確検定）。また、全般改善度の副次的解析である第 15 日目の著効率は、ITZ-OS 群において 75.9%（22/29 例）、ITZ-CAP 群では 65.9%（29/44 例）であった。

表 1.8-2 口腔咽頭カンジダ症に対する臨床効果（国内第Ⅲ相試験）

	第 8 日目		第 15 日目	
	ITZ-OS 群	ITZ-CAP 群	ITZ-OS 群	ITZ-CAP 群
治癒	28 例 (37.8%)	25 例 (29.4%)	13 例 (44.8%)	17 例 (38.6%)
著明改善	24 例 (32.4%)	17 例 (20.0%)	9 例 (31.0%)	12 例 (27.3%)
改善	15 例 (20.3%)	32 例 (37.6%)	6 例 (20.7%)	14 例 (31.8%)
不変	7 例 (9.5%)	11 例 (12.9%)	1 例 (3.4%)	1 例 (2.3%)
悪化	0 例 (0%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
合計	74 例	85 例	29 例	44 例
著効率	70.3% (52/74 例)	49.4% (42/85 例)	75.9% (22/29 例)	65.9% (29/44 例)
95%信頼区間	58.5~80.3%	38.4~60.5%	56.5~89.7%	50.1~79.5%
非劣性マージン :-10%	著効率の差 (ITZ-OS 群-ITZ-CAP 群) 点推定値: 20.9% 95%信頼区間 [6.0%, 35.7%]		著効率の差 (ITZ-OS 群-ITZ-CAP 群) 点推定値: 10.0% 95%信頼区間 [-11.0%, 30.9%]	
改善率	90.5% (67/74 例)	87.1% (74/85 例)	96.6% (28/29 例)	97.7% (43/44 例)

以上の結果から、口腔咽頭カンジダ症に対し、ITZ-OS は ITZ-CAP と比較して早期に効果発現が得られ、より確実な臨床症状の改善が期待できる製剤であると考えられた。

(b) 食道カンジダ症に対する臨床効果

・外国第Ⅲ相試験：外国第Ⅲ相試験（試験番号：ITR-USA-12）では、ITZ-OS を ITZ として 1 日目に 200 mg、2 日目以降 100 mg（8 日目以降は 200 mg へ増量可能）3~8 週間空腹時投与し、フルコナゾール（FLCZ-TAB）（1 日目に 200 mg、2 日目以降 100 mg の 3~8 週間投与、ただし、8 日目以降は 200 mg へ増量可能）を対照として実施した。その結果、ITZ-OS 群の治癒率（「治癒」の全体に占める割合）は 90.6%（48/53 例）、有効率（「治癒」+「改善」の全体に占める割合）は 94.3%（50/53 例）であり、臨床的に有効であった。一方、FLCZ-TAB 群の治癒率は 86.0%（49/57 例）、有効率は 91.2%（52/57 例）であり、ITZ-OS と FLCZ-TAB の治癒率及び有効率において同等性（マージン±0.2）が示された（表 1.8-3）。

表 1.8-3 食道カンジダ症に対する臨床評価（外国第Ⅲ相試験）

臨床評価	被験者数 (%)	
	ITZ-OS 群 (53 例)	FLCZ-TAB 群 (57 例)
治癒	48 例 (90.6%)	49 例 (86.0%)
改善	2 例 (3.8%)	3 例 (5.3%)
治療効果なし	3 例 (5.7%)	5 例 (8.8%)

	ITZ-OS 群	FLCZ-TAB 群	同等性検定 (P 値) ^{a)}		差の 95%信頼区間 ^{b)}
			P ₁	P ₂	
治癒率	90.6% (48/53 例)	86.0% (49/57 例)	0.006*	<0.001*	[-0.074, 0.166]
有効率 (治癒+改善)	94.3% (50/53 例)	91.2% (52/57 例)	<0.001*	<0.001*	[-0.065, 0.127]

a) 帰無仮説(H)；H₁：ITZ-OS 群-FLCZ-TAB 群≥20%，H₂：FLCZ-TAB 群-ITZ-OS 群≥20% *：P<0.025

b) 差 (ITZ-OS 群-FLCZ-TAB 群) の 95%信頼区間の限界値：±0.2 以内のとき同等

・国内市販後使用成績調査：既に販売されている ITZ-CAP は、再審査にて食道カンジダ症を含む消化器真菌症に対する有用性が確認されている。ITZ-CAP の初回承認時までの臨床試験及び使用成績調査における成績において、食道カンジダ症に対する有効率は、それぞれ 84.6% (11/13 例)、92.0% (23/25 例) であり、ITZ-CAP は食道カンジダ症に有効であった（イトリゾールカプセル 50 の再審査申請資料概要 69 頁参照）^{参考資料 5.3.6[2]}。なお、投与量は、ITZ として 1 日 100～200 mg であった。

その他、口腔咽頭カンジダ症を対象とした国内第Ⅲ相試験の ITZ-OS 群の中に、食道カンジダ症を合併した症例が 2 例認められた。その内の 1 例は、ITZ-OS 投与前後、内視鏡検査による食道病変部位の観察評価が行われており、7 日間の投与にて投与後に白苔の消失が認められた。また、口腔咽頭カンジダ症の症状も治癒していた。

以上より、ITZ-OS は食道カンジダ症に対し、有効な薬剤であると考えられた。

(iii) 効能・効果のまとめ

ITZ-OS の製剤的な特長及び臨床効果より、本剤の申請効能・効果（案）を以下のとおり設定した。

カンジダ属による下記感染症
口腔咽頭カンジダ症，食道カンジダ症

② 用法・用量（案）

(i) 口腔咽頭カンジダ症

口腔咽頭カンジダ症に対する申請用法・用量に関しては、国内第Ⅲ相試験の結果に基づき、国内第Ⅰ相試験の結果及び米国臨床検査標準化協議会（National Committee for Clinical Laboratory Standards: NCCLS）より示されているクリニカルブレイクポイント¹⁾を参考として設定した。

(a) 用量

国内における第Ⅰ相試験として、ITZ-OS の単回投与試験（ITZ として 100, 200, 300 及び 400 mg 投与）及び 12 日間の反復投与試験（ITZ として 1 日 100 及び 200 mg 投与）を実施し、血漿中薬物動態について検討した。その結果、単回投与時の本剤の最高血漿中濃度（ C_{max} ）の平均値は 100 mg 投与では 0.31 $\mu\text{g/mL}$ 、200 mg 投与では 0.69 $\mu\text{g/mL}$ であり、反復投与時（投与初日）の C_{max} の平均値はそれぞれ 0.30 $\mu\text{g/mL}$ 、0.74 $\mu\text{g/mL}$ であった（表 1.8-4）。

表 1.8-4 第Ⅰ相試験における最高血漿中濃度（平均値±標準偏差）

1 日投与量	単回投与試験の C_{max} (n=6)	反復投与試験（投与初日）の C_{max} (n=7)
100 mg	0.31±0.04 $\mu\text{g/mL}$	0.30±0.07 $\mu\text{g/mL}$
200 mg	0.69±0.16 $\mu\text{g/mL}$	0.74±0.17 $\mu\text{g/mL}$
300 mg	1.08±0.21 $\mu\text{g/mL}$	—
400 mg	1.16±0.31 $\mu\text{g/mL}$	—

—：未検討

1997年のNCCLSによる報告では、口腔咽頭カンジダ症に対して *in vitro* 試験で求められる MIC, ITZ の血漿中薬物濃度及び ITZ の臨床効果には相関性があり, その臨床的な有効率より, ITZ のクリニカルブレイクポイントは C_{max} として $0.5 \mu\text{g/mL}$ と示されている¹⁾。NCCLS M-27A²⁾に従って, カンジダの臨床分離株を, ITZ に対する感受性 ($\text{MIC} \leq 0.125 \mu\text{g/mL}$), 低感受性 ($\text{MIC} \geq 1.0 \mu\text{g/mL}$) 及び用量依存的な感受性 ($\text{MIC} = 0.25 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$) と分類し, 血漿中薬物濃度が $0.5 \mu\text{g/mL}$ を超える群と $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以下の群に層別した場合の有効率について検討した。その結果, 用量依存的な感受性を示した臨床分離株に対する ITZ の臨床的な有効率は, 血漿中薬物濃度が $0.5 \mu\text{g/mL}$ を超える群では 76%, $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以下の群では 50% となり, $0.5 \mu\text{g/mL}$ を超える群においてより高い有効率が認められた (表 1.8-5)。

表 1.8-5 臨床分離株に対する ITZ の MIC 値による有効率の違い¹⁾

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	ITZ の血漿中薬物濃度			
	$\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$		$> 0.5 \mu\text{g/mL}$	
	臨床分離株数	有効率 (95%信頼区間)	臨床分離株数	有効率 (95%信頼区間)
≤ 0.125	105	88% (80~93%)	79	89% (79~95%)
0.25~0.5	26	50% (30~70%)	21	76% (53~92%)
≥ 1.0	16	44% (20~70%)	17	65% (38~86%)

したがって, 第 I 相試験の結果より, NCCLS により示された高い臨床効果を得るために必要な ITZ の血漿中薬物濃度 ($0.5 \mu\text{g/mL}$) を投与初日から上回るためには, ITZ として 1 日 1 回 200 mg 投与する必要があると判断した。

口腔咽頭カンジダ症を対象とした国内第 III 相試験では, ITZ-OS の投与量を 1 日 1 回 20 mL (ITZ として 200 mg) と設定し, ITZ-OS の ITZ-CAP に対する非劣性試験を実施した。対照薬とした ITZ-CAP は, 口腔カンジダ症の適応を有して既に販売されており, その用法・用量は, 「通常, 成人にはイトラコナゾールとして $50 \sim 100 \text{ mg}$ を 1 日 1 回食直後に経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。ただし, 1 日最高用量は 200 mg とする。」となっている。

国内第 III 相試験における有効性の結果は, 表 1.8-2 に示したとおり, 第 8 日目の著効率における ITZ-OS の ITZ-CAP に対する非劣性が検証され, また追加解析において優越性も示唆された。安全性に関しては, ITZ-OS において, 副作用として ITZ-CAP より胃腸障害 (軟便 13.5%, 下痢 6.7%, 悪心 4.8%) が多く認められたが, いずれも重篤ではなく, 治験薬投与期間中あるいは治験薬投与終了後に消失又は軽快しており, 安全性において問題となるものではなかった。

したがって, 口腔咽頭カンジダ症に対し, ITZ-OS は ITZ として 1 日 1 回 200 mg の投与により, 高い有効性を示す薬剤であり, 臨床使用に際して十分な忍容性を有する製剤であることが確認された。

以上より, 口腔咽頭カンジダ症に対する 1 日投与量は, ITZ として 200 mg を含有する 20 mL と設定した。

(b) 用法

投与回数及び服薬時期は、国内第Ⅲ相試験より、20 mL（ITZとして200 mg）を1日1回空腹時に服薬することとした。

投与回数の設定にあたっては、国内及び外国において、ITZ-OSの1日1回（ITZとして1回200 mg）投与群と1日2回（ITZとして1回100 mg）投与群を直接比較した臨床試験はなかったため、投与回数の異なる外国試験成績を比較参照したところ、投与回数にかかわらず同程度の有効率を示していた（表 1.8-6）。また、米国添付文書やCCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）の用法・用量では、「1日1回（ITZとして1回200 mg）又は1日2回（ITZとして1回100 mg）の投与」との記載になっており、1日1回（ITZとして1回200 mg）又は1日2回（ITZとして1回100 mg）の投与方法を明確に区別していない。

表 1.8-6 投与回数別の有効率の比較

用法・用量	20 mL 1日1回7日間投与 (ITZとして1日200 mg)	10 mL 1日2回7日間投与 (ITZとして1日200 mg)	
試験番号	ITR-USA-7	ITR-INT-3	ITR-INT-27
有効率	83.3% (50/60 例)	86.1% (105/122 例)	83.6% (56/67 例)

しかし、先にも述べたように、NCCLSで示されたITZの血漿中濃度0.5 µg/mLを初回投与から上回るITZ-OSの投与量は、ITZとして1回200 mg（ITZの最高血漿中濃度0.69 µg/mL）であることが国内における単回投与試験成績より確認されており、ITZとして1日1回200 mgの投与が必要であると考えられた。

また、ITZ-OSの国内単回投与試験（ITZとして100 mg投与）において、食事の影響を検討したところ、投与後の未変化体（ITZ）及び活性代謝物（OH-ITZ）について、食直後投与よりも空腹時投与で C_{max} 及びAUCが高いことが認められ、空腹時の吸収が良好であることが示唆された。したがって、服薬時期を空腹時に設定した。

以上より、ITZ-OSの投与回数及び服薬時期は、20 mL（ITZとして200 mg）を1日1回空腹時に服薬することとした。

(ii) 食道カンジダ症

食道カンジダ症に対する申請用法・用量に関しては、外国試験（試験番号：ITR-USA-12）及び口腔咽頭カンジダ症に対する国内第Ⅲ相試験の結果に基づき設定した。また、外国試験（試験番号：ITR-INT-2, ITR-INT-3）を参考資料とした。

(a) 用量

米国にて実施された食道カンジダ症に対する第Ⅲ相試験（試験番号：ITR-USA-12）は、FLCZ-TABを対照薬とした比較試験である。なお、本邦においてFLCZはカプセル剤が適応を取得している。投与量は、ITZ又はFLCZとして1日目に200 mg、2日目以降100 mg（8日目以降は200 mgへ増量可能）3～8週間投与とした。投与終了時の臨床評価に関する結果を表 1.8-7に示す。

表 1.8-7 食道カンジダ症に対する臨床評価 (ITR-USA-12)

有効性	ITZ-OS 群	FLCZ-TAB 群	同等性検定 (P 値) ^{a)}		差の 95%信頼区間 ^{b)}
			P ₁	P ₂	
有効率 (「治癒」+「改善」)	94.3% (50/53 例)	91.2% (52/57 例)	<0.001*	<0.001*	[-0.065, 0.127]
治癒率	90.6% (48/53 例)	86.0% (49/57 例)	0.006*	<0.001*	[-0.074, 0.166]

a) 帰無仮説(H); H₁: ITZ-OS 群-FLCZ-TAB 群 \geq 20% H₂: FLCZ-TAB 群-ITZ-OS 群 \geq 20% *: P<0.025

b) 差 (ITZ-OS 群-FLCZ-TAB 群) の 95%信頼区間の限界値: \pm 0.2 以内のとき同等

その有効率(「治癒」+「改善」の全体に占める割合)は、ITZ-OS 群 94.3% (50/53 例)、FLCZ-TAB 群 91.2% (52/57 例) であり、同等性(マージン \pm 0.2)が検証され、治癒率(「治癒」の全体に占める割合)においても ITZ-OS 群 90.6%、FLCZ-TAB 群 86.0% であり、有効率と同様に同等性が示された。

AIDS 患者に発症した食道カンジダ症及び口腔カンジダ症を伴う食道カンジダ症を対象として、ITZ-OS と FLCZ-CAP を比較した外国試験(試験番号: ITR-INT-2)及び HIV 陽性患者に発症した口腔カンジダ症と食道カンジダ症に対する ITZ-OS と FLCZ-CAP を比較した外国試験(試験番号: ITR-INT-3)は、ITZ-OS の用法・用量として、1 日 2 回、ITZ として 1 回 100 mg を 7 日間投与し、有効性の評価を行っている。口腔、咽頭及び食道は連続した器官であり、いずれの疾患も口腔内や消化管に常在菌として存在するカンジダが発症原因であることから、外国試験の 2 試験(試験番号: ITR-INT-2, ITR-INT-3)では、口腔カンジダ症と食道カンジダ症に対する有効性を同一試験にて評価している。ITR-INT-2 では、食道カンジダ症と口腔カンジダ症に対してそれぞれ異なる評価者が評価し、その有効率(「治癒」+「著明改善」の全体に占める割合)はそれぞれ 93.0% (53/57 例)、87.5% (49/56 例) であり、ほぼ同様であった(表 1.8-8)。一方、ITR-INT-3 では、有効率(「治癒」+「著明改善」の全体に占める割合)は 86.1% (105/122 例) であり、その内訳は口腔カンジダ症 87.6% (85/97 例)、口腔及び食道カンジダ症 82.6% (19/23 例)、食道カンジダ症 50.0% (1/2 例) であり、口腔カンジダ症及び食道カンジダ症いずれの病変に対しても有効であることが示唆された(表 1.8-9, 表 1.8-10)。

表 1.8-8 食道カンジダ症及び口腔カンジダ症に対する臨床評価 (ITR-INT-2)

有効性	有効率		同等性検定 (P 値) ^{a)}		有効率の差の 95%信頼区間 ^{b)}
	ITZ-OS 群	FLCZ-CAP 群	P ₁	P ₂	
食道カンジダ症の評価	93.0% (53/57 例)	89.1% (49/55 例)	0.020*	0.000*	[-0.067, 0.145]
口腔カンジダ症の評価	87.5% (49/56 例)	88.9% (48/54 例)	0.004*	0.013*	[-0.134, 0.107]

a) 帰無仮説(H); H₁: ITZ-OS 群-FLCZ-CAP 群 \geq 15% H₂: FLCZ-CAP 群-ITZ-OS 群 \geq 15% *: P<0.025

b) 有効率の差 (ITZ-OS 群-FLCZ-CAP 群) の 95%信頼区間の限界値: \pm 0.15 以内のとき同等

表 1.8-9 食道カンジダ症に対する臨床評価 (ITR-INT-3)

有効性	ITZ-OS 群	FLCZ-CAP 群	同等性検定(P 値) ^{a)}		有効率の差の 95%信頼区間 ^{b)}
			P ₁	P ₂	
有効率	86.1% (105/122 例)	86.6% (97/112 例)	0.000*	0.001*	[-0.094, 0.083]

a) 帰無仮説(H); H₁: ITZ-OS 群-FLCZ-CAP 群 \geq 15% H₂: FLCZ-CAP 群-ITZ-OS 群 \geq 15% *: P<0.025

b) 有効率の差 (ITZ-OS 群-FLCZ-CAP 群) の 95%信頼区間の限界値: \pm 0.15 以内のとき同等

表 1.8-10 ITR-INT-3 における病変部位別の有効率

病変部位	ITZ-OS 群	FLCZ-CAP 群
口腔カンジダ症	87.6% (85/97 例)	88.2% (82/93 例)
口腔及び食道カンジダ症	82.6% (19/23 例)	78.9% (15/19 例)
食道カンジダ症	50.0% (1/2 例)	-

また、国内第Ⅲ相試験（試験番号：JK1211-JPN-06）は、投与量を ITZ として 1 日 1 回 200 mg と設定し、ITZ-OS の口腔咽頭カンジダ症に対する有効性及び安全性を ITZ-CAP と比較検討した試験である。ITZ-OS 群の改善率は、90.5%（67/74 例）であった（2.7.3.2. 口腔咽頭カンジダ症項参照）。

外国の 3 試験（試験番号：ITR-USA-12, ITR-INT-2, ITR-INT-3）及び国内第Ⅲ相試験（試験番号：JK1211-JPN-06）の結果を表 1.8-11 にまとめた。表 1.8-11 の脚注に示したとおり、ITR-INT-2, ITR-INT-3 及び JK1211-JPN-06 の各試験の有効率において、改善以上を有効率①、著明改善以上を有効率②と設定し、試験結果を比較した。ITZ-OS は、外国の 3 試験（試験番号：ITR-USA-12, ITR-INT-2, ITR-INT-3）より、食道カンジダ症に対し ITZ として 100～200 mg 投与にて有効であることが示された。また、外国の 2 試験（試験番号：ITR-INT-2, ITR-INT-3）より、食道カンジダ症に対し、ITZ として 1 日 200 mg 投与にて口腔カンジダ症と同様の有効率が示された。更に、国内第Ⅲ相試験（試験番号：JK1211-JPN-06）及び外国の 2 試験（試験番号：ITR-INT-2, ITR-INT-3）より、1 日 200 mg 投与で ITZ-OS が口腔咽頭カンジダ症に対して有効であることが示された。したがって、ITZ-OS は日本人における食道カンジダ症治療においても、日本人での口腔咽頭カンジダ症治療と同様に、ITZ として 1 日 1 回 200 mg の用法・用量で、外国で実施された試験と同様の有効性が得られる可能性が推察された。

表 1.8-11 4 試験（ITR-USA-12, ITR-INT-2, ITR-INT-3, JK1211-JPN-06）における臨床的有効性の比較

	ITR-USA-12	ITR-INT-2		ITR-INT-3			JK1211-JPN-06
	食道カンジダ症	口腔カンジダ症	食道カンジダ症	口腔カンジダ症	口腔及び食道カンジダ症	食道カンジダ症	口腔咽頭カンジダ症
有効率①	94.3% (50/53 例)	94.0% (47/50 例)	98.0% (48/49 例)	92.6% (113/122 例)			90.5% (67/74 例)
有効率②	94.3% (50/53 例)	90.0% (45/50 例)	95.9% (47/49 例)	87.6% (85/97 例)	82.6% (19/23 例)	50.0% (1/2 例)	70.3% (52/74 例)

有効率①；ITR-USA-12：「治癒」＋「改善」の全体に占める割合、

ITR-INT-2, ITR-INT-3, JK1211-JPN-06：「治癒」＋「著明改善」＋「改善」の全体に占める割合

有効率②；ITR-USA-12：「治癒」＋「改善」の全体に占める割合、

ITR-INT-2, ITR-INT-3, JK1211-JPN-06：「治癒」＋「著明改善」の全体に占める割合

以上のことより、ITZ-OS は、ITZ として 1 日 1 回 200 mg の投与により、食道カンジダ症に対して有効であると考えられた。また、ITZ-OS は、口腔咽頭カンジダ症を対象として実施した国内第Ⅲ相試験より、ITZ として 1 日 200 mg 投与時の日本人に対する安全性も確認された。抗菌剤に

よる治療は、一般的になるべく高い用量で早期に除菌することが望ましいため、食道カンジダ症に対しても、ITZとして1日200mgを投与することが最適であると考えられた。

以上より、ITZ-OSの食道カンジダ症に対する1日投与量は、口腔咽頭カンジダ症と同様にITZとして200mgを含有する20mLと設定した。

(b) 用法

投与回数及び服薬時期については、口腔咽頭カンジダ症と同様の理由から、20mL（ITZとして200mg）を1日1回空腹時に服薬することとした。

以上のことより、口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症に対する申請用法・用量を以下のとおり設定した。

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。

③ 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

以下に用法・用量に関連する使用上の注意（案）を示すとともに、その設定根拠を記載した。

用法・用量に関連する使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1) 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。</p>	<p>ITZ-OSは、ITZ-CAPと異なりITZが既に可溶化された液剤であり、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。また、CCDS及び外国の添付文書を参考にして、用法・用量に関連する使用上の注意を設定した。</p>
<p>2) 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, Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること【【薬物動態】の項参照】。また、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に起因する胃腸障害（下痢、軟便等）の発現に注意すること【「重要な基本的注意」の項参照】。 一方、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、本剤の添加物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）による異常を認められた場合などを除き、原則として切り替えを行わないこと【【薬物動態】の項参照】。</p>	<p>ITZ-OSへ切り替えた場合、ITZ-OSとITZ-CAPは薬物動態が異なり、またHP-β-CDに起因する胃腸障害が発現する可能性があるため、副作用発現について注意喚起が必要と考え設定した。ITZ-CAPへの切り替えについては、効果発現が遅れる可能性があるため、HP-β-CDに起因する胃腸障害が発現した場合などを除き、ITZ-CAPへ切り替えないよう注意喚起することとした。</p>