

イトリゾール内用液 1 % に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することは出来ません。

ヤンセンファーマ株式会社

イトリゾール内用液 1%

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.4 特許状況

ヤンセン ファーマ株式会社

1.4 特許状況

国内における特許状況を表 1.4-1 に示した。

表 1.4-1 特許状況

発明の名称	特 願	公 開 (公表)	公 告	登 録
██████████ ██████████	██████████	██████████	■	██████████

JEDL_DEV001_0900fde98024f03\1.3\2010-12-07 18:56

イトリゾール内用液 1 %

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

ヤンセン ファーマ株式会社

目次

1.5	起源又は発見の経緯及び開発の経緯.....	5
1.5.1	起源又は発見の経緯.....	5
1.5.2	開発の経緯.....	5
1.5.2.1	非臨床試験の経緯.....	6
1.5.2.2	臨床試験の経緯.....	7

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	由来
ITCZ	イトラコナゾール	主薬
OH-ITCZ	ヒドロキシイトラコナゾール	代謝物

略号又は略称	名称及び内容
ITCZ-OS	イトラコナゾール内用液
ITCZ-CAP	イトラコナゾールカプセル
ITCZ-IV	イトラコナゾール注射剤
HP- β -CD	ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン
FLCZ	フルコナゾール
AMPH-B	アムホテリシン B
NYS	ナイスタチン
機構	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

イトラコナゾール（以下、ITCZ）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薬であり、真菌細胞膜の主要構成成分であるエルゴステロールの生合成を阻害することにより広範で強い抗真菌活性を示す。また、主な組織内のITCZ濃度は血漿中濃度を上回り、優れた組織移行性を示す。ITCZを有効成分として含有する製剤は、カプセル（以下、ITCZ-CAP）、内用液（以下、ITCZ-OS）及び注射剤（以下、ITCZ-IV）の3製剤が開発されており、2011年6月時点で、ITCZ-CAPは欧米を始めとする102の国又は地域、ITCZ-OSは64の国又は地域、ITCZ-IVは24の国又は地域で承認されている（日本を除く）。

国内では、1993年7月に「イトリゾール[®]カプセル 50」がアスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、皮膚糸状菌、マラセチア属、スポロトリックス属、ホンセカエア属による内臓真菌症、深在性皮膚真菌症及び表在性皮膚真菌症の適応症にて承認された。また、1999年6月に、爪白癬、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎の追加効能、2004年2月に爪白癬に対するパルス療法が承認されている。その後、水に難溶性であるITCZをヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（以下、HP-β-CD）を用いて可溶化したITCZ-OS及びITCZ-IVが開発された。ITCZ-OSは、「イトリゾール[®]内用液 1%」として、2006年7月に口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症の適応症にて承認された。また、ITCZ-IVは、2006年10月に「イトリゾール[®]注 1% [200 mg]」として、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、食道カンジダ症、プラストミセス症、ヒストプラスマ症）及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の適応症にて承認された。

1.5.2 開発の経緯

ITCZ-OSは口腔咽頭カンジダ症と食道カンジダ症を効能・効果として2006年7月に承認を得ている。しかし、ITCZ-OSの初回の承認審査段階において、ITCZ-CAPで承認されている「深在性真菌症」への適応拡大の必要性について言及され、ITCZ-IVの審査段階でも、「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」に対するITCZ-IVからITCZ-OSへの切替え投与の開発を独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下、機構）から助言された。

ITCZ-IVは14日間を超えて投与した場合の安全性が確認されていないため、継続治療が必要な場合には、深在性真菌症の適応が承認されているITCZ-CAPの1回200 mg 1日2回（1日用量400 mg）へ切り替えることとされている。一方、ITCZ-OSはITCZ-CAPよりバイオアベイラビリティが優れており、深在性真菌症に対する有効性が期待できるものの、深在性真菌症の適応を有していないため、継続治療には使用することができない。そこで、ITCZ-OSの高い吸収性と利便性、そして医療現場からの要望を考慮し、適正使用を推進する目的で、深在性真菌症に対するITCZ-OSの単独投与及び注射剤からの切替え投与の開発、並びに真菌感染が疑われる好中球減少症における注射剤からの切替え投与の開発を進めた。ITCZはITCZ-CAPから始まり国内で15年以上の使用実績があり、3製剤が臨床現場で使用されており、真菌感染症に対する有効性には一定の評価を得ていることから、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を対象

とした ITCZ-OS の国内第Ⅲ相試験は対象患者において十分な血漿中濃度が得られていることを確認する薬物動態学的検討を主目的とし、副次的に有効性及び安全性を確認することとした。

一方、ITCZ-OS は欧州（英国、ドイツ及びベルギー等）において、「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」の適応も取得している。これらの真菌感染リスクの高い患者での真菌感染発症は当該患者の生命予後に大きく影響するため、血液疾患領域では、抗真菌薬の予防投与に重要な意義があり、一般に実施されている。しかし、国内で真菌感染予防の適応を取得しているのは、注射用抗真菌薬であるミカファンギンのみで、いずれの経口抗真菌薬も真菌感染予防の適応を取得していない。

従来、国内では適応症を有してはいないものの、一般的に真菌感染予防の目的で使用される経口剤はフルコナゾール（以下、FLCZ）であった。しかし、近年、増加傾向にあるアスペルギルス症¹⁾に対して FLCZ は十分な効果を示さないことから²⁾、カンジダ及びアスペルギルスの両方に抗真菌活性を示す ITCZ が、血液疾患領域において真菌感染予防を目的に使用される機会が増加している³⁾。国内の深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007⁴⁾においても、真菌感染予防に推奨されており、臨床現場における ITCZ-OS のニーズは高い。このような背景を考慮し、真菌感染予防に対する適応症を取得し、適切な安全性情報の提供と適正使用を進めることが必要と考えた。しかし、抗真菌薬による予防効果の検証には、適切な対照群を設定した大規模な臨床試験を実施する必要があるが、国内において必要な被験者数を確保することは困難であることから、海外臨床試験成績に加えて、最新のガイドライン等の文献情報及び国内での真菌感染予防に関する使用実態調査結果を利用して申請を行うこととした。

これらの点を踏まえて、ITCZ-OS は以下の医療ニーズに対応できる薬剤として追加効能の開発を行った。

- ・ 真菌血症、侵襲性アスペルギルス症等の ITCZ-CAP では吸収性の問題から十分な効果を得られない深在性真菌症患者に対する治療選択肢の提供
- ・ アスペルギルス症を含む深在性真菌症に対して経口抗真菌薬での外来管理を可能とする治療選択肢の提供
- ・ ITCZ-IV からの切替え投与における新たな ITCZ 経口製剤の提供（ITCZ-CAP 200 mg 1 日 2 回投与に加えて、ITCZ-OS 200 mg 1 日 1 回への切替え投与）
- ・ 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍及び造血幹細胞移植患者における深在性真菌症を予防する経口抗真菌薬の提供

1.5.2.1 非臨床試験の経緯

今回の「深在性真菌症」、「真菌感染が疑われる好中球減少症」及び「好中球減少が予測される血液悪性腫瘍及び造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」を適応とする開発に際して、新たに実施した非臨床試験はない。

1.5.2.2 臨床試験の経緯

1.5.2.2.1 深在性真菌症及び真菌感染が疑われる好中球減少症

有効成分の ITCZ は各種病原真菌に抗菌活性を示し、ITCZ-OS はその製剤特性からバイオアベイラビリティが ITCZ-CAP より優れる。したがって、一般的には ITCZ-OS の曝露量は ITCZ-CAP の曝露量を上回ると推定されることから、ITCZ-CAP で承認されている適応に関しては、ITCZ-OS で十分な血漿中濃度が得られていることと安全性が確認されることで、適応を取得することは可能と考えられた。また、ITCZ-IV のみに承認されている適応に関しては、ITCZ-IV から ITCZ-OS への切替え投与にて、血漿中濃度が維持されていることと安全性が確認されることで、適応を取得することは可能と考え、「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」を対象とし、薬物動態学的検討を行う国内第 III 相試験（JPN-07 試験）【評価資料 5.3.5.2.1-SFI】を実施した。なお、海外で発熱性好中球減少症を対象に実施した INT-62 試験【参考資料 5.3.5.1.1-FN】を参考として利用した。

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を対象とした臨床試験一覧を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1 深在性真菌症及び発熱性好中球減少症の臨床試験一覧

試験番号 資料番号	種類 相	対象 登録数	投与量及び投与期間	実施国	実施期間
JPN-07 5.3.5.2.1-SFI (評価)	非盲検 第 III 相	SFI 32 例 FN 23 例	深在性真菌症では病態に応じて、「ITCZ-OS の単独投与」又は「ITCZ-IV 投与から ITCZ-OS 切替え投与」のいずれかにより投与した。 発熱性好中球減少症患者に対しては、ITCZ-IV 投与から ITCZ-OS へ切り替えて投与した。 <ITCZ-OS 単独投与> ITCZ-OS 200 mg 1 日 1 回投与 投与期間：最長 85 日間 <ITCZ-IV 投与から ITCZ-OS 切替え投与> ITCZ-IV (200 mg 1 日 2 回 2 日間その後 1 日 1 回 1～12 日間) 点滴静注後、ITCZ-OS 200 mg 1 日 2 回切替え投与、最長 99 日間 (ITCZ-OS は最長 85 日間) いずれの投与方法でも ITCZ-OS は 200 mg 1 日 1 回、150 mg 1 日 2 回、200 mg 1 日 2 回投与のいずれかに増減可	日本	2008 年 1 月 ～ 2009 年 5 月
JK1211-3* (参考)	ランダム化 非盲検 第 II 相	SFI 21 例	ITCZ-OS 100 mg 群：100 mg 1 日 1 回投与 ITCZ-OS 200 mg 群：200 mg 1 日 1 回投与 最長 8 週間	日本	19 年 月 ～ 19 年 月
INT-62 5.3.5.1.1-FN (参考)	ランダム化 非盲検 第 III 相	FN ITCZ 群 192 例 AMPH-B 群 192 例 (投与例)	ITCZ 群：ITCZ-IV (200 mg 1 日 2 回 2 日間、その後 1 日 1 回 5～12 日間) 点滴静注後、ITCZ-OS 200 mg 1 日 2 回切替え投与 AMPH-B 注射剤群：本試験の登録後 48 時間以内に 1 日の総投与量として 0.7 mg/kg 以上、その後 1 mg/kg/日以下を点滴静注 投与期間：好中球数回復 (>500/mm ³ 又は最長 2 日間 >1000/mm ³) まで	米国等 計 10 カ 国	1996 年 3 月 ～ 1997 年 12 月

* CTD M1.13.1-3-1 2.7.6

SFI：深在性真菌症，FN：真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

JPN-07 試験では、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における血漿中薬物濃度を測定し、ITCZ-OS の薬物動態を検討することを主目的とし、副次的に ITCZ-OS の有効性・安全性を検討した。対象とした深在性真菌症は、カンジダ症（カンジダ血症、慢性播種性カンジダ症、肺カンジダ症、尿路カンジダ症、食道カンジダ症）、アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ）、クリプトコック

ス症（肺クリプトコックス症、クリプトコックス脳髄膜炎）、プラストミセス症及びヒストプラスマ症であり、別途、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症も対象とした。

深在性真菌症では、ITCZ-OS 単独投与と ITCZ-IV 投与から ITCZ-OS 切替え投与を検討し、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症では、ITCZ-IV 投与から ITCZ-OS 切替え投与のみを検討した。ITCZ-OS の投与期間は最大 85 日間とし、長期投与における有効性及び安全性を検討した。また、機構より助言のあった HP- β -CD に関連する腎臓に対する安全性も検討した。

なお、既提出参考資料の国内第 II 相試験（JK1211-3 試験）では、深在性真菌症を対象として、ITCZ-OS 100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回経口投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。JK1211-3 試験の成績から、ITCZ-OS の 200 mg 1 日 1 回投与は 100 mg 1 日 1 回投与に比べて、深在性真菌症に対しての効果が期待できる用量であることが示唆された。

1.5.2.2.2 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

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おいて、ITCZ-OS は適応外ではあるが、国内の深在性真菌症の診断・治療ガイドライン⁴⁾にて推奨されており、臨床現場における ITCZ-OS のニーズは高い。しかし、予防対象となる血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者の病態によって深在性真菌症の発症頻度には幅があるため、抗真菌薬による予防効果の検証には、適切な対照群を設定した大規模な臨床試験を実施する必要があるが、国内試験において必要な被験者数を確保することは困難である。

そこで、海外で実施された真菌感染予防の臨床試験成績を利用することを検討した。また、予防に関する日本人での臨床試験成績がないため、これを補完する資料として、最新のガイドライン等の文献情報、国内での予防に関する使用実態及び国内にて治療目的で実施した第 III 相臨床試験の成績等を勘案して申請を行うこととした。

海外で実施された真菌感染予防に関する臨床試験一覧を表 1.5-2 に示した。これらの臨床試験のうち、欧州における承認申請では、ITA-18 試験【評価資料 5.3.5.1.1-予防】、INT-54 試験【評価資料 5.3.5.1.2-予防】、GBR-17 試験【参考資料 5.3.5.1.3-予防】、BEL-4 試験【参考資料 5.3.5.1.4-予防】及び CAN-15 試験【参考資料 5.3.5.2.1-予防】の 5 試験が有効性の根拠資料として審査され、体重 1 kg 当たり 1 回 0.25 mL（ITCZ として 2.5 mg）を 1 日 2 回投与（ITCZ として 5 mg/kg/日）の用法・用量にて、真菌感染予防の適応を取得した。

国内での申請に際して、ITCZ-OS の真菌感染予防に対する使用実態を調査したところ、日米欧のガイドライン^{4) 5) 6) 7)}における推奨用量はそれぞれ異なっており、欧州での承認用量とも異なることが判明した。そこで、欧州における予防適応承認後に得られた知見、国内で予防投与を検討した文献情報を調査した。更に、国内での使用実態の調査や臨床現場の医師の意見を収集した。これらの情報を総合的に勘案し、国内申請では真菌感染予防に対して固定用量の ITCZ-OS 200 mg 1 日 1 回を選択することは妥当であると判断した。

表 1.5-2 真菌感染予防の海外臨床試験一覧

試験番号 資料番号	種類 相	対象 登録数	投与量及び投与期間	実施国	実施期間
ITA-18 5.3.5.1.1-予防 (評価)	ランダム化 二重盲検 第Ⅲ相	血液悪性疾患 化学療法 自家骨髄移植 406 例	ITCZ-OS 群: 0.25 mL/kg (2.5 mg/kg) 1 日 2 回 プラセボ群: 0.25 mL/kg 1 日 2 回 化学療法開始時又は骨髄移植 7 日前～3 日後 から, 好中球数回復 (>1000/mm ³) まで 原則空腹時投与, 最長 8 週間	イタリア	1994 年 6 月 ～ 1996 年 5 月
INT-54 5.3.5.1.2-予防 (評価)	ランダム化 二重盲検 第Ⅲ相	血液悪性疾患 化学療法 自家骨髄移植 559 例	ITCZ-OS 群: 2.5 mg/kg 1 日 2 回 AMPH-B カプセル群: 500 mg 1 日 4 回 化学療法開始時から, 好中球数回復又は回復 3 日後まで, 原則空腹時投与, 最長 8 週間	フランス 等 計 7 カ国	1994 年 7 月 ～ 1997 年 4 月
GBR-17 5.3.5.1.3-予防 (参考)	ランダム化 非盲検 第Ⅲ相	血液悪性疾患 化学療法 骨髄移植 445 例	ITCZ-OS 群: 2.5 mg/kg 1 日 2 回 FLCZ 懸濁液群: 100 mg 1 日 1 回 好中球減少前又は骨髄移植 7 日前～3 日後か ら, 好中球数回復まで	イギリス	1992 年 11 月 ～ 1995 年 3 月
BEL-4 5.3.5.1.4-予防 (参考)	ランダム化 非盲検 第Ⅱ相	血液悪性疾患 化学療法 骨髄移植 280 例	ITCZ-OS 群: 100 mg 1 日 2 回, 食直後投与 AMPH-B+NYS 併用群: AMPH-B カプセル 500 mg 1 日 3 回 NYS 懸濁液 200 万単位 1 日 4 回 化学療法開始時又は開始 3～4 日前から, 好中球数回復 (>1000/mm ³) まで	ベルギー	1990 年 2 月 ～ 1993 年 12 月
CAN-15 5.3.5.2.1-予防 (参考)	非盲検 第Ⅲ相	血液悪性疾患 化学療法 自家骨髄移植 18 例	ITCZ-OS 群: 2.5 mg/kg 1 日 2 回 化学療法開始時から, 好中球数回復又は回復 3 日後まで 空腹時投与, 最長 8 週間	カナダ	1994 年 6 月 ～ 1995 年 4 月
USA-117 5.3.5.1.5-予防 (参考)	ランダム化 非盲検 第Ⅲ相	血液悪性疾患 同種骨髄移植 139 例	ITCZ 群: ITCZ-IV (200 mg 1 日 2 回 2 日間, その後 1 日 1 回 5～12 日間) 静脈内投与後, ITCZ-OS 200 mg 1 日 2 回切替え投与 FLCZ 群: FLCZ 注射剤 400 mg 1 日 1 回 7～14 日間静脈内投与後, FLCZ 錠 400 mg 1 日 1 回 切替え投与 骨髄移植後 100 日後まで	米国	1996 年 10 月 ～ 1999 年 2 月 (治療最終投与)

1.5.2.2.3 まとめ

ITCZ-OS は口腔咽頭カンジダ症と食道カンジダ症を効能・効果として 2006 年に承認されたが、今回、国内において「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」を対象として実施した臨床試験の成績、並びに海外において「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」及び「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」を対象として実施した臨床試験の成績に基づき、適応症拡大の申請をする。開発の経緯図を図 1.5-1 に示した。

「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」に関しては、これらの臨床試験の成績、及び「真菌感染予防」に関しては、海外での真菌感染予防試験成績に加えて、国内での使用実態等を勘案し、最新のガイドライン等の文献情報を利用して、イトリゾール®内用液 1%における「深在性真菌症」、「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」及び「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」の効能・効果の追加、並びに「通常、1 回 20 mL (イトラコナゾールとして 200 mg) を 1 日 1 回, 最大 1 日量を 40 mL (1 回 20 mL 1 日 2 回)」とする用法・用量の追加についての承認事項一部変更申請を行うこととした。

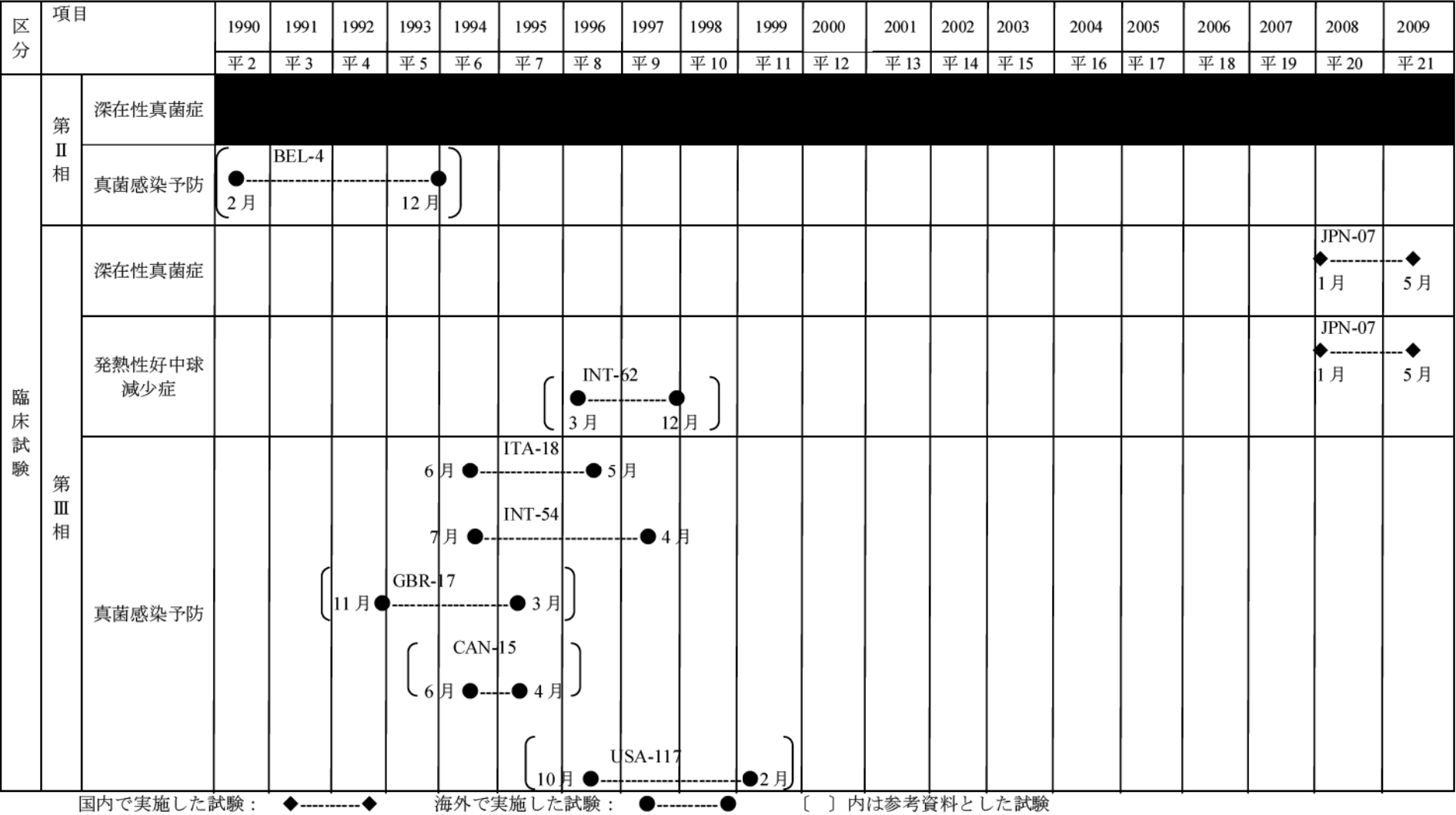


図 1.5-1 今回申請する効能・効果及び用法・用量に関する開発の経緯

参考文献

- 1) 久米光. 深在性真菌感染症の現況と対策. *Jpn J Antibiotics*. 2009; 62:545-50.
- 2) Vardakas KZ, et al. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: A meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Haematol*. 2005; 131:22-8.
- 3) Fujita H, et al. Management of infection in patients with acute leukemia during chemotherapy in Japan: Questionnaire analysis by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol*. 2009; 90:191-8.
- 4) 第3章 深在性真菌症の診断と治療のフローチャート解説. A 血液疾患領域. In: 深在性真菌症のガイドライン作成委員会, editors. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 第1版. 東京. 協和企画; 2007. p. 62-76.
- 5) Pappas PG, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:503-35.
- 6) Walsh TJ, et al. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:327-60.
- 7) Maertens JA, et al. Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients. *Eur J Cancer* . 2007; Suppl 5:43-8.

イトリゾール内用液 1%

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ヤンセン ファーマ株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

イトリゾール内用液 1%（以下、本剤）は 2011 年 6 月 13 日現在、日本を除く 64 の国又は地域で承認されている。表 1.6-1 に欧米主要国における本剤の適応症ごとの承認状況を、それ以外の外国における本剤の承認状況を表 1.6-2 に示す。

また、本剤の CCDS 並びに米国添付文書（USPI）（原文及び和訳）及び欧州製品概要（EuSmPC）（英文及び和訳）を表 1.6-3、1.6-4、1.6-5、1.6-6、1.6-7 に示す。

なお、USPI 及び EuSmPC に記載されている SPORANOX Oral Solution は本剤の欧米における販売名である。

表 1.6-1 欧米主要国における本剤の適応症毎の承認状況

		適応別承認年月日		
		口腔又は 食道カンジダ	発熱性好中球減少 症に対する経験的 治療	好中球減少が予想 される血液悪性疾 患又は骨髄移植患 者での深在性真菌 感染の予防
米国		1997 年 2 月 21 日	2001 年 9 月 5 日	—
欧州： 相互認証国		(HIV 陽性又は免疫 不全患者)		
	英国(審査調整国)	1996 年 4 月 26 日	—	1998 年 7 月 28 日
	オーストリア	1997 年 9 月 9 日	—	1998 年 9 月 28 日
	ベルギー	1998 年 1 月 19 日	—	1999 年 1 月 25 日
	フィンランド	1997 年 9 月 22 日	—	1998 年 9 月 4 日
	ドイツ	1997 年 10 月 13 日	—	1998 年 10 月 27 日
	アイルランド	1997 年 9 月 5 日	—	1999 年 2 月 17 日
	イタリア	1998 年 2 月 5 日	—	1999 年 10 月 12 日
	ルクセンブルク	1998 年 1 月 19 日	—	1999 年 1 月 25 日
	オランダ	1997 年 8 月 26 日	—	1998 年 11 月 6 日
	ポルトガル	1997 年 12 月 17 日	—	1998 年 8 月 20 日
	スペイン	1999 年 7 月 20 日	—	1999 年 7 月 20 日
	スウェーデン	1997 年 9 月 10 日	—	1998 年 9 月 11 日
フランス		(HIV 陽性患者) 1997 年 12 月 30 日	—	—

(—：承認未取得)

表 1.6-2 外国における本剤の承認状況

(2011年6月13日現在)

国又は地域	承認年月日	国又は地域	承認年月日
アルゼンチン	1997年3月26日	カザフスタン	2003年7月11日
アルメニア	2002年12月3日	マケドニア	2005年12月23日
アルバ	2007年10月11日	マレーシア	1999年12月23日
オーストラリア	1998年1月7日	メキシコ	1996年1月22日
アゼルバイジャン	2003年3月24日	ニュージーランド	1998年5月28日
ベラルーシ	2002年2月28日	ニカラグア	2008年11月12日
ブラジル	1998年2月5日	パナマ	2009年3月11日
ブルガリア	1999年10月7日	パラグアイ	2005年7月13日
カナダ	1997年5月15日	中国	2003年12月31日
チリ	1996年10月4日	フィリピン	2000年4月6日
コロンビア	2002年8月1日	ポーランド	1999年11月9日
コスタリカ	2008年4月30日	韓国	1998年1月21日
キュラソー	2007年11月6日	ルーマニア	2001年1月1日
チェコ	1997年12月30日	ロシア	2000年2月17日
ドミニカ共和国	2008年7月30日	シンガポール	1998年6月20日
エクアドル	2007年2月7日	スロベニア	2002年4月22日
エルサルバドル	2008年5月8日	南アフリカ	1997年3月5日
ギリシャ	1999年6月25日	スイス	1999年12月16日
グアテマラ	2008年3月18日	台湾	1999年10月19日
ホンジュラス	2007年11月30日	タイ	1998年12月21日
香港	1998年10月6日	トリニダード・トバゴ	2007年12月19日
インド	2000年4月5日	トルコ	2005年7月19日
インドネシア	2000年7月30日	トルクメニスタン	2008年1月10日
イスラエル	1999年7月31日	ウクライナ	2004年12月9日
ジャマイカ	2008年1月21日	ウズベキスタン	2002年10月18日

表 1.6-3
企業中核データシート（CCDS）
（20■年■月改訂）

Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.
COMPANY CORE DATA SHEET

SPORANOX ORAL SOLUTION

Itraconazole

20

Confidentiality Statement

The information in this document contains trade secrets and commercial information that are privileged or confidential and may not be disclosed unless such disclosure is required by applicable law or regulations. In any event, persons to whom the information is disclosed must be informed that the information is *privileged or confidential* and may not be further disclosed by them. These restrictions on disclosure will apply equally to all future information supplied to you which is indicated as *privileged or confidential*.

以下、非公表のため2～19頁を省略

表 1.6-4
米国添付文書 (USPI)
(2011 年 4 月改訂)

SPORANOX[®]
(itraconazole)
Oral Solution

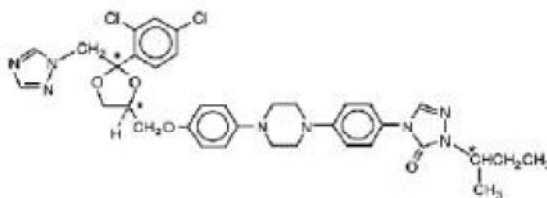
BOXED WARNINGS

Congestive Heart Failure: When itraconazole was administered intravenously to dogs and healthy human volunteers, negative inotropic effects were seen. If signs or symptoms of congestive heart failure occur during administration of SPORANOX[®] (itraconazole) Oral Solution, continued SPORANOX[®] use should be reassessed. (See [CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations](#), [CONTRAINDICATIONS](#), [WARNINGS](#), [PRECAUTIONS: Drug Interactions](#) and [ADVERSE REACTIONS: Post-marketing Experience](#) for more information.)

Drug Interactions: Coadministration of cisapride, pimozide, quinidine, dofetilide, or levacetylmethadol (levomethadyl) with SPORANOX[®] (itraconazole) Capsules or Oral Solution is contraindicated. SPORANOX[®], a potent cytochrome P450 3A4 isoenzyme system (CYP3A4) inhibitor, may increase plasma concentrations of drugs metabolized by this pathway. Serious cardiovascular events, including QT prolongation, torsades de pointes, ventricular tachycardia, cardiac arrest, and/or sudden death have occurred in patients using cisapride, pimozide, levacetylmethadol (levomethadyl), or quinidine concomitantly with SPORANOX[®] and/or other CYP3A4 inhibitors. (See [CONTRAINDICATIONS](#), [WARNINGS](#), and [PRECAUTIONS: Drug Interactions](#) for more information.)

DESCRIPTION

SPORANOX[®] is the brand name for itraconazole, a synthetic triazole antifungal agent. Itraconazole is a 1:1:1:1 racemic mixture of four diastereomers (two enantiomeric pairs), each possessing three chiral centers. It may be represented by the following structural formula and nomenclature:



(±)-1-[(R^{*})-sec-butyl]-4-[p-[4-[p-[[(2R^{*},4S^{*})-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-Δ²-1,2,4-triazolin-5-one mixture with (±)-1-[(R^{*})-sec-butyl]-4-[p-[4-[p-[[(2S^{*},4R^{*})-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-

1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-one

or

(\pm)-1-[(RS)-sec-butyl]-4-[p-[4-[p-[[(2R,4S)]-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-one.

Itraconazole has a molecular formula of $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ and a molecular weight of 705.64. It is a white to slightly yellowish powder. It is insoluble in water, very slightly soluble in alcohols, and freely soluble in dichloromethane. It has a pKa of 3.70 (based on extrapolation of values obtained from methanolic solutions) and a log (n-octanol/water) partition coefficient of 5.66 at pH 8.1.

SPORANOX[®] (itraconazole) Oral Solution contains 10 mg of itraconazole per mL, solubilized by hydroxypropyl- β -cyclodextrin (400 mg/mL) as a molecular inclusion complex. SPORANOX[®] Oral Solution is clear and yellowish in color with a target pH of 2. Other ingredients are hydrochloric acid, propylene glycol, purified water, sodium hydroxide, sodium saccharin, sorbitol, cherry flavor 1, cherry flavor 2 and caramel flavor.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Pharmacokinetics and Metabolism:

NOTE: The plasma concentrations reported below were measured by high-performance liquid chromatography (HPLC) specific for itraconazole. When itraconazole in plasma is measured by a bioassay, values reported may be higher than those obtained by HPLC due to the presence of the bioactive metabolite, hydroxyitraconazole. (See [MICROBIOLOGY](#).)

The absolute bioavailability of itraconazole administered as a non-marketed solution formulation under fed conditions was 55% in 6 healthy male volunteers. However, the bioavailability of SPORANOX[®] (itraconazole) Oral Solution is increased under fasted conditions reaching higher maximum plasma concentrations (C_{max}) in a shorter period of time. In 27 healthy male volunteers, the steady-state area under the plasma concentration versus time curve (AUC_{0-24h}) of itraconazole (SPORANOX[®] Oral Solution, 200 mg daily for 15 days) under fasted conditions was $131 \pm 30\%$ of that obtained under fed conditions. Therefore, unlike SPORANOX[®] Capsules, it is recommended that SPORANOX[®] Oral Solution be administered without food. Presented in the table below are the steady-state (Day 15) pharmacokinetic parameters for itraconazole and hydroxyitraconazole (SPORANOX[®] Oral Solution) under fasted and fed conditions:

	Itraconazole		Hydroxyitraconazole	
	Fasted	Fed	Fasted	Fed
C _{max} (ng/mL)	1963 ± 601*	1435 ± 477	2055 ± 487	1781 ± 397
T _{max} (hours)	2.5 ± 0.8	4.4 ± 0.7	5.3 ± 4.3	4.3 ± 1.2
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	29271 ± 10285	22815 ± 7098	45184 ± 10981	38823 ± 8907
t _{1/2} (hours)	39.7 ± 13	37.4 ± 13	27.3 ± 13	26.1 ± 10

* mean ± standard deviation

The bioavailability of SPORANOX[®] Oral Solution relative to SPORANOX[®] Capsules was studied in 30 healthy male volunteers who received 200 mg of itraconazole as the oral solution and capsules under fed conditions. The AUC_{0-∞} from SPORANOX[®] Oral Solution was 149 ± 68% of that obtained from SPORANOX[®] Capsules; a similar increase was observed for hydroxyitraconazole. In addition, a cross study comparison of itraconazole and hydroxyitraconazole pharmacokinetics following the administration of single 200 mg doses of SPORANOX[®] Oral Solution (under fasted conditions) or SPORANOX[®] Capsules (under fed conditions) indicates that when these two formulations are administered under conditions which optimize their systemic absorption, the bioavailability of the solution relative to capsules is expected to be increased further. Therefore, it is recommended that SPORANOX[®] Oral Solution and SPORANOX[®] Capsules not be used interchangeably. The following table contains pharmacokinetic parameters for itraconazole and hydroxyitraconazole following single 200 mg doses of SPORANOX[®] Oral Solution (n=27) or SPORANOX[®] Capsules (n=30) administered to healthy male volunteers under fasted and fed conditions, respectively:

	Itraconazole		Hydroxyitraconazole	
	Oral Solution fasted	Capsules fed	Oral Solution fasted	Capsules fed
C _{max} (ng/mL)	544 ± 213*	302 ± 119	622 ± 116	504 ± 132
T _{max} (hours)	2.2 ± 0.8	5 ± 0.8	3.5 ± 1.2	5 ± 1
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	4505 ± 1670	2682 ± 1084	9552 ± 1835	7293 ± 2144

* mean standard deviation

The plasma protein binding of itraconazole is 99.8% and that of hydroxyitraconazole is 99.5%. Following intravenous administration, the volume of distribution of itraconazole averaged 796 ± 185 L.

Itraconazole is metabolized predominately by the cytochrome P450 3A4 isoenzyme system (CYP3A4), resulting in the formation of several metabolites, including hydroxyitraconazole, the major metabolite. Results of a pharmacokinetics study suggest that itraconazole may

undergo saturable metabolism with multiple dosing. Fecal excretion of the parent drug varies between 3-18% of the dose. Renal excretion of the parent drug is less than 0.03% of the dose. About 40% of the dose is excreted as inactive metabolites in the urine. No single excreted metabolite represents more than 5% of a dose. Itraconazole total plasma clearance averaged 381 ± 95 mL/minute following intravenous administration. (See [CONTRAINDICATIONS](#) and [PRECAUTIONS: Drug Interactions](#) for more information.)

Special Populations:

Pediatrics:

The pharmacokinetics of SPORANOX® Oral Solution were studied in 26 pediatric patients requiring systemic antifungal therapy. Patients were stratified by age: 6 months to 2 years (n=8), 2 to 5 years (n=7) and 5 to 12 years (n=11), and received itraconazole oral solution 5 mg/kg once daily for 14 days. Pharmacokinetic parameters at steady-state (Day 14) were not significantly different among the age strata and are summarized in the table below for all 26 patients:

	Itraconazole	Hydroxyitraconazole
C_{\max} (ng/mL)	$582.5 \pm 382.4^*$	692.4 ± 355.0
C_{\min} (ng/mL)	187.5 ± 161.4	403.8 ± 336.1
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	7706.7 ± 5245.2	13356.4 ± 8942.4
$t_{1/2}$ (hours)	35.8 ± 35.6	17.7 ± 13.0

* mean \pm standard deviation

Renal Insufficiency:

Limited data are available on the use of oral itraconazole in patients with renal impairment. A pharmacokinetic study using a single 200-mg dose of itraconazole (four 50-mg capsules) was conducted in three groups of patients with renal impairment (uremia: n=7; hemodialysis: n=7; and continuous ambulatory peritoneal dialysis: n=5). In uremic subjects with a mean creatinine clearance of $13 \text{ mL/min.} \times 1.73 \text{ m}^2$, the exposure, based on AUC, was slightly reduced compared with normal population parameters. This study did not demonstrate any significant effect of hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis on the pharmacokinetics of itraconazole (T_{\max} , C_{\max} , and AUC_{0-8}). Plasma concentration-versus-time profiles showed wide intersubject variation in all three groups. Caution should be exercised when the drug is administered in this patient population. (See [PRECAUTIONS](#) and [DOSAGE AND ADMINISTRATION](#).)

Hepatic Insufficiency:

Itraconazole is predominantly metabolized in the liver. Patients with impaired hepatic function should be carefully monitored when taking itraconazole. A pharmacokinetic study using a

single oral 100 mg capsule dose of itraconazole was conducted in 6 healthy and 12 cirrhotic subjects. A statistically significant reduction in mean C_{max} (47%) and a twofold increase in the elimination half-life (37 ± 17 hours vs. 16 ± 5 hours) of itraconazole were noted in cirrhotic subjects compared with healthy subjects. However, overall exposure to itraconazole, based on AUC, was similar in cirrhotic patients and in healthy subjects. The prolonged elimination half-life of itraconazole observed in the single oral dose clinical trial with itraconazole capsules in cirrhotic patients should be considered when deciding to initiate therapy with other medications metabolized by CYP3A4. Data are not available in cirrhotic patients during long-term use of itraconazole. (See [BOX WARNING](#), [CONTRAINDICATIONS](#), [PRECAUTIONS: Drug Interactions](#) and [DOSAGE AND ADMINISTRATION](#).)

Decreased Cardiac Contractility:

When itraconazole was administered intravenously to anesthetized dogs, a dose-related negative inotropic effect was documented. In a healthy volunteer study of itraconazole intravenous infusion, transient, asymptomatic decreases in left ventricular ejection fraction were observed using gated SPECT imaging; these resolved before the next infusion, 12 hours later. If signs or symptoms of congestive heart failure appear during administration of SPORANOX[®] Oral Solution, monitor carefully and consider other treatment alternatives which may include discontinuation of SPORANOX[®] Oral Solution administration. (See [WARNINGS](#), [PRECAUTIONS: Drug Interactions](#) and [ADVERSE REACTIONS: Post-marketing Experience](#) for more information.)

Cystic Fibrosis:

Seventeen cystic fibrosis patients, ages 7 to 28 years old, were administered itraconazole oral solution 2.5 mg/kg b.i.d. for 14 days in a pharmacokinetic study. Sixteen patients completed the study. Steady state trough concentrations >250 ng/mL were achieved in 6 out of 11 patients ≥ 16 years of age but in none of the 5 patients <16 years of age. Large variability was observed in the pharmacokinetic data (%CV for trough concentrations = 98% and 70% for ≥ 16 and <16 years, respectively; %CV for AUC = 75% and 58% for ≥ 16 and <16 years, respectively). If a patient with cystic fibrosis does not respond to SPORANOX[®] Oral Solution, consideration should be given to switching to alternative therapy.

MICROBIOLOGY

Mechanism of Action:

In vitro studies have demonstrated that itraconazole inhibits the cytochrome P450-dependent synthesis of ergosterol, which is a vital component of fungal cell membranes.

Activity *In Vitro* and *In Vivo*

Itraconazole has been shown to be active against most strains of the following microorganisms, **both *in vitro* and in clinical infections.**

Aspergillus flavus

Aspergillus fumigatus

Blastomyces dermatitidis

Candida albicans

Histoplasma capsulatum

Histoplasma duboisii

Susceptibility Testing Methods

(Applicable to Candida isolates from patients with oropharyngeal or esophageal candidiasis)

Candida albicans

The interpretive criteria and breakpoints for itraconazole against *Candida albicans* are applicable to tests performed using Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) microbroth dilution reference method M27A for MIC (partial inhibition endpoint) read at 48 hours.

Broth Microdilution Techniques

Quantitative methods are used to determine antifungal minimum inhibitory concentrations (MICs). These MICs provide estimates of the susceptibility of *Candida* spp. to antifungal agents. MICs should be determined using a standardized procedure at 48 hours. Standardized procedures are based on a microdilution method (broth) with standardized inoculum concentrations and standardized concentrations of itraconazole powder. The MIC values should be interpreted according to the criteria provided in Table below:

Susceptibility Interpretive Criteria for Itraconazole			
Pathogen	Broth Microdilution MIC* (µg/mL) at 48 Hours		
	S	I	R
<i>Candida albicans</i>	≤ 0.125	0.25 – 0.5	≥ 1

* A report of “Susceptible” indicates that the pathogen is likely to be inhibited if the antimicrobial compound in the blood reaches the concentrations usually achievable. The *intermediate* category implies that an infection due to the isolate may be appropriately treated in the body sites where the drugs are physiologically concentrated or when a high dosage of drug is used. The *resistant* category implies that isolates are not inhibited by the usually achievable concentrations of the agent with normal dosage schedules and clinical efficacy of the agent against the isolate has not been reliably shown in treatment studies. The *intermediate* category is sometimes called *Susceptible-Dose Dependent* (SDD) and both categories are equivalent for itraconazole.

Quality Control

Standardized susceptibility test procedures require the use of quality control organisms to control the technical aspects of the test procedures. Standard itraconazole powder should provide the following range of values noted in the table below.

NOTE: Quality control microorganisms are specific strains of organisms with intrinsic biological properties relating to resistance mechanisms and their genetic expression within fungi; the specific strains used for microbiological control are not clinically significant.

Acceptable Quality Control Ranges for Itraconazole to be used in Validation of Susceptibility Test Results	
QC Strain	Broth Microdilution MIC (µg/mL) at 48 Hours
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC† 22019	0.06-0.25
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	0.12-0.5

† ATCC is the registered trademark of the American Type Culture Collection.

Activity in Animal Models

Itraconazole administered orally was active in a variety of animal models of fungal infection using standard laboratory strains of fungi. Fungistatic activity has been demonstrated against disseminated fungal infections caused by *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma duboisii*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton rubrum*, and *Trichophyton mentagrophytes*.

Itraconazole administered at 2.5 mg/kg and 5 mg/kg via the oral and parenteral routes increased survival rates and sterilized organ systems in normal and immunosuppressed guinea pigs with disseminated *Aspergillus fumigatus* infections. Oral itraconazole administered daily at 40 mg/kg and 80 mg/kg increased survival rates in normal rabbits with disseminated disease and in immunosuppressed rats with pulmonary *Aspergillus fumigatus* infection, respectively.

Itraconazole has demonstrated antifungal activity in a variety of animal models infected with *Candida albicans* and other *Candida* species.

Resistance:

Isolates from several fungal species with decreased susceptibility to itraconazole have been isolated *in vitro* and from patients receiving prolonged therapy.

Several *in vitro* studies have reported that some fungal clinical isolates, including *Candida* species, with reduced susceptibility to one azole antifungal agent may also be less susceptible to other azole derivatives. The finding of cross-resistance is dependent on a number of factors, including the species evaluated, its clinical history, the particular azole compounds compared, and the type of susceptibility test that is performed. The relevance of these *in vitro* susceptibility data to clinical outcome remains to be elucidated.

Candida krusei, *Candida glabrata* and *Candida tropicalis* are generally the least susceptible *Candida* species, with some isolates showing unequivocal resistance to itraconazole *in vitro*.

Itraconazole is not active against *Zygomycetes* (e.g., *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. and *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and *Scopulariopsis* spp.

Studies (both *in vitro* and *in vivo*) suggest that the activity of amphotericin B may be suppressed by prior azole antifungal therapy. As with other azoles, itraconazole inhibits the ¹⁴C-demethylation step in the synthesis of ergosterol, a cell wall component of fungi. Ergosterol is the active site for amphotericin B. In one study the antifungal activity of amphotericin B against *Aspergillus fumigatus* infections in mice was inhibited by ketoconazole therapy. The clinical significance of test results obtained in this study is unknown.

CLINICAL STUDIES

Oropharyngeal Candidiasis:

Two randomized, controlled studies for the treatment of oropharyngeal candidiasis have been conducted (total n=344). In one trial, clinical response to either 7 or 14 days of itraconazole oral solution, 200 mg/day, was similar to fluconazole tablets and averaged 84% across all arms. Clinical response in this study was defined as cured or improved (only minimal signs and symptoms with no visible lesions). Approximately 5% of subjects were lost to follow-up before any evaluations could be performed. Response to 14 days therapy of itraconazole oral solution was associated with a lower relapse rate than 7 days of itraconazole therapy. In another trial, the clinical response rate (defined as cured or improved) for itraconazole oral solution was similar to clotrimazole troches and averaged approximately 71% across both arms, with approximately 3% of subjects lost to follow-up before any evaluations could be performed. Ninety-two percent of the patients in these studies were HIV seropositive.

In an uncontrolled, open-label study of selected patients clinically unresponsive to fluconazole tablets (n=74, all patients HIV seropositive), patients were treated with itraconazole oral solution 100 mg b.i.d. (Clinically unresponsive to fluconazole in this study was defined as having received a dose of fluconazole tablets at least 200 mg/day for a minimum of 14 days.) Treatment duration was 14-28 days based on response. Approximately 55% of patients had complete resolution of oral lesions. Of patients who responded and then entered a follow-up phase (n=22), all relapsed within 1 month (median 14 days) when treatment was discontinued. Although baseline endoscopies had not been performed, several patients in this study developed symptoms of esophageal candidiasis while receiving therapy with itraconazole oral solution. Itraconazole oral solution has not been directly compared to other agents in a controlled trial of similar patients.

Esophageal Candidiasis:

A double-blind randomized study (n=119, 111 of whom were HIV seropositive) compared itraconazole oral solution (100 mg/day) to fluconazole tablets (100 mg/day). The dose of each was increased to 200 mg/day for patients not responding initially. Treatment continued for 2 weeks following resolution of symptoms, for a total duration of treatment of 3-8 weeks. Clinical response (a global assessment of cured or improved) was not significantly different between the two study arms, and averaged approximately 86% with 8% lost to follow-up. Six of 53 (11%) itraconazole-treated patients and 12/57 (21%) fluconazole-treated patients were escalated to the 200 mg dose in this trial. Of the subgroup of patients who responded and entered a follow-up phase (n=88), approximately 23% relapsed across both arms within 4 weeks.

INDICATIONS AND USAGE

SPORANOX[®] (itraconazole) Oral Solution is indicated for the treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis.

(See [CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations](#), [WARNINGS](#), and [ADVERSE REACTIONS: Post-marketing Experience](#) for more information.)

CONTRAINDICATIONS

Congestive Heart Failure:

SPORANOX[®] (itraconazole) Oral Solution should not be administered to patients with evidence of ventricular dysfunction such as congestive heart failure (CHF) or a history of CHF except for the treatment of life-threatening or other serious infections. (See [CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations](#), [WARNINGS](#), [PRECAUTIONS: Drug Interactions-Calci](#)
[um Channel Blockers](#), and [ADVERSE REACTIONS: Post-marketing Experience](#).)

Drug Interactions:

Concomitant administration of SPORANOX[®] (itraconazole) Capsules or Oral Solution and certain drugs metabolized by the cytochrome P450 3A4 isoenzyme system (CYP3A4) may result in increased plasma concentrations of those drugs, leading to potentially serious and/or life-threatening adverse events. Cisapride, oral midazolam, nisoldipine, pimozide, quinidine, dofetilide, triazolam and levacetylmethadol (levomethadyl) are contraindicated with SPORANOX[®]. HMG CoA-reductase inhibitors metabolized by CYP3A4, such as lovastatin and simvastatin, are also contraindicated with SPORANOX[®]. Ergot alkaloids metabolized by CYP3A4 such as dihydroergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine and methylergometrine (methylergonovine) are contraindicated with SPORANOX[®]. (See [BOX WARNING](#), and [PRECAUTIONS: Drug Interactions](#).)

SPORANOX[®] is contraindicated for patients who have shown hypersensitivity to itraconazole or its excipients. There is no information regarding cross-hypersensitivity between itraconazole and other azole antifungal agents. Caution should be used when prescribing SPORANOX[®] to patients with hypersensitivity to other azoles.

WARNINGS

SPORANOX[®] (itraconazole) Oral Solution and SPORANOX[®] Capsules should not be used interchangeably. Only SPORANOX[®] Oral Solution has been demonstrated effective for oral and/or esophageal candidiasis. SPORANOX[®] Oral Solution contains the excipient hydroxypropyl- β -cyclodextrin which produced pancreatic adenocarcinomas in a rat carcinogenicity study. These findings were not observed in a similar mouse carcinogenicity study. The clinical relevance of these findings is unknown. (See [Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility](#).)

Hepatic Effects:

SPORANOX[®] has been associated with rare cases of serious hepatotoxicity, including liver failure and death. Some of these cases had neither pre-existing liver disease nor a serious underlying medical condition and some of these cases developed within the first week of treatment. If clinical signs or symptoms develop that are consistent with liver disease, treatment should be discontinued and liver function testing performed. Continued SPORANOX[®] use or reinstitution of treatment with SPORANOX[®] is strongly discouraged unless there is a serious or life-threatening situation where the expected benefit exceeds the risk. (See [PRECAUTIONS: Information for Patients](#) and [ADVERSE REACTIONS](#).)

Cardiac Dysrhythmias:

Life-threatening cardiac dysrhythmias and/or sudden death have occurred in patients using cisapride, pimozide, levacetylmethadol (levomethadyl), or quinidine concomitantly with SPORANOX[®] and/or other CYP3A4 inhibitors. Concomitant administration of these drugs with SPORANOX[®] is contraindicated. (See [BOX WARNING](#), [CONTRAINDICATIONS](#), and [PRECAUTIONS: Drug Interactions](#).)

Cardiac Disease:

SPORANOX[®] Oral Solution should not be used in patients with evidence of ventricular dysfunction unless the benefit clearly outweighs the risk. For patients with risk factors for congestive heart failure, physicians should carefully review the risks and benefits of SPORANOX[®] therapy. These risk factors include cardiac disease such as ischemic and valvular disease; significant pulmonary disease such as chronic obstructive pulmonary disease; and renal failure and other edematous disorders. Such patients should be informed of the signs and symptoms of CHF, should be treated with caution, and should be monitored for signs and symptoms of CHF during treatment. If signs or symptoms of CHF appear during administration of SPORANOX[®] Oral Solution, monitor carefully and consider other treatment alternatives which may include discontinuation of SPORANOX[®] Oral Solution administration.

Itraconazole has been shown to have a negative inotropic effect. When itraconazole was administered intravenously to anesthetized dogs, a dose-related negative inotropic effect was documented. In a healthy volunteer study of itraconazole intravenous infusion, transient, asymptomatic decreases in left ventricular ejection fraction were observed using gated SPECT imaging; these resolved before the next infusion, 12 hours later.

SPORANOX[®] has been associated with reports of congestive heart failure. In post-marketing experience, heart failure was more frequently reported in patients receiving a total daily dose of 400 mg although there were also cases reported among those receiving lower total daily doses.

Calcium channel blockers can have negative inotropic effects which may be additive to those of itraconazole. In addition, itraconazole can inhibit the metabolism of calcium channel blockers. Therefore, caution should be used when co-administering itraconazole and calcium channel blockers due to an increased risk of CHF. Concomitant administration of SPORANOX[®] and nisoldipine is contraindicated.

Cases of CHF, peripheral edema, and pulmonary edema have been reported in the post-marketing period among patients being treated for onychomycosis and/or systemic fungal infections. (See [CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations](#), [PRECAUTIONS: Drug Interactions](#), and [ADVERSE REACTIONS: Post-marketing Experience](#) for more information.)

Cystic Fibrosis:

If a patient with cystic fibrosis does not respond to SPORANOX[®] Oral Solution, consideration should be given to switching to alternative therapy (see [CLINICAL PHARMACOLOGY/Special Populations](#)).

Treatment of Severely Neutropenic Patients:

SPORANOX[®] Oral Solution as treatment for oropharyngeal and/or esophageal candidiasis was not investigated in severely neutropenic patients. Due to its pharmacokinetic properties, SPORANOX[®] Oral Solution is not recommended for initiation of treatment in patients at immediate risk of systemic candidiasis.

PRECAUTIONS**Hepatotoxicity:**

Rare cases of serious hepatotoxicity have been observed with SPORANOX[®] treatment, including some cases within the first week. In patients with elevated or abnormal liver enzymes or active liver disease, or who have experienced liver toxicity with other drugs, treatment with SPORANOX[®] is strongly discouraged unless there is a serious or life-threatening situation where the expected benefit exceeds the risk. Liver function monitoring should be done in patients with pre-existing hepatic function abnormalities or those who have experienced liver toxicity with other medications and should be considered in all patients receiving SPORANOX[®]. Treatment should be stopped immediately and liver function testing should be conducted in patients who develop signs and symptoms suggestive of liver dysfunction.

Neuropathy:

If neuropathy occurs that may be attributable to SPORANOX[®] Oral Solution, the treatment should be discontinued.

Hearing Loss:

Transient or permanent hearing loss has been reported in patients receiving treatment with itraconazole. Several of these reports included concurrent administration of quinidine which is contraindicated (see [BOX WARNING: Drug Interactions](#), [CONTRAINDICATIONS: Drug Interactions](#) and [PRECAUTIONS: Drug Interactions](#)). The hearing loss usually resolves when treatment is stopped, but can persist in some patients.

Information for Patients:

- Only SPORANOX[®] Oral Solution has been demonstrated effective for oral and/or esophageal candidiasis. SPORANOX[®] Oral Solution contains the excipient hydroxypropyl- β -cyclodextrin which produced pancreatic adenocarcinomas in a rat carcinogenicity study. These findings were not observed in a similar mouse carcinogenicity study. The clinical relevance of these findings is unknown. (See [Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility](#).)

- Taking SPORANOX[®] Oral Solution under fasted conditions improves the systemic availability of itraconazole. Instruct patients to take SPORANOX[®] Oral Solution without food, if possible.
- SPORANOX[®] Oral Solution should not be used interchangeably with SPORANOX[®] Capsules.
- Instruct patients about the signs and symptoms of congestive heart failure, and if these signs or symptoms occur during SPORANOX[®] administration, they should discontinue SPORANOX[®] and contact their healthcare provider immediately.
- Instruct patients to stop SPORANOX[®] treatment immediately and contact their healthcare provider if any signs and symptoms suggestive of liver dysfunction develop. Such signs and symptoms may include unusual fatigue, anorexia, nausea and/or vomiting, jaundice, dark urine or pale stools.
- Instruct patients to contact their physician before taking any concomitant medications with itraconazole to ensure there are no potential drug interactions.
- Instruct patients that hearing loss can occur with the use of itraconazole. The hearing loss usually resolves when treatment is stopped, but can persist in some patients. Advise patients to discontinue therapy and inform their physicians if any hearing loss symptoms occur.

Drug Interactions:

Itraconazole and its major metabolite, hydroxyitraconazole, are inhibitors of CYP3A4. Therefore, the following drug interactions may occur (See [Table 1](#) below and the following drug class subheadings that follow):

1. SPORANOX[®] may decrease the elimination of drugs metabolized by CYP3A4, resulting in increased plasma concentrations of these drugs when they are administered with SPORANOX[®]. These elevated plasma concentrations may increase or prolong both therapeutic and adverse effects of these drugs. Whenever possible, plasma concentrations of these drugs should be monitored, and dosage adjustments made after concomitant SPORANOX[®] therapy is initiated. When appropriate, clinical monitoring for signs or symptoms of increased or prolonged pharmacologic effects is advised. Upon discontinuation, depending on the dose and duration of treatment, itraconazole plasma concentrations decline gradually (especially in patients with hepatic cirrhosis or in those receiving CYP3A4 inhibitors). This is particularly important when initiating therapy with drugs whose metabolism is affected by itraconazole.
2. Inducers of CYP3A4 may decrease the plasma concentrations of itraconazole. SPORANOX[®] may not be effective in patients concomitantly taking SPORANOX[®]

and one of these drugs. Therefore, administration of these drugs with SPORANOX[®] is not recommended.

3. Other inhibitors of CYP3A4 may increase the plasma concentrations of itraconazole. Patients who must take SPORANOX[®] concomitantly with one of these drugs should be monitored closely for signs or symptoms of increased or prolonged pharmacologic effects of SPORANOX[®].

Table 1: Selected Drugs that are Predicted to Alter the Plasma Concentration of Itraconazole or Have Their Plasma Concentration Altered by SPORANOX^{®1}

Drug plasma concentration increased by itraconazole	
Antiarrhythmics	digoxin, dofetilide, ² quinidine, ² disopyramide
Anticoagulants	warfarin
Anticonvulsants	carbamazepine
Antimycobacterials	rifabutin
Antineoplastics	busulfan, docetaxel, vinca alkaloids
Antipsychotics	pimozide ²
Benzodiazepines	alprazolam, diazepam, midazolam, ^{2,3} triazolam ²
Calcium Channel Blockers	dihydropyridines (including nisoldipine ²), verapamil
Gastrointestinal Motility Agents	cisapride ²
HMG CoA-Reductase Inhibitors	atorvastatin, cerivastatin, lovastatin, ² simvastatin ²
Immunosuppressants	cyclosporine, tacrolimus, sirolimus
Oral Hypoglycemics	oral hypoglycemics
Protease Inhibitors	indinavir, ritonavir, saquinavir
Other	levacetylmethadol (levomethadyl), ² ergot alkaloids, ² halofantrine, alfentanil, buspirone, methylprednisolone, budesonide, dexamethasone, fluticasone, trimetrexate, warfarin, cilostazol, eletriptan, fentanyl
Decrease plasma concentration of itraconazole	
Anticonvulsants	carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
Antimycobacterials	isoniazid, rifabutin, rifampin
Gastric Acid Suppressors/Neutralizers	antacids, H ₂ -receptor antagonists, proton pump inhibitors
Reverse Transcriptase Inhibitors	nevirapine
Increase plasma concentration of itraconazole	
Macrolide Antibiotics	clarithromycin, erythromycin
Protease Inhibitors	indinavir, ritonavir

¹ This list is not all-inclusive.

² Contraindicated with SPORANOX[®] based on clinical and/or pharmacokinetics studies. (See [WARNINGS](#) and below.)

³ For information on parenterally administered midazolam, see the Benzodiazepine paragraph below.

Antiarrhythmics:

The class IA antiarrhythmic quinidine and class III antiarrhythmic dofetilide are known to prolong the QT interval. Coadministration of quinidine or dofetilide with SPORANOX[®] may increase plasma concentrations of quinidine or dofetilide which could result in serious cardiovascular events. Therefore, concomitant administration of SPORANOX[®] and quinidine or dofetilide is contraindicated. (See [BOX WARNING](#), [CONTRAINDICATIONS](#), and [WARNINGS](#).)

The class IA antiarrhythmic disopyramide has the potential to increase the QT interval at high plasma concentrations. Caution is advised when SPORANOX[®] and disopyramide are administered concomitantly.

Concomitant administration of digoxin and SPORANOX[®] has led to increased plasma concentrations of digoxin via inhibition of P-glycoprotein.

Anticoagulants:

SPORANOX[®] enhances the anticoagulant effect of coumarin-like drugs, such as warfarin.

Anticonvulsants:

Reduced plasma concentrations of itraconazole were reported when SPORANOX[®] was administered concomitantly with phenytoin. Carbamazepine, phenobarbital, and phenytoin are all inducers of CYP3A4. Although interactions with carbamazepine and phenobarbital have not been studied, concomitant administration of SPORANOX[®] and these drugs would be expected to result in decreased plasma concentrations of itraconazole. In addition, in vivo studies have demonstrated an increase in plasma carbamazepine concentrations in subjects concomitantly receiving ketoconazole. Although there are no data regarding the effect of itraconazole on carbamazepine metabolism, because of the similarities between ketoconazole and itraconazole, concomitant administration of SPORANOX[®] and carbamazepine may inhibit the metabolism of carbamazepine.

Antimycobacterials:

Drug interaction studies have demonstrated that plasma concentrations of azole antifungal agents and their metabolites, including itraconazole and hydroxyitraconazole, were significantly decreased when these agents were given concomitantly with rifabutin or rifampin. In vivo data suggest that rifabutin is metabolized in part by CYP3A4. SPORANOX[®] may inhibit the metabolism of rifabutin. Although no formal study data are available for isoniazid,

similar effects should be anticipated. Therefore, the efficacy of SPORANOX[®] could be substantially reduced if given concomitantly with one of these agents. Coadministration is not recommended.

Antineoplastics:

SPORANOX[®] may inhibit the metabolism of busulfan, docetaxel, and vinca alkaloids.

Antipsychotics:

Pimozide is known to prolong the QT interval and is partially metabolized by CYP3A4. Coadministration of pimozide with SPORANOX[®] could result in serious cardiovascular events. Therefore, concomitant administration of SPORANOX[®] and pimozide is contraindicated. (See [BOX WARNING](#), [CONTRAINDICATIONS](#), and [WARNINGS](#).)

Benzodiazepines:

Concomitant administration of SPORANOX[®] and alprazolam, diazepam, oral midazolam, or triazolam could lead to increased plasma concentrations of these benzodiazepines. Increased plasma concentrations could potentiate and prolong hypnotic and sedative effects. Concomitant administration of SPORANOX[®] and oral midazolam or triazolam is contraindicated. (See [CONTRAINDICATIONS](#) and [WARNINGS](#).) If midazolam is administered parenterally, special precaution and patient monitoring is required since the sedative effect may be prolonged.

Calcium Channel Blockers:

Edema has been reported in patients concomitantly receiving SPORANOX[®] and dihydropyridine calcium channel blockers. Appropriate dosage adjustment may be necessary.

Calcium channel blockers can have a negative inotropic effect which may be additive to those of itraconazole; itraconazole can inhibit the metabolism of calcium channel blockers such as dihydropyridines (e.g., nifedipine and felodipine) and verapamil. Therefore, caution should be used when co-administering itraconazole and calcium channel blockers due to an increased risk of CHF. Concomitant administration of SPORANOX[®] and nisoldipine results in clinically significant increases in nisoldipine plasma concentrations, which cannot be managed by dosage reduction, therefore the concomitant administration of SPORANOX[®] and nisoldipine is contraindicated. (See [CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations](#), [CONTRAINDICATIONS](#), [WARNINGS](#), and [ADVERSE REACTIONS: Post-marketing Experience](#) for more information.)

Gastric Acid Suppressors/Neutralizers:

Reduced plasma concentrations of itraconazole were reported when SPORANOX[®] Capsules were administered concomitantly with H₂-receptor antagonists. Studies have shown that

absorption of itraconazole is impaired when gastric acid production is decreased. Therefore, SPORANOX[®] should be administered with a cola beverage if the patient has achlorhydria or is taking H₂-receptor antagonists or other gastric acid suppressors. Antacids should be administered at least 1 hour before or 2 hours after administration of SPORANOX[®] Capsules. In a clinical study, when SPORANOX[®] Capsules were administered with omeprazole (a proton pump inhibitor), the bioavailability of itraconazole was significantly reduced. However, as itraconazole is already dissolved in SPORANOX[®] Oral Solution, the effect of H₂-antagonists is expected to be substantially less than with the capsules. Nevertheless, caution is advised when the two drugs are coadministered.

Gastrointestinal Motility Agents:

Coadministration of SPORANOX[®] with cisapride can elevate plasma cisapride concentrations which could result in serious cardiovascular events. Therefore, concomitant administration of SPORANOX[®] with cisapride is contraindicated. (See [BOX WARNING](#), [CONTRAINDICATIONS](#), and [WARNINGS](#).)

HMG CoA-Reductase Inhibitors:

Human pharmacokinetic data suggest that SPORANOX[®] inhibits the metabolism of atorvastatin, cerivastatin, lovastatin, and simvastatin, which may increase the risk of skeletal muscle toxicity, including rhabdomyolysis. Concomitant administration of SPORANOX[®] with HMG CoA-reductase inhibitors, such as lovastatin or simvastatin is contraindicated. (See [CONTRAINDICATIONS](#) and [WARNINGS](#).)

Immunosuppressants:

Concomitant administration of SPORANOX[®] and cyclosporine or tacrolimus has led to increased plasma concentrations of these immunosuppressants. Concomitant administration of SPORANOX[®] and sirolimus could increase plasma concentrations of sirolimus.

Macrolide Antibiotics:

Erythromycin and clarithromycin are known inhibitors of CYP3A4 (See [Table 1](#)) and may increase plasma concentrations of itraconazole. In a small pharmacokinetic study involving HIV infected patients, clarithromycin was shown to increase plasma concentrations of itraconazole. Similarly, following administration of 1 gram of erythromycin ethyl succinate and 200 mg itraconazole as single doses, the mean C_{max} and AUC_{0-∞} of itraconazole increased by 44% (90% CI: 119-175%) and 36% (90% CI: 108-171%), respectively.

Oral Hypoglycemic Agents:

Severe hypoglycemia has been reported in patients concomitantly receiving azole antifungal agents and oral hypoglycemic agents. Blood glucose concentrations should be carefully monitored when SPORANOX[®] and oral hypoglycemic agents are coadministered.

Polyenes:

Prior treatment with itraconazole, like other azoles, may reduce or inhibit the activity of polyenes such as amphotericin B. However, the clinical significance of this drug effect has not been clearly defined.

Protease Inhibitors:

Concomitant administration of SPORANOX[®] and protease inhibitors metabolized by CYP3A4, such as indinavir, ritonavir, and saquinavir, may increase plasma concentrations of these protease inhibitors. In addition, concomitant administration of SPORANOX[®] and indinavir and ritonavir (but not saquinavir) may increase plasma concentrations of itraconazole. Caution is advised when SPORANOX[®] and protease inhibitors must be given concomitantly.

Reverse Transcriptase Inhibitors:

Nevirapine is an inducer of CYP3A4. In vivo studies have shown that nevirapine induces the metabolism of ketoconazole, significantly reducing the bioavailability of ketoconazole. Studies involving nevirapine and itraconazole have not been conducted. However, because of the similarities between ketoconazole and itraconazole, concomitant administration of SPORANOX[®] and nevirapine is not recommended. In a clinical study, when 8 HIV-infected subjects were treated concomitantly with SPORANOX[®] Capsules 100 mg twice daily and the nucleoside reverse transcriptase inhibitor zidovudine 8 ± 0.4 mg/kg/day, the pharmacokinetics of zidovudine were not affected. Other nucleoside reverse transcriptase inhibitors have not been studied.

Other:

- Levacetylmethadol (levomethadyl) is known to prolong the QT interval and is metabolized by CYP3A4. Co-administration of levacetylmethadol with SPORANOX[®] could result in serious cardiovascular events. Therefore, concomitant administration of SPORANOX[®] and levacetylmethadol is contraindicated.
- Elevated concentrations of ergot alkaloids can cause ergotism, i.e., a risk for vasospasm potentially leading to cerebral ischemia and/or ischemia of the extremities. Concomitant administration of ergot alkaloids such as dihydroergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine and methylergometrine (methylergonovine) with SPORANOX[®] is contraindicated.

- Halofantrine has the potential to prolong the QT interval at high plasma concentrations. Caution is advised when SPORANOX[®] and halofantrine are administered concomitantly.
- In vitro data suggest that alfentanil is metabolized by CYP3A4. Administration with SPORANOX[®] may increase plasma concentrations of alfentanil.
- Human pharmacokinetic data suggest that concomitant administration of SPORANOX[®] and buspirone results in significant increases in plasma concentrations of buspirone.
- SPORANOX[®] may inhibit the metabolism of certain glucocorticosteroids such as budesonide, dexamethasone, fluticasone, and methylprednisolone.
- In vitro data suggest that trimetrexate is extensively metabolized by CYP3A4. In vitro animal models have demonstrated that ketoconazole potently inhibits the metabolism of trimetrexate. Although there are no data regarding the effect of itraconazole on trimetrexate metabolism, because of the similarities between ketoconazole and itraconazole, concomitant administration of SPORANOX[®] and trimetrexate may inhibit the metabolism of trimetrexate.
- Cilostazol and eletriptan are CYP3A4 metabolized drugs that should be used with caution when co-administered with SPORANOX[®].
- Fentanyl plasma concentrations could be increased or prolonged by concomitant use of SPORANOX[®] and may cause potentially fatal respiratory depression.

Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility:

Itraconazole showed no evidence of carcinogenicity potential in mice treated orally for 23 months at dosage levels up to 80 mg/kg/day (approximately 10x the maximum recommended human dose [MRHD]). Male rats treated with 25 mg/kg/day (3.1x MRHD) had a slightly increased incidence of soft tissue sarcoma. These sarcomas may have been a consequence of hypercholesterolemia, which is a response of rats, but not dogs or humans, to chronic itraconazole administration. Female rats treated with 50 mg/kg/day (6.25x MRHD) had an increased incidence of squamous cell carcinoma of the lung (2/50) as compared to the untreated group. Although the occurrence of squamous cell carcinoma in the lung is extremely uncommon in untreated rats, the increase in this study was not statistically significant.

Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD), the solubilizing excipient used in SPORANOX[®] Oral Solution, was found to produce pancreatic exocrine hyperplasia and neoplasia when administered orally to rats at doses of 500, 2000 or 5000 mg/kg/day for 25 months. Adenocarcinomas of the exocrine pancreas produced in the treated animals were not seen in the untreated group and are not reported in the historical controls. Development of these tumors may be related to a mitogenic action of cholecystokinin. This finding was not observed in the mouse carcinogenicity study at doses of 500, 2000 or 5000 mg/kg/day for 22-23 months; however, the clinical relevance of these findings is unknown. Based on body surface area

comparisons, the exposure to humans of HP- β -CD at the recommended clinical dose of SPORANOX[®] Oral Solution, is approximately equivalent to 1.7 times the exposure at the lowest dose in the rat study.

Itraconazole produced no mutagenic effects when assayed in a DNA repair test (unscheduled DNA synthesis) in primary rat hepatocytes, in Ames tests with *Salmonella typhimurium* (6 strains) and *Escherichia coli*, in the mouse lymphoma gene mutation tests, in a sex-linked recessive lethal mutation (*Drosophila melanogaster*) test, in chromosome aberration tests in human lymphocytes, in a cell transformation test with C3H/10T $\frac{1}{2}$ C18 mouse embryo fibroblasts cells, in a dominant lethal mutation test in male and female mice, and in micronucleus tests in mice and rats.

Itraconazole did not affect the fertility of male or female rats treated orally with dosage levels of up to 40 mg/kg/day (5x MRHD), even though parental toxicity was present at this dosage level. More severe signs of parental toxicity, including death, were present in the next higher dosage level, 160 mg/kg/day (20x MRHD).

Pregnancy: Teratogenic Effects. Pregnancy Category C:

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 (5-20x MRHD), and in mice at dosage levels of approximately 80 mg/kg/day (10x MRHD). In rats, the teratogenicity consisted of major skeletal defects; in mice, it consisted of encephaloceles and/or macroglossia.

There are no studies in pregnant women. SPORANOX[®] should be used in pregnancy only if the benefit outweighs the potential risk.

During post-marketing experience, cases of congenital abnormalities have been reported. (See [ADVERSE REACTIONS, Post-marketing Experience.](#))

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.

Pediatric Use:

The efficacy and safety of SPORANOX[®] have not been established in pediatric patients. A pharmacokinetic study was conducted with SPORANOX[®] Oral Solution in 26 pediatric

patients, ages 6 months to 12 years, requiring systemic antifungal treatment. Itraconazole was dosed at 5 mg/kg once daily for two weeks and no serious unexpected adverse events were reported. (See [CLINICAL PHARMACOLOGY](#).)

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 (2.5x MRHD). 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 (10x MRHD) over 1 year or 160 mg/kg/day (20x MRHD) for 6 months, itraconazole induced small tooth pulp with hypocellular appearance in some rats. No such bone toxicity has been reported in adult patients.

Geriatric Use:

Transient or permanent hearing loss has been reported in elderly patients receiving treatment with itraconazole. Several of these reports included concurrent administration of quinidine which is contraindicated (see [BOX WARNING: Drug Interactions](#), [CONTRAINDICATIONS: Drug Interactions](#) and [PRECAUTIONS: Drug Interactions](#)). Itraconazole should be used with care in elderly patients (see [PRECAUTIONS](#)).

Renal Impairment:

Limited data are available on the use of oral itraconazole in patients with renal impairment. Caution should be exercised when this drug is administered in this patient population. (See [CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations](#) and [DOSAGE AND ADMINISTRATION](#).)

Hepatic Impairment:

Limited data are available on the use of oral itraconazole in patients with hepatic impairment. Caution should be exercised when this drug is administered in this patient population. (See [CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations](#) and [DOSAGE AND ADMINISTRATION](#).)

ADVERSE REACTIONS

SPORANOX[®] has been associated with rare cases of serious hepatotoxicity, including liver failure and death. Some of these cases had neither pre-existing liver disease nor a serious underlying medical condition. If clinical signs or symptoms develop that are consistent with liver disease, treatment should be discontinued and liver function testing performed. The risks and benefits of SPORANOX[®] use should be reassessed. (See [WARNINGS: Hepatic Effects](#) and [PRECAUTIONS: Hepatotoxicity](#) and [Information for Patients](#).)

Adverse Events Reported in Oropharyngeal or Esophageal Candidiasis Trials

U.S. adverse experience data are derived from 350 immunocompromised patients (332 HIV seropositive/AIDS) treated for oropharyngeal or esophageal candidiasis. Table 2 below lists adverse events reported by at least 2% of patients treated with SPORANOX[®] Oral Solution in U.S. clinical trials. Data on patients receiving comparator agents in these trials are included for comparison.

Table2: Summary of Adverse Events Reported by $\geq 2\%$ of SPORANOX[®] Treated Patients in U.S. Clinical Trials (Total)

Body System/ Adverse Event	Itraconazole			
	Total (n = 350 [*]) %	All controlled studies (n = 272) %	Fluconazole (n = 125 [†]) %	Clotrimazole (n = 81 [†]) %
Gastrointestinal disorders				
Nausea	11	10	11	5
Diarrhea	11	10	10	4
Vomiting	7	6	8	1
Abdominal pain	6	4	7	7
Constipation	2	2	1	0
Body as a whole				
Fever	7	6	8	5
Chest pain	3	3	2	0
Pain	2	2	4	0
Fatigue	2	1	2	0
Respiratory disorders				
Coughing	4	4	10	0
Dyspnea	2	3	5	1
Pneumonia	2	2	0	0
Sinusitis	2	2	4	0
Sputum increased	2	3	3	1
Skin and appendages disorders				
Rash	4	5	4	6
Increased sweating	3	4	6	1
Skin disorder unspecified	2	2	2	1
Central/peripheral nervous system				
Headache	4	4	6	6
Dizziness	2	2	4	1
Resistance mechanism disorders				
Pneumocystis carinii infection	2	2	2	0

Table2: Summary of Adverse Events Reported by $\geq 2\%$ of SPORANOX[®] Treated Patients in U.S. Clinical Trials (Total)

Body System/ Adverse Event	Itraconazole		Fluconazole (n = 125 [†]) %	Clotrimazole (n = 81 [‡]) %
	Total (n = 350 [*]) %	All controlled studies (n = 272) %		
Psychiatric disorders				
Depression	2	1	0	1

* Of the 350 patients, 209 were treated for oropharyngeal candidiasis in controlled studies, 63 were treated for esophageal candidiasis in controlled studies and 78 were treated for oropharyngeal candidiasis in an open study.

† Of the 125 patients, 62 were treated for oropharyngeal candidiasis and 63 were treated for esophageal candidiasis.

‡ All 81 patients were treated for oropharyngeal candidiasis.

Adverse events reported by less than 2% of patients in U.S. clinical trials with SPORANOX[®] included: adrenal insufficiency, asthenia, back pain, dehydration, dyspepsia, dysphagia, flatulence, gynecomastia, hematuria, hemorrhoids, hot flushes, implantation complication, infection unspecified, injury, insomnia, male breast pain, myalgia, pharyngitis, pruritus, rhinitis, rigors, stomatitis ulcerative, taste perversion, tinnitus, upper respiratory tract infection, vision abnormal, and weight decrease. Edema, hypokalemia and menstrual disorders have been reported in clinical trials with itraconazole capsules.

Adverse Events Reported from Other Clinical Trials

A comparative clinical trial in patients who received intravenous itraconazole followed by SPORANOX[®] Oral Solution or received Amphotericin B reported the following adverse events in the itraconazole intravenous/SPORANOX[®] Oral Solution treatment arm which are not listed above in the subsection “Adverse Events Reported in Oropharyngeal or Esophageal Candidiasis Trials” or listed below as postmarketing reports of adverse drug reactions: serum creatinine increased, blood urea nitrogen increased, renal function abnormal, hypocalcemia, hypomagnesemia, hypophosphatemia, hypotension, tachycardia, tremor, and pulmonary infiltration.

Post-marketing Experience

Adverse drug reactions that have been identified during post-approval use of SPORANOX[®] (all formulations) are listed in the table below. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, reliably estimating their frequency or establishing a causal relationship to drug exposure is not always possible.

Postmarketing Reports of Adverse Drug Reactions

Blood and lymphatic system disorders: Leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia

Immune system disorders:	Anaphylaxis; anaphylactic, anaphylactoid and allergic reactions; serum sickness; angioneurotic edema
Metabolism and nutrition disorders:	Hypertriglyceridemia, hypokalemia
Nervous system disorders:	Peripheral neuropathy, paresthesia, hypoesthesia, headache, dizziness
Eye disorders:	Visual disturbances, including vision blurred and diplopia
Ear and labyrinth disorders:	Transient or permanent hearing loss, tinnitus
Cardiac disorders:	Congestive heart failure
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:	Pulmonary edema
Gastrointestinal disorders:	Pancreatitis, abdominal pain, vomiting, dyspepsia, nausea, diarrhea, constipation, dysgeusia
Hepato-biliary disorders:	Serious hepatotoxicity (including some cases of fatal acute liver failure), hepatitis, reversible increases in hepatic enzymes
Skin and subcutaneous tissue disorders:	Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, exfoliative dermatitis, leukocytoclastic vasculitis, erythema multiforme, alopecia, photosensitivity, rash, urticaria, pruritus
Musculoskeletal and connective tissue disorders:	Myalgia, arthralgia
Renal and urinary disorders:	Urinary incontinence, pollakiuria
Reproductive system and breast disorders:	Menstrual disorders, erectile dysfunction
General disorders and administration site conditions:	Peripheral edema, pyrexia

There is limited information on the use of SPORANOX[®] during pregnancy. Cases of congenital abnormalities including skeletal, genitourinary tract, cardiovascular and ophthalmic malformations as well as chromosomal and multiple malformations have been reported during post-marketing experience. A causal relationship with SPORANOX[®] has not been established.

(See [CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations](#), [CONTRAINDICATIONS](#), [WARNINGS](#), and [PRECAUTIONS: Drug Interactions](#) for more information.)

OVERDOSAGE

Itraconazole is not removed by dialysis. In the event of accidental overdosage, supportive measures, including gastric lavage with sodium bicarbonate, should be employed.

There are limited data on the outcomes of patients ingesting high doses of itraconazole. In patients taking either 1000 mg of SPORANOX[®] (itraconazole) Oral Solution or up to 3000 mg of SPORANOX[®] Capsules, the adverse event profile was similar to that observed at recommended doses.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

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.

Use in Patients with Renal Impairment:

Limited data are available on the use of oral itraconazole in patients with renal impairment. Caution should be exercised when this drug is administered in this patient population. (See [CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations](#) and [PRECAUTIONS](#).)

Use in Patients with Hepatic Impairment:

Limited data are available on the use of oral itraconazole in patients with hepatic impairment. Caution should be exercised when this drug is administered in this patient population. (See [CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations](#) and [PRECAUTIONS](#).)

HOW SUPPLIED

SPORANOX[®] (itraconazole) Oral Solution is available in 150 mL amber glass bottles (NDC 50458-295-15) containing 10 mg of itraconazole per mL.

Store at or below 25°C (77°F). Do not freeze.

Keep out of reach of children.

Revised April 2011

©Centocor Ortho Biotech Products, L.P. 2003

Manufactured by:

Janssen Pharmaceutica N.V.

Beerse, Belgium

Manufactured for:

Centocor Ortho Biotech Products, L.P.

Raritan, NJ 08869

CENTOCOR ORTHO BIOTECH

表 1.6-5
米国添付文書 (USPI)
(2011 年 4 月改訂) 和訳

SPORANOX

(イトラコナゾール)

内用液

枠組み警告

うっ血性心不全：

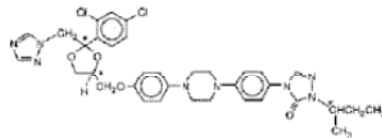
イトラコナゾールをイヌ及び健康被験者に静脈内投与したところ、陰性変力作用が認められた。そのため、SPORANOX（イトラコナゾール）内用液の投与中にうっ血性心不全の徴候又は症状が認められた場合にはSPORANOXの継続使用を見直すこと（（より詳細な情報については「臨床薬理：特別な集団」、「禁忌」、「警告」、「使用上の注意：薬物相互作用」、「有害事象：市販後における使用経験」を参照）。

薬物相互作用：

SPORANOX（イトラコナゾール）カプセル剤又は内用液とcisapride、ピモジド、キニジン、dofetilide又はlevacetylmethadol (levomethadyl)の併用は禁忌である。SPORANOXは、チトクロームP450 3A4（CYP3A4）の強力な阻害剤であるため、この代謝経路で代謝される薬剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。SPORANOX及び/又は他のCYP3A4阻害剤とcisapride、ピモジド、levacetylmethadol (levomethadyl)及び/又はキニジンを併用した患者でQT延長、トルサード・ド・ポアント、心室性頻脈、心停止及び/又は突然死などの重篤な心血管系の事象が生じている（より詳細な情報については「禁忌」、「警告」及び「使用上の注意：薬物相互作用」を参照）。

有効成分

SPORANOXは合成トリアゾール系抗真菌剤であるイトラコナゾールの商標である。イトラコナゾールは4つのジアステレオマー（2組の鏡像異性体）から成る1：1：1：1のラセミ体であり、それぞれは3つのキラル中心を有する。化学構造式及び化学名は以下のとおり。



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

又は

(±)-1-[(RS)-sec-butyl]-4-[p-[4-[p-[[[(2R,4S)-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl methyl)]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-one.

分子式は $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ 、分子量は705.64である。

イトラコナゾールは白色～微黄色の粉末である。水に溶けず、アルコールに極めて溶けにくく、ジクロロメタンに溶けやすい。pKa は3.70（メタノール溶液で得られた値を外挿），分配係数 logP=5.66（n-オクタノール/水，pH8.1）。

SPORANOX（イトラコナゾール）内用液は、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン（HP- β -CD）（400 mg/mL）で可溶化された分子包接複合体として1 mL中にイトラコナゾール10 mgを含有する。

SPORANOX内用液は、pH 2に調整された澄明な淡黄色の溶液である。その他の含有成分は、塩酸、プロピレングリコール、精製水、水酸化ナトリウム、サッカリンナトリウム、ソルビトール、チェリーフレーバー1、チェリーフレーバー2、カラメルフレーバーである。

臨床薬理

薬物動態及び代謝

注：以下に示す血漿中濃度は、イトラコナゾールに特有の高速液体クロマトグラフィー（HPLC）にて測定されたものである。血漿中イトラコナゾール濃度をバイオアッセイで測定した場合、その値は生物学的活性のある代謝物ヒドロキシイトラコナゾールの存在により、HPLCで測定した場合より高くなる可能性がある（「微生物学的特徴」参照）。

健康男子被験者 6 例に非市販品イトラコナゾール内用液を食後に投与したとき、イトラコナゾールの絶対バイオアベイラビリティは 55%であった。また、SPORANOX（イトラコナゾール）内用液を空腹時投与したときバイオアベイラビリティは増加し、短時間でより高い最高血漿中濃度（ C_{max} ）に到達した。健康男子被験者 27 例を対象に本剤を 200 mg/日を 15 日間空腹時投与したときの定常時の濃度－時間曲線下面積（ AUC_{0-24h} ）は、食後に投与したときの $131 \pm 30\%$ であった。そのため、カプセル剤と異なり、SPORANOX 内用液では空腹時投与が推奨される。SPORANOX 内用液を空腹時及び食後に投与したときのイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの定常状態（15 日目）の薬物動態パラメータを以下の表に示した。

	イトラコナゾール		ヒドロキシイトラコナゾール	
	空腹時投与	摂食後投与	空腹時投与	摂食後投与
C_{max} (ng/mL)	1963 \pm 601*	1435 \pm 477	2055 \pm 487	1781 \pm 397
T_{max} (hours)	2.5 \pm 0.8	4.4 \pm 0.7	5.3 \pm 4.3	4.3 \pm 1.2
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	29271 \pm 10285	22815 \pm 7098	45184 \pm 10981	38823 \pm 8907
$t_{1/2}$ (hours)	39.7 \pm 13	37.4 \pm 13	27.3 \pm 13	26.1 \pm 10

*mean \pm SD

健康男子被検者30例を対象にイトラコナゾールカプセル又は内用液（イトラコナゾールとして200mg）を食後に投与し、内用液とカプセル剤のバイオアベイラビリティを比較した。内用液のAUC_{0-∞}はカプセル剤の149 ± 68%であり、ヒドロキシイトラコナゾールにおいても同程度の増加が観察された。更に、内用液（空腹時投与）又はカプセル剤（食後投与）200 mgを単回投与したときのイトラコナゾールとヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態を比較した。その結果、これら2剤の全身吸収が最適となる条件で投与したとき、内用液のバイオアベイラビリティはカプセル剤より更に増加することが示唆された。したがって、内用液とカプセル剤を交互に用いることは推奨されない。健康男子被検者にSPORANOX内用液（27例）、SPORANOXカプセル（30例）（イトラコナゾールとして200 mg）をそれぞれ空腹時又は食後に単回投与したときのイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータを以下の表に示す。

	イトラコナゾール		ヒドロキシイトラコナゾール	
	内用液, 空腹時	カプセル剤, 摂食後	内用液, 空腹時	カプセル剤, 摂食後
C _{max} (ng/mL)	544 ± 213*	302 ± 119	622 ± 116	504 ± 132
T _{max} (hours)	2.2 ± 0.8	5 ± 0.8	3.5 ± 1.2	5 ± 1
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	4505 ± 1670	2682 ± 1084	9552 ± 1835	7293 ± 2144

* mean ± SD

イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの血漿中たん白結合はそれぞれ99.8%, 99.5%であった。静脈内投与後、イトラコナゾールの平均分布容積は796± 185 Lであった。

イトラコナゾールは主にチトクロームP450 3A4アイソエンザイム（CYP3A4）によって代謝され、その結果、主代謝物ヒドロキシイトラコナゾールを含むいくつかの代謝物が産生される。薬物動態試験の結果、イトラコナゾールの代謝は反復投与によって飽和状態となる可能性が示唆された。糞便中に排泄される未変化体は投与量の3～18%であった。未変化体の腎排泄は投与量の0.03%未満であった。投与量の約40%は尿中に不活性代謝物として排泄された。排泄された代謝物で投与量の5%以上のものはなかった。静脈内投与後、イトラコナゾールの全身血漿クリアランスは平均381 ± 95 mL/分であった（「禁忌」及び「使用上の注意：薬物相互作用」参照）。

特殊な集団

小児

全身性の抗真菌療法を必要とする小児患者26例において、本剤の薬物動態を検討した。患者を年齢によって6カ月～2歳（n=8）、2～5歳（n=7）及び5～12歳（n=11）に層別し、イトラコナゾール内用液1日1回5mg/kgを14日間投与した。定常状態（14日目）の薬物動態パラメータにおいては、年齢層による有意な差みられなかった。26例全症例のデータを以下の表に示す。

	イトラコナゾール	ヒドロキシイトラコナゾール
C _{max} (ng/mL)	582.5 ± 382.4*	692.4 ± 355.0
C _{min} (ng/mL)	187.5 ± 161.4	403.8 ± 336.1
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	7706.7 ± 5245.2	13356.4 ± 8942.4
t _{1/2} (hours)	35.8 ± 35.6	17.7 ± 13.0

* mean ± SD

腎障害

腎障害患者にイトラコナゾールを経口投与したデータは限られている。3群の腎障害患者（尿毒症7例，血液透析7例，持続的携帯型腹膜透析5例）に，イトラコナゾール200 mg（50 mg 4カプセル）を単回投与し，薬物動態を検討した。尿毒症の患者（平均クレアチニンクリアランス13 mL/分×1.73 m²）において，AUCに基づく曝露量は，健康被験者と比べてわずかに低かった。この試験において，血液透析及び持続的携帯型腹膜透析はイトラコナゾールの薬物動態（T_{max}・C_{max}及びAUC₀₋₈）に重大な影響を示さなかった。血漿中濃度-時間推移は3群すべてにおいて被験者間のばらつきが大きかった。このような患者に対しては慎重に投与すること（「使用上の注意」及び「用法・用量」参照）。

肝障害

イトラコナゾールは主に肝臓で代謝される。肝機能障害患者に本剤を投与する場合は，患者の状態を十分に観察すること。健康被験者 6 例及び肝硬変被験者 12 例を対象に，イトラコナゾール（100 mg カプセル）単回投与による薬物動態試験を実施した。健康被験者と比べて，肝硬変被験者の平均 C_{max} は 47% と統計学的に有意に減少し，消失相半減期は 2 倍 (37 ± 17 時間 vs 16 ± 5 時間) に統計学的に有意に増加した。しかし，AUC に基づくイトラコナゾールの総曝露量は肝硬変患者と健康被験者とで同程度であった。

CYP3A4 によって代謝される他の薬剤を併用する際には，本試験結果からイトラコナゾールの消失相半減期は肝硬変患者で延長した点を考慮すべきである。肝硬変患者におけるイトラコナゾールの長期投与に関するデータはない（「枠囲み警告」，「禁忌」，「使用上の注意：薬物相互作用」及び「用法・用量」参照）。

心収縮力の低下

イトラコナゾールを麻酔イヌに静脈内投与したところ，用量依存性の陰性変力作用が認められた。健康被験者にイトラコナゾール持続静脈内投与をした試験では，心電図同期心筋 SPECT 法で一過性かつ無症候性の左室駆出率低下が認められた。この症状は，12 時間後の次の投与前には回復した。したがって，SPORANOX 内用液の投与中にうっ血性心不全の徴候及び症状が認められた場合には，患者の状態を十分に観察するとともに，SPORANOX 内用液の投与中止を含

めたほかの治療法を検討すべきである（「警告」，「使用上の注意：薬物相互作用」，「有害事象：市販後における使用経験」参照）。

嚢胞性線維症

7~28歳の嚢胞性線維症患者17例を対象にイトラコナゾール内用液2.5 mg/kgを1日2回，14日間投与した薬物動態試験を実施した。16例が試験を完了した。16歳以上の11例中6例の患者で定常状態における血漿中トラフ濃度が250 ng/mLに達したのに対し，16歳未満では5例全例が250 ng/mLに達しなかった。薬物動態データの変動は大きかった（変動係数（CV%）は，血漿中トラフ濃度において16歳以上で98%，16歳未満で70%；AUCにおいては16歳以上で75%，16歳未満で58%）。嚢胞性線維症患者に対してSPORANOX内用液が効果を示さない場合には，別の治療法への変更を検討すべきである。

微生物学的特徴

作用機序

in vitro 試験において，イトラコナゾールは真菌のチトクロームP450に作用して，真菌の細胞壁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。

In vitro 活性と*in vivo*活性

イトラコナゾールは以下に示す真菌のほとんどの株に対して，*in vitro* および臨床での感染症において活性を示す。

Aspergillus flavus

Aspergillus fumigatus

Blastomyces dermatitidis

Candida albicans

Histoplasma capsulatum

Histoplasma duboisii

感受性測定方法

（口腔カンジダ症および食道カンジダ症患者から分離されたカンジダに適用可能）

Candida albicans

Candida albicans に対するイトラコナゾールの判断基準およびブレイクポイントは，Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) microbroth dilution reference method M27A にて実施した48時間培養後のMIC判定（部分発育阻止点）を用いる。

微量液体希釈法

抗真菌最小発育阻止濃度（MIC）の決定には定量的方法を用いる。MICは、カンジダ属の抗真菌薬に対する感受性を推定し、標準化された手順にて48時間培養後に決定される。標準法は定められた接種菌量と定められたイトラコナゾール原末の濃度を用いた微量液体希釈法に基づいて実施する。MICの値は、以下の表の基準に従って解釈される。

イトラコナゾールの感受性基準			
病原菌	液体希釈法による MIC* (μg/mL) 48時間培養		
	S	I	R
<i>Candida albicans</i>	≤ 0.125	0.25 – 0.5	≥ 1

*「S : Susceptible」は、抗真菌薬が通常到達し得る血中濃度において、対象真菌の発育を抑制することを示す。「I : Intermediate」の分類は、抗真菌薬が生理的に高濃度になる部位、または高用量を用いたときに治療が可能であることを示す。「R : Resistant」の分類は、通常の用法・用量にて到達し得る薬物濃度では、対象真菌の発育を抑制することはできず、臨床において有効性は認められないことを示す。「I : Intermediate」の分類は、「SDD : Susceptible-Dose Dependent」とも言われ、両分類ともイトラコナゾールでは同じ意味で使われる。

品質管理

感受性測定標準法には品質管理標準株を用いた品質管理が要求される。イトラコナゾールでは以下の表に示す MIC 範囲を示す。

注：品質標準株は真菌の薬剤耐性機序と遺伝的発現に固有の生物学的特性を有する特定菌株であり、臨床的な意義はない。

イトラコナゾールの感受性測定成績のバリデーションに用いる品質管理許容範囲			
品質管理標準株	微量液体希釈法による MIC* (μg/mL) 48時間培養		
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC† 22019	0.06-0.25		
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	0.12-0.5		

†ATCC は American Type Culture Collection の登録商標

動物モデルにおける活性

イトラコナゾールの経口投与は実験用標準株を用いた多くの動物感染モデルに活性を示した。*Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma duboisii*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton rubrum*及び *Trichophyton mentagrophytes*による播種性真菌症に対して静真菌的作用を示した。

*Aspergillus fumigatus*に感染させた正常及び免疫抑制状態のモルモットに対して、イトラコナゾール2.5 mg/kg及び5 mg/kgを経口及び非経口投与したところ、生存率の上昇と器官系の除菌化が観察された。

*Aspergillus fumigatus*を感染させた、正常ウサギ播種性感染モデル及び免疫抑制ラット肺感染モデルに対して、それぞれイトラコナゾール40 mg/kg及び80 mg/kgを経口投与したところ、生存率の上昇がみられた。

イトラコナゾールは*Candida albicans*及びほかの*Candida*属菌種を感染させた種々の動物感染モデルに抗真菌活性を示した。

耐性

イトラコナゾールに対する感受性が低下した数種類の真菌分離株が*in vitro*及び長期投与中の患者から分離された。

複数の*in vitro*試験において、*Candida*属を含めたいくつかの真菌臨床分離株のうち、1つのアゾール系薬剤への感受性が低下した株の中には、ほかのアゾール系薬剤に対する感受性も低い可能性が報告されている。交差耐性については、評価対象とした菌種、その臨床的歴史、比較したアゾール系薬剤及び実施した感受性試験の種類をはじめ、多くの要因によって、異なる知見が得られる。また、*in vitro*での感受性データと臨床的効果との相関はいまだ明らかにされていない。

Candida krusei, *Candida glabrata*及び*Candida tropicalis* は*in vitro*において一般にイトラコナゾールへの感受性が極めて低く、中にはイトラコナゾールに対して明らかな耐性を示した株もある。

イトラコナゾールはZygomycetes（例*Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp., *Absidia* spp.）, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. 及び *Scopulariopsis* spp.に対して無効である。

アゾール系薬剤による前治療によって、アムホテリシンBの活性が低下することが試験（*in vitro* と*in vivo*の両方）で示された。他のアゾール系薬剤と同様に、イトラコナゾールは真菌の細胞壁成分エルゴステロールの合成における¹⁴C-脱メチル化を阻害する。エルゴステロールはアムホテリシンBの作用部位である。マウスを用いた試験において、ケトコナゾールが*Aspergillus fumigatus*感染症に対するアムホテリシンBの抗真菌活性を阻害した。この試験で得られた結果の臨床的意義は不明である。

臨床試験

口腔咽頭カンジダ症

口腔咽頭カンジダ症を対象として二つのランダム化比較対照試験が実施された（n=344）。一方の試験では、イトラコナゾール内用液1日200 mg、7日間又は14日間投与はフルコナゾール錠と同程度の効果があり、全投与群で平均 84%が有効であった。この試験で「有効」は、治癒又は改善（わずかな徴候・症状はあるが、肉眼で観察可能な病変なし）と定義された。患者の約5%は、評価実施前に追跡不能となった。14日間のイトラコナゾール内用液投与群では、7日間の投与群より再発率が低かった。他方の試験でのイトラコナゾール内用液の有効率（治癒又は改善と定義）は、クロトリマゾールトローチ剤と同程度で、両投与群の平均で約71%であった。評価実施前の追跡不能例は3%であった。この試験に参加した患者の92%はHIV陽性であった。

フルコナゾール錠に不応の患者を対象とした、非対照、非盲検試験（n=74、すべての患者はHIV陽性）において、患者はイトラコナゾール内用液100 mg 1日2回の投与を受けた（本試験では、1日200mg以上のフルコナゾール錠を最低14日以上投与されたが、臨床的に反応のない患者をフルコナゾール不応と定義した）。投与期間は反応によって14～28日間とした。患者の約55%で口腔病変が完全寛解した。効果があり、追跡相に移行した患者（n=22）全例、投与中止後1カ月以内（中央値14日）に再発した。投与開始前には内視鏡検査を実施していないが、この試験に参加した患者の数人において、イトラコナゾール内用液投与中に食道カンジダ症の症状がみられた。同様の患者を対象としてイトラコナゾール内用液を他剤と直接比較した試験はない。

食道カンジダ症

二重盲検比較試験（n=119、うち111例はHIV陽性）において、イトラコナゾール内用液（1日100 mg）とフルコナゾール錠（1日100 mg）とを比較した。効果不十分の患者にはそれぞれ1日200 mgまで増量した。症状寛解後2週間は投与を続け、総投与期間は3～8週間とした。有効例（全般的評価が治癒又は改善）は両群に有意差はなく、平均86%であり、追跡不能は8%であった。この試験では、イトラコナゾール投与群53例中6例（11%）、フルコナゾール投与群57例中12例（21%）が1日200 mgまで増量された。効果があり、追跡相に移行した患者（n=88）のうち、両群あわせて23%が4週間以内に再発した。

適応症及び使用方法

SPORANOX（イトラコナゾール）内用液は、口腔咽頭及び食道カンジダ症の治療にも適応となる（「臨床薬理：特別な集団」、「警告」、「有害事象：市販後における使用経験」参照）。

禁忌

うっ血性心不全

SPORANOX（イトラコナゾール）内用液は、生命を脅かす、あるいは他の重篤な感染症に用いる場合を除いて、うっ血性心不全などの心室機能不全のある患者及びうっ血性心不全の既往歴のある患者に対しては投与しないこと。（「臨床薬理：特別な集団」、「警告」、「使用上の注意：薬物相互作用-カルシウムチャネル拮抗剤」、「有害事象：市販後における使用経験」参照）。

薬物相互作用

SPORANOX（イトラコナゾール）カプセル剤及び内用液は、チトクロームP450 3A4（CYP3A4）アイソザイムによって代謝される薬剤と併用したとき、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇し、その結果、重篤又は生命を脅かす有害事象が起こる可能性がある。

cisapride, 経口ミダゾラム, ニソルジピン, ピモジド, キニジン, dofetilide, トリアゾラム 及び levacetylmethadol (levomethadyl)はSPORANOXと併用禁忌である。lovastatinやシンバスタチンなど、CYP3A4によって代謝されるHMG-CoA還元酵素阻害剤はSPORANOXと併用禁忌である。ジヒドロエルゴタミン, エルゴメトリン（エルゴノビン）, エルゴタミン 及びmethylethergometrine (methylethergonovine) など、CYP3A4によって代謝される麦角アルカロイドはSPORANOXと併用禁忌である。（「枠囲み警告」、「使用上の注意：薬物相互作用」参照）。

SPORANOX はイトラコナゾール又はその添加物に過敏症のある患者には禁忌である。

イトラコナゾールと他のアゾール系薬剤との間に交差過敏性が存在するかについての情報は無い。SPORANOX は他のアゾール系薬剤に過敏症がある患者には慎重に投与すること。

警告

SPORANOX（イトラコナゾール）内用液とカプセル剤の二剤を切り替えて使用してはならない。口腔咽頭・食道カンジダ症に対する有効性は、SPORANOX 内用液でしか証明されていない。

SPORANOX 内用液は、添加物として、ラットを用いたがん原性試験で膀胱に腺癌の発生が認められたヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）を含有する。上記所見は類似のマウスを用いたがん原性試験では認められなかった。これらの所見の臨床との相関は不明である（「発癌性」、「遺伝毒性」、「生殖能の低下」参照）。

肝臓に対する影響

SPORANOX の投与に関連して、まれに肝不全及び死亡を含む重篤な肝毒性が報告されている。これらの症例には、もともと肝疾患や重篤な原疾患を持っていなかった患者も含まれ、なかには投与開始後1週間以内に肝毒性が発現した例もあった。そのため、肝障害に一致する徴候や症状が認められた場合には、投与を中止して肝機能検査を実施すべきである。治療によるベネフィットがリスクを上回る、重篤又は生命が脅かされるような状況を除き、SPORANOX

の継続又は投与再開は避けることが強く推奨される（「使用上の注意：患者向けの情報」，「有害事象」参照）。

不整脈

cisapride, ピモジド, levacetylmethadol (levomethadyl)又はキニジンを SPORANOX 又は他の CYP3A4 阻害剤と併用した患者で，生命を脅かす不整脈や突然死が認められている。これらの薬剤を SPORANOX と併用することは禁忌である（「枠囲み警告」，「禁忌」，「使用上の注意：薬物相互作用」参照）。

心疾患

心室機能障害が確認されている患者に対しては，治療によるベネフィットがリスクを明らかに上回る場合を除き，SPORANOX 内用液を使用してはならない。うっ血性心不全の危険因子がある患者では，SPORANOX療法のリスクとベネフィットを慎重に検討すること。

これらの危険因子として，虚血性心疾患や弁膜症などの心疾患，慢性閉塞性肺疾患などの重大な肺疾患，腎不全及びほかの浮腫性疾患などがある。このような患者にはうっ血性心不全の徴候及び症状を説明し，慎重に投与するとともに，投与中はうっ血性心不全の徴候・症状がないか患者の状態を注意深く観察すること。SPORANOX 内用液の投与中にうっ血性心不全の徴候・症状が発現した場合には，十分な観察を行うとともに SPORANOX 内用液の投与中止を含め，ほかの治療法を考慮すること。

イトラコナゾールには陰性変力作用が認められている。麻酔イヌにイトラコナゾールを静脈内投与したとき，用量依存的な陰性変力作用が認められた。また，健康被験者にイトラコナゾール持続静脈内投与をした試験では，心電図同期心筋 SPECT 法で一過性かつ無症候性の左室駆出率低下が認められたが，12 時間後の次の投与までには回復した。

SPORANOX と関連してうっ血性心不全が報告されている。市販後の経験において，心不全は低用量を投与されている患者でも報告されているが，1 日用量 400 mg を投与されている患者ではより高頻度に報告されている。

カルシウムチャネル拮抗剤は陰性変力作用を示し，イトラコナゾールによる陰性変力作用と相加的に働く可能性がある。また，イトラコナゾールはカルシウムチャネル拮抗剤の代謝を阻害する可能性がある。イトラコナゾールとカルシウムチャネル拮抗剤の併用時にはうっ血性心不全のリスクが増大するため，慎重に投与すること。SPORANOX とニソルジピンは併用禁忌である。

市販後に爪真菌症及び/又は全身性真菌感染症の治療を受けている患者で，心不全，末梢性浮腫及び肺水腫が報告されている（「臨床薬理：特別な集団」，「使用上の注意：薬物相互作用」，「有害事象：市販後における使用経験」参照）。

嚢胞性線維症

SPORANOX 内用液に反応しない嚢胞性線維症の患者では、別の治療法に変更することを検討すべきである（「臨床薬理：特別な集団」参照）。

重度の好中球減少症患者

SPORANOX 内用液について、重度の好中球減少症患者における、口腔咽頭・食道カンジダ症の治療における検討は行われていない。SPORANOX 内用液は、その薬物動態特性から、全身性カンジダ症の差し迫ったリスクのある患者での治療に対して使用開始することは推奨されない。

使用上の注意

肝毒性

SPORANOX 投与に伴う重篤な肝毒性がまれに報告されており、なかには投与開始後 1 週間以内に発症した症例もあった。肝酵素値の上昇又は異常の認められた患者や活動性肝疾患に罹患している患者、他の薬剤で肝毒性を経験したことのある患者では、治療によるベネフィットがリスクを上回る、重篤又は生命にかかわるような場合を除き、SPORANOX の投与を避けることが強く推奨される。もともと肝機能異常がある患者や他の薬剤で肝毒性を経験したことのある患者については、肝機能のモニタリングを実施すること。また、SPORANOX を投与したすべての患者についても肝機能のモニタリングを検討すること。肝機能障害を示唆する徴候及び症状が認められた患者では、投与を直ちに中止して肝機能検査を実施すること。

ニューロパチー

SPORANOX 内用液が原因と思われるニューロパチーが現れた場合には投与を中止すること。

難聴

イトラコナゾール投与中の患者で一過性又は永久難聴が報告されている。これらの中には、併用禁忌とされているキニジンと併用した症例もあった。これら難聴は通常、投与中止により寛解するが、なかには持続する患者もある。（「枠囲み警告：薬物相互作用」，「禁忌：薬物相互作用」，「使用上の注意：薬物相互作用」参照）。

患者向けの情報

- ・ 口腔・食道カンジダ症に対する有効性は SPORANOX 内用液でしか証明されていない。SPORANOX 内用液は、添加物として、ラットを用いた癌原性試験で脾臓に腺癌の発生が認められた HP- β -CD を含む。このような所見はマウスを用いた類似のがん原性試験では認められていない。これらの所見の臨床的意義は不明である（「発癌性」，「遺伝毒性」，「生殖能の低下」参照）。

- SPORANOX 内用液のバイオアベイラビリティは空腹時に服用することで増加する。本剤は可能なかぎり、食事を摂らずに服用するよう患者を指導すること。
- SPORANOX 内用液と SPORANOX カプセルを切り替えて使用してはならない。
- うっ血性心不全の徴候や症状について患者に説明し、SPORANOX 投与中にこのような徴候や症状があった場合には、本剤の服用を中止し、担当医に直ちに連絡するよう指導すること。
- SPORANOX 投与中に肝不全を示唆する徴候・症状があった場合には、直ちに本剤の服用を中止するとともに担当医に連絡するよう患者を指導する。該当する徴候・症状として、異常な疲労、食欲不振、悪心・嘔吐、黄疸、褐色尿、白色便がある。
- 薬物相互作用が起こらないよう、必ず併用薬の服用を開始する前に担当医に連絡するよう患者を指導すること。
- イトラコナゾール投与に伴い、難聴が発現することがあることを患者に説明すること。そのような難聴は通常本剤の中止により寛解するが、なかには持続する患者もあった。何らかの難聴が発現した場合、服用を中止し、担当医に連絡するよう患者を指導すること。

薬物相互作用

イトラコナゾールとその主代謝物ヒドロキシイトラコナゾールは CYP3A4 の阻害剤である。そのため、以下のような薬物相互作用が起こる可能性がある（以下の表 1 及びそれに続く薬効分類ごとの項目参照）。

1. SPORANOX は CYP3A4 によって代謝される薬物の消失量を減少させることにより、SPORANOX と併用時にこのような薬剤の血漿中濃度を上昇させる。このような血漿中濃度上昇は、これらの薬剤の治療効果並びに有害事象の増強や遷延につながる可能性がある。そのため、可能な限りこのような薬剤の血漿中濃度のモニタリングを行い、SPORANOX の併用を開始後は用量調節を行うこと。薬理作用の増強あるいは遷延の徴候又は症状について十分な観察を行うことが望ましい。投与中止後、血漿中イトラコナゾール濃度は投与量及び投与期間に依存して徐々に低下する（特に肝硬変あるいは CYP3A4 阻害剤を投与されている患者）。イトラコナゾールによって代謝に影響を受ける薬物と併用する際には特に重要である。
2. CYP3A4 誘導剤は、血漿中イトラコナゾール濃度を低下させることがある。そのため、このような薬剤を SPORANOX と併用している患者では、SPORANOX は有効性を示さない可能性がある。このような薬剤と SPORANOX との併用は推奨されない。
3. 他の CYP3A4 阻害剤との併用によって血漿中イトラコナゾール濃度が上昇する可能性がある。このような薬剤を併用しなければならない患者については、SPORANOX の薬理作用の増強あるいは遷延の徴候又は症状について十分な観察を行うこと。

表1 血漿中イトラコナゾール濃度を変動させる、あるいはイトラコナゾールによって血漿中濃度を変動する可能性のある薬剤¹

イトラコナゾールによって血漿中濃度が上昇する薬剤	
抗不整脈剤	ジゴキシン, dofetilide, ² キニジン, ² ジソピラミド
抗凝固剤	ワーファリン
抗痙攣剤	カルバマゼピン
抗抗酸菌剤	リファブチン
抗癌剤	ブスルファン, ドセタキセル, ビンカアルカロイド系薬剤
抗精神病剤	ピモジド ²
ベンゾジアゼピン系薬剤	アルプラゾラム, ジアゼパム, ミダゾラム, ^{2,3} トリアゾラム ²
カルシウムチャネル遮断剤	ジヒドロピリジン (ニソルジピン含む ²), ベラパミル
消化管運動改善剤	cisapride ²
HMG-CoA 還元酵素阻害剤	アトルバスタチン, cerivastatin, lovastatin ² , シンバスタチン ²
免疫抑制剤	シクロスポリン, タクロリムス, sirolimus
経口血糖降下剤	経口血糖降下剤
プロテアーゼ阻害剤	インジナビル, リトナビル, サキナビル
その他	levacetylmethadol (levomethadyl), ² 麦角アルカロイド系薬物, ² halofantrine, alfentanil, ブスピロン, メチルプレドニゾロン, プデソニド, デキサメタゾン, フルチカゾン, trimetrexate, ワーファリン, シロスタゾール, エレトリプタン, フェンタニル
イトラコナゾールの血漿中濃度を下げる薬剤	
抗痙攣剤	カルバマゼピン, フェノバルビタール, フェニトイン
抗抗酸菌剤	イソニアジド, リファブチン, リファンピシン
胃酸抑制剤・制酸剤	制酸剤, H ₂ -受容体拮抗剤, プロトンポンプ阻害剤
逆転写酵素阻害剤	ネビラピン
イトラコナゾールの血漿中濃度を上げる薬剤	
マクロライド系抗生物質	クラリスロマイシン, エリスロマイシン
プロテアーゼ阻害剤	インジナビル, リトナビル

¹ 上記一覧はすべてを網羅したものではない。

² 臨床又は薬物動態試験の結果に基づき本剤と併用禁忌（「警告」及び下記参照）。

³ ミダゾラム非経口剤に関する情報については、下記のベンゾジアゼピン系薬剤のパラグラフを参照。

抗不整脈剤

クラスIAの抗不整脈キニジン及びクラスIIIの抗不整脈dofetilideは、QT間隔を延長させることが知られている。キニジン又はdofetilideをSPORANOXと併用すると、キニジン又はdofetilideの血

漿中濃度が上昇し、その結果、重篤な心血管系事象が発現する可能性がある。したがって、キニジン及びdofetilideはそれぞれSPORANOXと併用禁忌である（「枠囲み警告」、「禁忌」、「警告」参照）。

クラスIAの抗不整脈ジソピラミドは血漿中濃度が高値となったとき、QT間隔を延長させる可能性がある。SPORANOXとジソピラミドを併用するときには慎重に投与すること。

ジゴキシンとSPORANOXの併用によりP糖たん白が阻害され、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇した。

抗凝固剤

SPORANOXはワーファリンなどのクマリン様物質の抗凝固作用を亢進する。

抗痙攣剤

SPORANOXとフェニトインの併用により、血漿中イトラコナゾール濃度が低下することが報告されている。カルバマゼピン、フェノバルビタール及びフェニトインはいずれもCYP3A4の誘導剤である。そのため、カルバマゼピン及びフェノバルビタールとの相互作用については検討されていないが、SPORANOXとこれらの薬剤との併用によって血漿中イトラコナゾール濃度が低下することが予想される。また、*in vivo*試験では、カルバマゼピンとケトコナゾールを併用した被験者でカルバマゼピンの血漿中濃度が上昇した。そのため、イトラコナゾールがカルバマゼピンの代謝に与える影響についてのデータはないが、ケトコナゾールとイトラコナゾールとの類似性から、SPORANOXとカルバマゼピンの併用によってカルバマゼピンの代謝が阻害されることが予想される。

抗抗酸菌剤

薬物相互作用試験において、イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールを含め、アゾール系薬剤とその代謝物は、リファブチン又はリファンピシンとの併用により有意に低下することが示されている。*in vivo*試験データより、リファブチンがCYP3A4によって一部代謝されることが示唆されている。SPORANOXはリファブチンの代謝を抑制する可能性がある。イソニアジドについては正式な試験のデータはないが、同様の作用があることが予想される。以上のことから、これらの薬剤の1つと併用した場合、SPORANOXの有効性は大幅に減弱すると考えられる。したがって、併用は推奨されない。

抗癌剤

SPORANOXはブスルファン、ドセタキセル及びビンカアルカロイド系薬物の代謝を阻害する可能性がある。

抗精神病剤

ピモジドはQT間隔を延長させることが知られており、CYP3A4によって一部代謝される。ピモジドとSPORANOXとの併用により、重篤な心血管系の事象が生じるおそれがある。そのため

SPORANOX とピモジドの併用は禁忌である（「枠囲み警告」，「禁忌」，「警告」参照）。

ベンゾジアゼピン系薬剤

SPORANOX はアルプラゾラム，ジアゼパム，経口ミダゾラム又はトリアゾラムとの併用により，これらベンゾジアゼピン系薬剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。血漿中濃度が上昇した結果，その催眠作用や鎮静作用が増強し，遷延する可能性がある。したがって，SPORANOX と経口ミダゾラム又はトリアゾラムは併用禁忌である（「禁忌」，「警告」参照）。

ミダゾラムを非経口投与する場合には，その鎮静作用が遷延する可能性があることから，事前に特別な注意を払うとともに患者の状態を十分に観察することが必要である。

カルシウムチャンネル遮断剤

SPORANOX とジヒドロピリジン系カルシウムチャンネル遮断剤を併用した複数の患者で浮腫が報告されている。適切な用量調節を要する場合がある。

カルシウムチャンネル遮断剤は陰性変力作用を示して，イトラコナゾールによる同作用と相加的に働く可能性がある。また，イトラコナゾールはジヒドロピリジン（例：ニフェジピン，フェロジピン）やベラパミルなどのカルシウムチャンネル遮断剤の代謝を阻害しうる。そのため，イトラコナゾールとカルシウムチャンネル遮断剤とを併用する場合には，うつ血性心不全のリスクが増大するため，注意が必要である。SPORANOX とニソルジピンとの併用により，減量によって対処できない，臨床的に意義のある血漿中濃度上昇がおこる。そのため，SPORANOX とニソルジピンは併用禁忌である（「臨床薬理：特別な集団」，「禁忌」，「警告」，「有害事象：市販後における使用経験」参照）。

胃酸分泌抑制・制酸剤

SPORANOX カプセル剤と H_2 受容体拮抗剤との併用により，血漿中イトラコナゾール濃度が低下したとの報告がある。胃酸産生が減少したとき，イトラコナゾールの吸収が低下することが示されている。そのため，無酸症の患者や H_2 受容体拮抗剤又は他の胃酸分泌抑制剤を投与中の患者では，SPORANOX をコーラ飲料とともに服薬することが推奨される。また，制酸剤を投与後は最低 1 時間経過してから SPORANOX カプセル剤を投与するか，SPORANOX カプセル剤を投与してから 2 時間後に制酸剤を投与すべきである。臨床試験において SPORANOX カプセル剤をオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）と併用したとき，イトラコナゾールのバイオアベイラビリティが顕著に低下した。SPORANOX 内用液ではイトラコナゾールが既に内用液中に溶解しているため， H_2 受容体拮抗剤の影響はカプセル剤より大幅に小さいものと予想される。しかし，これらの薬剤を併用する場合には注意することが望ましい。

消化管運動改善剤

SPORANOX と cisapride との併用により，血漿中 cisapride 濃度が上昇し，その結果重篤な心血管系事象が発現する可能性がある。したがって，SPORANOX と cisapride の併用は禁忌である（「枠囲み警告」，「禁忌」，「警告」参照）。

HMG-CoA 還元酵素阻害剤

ヒトでの薬物動態データより、SPORANOX はアトルバスタチン, cerivastatin, lovastatin 及びシンバスタチンの代謝を阻害して、横紋筋融解症などの骨格筋毒性を生じるリスクを高めることが示唆されている。したがって SPORANOX と lovastatin やシンバスタチンなどの HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用は禁忌である（「禁忌」, 「警告」参照）。

免疫抑制剤

SPORANOX とシクロスポリン又はタクロリムスの併用により、これらの免疫抑制剤の血漿中濃度が上昇する。また、SPORANOX と sirolimus を併用した場合にも血漿中 sirolimus 濃度が上昇する可能性がある。

マクロライド系抗生物質

エリスロマイシン及びクラリスロマイシンは CYP3A4 を阻害することが知られており（表 1）、その結果血漿中イトラコナゾール濃度が上昇する可能性がある。HIV 陽性患者を対象とした小規模な薬物動態試験において、クラリスロマイシンは血漿中イトラコナゾール濃度を上昇させた。同様に、エチルコハク酸エリスロマイシン 1 g とイトラコナゾール 200 mg をそれぞれ単回投与したとき、イトラコナゾールの平均 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 44%（90%CI : 119~175%）及び 36%（90%CI : 108~171%）増大した。

経口血糖降下剤

アゾール系薬剤と経口血糖降下剤を併用した患者で重度の低血糖が報告されている。そのため、SPORANOX と経口血糖降下剤を併用する場合には、血糖値について十分なモニタリングを実施すべきである。

ポリエン系薬剤

前治療薬としてイトラコナゾールが用いられていた場合、他のアゾール系薬剤と同様に、アムホテリシン B などのポリエン系薬剤の活性が減弱又は抑制される可能性がある。しかし、この薬物相互作用に臨床的意義があるかは明らかでない。

プロテアーゼ阻害剤

インジナビル、リトナビル及びサキナビルなどの CYP3A4 で代謝されるプロテアーゼ阻害剤と SPORANOX との併用により、これらのプロテアーゼ阻害剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。また、SPORANOX とインジナビル及びリトナビル（サキナビルは除く）の併用により、血漿中イトラコナゾール濃度も上昇する。そのため、SPORANOX とプロテアーゼ阻害剤を併用する場合には注意すること。

逆転写酵素阻害剤

ネビラピンは CYP3A4 の誘導剤である。in vivo 試験において、ネビラピンはケトコナゾールの代謝を亢進させ、その結果、ケトコナゾールのバイオアベイラビリティを有意に低下させた。イトラコナゾールとネビラピンを併用した試験を実施していないが、ケトコナゾールとイトラコナゾールは類似しているため、SPORANOX とネビラピンの併用は推奨されない。臨床試験において、HIV 陽性患者 8 例に SPORANOX カプセル 100 mg を 1 日 2 回及びヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤のジドブジン 1 日 8 ± 0.4 mg/kg を併用投与したところ、ジドブジンの薬物動態に影響は認められなかった。ほかのヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤についての検討はなされていない。

その他

- levacetylmethadol (levomethadyl)は QT 間隔を延長させることが知られており、CYP3A4 によって代謝される。SPORANOX と levacetylmethadol の併用は重篤な心血管系の事象を起こすおそれがある。したがって、SPORANOX と levacetylmethadol の併用は禁忌である。
- 麦角アルカロイドの濃度上昇により、麦角中毒（脳虚血や四肢虚血の原因となりうる血管痙攣のリスク）を引き起こす可能性がある。そのため、SPORANOX とジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン（エルゴノビン）、エルゴタミン及び methylergometrine (methylergonovine)など、麦角アルカロイドとの併用は禁忌である。
- 血漿中 halofantrine 濃度が高値となったとき、QT 間隔を延長させる可能性がある。SPORANOX と halofantrine を併用する場合には注意すること。
- in vitro 試験データより、alfentanil は CYP3A4 によって代謝されることが示唆されている。そのため、SPORANOX との併用により、血漿中 alfentanil 濃度は上昇する可能性がある。
- ヒトにおける薬物動態データより、SPORANOX とブスピロンの併用により、血漿中ブスピロン濃度が有意に上昇することが示唆されている
- SPORANOX は併用により、ブデソニド、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロンなど、特定の糖質コルチコイドの代謝を阻害する可能性がある。
- in vitro 試験のデータから、trimetrexate は主に CYP3A4 によって代謝されることが示唆されている。また in vivo 動物モデルにおいて、ケトコナゾールが trimetrexate の代謝を強力に阻害することが確認されている。イトラコナゾールが trimetrexate の代謝に及ぼす影響についてのデータはないが、ケトコナゾールとイトラコナゾールは類似していることから SPORANOX との併用により、trimetrexate の代謝は抑制される可能性がある。
- シロスタゾールとエレトリプタンは CYP3A4 によって代謝されることから、SPORANOX と併用の際には注意すること。
- SPORANOX との併用により血漿中フェンタニル濃度の上昇や、作用が遷延する可能性がある。その結果、致死的呼吸抑制が起こるおそれがある。

発がん性、遺伝毒性、生殖発生毒性

マウスにイトラコナゾール 80 mg/kg/日（臨床最大用量 [以下 MRHD] の約 10 倍）を最高用量として 23 カ月間経口投与したところ、発癌性を示唆する所見は認められなかった。

雄性ラットにイトラコナゾール 25 mg/kg/日 (MRHD の 3.1 倍) を投与したところ、軟部組織肉腫の発現率がわずかに上昇した。これらの肉腫は高コレステロール血症が原因であると考えられ、イトラコナゾールの長期間投与においてラットに発現したが、イヌやヒトでは認められなかった。

雌性ラットにイトラコナゾール 50 mg/kg/日 (MRHD の 6.25 倍) を投与したところ、対照群に比較して肺の扁平上皮癌の発現率が高かった (2/50)。未処置ラットでは肺の扁平上皮癌はきわめてまれであるが、本試験で認められた発現率の上昇は統計学的に有意ではなかった。

ラットに SPORANOX 内用液の溶解補助剤として使用されている添加物 HP- β -CD を 500, 2000 又は 5000 mg/kg/日の用量で 25 カ月間経口投与したところ、膵外分泌腺の過形成と腫瘍が認められた。HP- β -CD 投与群にみられた膵外分泌腺の腺癌は対照群には認められず、また、背景データでも報告されていない。これらの腫瘍の発生機序はコレシストキニンの細胞増殖促進作用に関連していると考えられる。しかし、この所見はマウスに 500, 2000 又は 5000 mg/kg/日を 22~23 カ月間投与したがん原性試験では認められなかったことから、本所見と臨床的意義との相関は不明である。体表面積で換算すると、SPORANOX 内用液の推奨臨床用量における HP- β -CD の曝露量はラットのがん原性試験における最低用量の約 1.7 倍に相当する。

以下のいずれの試験でも、イトラコナゾールに遺伝毒性は認められなかった

ラットの初代培養肝細胞を用いた DNA 修復試験 (不定期 DNA 合成),

ネズミチフス菌 (6 菌株) 及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験,

マウスリンフォーマ試験,

伴性劣性致死変異 (キイロショウジョウバエ) 試験,

ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験,

C3H/10T $\frac{1}{2}$ C18 マウス胚由来線維芽細胞を用いた形質転換試験,

雌雄マウスを用いた優性致死試験,

マウス及びラットの小核試験

イトラコナゾールは、親動物に毒性が認められた 40 mg/kg/日 (MRHD の 5 倍) の用量まで経口投与しても雌雄ラットの生殖能に影響を与えなかった。次の用量段階である 160 mg/kg/日 (MRHD の 20 倍) では、親動物の死亡を含む、より重度の毒性徴候が認められた。

妊娠：催奇形性，カテゴリーC

ラットにイトラコナゾール約 40~160 mg/kg/日 (MRHD の 5~20 倍) を投与、及び、マウスにイトラコナゾール約 80 mg/kg/日 (MRHD の 10 倍) を投与したところ、母体毒性、胎児毒性及び催奇形性が用量依存的に増加した。催奇形性を示す所見として、ラットでは主要な骨格異常、マウスでは脳ヘルニア及び巨舌が観察された。

妊婦を対象とした試験は実施されていない。したがって、妊婦には、妊婦への有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ SPORANOX を投与すること。

市販後における使用経験では、先天奇形の症例が報告されている（「有害事象：市販後における使用経験」参照）。

授乳婦

イトラコナゾールはヒト乳汁中に移行するため、授乳婦に対する SPORANOX 療法の治療上のベネフィットがイトラコナゾールに曝露される新生児のリスクを上回るかどうかについて評価する必要がある。

米国公衆衛生局疾病管理予防センターは、HIV に感染していない新生児への感染を防止するため、HIV に感染した授乳婦は授乳をしないように勧告している。

小児

小児における SPORANOX の有効性及び安全性は確立していない。全身性抗真菌剤による治療を要する小児患者 26 例（年齢 6 カ月～12 歳）において SPORANOX 内用液の薬物動態試験が実施された。イトラコナゾール内用液を 5 mg/kg 1 日 1 回にて 2 週間投与したところ、未知かつ重篤な有害事象は報告されなかった（「臨床薬理」参照）。

小児の骨発育に対するイトラコナゾールの長期的影響は不明である。ラットを用いた 3 つの毒性試験においてイトラコナゾールは、20 mg/kg/日（MRHD の 2.5 倍）の低用量で骨障害を引き起こした。骨障害の内訳は、骨板活性低下、大型の骨の緻密帯の菲薄化及び骨脆弱性亢進であった。イトラコナゾール 80 mg/kg/日（MRHD の 10 倍）を 1 年間又は 160 mg/kg/日（MRHD の 20 倍）を 6 カ月間投与した試験で、細胞数の減少を伴う歯髄の低形成が一部のラットに認められた。成人患者ではこのような骨毒性は報告されていない。

高齢者

イトラコナゾールを投与中の患者で一過性又は永久難聴が報告されている。これらのうち複数の症例では併用禁忌となっているキニジンが併用されていた。

（「枠囲み警告：薬物相互作用」、「禁忌：薬物相互作用」、「使用上の注意：薬物相互作用」参照）。そのため、高齢者に本剤を使用の際は慎重に投与を行うこと（「使用上の注意」参照）。

腎障害

腎障害のある患者における経口イトラコナゾールの使用に関するデータは限られている。そのため、このような患者に本剤を使用の際は慎重に投与を行うこと。（「臨床薬理：特別な集団」、「用法・用量」参照）。

肝障害

肝障害のある患者における経口イトラコナゾールの使用に関するデータは限られている。そのため、このような患者に本剤を使用の際は慎重に投与を行うこと。（「臨床薬理：特別な集

団」，「用法・用量」参照）。

有害事象

SPORANOX 投与に伴い、肝不全及び死亡を含む重篤な肝毒性がまれに報告されている。これらの中には、既存の肝疾患や重篤な基礎疾患のない患者もあった。そのため、肝機能障害を示唆する徴候及び症状が認められた場合は投与を中止して肝機能検査を実施すべきである。SPORANOX によるベネフィットとリスクを見直すべきである（「警告：肝臓への影響」及び「使用上の注意：肝毒性」，「患者向けの情報」参照）。

口腔咽頭又は食道カンジダ症を対象とした臨床試験で報告された有害事象

米国の有害事象データは、口腔咽頭又は食道カンジダ症に対して本剤の投与を受けた免疫不全患者 350 例（332 例は HIV 陽性ないし AIDS 患者）のものである。SPORANOX 内用液の米国臨床試験で本剤を投与された患者で 2%以上に報告された有害事象を表 2 に示す。これらの臨床試験で対照薬が投与された患者のデータも比較のために示した。

表 2 米国臨床試験で SPORANOX が投与された患者の 2%以上で報告された有害事象の要約（総数）

器官分類ごとの有害事象	イトラコナゾール		フルコナゾール (n = 125 [†]) %	クロトリマゾール (n = 81 [‡]) %
	総発現率 (n = 350 [*]) %	全対照試験 での発現率 (n = 272) %		
器官分類ごとの有害事象				
胃腸障害				
悪心	11	10	11	5
下痢	11	10	10	4
嘔吐	7	6	8	1
腹痛	6	4	7	7
便秘	2	2	1	0
全身障害および 投与局所容態				
発熱	7	6	8	5
胸痛	3	3	2	0
疼痛	2	2	4	0
疲労	2	1	2	0
呼吸障害				
咳嗽	4	4	10	0
呼吸困難	2	3	5	1
肺炎	2	2	0	0
副鼻腔炎	2	2	4	0
喀痰増加	2	3	3	1
皮膚および皮下組織障害				
発疹	4	5	4	6
多汗	3	4	6	1
詳細不明の皮膚障害	2	2	2	1
中枢・末梢神経系障害				
頭痛	4	4	6	6

浮動性めまい	2	2	4	1
抵抗機構障害				
ニューモシスティスカリニ感染	2	2	2	0
精神障害				
うつ病	2	1	0	1

^{*)} 350 例のうち209 例は対照をおいた試験で口腔咽頭カンジダ症，63 例は対照をおいた試験で食道カンジダ症，78 例が非盲検試験，口腔咽頭カンジダ症に対して本剤を投与された。

^{†)} 125 例のうち62 例は口腔咽頭カンジダ症，63 例が食道カンジダ症に対して本剤を投与された。

^{‡)} 全81 例が口腔咽頭カンジダ症に対して本剤を投与された。

米国の SPORANOX の臨床試験では，次の有害事象が患者の 2%未満で報告された：副腎機能不全，無力症，背部痛，脱水，消化不良，嚥下障害，鼓腸，女性化乳房，血尿，痔核，ほてり，埋込み合併症，感染（特定されず），損傷，不眠症，男性乳房痛，筋肉痛，咽頭炎，そう痒症，鼻炎，悪寒，潰瘍性口内炎，味覚倒錯，耳鳴，上気道感染，視覚異常，及び体重減少。浮腫，低カリウム血症及び月経障害がイトラコナゾールカプセルの臨床試験で報告されている。

他の臨床試験で報告された有害事象

イトラコナゾール注射剤から SPORANOX[®]内用液への切替え投与とアムホテリシン B 投与の比較臨床試験において，イトラコナゾール注射剤から SPORANOX[®]内用液への切替え投与群で報告され，前述の「口腔咽頭カンジダ症又は食道カンジダ症の臨床試験で報告された有害事象」の項，又は「市販後における使用経験」の項に記載されていない有害事象は，以下のとおりである。血清クレアチニン増加，血中尿素窒素増加，腎機能異常，低カルシウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症，低血圧，頻脈，振戦及び肺浸潤。

市販後における使用経験

SPORANOX（すべての剤型）の市販後における使用経験から報告された副作用を以下の表に示した。以下の発現頻度は不特定の人数の集団から自発的に報告された副作用であるため，信頼できる発現頻度の推定や因果関係の判定は必ずしも可能ではない。

市販後に報告された副作用	
血液およびリンパ系障害	白血球減少症，好中球減少症，血小板減少症
免疫系障害	アナフィラキシー（アナフィラキシー反応，アナフィラキシー様反応，アレルギー反応），血清病，血管神経性浮腫
代謝および栄養障害	高トリグリセリド血症，低カリウム血症
神経系障害	末梢性ニューロパチー，錯感覚，感覚鈍麻，頭痛，浮動性めまい
眼障害	視覚障害（霧視及び複視含む）
耳および迷路障害	一過性又は永久難聴，耳鳴
心臓障害	うつ血性心不全
呼吸器，胸郭および縦隔障害	肺水腫
胃腸障害	膵炎，腹痛，嘔吐，消化不良，悪心，下痢，便秘，味覚異常
肝胆道系障害	重篤な肝毒性（致死的急性肝不全を含む），肝炎，肝酵素の可逆的上昇

皮膚および皮下組織障害	中毒性表皮壊死融解症, スティーブンス・ジョンソン症候群, 剥脱性皮膚炎, 白血球破碎性血管炎, 多形紅斑, 脱毛症, 光線過敏性, 発疹, 蕁麻疹, そう痒症
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛, 関節痛
腎および尿路障害	尿失禁, 頻尿
生殖系および乳房障害	月経障害, 勃起不全
全身障害および投与局所様態	末梢性浮腫, 発熱

妊娠中のSPORANOX使用に関する情報は限られている。市販後における使用経験では、骨格、泌尿生殖器、心血管、眼の奇形などの先天奇形のほか染色体異常や多発奇形が報告されている。SPORANOXとの因果関係は不明である。（「臨床薬理：特別な集団」、「禁忌」、「警告」、「使用上の注意：薬物相互作用」参照）。

過量投与

イトラコナゾールは透析によって除去することができない。過量投与がおきた場合には、重炭酸ナトリウムによる胃洗浄などの対症療法を行うこと。

高用量のイトラコナゾールを摂取した患者の転帰に関するデータは限られている。SPORANOX（イトラコナゾール）内用液1000 mg を摂取した患者あるいはSPORANOX カプセル3000 mg を摂取した患者で報告された有害事象プロファイルは、推奨用量で報告された有害事象プロファイルと類似していた。

用法・用量

口腔咽頭・食道カンジダ症の治療

SPORANOX内用液（1回10 mL）を口腔内に数秒間ゆきわたらせてから嚥下する。

口腔咽頭カンジダ症に対するSPORANOX内用液の推奨用量は、1日200 mg（20 mL）、1～2週間投与である。口腔咽頭カンジダ症の徴候・症状は一般に数日間で消失する。

フルコナゾール錠に不応・難治性の口腔咽頭カンジダ症の患者におけるSPORANOX内用液の推奨用量は100 mg（10 mL）1日2回である。本剤が有効である患者では、2～4週間で臨床効果が得られる。本剤中止後すぐに再発する可能性がある。

現時点では、SPORANOX内用液を長期（6カ月超）にわたって使用した場合の安全性データは限られている。

食道カンジダ症に対するSPORANOX内用液の推奨用量・用法は、1日100 mg（10 mL）、最低3週間投与である。症状消失後も更に2週間継続して投与すること。本剤に対する反応に関する医学的判断に応じて1日最大200 mg（20 mL）まで使用することができる。

SPORANOX 内用液と SPORANOX カプセルを切り替えて使用してはならない。可能なかぎり、本剤は食事を摂らずに服用するよう患者を指導すること。口腔・食道カンジダ症に対する有効性は、SPORANOX 内用液でのみ証明されている。

腎障害

腎障害のある患者での経口イトラコナゾール使用に関するデータは限られているので、このような患者に対しては慎重に投与すること（「臨床薬理：特別な集団」，「使用上の注意」参照）。

肝障害

肝障害のある患者での経口イトラコナゾール使用に関するデータは限られているので、このような患者に対しては慎重に投与すること（「臨床薬理：特別な集団」，「使用上の注意」参照）。

包装形態

SPORANOX（イトラコナゾール）内用液はイトラコナゾールとして1 mLあたり10 mgを含有する。150 mL の褐色のガラス瓶入り（NDC50458-295-15）

25°C 以下で保存する。凍結を避ける。

小児の手の届かない場所に保存のこと。

改訂 2011年4月

製造元：

Janssen Pharmaceutica N.V.

Beerse, Belgium

供給先：

Centocor Ortho Biotech Products, L.P.

Raritan, NJ 08869

表 1.6-6
欧州製品概要 (EuSmPC)
(2011 年 3 月改訂)

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SPORANOX 10 mg/ml Oral Solution.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 ml SPORANOX Oral Solution contains 10 mg itraconazole.
Sorbitol E420 (190 microlitre per ml).

For a full list of excipients, see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Oral solution.

SPORANOX Oral Solution is clear, yellow to slightly amber solution with an odour of cherry.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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/ μ l). 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.

4.2 Posology and method of administration

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/ μ l. Treatment was continued until recovery of neutrophils (i.e. > 1000 cells/ μ l).

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.

Use in children

Since clinical data on the use of SPORANOX Oral Solution in paediatric patients is limited, its use in children is not recommended unless the potential benefit outweighs the potential risks (see section 4.4).

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 (see section 4.8).

Use in elderly

Since clinical data on the use of SPORANOX Oral Solution in elderly patients is limited, it is advised to use SPORANOX Oral Solution in these patients only if the potential benefit outweighs the potential risks (see section 4.4).

Use in patients with hepatic impairment

Limited data are available on the use of oral itraconazole in patients with hepatic impairment. Caution should be exercised when this drug is administered in this patient population. (see section 5.2)

Use in patients with renal impairment

Limited data are available on the use of oral itraconazole in patients with renal impairment. Caution should be exercised when this drug is administered in this patient population.

4.3 Contraindications

SPORANOX Oral Solution is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to itraconazole or to any of the excipients.

Co-administration of the following drugs is contraindicated with SPORANOX Oral Solution (see section 4.5):

- CYP3A4 metabolised substrates that can prolong the QT-interval e.g., astemizole, bepridil, cisapride, dofetilide, levacetylmethadol (levomethadyl), mizolastine, pimozide, quinidine, sertindole and terfenadine are contraindicated with SPORANOX Oral Solution. Co-administration may result in increased plasma concentrations of these substrates, which can lead to QT prolongation and rare occurrences of torsade de pointes.
- CYP3A4 metabolized HMG-CoA reductase inhibitors such as atorvastatin, lovastatin and simvastatin.
- Triazolam and oral midazolam
- Ergot alkaloids such as dihydroergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine and methylethergometrine (methylethergonovine).
- Eletriptan
- Nisoldipine
- SPORANOX oral solution should not be administered to patients with evidence of ventricular dysfunction such as congestive heart failure (CHF) or a history of CHF except for the treatment of life-threatening or other serious infections. See 4.4 Special warnings and precautions for use.

SPORANOX Oral Solution must not be used during pregnancy for non life-threatening indications (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Cross-hypersensitivity

There is no information regarding cross hypersensitivity between itraconazole and other azole antifungal agents. Caution should be used in prescribing SPORANOX Oral Solution to patients with hypersensitivity to other azoles.

Cardiac effects

In a healthy volunteer study with SPORANOX IV, a transient asymptomatic decrease of the left ventricular ejection fraction was observed.

Itraconazole has been shown to have a negative inotropic effect and SPORANOX has been associated with reports of congestive heart failure. Heart failure was more frequently reported among spontaneous reports of 400mg total daily dose than among those of lower total daily doses, suggesting that the risk of heart failure might increase with the total daily dose of itraconazole.

SPORANOX should not be used in patients with congestive heart failure or with a history of congestive heart failure unless the benefit clearly outweighs the risk. This individual benefit/risk assessment should take into consideration factors such as the severity of the indication, the dose and duration of treatment, and individual risk factors for congestive heart failure. Such patients should be informed of the signs and symptoms of congestive heart failure, should be treated with caution, and should be monitored for signs and symptoms of congestive heart failure during treatment; if such signs or symptoms do occur during treatment, SPORANOX should be discontinued.

Caution should be exercised when co-administering itraconazole and calcium channel blockers (see section 4.5).

Hepatic effects

Very rare cases of serious hepatotoxicity, including some cases of fatal acute liver failure, have occurred with the use of SPORANOX. Some of these cases involved patients with no pre-existing liver disease. Some of these cases have been observed within the first month of treatment, including some within the first week. Liver function monitoring should be considered in patients receiving SPORANOX treatment. Patients should be instructed to promptly report to their physician signs and symptoms suggestive of hepatitis such as anorexia, nausea, vomiting, fatigue, abdominal pain or dark urine. In these patients treatment should be stopped immediately and liver function testing should be conducted. Most cases of serious hepatotoxicity involved patients who had pre-existing liver disease, were treated for systemic indications, had significant other medical conditions and/or were taking other hepatotoxic drugs. In patients with raised liver enzymes or active liver disease, or who have experienced liver toxicity with other drugs, treatment should not be started unless the expected benefit exceeds the risk of hepatic injury. In patients with impaired hepatic function liver enzyme should be carefully monitored when taking itraconazole.

Use in children

Since clinical data on the use of SPORANOX Oral Solution in paediatric patients is limited, its use in children is not recommended unless the potential benefit outweighs the potential risks.

Use in elderly

Since clinical data on the use of SPORANOX Oral Solution in elderly patients is limited, it is advised to use SPORANOX Oral Solution in these patients only if the potential benefit outweighs the potential risks.

Hepatic impairment

Limited data are available on the use of oral itraconazole in patients with hepatic impairment. Caution should be exercised when the drug is administered in this patient population (see section 5.2).

Renal impairment

Limited data are available on the use of oral itraconazole in patients with renal impairment. Caution should be exercised when this drug is administered in this patient population.

Prophylaxis in neutropenic patients

In clinical trials diarrhoea was the most frequent adverse event. This disturbance of the gastrointestinal tract may result in impaired absorption and may alter the microbiological flora potentially favouring fungal

colonisation. Consideration should be given to discontinuing SPORANOX Oral Solution in these circumstances.

Treatment of severely neutropenic patients

SPORANOX Oral Solution as treatment for oral and/or esophageal candidosis was not investigated in severely neutropenic patients. Due to the pharmacokinetic properties (see section 5.2.), SPORANOX Oral Solution is not recommended for initiation of treatment in patients at immediate risk of systemic candidosis.

Hearing Loss

Transient or permanent hearing loss has been reported in patients receiving treatment with itraconazole. Several of these reports included concurrent administration of quinidine which is contraindicated (see sections 4.3 and 4.5). The hearing loss usually resolves when treatment is stopped, but can persist in some patients.

Neuropathy

If neuropathy occurs that may be attributable to SPORANOX Oral Solution, the treatment should be discontinued.

Cross-resistance

In systemic candidosis, if fluconazole-resistant strains of *Candida* species are suspected, it cannot be assumed that these are sensitive to itraconazole, hence their sensitivity should be tested before the start of itraconazole therapy

Interaction potential

SPORANOX Oral Solution has a potential for clinically important drug interactions (see section 4.5). Itraconazole should not be used within 2 weeks after discontinuation of treatment with CYP 3A4 inducing agents (rifampicin, rifabutin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, *Hypericum perforatum* (St. John's wort)). The use of itraconazole with these drugs may lead to subtherapeutic plasma levels of itraconazole and thus treatment failure.

SPORANOX Oral Solution contains sorbitol and should not be given to patients with rare hereditary problems of fructose intolerance.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Drugs affecting the metabolism of itraconazole

Itraconazole is mainly metabolised through the cytochrome CYP3A4.

Interaction studies have been performed with rifampicin, rifabutin and phenytoin, which are potent enzyme inducers of CYP3A4. Since the bioavailability of itraconazole and hydroxy-itraconazole was decreased in these studies to such an extent that efficacy may be largely reduced, the combination of itraconazole with these potent enzyme inducers is not recommended. No formal study data are available for other enzyme inducers, such as carbamazepine, *Hypericum perforatum* (St John's Wort), phenobarbital and isoniazid, but similar effects should be anticipated.

Potent inhibitors of this enzyme such as ritonavir, indinavir, clarithromycin and erythromycin may increase the bioavailability of itraconazole.

Effect of itraconazole on the metabolism of other drugs

Itraconazole can inhibit the metabolism of drugs metabolised by the cytochrome 3A family. This can result in an increase and/or a prolongation of their effects, including side effects. When using concomitant medication, the corresponding label should be consulted for information on the route of metabolism. After stopping treatment, itraconazole plasma levels decline gradually, depending on the dose and duration of treatment (see section 5.2). This should be taken into account when the inhibitory effect of itraconazole on co-medicated drugs is considered.

The following drugs are contraindicated with itraconazole:

- Astemizole, bepridil, cisapride, dofetilide, levacetylmethadol (levomethadyl), mizolastine, pimozide, quinidine, sertindole and terfenadine are contraindicated with SPORANOX Oral Solution since co-administration may result in increased plasma concentrations of these substrates, which can lead to QT prolongation and rare occurrences of *torsade de pointes*.
- CYP3A4 metabolized HMG-CoA reductase inhibitors such as atorvastatin, lovastatin and simvastatin.
- Triazolam and oral midazolam.
- Ergot alkaloids such as dihydroergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine and methylergometrine (methylergonovine).
- Eletriptan
- Nisoldipine

Caution should be exercised when co-administering itraconazole with calcium channel blockers due to an increased risk of congestive heart failure. In addition to possible pharmacokinetic interactions involving the drug metabolising enzyme CYP3A4, calcium channel blockers can have negative inotropic effects which may be additive to those of itraconazole.

The following drugs should be used with caution, and their plasma concentrations, effects or side effects should be monitored. Their dosage, if co-administered with itraconazole, should be reduced if necessary:

- Oral anticoagulants;
- HIV protease inhibitors such as ritonavir, indinavir, saquinavir;
- Certain antineoplastic agents such as, busulfan, docetaxel and trimetrexate and vinca alkaloids;
- CYP3A4 metabolised calcium channel blockers such as dihydropyridines and verapamil;
- Certain immunosuppressive agents: cyclosporine, tacrolimus, rapamycin (also known as sirolimus);
- Certain glucocorticosteroids such as budesonide, dexamethasone, fluticasone and methylprednisolone;
- Digoxin (via inhibition of P-glycoprotein)
- Others: cilostazol, disopyramide, carbamazepine, buspirone, alfentanil, alprazolam, brotizolam, midazolam IV, rifabutin, ebastine, repaglinide, fentanyl, halofantrine, reboxetine, loperamide. The importance of the concentration increase and the clinical relevance of these changes during co-administration with itraconazole remain to be established.

No interaction of itraconazole with zidovudine (AZT) and fluvastatin has been observed.

No inducing effects of itraconazole on the metabolism of ethinyloestradiol and norethisterone were observed.

Effect on protein binding

In vitro studies have shown that there are no interactions on the plasma protein binding between itraconazole and imipramine, propranolol, diazepam, cimetidine, indometacin, tolbutamide and sulfamethazine.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

SPORANOX Oral Solution must not be used during pregnancy except for life-threatening cases where the potential benefit to the mother outweighs the potential harm to the foetus (see section 4.3).

In animal studies itraconazole has shown reproduction toxicity (see section 5.3).

Epidemiological data on exposure to SPORANOX during the first trimester of pregnancy – mostly in patients receiving short-term treatment for vulvovaginal candidosis – did not show an increased risk for malformations as compared to control subjects not exposed to any known teratogens.

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential taking SPORANOX Oral Solution should use contraceptive precautions. Effective contraception should be continued until the menstrual period following the end of SPORANOX therapy.

Lactation

A very small amount of itraconazole is excreted in human milk. SPORANOX Oral Solution must not be used during lactation.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. When driving vehicles and operating machinery the possibility of adverse reactions such as dizziness, visual disturbances and hearing loss (see section 4.8), which may occur in some instances, must be taken into account.

4.8 Undesirable effects

Approximately 9% of patients can be expected to experience adverse reactions while taking itraconazole. In patients receiving prolonged (approximately 1 month) continuous treatment especially, the incidence of adverse events has been higher (about 15%). The most frequently reported adverse experiences have been of gastrointestinal, hepatic and dermatological origin.

The table below presents adverse drug reactions by System Organ Class. Within each System Organ Class, the adverse drug reactions are presented by incidence, using the following convention:

Very common ($\geq 1/10$); Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); Very rare ($< 1/10,000$), Not known (cannot be estimated from the available data).

Adverse Drug Reactions	
Blood and lymphatic system disorders	
<i>Uncommon</i>	Leukopenia, Neutropenia, Thrombocytopenia
Immune system disorders	
<i>Not Known</i>	Serum Sickness, Angioneurotic Oedema, Anaphylactic Reaction, Anaphylactoid Reaction, Hypersensitivity*
Metabolism and nutrition disorders	
<i>Uncommon</i>	Hypokalemia
<i>Not Known</i>	Hypertriglyceridemia
Nervous system disorders	
<i>Common</i>	Headache
<i>Uncommon</i>	Peripheral Neuropathy*, Dizziness
<i>Not Known</i>	Paraesthesia, Hypoaesthesia
Eye disorders	
<i>Uncommon</i>	Visual Disorders, including Vision Blurred and Diplopia
Ear and labyrinth disorder	
<i>Not Known</i>	Tinnitus, transient or permanent hearing loss*
Cardiac disorders	
<i>Not Known</i>	Congestive Heart Failure*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
<i>Not Known</i>	Pulmonary Oedema
Gastrointestinal disorders	

<i>Common</i>	Abdominal Pain, Vomiting, Nausea, Diarrhoea, Dysgeusia
<i>Uncommon</i>	Dyspepsia, Constipation
<i>Not Known</i>	Pancreatitis
Hepato-biliary disorders	
<i>Common</i>	Hepatic enzyme increased
<i>Uncommon</i>	Hepatitis, Hyperbilirubinaemia
<i>Not Known</i>	Hepatotoxicity*, Acute hepatic failure*
Skin and subcutaneous tissue disorders	
<i>Common</i>	Rash
<i>Uncommon</i>	Pruritus
<i>Not Known</i>	Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, exfoliative dermatitis, leukocytoclastic vasculitis, urticaria, alopecia, photosensitivity
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
<i>Not Known</i>	Myalgia, arthralgia
Renal and urinary disorders	
<i>Not Known</i>	Pollakiuria, urinary incontinence
Reproductive system and breast disorders	
<i>Not Known</i>	Menstrual disorders, erectile dysfunction
General disorders and administration site conditions	
<i>Common</i>	Pyrexia
<i>Uncommon</i>	Oedema

* see section 4.4.

Paediatric Population

The safety of SPORANOX oral solution was evaluated in 250 paediatric patients aged 6 months to 14 years who participated in five open-label clinical trials. These patients received at least one dose of SPORANOX oral solution for prophylaxis of fungal infections or for treatment of oral thrush or systemic fungal infections and provided safety data.

Based on pooled safety data from these clinical trials, the very common reported ADRs in paediatric patients were Vomiting (36.0%), Pyrexia (30.8%), Diarrhoea (28.4%), Mucosal inflammation (23.2%), Rash (22.8%), Abdominal pain (17.2%), Nausea (15.6%), Hypertension (14.0%), and Cough (11.2%). The nature of ADRs in paediatric patients is similar to that observed in adult subjects, but the incidence is higher in the paediatric patients.

4.9 Overdose

Symptoms

There are limited data on the outcomes of patients ingesting high doses of itraconazole. In patients taking either 1000 mg of SPORANOX Oral Solution or up to 3000 mg of SPORANOX Capsules, the adverse events profile was similar to that observed at recommended doses.

Treatment

In the event of an overdose, supportive measures should be employed. Within the first hour after ingestion, gastric lavage may be performed. Activated charcoal may be given if considered appropriate. Itraconazole cannot be removed by haemodialysis. No specific antidote is available.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antimycotic for systemic use, triazole derivative.

ATC code: J02A C02

Mode of action

Itraconazole inhibits fungal 14 α -demethylase, resulting in a depletion of ergosterol and disruption of membrane synthesis by fungi.

PK/PD relationship

The PK/PD relationship for itraconazole, and for triazoles in general, is poorly understood and is complicated by limited understanding of antifungal pharmacokinetics.

Mechanism(s) of resistance

Resistance of fungi to azoles appears to develop slowly and is often the result of several genetic mutations. Mechanisms that have been described are

- Over-expression of *ERG11*, the gene that encodes 14-alpha-demethylase (the target enzyme)
- Point mutations in *ERG11* that lead to decreased affinity of 14-alpha-demethylase for itraconazole
- Drug-transporter over-expression resulting in increased efflux of itraconazole from fungal cells (i.e., removal of itraconazole from its target)
- Cross-resistance. Cross-resistance amongst members of the azole class of drugs has been observed within *Candida* species though resistance to one member of the class does not necessarily confer resistance to other azoles.

Breakpoints

Breakpoints for itraconazole have not yet been established for fungi using EUCAST methods.

Using CLSI methods, breakpoints for itraconazole have only been established for *Candida* species from superficial mycotic infections. The CLSI breakpoints are: susceptible ≤ 0.125 mg/L and resistant ≥ 1 mg/L..

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species, and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent in at least some types of infections is questionable.

The *in vitro* susceptibility of fungi to itraconazole depends on the inoculum size, incubation temperature, growth phase of the fungi, and the culture medium used. For these reasons, the minimum inhibitory concentration of itraconazole may vary widely. Susceptibility in the table below is based on MIC₉₀ < 1 mg itraconazole/L. There is no correlation between *in vitro* susceptibility and clinical efficacy.

Commonly susceptible species
<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. ¹
<i>Geotrichum</i> spp.

Histoplasma spp.
Malassezia (formerly Pityrosporum) spp.
Microsporum spp.
Paracoccidioides brasiliensis ¹
Penicillium marneffei ¹
Pseudallescheria boydii
Sporothrix schenckii
Trichophyton spp.
Trichosporon spp.
Species for which acquired resistance may be a problem
Candida glabrata ³
Candida krusei
Candida tropicalis ³
Inherently resistant organisms
Absidia spp.
Fusarium spp.
Mucor spp.
Rhizomucor spp.
Rhizopus spp.
Scedosporium proliferans
Scopulariopsis spp.

¹ These organisms may be encountered in patients who have returned from travel outside Europe.

² Itraconazole-resistant strains of *Aspergillus fumigatus* have been reported.

³ Natural intermediate susceptibility.

Paediatric Population

The tolerability and safety of itraconazole oral solution was studied in the prophylaxis of fungal infections in 103 neutropenic paediatric patients aged 0 to 14 years (median 5 years) in an open-label uncontrolled phase III clinical study. Most patients (78%) were undergoing allogeneic bone marrow transplantation for haematological malignancies. All patients received 5 mg/kg/day of itraconazole oral solution as a single or divided dose. Due to the design of the study, no formal conclusion with regard to efficacy could be derived. The most common adverse events considered definitely or possibly related to itraconazole were vomiting, abnormal liver function, and abdominal pain.

5.2 Pharmacokinetic properties

General pharmacokinetic characteristics

The pharmacokinetics of itraconazole has been investigated in healthy subjects, special populations and patients after single and multiple dosing.

Absorption

Itraconazole is rapidly absorbed after administration of the Oral Solution. Peak plasma concentrations of the unchanged drug are reached within 2.5 hours following an oral dose under fasting conditions. The observed absolute bioavailability of itraconazole under fed conditions is about 55% and increases by 30 % when the Oral Solution is taken in fasting conditions.

Distribution

Most of the itraconazole in plasma is bound to protein (99.8%) with albumin being the main binding component (99.6% for the hydroxy- metabolite). It has also a marked affinity for lipids. Only 0.2% of the itraconazole in plasma is present as free drug. Itraconazole is distributed in a large apparent volume in the body (> 700 L), suggesting its extensive distribution into tissues: Concentrations in lung, kidney, liver, bone, stomach, spleen and muscle were found to be two to three times higher than corresponding

concentrations in plasma. Brain to plasma ratios were about 1 as measured in beagle dogs. The uptake into keratinous tissues, skin in particular, is up to four times higher than in plasma.

Biotransformation

Itraconazole is extensively metabolized by the liver into a large number of metabolites. One of the main metabolite is hydroxy-itraconazole which has in vitro antifungal activity comparable to itraconazole. Plasma concentrations of the hydroxy-metabolite are about twice those of itraconazole.

As shown in in vitro studies, CYP 3A4 is the major enzyme that is involved in the metabolism of itraconazole.

Elimination

Itraconazole is excreted as inactive metabolites to about 35% in urine within one week and to about 54% with faeces. Renal excretion of the parent drug accounts for less than 0.03% of the dose, whereas faecal excretion of unchanged drug varies between 3 - 18% of the dose. Itraconazole clearance decreases at higher doses due to saturable hepatic metabolism.

Linearity/non-linearity

As a consequence of non-linear pharmacokinetics, itraconazole accumulates in plasma during multiple dosing. Steady-state concentrations are generally reached within about 15 days, with C_{max} and AUC values 4 to 7-fold higher than those seen after a single dose. The mean elimination half-life of itraconazole is about 40 hours after repeated dosing.

Special Populations

Hepatic Insufficiency

A pharmacokinetic study using a single 100 mg-dose of itraconazole (one 100-mg capsule) was conducted in 6 healthy and 12 cirrhotic subjects. No statistically significant differences in AUC_∞ were seen between these two groups. A statistically significant reduction in average C_{max} (47%) and a two-fold increase in the elimination half-life (37 ± 17 versus 16 ± 5 hours) of itraconazole were noted in cirrhotic subjects compared with healthy subjects. Data are not available in cirrhotic patients during long-term use of itraconazole.

Renal Insufficiency

Limited data are available on the use of oral itraconazole in patients with renal impairment. Caution should be exercised when the drug is administered in this patient population.

Paediatric Population

Two pharmacokinetic studies have been conducted in neutropenic children aged 6 months to 14 years in which itraconazole oral solution was administered 5 mg/kg once or twice daily. The exposure to itraconazole was somewhat higher in older children (6 to 14 years) compared to younger children. In all children, effective plasma concentrations of itraconazole were reached within 3 to 5 days after initiation of treatment and maintained throughout treatment.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data on itraconazole revealed no indications for gene toxicity, primary carcinogenicity or impairment of fertility. At high doses, effects were observed in the adrenal cortex, liver and the mononuclear phagocyte system but appear to have a low relevance for the proposed clinical use. Itraconazole was found to cause a dose-related increase in maternal toxicity, embryotoxicity and teratogenicity in rats and mice at high doses. A global lower bone mineral density was observed in juvenile dogs after chronic itraconazole administration, and in rats, a decreased bone plate activity, thinning of the zona compacta of the large bones, and an increased bone fragility was observed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Hydroxypropyl- β -cyclodextrin, sorbitol E420, propylene glycol, cherry flavour 1 (contains 1,2-propylene glycol E 1520 and acetic acid E 260, cherry flavour 2 (contains 1,2-propylene glycol E 1520 and lactic acid E 270), caramel, sodium saccharin, hydrochloric acid and sodium hydroxide (for pH adjustment), purified water.

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years as packaged for sale.

1 month after first opening the container.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

6.5 Nature and contents of container

150 ml amber glass bottle, with child-resistant polypropylene screw cap and LDPE liner ring.

A measuring cup graduated to indicate 10ml is provided.

6.6 Special precautions for use and handling

SPORANOX Oral Solution is supplied in bottles with a child-proof cap, and should be opened as follows: push the plastic screw cap down while turning it counter clockwise.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

26 April 1996

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

21 March 2011

表 1.6-7
欧州製品概要（EuPmPC）
（2011 年 3 月改訂）和訳

医薬品の製品概要

1. 製品名

SPORANOX 内用液 10 mg/mL

2. 成分及び分量

SPORANOX 内用液 1 mL 中に itraconazole 10 mg を含有する。

ソルビトール E420 (190 μ L/mL)

全ての添加剤については、6.1 を参照のこと。

3. 剤型・性状

内用液

黄色～微褐色澄明の液で、チェリー様のにおいがある。

4. 臨床事項

4.1 効能・効果

SPORANOX 内用液は以下の適応となる。

- － HIV 陽性患者又は他の免疫不全患者における口腔及び/又は食道カンジダ症の治療。
- － 血液悪性疾患又は骨髄移植患者で、好中球減少 (<500 cells/ μ l) が予測される患者において、標準療法が有用でなく、イトラコナゾールに感受性があると考えられる深在性真菌症の予防。なお、現時点においてアスペルギルス症の予防における臨床的有効性に関するデータは限られている。

抗真菌剤の適正使用に関する国内・地域内ガイダンスに留意すること。

4.2 用法・用量

吸収を最適化するため、SPORANOX 内用液は食事を摂らずに服薬すること（投与後最低 1 時間は食事を摂らないよう患者を指導すること）

口腔・食道カンジダ症の治療の際には SPORANOX 内用液を口腔内にゆきわたらせてから（約 20 秒間）嚥下する。嚥下後は口をすすがないこと。

- － 口腔及び/又は食道カンジダ症の治療: 本剤 200 mg（計量カップ 2 杯）を 1 日 1 回、又は 1 日 2 回に分けて、1 週間投与する。1 週間後に効果が認められない場合は、更に 1 週間投与を継続する。
- － フルコナゾール耐性口腔・食道カンジダ症の治療: 本剤 1 日 100～200 mg（計量カップ 1～2 杯）を 1 日 2 回、2 週間投与する。2 週間後に効果が認められない場合、更に 2 週間投与を継続する。1 日投与量 400 mg で改善の徴候が認められない場合は 14 日以上投与しないこと。
- － 真菌感染の予防: 5 mg/kg を 1 日 2 回に分けて投与する。臨床試験においては、予防的投与は抗癌剤投与直前及び一般的に移植手術の 1 週間前に開始された。深在性真菌症・確定例はほぼすべての好中球数 1000 cells/ μ l 未満の患者で発現した。治療は好中球数が回復 (>1000 cells/ μ l) するまで継続された。

好中球減少症患者を対象とした臨床試験の薬物動態パラメータには、被験者間で大きなばらつきが認められた。したがって、特に胃腸障害や下痢を有する患者や本剤を長期投与する患者では血中濃度モニタリングを考慮すべきである。

小児への投与

小児患者での SPORANOX 内用液使用に関する臨床データは限られているため、予想されるベネフィットがリスクを上回らない限り、本剤を小児に使用することは推奨されない（4.4 参照）。

真菌感染の予防：好中球減少症の小児における有効性データはない。また、本剤を 1 日 5 mg/kg を 2 回に分けて投与した場合の安全性データは限られている（4.8 参照）。

高齢者への投与

高齢患者での SPORANOX 内用液使用に関する臨床データは限られているため、予想されるベネフィットがリスクを上回らない限り、本剤を高齢患者に使用することは推奨されない（4.4 参照）。

肝障害を有する患者への投与

肝障害を有する患者でのイトラコナゾール経口剤使用に関するデータは限られている。このような患者に対しては慎重に投与すること（5.2 参照）。

腎障害を有する患者への投与

腎障害を有する患者でのイトラコナゾール経口剤使用に関するデータは限られている。このような患者に対しては慎重に投与すること。

4.3 禁忌

SPORANOX 内用液はイトラコナゾール又は本剤の添加剤のいずれかに対する過敏症を有する患者に対して禁忌である。

本剤と以下の薬剤との併用は禁忌である（4.5 参照）。

- － QT 延長を引き起こす可能性のある、CYP3A4 によって代謝される薬剤（例えば astemizole, ベプリジル, cisapride, dofetilide, levacetylmethadol (levomethadyl), mizolastine, ピモジド, キニジン, sertindole, terfenadine 等）。本剤との併用により、これらの薬剤の血漿濃度は上昇し、その結果 QT 延長や、まれにトルサード・ド・ポワントが起こることがある。
- － CYP3A4 によって代謝されるアトルバスタチン, lovastatin, シンバスタチン等の HMG-CoA 還元酵素阻害剤
- － トリアゾラムとミダゾラム（経口剤）
- － ジヒドロエルゴタミン, エルゴメトリン（エルゴノビン）, エルゴタミン, methylergometrine (methylergonovine)等の麦角アルカロイド系薬剤。
- － エレトリプタン
- － ニソルジピン
- － SPORANOX 内用液は、生命を脅かす場合や他の重篤な感染症の治療に用いる場合でない限り、

うっ血性心不全又はうっ血性心不全の既往等心室機能不全のある患者には投与しないこと。4.4 特別な警告及び使用上の注意を参照。

SPORANOX 内用液は、妊娠中、生命を脅かすような適応症以外に使用すべきではない（4.6 参照）。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

交差過敏性

イトラコナゾールと他のアゾール系抗真菌剤間の交差過敏性についてのデータはない。他のアゾール剤に過敏性がある患者に SPORANOX 内用液を処方の際には注意すること。

心臓に対する影響

健康被験者を対象とした SPORANOX 注射剤の試験において、一過性かつ無症候性の左室駆出率低下が観察された。

イトラコナゾールには陰性変力作用が認められており、SPORANOX によるうっ血性心不全が報告されている。自発報告において 1 日投与量 400 mg で報告されている心不全の発現頻度は、それより少ない投与量での発現頻度に比べて高いところから、イトラコナゾールの 1 日投与量に比例して心不全のリスクが増大する可能性が示唆される。

うっ血性心不全の状態にある患者やその既往のある患者では、ベネフィットがリスクを明らかに上回らない限り、SPORANOX を使用してはならない。個別の患者におけるベネフィット・リスク評価の際には、適応する疾患の重症度、投与量ならびに投与期間及びその患者のうっ血性心不全のリスク因子を考慮すること。また、そのような患者にはうっ血性心不全の徴候と症状を説明して慎重に投与するとともに、投与中はこれらの徴候・症状を十分に観察し、このような徴候や症状がみられた場合には SPORANOX の投与を中止すること。

イトラコナゾールとカルシウムチャネル遮断剤を併用する場合は、十分注意すること（4.5 参照）。

肝臓に対する影響

きわめてまれではあるが、SPORANOX の使用により重篤な肝毒性（致死的な急性肝不全を数症例含む）が報告されている。なかにはもともと肝疾患を有していない患者もあった。投与開始後 1 カ月以内に発現したものもあり、1 週間以内に発現した患者もあった。SPORANOX 投与中は肝機能を十分に観察すること。また、食欲不振、悪心、嘔吐、疲労感、腹痛、濃尿などの肝炎を疑う徴候・症状があった場合、直ちに主治医に報告するよう、患者を指導すること。このような患者では本剤投与を直ちに中止し、肝機能検査を実施する。重篤な肝毒性症例の大半は、もともと肝疾患があり、全身性の適応症に対して使用され、重篤なその他の合併症や他の肝毒性のある薬剤を併用していた。

そのため、肝酵素値が上昇している患者や、活動性の肝疾患に罹患している患者あるいはその他

の薬剤で肝毒性を経験したことのある患者においては、予想されるベネフィットが肝障害のリスクを上回る場合を除いて、本剤の投与を開始しないこと。肝機能障害を示す肝酵素検査値異常のある場合、イトラコナゾールを投与中は、患者の状態を十分に観察すること。

小児への投与

小児患者に SPORANOX 内用液を使用した臨床データは限られているため、予想されるベネフィットがリスクを上回らない限り、本剤を小児に投与しないこと。

高齢者への投与

高齢患者に SPORANOX 内用液を使用した臨床データは限られているため、予想されるベネフィットがリスクを上回らない限り、本剤を高齢者に投与しないこと。

肝障害を有する患者

肝障害を有する患者でのイトラコナゾール経口剤使用に関するデータは限られている。このような患者に対しては慎重に投与すること（5.2 参照）。

腎障害を有する患者

腎障害を有する患者でのイトラコナゾール経口剤使用に関するデータは限られている。このような患者に対しては慎重に投与すること。

好中球減少患者における予防

臨床試験では、下痢が最も高頻度に発現した有害事象であった。この消化管障害は吸収障害をおこし、腸内細菌叢を真菌が増殖しやすい状態に変える可能性がある。このような場合には、SPORANOX 内用液の中止を検討すること。

重度の好中球減少患者の治療

重度の好中球減少症患者での、口腔又は食道カンジダ症を対象とした SPORANOX 内用液の治療は、検討されていない。全身性カンジダ症の差し迫ったリスクのある患者に SPORANOX 内用液の投与を開始することは、その薬物動態学的性質（5.2 参照）から推奨されない。

難聴

イトラコナゾール投与中の患者で一過性又は永久難聴が報告されている。これら報告には、併用禁忌となっているキノジンを併用した症例も含まれる（4.3 及び 4.5 参照）。難聴は通常投与中止により寛解するが、なかには持続する患者もある。

ニューロパチー

SPORANOX 内用液によると考えられるニューロパチーが発現した場合、投与を中止すること。

交差耐性

全身性カンジダ症において、フルコナゾール耐性のカンジダ菌種が原因菌であることが疑われる場合は、イトラコナゾールに対して感受性があると推定することは困難であることから、イトラコナゾールによる治療開始前に感受性試験を実施すべきである。

相互作用の可能性

SPORANOX 内用液は臨床的に重大な薬物相互作用を起こすおそれがある（4.5 参照）。

CYP 3A4 を誘導するリファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）の使用を中止してから、2 週間以内にイトラコナゾールを使用すべきではない。これらの薬剤との併用により血漿中イトラコナゾール濃度が治療濃度以下に低下し、効果が認められなくなる可能性がある。

SPORANOX 内用液はソルビトールを含有しているため、フルクトース不耐性に関するまれな遺伝的な問題を有する患者には投与しないこと。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

イトラコナゾールの代謝に影響を及ぼす薬剤

イトラコナゾールは主に CYP3A4 で代謝される。

強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン、リファブチン及びフェニトインとの相互作用に関する試験が実施されている。これらの試験においてイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールのバイオアベイラビリティは、有効性が大幅に減弱される程度まで低下したため、これらの酵素誘導剤との併用は推奨されない。カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）、フェノバルビタール、イソニアジドなど、その他の酵素誘導剤についての試験データはないが、同様の影響があると考えられる。

リトナビル、インジナビル、クラリスロマイシン、エリスロマイシンなど、本酵素の強力な阻害剤は、イトラコナゾールのバイオアベイラビリティを上昇させる可能性がある。

他剤の代謝に及ぼすイトラコナゾールの影響

イトラコナゾールは CYP3A 系で代謝される薬物の代謝を阻害する可能性がある。その結果、副作用を含めて作用の増強又は遷延する可能性がある。併用薬を使用する際には、併用薬の添付文書で、代謝経路に関する情報を確認すること。投与中止後、イトラコナゾールの血漿中濃度は投与量及び投与期間に依存して徐々に低下する（5.2 参照）。併用薬の代謝に対するイトラコナゾールの阻害作用を検討する場合には、この点を考慮すること。

以下の薬剤はイトラコナゾールとの併用は禁忌である。

- SPORANOX 内用液との併用により、Astemizole、ベプリジル、cisapride、dofetilide、levacetylmethadol (levomethadyl)、mizolastine、ピモジド、キニジン、sertindole、terfenadine の血漿中濃度が上昇することにより QT 延長が起こり、まれにトルサード・ド・ポワントを誘発

する可能性があるため、併用は禁忌である。

- アトルバスタチン, lovastatin やシンバスタチンなど, CYP3A4 により代謝される HMG-CoA 還元酵素阻害剤
- トリアゾラムと経口ミダゾラム
- ジヒドロエルゴタミン, エルゴメトリン (エルゴノビン), エルゴタミン, methylergometrine (methylergonovine)などの麦角アルカロイド系薬剤
- エレトリプタン
- ニソルジピン

イトラコナゾールとカルシウムチャネル遮断剤との併用によって、うっ血性心不全のリスクが増大するため、注意すること。薬物代謝酵素 CYP3A4 を介した薬物動態学的相互作用に加え、カルシウムチャネル遮断剤はイトラコナゾールの陰性変力作用を相加的に促進する可能性がある。

以下に示す薬剤については、血漿中薬物濃度、有効性と安全性のバランスを観察し、慎重に投与すること。イトラコナゾールと併用する場合は必要に応じて減量すること。

- 経口抗凝固剤
- リトナビル, インジナビル, サキナビルなどの HIV プロテアーゼ阻害剤
- プスルファン, ドセタキセル, trimetrexate, ビンカアルカロイド類などの一部の抗腫瘍剤
- ジヒドロピリジン系薬剤, ベラパミルなどの CYP3A4 により代謝されるカルシウムチャネル遮断剤
- シクロスポリン, タクロリムス, rapamycin (別名 sirolimus)などの一部の免疫抑制剤
- ブデソニド, デキサメタゾン, フルチカゾン, メチルプレドニゾロンなどの一部の糖質コルチコステロイド
- ジコキシシ (P 糖たん白阻害による)
- その他: シロスタゾール, ジソピラミド, カルバマゼピン, buspirone, alfentanil, アルプラゾラム, プロチゾラム, 静注用ミダゾラム, リファブチン, エバスチン, repaglinide, フェンタニル, halofantrine, reboxetine, ロペラミド。イトラコナゾールとの併用によるこれらの薬剤の血漿中濃度上昇及び臨床的な意義については確立されていない。

イトラコナゾールとジドブジン (AZT) 又はフルバスタチンとの相互作用は認められていない。

イトラコナゾールによる、エチニルエストラジオール又はノルエチステロンの代謝の誘導は認められなかった。

たん白結合への影響

in vitro 試験において、イトラコナゾールとイミプラミン, 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, トルブタミド又は sulfamethazine との間で血漿中タンパク結合に関する相互作用は認められなかった。

4.6 妊婦及び授乳婦への投与

妊娠

SPORANOX 内用液での治療によって母体にもたらされる有益性が胎児への危険性を上回るなど、生命を脅かす場合でない限り、SPORANOX 内用液は妊娠中に使用するべきではない（4.3 参照）。

動物試験でイトラコナゾールは生殖発生毒性が認められた（5.3 参照）。

妊娠前期での SPORANOX への曝露に関する疫学データでは、外陰膺カンジダ症に対して短期療法を受けた妊婦において、判明している催奇形性物質に曝露していない妊婦と比較して、先天異常の発生のリスクを高めるという結果は示されていない。

妊娠の可能性がある女性

SPORANOX 内用液を投与中の妊娠可能な女性は避妊措置をとる必要がある。SPORANOX 療法終了後の次の生理期間まで適切な避妊を継続する必要がある。

授乳

イトラコナゾールはきわめて少量ヒト母乳中に移行する。したがって、授乳期間中、SPORANOX 内用液を使用してはならない。

4.7 運転能力及び機械の操作能力に及ぼす影響

運転能力及び機械の操作能力に及ぼす影響については検討されていない。そのため、運転や機械の操作を行う際には、浮動性めまい、視覚障害及び難聴（4.8 参照）などの副作用が発現する可能性があることを念頭におき、注意しなければならない。

4.8 副作用

イトラコナゾールを服用中、患者の約 9%で副作用が発現すると予想される。特に長期（約 1 カ月）にわたって継続投与を受けた患者では、有害事象の発現率が高かった（約 15%）。最も高頻度に見られた有害事象は胃腸系、肝臓系及び皮膚関連の有害事象であった。

副作用を器官別大分類別及び頻度分類別に以下に記載した。発現頻度の定義は以下のとおり：

きわめて高頻度	> 1/10
高頻度	> 1/100 かつ < 1/10,
低頻度	> 1/1,000 かつ < 1/100,
まれ	> 1/10,000 かつ < 1/1,000,
きわめてまれ	< 1/10,000
不明	(入手データから推測不能)

副作用	
血液およびリンパ系障害	
低頻度	白血球減少症, 好中球減少症, 血小板減少症
免疫系障害	
不明	血清病, 血管神経性浮腫浮腫, アナフィラキシー反応, アナフィラキシー様反応, 過敏症*
代謝および栄養障害	
低頻度	低カリウム血症
不明	高トリグリセリド血症
神経系障害	
高頻度	頭痛
低頻度	末梢性ニューロパチー*, 浮動性めまい
不明	錯感覚, 感覚鈍麻
眼障害	
低頻度	複視及び霧視などの視覚障害
耳および迷路障害	
不明	耳鳴, 一過性又は永久難聴*
心臓障害	
不明	うつ血性心不全*
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
不明	肺水腫
胃腸障害	
高頻度	腹痛, 嘔吐, 悪心, 下痢, 味覚異常
低頻度	消化不良, 便秘
不明	膵炎
肝胆道系障害	
高頻度	肝酵素上昇
低頻度	肝炎, 高ビリルビン血症
不明	肝毒性*, 急性肝不全*
皮膚および皮下組織障害	
高頻度	発疹
低頻度	そう痒症
不明	中毒性表皮壊死融解症, スティーブンス・ジョンソン症候群, 多形紅斑, 剥脱性皮膚炎, 白血球破碎性血管炎, 蕁麻疹, 脱毛症, 光線過敏症
筋骨格系および結合組織障害	
不明	筋肉痛, 関節痛
腎および尿路障害	
不明	頻尿, 尿失禁
生殖系および乳房障害	
不明	月経障害, 勃起不全
全身障害および投与局所様態	
高頻度	発熱
低頻度	浮腫

*: 4.4 参照

小児患者

5つの非盲検試験に組み入れられた6カ月から14歳の小児患者250例を対象にSPORANOX内用液の安全性を評価した。真菌感染予防並びに口腔咽頭カンジダ症又は全身性真菌感染症の治療のために、少なくとも1回以上のSPORANOX内用液の投与を受けた患者から安全性データを収集した。これらの臨床試験より蓄積した安全性データに基づく小児患者においてきわめて高頻度に認められた副作用は、嘔吐（36.0%）、発熱（30.8%）、下痢（28.4%）、粘膜の炎症（23.2%）、発疹（22.8%）、腹痛（17.2%）、悪心（15.6%）、高血圧（14.0%）及び咳嗽（11.2%）であった。小児患者で発現した副作用の種類は成人の副作用と同様であったが、副作用の発現率は小児患者において高かった。

4.9 過量投与

症状

高用量のイトラコナゾールを摂取した患者の転帰に関するデータは限られている。SPORANOX内用液1000 mg又はSPORANOXカプセル剤3000 mgまでのデータは、推奨用量服用時にみられた有害事象と類似していた。

処置

過量投与が起こった場合は対症療法を行うこと。投与後1時間以内であれば胃洗浄を行う。必要に応じて活性炭を用いる。イトラコナゾールは血液透析で除去できない。イトラコナゾール過量投与時に特別な解毒剤はない。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効群：全身用抗真菌剤，トリアゾール誘導体

ATCコード：J02A C02

作用機序

真菌の14 α 脱メチル化酵素を阻害し、エルゴステロールを減少させることにより、真菌の細胞膜を破壊する。

PK/PD 相関

イトラコナゾールを含めてトリアゾール系薬剤全般のPK/PD相関は、不明のところが多く、また、抗真菌剤の薬物動態の限られた情報から、PK/PD相関の解釈は困難である。

耐性機序

アゾール系薬剤に対する真菌の耐性発現の頻度は低く、その多くは複数の突然変異の結果発現する。これまでにわかっている耐性機序は以下のとおり：

- ・ 14 α 脱メチル化酵素（標的酵素）をコードする遺伝子*ERG11*の過剰発現
- ・ *ERG11*の点突然変異により、14 α 脱メチル化酵素（標的酵素）のイトラコナゾールに対する親和性が低下

- ・ 薬物トランスポーターの過剰発現により、イトラコナゾールの真菌細胞外への排出（標的からイトラコナゾールの除去）が増加
- ・ 交差耐性。1種類のアゾール薬剤での耐性が必ずしもほかのアゾール系薬剤にもあてはまるとはいえないが、カンジダ菌種においてアゾール系薬剤での交差耐性が示された。

ブレイクポイント

イトラコナゾールの真菌に対するブレイクポイントは、EUCAST 法では確立されていない。

イトラコナゾールのブレイクポイントは CLSI 法において、表在性真菌症患者から分離されたカンジダ菌種についてしか確立されていない。CLSI 法におけるイトラコナゾールのブレイクポイントは 0.125 mg/L 以下で感受性あり、1 mg/L 以上で耐性であった。

獲得耐性の頻度は、分離された菌種の地域及び年代によって異なることから、特に重度の感染症を治療の際には、地域内の耐性に関する情報を入手することが望ましい。

少なくとも数種の感染症においてイトラコナゾールの有用性に疑問がもたれるような、地域限定の耐性が蔓延した場合には、必要に応じて専門家に相談すること。

in vitro においてイトラコナゾールに対する真菌の感受性は接種菌量、培養温度、真菌の生育段階及び培地の種類に依存する。このような理由からイトラコナゾールの MIC のばらつきは大きい。以下の表中の感受性は、MIC₉₀ < イトラコナゾール 1 mg/L に基づく。*in vitro* での感受性と臨床的有効性に相関はない。

一般的に感受性である菌種
<i>Aspergillus spp.</i> ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium spp.</i>
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea spp.</i> ¹
<i>Geotrichum spp.</i>
<i>Histoplasma spp.</i>
<i>Malassezia (formerly Pityrosporum) spp.</i>
<i>Microsporium spp.</i>
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffe</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton spp.</i>
<i>Trichosporon spp.</i>
耐性獲得の可能性のある菌種
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
自然耐性を有する菌種
<i>Absidia spp.</i>
<i>Fusarium spp.</i>
<i>Mucor spp.</i>
<i>Rhizomucor spp.</i>
<i>Rhizopus spp.</i>
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis spp.</i>

1：これら真菌はヨーロッパ外へ旅行した患者から分離されることがある。

2：イトラコナゾールに耐性を有する*Aspergillus fumigatus*の報告がある。

3：自然中程度感受性

小児患者

SPORANOX 内用液の忍容性及び安全性を、0歳から14歳（中央値：5歳）の好中球減少症小児患者103例を対象に真菌感染予防を検討した第III相非対照非盲検試験で評価した。ほとんどの患者（78%）が、悪性血液疾患のため同種骨髄移植を受けていた。すべての患者はイトラコナゾール内用液 5 mg/kg を1日1回又は2回に分割して服用した。本臨床試験のデザインでは対象としなかったため、有効性に関する正式な結論は得られなかった。イトラコナゾールとの因果関係が、ほぼ確実又は多分ありで高頻度にみられた有害事象は、嘔吐、肝機能異常及び腹痛であった。

5.2 薬物動態学的特性

一般的な薬物動態特性

健康被験者及び特殊な患者集団を対象にした、単回投与後並びに反復投与後によるイトラコナゾールの薬物動態を検討した。

吸収

内用液投与後、イトラコナゾールは速やかに吸収された。絶食下で経口投与したとき未変化体は 2.5 時間後に最高血漿中濃度に達した。また、食後に内用液を投与したときのイトラコナゾールの絶対バイオアベイラビリティは約 55%であり、絶食下では 30%増加した。

分布

血漿中イトラコナゾールの大部分 (99.8%) はたん白質に結合しており、主な結合成分はアルブミンである (代謝物であるヒドロキシイトラコナゾール: 99.6%)。また、イトラコナゾールは脂質に対しても強い親和性を示す。遊離体は血漿中で 0.2% しか存在しない。イトラコナゾールの見かけの分布容積は大きく (>700 L)、イトラコナゾールが広範囲の組織に分布していることを示唆している (肺、腎臓、肝臓、骨、胃、脾臓、筋肉での濃度は、血漿中濃度の 2~3 倍)。ビーグル犬を用いた検討で、脳血漿比は約 1 であった。角質組織、特に皮膚での取り込みは血漿中と比べて最大 4 倍と高かった。

代謝

イトラコナゾールは主に肝臓で代謝され、多くの代謝物に分解される。ヒドロキシイトラコナゾールは主代謝物の一つであり、*in vitro* でイトラコナゾールと同程度の抗真菌活性を示す。ヒドロキシイトラコナゾールの血漿中濃度はイトラコナゾールの約 2 倍である。

in vitro 試験で示されたとおり、イトラコナゾールの主要な代謝酵素は CYP 3A4 である。

排泄

イトラコナゾールは投与 1 週間以内に不活性代謝物として尿中 (約 35%) 及び糞便中 (約 54%) に排泄される。未変化体の糞便中への排泄率は投与量の 3~18%であるのに対し、腎排泄率は投与量の 0.03%未満であった。高用量では肝代謝の飽和によりイトラコナゾールのクリアランスが低下する。

線形・非線形

イトラコナゾールの薬物動態は非線形であり、反復投与により血漿中に蓄積する。約 15 日間でおおむね定常状態に到達し、 C_{max} 及び AUC は単回投与後の 4~7 倍の高値を示す。反復投与後の平均消失相半減期は約 40 時間である。

特殊な患者集団

肝障害患者

健康被験者 6 例及び肝硬変被験者 12 例を対象に、イトラコナゾール (100 mg カプセル×1) の単回投与による薬物動態試験を実施した。両群間の $AUC_{0-\infty}$ に統計学的有意差は認められなかった。健康被験者と比較して、肝硬変被験者の平均 C_{max} は 47%と統計学的に有意に減少し、消失相半減期は 2 倍 (37 ± 17 vs 16 ± 5 時間) に延長した。肝硬変患者におけるイトラコナゾールの長期使用に関する

るデータはない。

腎障害患者

腎障害患者におけるイトラコナゾール経口投与に関するデータは限られている。これらの患者に対しては慎重に投与すること。

小児集団

6 カ月から 14 歳の好中球減少症小児患者に、SPORANOX 内用液 5 mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して投与した 2 つの薬物動態試験を実施した。6 歳から 14 歳の小児患者におけるイトラコナゾールの曝露量は、それより若年の小児と比べてやや高かった。すべての小児で、血漿中イトラコナゾールは投与開始後 3～5 日目に効果が期待できる濃度に達し、その濃度は治療期間を通じて維持された。

5.3 非臨床安全性データ

イトラコナゾールの非臨床データから、遺伝毒性、一次発癌性、受胎能への障害は観察されなかった。高用量では副腎皮質、肝臓、単核食細胞系への影響が観察されたが推奨臨床用量との相関は低いと考えられる。ラット及びマウスにイトラコナゾール高用量を投与したところ、用量依存的に母動物毒性、胎児毒性及び催奇形性を増加させた。幼若イヌにイトラコナゾールを長期投与後、全体的な骨塩濃度の低下が認められた。ラットでは、骨板活性の低下、大型骨緻密帯の菲薄化及び骨脆弱性の増加が認められた。

6. 製剤に関する事項

6.1 添加剤

ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ソルビトール E420、プロピレングリコール、チェリーフレーバー1 (1,2-プロピレングリコール E 1520 と酢酸 E 260)、チェリーフレーバー2 (1,2-プロピレングリコール E 1520 と乳酸 E 270)、カラメル、サッカリンナトリウム、塩酸及び水酸化ナトリウム (pH 調整剤として) 並びに精製水。

6.2 配合禁忌

本剤についての配合禁忌は検討されていないため、本剤と他剤を混合してはならない。

6.3 使用期限

市販品の包装のままで 2 年

開封後は 1 カ月

6.4 保存上の注意

25℃超の場所に保存しないこと。

6.5 包装

チャイルドプルーフスクリーキャップ（ポリプロピレン）、ライナーリング（低密度ポリエチレン）付き褐色ガラス瓶（150 mL）。

10mL の目盛付き計量カップを提供する。

6.6 使用及び取り扱い方法に関する特別な注意

SPORANOX 内用液はチャイルドプルーフキャップ付きの瓶に入っており、次の方法で開ける。

キャップを時計方向に押しながら回す。

7. 医薬品販売承認取得者

8. 医薬品販売承認番号

9. 初版作成日及び更新日

1996 年 4 月 26 日

10. 本文改訂日

2011 年 3 月 21 日