

再審査報告書

平成 24 年 5 月 8 日
医薬品医療機器総合機構

| | |
|------------------------------|---|
| 販 売 名 | イトリゾール内用液 1% |
| 有効成分名 | イトラコナゾール |
| 申 請 者 名 | ヤンセンファーマ株式会社 |
| 承認の 効能・効果 | <p>1. 真菌感染症 [適応菌種] アスペルギルス属、<u>カンジダ属</u>、クリプトコックス属、ブラストミセス属、ヒストプラズマ属 [適応症] <u>真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症</u>、ブラストミセス症、ヒストプラズマ症</p> <p>2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症</p> <p>3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</p> |
| 承認の 用法・用量 | <p>1. 真菌感染症 ●真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、ブラストミセス症、ヒストプラズマ症 通常、成人には 20mL（イトラコナゾールとして 200mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。 ●<u>口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症</u> <u>通常、成人には 20mL（イトラコナゾールとして 200mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。</u></p> <p>2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 通常、成人には、イトラコナゾール注射剤からの切り替え投与として、20mL（イトラコナゾールとして 200mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。</p> <p>3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 通常、成人には 20mL（イトラコナゾールとして 200mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。</p> |
| 承認年月日 承認事項 一部変更 年月日 | <p>1. <u>平成 18 年 7 月 26 日</u></p> <p>2. 平成 22 年 3 月 19 日 包装単位変更（150mL から 140mL へ）に係る一部変更</p> <p>3. 平成 23 年 9 月 26 日 真菌感染症、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の効能・効果の取得に係る一部変更</p> |
| 再審査期間 | <p>1. <u>4 年（口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症のみ）</u></p> <p>2. イトリゾール注 1%の残余期間</p> <p>3. 4 年</p> |
| 備 考 | 今回の再審査申請対象箇所について下線で示した。 |

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、イトリゾール内用液 1%（以下、「本剤」という。）について、市販後の使用実態下における本剤使用目的の調査並びに腎機能障害を有する患者、高齢者（65 歳以上）、長期使用例及び他剤との相互作用等に関する主に安全性の検討を目的に、目標症例数を 2,000 例とし、平成 18 年 11 月から平成 21 年 2 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 267 施設から 2,387 例が収集された。特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

安全性については、収集された 2,387 例から、計 97 例（初診以降来院のない症例 80 例、重複症例 12 例、契約締結日前からの投与症例 4 例及び本剤未投与症例 1 例）を除外した 2,290 例が安全性解析対象 I 症例とされた。安全性解析対象 I 症例 2,290 例の副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 10.7%（245/2,290 例、288 件）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率 35.2%（44/125 例）と比較して高くはなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、胃腸障害 6.8%（156/2,290 例）、全身障害及び投与局所様態 1.1%（26/2,290 例）、皮膚及び皮下組織障害 0.9%（21/2,290 例）であり、発現した主な副作用は、下痢 100 例、悪心 20 例、肝機能異常 10 例、腹部不快感 9 例、末梢性浮腫 8 例であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。なお、本調査の観察期間を 7 日間（本剤の投与開始日を 1 日目と起算し 7 日目までを観察期間とした）と設定していたため、安全性解析対象 I 症例 2,290 例から観察期間が本剤の投与開始日から 8 日間を超える症例 1,551 例を除外した 739 例が安全性解析対象 II 症例として別途集計解析されており、安全性解析対象 II 症例 739 例の副作用発現率は 13.9%（103/739 例、115 件）であり、安全性解析対象 I 症例との副作用発現状況の比較において留意すべき差異は認められなかった。

また、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、診断名、治療区分、既往歴、アレルギー素因、合併症、腎機能障害、肝機能障害、前治療薬剤、併用薬剤、1 日平均投与量、総投与日数（累積）、総投与量（累積）について検討された。その結果、安全性解析対象 I 症例において、性別、診断名¹、既往歴、アレルギー素因、合併症及び併用薬剤における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

性別については、女性の副作用発現率 12.4%（167/1,351 例）が男性の副作用発現率 8.3%（78/939 例）に比べて有意に高かった。女性のみが発現した主な副作用は味覚異常、上腹部痛及び紅斑各 0.2%（3/1,351 例）、口内炎、胃腸音異常及びそう痒症 0.2%（2/1,351 例）であった。しかし、男性と比較しても女性における重篤な副作用の発現率は高くなく、重篤な事象を含む副作用発現症例の転帰についても差は示唆されなかった。さらに、女性のみが発現した主な副作用はいずれも重篤ではなく、転帰もすべて回復又は軽快した。これらのことから、現状、性別による副作用の発現状況において新たな対応は必要ないと考えられた。

診断名について、「口腔咽頭カンジダ症」、「食道カンジダ症」、「口腔咽頭カンジダ症」と「食道カンジダ症」の併発した症例及び「その他」にて認められた副作用発現率は、10.0%（184/1,836 例、205 件）、7.1%（7/99 例、8 件）、16.7%（2/12 例、2 件）及び 15.2%（52/343 例、73 件）であり、各診断名別で認められた主な副作用の種類に大きな差はみられなかった。なお、下痢を発現した症例を除いた場合、「口腔咽頭カンジダ症」及び「食道カンジダ症」の副作用発現率はほぼ同等の頻度となった。「その他」以外で認められた副作用発現率の差は層別構成数の偏りもしくは比較的高い頻度で発現した副作用（下痢など）によって影響された可能性も推察される。「その他」の副作用発現率のみが「口腔咽頭カンジダ症」及び「食道カンジダ症」と比べて高くなった理由については、「その他」の疾患背景や患者状態による影響も否定できないが、現状では特定できていない。「その他」に認められた重篤な副作用は、死亡及び食中毒性組織球症各 1 例

¹ 調査票において「口腔咽頭カンジダ症」「食道カンジダ症」「その他（口腔咽頭カンジダ症又は食道カンジダ症以外）」を複数選択可として情報収集された。

であったが、いずれも本剤の明確な関与は示唆されなかったため、現時点では特定の適応外目的での本剤使用に対する注意喚起は必要ないと考えられた。また、今後とも注意深く適応外使用の状況を把握し、本剤の適正使用に努めていくと説明した。

既往歴については、既往歴「有」の副作用発現率 16.9% (59/350 例) は既往歴「無」9.8% (184/1,883 例) に比べて有意に高かった。既往歴「無」と比べて「有」に特有の副作用はなかった。既往歴「有」の主な疾患 (10 例以上) は胃癌 4.9% (17/350 例)、薬疹 4.3% (15/350 例)、舌の悪性新生物、病期不明 4.0% (14/350 例)、子宮平滑筋腫 3.7% (13/350 例)、歯肉癌 3.4% (12/350 例)、大腸癌及び脳梗塞各 3.1% (11/350 例)、心筋梗塞 2.9% (10/350 例) であった。既往歴「有」の症例において既往歴「無」の症例と比べて副作用発現率が高かったことの要因を特定できなかったが、留意すべき副作用の発現は示唆されなかった。

アレルギー素因については、アレルギー素因「有」の副作用発現率 18.6% (26/140 例) はアレルギー素因「無」10.0% (205/2,053 例) に比べて有意に高かった。アレルギー素因「無」と比べて「有」に特有の副作用はなかった。アレルギー素因「有」の主な疾患 (10 例以上) は薬物過敏症 25.7% (36/140 例)、アレルギー性鼻炎 14.3% (20/140 例)、アレルギー性皮膚炎 12.9% (18/140 例)、喘息 10.7% (15/140 例)、薬疹 10.0% (14/140 例) であった。アレルギー素因「有」の症例において副作用発現率の上昇に影響した要因を特定できなかったが、留意すべき副作用の発現は示唆されなかった。

合併症については、合併症「有」の副作用発現率 12.6% (196/1,553 例) は合併症「無」6.9% (47/680 例) に比べて有意に高かった。ただし、腎機能障害及び肝機能障害の有無別において副作用発現率を検討したところ、差はみられなかった。合併症「無」と比べて副作用の種類、重篤度及び転帰に特徴的な傾向はみられなかった。合併症「有」の主な疾患 (100 例以上) は高血圧 26.1% (406/1,553 例)、糖尿病 10.7% (166/1,553 例)、不眠症 9.4% (146/1,553 例)、胃炎 8.8% (136/1,553 例)、便秘 8.1% (126/1,553 例)、高脂血症 6.9% (107/1,553 例)、逆流性食道炎 6.8% (106/1,553 例) であった。合併症「有」の症例において副作用発現率の上昇に影響した要因を特定できなかったが、留意すべき副作用の発現は示唆されなかった。

併用薬剤について、併用薬剤「有」の副作用発現率 12.5% (169/1,347 例) は併用薬剤「無」7.3% (61/830 例) に比べて有意に高かった。併用薬剤「無」と比較し副作用の種類、重篤度及び転帰に特徴的な傾向はみられなかった。

合併症を有する患者では患者状態によって多剤併用される。また、合併症の種類や程度による患者状態の変化、併用薬剤の有無が副作用の発現リスクに影響を与える可能性を有している。このことから、併用薬剤及び合併症の有無別の副作用発現率とそれぞれの症例構成を比較検討した。併用薬剤「有」で合併症「有」の症例は 93.2% (1,256/1,347 例)、併用薬剤「無」で合併症「有」の症例は 28.4% (236/830 例) で、併用薬剤「有」と合併症「有」の組み合わせの割合が高かった。また、併用薬剤及び合併症がともに「有」の症例における副作用発現率 13.1% (164/1,256 例) が、他の組み合わせ (不明を除く) より高いことが示唆された。このことから、合併症を有する患者における副作用の発現も併用薬剤「有」の副作用発現率の上昇に影響した要因の一つとして推察された (「2-3. 特別な背景を有する患者」の項を参照)。

安全性解析対象Ⅱ症例 739 例を対象に安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討したところ、性別、診断名、治療区分、既往歴、アレルギー素因、合併症及び前治療薬剤において副作用発現率に有意差が認められた。安全性解析対象Ⅰ症例でも有意差が認められた要因についてはほぼ同様の発現状況であったため、安全性解析対象Ⅰ症例で有意差が認められなかった治療区分及び前治療薬剤について、申請者は以下のように説明した。

治療区分について、「外来」の副作用発現率 15.6% (86/551 例) は「入院」9.0% (17/188 例) に比べて有意に高かった。下痢を除いて副作用発現率を再集計した場合、有意差がみられなくなったことから、下痢が治療区分における検定に影響を与えた要因の一つとして推察された。なお、外来症例に認められた下痢も重篤な事象ではなく、転帰も不明 1 例を除き回復又は軽快であった。

前治療薬剤について、前治療薬剤「有」の副作用発現率 22.9% (16/70 例) は前治療薬剤「無」12.6% (83/658 例) に比べて有意に高かった。前治療薬剤「無」と比較して、副作用の種類、重篤

度及び転帰に特徴的な傾向はみられなかった。前治療薬剤「有」の主な前治療薬剤名（重複あり）（5例以上）は、「ミコナゾール」34.3%（24/70例）、「アムホテリシンB」31.4%（22/70例）、「イトラコナゾール」12.9%（9/70例）、「フルコナゾール」7.1%（5/70例）であった。前治療薬剤「有」において副作用発現率の上昇に影響した要因を特定できなかったが、留意すべき副作用の発現は示唆されなかった。口内乾燥1件を除く副作用はすべて本剤及び前治療薬剤の両剤あるいはいずれかの薬剤において既知であった。一部の副作用については前治療薬剤との関連性も否定できないと推察されたが、いずれにしても本剤への投与開始後7日以内に殆どの副作用が認められ（16例21件中18件）、重篤な事象ではなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点において特段の対応が必要となるような問題点はないと判断した。

2-2. 有効性

有効性については、安全性解析対象Ⅰ症例2,290例から408例〔適応外使用症例343例、有効性評価（全般改善度評価）判定不能症例64例、有効性評価不適切症例1例〕を除き、本剤投与開始後7日以内に評価された症例又は本剤投与期間が7日以内で、かつ投与終了日を含め7日以内に評価された症例556例を有効性解析対象Ⅰ症例とされた。また、前述の556例を除いた1,326例を有効性解析対象Ⅱ症例とされた。有効性の判定は、観察期間中の患者状態を本剤の投与開始時と比較し、調査担当医師の総合的な判断に基づき「消失」、「改善」、「不変」及び「悪化」の4段階で観察期間終了時に行われ、「消失」及び「改善」を有効例、「不変」及び「悪化」を無効例とされた。なお、口腔咽頭カンジダ症を対象に行った国内第Ⅲ相臨床試験において、有効性評価は「治癒」、「著明改善」、「改善」、「不変」及び「悪化」の5段階で評価し、「治癒」、「著明改善」及び「改善」を有効例、「不変」及び「悪化」を無効例とされた。食道カンジダ症患者を対象に行われた海外臨床試験において、有効性評価は「治癒」、「改善」及び「治療効果なし」の3段階で評価し、「治癒」及び「改善」を有効例、「治療効果なし」を無効例とされた。したがって、国内第Ⅲ相臨床試験との有効性評価の比較では、それぞれ有効例を抽出して検討された。

有効性解析対象Ⅰ症例556例における「口腔咽頭カンジダ症」の有効率87.8%（467/532例）は本剤の承認時までの試験における国内第Ⅲ相臨床試験の有効率91.9%（68/74例）に比較しほぼ同等の結果であった。また、「食道カンジダ症」の有効率77.3%（17/22例）は本剤の海外臨床試験における有効率94.3%（50/53例）に比較し低かった。「食道カンジダ症」の有効性解析対象Ⅰ症例での本剤投与日数が本剤投与開始後7日以内、海外臨床試験における本剤投与日数が本剤投与開始後3～8週間であった。「食道カンジダ症」の治癒には臨床症状改善後14～21日間の投与が必要との報告があることから²、この投与日数の違いが有効性の比較において影響したと考えられたと申請者は説明した。

有効性解析対象Ⅱ症例1,326例における「口腔咽頭カンジダ症」の有効率88.8%（1,108/1,248例）は本剤の国内第Ⅲ相臨床試験における有効率91.9%（68/74例）に比べてほぼ同等の結果であった。また、「食道カンジダ症」の有効率91.4%（64/70例）は本剤の海外臨床試験における有効率94.3%（50/53例）に比べてほぼ同等の結果であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、診断名、治療区分、既往歴、アレ르기一素因、合併症、腎機能障害、肝機能障害、前治療薬剤、併用薬剤、1日平均投与量、総投与日数及び総投与量について検討された。その結果、有効性解析対象Ⅰ症例においては、性別及び1日平均投与量における解析で有効率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

性別については、女性の有効率83.8%（275/328例）が男性の有効率92.5%（211/228例）に比べて有意に低かった。男性と比べて女性で有効率が低かった要因を特定できなかったが、有効性評価別において、女性の「不変」16.2%（53/328例）は男性の「不変」7.0%（16/228例）に比較して多いことが示唆された。

² 伊藤俊之、他：食道真菌症、日本臨床別冊、11、106-109、2009

1日平均投与量については、1日平均投与量「<200mg」の有効率は69.6%（16/23例）で、1日平均投与量「200mg」の88.2%（470/533例）より有意に低かった。小児や高齢者において減量されている症例も認められたことから、本剤のリスクとベネフィットを勘案した本剤の用法・用量の調整が実施されている実態も推察される。また、本剤の用量である200mgにおいて高い有効率が示唆された。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、有効性解析対象Ⅰ症例と同様の項目について、有効性解析対象Ⅱ症例においても検討された。その結果、有効性解析対象Ⅱ症例においては、アレルギー素因、前治療薬剤、併用薬剤及び1日平均投与量について有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

アレルギー素因については、アレルギー素因「有」の有効率77.5%（62/80例）はアレルギー素因「無」の有効率89.9%（1,068/1,188例）に比べて有意に低かった。アレルギー素因「有」のうち「無効」であった18例23件のアレルギー体質・症状名は薬物過敏症7例、アレルギー性皮膚炎4例、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹各3例、過敏症、食物アレルギー、過敏性腸症候群、金属アレルギー、造影剤アレルギー及び季節性アレルギー各1例であった。アレルギー素因「有」ではアレルギー素因「無」に比較し「不変」が多いことが示唆された。

前治療薬剤については、前治療薬剤「有」の有効率79.5%（120/151例）は前治療薬剤「無」90.4%（1,036/1,146例）に比べて有意に低かった。前治療薬剤「有」では前治療薬剤「無」に比べて「不変」が多いことが示唆された。前治療薬剤「有」の切り替え理由について、効果不十分のために切り替えた症例での有効率が低かったことから、前治療薬剤「有」の有効率が前治療薬剤「無」より有意に低かった理由の一つとして、前治療薬剤「有」に難治例の症例が多かったことが推察された。

併用薬剤については、併用薬剤「有」の有効率90.9%（671/738例）は併用薬剤「無」の有効率86.7%（449/518例）に比べて有意に高かった。併用薬剤「有」の主な併用薬剤名は「プレドニゾロン」91例、「ランソプラゾール」76例、「ベシル酸アムロジピン」75例、「ファモチジン」、「酸化マグネシウム」各62例、「スルファメトキサゾール・トリメトプリム」59例、「アズレンスルホン酸ナトリウム」56例、「アスピリン」43例であった。併用薬剤「有」で有効率を上昇させた原因を特定できなかったが、合併症や既往症の治療目的に併用薬剤が使用された症例が多かった。本剤と同種同効薬の併用による有効率の上昇ではないと推察された。

1日平均投与量については、1日平均投与量「<200mg」の有効率は84.0%（131/156例）で、1日平均投与量「200mg」の89.7%（1,049/1,170例）より有意に低かった。小児や高齢者において減量されている症例も認められたことから、本剤のリスクとベネフィットを勘案した本剤の用法用量の調整が実施されている実態も推察される。また、本剤の用量である200mgにおいて高い有効率が示唆された。

また、承認時における「用法・用量、投与期間、疾患等の情報を収集すること。」との照会事項に対し、安全性解析対象Ⅰ症例2,290例を用い、用法・用量、総投与日数及び診断名について検討された。その結果、用法・用量については、全ての症例が1日用量200mgの範囲内であり、本剤の用法・用量（200mg 1日1回）に従い使用された症例の割合は87.7%（2,008/2,290例）だった。また、総投与日数については、7日以内は32.4%（741/2,290例）であり、8日以上14日以下は34.3%（785/2,290例）、15日以上は33.4%（764/2,290例）であった。最短は1日、最長は617日であった。診断名については、「口腔咽頭カンジダ症」への治療として本剤が使用された症例1,836例のうち「口腔咽頭カンジダ症」が単一選択された症例は76.3%（1,747/2,290例）、「口腔咽頭カンジダ症」及び「その他」が複数選択された症例は3.9%（89/2,290例）であった。「食道カンジダ症」への治療として本剤が使用された症例99例のうち「食道カンジダ症」が単一選択された症例は4.2%（97/2,290例）、「食道カンジダ症」及び「その他」が複数選択された症例は0.1%（2/2,290例）であった。本剤の使用目的として「その他」が単一選択された症例343例については適応外使用例として取扱い、その主な診断名は、予防225例、舌痛25例、発熱性好中球減少症17例、気管支肺アス

ペルギルス症 10 例、全身性真菌症 7 例、口腔カンジダ症³、爪真菌症、肺炎各 6 例等であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用及び併用薬剤）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において妊産婦症例は収集されなかった。申請者は、以下のように説明した。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 12 例（安全性解析対象 I 症例 2,290 例中）、有効性解析対象症例として 9 例が収集された。小児において副作用は認められなかった。また、有効性解析対象 I 症例 556 例中、小児への使用例は 5 例で、有効率は 100%（5/5 例）であり、有効性解析対象 II 症例 1,326 例中、小児への使用例は 4 例で、有効率は 100%（4/4 例）であった。

高齢者（65 歳以上）：本調査において高齢者を 1,000 例収集し、本剤の安全性について検討する計画とされていた。安全性解析対象症例として 1,414 例（安全性解析対象 I 症例 2,290 例中）、有効性解析対象症例として 1,228 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 11.1%（157/1,414 例）であり、非高齢者の副作用発現率 10.0%（88/876 例）と同程度であった。また、有効性解析対象 I 症例 556 例中、高齢者への使用例は 352 例で、高齢者の有効率は 87.5%（308/352 例）であり、非高齢者の有効率 87.3%（178/204 例）と同程度であった。有効性解析対象 II 症例 1,326 例中、高齢者への使用例は 876 例で、有効率は 90.2%（790/876 例）であり、非高齢者の有効率 86.7%（390/450 例）と同程度であった。

腎機能障害を有する患者：本剤の溶解補助剤として使用されているヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）に腎毒性の懸念があることから、使用成績調査において腎機能障害を有する患者を 50 例収集し、本剤の安全性について検討する計画であった。安全性解析対象症例として 137 例（安全性解析対象 I 症例 2,290 例中）、有効性解析対象症例として 84 例が収集された。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 11.7%（16/137 例）であり、腎機能障害を有しない患者の副作用発現率 10.8%（227/2,096 例）と同程度であった。また、有効性解析対象 I 症例 556 例中、腎機能障害を有する患者は 29 例で、有効率は 82.8%（24/29 例）であり、腎機能障害を有しない患者の有効率 88.0%（456/518 例）と同程度であった。有効性解析対象 II 症例 1,326 例中、腎機能障害を有する患者使用例は 55 例で、有効率は 92.7%（51/55 例）であり、腎機能障害を有しない患者の有効率 88.8%（1,095/1,233 例）と同程度であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 122 例（安全性解析対象 I 症例 2,290 例中）、有効性解析対象症例として 99 例が収集された。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 11.5%（14/122 例）であり、肝機能障害を有しない患者の副作用発現率 10.8%（229/2,111 例）と同程度であった。また、有効性解析対象 I 症例 556 例中、肝機能障害を有する患者は 25 例で、肝機能障害を有する患者の有効率は 88.0%（22/25 例）であり、肝機能障害を有しない患者の有効率 87.7%（458/522 例）と同程度であった。有効性解析対象 II 症例 1,326 例中、肝機能障害を有する患者は 74 例で、肝機能障害を有する患者の有効率は 86.5%（64/74 例）であり、肝機能障害を有しない患者の有効率 89.1%（1,082/1,214 例）と同程度であった。

長期使用患者：本調査において長期使用症例（本剤の投与開始日から 8 日間を超えて本剤が投与された症例）を 400 例収集し、本剤の安全性について検討する計画であった。安全性解析対象症例として 1,549 例（安全性解析対象 I 症例 2,290 例中）、有効性解析対象症例として 1,213 例が収集された。長期使用患者の副作用発現率は 9.2%（142/1,549 例）であり、短期

³ 医師記載語が舌カンジダ症 3 例、舌カンジダ、口腔カンジダ疑い、口腔カンジダ症疑い各 1 例

使用患者の副作用発現率 13.9% (103/741 例) に比べて有意に低かった。その理由として、申請者は、有効性解析対象 I 症例 2290 例に発現した 245 例 288 件の副作用について、60.1% (173/288 件) の副作用が 7 日以内に発現していたことから、副作用のために投与を中止した症例が 7 日以内使用症例に多く含まれていたためと考えられたと説明した。また、長期使用患者の有効率は有効性解析対象 II 症例で 89.45% (1,085/1,213 例) であり、非長期使用患者の有効率 84.1% (95/113 例) 及び有効性解析対象 I 症例の有効率 87.4% (486/556 例) と同程度であった。

併用薬剤を有する患者：本調査において併用薬剤を有する症例を 1,400 例収集し、本剤の安全性について検討する計画であった（併用薬剤を有する患者における本剤の有効性については、「2-2. 有効性」の項参照）。安全性解析対象症例として 1,347 例（安全性解析対象 I 症例 2,290 例中）が収集された。目標症例数には満たなかったが、申請者は 1,347 例収集したことにより 1%の発現率の副作用を 95%の確率で 5 例検出することが可能であると説明した。併用薬剤を有する患者の副作用発現率は 12.5% (169/1,347 例) であり、併用薬剤を有しない患者の副作用発現率 7.3% (61/830 例) に比べて有意に高かった。「併用禁忌薬剤」⁴、「併用注意薬剤」⁵及び「その他薬剤」（「併用禁忌薬剤」及び「併用注意薬剤」に該当しない薬剤）の副作用発現率は、各々、25.9% (7/27 例)、14.7% (76/518 例) 及び 10.8% (89/821 例) であった。併用禁忌薬剤との併用において認められた副作用 7 例のうち「起立障害」1 例のみ重篤であり、転帰は回復であった。その他の副作用 6 例の転帰は、未回復 1 例を除き、それ以外はすべて回復又は軽快であった。申請者は、併用禁忌薬剤との併用については、調査終了後に医療従事者に配布した最終報告書内において、本剤の使用にあたっては添付文書を確認し「併用禁忌」とされた薬剤との併用を避けること、及び、「併用注意」とされた薬剤を本剤と併用する場合、患者の状態を十分に観察し、各薬剤の添付文書の指示に従い、十分な留意の上で使用することの注意喚起を行ったと説明した。また、併用禁忌薬剤の投与が確認された場合、都度医薬情報担当者を通じて医師に注意喚起を行っていることを説明した。「その他薬剤」で併用の多かった主な薬剤（30 例以上、外用剤を除く）のうち、本剤と併用した症例における副作用発現率が「併用注意薬剤」より高かった併用薬剤は、「ファモチジン」16.9% (13/77 例)、「スルフアメトキサゾール・トリメトプリム」15.7% (11/70 例)、「メコバラミン」16.7% (6/36 例)、「アルファカルシドール」17.6% (6/34 例)、「アスピリン」15.6% (5/32 例)、「テプレノン」16.1% (5/31 例) 及び「セフェピム塩酸塩水和物」⁶ 29.0% (9/31 例) であった。これらの併用薬剤のいずれにおいても合併症「有」の症例が多く、「メコバラミン」1 例を除く全ての副作用は合併症「有」の症例に認められていたことから、合併症を有する患者における副作用発現も併用「有」の副作用発現率の上昇に影響した要因の一つとして推察された。本剤とこれらの薬剤を併用した症例で、副作用の発現率が高かった原因として、合併症、年齢、原疾患等の患者背景による要因が考えられること、また、発現した副作用のほとんどが既知で非重篤なものであることから、現時点においては、更なる注意喚起等の必要はないものとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者及び併用薬剤を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。ただし、併用薬剤を有する患者において、本剤の使用上の注意に記載のない薬剤との併用による副作用発現が認められたことから、今後も併用薬剤との相互作用についての関連情報を収集し、新たな情報が得られた場合には適切に医療現場へ情報提供することが必要と考える。

3. 副作用及び感染症

⁴ 本剤添付文書の「使用上の注意 3. 相互作用 1) 併用禁忌」に記載のある薬剤を指す。

⁵ 本剤添付文書の「使用上の注意 3. 相互作用 2) 併用注意」に記載のある薬剤を指す。

⁶ 「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う医薬品の一般的名称 (JAN) の取扱いについて」(平成 18 年 3 月 31 日付薬食審査発第 0331013 号)に基づき、「塩酸セフェピム」が「セフェピム塩酸塩水和物」に変更された。

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告が行われた副作用症例は、使用成績調査から 26 例 29 件、自発報告から 99 例 136 件、文献・学会情報から 11 例 11 件の計 136 例 176 件であった。これらのうち、使用上の注意から予測できる（既知）重篤な副作用は、使用成績調査から 3 例 3 件、自発報告から 40 例 53 件、文献・学会情報から 5 例 5 件の計 48 例 61 件であり、使用上の注意から予測できない（未知）重篤な副作用は、使用成績調査から 4 例 4 件、自発報告から 21 例 28 件、文献・学会情報から 1 例 1 件の計 26 例 33 件であった。未知・重篤な副作用のうち、死亡に至った重篤な副作用は敗血症性ショック、急性肝不全、腎機能障害、急性腎不全各 1 例 1 件であり、さらに死亡として報告された副作用は 3 例 3 件であった。これらのうち、集積件数が 3 件以上の副作用は腎障害関連事象 4 例 4 件、死亡 3 例 3 件であった。これらの副作用について、本剤との関連性に関する検討が行われた。

敗血症性ショックについて、報告医は関連性なしと判断したものの、本剤が敗血症性ショックの誘因となった可能性は否定できないと報告医が述べていることより、申請者にて関連性は否定できない症例と判断した。食道カンジダ症及び褥瘡を有する寝たきり患者で全身状態も悪かったため、患者要因にて発現した可能性も考えられると申請者は考察した。急性肝不全については、使用上の注意の重大な副作用の項に急性肝不全及び肝機能障害が記載されている L-アスパラギナーゼ及びピンクリスチン硫酸塩⁷を併用していることより、これら薬剤にて発現した可能性も考えられる。

腎障害関連事象は、急性腎不全 2 例 2 件、腎機能障害 2 例 2 件、計 4 例 4 件集積しており、4 例中 1 例は 1,500mg/回を誤って服用した翌日に発現しており、本剤の関与が疑われる。残り 3 例は急性骨髄性白血病及び播種性血管内凝固を有していた症例が 1 例、播種性血管内凝固を有していた症例が 1 例、使用上の注意の重大な副作用の項に急性腎不全が記載されている塩酸バラシクロビルを併用している症例が 1 例であった。これらの症例については、患者要因や併用薬にて発現した可能性も考えられる他、いずれも発現時の血中尿素窒素（BUN）/血清クレアチニン（SCr）比が 10 以上であることより、腎性の障害ではなかったことが推察された。死亡については、3 例中 2 例は死因及び死に至った経緯が不明であり、本剤との関連性を特定することは困難である。残り 1 例は悪性リンパ腫が原因とされており、死亡についても本剤との関連性は低いと考える。

再審査期間中に収集された未知の副作用（重篤及び非重篤）は、96 例 115 件であった。未知の副作用（重篤及び非重篤）について、これらの副作用は原疾患及び合併症あるいは併用薬剤など本剤以外の要因も考えられた他、一部の症例では追加の調査協力が得られない等の理由で情報が不足している症例もあったことから、現時点では使用上の注意改訂等の対応は不要と考えるが、引き続き情報収集に努めると申請者は説明した。

また、再審査期間終了時から平成 23 年 12 月 31 日までにおいて、機構に報告された国内における重篤な副作用は 10 例 14 件（既知 5 例 6 件、未知 6 例 8 件）、未知・非重篤な副作用は 13 例 16 件であった。これらについて申請者は、以下のように説明した。

既知・重篤な副作用は 5 例 6 件であった。いずれの事象も再審査期間中にも集積されたが、既に注意喚起済みであり、転帰は回復又は軽快していることより、現時点での更なる対応は不要と考える。

未知・重篤な副作用は 6 例 8 件であった。トリコスポロン感染 2 例 2 件、真菌血症、膿疱性皮疹、麻痺性イレウス及び INR 増加各 1 例 1 件については、いずれの事象も再審査期間に集積されておらず、原疾患及び合併症あるいは併用薬剤など本剤以外の要因も考えられ、トリコスポロン感染を除く転帰はいずれも回復又は軽快であった。死亡に至った副作用は呼吸不全及び多臓器不全の 1 例 2 件であり、当該症例は、発熱性好中球減少症の真菌感染予防の目的で本剤が投与されたが、トリコスポロン血症を発症し、最終的に呼吸不全及び多臓器不全により死亡に至った。本剤の予防効果が認められない可能性が考えられたが、本剤と呼吸不全及び多臓器不全との関連は不明であり、現時点では使用上の注意改訂等の対応は不要と考える。

⁷ 「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて」（平成 18 年 3 月 31 日付薬食審査発第 0331013 号）に基づき、「硫酸ピンクリスチン」が「ピンクリスチン硫酸塩」に変更された。

未知・非重篤な副作用については、いずれの事象も再審査期間に集積されておらず、原疾患及び合併症あるいは併用薬剤など本剤以外の要因も考えられたこと、一部の症例では追加の調査協力が得られない等の理由で因果関係を評価するには情報が不足している症例もあったことから、現時点では使用上の注意改訂等の対応は不要と考えるが、引き続き、本剤と未知副作用との関連について情報収集に努めると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、今後も、本剤と未知副作用との関連について情報収集を行い、適切に医療現場へ情報提供することが必要であると判断した。

4. 相互作用

再審査期間中に、本剤の使用上の注意から予測できない薬剤との相互作用に関する文献は19報収集され、17薬剤との相互作用について収集された。17薬剤のうち、国内未承認である viaminate 及び rosiglitazone を除く 15 薬剤についての検討が行われた（表 1）。

表 1. 再審査期間中に薬物相互作用の可能性が示唆された報告一覧（国内）

| 番号 | 相手薬剤名 (一般的名称) | 報告内容 | | 再審査期間中に収集された副作用 | | |
|----|-------------------|------|--------------|-----------------|---|---------------|
| | | 件数 | 併用による 影響 | 例数 件数 | 報告副作用名 | |
| 1 | フェキソフェナジン塩酸塩** | 3 | 相手薬剤の血中濃度が上昇 | 4例5件 | 下痢、悪心、嘔吐、紅斑、中毒性皮疹 | |
| 2 | パロキセチン塩酸塩水和物** | 1 | | 2例5件 | 浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、傾眠、筋力低下*、倦怠感 | |
| 3 | イベルメクチン及びイミダフェナシン | 1及び2 | | なし | | |
| 4 | プロピオン酸フルチカゾン | 1 | | 3例3件 | 腹部不快感、下痢、薬疹 | |
| 5 | シプロフロキサシン | 1 | | 17例46件 | 腎盂腎炎*、貧血、白血球減少症、高クロール血症*、高ナトリウム血症*、低ナトリウム血症、末梢性ニューロパチー、腹痛、便秘、下痢、鼓腸*、麻痺性イレウス*、メレナ*、悪心、口内炎、嘔吐、肝機能異常、高ビリルビン血症、黄疸、肝障害、剥脱性皮膚炎、筋力低下*、筋肉痛、腎機能障害*、倦怠感、浮腫、末梢性浮腫、発熱、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加*、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加、C-反応性蛋白増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、白血球数減少、血中アルカリホスファターゼ増加 | |
| 6 | ドンペリドン | 1 | | 4例7件 | 白血球減少症、うっ血性心不全、肺水腫、下痢、悪心、嘔吐、高ビリルビン血症 | |
| 7 | モルヒネ | 1 | | 3例16件 | 電解質失調*、高クロール血症*、高ナトリウム血症*、腹痛、便秘、麻痺性イレウス*、メレナ*、口内炎、黄疸、剥脱性皮膚、急性腎不全*、浮腫、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、血中アルカリホスファターゼ増加 | |
| 8 | オキシコドン塩酸塩水和物** | 1 | | 8例13件 | 電解質失調*、低カリウム血症、うっ血性心不全、悪心、嘔吐、肝障害、急性腎不全*、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、血中アルカリホスファターゼ増加 | |
| 9 | ピオグリタゾン塩酸塩** | 1 | | 相手薬剤の効果が増強 | 2例3件 | 悪心、紅斑、末梢性浮腫 |
| 10 | メロキシカム | 1 | | 相手薬剤の血中濃度が低下 | 3例4件 | 低カリウム血症、悪心、嘔吐 |

| 番号 | 相手薬剤名 (一般的名称) | 報告内容 | | 再審査期間中に収集された副作用 | |
|----|--------------------|----------|------------------------------|-----------------|---|
| | | 件数 | 併用による 影響 | 例数 件数 | 報告副作用名 |
| 11 | リツキシマブ | 1 | 相手薬剤の 効果が減弱 | 7例 13 件 | 末梢性ニューロパチー、便秘、麻痺性イレウス、悪心、嘔吐、 全身性皮疹、関節痛、筋肉痛、発熱、好中球数減少、血小板 数減少、白血球数減少、好中球百分率減少* |
| 12 | シクロスポリン | 1 | 本剤の活性 代謝物の血 中濃度が上 昇 | 11例 18件 | 低カリウム血症、下痢、悪心、嘔吐、肝機能異常、黄疸、肝 障害、多形紅斑、異常感、発熱、血中尿素増加 |
| 13 | ネビラピン及び エファビレンツ | 2及び 1 | 本剤の血中 濃度が低下 | なし | |

*：使用上の注意から予測できない副作用（再審査申請時）

**：「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その1）」（平成19年8月6日付薬食審査発第0806001号）に基づき、「塩酸フェキソフェナジン」が「フェキソフェナジン塩酸塩」に、「塩酸パロキセチン水和物」が「パロキセチン塩酸塩水和物」に変更された。また、「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて」（平成18年3月31日付薬食審査発第0331013号）に基づき、「塩酸オキシコドン」が「オキシコドン塩酸塩水和物」に、「塩酸ピオグリタゾン」が「ピオグリタゾン塩酸塩」に変更された。

これらの再審査期間中に収集された副作用について、申請者は以下のように説明した。

番号2及び5について、筋力低下はピンクリスチン硫酸塩併用例において発現しており、ピンクリスチン硫酸塩によると考えられるが、筋力低下が高度であったことより、本剤とピンクリスチン硫酸塩との相互作用が疑われる症例である。

番号5について、腎盂腎炎は原疾患として腫瘍性疾患を有しており、原疾患もしくは原疾患の治療に伴う免疫機能低下にて発現した可能性も考えられる。鼓腸は併用された抗生剤による腸内細菌叢の変化あるいは抗生剤による副作用が原因と考えられる。腎機能障害は使用上の注意の重大な副作用の項に急性腎不全が記載されているテイコプラニン、セフェピム塩酸塩水和物及びメロペネム三水和物の投与開始後に発現しており、これらの薬剤による可能性も考えられる。血中クレアチニン増加は使用上の注意の重大な副作用の項に急性腎不全が記載されているセフェピム塩酸塩水和物を併用し、後日、急性腎機能障害が発現しており、これら薬剤による腎機能障害の前駆症状であった可能性も考えられる。

番号5及び7について、麻痺性イレウス、メレナ、高クロール血症及び高ナトリウム血症は同一症例に発現しており、使用上の注意の重大な副作用の項に麻痺性イレウスが記載されているモルヒネ塩酸塩水和物⁸を併用していることから、モルヒネにてイレウスが発現し、イレウスからメレナ等が連続した可能性も考えられる。

番号7及び8は、電解質失調は軽微なクロールの低下であり、生理的変動であった可能性も考えられる。急性腎不全は使用上の注意の重大な副作用の項に急性腎不全が記載されている塩酸バラシクロビル開始後に悪化しており、塩酸バラシクロビルによって発現した可能性も考えられる。

上記以外の副作用はいずれも本剤の使用上の注意から予測可能な副作用であった。番号1、2、5～10は、相手薬剤の使用上の注意に本剤の記載はなく、また本剤のCCDSにも相手薬剤が記載されていない。番号1、2、5～9はいずれも本剤との相互作用による副作用と明確に考えられる事象は認められなかったため、現時点では、使用上の注意改訂等の対応は不要と考えたと説明した。番号4は、プロピオン酸フルチカゾン⁸は本剤のCCDSに記載されているが、本剤の使用上の注意の相互作用の項の冒頭にCYP3A4で代謝される薬剤との併用に関して記載し、注意喚起を行っていることから、使用上の注意改訂等の対応は不要と考えたと説明した。また、番号9は、本剤との併用で相手薬の血中濃度が上昇し発現すると考えられる低血糖の副作用はなかったこと、番号10、11、12及び13は、各々、本剤との併用でメロキシカム、リツキシマブ、ネビラピン又はエファビレンツの効果減弱が認められたとの報告はなか

⁸ 「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて」（平成18年3月31日付薬食審査発第0331013号）に基づき、「塩酸モルヒネ」が「モルヒネ塩酸塩水和物」に変更された。

ったことから、申請者は、現時点では、使用上の注意改訂等の対応は不要と考える」と説明した。

また、番号 12 は、シクロスポリンについては使用上の注意の併用注意の項に記載し、「シクロスポリンの血中濃度を上昇させることがある」との注意喚起を行っているが、「本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇する」との報告がされたため、使用上の注意から予測できない薬剤とした。再審査期間中に収集された副作用のうち、シクロスポリンと併用されていた症例は 11 例 18 件であり、いずれも本剤の使用上の注意から予測可能な副作用であった。申請者は、活性代謝物の血中濃度の上昇により副作用が発現もしくは増強された可能性は否定できないが、現時点では、使用上の注意改訂等の対応は不要と考える」と説明した。

なお、再審査期間終了後から平成 23 年 12 月 31 日までにおいて、「薬物相互作用」によると考えられる副作用発現症例は 3 例 3 件であった。申請者は、以下のように説明した。

1 例 1 件はエチゾラムと本剤との併用によりエチゾラムの効果が不十分になったと報告されたが、追加の調査協力が得られず因果関係が明らかでないことより、現時点の対応は不要と考える」と説明した。2 例 2 件はオキシコドン塩酸塩水和物と本剤との併用にてオキシコドン塩酸塩水和物の血中濃度が上昇したとの報告であった。1 例は幻覚及び嘔吐、1 例は嘔吐を発現したと学会抄録により報告された。申請者は、本報告以外の文献及び報告等がないことから、現時点では使用上の注意改訂等の対応は不要と考えるが、引き続き情報収集に努めると説明した。

また、再審査期間終了後から平成 23 年 12 月 31 日までにおいて、本剤の使用上の注意から予測できない薬剤との相互作用に関する文献は 4 報収集され、これら 4 薬剤についての検討が行われた（表 2）。

表 2. 再審査期間終了後から平成 23 年 12 月 31 日までに薬物相互作用の可能性が示唆された報告一覧（国内）

| 番号 | 相手薬剤名 (一般的名称) | 報告内容 | | 再審査期間終了後から平成 23 年 12 月 31 日までに収集された副作用 | |
|----|------------------|------|--------------|--|--|
| | | 件数 | 併用による 影響 | 例数 件数 | 報告副作用名 |
| 14 | オキシコドン塩酸塩水和物 | 1 | 相手薬剤の血中濃度が上昇 | 3 例 6 件 | 膿疱性皮疹*、幻覚*、嘔吐、薬物相互作用* |
| 15 | ジクロフェナクナトリウム | 1 | 相手薬剤の血中濃度が低下 | 7 例 10 件** | 下痢、悪心、薬疹、薬物相互作用、末梢性浮腫、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加*、血中尿素減少*、血中尿素増加 |
| 16 | ピオグリタゾン塩酸塩 | 1 | 相手薬剤の効果が増強 | 1 例 2 件 | INR 増加*、赤血球数減少 |
| 17 | シプロフロキサシン | 1 | 本剤の血中濃度が上昇 | なし | |

*：使用上の注意から予測できない副作用（再審査申請時）

**：再審査期間中に収集された副作用

これらの再審査期間終了後に収集された報告のうち使用上の注意から予測できない副作用について、申請者は以下のように説明した。

番号 14 について、膿疱性皮疹は DLST 及びパッチテストにてイトラコナゾール陽性であったことより、本剤との関連性が疑われる。

番号 15 について、再審査期間終了後から平成 23 年 12 月 31 日までに収集された副作用はなかったが、再審査期間中に収集された報告のうち使用上の注意から予測できない副作用について検討した。血中クレアチニン増加は他の併用薬剤など本剤以外の要因も考えられ、因果関係は明らかでない。血中尿素減少は合併症として水腎症を有しており、水腎症に伴い発現した可能性も考えられる。薬物相互作用は本剤の使用上の注意の併用注意の項に記載されているタクロリムス水和物の血中濃度が上昇したとの報告がされた症例であり、ジクロフェナクナトリウムとの薬物相互作用を示唆する症例ではない。

番号 16 について、INR 増加は、本剤投与後に発現していることにより、本剤との関連性は

否定できないが、本剤の使用上の注意の併用注意に記載されているワルファリンとの相互作用により、ワルファリンの作用が増強し発現したものと考えられる。赤血球数減少は、INR増加と同一の症例であり、ワルファリンとの相互作用より合併していた膀胱腫瘍からの出血が増悪したことが原因であると疑われる。

以上の薬剤について、申請者は、現時点では、これらの薬剤と本剤との薬物相互作用を明確に示唆する症例の報告はなかったことから、使用上の注意改訂等の対応は不要と考えるとして説明した。

機構は、申請者の説明を踏まえ、今回、併用により発現した副作用について併用薬剤の既知副作用と考えられるものの、本剤の併用による影響も否定はできないことから、今後も併用薬剤との相互作用についての関連情報を収集し、新たな情報が得られた場合には適切に医療現場へ情報提供することが必要と考える。

5. 重大な措置、海外からの情報

イトラコナゾールは平成23年3月現在、海外では73カ国で承認され、61カ国で販売されている。再審査期間中に、本邦をはじめ有効性及び安全性に影響を与える緊急安全性情報の配布、回収及び出荷停止等の重大な措置がとられた国はなかった。

国外において、機構へ報告した措置報告は2件であり、申請者は以下のように説明した。

1件は米国の使用上の注意改訂に伴う報告であった。薬物相互作用の併用禁忌として「levacetylmethadol」「ニソルジピン」「麦角アルカロイド類」が追記された。「levacetylmethadol」は国内で販売中止されているため、使用上の注意改訂等の対応不要と考える。「ニソルジピン」、麦角アルカロイドの「エルゴタミン」「ジヒドロエルゴタミン」は使用上の注意の禁忌の項及び相互作用の併用禁忌の項に記載し、注意喚起済みである。

心疾患の項に、本剤は陰性変力作用を有すること、うっ血性心不全発現の報告があること、Ca拮抗剤は陰性変力作用を有するために本剤の陰性変力作用と相加的に作用する可能性がある旨が追記された。「うっ血性心不全」については、使用上の注意の重大な副作用の項に記載し、既に注意喚起済みである。Ca拮抗剤についても使用上の注意の禁忌の項、相互作用の併用禁忌の項及び併用注意の項に記載し、注意喚起済みである。

1件はCCDS改訂に伴う報告であった。警告及び使用上の注意の項に「難聴」の項が新設され、本剤の投与を受けた患者において一過性難聴、永久難聴の発現が報告された。そのうち数例において併用禁忌薬であるキニジンと併用していた。平成23年9月一部変更時において、臨床試験における有害事象の発現、製造販売後における副作用症例の集積及びCCDSの記載を踏まえ、使用上の注意のその他の副作用の項に「難聴」を記載し、注意喚起済みである。

併用注意薬として「フルチカゾン」が追記された。本剤の使用上の注意の相互作用の項の冒頭にCYP3A4で代謝される薬剤との併用に関して記載し、注意喚起を行っているため、使用上の注意改訂等の対応は不要と考える。

また、再審査期間終了後から平成23年12月31日までに、新たに報告された重大な措置、海外からの情報は8件であった（表3）。

表3. 再審査期間終了後から平成23年12月31日までに新たに報告された重大な措置、海外からの情報一覧

| 番号 | 公表国 | タイトル | 概要 |
|----|-----|--|--|
| 1 | 米国 | US FDA communication from the 26 August (2010) | Johnson & Johnson が提出した情報を受けた FDA の提案により、SPORANOX (itraconazole) Oral Solution USPI の「MICROBIOLOGY」の項が改訂された。 |
| 2 | 英国 | European Medicines Agency・CHMP の9月会合(2010年9月20日-23日開催)の月間報告. 2010. | CHMPにおいて、アリスキレンのSmPCの禁忌の項にイトラコナゾールとの併用が禁忌であること、並びに他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用の項に、イトラコナゾールとの相互作用を検討した試験結果を追記することが肯定された。 |

| 番号 | 公表国 | タイトル | 概要 |
|----|-----|--|--|
| 3 | 米国 | カプセル剤 CCDS 改訂 2010年9月. | 副作用の項に、呼吸困難及び急性汎発性発疹性膿疱症が追記された。 |
| 4 | 米国 | 内用液 CCDS 改訂 2010年9月. | |
| 5 | 米国 | 注射剤 CCDS 改訂 2010年9月. | |
| 6 | 欧州 | SPORANOX (itraconazole) infusion SmPC (2010/12/10) . 2011. | 4.4 Special warnings and precaution for use において、①交差耐性に全身性カンジダ症の場合、フルコナゾール耐性の <i>Candida</i> 菌種が疑われる場合、イトラコナゾールによる治療を開始前に感受性試験を行うべきであること、②潜在的相互作用に、イトラコナゾールは CYP3A4 作用薬の投与を中止後2週間以内は使用すべきでないこと、③4.7 Effect on ability to drive and use machines に、めまい、視覚障害及び難聴のような有害事象が発現するかもしれないことを考慮すべきことが記載された。 |
| 7 | 欧州 | SPORANOX (itraconazole) Oral Solution SmPC (2010/12/10) . 2011. | 上記①及び②、並びに③4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction に CYP3A4 代謝薬剤として相互作用の試験データはない薬剤に <i>Hypericum perforatum</i> (St.John's wort) が、④4.7 Effect on ability to drive and use machines に視覚障害及び難聴が追記された。 |
| 8 | 米国 | FDA. Itraconazole capsule/oral solution prior approval supplement request(2011/09/29). | FDA よりカプセル及び内用液の USPI の改訂提案があったため、カプセルの研究報告について検討され、以下の改訂が提案された。 BOXED WARNING の項タイトルに「心臓への作用および相互作用」が、相互作用薬剤に「経ロミダゾラム、ニソルジピン、フェロジピン、トリアゾラム、lovastatin、シンバスタチン、麦角アルカロイド (ジヒドロエルゴタミン等)、エルゴメトリン (エルゴノピン)、エルゴタミンおよびメチルエルゴメトリン (メチルエルゴノピン)、methadone」が、CONTRAINDICATIONS、-Drug Interactions に「フェロジピン、methadone」が、WARNINGS、Cardiac Dysrhythmias に「methadone」が追記された。また、PRECAUTIONS、Drug Interactions において、Table 1 (血漿濃度) の[Calcium Channel Blockers]の項に「フェロジピン」、[Other]の項に「methadone」、[Calcium Channel Blockers]の項に「ニソルジピン」及び「臨床試験で、イトリゾールとの併用によりフェロジピンの AUC 及び Cmax がそれぞれ6倍及び8倍に上昇した。イトリゾールとフェロジピンの併用は禁忌である」、[Other]の項の QT 延長を引き起こすレバセチルメタゾール (レボメタジル) の記載に「メサドン」が追記された。また、カプセル剤のみ、CLINICAL PHARMACOLOGY、Pharmacokinetics and Metabolism の項におけるイトリゾールの用量により血漿濃度が3倍に増加するという記載に「50mg から 200mg の範囲で」が追記された。 |

これらの措置報告及び海外からの情報について、申請者は以下のように説明した。

番号1は、現時点では、臨床上的 *Cryptococcus* 属に対する有効性が否定されたとは判断できないことから、対応は不要と考える。番号2は、禁忌及び相互作用の併用禁忌の項にアリスキレンを記載し、注意喚起済みであるため、更なる対応は不要と考える。番号3、4及び5は、その他の副作用の項に呼吸困難を記載し、重大な副作用の項に急性汎発性発疹性膿疱症を記載し、注意喚起済みであるため、更なる対応は不要と考える。番号6及び7の①～③は、現時点では今回の改訂の背景及び根拠が不明のため、対応は不要と考える。番号7の④は、追記された視覚障害、難聴はその他の副作用の項に記載し、注意喚起済みであるため、更なる対応は不要と考える。番号8は、lovastatin 及び methadone については国内未発売であり、現時点で対応不要と考える。エルゴメトリン、メチルエルゴメトリンについては本剤との併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性が示唆されていることから、相互作用の項に記載することを検討している。それ以外の薬剤については、現行の添付文書に記載しており対応は不要と考える。

以上のことから、これらの措置報告及び海外からの情報について、申請者は、現時点で新たな添付文書の改訂などの対応は必要ないと考えられたと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関して厚生労働省または機構に報告された研究報告は9件であり、いずれも相互作用に関する内容であった。9件中8件は本剤との併用にて相手薬剤の血中濃度上昇もしくは効果増強が認められたとの内容であり、1件（ネビラピン）は相手薬剤との併用にて本剤の血中濃度低下が認められたとの内容であった。文献中に記載されている9薬剤について、検討が行われた。2薬剤（rosiglitazon 及び viaminate）は国内未発売であった。4薬剤（ピオグリタゾン、イミダフェナジン、フルチカゾン及びネビラピン）はCYP3A4を介した機序で発現しており、本剤の現行の使用上の注意の相互作用の項の冒頭にCYP3A4で代謝される薬剤との併用に関して記載し、注意喚起を行っているため、使用上の注意の改訂等の対応は不要と考えると説明した。3薬剤（イベルメクチン、パロキセチン及びフェキソフェナジン）については、相手薬剤の使用上の注意に本剤の記載はなく、また本剤のCCDSにも記載されていない。申請者は、再審査期間中にこれらの薬剤及び本剤の併用時に認められた有害事象において、本剤との相互作用による副作用と明確に考えられる事象は認められなかったため、現時点では、使用上の注意改訂等の対応は不要と考えるが、引き続き情報収集に努めると説明した。

また、再審査期間終了後から平成23年12月31日までにおいて、機構に報告された研究報告は相互作用に関する1件であった。小児急性リンパ性白血病患者を対象とした試験において、アゾール系抗真菌剤併用期間及び非併用期間におけるビンクリスチンの毒性が検討され、併用時において有意に便秘と末梢神経毒性を発現した。申請者は、ビンクリスチンとの薬物相互作用については、既に国内添付文書の併用注意の項にビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤（ビンクリスチン等）を記載し、それら薬剤の副作用が増強される可能性があることを注意喚起済みであると説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上