

使用上の注意改訂のお知らせ

経口抗真菌剤

イトラコナゾール錠 50mg 「日医工」

イトラコナゾール錠 100mg 「日医工」

イトラコナゾール錠

(旧販売名：トラコナ錠 50mg／トラコナ錠 100mg)

製造販売元 日 医 工 株 式 会 社
富山市総曲輪 1 丁目 6 番 21

この度、上記製品につきまして「使用上の注意」の一部を改訂（下線部分）いたしましたので、お知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数が必要ですので、今後のご使用に際しましては下記内容をご高覧くださいませようお願い申し上げます。

<改訂内容>

(_____:平成 25 年 7 月 9 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 (薬食安発 0709 第 1 号) による改訂,
.....:自主改訂,:削除)

改 訂 後	現 行
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1. ピモジド、キニジン、ベプリジル、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、<u>エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン</u>、バルデナフィル、エプレレノン、ブロナンセリン、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、アリスキレン、ダビガトラン、リバーロキサバンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p> <p>2. ～5. : 現行どおり</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1. ピモジド、キニジン、ベプリジル、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、バルデナフィル、エプレレノン、ブロナンセリン、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、アリスキレン、ダビガトラン、リバーロキサバンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p> <p>2. ～5. : 略</p>

改訂後			現行		
3. 相互作用 (1) 併用禁忌 (併用しないこと)			3. 相互作用 (1) 併用禁忌 (併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(現行どおり)			(略)		
エルゴタミン (クリアミン配合錠) ジドロエルゴタミン (ジヒデルゴット) エルゴメトリン (エルゴメトリン マレイン酸塩注) メチルエルゴメトリン (メテルギン)	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の副作用が発現するおそれがある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	エルゴタミン (クリアミン配合錠) ジドロエルゴタミン (ジヒデルゴット)	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の副作用が発現するおそれがある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
(現行どおり)			(略)		
アリスキレン (ラジレス)	イトラコナゾールカプセルの併用投与(空腹時)により、アリスキレンのCmax及びAUCがそれぞれ約5.8倍及び約6.5倍に上昇したとの報告がある。	本剤のP糖蛋白阻害作用により、アリスキレンの排泄が阻害されると考えられる。	アリスキレン (ラジレス)	イトラコナゾールカプセルの併用投与(空腹時)により、アリスキレンのCmax及びAUCがそれぞれ約5.8倍及び約6.5倍に上昇したとの報告がある。	アリスキレンのP糖蛋白を介した排出が本剤により抑制されると考えられる。
ダビガトラン (プラザキサ)	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大することがある。	本剤のP糖蛋白阻害作用により、ダビガトランの排泄が阻害されると考えられる。	ダビガトラン (プラザキサ)	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大することがある。	ダビガトランのP糖蛋白を介した輸送が本剤により阻害され、抗凝固作用が増強すると考えられる。
リバーロキサバン (イグザレト)	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある(リバーロキサバンとケトコナゾールの併用により、リバーロキサバンのAUC及びCmaxがそれぞれ158%及び72%増加したとの報告がある)。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リバーロキサバンの代謝及び排泄が阻害され、抗凝固作用が増強されると考えられる。	リバーロキサバン (イグザレト)	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある(リバーロキサバンとケトコナゾールの併用により、リバーロキサバンのAUC及びCmaxがそれぞれ158%及び72%増加したとの報告がある)。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リバーロキサバンの抗凝固作用が増強されると考えられる。
(2) 併用注意 (併用に注意すること)			(2) 併用注意 (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(現行どおり)			(略)		
(現行どおり)		本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	(略)		本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
コルヒチン ジソピラミド	ジソピラミドの血中濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。		コルヒチン	(略)	
← 記載なし			← 記載なし		

改訂後

現行

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム, プロチゾラム, アルプラゾラム	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	ミダゾラム プロチゾラム アルプラゾラム シクロスポリン タクロリムス水和物 ドセタキセル水和物 サキナビル セレギリン エバスチン ゲフィチニブ フェンタニル ハロペリドール ガランタミン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
抗精神病薬 ハロペリドール, アリピプラゾール, ペロスピロン, クエチアピン	・本剤とアリピプラゾールの併用により、アリピプラゾールの Cmax, AUC, t _{1/2} がそれぞれ 19.4%, 48.0%, 18.6%増加したとの報告がある。 ・本剤とペロスピロンの併用により、ペロスピロンの Cmax 及び AUC がそれぞれ 5.7 倍及び 6.8 倍増加したとの報告がある。				
免疫抑制剤 シクロスポリン, タクロリムス水和物					
抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル水和物, エベロリムス, テムシロリムス, ゲフィチニブ, ダサチニブ, エルロチニブ, ラパチニブ, ボルテゾミブ					
オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル, オキシコドン, メサドン	・本剤とオキシコドンの併用により、オキシコドンのクリアランスが 32%減少し、AUC が 51%増加したとの報告がある(オキシコドン注射剤)。また、オキシコドンの AUC が 144%上昇したとの報告がある(オキシコドン経口剤)。				
ブプレノルフィン セレギリン ガランタミン モザバブタン トルバブタン エレクトリブタン サルメテロール シクレソニド フルチカゾン アプレピタント イミダフェナシン ソリフェナシン トルテロジン シロスタゾール シナカルセト エバスチン サキナビル ダルナビル マラビロク	・本剤とイミダフェナシンの併用により、イミダフェナシンの Cmax 及び AUC がそれぞれ 1.32 倍及び 1.78 倍増加したとの報告がある。				

改訂後			現行		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(現行どおり)			(略)		
ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤 (現行どおり) ベラパミル	(現行どおり)	(現行どおり)	ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤 (略) ベラパミル	(略)	(略)
<u>イリノテカン</u>	<u>イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。</u>	<u>本剤の CYP3A4 阻害作用により、イリノテカンの活性代謝物の無毒化が阻害されると考えられる。</u>	← 記載なし		
<u>ニロチニブ</u>	<u>ニロチニブの血中濃度が上昇し、QT 延長があらわれることがある。</u>	<u>本剤の CYP3A4 及び P 糖蛋白阻害作用により、ニロチニブの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。</u>			
<u>アピキサバン</u>	<u>アピキサバンの血中濃度を上昇させることがある。</u>	<u>本剤の CYP3A4 及び P 糖蛋白阻害作用により、アピキサバンの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。</u>			
<u>ジゴキシン ブスルファン</u>	<u>これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。 本剤とブスルファンの併用により、ブスルファンのクリアランスが 20%減少したとの報告がある。</u>	機序不明	ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度を上昇させることがある。	機序不明
併用により、本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。			併用により、本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には必要に応じて本剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
<u>クラリスロマイシン</u> <u>リトナビル</u> <u>ホスアンプレナビル/リトナビル</u> <u>エリスロマイシン</u> <u>シプロフロキサシン</u>	<u>本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とシプロフロキサシンの併用により、イトラコナゾールの Cmax 及び AUC がそれぞれ 53.13%及び 82.46% 増加したとの報告がある。</u>	<u>これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</u>	<u>クラリスロマイシン</u> <u>リトナビル</u> <u>エリスロマイシン</u>	<u>本剤の血中濃度が上昇することがある。</u>	<u>これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</u>

改訂後			現行		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(現行どおり)			(略)		
<u>ダルナビル/リトナビル</u>	本剤又はダルナビルの血中濃度が上昇する可能性がある(ダルナビル/リトナビルとケトコナゾールの併用により、 <u>ダルナビルとケトコナゾールの血中濃度の上昇が認められたとの報告がある</u>)。	本剤及びこれらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、血中濃度の変化が起こる場合がある。	ダルナビル	本剤又はダルナビルの血中濃度が上昇する可能性がある(ダルナビルとケトコナゾールの併用により、 <u>両剤の血中濃度の上昇が認められたとの報告がある</u>)。	本剤及びこれらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、血中濃度の変化が起こる場合がある。
カルバマゼピン エトラピリン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。また、本剤の CYP3A4 に対する阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。	カルバマゼピン エトラピリン	本剤の血中濃度が低下することがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。また、本剤の CYP3A4 に対する阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。
併用により、本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量、両剤の投与間隔を調節するなど注意すること。			併用により、本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には必要に応じて本剤の投与量、両剤の投与間隔を調節するなど注意すること。		
リファンピシン フェニトイン イソニアジド <u>フェノバルビタール</u> <u>エファビレンツ</u> <u>ネビラピン</u>	本剤の血中濃度が低下することがある。 <u>本剤とネビラピンの併用により、本剤の Cmax、AUC 及び t_{1/2} がそれぞれ 38%、61% 及び 31% 減少したとの報告がある。</u>	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。	リファンピシン フェニトイン イソニアジド	本剤の血中濃度が低下することがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。
H ₂ 遮断薬	本剤の血中濃度が低下することがある。併用する場合には両剤の投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。	酸分泌量低下のため本剤の消化管での溶解性が低下し、吸収が低下することがある。	H ₂ 遮断薬 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	本剤の血中濃度が低下することがある。併用する場合には両剤の投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。	酸分泌量低下のため本剤の消化管での溶解性が低下し、吸収が低下することがある。
プロトンポンプ 阻害剤 オメプラゾール等	<u>本剤の血中濃度が低下することがある。</u>		← 記載なし		
制酸剤 <u>乾燥水酸化アルミニウムゲル</u> 等	<u>本剤と制酸剤の併用により、本剤の Cmax 及び AUC がそれぞれ 70% 及び 66% 減少したとの報告がある。</u>				
削除 →			<u>ジダノシン</u>	本剤の血中濃度が低下することがある。併用する場合には両剤の投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。	ジダノシンには pH 調節剤が含まれており、併用した場合は、胃内 pH の上昇により本剤の吸収が低下することがある。

改訂後			現行
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	← 記載なし
併用により、下記の薬剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。			
<u>メロキシカム</u>	<u>本剤とメロキシカムの併用により、メロキシカムのCmax及びAUCがそれぞれ64%及び37%減少したとの報告がある。</u>	<u>本剤がメロキシカムの消化管からの吸収を抑制すると考えられる。</u>	
4. 副作用 (1) 重大な副作用 （頻度不明） 1)～2) : 現行どおり 3) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎、<u>多形紅斑</u> 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎（紅皮症）、 <u>多形紅斑</u> があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) <u>ショック、アナフィラキシー</u> <u>ショック、アナフィラキシー</u> があらわれることがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、胸内苦悶等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。			4. 副作用 (1) 重大な副作用 （頻度不明） 1)～2) : 略 3) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎（紅皮症）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) アナフィラキシー様症状 アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、胸内苦悶等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

改 訂 後	現 行
(2) その他の副作用	
頻度不明	頻度不明
感 染 症	← 記載なし
過 敏 症	過 敏 症 (略)
代 謝・栄 養	← 記載なし
循 環 器	循 環 器
消 化 器	消 化 器 (略)
肝 臓	肝 臓 (略)
呼 吸 器	呼 吸 器
皮 膚	皮 膚
精 神 神 経 系	精 神 神 経 系
腎 臓	腎 臓
血 液	血 液
生 殖 器	← 記載なし
そ の 他	そ の 他
臨 床 検 査	← 記載なし
注 1) イトリゾール内用液の国内臨床試験において認められた以下の事象を含む：尿中 β_2 ミクログロブリン増加， β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加，尿中 α_1 ミクログロブリン増加，尿検査異常	
5. 高齢者への投与	5. 高齢者への投与
高齢者では生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，消化器症状等副作用（「副作用」の項参照）があらわれた場合は減量又は休薬するなど慎重に投与すること。	本剤は， <u>高齢者又は腎不全患者でも特に用量調節の必要性はないとされているが</u> ，高齢者では生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，消化器症状等副作用（「副作用」の項参照）があらわれた場合は減量又は休薬するなど慎重に投与すること。
8. 過量投与	8. 過量投与
(1) 徴候，症状： 現行どおり	(1) 徴候，症状： 略
(2) 処置	(2) 処置
過量投与した場合には応急措置を取ること。特別な解毒剤はないが，必要に応じて胃洗浄や活性炭の投与など適切な処置を行うこと。なお，本剤は血液透析によって除去できない。	過量投与した場合には応急措置を取ること。特別な解毒剤はないが，投与 1 時間以内の場合には胃洗浄を行い，必要に応じて活性炭を用いること。なお，本剤は血液透析によって除去できない。

*改訂内容につきましては DSU No.221 に掲載の予定です。

<改訂理由>

- エルゴメトリン製剤，メチルエルゴメトリン製剤の添付文書に本剤との併用に関する記載があること，また，イトラコナゾール製剤の外国の添付文書においてこれらの薬剤が「併用禁忌」とされていることから，整合をとるため，これらの薬剤を「禁忌」ならびに「併用禁忌」の項に追記いたしました。
- 「相互作用」の「併用禁忌」の項の「アリスキレン」，「ダビガトラン」，「リバーロキサバン」の「機序・危険因子」の内容を記載整備いたしました。
- 本剤との相互作用に関する文献報告等により，「相互作用」の「併用注意」の項にアリピプラゾール，ペロスピロン，オキシコドン，イミダフェナシン，ブスルファン，シプロフロキサシン，ネビラピン，制酸剤，メロキシカムを追記いたしました。
- 相手薬剤の添付文書に本剤との併用に関する記載があること，またはイトラコナゾール製剤の外国の添付文書における記載との整合をとるため，「相互作用」の「併用注意」項に，ジソピラミド，クエチアピン，エベロリムス，テムシロリムス，ダサチニブ，エルロチニブ，ラパチニブ，ボルテゾミブ，メサドン，ブプレノルフィン，モザバプタン，トルバプタン，エレトリプタン，サルメテロール，シクレソニド，フルチカゾン，アプレピタント，ソリフェナシン，トルテロジン，シロスタゾール，シナカルセト，ダルナビル，マラビロク，イリノテカン，ニロチニブ，アピキサバン，ホスアンプレナビル/リトナビル，ダルナビル/リトナビル，リファブチン，フェノバルビタール，エファビレンツを追記いたしました。また，ジダノシンにつきましては，pH 調節剤が含まれている製剤（ヴァイデックス錠）が販売中止されたことから，削除いたしました。
- 従来より「その他の副作用」の項に「多形紅斑」を記載し，注意喚起を行って参りましたが，イトラコナゾール製剤において因果関係が否定できない重篤な副作用発現症例が集積されたことから「副作用」の「重大な副作用」項に「多形紅斑」を追記し，いっそうの注意喚起を行うことといたしました。また，併せて「その他の副作用」の項から「多形紅斑」を削除いたしました。
- 「副作用」の「重大な副作用」の項の「アナフィラキシー様症状」を近年の国際的定義に基づき「ショック，アナフィラキシー」に記載整備致しました。
- 「副作用」の「その他の副作用」に「代謝・栄養」，「生殖器」ならびに「臨床検査」の項を新たに設け，従来「その他」の項に記載のあった「低カリウム血症」，「月経異常，勃起不全」，「トリグリセライドの上昇，血清尿酸上昇，血清カリウムの上昇，血中アミラーゼ増加，総蛋白増加，総コレステロール増加，血中リン増加，血中コレステロール減少，血中ナトリウム減少，CRP 増加」をそれぞれ移項いたしました。また，「そう痒」を「そう痒症」，「尿異常」を「尿検査異常」，「味覚錯倒」を「味覚異常」にそれぞれ記載整備いたしました。
- イトラコナゾール製剤の外国の添付文書にすでに記載されていることから，「副作用」の「その他の副作用」の項に「鼻炎」，「頻脈，高血圧，低血圧」，「咳嗽」，「錯乱状態，振戦」，「顆粒球減少，好中球減少」，「高血糖，多汗症，顔面浮腫」，「CK(CPK)増加」を追記いたしました。
- イトラコナゾール製剤の外国の添付文書における記載を参考に，「高齢者への投与」および「過量投与」の項を記載整備いたしました。

なお，改訂後の添付文書は日医工ホームページ

http://www.nichiiko.co.jp/medicine/medicine_m_seihin.html

及び医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> に掲載いたします。