

**医薬品インタビューフォーム**

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

**経口抗真菌剤**  
**イトラコナゾール錠**  
**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」**  
**Itraconazole Tablets**

剤形	素錠		
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	50mg：1 錠中イトラコナゾール 50mg 含有 100mg：1 錠中イトラコナゾール 100mg 含有		
一般名	和名：イトラコナゾール 洋名：Itraconazole		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日		50mg	100mg
	製造販売承認	2012 年 8 月 1 日	2012 年 8 月 1 日
	薬価基準収載	2012 年 12 月 14 日	2012 年 12 月 14 日
	販売開始	2004 年 12 月 1 日	2006 年 7 月 7 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>		

本 IF は 2024 年 2 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

## 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>16</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	16
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	16
3. 製品の製剤学的特性.....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>17</b>
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	19
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	19
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	4. 吸収.....	20
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	20
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	20
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	20
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	21
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	9. 透析等による除去率.....	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4	10. 特定の背景を有する患者.....	21
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>	11. その他.....	21
1. 物理化学的性質.....	5	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>22</b>
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	1. 警告内容とその理由.....	22
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	2. 禁忌内容とその理由.....	22
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	22
1. 剤形.....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	22
2. 製剤の組成.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	22
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	23
4. 力価.....	7	7. 相互作用.....	25
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	8. 副作用.....	43
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	45
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9	10. 過量投与.....	45
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9	11. 適用上の注意.....	46
9. 溶出性.....	10	12. その他の注意.....	46
10. 容器・包装.....	11	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>47</b>
11. 別途提供される資材類.....	12	1. 薬理試験.....	47
12. その他.....	12	2. 毒性試験.....	47
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>13</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>48</b>
1. 効能又は効果.....	13	1. 規制区分.....	48
2. 効能又は効果に関連する注意.....	13	2. 有効期間.....	48
3. 用法及び用量.....	13	3. 包装状態での貯法.....	48
4. 用法及び用量に関連する注意.....	14	4. 取扱い上の注意点.....	48
5. 臨床成績.....	14	5. 患者向け資材.....	48

## 略語表

6.	同一成分・同効薬.....	48
7.	国際誕生年月日 .....	48
8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日.....	48
9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容.....	48
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	49
11.	再審査期間 .....	51
12.	投薬期間制限に関する情報.....	51
13.	各種コード .....	51
14.	保険給付上の注意 .....	51
<b>X I.</b>	<b>文献</b> .....	<b>52</b>
1.	引用文献 .....	52
2.	その他の参考文献.....	54
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b> .....	<b>55</b>
1.	主な外国での発売状況.....	55
2.	海外における臨床支援情報 .....	56
<b>X III.</b>	<b>備考</b> .....	<b>57</b>
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	57
2.	その他の関連資料.....	59

略語	略語内容
<b>HPLC</b>	高速液体クロマトグラフィー
<b>AUC</b>	血中濃度-時間曲線下面積
<b>Cmax</b>	最高血中濃度
<b>tmax</b>	最高血中濃度到達時間
<b>t<sub>1/2</sub></b>	消失半減期
<b>S.D.</b>	標準偏差

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、イトラコナゾールを有効成分とする経口抗真菌剤である。

イトラコナゾール製剤の「トラコナ錠 50mg」は、マルコ製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2004年2月24日に承認を取得、2004年12月1日より日医工株式会社が販売を開始した。(医薬発第481号(平成11年4月8日)に基づき承認申請)

その後、「トラコナ錠 100mg」の開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2006年3月15日に承認を取得、2006年7月7日より日医工株式会社が販売を開始した。(薬食発第0331015号(平成17年3月31日)に基づき承認申請)

2009年6月1日、社名をマルコ製薬株式会社から日医工ファーマ株式会社に変更した。

2012年6月1日、日医工ファーマ株式会社は日医工株式会社に合併され、製造販売承認が日医工株式会社に承継された。

以下の効能又は効果の追加が承認された。

承認年月日	販売名	効能又は効果
2005年6月23日	トラコナ錠 50mg	爪白癬
2010年1月21日	トラコナ錠 50mg、トラコナ錠 100mg	爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎

2012年8月1日、医療事故防止のため、「トラコナ錠 50mg」から「イトラコナゾール錠 50mg「日医工」」、「トラコナ錠 100mg」から「イトラコナゾール錠 100mg「日医工」」に販売名変更の承認を得て、2012年12月14日より販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、イトラコナゾールを有効成分とする経口抗真菌剤である。
- (2) 重大な副作用として、うっ血性心不全、肺水腫、肝障害、胆汁うっ滞、黄疸、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、多形紅斑、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、低カリウム血症、偽アルドステロン症が報告されている。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 服用性を配慮し、錠剤として開発した。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

<2016年10月承認条件削除>

- 1) 爪白癬に対するパルス療法については、安全性を中心とした市販後調査を実施し、その結果について定期的に規制当局へ報告すること。
- 2) 海外において、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対してパルス療法が承認されていることを踏まえて、本邦においても、速やかに爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対するパルス療法の用法・用量の検討を行うこと。

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

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」

#### (2) 洋名

Itraconazole Tablets

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

イトラコナゾール (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

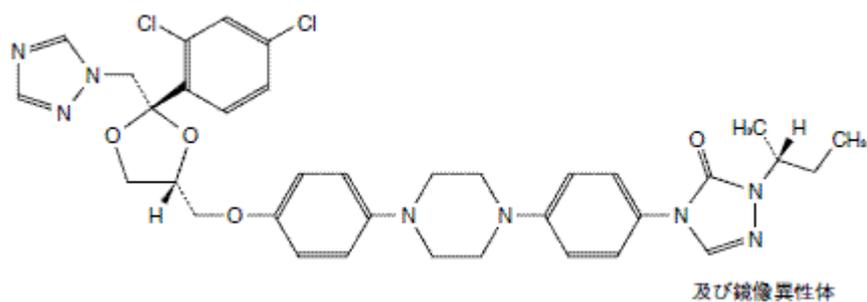
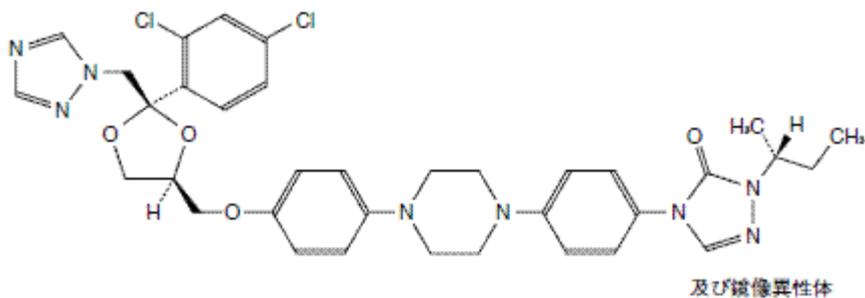
Itraconazole (JAN)

#### (3) ステム (stem)

ミコナゾール系抗真菌薬 : -conazole

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式 :



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$

分子量 : 705.63

**5. 化学名（命名法）又は本質**

4-(4-{4-[4-((2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1*H*1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl}methoxy)phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(1*RS*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*1,2,4-triazol-3-one (IUPAC)

4-(4-{4-[4-((2*SR*,4*RS*)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1*H*1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl}methoxy)phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(1*RS*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*1,2,4-triazol-3-one (IUPAC)

**6. 慣用名、別名、略号、記号番号**

略号：ITCZ

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末である。(本品は無味無臭である。)

##### (2) 溶解性

*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水及び 2-プロパノールにほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融 点 : 166~170℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### (1) 確認試験法

###### 1) 紫外可視吸光度測定法

本品の 2-プロパノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

###### 2) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

###### 3) 炎色反応試験

本品につき、炎色反応試験 (2) を行うとき、緑色を呈する。

##### (2) 定量法

###### 電位差滴定法

本品を 2-ブタノン、酢酸混液に溶かし、過塩素酸で滴定する。

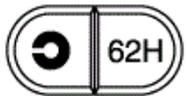
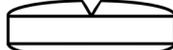
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

素錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		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」
剤形		素錠	
色調		帯黄白色～黄白色	
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径 (mm)		9.0	14.1×7.1
厚さ (mm)		4.3	4.9
質量 (mg)		250	410
本体コード		☉62E	☉62H
包装コード		☉62E	㊤538

#### (3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

#### (4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	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」
有効成分	1錠中イトラコナゾール 50mg	1錠中イトラコナゾール 100mg
添加剤	ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、マクロゴール 6000、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム	

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

### 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

#### (1) 加速試験

◇イトラコナゾール錠 50mg「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <帯黄白色～黄白色の素錠>	ITR20 ITR21 ITR22	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (紫外可視吸光度測定法、 HPLC)	ITR20 ITR21 ITR22	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 (※1)	ITR20 ITR21 ITR22	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=18 <90 分、80%以上>	ITR20 ITR21 ITR22	83.3 84.9 87.6	87.9 92.6 86.6	91.2 92.1 88.6	89.2 92.0 89.2
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	ITR20 ITR21 ITR22	100.7 98.8 98.2	100.6 100.0 99.1	100.7 100.0 99.7	99.8 98.8 98.4

※1：個々の類縁物質：0.5%未満、総類縁物質：1.25%未満 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇イトラコナゾール錠 100mg「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <帯黄白色～黄白色の素錠>	ITB12 ITB13 ITB14	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (紫外可視吸光度測定法、 薄層クロマトグラフィー)	ITB12 ITB13 ITB14	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	ITB12 ITB13 ITB14	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=3 <60 分、50%以上>	ITB12 ITB13 ITB14	95.4～96.7 95.5～96.7 95.6～96.1	94.8～96.1 95.4～95.9 94.8～96.4	95.4～97.2 95.0～97.2 95.7～97.1	94.6～95.1 95.6～98.2 93.4～96.9
溶出性 (%) n=3 <120 分、75%以上>	ITB12 ITB13 ITB14	99.0～ 99.9 99.8～100.0 99.7～100.5	100.1～100.5 100.4～100.5 99.8～100.2	100.6～100.7 100.2～101.2 99.9～100.8	100.3～100.7 100.4～101.2 100.5
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	ITB12 ITB13 ITB14	96.6～98.7 96.9～97.9 96.8～99.3	97.2～98.2 96.8～98.6 97.0～98.5	96.8～99.0 97.8～98.6 97.7～99.0	97.2～ 97.7 97.9～100.1 97.2～ 99.2

※1：個々の類縁物質：0.5%未満、総類縁物質：1.25%未満 ※2：表示量に対する含有率 (%)

(2) 無包装状態の安定性

試験実施期間：2006/5/24～2006/10/23

◇イトラコナゾール錠 50mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 <帯黄白色～黄白色の素錠>	BDH4AF	帯黄白色～ 黄白色の素 錠	帯黄白色～ 黄白色の素 錠	帯黄白色～ 黄白色の素 錠	帯黄白色～ 黄白色の素 錠	帯黄白色～黄 白色の素錠
溶出性 (%) n=6 <上段：60分、50%以上 下段：120分、75%以上>	BDH4AF	98.2～99.7 97.7～98.5	93.9～96.2 92.9～95.0	94.0～96.6 95.1～96.5	99.3～101.8 99.1～101.4	100.5～102.2 101.6～102.7
含量 (%) * n=3 <95～105%>	BDH4AF	98.8～99.7	99.7～100.9	98.8～99.9	96.1～98.4	95.9～96.9
(参考値) 硬度 (kg) n=10	BDH4AF	5.75～7.05	7.38～8.15	7.28～8.40	7.09～8.30	6.51～8.04

※：表示量に対する含有率 (%)

◇イトラコナゾール錠 50mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 <帯黄白色～黄白色の素錠>	BDH4AF	帯黄白色～ 黄白色の素 錠	帯黄白色～ 黄白色の素 錠	帯黄白色～ 黄白色の素 錠	帯黄白色～ 黄白色の素 錠	帯黄白色～ 黄白色の素 錠
溶出性 (%) n=6 <上段：60分、50%以上 下段：120分、75%以上>	BDH4AF	98.2～99.7 97.7～98.5	93.2～94.9 93.0～95.1	95.5～96.3 95.9～97.6	98.8～100.0 99.5～101.4	97.7～101.2 99.4～101.9
含量 (%) * n=3 <95～105%>	BDH4AF	98.8～99.7	98.4～98.8	97.5～98.9	96.3～97.2	96.0～96.9
(参考値) 硬度 (kg) n=10	BDH4AF	5.75～7.05	4.35～6.55	5.26～6.20	5.95～6.91	4.90～6.53

※：表示量に対する含有率 (%)

◇イトラコナゾール錠 50mg「日医工」 無包装 25℃、曝光 [白色蛍光灯 (1600Lx)、シャーレをラップで覆う]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40 万 Lx・hr	80 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 <帯黄白色～黄白色の素錠>	BDH4AF	帯黄白色～黄白 色の素錠	淡黄白色の素錠	黄白色の素錠	濃黄白色の素錠
溶出性 (%) n=6 <上段：60分、50%以上 下段：120分、75%以上>	BDH4AF	98.2～99.7 97.7～98.5	93.6～96.4 93.4～95.7	91.6～99.8 97.6～99.0	102.1～104.2 103.2～104.8
含量 (%) * n=3 <95～105%>	BDH4AF	98.8～99.7	96.5～97.3	95.2～97.3	95.6～97.9
(参考値) 硬度 (kg) n=10	BDH4AF	5.75～7.05	5.99～7.42	6.07～6.99	5.56～6.82

※：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2006/5/24～2006/10/23

◇イトラコナゾール錠 100mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 ＜帯黄白色～黄白色の素錠＞	BDQ6AA	帯黄白色～ 黄白色の素錠	帯黄白色～ 黄白色の素錠	帯黄白色～ 黄白色の素錠	帯黄白色～ 黄白色の素錠	帯黄白色～ 黄白色の素錠
溶出性 (%) n=6 ＜上段：60分、50%以上 下段：120分、75%以上＞	BDQ6AA	86.2～93.9 85.2～91.9	85.8～92.1 87.6～90.3	83.4～90.1 82.7～87.8	78.8～82.0 71.9～78.9 <sup>※2</sup>	74.7～82.7 78.5～80.0
含量 (%) <sup>※1</sup> n=3 ＜95～105%＞	BDQ6AA	96.4～97.5	96.9～97.7	96.5～97.7	95.9～96.7	95.2～95.7
(参考値) 硬度 (kg) n=10	BDQ6AA	10.23～ 12.21	10.35～ 13.60	10.57～ 13.91	11.60～ 13.65	12.10～ 14.49

※1：表示量に対する含有率 (%)、※2：11/12錠適合のため、規格に適合した。

◇イトラコナゾール錠 100mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 ＜帯黄白色～黄白色の素錠＞	BDQ6AA	帯黄白色～ 黄白色の素錠	帯黄白色～ 黄白色の素錠	帯黄白色～ 黄白色の素錠	帯黄白色～ 黄白色の素錠	帯黄白色～ 黄白色の素錠
溶出性 (%) n=6 ＜上段：60分、50%以上 下段：120分、75%以上＞	BDQ6AA	86.2～93.9 85.2～91.9	85.6～91.9 82.2～88.0	85.0～90.5 84.3～88.6	75.6～79.9 75.2～79.5	76.9～85.2 80.2～85.3
含量 (%) <sup>※</sup> n=3 ＜95～105%＞	BDQ6AA	96.4～97.5	97.6～98.7	97.1～101.6	97.2～97.7	95.5～100.2
(参考値) 硬度 (kg) n=10	BDQ6AA	10.23～ 12.21	9.10～ 10.24	6.75～ 8.42	8.05～ 9.35	8.36～ 9.63

※：表示量に対する含有率 (%)

◇イトラコナゾール錠 100mg「日医工」 無包装 25℃、曝光 [白色蛍光灯 (1600Lx)、シャーレをラップで覆う]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40万 Lx・hr	80万 Lx・hr	120万 Lx・hr
性状 ＜帯黄白色～黄白色の素錠＞	BDQ6AA	帯黄白色～黄白 色の素錠	淡黄白色の素錠	黄白色の素錠	濃黄白色の素錠
溶出性 (%) n=6 ＜上段：60分、50%以上 下段：120分、75%以上＞	BDQ6AA	86.2～93.9 85.2～91.9	81.1～91.7 82.0～87.0	85.2～94.1 86.4～93.7	76.7～82.2 77.5～80.1
含量 (%) <sup>※</sup> n=3 ＜95～105%＞	BDQ6AA	96.4～97.5	97.3～97.6	92.2～96.1	98.3～98.7
(参考値) 硬度 (kg) n=10	BDQ6AA	10.23～12.21	11.72～13.46	10.67～12.85	9.63～11.83

※：表示量に対する含有率 (%)

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当しない

## 9. 溶出性

溶出試験<sup>2)</sup>

### 〈イトラコナゾール錠 50mg 「日医工」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成13年5月31日 医薬審発第786号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

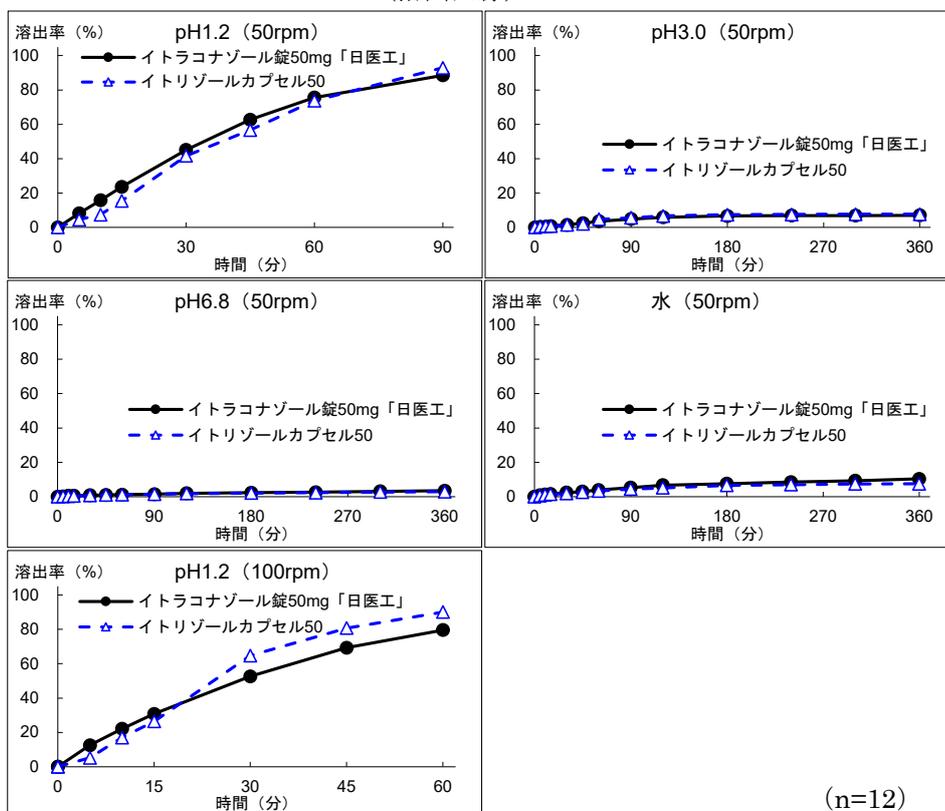
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH1.2)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH3.0 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。
- ・ pH1.2 (100rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤(イトリゾールカプセル 50)と比較した結果、全ての試験液において、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

## 〈イトラコナゾール錠 100mg 「日医工」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成13年5月31日 医薬審発第786号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

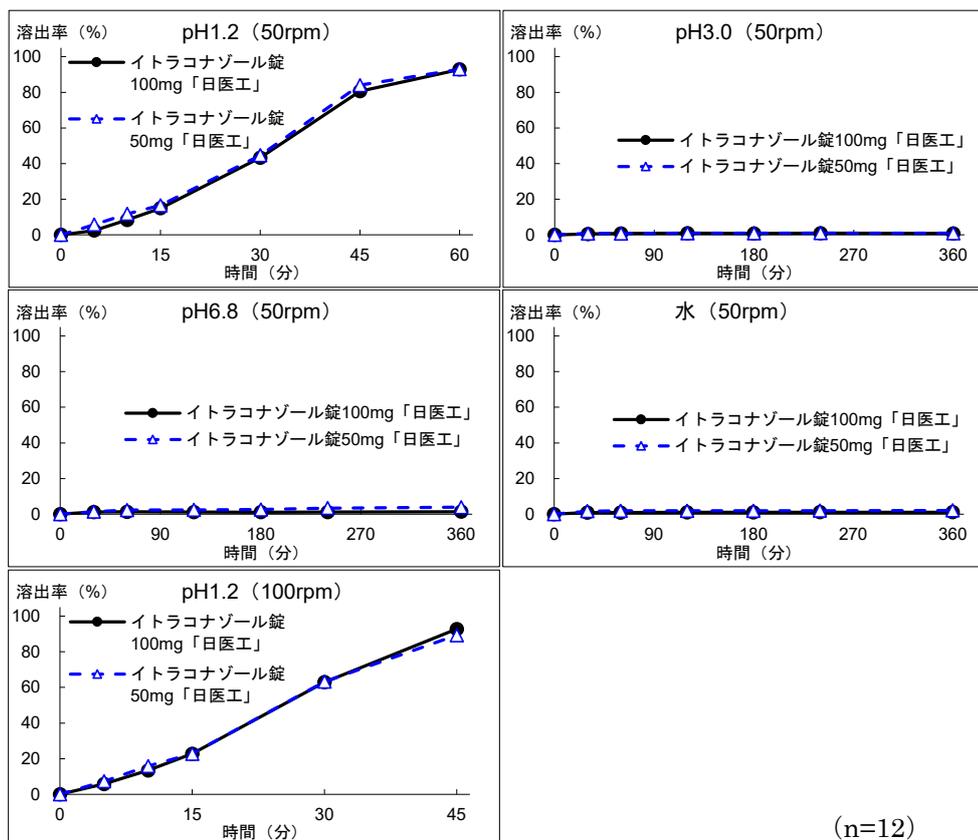
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH1.2)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH3.0 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。
- ・ pH1.2 (100rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤(イトラコナゾール錠 50mg「日医工」と比較した結果、全ての試験液において、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

#### 〈イトラコナゾール錠 50mg 「日医工」〉

56錠 [8錠×7; PTP]

100錠 [10錠×10; PTP]

#### 〈イトラコナゾール錠 100mg 「日医工」〉

28錠 [4錠×7; PTP]

100錠 [10錠×10; PTP]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当記載事項なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 〈適応菌種〉

皮膚糸状菌（トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属）、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属

#### 〈適応症〉

##### ○内臓真菌症（深在性真菌症）

真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎

##### ○深在性皮膚真菌症

スポロトリコーシス、クロモミコーシス

##### ○表在性皮膚真菌症（爪白癬以外）

白癬：体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡

カンジダ症：口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症

癬風、マラセチア毛包炎

##### ○爪白癬

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5.効能又は効果に関連する注意

##### 〈表在性皮膚真菌症（爪白癬以外）〉

5.1 難治性あるいは汎発性の病型に使用すること。

##### 〈爪白癬（パルス療法）〉

5.2 本剤は抗菌薬であるため、新しい爪が伸びてこない限り、一旦変色した爪所見を回復させるものではない。

### 3. 用法及び用量

#### （1）用法及び用量の解説

##### 〈内臓真菌症（深在性真菌症）〉

通常、成人にはイトラコナゾールとして 100～200mg を 1 日 1 回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、イトラコナゾール注射剤からの切り替えの場合、1 回 200mg を 1 日 2 回（1 日用量 400mg）食直後に経口投与する。

##### 〈深在性皮膚真菌症〉

通常、成人にはイトラコナゾールとして 100～200mg を 1 日 1 回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日最高用量は 200mg とする。

##### 〈表在性皮膚真菌症（爪白癬以外）〉

通常、成人にはイトラコナゾールとして 50～100mg を 1 日 1 回食直後に経口投与する。ただし、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対しては、100mg を 1 日 1 回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

ただし、1 日最高用量は 200mg とする。

##### 〈爪白癬（パルス療法）〉

通常、成人にはイトラコナゾールとして 1 回 200mg を 1 日 2 回（1 日量 400mg）食直後に 1 週間経口投与し、その後 3 週間休薬する。これを 1 サイクルとし、3 サイクル繰り返す。なお、必要に応じ適宜減量する。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法及び用量に関連する注意

#### 〈効能共通〉

7.1 本剤はイトリゾール内用液と生物学的に同等ではなく、イトリゾール内用液はバイオアベイラビリティが向上しているため、イトリゾール内用液から本剤への切り替えについては、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがあるので、イトリゾール内用液の添加剤であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害（下痢、軟便等）による異常を認めた場合などを除き、原則として切り替えを行わないこと。

#### 〈爪白癬（パルス療法）〉

7.2 減量時の有効率に関しては、「17.臨床成績」の項を参照のこと。

#### 〈爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎〉

7.3 長期（6ヵ月程度）にわたって投与しても症状の改善が認められない場合には、本剤の投与を中止する。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

##### 〈爪白癬（パルス療法）〉

##### 17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（R051211-CP-JPN-01）

爪白癬患者を対象とし、パルス療法（400mg/日 3 サイクル投与、200mg/日 6 サイクル投与、200mg/日 3 サイクル投与）を行った際の有効率は、それぞれ 84.6%（44/52）、66.7%（34/51）、63.8%（30/47）であった<sup>3)</sup>。

安全性解析集団 185 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 25 例（13.51%）62 件に認められた。その主なものは ALT 増加 9 件（4.86%）、AST 増加、γ-GTP 増加各 8 件（4.32%）、Al-P 増加、LDH 増加各 3 件（1.62%）、腹痛、ビリルビン値増加、鼓腸放屁各 2 件（1.08%）等であった。

#### 特定使用成績調査<sup>4)</sup>

旧マルコ製薬株式会社（現：日医工株式会社）は、イトラコナゾール錠；トラコナ錠 50mg の製造販売承認を 2004 年 2 月 24 日に取得し、2005 年 6 月 23 日に承認事項一部変更の承認を取得した。

承認事項一部変更の承認に際しては、以下の承認条件が付された。

爪白癬に対するパルス療法については、安全性を中心とした市販後調査を実施し、その結果について定期的に規制当局へ報告すること。

更に、トラコナ錠 100mg の製造販売承認を 2006 年 3 月 15 日に取得し、トラコナ錠 100mg も同様の承認条件が付された。

承認条件に基づき、トラコナ錠 50mg 及びトラコナ錠 100mg の爪白癬に対する 400mg/日パルス療法の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を得ることを目的とした特定使用成績調査を実施した（2005 年 6 月 23 日～2008 年 6 月 30 日）。

今回調査で提供された 2555 症例中、141 例（205 件）で副作用が報告され、副作用発現症例率は 5.5% であった。

有効性については、400mg/日パルス療法が 3 サイクル実施され、投与開始前及び投与開始 6 ヶ月後（±1 ヶ月）に観察が実施された 867 症例において集計され、総合臨床効果が治癒、著効、有効な症例を「有効」とした有効率は 79.9%であった。

以上の結果、トラコナ錠 50mg 及びトラコナ錠 100mg の品質及び安全性について、特記すべき問題はないと考えられた。

#### <特定使用成績調査における副作用・感染症自発報告症例>

(2005 年 6 月 23 日～2008 年 6 月 30 日)

調査症例数	2555
副作用の発現症例数	141
副作用の発現件数	205
副作用の発現症例率	5.5%

副作用・感染症の重篤症例の種類（自発報告 5 症例）：

脳梗塞、出血性脳梗塞、顔面浮腫・下肢浮腫・嘔吐、発疹、多形紅斑

#### <総合臨床効果による有効性>

総合臨床効果	症例数 (%)	有効率
治癒	58 ( 6.7%)	693 (79.9%)
著効	352 (40.6%)	
有効	283 (32.6%)	
やや有効	97 (11.2%)	
無効	77 ( 8.9%)	
合計	867	

#### (7) その他

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トリアゾール系抗真菌剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

真菌のチトクローム P450 に特異的に作用して、真菌の細胞膜の主要構成脂質であるエルゴステロールの生合成を阻害する。イトラコナゾールは哺乳類由来のチトクローム P450 には影響が少なかった。<sup>5)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 抗真菌作用

**18.2.1** トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属、カンジダ属、マラセチア属、クリプトコックス属、アスペルギルス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属に対して *in vitro* で強い抗真菌活性を示した<sup>6)・9)</sup>。

**18.2.2** マウス、ラット、モルモットの免疫正常動物及び実験的な免疫不全動物における実験的皮膚真菌症、クリプトコックス症、アスペルギルス症、カンジダ症、スポロトリコーシスに対して高い有効性を示した<sup>10)・12)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 16.1.1 単回投与

健康成人にイトラコナゾール 50~200mg を経口投与したとき、速やかに吸収され、血漿中未変化体濃度は投与後約 4~5 時間で最高値に達し、その後二相性で消失し、 $\beta$  相の消失半減期は約 14~28 時間であった。主活性代謝物ヒドロキシイトラコナゾールの血漿中濃度は投与後約 4~6 時間で最高値に達した後、約 10~21 時間の消失半減期で消失した<sup>13)</sup>。

健康成人 (n=5) に単回投与したときの薬物動態パラメータ

(平均値 $\pm$ S.D.)

用量 (mg)	対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
50	未変化体	37.0 $\pm$ 14.9	4.4 $\pm$ 0.9	456 $\pm$ 184	13.8 $\pm$ 7.0
	主活性代謝物	146.2 $\pm$ 43.8	4.4 $\pm$ 0.9	1,819 $\pm$ 612	21.3 $\pm$ 36.0
100	未変化体	132.2 $\pm$ 80.7	4.8 $\pm$ 1.8	2,221 $\pm$ 1,141	24.9 $\pm$ 7.7
	主活性代謝物	267.4 $\pm$ 71.4	6.0 $\pm$ 1.4	6,772 $\pm$ 3,221	17.4 $\pm$ 11.2
200	未変化体	215.6 $\pm$ 58.1	4.4 $\pm$ 0.9	4,142 $\pm$ 1,272	27.9 $\pm$ 9.9
	主活性代謝物	678.6 $\pm$ 62.4	5.2 $\pm$ 1.8	15,028 $\pm$ 2,524	9.5 $\pm$ 2.1

##### 16.1.2 反復投与

健康成人にイトラコナゾール 1 回 200mg を 1 日 2 回、15 日間反復経口投与したときの血漿中未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールのトラフ時の濃度は徐々に上昇し、投与 13 日目にはほぼ定常状態に達した。t<sub>1/2</sub> は 31.0 時間及び 22.2 時間であった<sup>14)</sup>。

##### 16.1.3 生物学的同等性試験

#### 〈イトラコナゾール錠 50mg 「日医工」〉

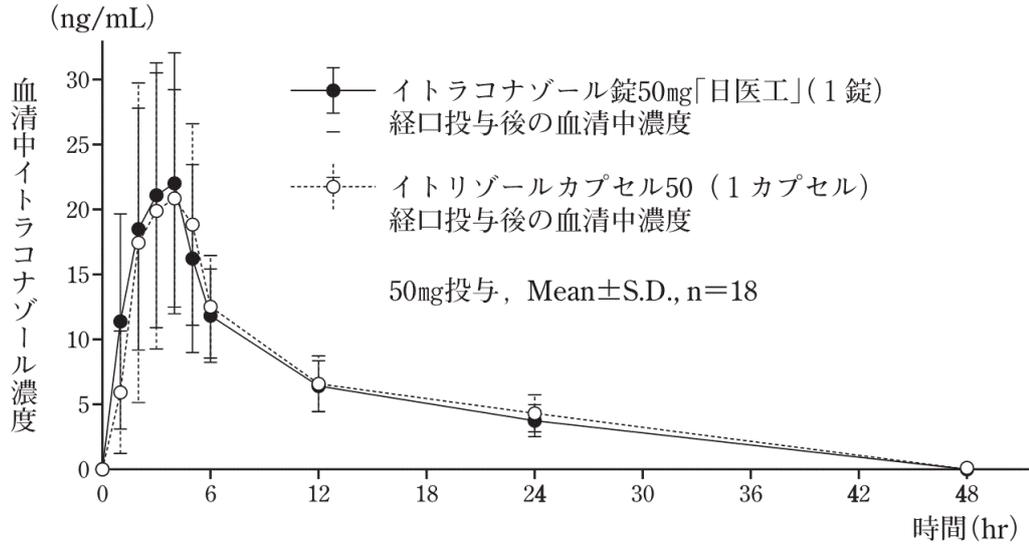
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号)

イトラコナゾール錠 50mg 「日医工」 1 錠及びイトリゾールカプセル 50 1 カプセル (イトラコナゾールとして 50mg) を、クロスオーバー法によりそれぞれ健康成人男子に絶食単回経口投与して血清中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C<sub>max</sub>) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.8) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>15)</sup>。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-48</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
イトラコナゾール錠 50mg 「日医工」	255.63 $\pm$ 70.63	25.63 $\pm$ 9.42	3.1 $\pm$ 0.8	10.678 $\pm$ 2.926
イトリゾール カプセル 50	263.48 $\pm$ 67.80	26.27 $\pm$ 9.80	3.5 $\pm$ 1.2	10.991 $\pm$ 3.457

(50mg 投与, Mean $\pm$ S.D., n=18)



血清中薬物濃度推移

血清中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

#### 〈イトラコナゾール錠 100mg 「日医工」〉

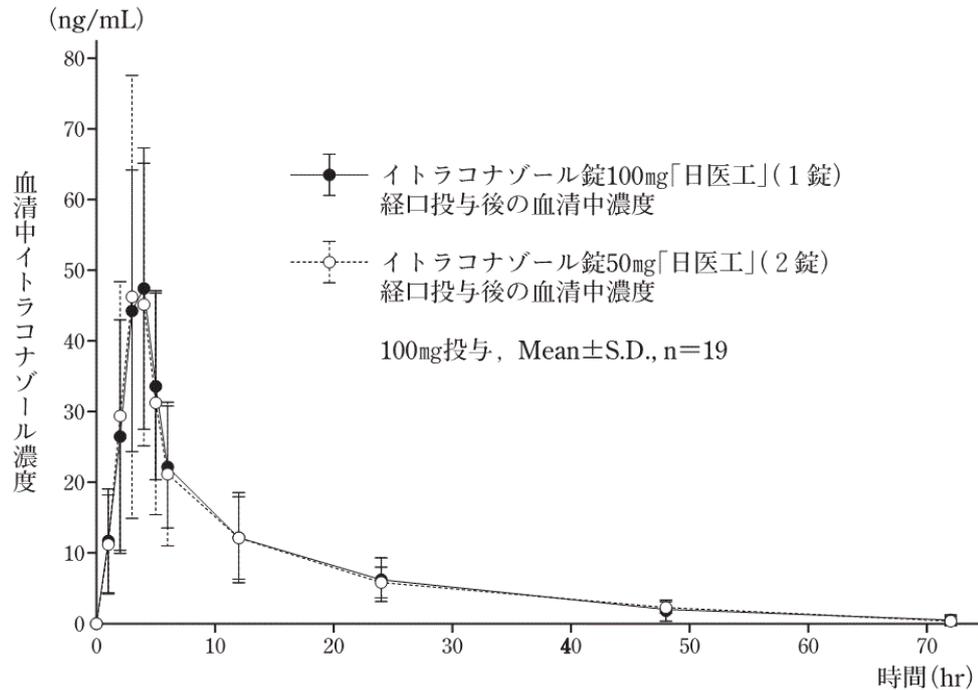
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）

イトラコナゾール錠 100mg 「日医工」1錠及びイトラコナゾール錠 50mg 「日医工」2錠（イトラコナゾールとして 100mg）を、クロスオーバー法によりそれぞれ健康成人男子に絶食単回経口投与して血清中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>16)</sup>。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-72</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
イトラコナゾール錠 100mg 「日医工」	516.81±218.74	53.55±20.86	3.4±0.8	15.08±6.04
イトラコナゾール錠 50mg 「日医工」×2	509.84±199.98	53.40±29.07	3.5±0.6	16.61±5.86

(100mg 投与, Mean±S.D., n=19)



血清中薬物濃度推移

血清中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

**(3) 中毒域**

該当資料なし

**(4) 食事・併用薬の影響**

(「VII. 4. 吸収」、「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

**2. 薬物速度論的パラメータ**

**(1) 解析方法**

該当資料なし

**(2) 吸収速度定数**

該当資料なし

**(3) 消失速度定数**

該当資料なし

**(4) クリアランス**

該当資料なし

**(5) 分布容積**

該当資料なし

**(6) その他**

該当資料なし

**3. 母集団 (ポピュレーション) 解析**

**(1) 解析方法**

該当資料なし

## (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

### 16.2.1 食事による影響

イトラコナゾールを空腹時に投与したとき、食直後投与時の最高血漿中濃度の約 40%であり、ヒドロキシイトラコナゾールも同様の傾向が認められ、食直後投与によってイトラコナゾールの生物学的利用率が向上した<sup>13)</sup>。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

### (3) 乳汁への移行性

健康女性のデータでは、授乳婦にイトラコナゾール 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与したとき、乳汁中に未変化体が検出された<sup>17)</sup>。

(「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

#### 16.3.1 体組織への分布

イトラコナゾール経口投与後の肺、腎、肝、皮膚等の組織内未変化体濃度は血漿中濃度よりも高かった。また、皮膚組織内未変化体濃度は、最終投与後 1 週間は治療濃度域であった<sup>18)</sup>。(外国人データ)

### (6) 血漿蛋白結合率

99.8% (*in vitro*、平衡透析法)<sup>19)</sup>

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトにイトラコナゾールを経口投与したとき、肝臓で主に代謝され、主な代謝物はヒドロキシイトラコナゾールである<sup>20)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

代謝酵素 (チトクローム P450) の分子種 : CYP3A4<sup>20)</sup>、<sup>21)</sup>

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果 : あり<sup>20)</sup>

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物の活性の有無 : ヒドロキシイトラコナゾール (主活性代謝物) は、未変化体と比較してほぼ同等の抗真菌活性を示す<sup>22)</sup>。

## 7. 排泄

健康成人に <sup>3</sup>H-イトラコナゾール 100mg 経口投与したとき、投与 7 日間以内に放射活性の 54.1%が糞中に、35.2%が尿中に排泄された<sup>18)</sup>。

**8. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

**9. 透析等による除去率**

(「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照)

**10. 特定の背景を有する患者**

該当資料なし

**11. その他**

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

**2.1** 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、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル、ニソルジピン、エルゴタミン・カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、ブロナンセリン、シルденаフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、スポレキサント、イブルチニブ、チカグレロル、ロミタピド、イブラジン、ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期）、ルラシドン塩酸塩、アナモレリン塩酸塩、フィネレノン、イサブコナゾニウム硫酸塩、アリスキレン、ダビガトラン、リバーロキサバン、リオシグアトを投与中の患者 [10.1 参照]

**2.2** 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者 [9.2.1、9.3.2、10.2 参照]

**2.3** 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 [8.1、9.1.1 参照]

**2.4** 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者  
[8.1、9.3.1 参照]

**2.5** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

2.3 本剤の使用により過敏症を引き起こしたことのある患者では本剤の投与により再び過敏症を発現する可能性が考えられることから、外国での添付文書に基づいて、本剤の成分に対し過敏な患者に対しては投与を行わないよう禁忌とした。

2.4 本剤は肝代謝型薬剤であり、臨床試験において肝機能検査値異常の出現が認められたことから、重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者は禁忌とし、肝障害のある患者には注意喚起している。外国において本剤を肝硬変患者に投与したところ、薬物パラメータ（ $C_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 等）に変化が認められた報告がある。

2.5 ラットの器官形成期投与試験で、本剤 160mg/kg（経口）で死亡数の増加、生存児数の減少及び無頭蓋症、脳ヘルニア、舌突出等の催奇形性が報告されている<sup>23)</sup>こと、及び妊娠期間中の投与に関する十分な臨床成績がないことから禁忌とした。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

**8.1** 本剤の投与に際しては、肝疾患の既往歴、薬物過敏症、アレルギー既往歴等について十分な問診を行い、これらの現症又は既往歴のある患者については、投与中止又は慎重投与について考慮すること。[2.3、2.4、9.1.1、9.3.1、9.3.3 参照]

**8.2** 肝障害、胆汁うっ滞、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。[11.1.2 参照]

**8.3** 本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。[10.2 参照]

**8.4** 低カリウム血症があらわれることがあるので、定期的に血中電解質検査を行うこと。[11.1.6、11.1.7 参照]

#### 〈内臓真菌症（深在性真菌症）〉

**8.5** イトラコナゾール注射剤から本剤 400mg/日長期継続投与へ切り替えた場合、高い血中濃度が持続するので、投与期間中には、血液検査等を定期的に行うことが望ましい。

#### 〈爪白癬（パルス療法）〉

**8.6** 本剤は投与終了後も爪甲中に長期間貯留することから、効果判定は爪の伸長期間を考慮して行うこと。

(解説)

**8.2** 本剤の投与により肝機能検査値異常が認められることがあるので、1 ヶ月以上の投与となる症例に対しては、おおむね1 ヶ月に1回の肝機能検査を行う。

**8.3** 国内において、ワルファリンとミコナゾールによる重篤な出血関連の副作用が集積され、各々が併用禁忌に指定された。ミコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤である本剤においては、ワルファリンとの相互作用を併用注意に記載していたが、ワルファリンの作用増強が認められた事例が報告されたことから、注意喚起をしている。

**8.4** 低カリウム血症の重篤副作用報告が集積されたことに基づき、「その他の副作用」から「重大な副作用」の項に変更した。カリウム値の低下が認められた場合には、速やかに心電図検査を実施し、適切な処置を行うこと。

**8.5** 本剤の有効成分であるイトラコナゾールは肝代謝型の薬剤であり、本剤の投与により肝機能検査値異常が認められることがある。また、イトラコナゾール注射剤の添加物である HP-β-CD は、ラット及びイヌを用いた3 ヶ月静脈内投与試験において、腎臓より高張浸透圧溶液が排泄されることに起因する浸透圧性腎症を引き起こすことが明らかになっている。したがって、血液検査等を行い、副作用の発現等患者の状態を十分観察すること。

**8.6** 臨床試験の結果より、本剤の効果は概ね6 ヶ月間の投与により判断が可能であると考えられる。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

**9.1.1 薬物過敏症の既往歴、アレルギー既往歴のある患者（ただし、本剤に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）**

[2.3、8.1 参照]

#### 9.1.2 うっ血性心不全又はその既往歴のある患者

うっ血性心不全の悪化又は再発を来すおそれがある。虚血性心疾患、基礎心疾患（弁膜症等）、慢性閉塞性肺疾患、腎不全、その他の浮腫性疾患等うっ血性心不全を起こすおそれのある患者に対して本剤を投与する場合には、その危険性について十分に説明するとともに、下肢浮腫、呼吸困難等の異常が認められた場合には直ちに受診するよう患者を指導すること。[11.1.1 参照]

(解説)

薬物に過敏な患者及び主に薬物によるアレルギー既往歴を持つ患者では薬剤投与により過敏症を引き起こす可能性があるため注意喚起している。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。[2.2、10.2 参照]

#### 9.2.2 腎機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

本剤及び代謝物等の排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。

(解説)

9.2.2 本剤は腎障害患者でも特に用量調節の必要がない<sup>24)</sup>とされているが、全身状態が悪化している場合には、薬物の排泄等に影響する可能性があるため、注意喚起している。

腎障害を有する患者への投与例は 37 例であり、3 例に副作用が認められた。発現した副作用は、BUN 上昇 1 件、ALP 上昇 1 件、 $\gamma$ -GTP 上昇 1 件、胸やけ 1 件であった。

腎障害を合併している患者と合併していない患者の副作用発現率は、それぞれ 8.1% (3/37 例)、6.7% (278/4,148 例) であり、両群間で有意差は認められなかった。

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者

投与しないこと。不可逆的な肝障害におちいるおそれがある。[2.4、8.1 参照]

#### 9.3.2 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。[2.2、10.2 参照]

#### 9.3.3 肝機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者又は重篤な肝疾患のある患者を除く）

肝障害を悪化させるおそれがある。[8.1、11.1.2 参照]

(解説)

9.3.2、9.3.3 本剤は肝代謝型の薬剤であるため、肝障害を悪化させたり、肝機能の低下している患者では本剤の作用が増強する可能性があるため、注意喚起している。

肝障害を有する患者への投与例は 58 例であり、6 例に副作用が認められた。発現した副作用は、肝機能異常 3 件、白血球減少 (症) 2 件、血小板減少 (症) 2 件、嘔気 1 件、下痢 1 件であった。肝障害を合併している患者と合併していない患者の副作用発現率は、それぞれ 10.3% (6/58 例)、6.7% (275/4,127 例) であり、両群間で有意差は認められなかった。

## (4) 生殖能を有する者

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験 (ラット<sup>25)</sup>、マウス) で催奇形性が報告されている。[2.5 参照]

(解説)

動物実験 (ラット<sup>25)</sup>、マウス) で胎芽毒性及び催奇形性が認められているため、妊婦には禁忌となっている。

[報告 (海外)]

外国で実施されたイトラコナゾール妊娠初期投与例における出産及び奇形の発生状況を調査した、プロスペクティブコホートスタディの報告によれば、奇形発生率はイトラコナゾール投与群

(n=198) で 3.2%、コントロール群 (n=198) で 4.8%であり、奇形発生の相対危険度は 0.67 [95% 信頼区間 : 0.23~1.95] であった。流産、死産の発生はイトラコナゾール投与群の方がコントロール群と比較して高く、相対危険度は 1.75 [95%信頼区間 : 1.47~2.09] であった<sup>26)</sup>。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで母乳中へ移行することが報告されている<sup>17)</sup>。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

重症な感染症例で治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。承認時までの臨床試験（効能・効果追加承認時を含む）及び再審査期間内に得られた小児に対する使用例数は 65 症例（1 歳以上 7 歳未満 22 例、7 歳以上 15 歳未満 43 例）であり、副作用は 4 例に下痢、低カリウム血症、AST、LDH、カリウムの上昇が認められた。

（解説）

承認時までの臨床試験及び再審査期間内で 65 症例の小児に対する使用経験が得られたが、安全性が確立したものではない。現在のところ小児に適応を持つ全身性抗真菌剤はないため、白血病等の生死にかかわる基礎疾患を有する小児症例に対し、本剤の使用も予測されることから、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

消化器症状等副作用があらわれた場合は減量又は休薬するなど慎重に投与すること。高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすい。

（解説）

国内の臨床試験での副作用発現率及び臨床検査項目別異常値発現率では、高齢者において特に高い傾向は認められなかった。一方、外国で高齢者での単回投与及び反復投与後の薬物動態が検討され、若年者とほぼ一致した成績だったが、反復投与後の消失半減期がやや延長する傾向がみられたとの報告がある。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は、主に肝チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) によって代謝される。また、本剤は、CYP3A4 及び P 糖蛋白に対して阻害作用を示す。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではなく、下表における併用薬剤は包括的なものではない。そのため、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、併用薬剤の添付文書情報（代謝経路、相互作用経路、潜在的リスク及び併用時の具体的な対処方法等）を確認するとともに患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。また、本剤投与終了後の血漿中薬物濃度は、本剤の投与量及び投与期間に応じて徐々に低下するため、本剤によって代謝が影響される薬剤の投与開始に際しては患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。なお、パルス療法中の患者において休薬期間中に新たに他の薬剤を併用する場合にも、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド オーラップ キニジン <sup>27)</sup> 、 <sup>28)</sup> ベプリジル <sup>29)</sup> ベプリコール [2.1 参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現する可能性がある。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
トリアゾラム <sup>30)</sup> ハルシオン [2.1 参照]	トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。	
シンバスタチン <sup>31)</sup> リポバス [2.1 参照]	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症があらわれやすくなる。	
アゼルニジピン カルブロック アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル レザルタス配合錠 ニソルジピン <sup>32)</sup> [2.1 参照]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	
エルゴタミン・カフェイン・イソプロピルアンチピリン クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミン エルゴメトリン メチルエルゴメトリン パルタン M [2.1 参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の副作用が発現するおそれがある。	
バルデナフィル レビトラ [2.1 参照]	バルデナフィルの AUC が増加し C <sub>max</sub> が上昇するとの報告がある。	
エプレレノン <sup>33)</sup> セララ [2.1 参照]	エプレレノンの血中濃度を上昇させるおそれがある。	
ブロナンセリン ロナセン [2.1 参照]	ブロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
シルデナフィル <sup>34)</sup> レバチオ [2.1 参照]	シルデナフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（シルデナフィルとリトナビルの併用により、シルデナフィルの C <sub>max</sub> 及び AUC がそれぞれ 3.9 倍及び 10.5 倍に増加したとの報告がある）。	
タダラフィル アドシルカ [2.1 参照]	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルの AUC 及び C <sub>max</sub> がそれぞれ 312% 及び 22% 増加したとの報告がある）。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
スボレキサント ベルソムラ [2.1 参照]	スボレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イブルチニブ イムブルピカ [2.1 参照]	イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	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。
チカグレロル ブリリント [2.1 参照]	チカグレロルの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある。	
ロミタピド ジャクスタピッド [2.1 参照]	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
イバブラジン コラン [2.1 参照]	イバブラジンの血中濃度が上昇し、過度の徐脈があらわれることがある。	
ベネトクラクス(再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期) ベネクレクタ [2.1 参照]	ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強する可能性がある。	
ルラシドン塩酸塩 ラツェダ [2.1 参照]	ルラシドン塩酸塩の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アナモレリン塩酸塩 エドルミズ [2.1 参照]	アナモレリン塩酸塩の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。	
フィネレノン ケレンディア [2.1 参照]	フィネレノンの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
イサブコナゾニウム硫酸塩 クレセンバ [2.1 参照]	イサブコナゾールの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アリスキレン <sup>35)</sup> ラジレス [2.1 参照]	イトラコナゾールカプセルの併用投与(空腹時)により、アリスキレンの C <sub>max</sub> 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。	
ダビガトラン プラザキサ [2.1 参照]	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大することがある。	本剤の P 糖蛋白阻害作用により、ダビガトランの排泄が阻害されると考えられる。
リバーロキサバン イグザレルト [2.1 参照]	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある(リバーロキサバンとケトコナゾールの併用により、リバーロキサバンの AUC 及び C <sub>max</sub> 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。
リオシグアト アデムパス [2.1 参照]	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある(リオシグアトとケトコナゾールの併用により、リオシグアトの AUC 及び C <sub>max</sub> がそれぞれ 150%及び 46% 増加し、また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下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、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。

(解説)

◇ピモジド

[報告 (海外、*in vitro*)]<sup>36)</sup>

海外において *in vitro* でケトコナゾール\*により、ピモジドの代謝が 88%阻害されたという報告がある。このことから、イトラコナゾールとの併用でも、イトラコナゾールがピモジドの代謝を阻害し、QT 延長等のピモジドの副作用を増強する可能性があるため、併用禁忌とした。

※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤で CYP3A4 に対し阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

◇キニジン

イトラコナゾールと hydroquinidine との併用により副作用の発現が報告されている。また、イトラコナゾールとキニジンの併用によりキニジンの血中濃度上昇が報告されている。これらのことから、イトラコナゾールがキニジンの代謝を阻害し、キニジンの副作用を増強する可能性がある。

[報告 1 (海外)]<sup>27)</sup>

80 歳、外国人男性 疾患：骨髄異形成症候群発作性心房細動のため hydroquinidine (500mg/日) を長期服用していた。アスペルギルス症と判断され、イトラコナゾール (400mg/日) の投与を開始した。4 日後に眩暈、歩行困難、上肢振戦、失神発作などが発現し、神経学的検査でロンベルグ病、心電図所見から QT 延長を認めた。キニジン中止 48 時間後、自覚症状の消失、QT の短縮を認めた。キニジンはアミオダロンに変更した。

[報告 2 (海外)]<sup>28)</sup>

外国人健康成人 9 例を 2 群に分け、イトラコナゾール (200mg/日) 又はプラセボを 1 日 1 回、4 日間投与し、4 日目に硫酸キニジン (100mg) の単回経口投与を行った。イトラコナゾール投与群においてキニジンの Cmax 及び AUC は平均して 1.6 倍 ( $p < 0.05$ ) と 2.4 倍 ( $p < 0.01$ ) に上昇し、キニジンの  $t_{1/2}$  は 1.6 倍 ( $p < 0.001$ ) に延長、3-ヒドロキシキニジン/キニジン比 AUC は 1/5 ( $p < 0.001$ ) に減少した。キニジンの腎クリアランスは 50%低下 ( $p < 0.001$ ) した。また、両群ともに QTc 間隔はキニジン濃度と相関関係を示した。

◇ベプリジル

海外におけるヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、ベプリジルの代謝には CYP3A4 が関与していることが報告されている<sup>29)</sup>。イトラコナゾールがベプリジルの代謝を阻害し、QT 延長等のベプリジルの副作用を増強する可能性があるため、併用禁忌とした。

◇トリアゾラム

イトラコナゾールとトリアゾラムの併用により、トリアゾラムの血中濃度が上昇し、鎮静及び睡眠効果の増強が認められた。

[報告 (海外)]<sup>30)</sup>

外国人健康成人 9 例において、イトラコナゾール (200mg) とトリアゾラム (0.25mg) を併用した場合、トリアゾラムの AUC は約 27 倍、Cmax は約 3 倍に上昇し、 $t_{1/2}$  は約 7 倍に延長した。また、精神運動機能試験では有意な鎮静及び睡眠効果の増強が認められた。

◇シンバスタチン

イトラコナゾールとシンバスタチンの併用により、横紋筋融解症発現の報告及びシンバスタチンの血中濃度上昇の報告がある。

[報告 1 (海外)]<sup>31)</sup>

74 歳、外国人男性 疾患：高血圧症、高脂血症 (Type II-a)

シンバスタチン (40mg/日) を服用していた患者に、足爪白癬を認めたためイトラコナゾール (200mg/日) を投与したところ、約 3 週間後に四肢及び頸部疼痛が発現し褐色尿が認められた。尿検査においてミオグロビン値が 222ng/mL であったため、横紋筋融解症と診断された。すべての薬剤の投与を中止し、大量の水を飲ませ安静にし、降圧剤をジルチアゼムに変更した。36 時間後

にすべての検査値は正常化した。

[報告 2 (海外)]<sup>37)</sup>

外国人健康成人 10 例において、イトラコナゾール (200mg/日) 又はプラセボを 4 日間経口投与し、4 日目にシンバスタチン (40mg) を経口投与した。その結果、イトラコナゾールとの併用により、シンバスタチンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0~∞</sub> は 10 倍以上上昇した。また、総シンバスタチン酸の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0~∞</sub> は各々 17 倍、19 倍上昇した。

◇アゼルニジピン

イトラコナゾールとアゼルニジピンの併用により、アゼルニジピンの血中濃度上昇が報告されている。

[報告]<sup>38)</sup>

健康成人男子 8 例において、アゼルニジピン (8mg) とイトラコナゾール (50mg) を併用投与したところ、血漿中アゼルニジピンの C<sub>max</sub> 及び AUC は、単独投与時と比較してそれぞれ 1.6 倍、2.8 倍に増加した。

◇ニソルジピン

ケトコナゾール<sup>\*</sup>との併用によりニソルジピンの血中濃度上昇、心拍数の増加及び血圧低下が報告されている。

[報告 (外国人)]<sup>32)</sup>

外国人健康成人男子 7 例において、ケトコナゾール<sup>\*</sup> (200mg) とニソルジピン (5mg) を併用投与したところ、ニソルジピンの AUC は 24 倍、C<sub>max</sub> は 11 倍に上昇し、心拍数の増加及び血圧低下が認められた。

※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤で CYP3A4 に対し阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

◇エルゴタミン

エルゴタミンは CYP3A4 で代謝されるため、イトラコナゾールがその代謝を阻害する可能性をふまえて併用禁忌とした。

◇ジヒドロエルゴタミン

ジヒドロエルゴタミンは CYP3A4 で代謝されるため、イトラコナゾールがその代謝を阻害する可能性をふまえて併用禁忌とした。

◇エルゴメトリン

エルゴメトリンは CYP3A4 で代謝されるため、イトラコナゾールがその代謝を阻害する可能性をふまえて併用禁忌とした。

◇メチルエルゴメトリン

メチルエルゴメトリンは CYP3A4 で代謝されるため、イトラコナゾールがその代謝を阻害する可能性をふまえて併用禁忌とした。

◇バルデナフィル

ケトコナゾール<sup>\*</sup>との併用によりバルデナフィルの血中濃度上昇が報告されている。

[報告]

外国人健康成人男子 12 例に対し、ケトコナゾール<sup>\*</sup> (200mg) を経口にて 1 日 1 回反復投与時にバルデナフィル (5mg) を空腹時単回投与した場合、バルデナフィルの AUC<sub>norm</sub> 及び C<sub>max, norm</sub> が単独投与時と比較してそれぞれ 10 倍及び 4 倍に増加した。t<sub>1/2</sub> の延長は認められなかった。

※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤で CYP3A4 に対し阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

◇エプレレノン

ケトコナゾール<sup>※</sup>との併用によりエプレレノンの AUC<sub>0~∞</sub>及び C<sub>max</sub> の有意な増加が報告されている<sup>33)</sup>。

※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤で CYP3A4 に対し阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

◇ブロナンセリン

ケトコナゾール<sup>※</sup>との併用によりブロナンセリンの AUC、C<sub>max</sub> の増加が報告されている。

※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤で CYP3A4 に対し阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

◇シルデナフィル（レバチオ）

シルデナフィルとリトナビルとの併用によりシルデナフィルの C<sub>max</sub> 及び AUC がそれぞれ 3.9 倍及び 10.5 倍に増加したとの報告がある<sup>34)</sup>。

◇タダラフィル（アドシルカ）

ケトコナゾール<sup>※</sup>（400mg/日：経口）との併用により、タダラフィル（20mg）の AUC 及び C<sub>max</sub> が 312%及び 22%増加するとの他社社内データがある。

※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤で CYP3A4 に対し阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

◇スボレキサント（ベルソムラ）

スボレキサントの作用を著しく増強させる可能性をふまえ、併用禁忌とした。

◇イブルチニブ

イブルチニブは CYP3A4 で代謝され、本剤との併用によりイブルチニブの血中濃度が上昇し副作用が発現する可能性をふまえ、併用禁忌とした。

◇チカグレロル（ブリリンタ）

チカグレロルは CYP3A4 で代謝され、本剤との併用によりチカグレロルの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大する可能性をふまえ、併用禁忌とした。

◇アリスキレン（ラジレス）

イトラコナゾールカプセルとの併用（空腹時）により、アリスキレンの C<sub>max</sub> 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<sup>35)</sup>。

◇ダビガトラン（プラザキサ）

*In vitro* 試験において、イトラコナゾールが P-糖蛋白を介するダビガトランの輸送を強く阻害することが報告されており、併用により、ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがあるとの他社社内データがある。

◇リバーロキサバン（イグザレルト）

本剤の CYP3A4 に対する阻害作用又は P 糖蛋白阻害作用により、リバーロキサバンの血中濃度が上昇して抗凝固作用が増強し、出血の危険性が增大する可能性をふまえて併用禁忌とした。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アトルバスタチン <sup>39)</sup>	アトルバスタチンの血中濃度を上昇させることがあり、横紋筋融解症があらわれやすくなる。必要に応じてアトルバスタチンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン <sup>40)</sup> ビンブラスチン等	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあり、ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。	
メチルプレドニゾロン <sup>41)</sup> デキサメタゾン <sup>42)</sup> ブデソニド <sup>43)</sup>	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあり、これらの薬剤の副作用が増強されることがある。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。	
コルヒチン [2.2、9.2.1、9.3.2 参照]	コルヒチンの血中濃度を上昇させることがあり、コルヒチンの作用が増強されることがある。必要に応じてコルヒチンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	
ジソピラミド	ジソピラミドの血中濃度上昇により、QT 延長が発現する可能性がある。必要に応じてジソピラミドの投与量を減量するなど用量に注意すること。	
ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム <sup>44)</sup> プロチゾラム アルプラゾラム <sup>45)</sup>	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。	
抗精神病薬 ハロペリドール アリピプラゾール <sup>46)</sup> ペロスピロン <sup>47)</sup> クエチアピン	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤とアリピプラゾールの併用により、アリピプラゾールの C<sub>max</sub>、AUC、t<sub>1/2</sub> がそれぞれ 19.4%、48.0%、18.6%増加したとの報告がある。</li> <li>・本剤とペロスピロンの併用により、ペロスピロンの C<sub>max</sub> 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。</li> </ul>	
免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス水和物		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル水和物 <sup>48)</sup> エベロリム テムシロリムス ゲフィチニブ ダサチニブ エルロチニブ ラパチニブ ボルテゾミブ イマチニブ スニチニブ ボスチニブ カバジタキセル セリチニブ クリゾチニブ シロリムス (錠) パノビノスタット ポナチニブ ルキシロチニブ アパルタミド トレチノイン (カプセル) ペミガチニブ エヌトレクチニブ	<ul style="list-style-type: none"> <li>・クリゾチニブ反復投与時に本剤を併用投与したとき、クリゾチニブの定常状態におけるAUC<sub>tau</sub>及びC<sub>max</sub>は単独投与と比べそれぞれ57%及び33%増加した。</li> </ul>	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。
オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル オキシコドン <sup>49)</sup> メサドン	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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)。</li> </ul>	
ブプレノルフィン セレギリン <sup>50)</sup> ガランタミン 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 イミダフェナシン <sup>51)</sup> 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 ダルナビル マラビロク オキシブチニン ドンペリドン シロドシン キニーネ ゾピクロン グアンファシン ジエノゲスト	<ul style="list-style-type: none"> <li>・トルバプタンとの併用が避けられない場合は、トルバプタンの減量あるいは、低用量から開始するなど用量に注意すること。</li> <li>・本剤とイミダフェナシンの併用により、イミダフェナシンのC<sub>max</sub>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。</li> </ul>	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シルденаフィ ル バイアグラ	シルденаフィ ルとエリスロマイ シンの併用により シルденаフィ ルのC <sub>max</sub> 、AUC の増加が認めら れたとの報告が ある。必要に応 じてシルデナフ ィルの投与量を 減量するなど用 量に注意すること。	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。
タダラフィ ル シアリス ザルティア	タダラフィ ルの血中濃度を 上昇させるおそ れがある（タダ ラフィ ルとケトコナゾ ールの併用によ り、タダラフィ ルの AUC 及び C <sub>max</sub> がそれぞ れ 312%及び 2 2%増加したと の報告がある）。 必要に応じて タダラフィ ルの投与量を減 量するなど用量 に注意すること。	
ワルファリン <sup>52)</sup> [8.3 参照]	ワルファリン の作用が増強し 、著しい INR 上昇があらわれ ることがある。 必要に応じて ワルファリンの 投与量を減量す るなど用量に注 意すること。	
アキシチニ ブ	アキシチニ ブの血中濃度が 上昇し、副作用 の発現頻度及び 重症度が増加す るおそれがある 。やむを得ず併 用する際にはア キシチニブの減 量を考慮すると ともに、患者の 状態を慎重に観 察し、副作用発 現に十分注意す ること。	
フェソテロジ ン	活性代謝物 5-HMT の血漿中濃度の 上昇に伴い効果 や副作用の増強 が予想される。 必要に応じて フェソテロジン の投与量を減量 するなど用量に 注意すること。	
ボセンタン	ボセンタンの 血中濃度が上昇 し、ボセンタン の副作用が発現 しやすくなるお それがある。必 要に応じてボセ ンタンの投与量 を減量するなど 用量に注意す ること。	
アルテメテル ・ルメファン トリン	アルテメテル 及びルメファン トリンの血中濃 度が上昇し、QT 延長が起こるお それがある。必 要に応じてアル テメテル・ルメ ファントリンの 投与量を減量す るなど用量に注 意すること。	
デソゲストレ ル・エチニル エストラジ オール	これらの薬剤 の血中濃度を上 昇させることが ある。必要に応 じてデソゲスト レル・エチニル エストラジオー ルの投与量を減 量するなど用量 に注意すること。	
ベネトクラク ス（再発又は難 治性の慢性リン パ性白血病（小 リンパ球性リン パ腫を含む）の 維持投与期、急 性骨髄性白血病）	ベネトクラク スの血中濃度が 上昇し、副作用 が増強する可能 性があるので、 ベネトクラクス を減量するとと もに患者の状態 を慎重に観察す ること。	
ジヒドロピリ ジ系 Ca 拮抗 剤 ニフェジピン <sup>53)</sup> ニルバジピン フェロジピン <sup>54)</sup> 等 ベラパミル <sup>55)</sup>	これらの薬剤 の血中濃度を上 昇させることが ある。また、心 機能が低下する 可能性がある。 必要に応じて これらの薬剤の 投与量を減量す るなど用量に注 意すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。必要に応じてイリノテカンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	本剤の CYP3A4 阻害作用により、イリノテカンの活性代謝物の無毒化が阻害されると考えられる。
バルベナジン	バルベナジン及び活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。バルベナジンの作用が増強することで副作用があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。本剤を併用する場合にはバルベナジンの増量はしないこと。	本剤の CYP3A 阻害作用により、バルベナジン及び活性代謝物の代謝が阻害されると考えられる。
ニロチニブ	ニロチニブの血中濃度が上昇し、QT 延長があらわれることがある。必要に応じてニロチニブの投与量を減量するなど用量に注意すること。	本剤の CYP3A4 及び P 糖蛋白阻害作用により、ニロチニブの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
アピキサバン	アピキサバンの血中濃度を上昇させることがある。必要に応じてアピキサバンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	本剤の CYP3A4 及び P 糖蛋白阻害作用により、アピキサバンの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
エドキサバン	エドキサバンの血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがある。必要に応じてエドキサバンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	本剤の P 糖蛋白阻害作用により、エドキサバンのバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる。
ジゴキシン <sup>56)</sup> ブスルファン <sup>57)</sup>	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。 本剤とブスルファンの併用により、ブスルファンのクリアランスが 20%減少したとの報告がある。 必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。	機序不明
ロペラミド	ロペラミドの血中濃度が上昇することがある。必要に応じてロペラミドの投与量を減量するなど用量に注意すること。	本剤の CYP3A4 及び P 糖蛋白阻害作用により、ロペラミドの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
クラリスロマイシン <sup>58)</sup> リトナビル ホスアンブレナビル/リトナビル エリスロマイシン シプロフロキサシン <sup>59)</sup>	本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とシプロフロキサシンの併用により、イトラコナゾールの C <sub>max</sub> 及び AUC がそれぞれ 53.13% 及び 82.46% 増加したとの報告がある。 必要に応じて本剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
ダルナビル/リトナビル	本剤又はダルナビルの血中濃度が上昇する可能性がある（ダルナビル/リトナビルとケトコナゾールの併用により、ダルナビルとケトコナゾールの血中濃度の上昇が認められたとの報告がある）。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。	本剤及びこれらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、血中濃度の変化が起こる場合がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	本剤、エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。	本剤及びコビシスタットのCYP3A等阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
ダルナビル エタノール付加物・コビシスタット	本剤、ダルナビル又はコビシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。必要に応じて本剤又はダルナビル エタノール付加物・コビシスタットの投与量を調節するなど用量に注意すること。	本剤とダルナビル及びコビシスタットのCYP3A阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
ダルナビル エタノール付加物・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	本剤、ダルナビル、コビシスタット又はテノホビル アラフェナミドの血中濃度が上昇する可能性がある。必要に応じて本剤又はダルナビル エタノール付加物・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩の投与量を調節するなど用量に注意すること。	本剤とダルナビル、コビシスタット及びテノホビル アラフェナミドのCYP3A及びP糖蛋白阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
カルバマゼピン <sup>60)</sup> 、 <sup>61)</sup> 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。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。また、本剤のCYP3A4に対する阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。
リファンピシン フェニトイン イソニアジド <sup>62)</sup> フェノバルビタール エファビレンツ ネビラピン <sup>63)</sup>	本剤の血中濃度が低下することがある。 本剤とネビラピンの併用により、本剤のC <sub>max</sub> 、AUC及びt <sub>1/2</sub> がそれぞれ38%、61%及び31%減少したとの報告がある。必要に応じて本剤の投与量、両剤の投与間隔を調節するなど注意すること。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。
H <sub>2</sub> 遮断薬 ファモチジン等	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空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 <sup>64)</sup> ランソプラゾール ラベプラゾール エソメプラゾール ボノプラザンフマル酸塩	本剤の血中濃度が低下することがある。必要に応じて本剤の投与量、両剤の投与間隔を調節するなど注意すること。	
制酸剤 <sup>65)</sup> 乾燥水酸化アルミニウムゲル 乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム等	本剤と制酸剤の併用により、本剤のC <sub>max</sub> 及びAUCがそれぞれ70%及び66%減少したとの報告がある。必要に応じて本剤の投与量、両剤の投与間隔を調節するなど注意すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メロキシカム <sup>66)</sup>	本剤とメロキシカムの併用により、メロキシカムのC <sub>max</sub> 及びAUCがそれぞれ64%及び37%減少したとの報告がある。必要に応じてメロキシカムの投与量を調節するなど用量に注意すること。	本剤がメロキシカムの消化管からの吸収を抑制すると考えられる。

(解説)

◇アトルバスタチン

イトラコナゾールとアトルバスタチンの併用により、アトルバスタチンの血中濃度上昇が報告されている。

[報告 (海外)]<sup>39)</sup>

外国人健康成人 10 例において、クロスオーバー法により実施した。イトラコナゾール (200mg/日) 又はプラセボを 4 日間投与し、4 日目にアトルバスタチン (40mg) を経口投与、24 時間後に再度イトラコナゾール (200mg) 又はプラセボを投与した。その結果、イトラコナゾールとの併用により、アトルバスタチン酸の AUC<sub>0~72</sub>、t<sub>1/2</sub> は各々 3 倍に増加 (p<0.001)、代謝物であるアトルバスタチンラク톤の AUC<sub>0~72</sub> は 4 倍に増加 (p<0.001)、C<sub>max</sub>、t<sub>1/2</sub> は各々 2 倍に増加 (p<0.01) した。また、活性アトルバスタチン及び総アトルバスタチンの AUC<sub>0~72</sub> は各々 1.6 倍 (p<0.001)、1.7 倍に増加 (p<0.001) した。

\*その他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤：プラバスタチン<sup>37)</sup>、フルバスタチン<sup>67)</sup>は、代謝における CYP3A4 の関与が少なくとされており、これらの薬剤の薬物動態は、イトラコナゾールとの併用による影響をほとんど受けないという報告がある。

◇ビンクリスチン

イトラコナゾールとビンクリスチンとの併用で、重篤な神経障害の発現が報告されている。

[報告 (海外)]<sup>40)</sup>

外国人急性リンパ性白血病患者 14 例にプレドニゾロン、アスパラギナーゼ、ビンクリスチン/ダウノルビシンでの治療を行い、予防的に cotrimoxazole とイトラコナゾール (400mg/日) を投与した。その結果、女性 6 例中 3 例及び男性 8 例中 1 例に重篤なニューロパシー (感覚異常及び上部と下部末端の筋神経衰弱) が発現した。

◇メチルプレドニゾロン

イトラコナゾールとメチルプレドニゾロンの併用により、ミオパチー、糖尿病の発現及びメチルプレドニゾロンの血中濃度上昇が報告されている。

[報告 1 (海外)]<sup>41)</sup>

61 歳、外国人男性 疾患：特発性肺血鉄症

イトラコナゾール (400mg/日) とメチルプレドニゾロン (12mg/日) の併用 3 週間後にミオパチー、糖尿病が発現し、イトラコナゾール投与中止及びインスリン投与によって軽快した。

[報告 2 (海外)]<sup>68)</sup>

外国人健康成人 14 例においてイトラコナゾール (試験 1 日目: 400mg/日、試験 2~4 日目: 200mg/日) を、試験開始前日及び 4 日目にメチルプレドニゾロン (48mg/日) 又はプレドニゾロン (60mg/日) を投与した。その結果、イトラコナゾール併用によるプレドニゾロンの薬物動態パラメータには影響が認められなかったが、メチルプレドニゾロンの AUC が 2.5 倍に増大し、t<sub>1/2</sub> が 1.5 倍に延長した。

◇デキサメタゾン

イトラコナゾールとデキサメタゾンの併用により、デキサメタゾンの血中濃度上昇が報告されている。

[報告 (海外)]<sup>42)</sup>

外国人健康成人 8 例において、イトラコナゾール (200mg) 又はプラセボを 4 日間投与、4 日目の投与後にデキサメタゾン (4.5mg) を経口投与又はリン酸デキサメタゾンナトリウム (5.0mg) を静注投与した。デキサメタゾンの全身クリアランスは静注投与により 68%減少、C<sub>max</sub> は経口投与により 1.7 倍増加した。デキサメタゾンの AUC<sub>0-∞</sub>は、静注投与で 3.3 倍、経口投与で 3.7 倍それぞれ増加した。t<sub>1/2</sub>は、静注投与で 3.2 倍、経口投与で 2.8 倍それぞれ延長した(いずれも p<0.001)。デキサメタゾン投与後 47 及び 71 時間後に測定したコルチゾール濃度は、イトラコナゾールの併用により有意に減少した。

◇ブデソニド

イトラコナゾールとブデソニドの併用により、ブデソニドの血中濃度上昇が報告されている。

[報告 (海外)]<sup>43)</sup>

外国人健康人 10 例において、二重盲検クロスオーバー法により検討した。イトラコナゾール (200mg/日) 又はプラセボを 5 日間投与し、5 日目の投与 1 時間後にブデソニド (1,000 μg) を吸入したところ、イトラコナゾールとブデソニドの併用時には、ブデソニドの AUC 及び C<sub>max</sub> が 4.2 倍、1.6 倍に増加した。また、その結果としてコルチゾールの産生が抑制された。

◇コルヒチン

コルヒチンは CYP3A4 で代謝されることから、イトラコナゾールがコルヒチンの代謝を阻害し、コルヒチンの血中濃度が上昇し作用が増強することにより、コルヒチンの中毒症状 (悪心・嘔吐、腹部痛、激烈な下痢等) が発現する可能性があるため、併用注意とした。なお、肝障害、腎障害のある患者では、コルヒチンの中毒症状発現のリスクが更に増大するおそれがあるため禁忌とした。

◇ミダゾラム

海外においてミダゾラム経口剤との併用により下記の報告がなされている。

[報告 (海外)]<sup>44)</sup>

外国人健康成人 9 例において、イトラコナゾール (200mg/日) 及びプラセボを 4 日間投与し、4 日目にミダゾラム (7.5mg) を経口投与した。その結果、プラセボ投与時と比較し、イトラコナゾールによりミダゾラムの C<sub>max</sub> は 3 倍以上、AUC<sub>0-∞</sub>は 10 倍増加し、t<sub>1/2</sub>も 2.8±0.6 時間から 7.9±0.5 時間に延長した。また、精神運動機能試験では有意な鎮静および催眠効果が認められた。

◇アルプラゾラム

イトラコナゾールとアルプラゾラムの併用により、アルプラゾラムの血中濃度上昇及び作用の増強が認められた。

[報告]<sup>45)</sup>

日本人健康成人 10 例において、イトラコナゾール (200mg/日) 又はプラセボを 6 日間投与し、投与 4 日目にアルプラゾラム (0.8mg/日) を経口投与した。その結果、プラセボと比較してイトラコナゾールによりアルプラゾラムの AUC の増加、CL<sub>oral</sub> の減少、t<sub>1/2</sub>の延長がみられた。また、臨床的にもアルプラゾラムの作用の増強がみられた。

◇ハロペリドール

イトラコナゾールとハロペリドールの併用により、ハロペリドールの血中濃度上昇が報告されている。

[報告 (海外)]<sup>69)</sup>

ハロペリドール (12mg/日又は 24mg/日) を投与されている外国人統合失調症患者 13 例において、イトラコナゾール (200mg/日) を 7 日間併用したとき、ハロペリドール及びハロペリドール代謝物の血中濃度が約 30%上昇した。ハロペリドールの臨床効果に差は認められなかったが、神経系副作用の増加がみられた。

◇アリピプラゾール

イトラコナゾールとアリピプラゾールの併用により、アリピプラゾールの C<sub>max</sub>、AUC、t<sub>1/2</sub>がそ

れぞれ 19.4%、48.0%、18.6%増加したとの報告がある<sup>46)</sup>。

◇ペロスピロン

イトラコナゾール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<sup>47)</sup>。

◇シクロスポリン

イトラコナゾールとシクロスポリンの併用により、シクロスポリンの血中濃度上昇が報告されている。

[報告 (海外)]<sup>70)</sup>

53 歳、外国人男性 疾患：心臓移植後肺炎

シクロスポリン (220mg/日) 及びアザチオプリン、プレドニゾロンの投与を受けている患者に、肺炎の所見がみられ、喀痰より *C.albicans*、*A.fumigatus* が分離されたためアムホテリシン B とフルシトシンを投与し、2 週間後にイトラコナゾール (200mg/日、6 週間) に変更した。イトラコナゾール投与前のシクロスポリン血中濃度は 516~764ng/mL であったのに対し、イトラコナゾール投与 2 日目には 849ng/mL に、3 日目には 945ng/mL に上昇した。シクロスポリン濃度はイトラコナゾール投与終了 4 週間後にほぼ正常域に回復した。また、シクロスポリンの用量を調節する経験的な目安として、投与量を半量にするとの報告<sup>71)、72)</sup>もあるが、血中濃度モニタリングは必須と考えられる。

◇タクロリムス水和物

イトラコナゾールとタクロリムスの併用により、タクロリムスの血中濃度上昇が報告されている。

[報告 (海外)]<sup>73)</sup>

外国人臓器移植患者の急性拒絶反応に対してタクロリムス水和物を投与した 71 例のうち、イトラコナゾールを併用した 1 例においてタクロリムス水和物濃度の上昇が確認され (15ng/mL→50ng/mL)、腎毒性の徴候が記録された。

◇ドセタキセル水和物

ドセタキセルの代謝には CYP3A4 が関与しており、ヒト肝ミクロソームを用いた海外の *in vitro* 試験において、ケトコナゾール<sup>※</sup>によりドセタキセルの代謝が顕著に阻害された<sup>48)</sup>。

※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤で CYP3A4 に対し阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

◇ゲフィチニブ

イトラコナゾールとゲフィチニブの併用により、ゲフィチニブの血中濃度上昇が報告されている。

[報告 (海外)]

外国人健康成人男性 24 例において、ゲフィチニブ 250mg とイトラコナゾール 200mg を併用投与し、ゲフィチニブの体内動態に対するイトラコナゾールの影響を検討した。

ゲフィチニブ単独投与時と比較して、イトラコナゾール併用時の血漿中ゲフィチニブの AUC は幾何最小二乗平均で 78%、Cmax は幾何平均で 51%増加した。また、 $t_{1/2}$  は平均で 25%増加した。

◇ペミガチニブ

イトラコナゾールとペミガチニブの併用により、ペミガチニブの血中濃度上昇が報告されている。

[報告 (海外)]<sup>74)</sup>

外国人健康成人 18 例に対し、1 日目にペミガチニブ 4.5mg を単回経口投与、4-7 日目にイトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回投与、8 日目にペミガチニブ 4.5mg とイトラコナゾール 200mg を単回経口投与し、9-11 日目にイトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回投与した。その結果、ペミガチニブ単独投与に比べ、イトラコナゾールとの併用によりペミガチニブの  $t_{1/2}$  は有意に増加し (19.2 vs 12.1h,  $p<0.0001$ )、Cmax は 17% ( $p=0.0098$ )、AUC<sub>last</sub> は 91% ( $p<0.0001$ )、AUC<sub>∞</sub> は 88% ( $p<0.0001$ ) 増加した。

◇エヌトレクチニブ

イトラコナゾールとエヌトレクチニブの併用により、エヌトレクチニブの血中濃度上昇が報告されている。

[報告 (海外)]<sup>75)</sup>

外国人健康成人 10 例に対し、1 日目にエヌトレクチニブ 100mg を投与し、9 日間の washout 期間の後、10-19 日目にイトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回投与した。14 日目のイトラコナゾール投与 1 時間後にエヌトレクチニブ 100mg を単回投与した。その結果、エヌトレクチニブ単独投与に比べ、イトラコナゾールとの併用によりエヌトレクチニブの  $t_{1/2}$  は有意に増加し (50 vs 20h)、 $C_{max}$  は 73%、 $AUC_{\infty}$  は 504% 増加した。

◇フェンタニル

イトラコナゾールとフェンタニルパッチの併用により、オピオイドの副作用の徴候が認められた。

[報告 (海外)]<sup>76)</sup>

フェンタニルパッチ (50  $\mu$ g/hr) を 1 週間投与していた癌患者にイトラコナゾール (400mg/日) の投与を開始した翌日、オピオイドの副作用の徴候である手の筋肉の両側性ミオクローヌスの頻発を伴う激越性せん妄が発現した。

◇オキシコドン

イトラコナゾール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)<sup>49)</sup>。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)<sup>49)</sup>。

◇セレギリン

ヒト及びラット肝ミクロソームを用いた海外の *invitro* 試験において、ケトコナゾール\*によりセレギリンの代謝が阻害された<sup>50)</sup>。

※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤で CYP3A4 に対し阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

◇ガラントアミン

ケトコナゾール\*とガラントアミンの併用により、ガラントアミンの血中濃度上昇が報告されている。

※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤で CYP3A4 に対し阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

[報告]

健康成人 16 例において、ガラントアミン (4mg) 1 日 2 回とケトコナゾール (200mg) 1 日 2 回を併用したとき、ケトコナゾールの  $C_{max}$  及び AUC がそれぞれ 17% 及び 31% 上昇した。

◇イミダフェナシン

イトラコナゾールとイミダフェナシンの併用により、イミダフェナシンの  $C_{max}$  及び AUC がそれぞれ 1.32 倍及び 1.78 倍増加したとの報告がある<sup>51)</sup>。

◇エバスチン

ケトコナゾール\*とエバスチンの併用により、エバスチンの血中濃度上昇が報告されている。

[報告 (海外)]<sup>78)</sup>

外国人健康成人において、エバスチン (20mg/日) 又はプラセボを 1~5 日目に投与し、6~13 日目にはケトコナゾール\* (400mg/日) を併用した。エバスチン及び代謝物の血中濃度を 5、13 日目に測定し、心電図を 1、5、13 日目に測定した。その結果、エバスチンとケトコナゾール併用時には、 $C_{max}$  が 15 倍、AUC が 40 倍上昇した。また、 $QTc$  に対する影響は、エバスチンとケトコナゾール併用時には 18.1msec 延長し、プラセボとケトコナゾール併用時 (8.0msec) に比べて有意であった。

※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤で CYP3A4 に対し阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

◇ダルナビル

ケトコナゾール<sup>\*</sup>とダルナビル/リトナビル<sup>\*</sup>の併用によりダルナビル及びケトコナゾール<sup>\*</sup>の血中濃度上昇が報告されている。

[報告]

健康成人 15 例において、ケトコナゾール (200mg) 1 日 2 回とダルナビル/リトナビル (400/100mg) 1 日 2 回を併用したとき、ケトコナゾールの C<sub>max</sub> 及び AUC がそれぞれ 2.1 倍、3.1 倍増加し、ダルナビルの C<sub>max</sub> 及び AUC がそれぞれ 1.2 倍、1.4 倍増加した。

※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤で CYP3A4 に対し阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

◇タダラフィル (シアリス、ザルティア)

ケトコナゾール<sup>\*</sup> (400mg/日：経口) との併用により、タダラフィル (20mg) の AUC 及び C<sub>max</sub> が 312%及び 22%増加するとの他社社内データがある。

※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤で CYP3A4 に対し阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

◇ワルファリン

イトラコナゾールとワルファリンとの併用により、著しく INR が上昇するなど、ワルファリンの作用増強が報告されている。

[報告 (海外)]<sup>52)</sup>

61 歳、外国人女性 疾患：再発性肺塞栓症、喘息

ワルファリン (5mg/日) を 12 ヶ月間服用していた。ステロイド吸入により誘発された口腔カンジダ症に対してイトラコナゾール (400mg/日) 投与を行い、4 日後に全身性挫傷と再発性の鼻血を訴えたため、ワルファリンとイトラコナゾールを中止したが、翌日には難治性の出血と全身性挫傷のため入院となった。新鮮凍結血漿による治療により出血はおさまり、再発はなかった。

◇ニフェジピン

イトラコナゾールとニフェジピンの併用により、ニフェジピンの副作用発現及び血中濃度上昇が報告されている。

[報告 (海外)]<sup>53)</sup>

68 歳、外国人女性 疾患：高血圧症

趾爪白癬を認めたためイトラコナゾールのパルス療法 (400mg/日を 1 週間、3 週間休薬を 1 サイクルとし 3 サイクル) を行ったところ、1 及び 2 サイクルの投与開始 2~3 日後に踝部浮腫が発現し、投与中止後 2~3 日で消失した。3 サイクル目にはこのような症状は認められなかった。なお、血圧はイトラコナゾール投与前は 147/83mmHg であったが、併用時は 128/72mmHg であった。イトラコナゾール投与前のニフェジピン血中濃度のトラフレベルは 12.7ng/mL であったのに対し、併用時には 56.1ng/mL と有意に上昇した。

◇フェロジピン

イトラコナゾールとフェロジピンの併用により、フェロジピンの副作用発現及び血中濃度上昇が報告されている。

[報告 (海外)]<sup>54)</sup>

症例 1

52 歳、外国人女性 疾患：高血圧症

フェロジピン (10mg/日) を 1 年間服薬していた。足白癬のためイトラコナゾール (100mg/日) 投与を開始したところ、併用をはじめた最初の週に、下肢の腫脹がみられた。イトラコナゾールの投与を中止し、2~4 日で浮腫は消失した。その後フェロジピンの投与は問題なく継続されている。

症例 2

53 歳、外国人女性 疾患：高血圧症

フェロジピン（5mg/日）を1年間服薬していた。爪真菌症のためイトラコナゾール（400mg/日）による治療を開始したところ、2～3日以内に足の腫脹がみられた。また、イトラコナゾール併用時のフェロジピンのAUCは、単独投与時の4倍であった。併用開始から5日目にフェロジピンの投与を中止した。イトラコナゾールはその後3ヵ月間、1ヵ月に7日間投与したが、副作用はみられなかった。

#### ◇ベラパミル

ヒト肝ミクロソームを用いた海外の *invitro* 試験において、ベラパミルの代謝には CYP3A4、CYP1A2 が関与していることから、ベラパミルは、これら酵素の基質となる薬剤やこれらの酵素を誘導する薬剤と相互作用を起こす可能性があるため<sup>55)</sup>、併用注意とした。

#### ◇ジゴキシシン

イトラコナゾールとジゴキシシンの併用により、ジゴキシシンの副作用発現及び血中濃度上昇が報告されている<sup>79)</sup>。

[報告（海外）]<sup>56)</sup>

69歳、外国人男性

ジゴキシシン（0.125mg/日）を2.5年間服薬していた。冠動脈バイパス術後、*Aspergillus fumigatus* による胸骨髄炎再発のためイトラコナゾール（100～400mg/日）投与を行い、9日後、ジゴキシシンの中毒症状と思われる悪心・嘔吐が発現した。併用35日目にジゴキシシン血中濃度は5.9nmol/L（併用前1.5nmol/L）に上昇したため、ジゴキシシンを58%まで減量した。

併用中はジゴキシシンの投与量調節を繰り返し、イトラコナゾールの治療終了後はジゴキシシン血中濃度の低下がみられた。

#### ◇ブスルファン

イトラコナゾール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<sup>57)</sup>。

#### ◇クラリスロマイシン

イトラコナゾールとクラリスロマイシンの併用により、イトラコナゾールの血中濃度上昇が報告されている。

[報告（海外）]<sup>58)</sup>

外国人成人エイズ患者8例において、イトラコナゾール（200mg/日）とクラリスロマイシン（1,000mg/日）とを併用した時、イトラコナゾールのAUC及びCmaxが各々1.9倍上昇した。

#### ◇リトナビル

ケトコナゾール<sup>\*</sup>とリトナビルの併用によりケトコナゾールの血中濃度上昇が報告されていることから、イトラコナゾールにおいても同様に血中濃度が上昇する可能性がある。

[報告（海外）]<sup>80)</sup>

外国人健康成人12例において、ケトコナゾール<sup>\*</sup>（200mg/日）とリトナビル（1,000mg/日）を7日間併用したところ、ケトコナゾールのAUC及びCmaxが各々3.3倍、1.5倍に上昇し、t<sub>1/2</sub>が4.9倍に延長した。

※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤でCYP3A4に対し阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

#### ◇シプロフロキサシン

イトラコナゾール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<sup>59)</sup>。

#### ◇カルバマゼピン

カルバマゼピンの酵素誘導作用により、イトラコナゾールの代謝が促進され、イトラコナゾールの血中濃度低下が報告されている。また、ケトコナゾール<sup>\*</sup>とカルバマゼピンの併用により、カルバマゼピンの血中濃度上昇が報告されていることから、イトラコナゾールの血中濃度低下又はカルバ

マゼピンの血中濃度上昇が示唆される。

[報告 1 (海外)]<sup>60)</sup>

43 歳、外国人男性 疾患：肺アスペルギローマ、痙攣発作

イトラコナゾール (200mg/日) とカルバマゼピン (400mg/日) を 108 日間併用した。併用開始 17 日目に 0.15mg/L であったイトラコナゾールの血中濃度は、71 日目で検出不可能域まで低下し、カルバマゼピン投与中止 22 日目には 0.36mg/L となった。

[報告 2 (海外)]<sup>61)</sup>

イトラコナゾールとカルバマゼピンの併用によりカルバマゼピンの血中濃度が上昇した報告はない。カルバマゼピン (600~800mg/日) を投与されていた外国人てんかん患者 8 例において、ケトコナゾール※ (200mg/日) を 10 日間併用したところ、カルバマゼピンの血中濃度が有意に上昇 (7 日目：7.0±2.5 μg/mL、10 日目：7.2±2.9 μg/mL) した。併用を中止すると、併用前値に低下した (併用前：5.6±1.9 μg/mL、併用中止後：5.9±1.8 μg/mL)。

※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤で CYP3A4 に対し阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

#### ◇リファンピシン

リファンピシンの薬物代謝酵素誘導作用により、イトラコナゾールの血中濃度低下が報告されている。

[報告 1 (海外)]<sup>81)</sup>

53 歳 疾患：気胸

リファンピシン (600mg/日) 投与 8 週目に、イトラコナゾール (200mg/日) の投与が開始された。しかし、イトラコナゾールの血中濃度が 2 週間後においても 11ng/mL と低いため、結核治療剤を中止しイトラコナゾールとプレドニゾロン 5mg/日のみの投与にしたところ、症状の改善がみられた。この時のイトラコナゾールの血中濃度は、300mg/日投与時で 3,230ng/mL、200mg/日投与時で 2,360~2,600ng/mL であった。

[報告 2 (海外)]<sup>82)</sup>

44 歳、外国人男性 疾患：AIDS

リファンピシン投与中の患者に、イトラコナゾールの投与を開始した。600mg/日 4 日間投与し、その後 400mg/日投与したが、リファンピシンと併用している間は、イトラコナゾールの血中濃度は測定限界以下であった。更に、リファンピシンの投与中止 3~5 日後も、イトラコナゾールの血中濃度は測定限界以下であった。

#### ◇フェニトイン

フェニトインの薬物代謝酵素誘導作用により、イトラコナゾールの血中濃度低下が報告されている。

[報告 (海外)]<sup>83)</sup>

外国人健康成人 32 例において、フェニトイン (300mg/日) 投与 15 日目にイトラコナゾール (200mg/日) を投与した場合、イトラコナゾール単独投与時と比較して、AUC は 10% 以下 (3,203ng・hr/mL → 224ng・hr/mL) に減少し、 $t_{1/2}$  は 22.3 時間から 3.8 時間に短縮した。

#### ◇イソニアジド

ケトコナゾール※とイソニアジドの併用においてケトコナゾールの血中濃度低下が報告されていることから、イトラコナゾールにおいても同様のことが示唆される。

[報告 (海外)]<sup>84)</sup>

イトラコナゾールとの相互作用を示す報告はないが、外国人結核患者 8 例においてイソニアジド (5mg/kg) とケトコナゾール※ (200mg/日) を 3 日間併用したところ、ケトコナゾールの血中濃度が低下 (3 日目：服用 2 時間後で 75%、服用 5 時間後で 85%) した。

※ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤で CYP3A4 に対し阻害作用を有する。国内では外用剤のみ販売されている。

#### ◇ネビラピン

イトラコナゾールとネビラピンの併用により、イトラコナゾールの C<sub>max</sub>、AUC 及び t<sub>1/2</sub> がそれぞれ 38%、61%及び 31%減少したとの報告がある<sup>47)</sup>。

#### ◇H<sub>2</sub>遮断薬

[報告 1 (海外)]<sup>85)</sup>

健康成人 11 例にイトラコナゾール (200mg) 単独投与及びイトラコナゾール (200mg) +ファモチジン (80mg) を投与し、イトラコナゾールの血中濃度を測定した。イトラコナゾール単独投与時に比べ、ファモチジン併用時ではイトラコナゾールの血中濃度は 50%程度低下した。

[報告 2 (海外)]<sup>86)</sup>

健康成人 12 例において、イトラコナゾール (200mg) 単独、イトラコナゾール (200mg) +シメチジン (800mg) 及びイトラコナゾール (200mg) +ラニチジン (300mg) を投与し、体内動態を検討した。H<sub>2</sub>遮断薬を同時に投与した場合、イトラコナゾールの AUC 及び C<sub>max</sub> はイトラコナゾール単独投与の場合より若干低下していたが、有意な差は認められなかった。

#### ◇オメプラゾール

[報告 (海外)]<sup>64)</sup>

健康成人 11 例においてイトラコナゾール (200mg/日) とオメプラゾール (40mg/日) を併用したところ、イトラコナゾールの AUC が 64%、C<sub>max</sub> が 66%それぞれ低下した。

#### ◇制酸剤 (乾燥水酸化アルミニウムゲル等)

イトラコナゾールと制酸剤の併用により、イトラコナゾールの C<sub>max</sub> 及び AUC がそれぞれ 70%及び 66%減少したとの報告がある<sup>65)</sup>。

#### ◇メロキシカム

イトラコナゾールとメロキシカムの併用により、メロキシカムの C<sub>max</sub> 及び AUC がそれぞれ 64%及び 37%減少したとの報告がある<sup>66)</sup>。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 うっ血性心不全 (頻度不明)、肺水腫 (頻度不明)

下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注意すること。[9.1.2 参照]

##### 11.1.2 肝障害 (0.25%)、胆汁うっ滞 (頻度不明)、黄疸 (0.1%未満)

食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意すること。[8.2、9.3.3 参照]

##### 11.1.3 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満)、急性汎発性発疹性膿疱症 (頻度不明)、剥脱性皮膚炎 (頻度不明)、多形紅斑 (頻度不明)

##### 11.1.4 ショック (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明)

チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、胸内苦悶等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### 11.1.5 間質性肺炎 (頻度不明)

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常 (捻髪音) 等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.6 低カリウム血症（0.1%未満）

[8.4 参照]

#### 11.1.7 偽アルドステロン症（頻度不明）

低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等があらわれることがある。

[8.4 参照]

（解説）

11.1.1 うっ血性心不全：健康成人において、イトラコナゾール静注により一過性かつ無症候性の左室駆出率の低下が観察された。左室駆出率が低下した状態が長く持続するとうっ血性心不全が起こる可能性があることから、安全性確保を目的として「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」の項に記載している。

肺水腫：国内での報告例はないが、海外の自発報告症例の分析の結果 CCDS に追記されたことをふまえ、「11.1 重大な副作用」の項に記載している。

11.1.2 一過性の肝機能検査値の上昇にとどまるものが多いが、薬剤の投与中止に至るような肝障害もみられる。肝障害の徴候となるような、全身倦怠感、食欲不振、発熱、発疹、黄疸等の症状が認められた場合は、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行い、重症化を防ぐことが重要である。

11.1.3 国内外で皮膚粘膜眼症候群の発現が報告されている。皮膚粘膜眼症候群とは、多型滲出性紅斑の重篤な病型である。高熱、頭痛、関節痛などの全身症状とともに皮疹及び眼瞼、口腔、外陰等の粘膜にびらん、紅斑、腫脹等を生じる。治療は直ちに原因薬剤を投与中止し、早期からの全身ステロイド療法、二次感染の予防及び輸液を行う。

11.1.4 海外において、アナフィラキシー、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシーショックが報告されている。

11.1.5 国内市販後において、本剤との因果関係を否定できない間質性肺炎（肺障害を含む）の報告症例が集積されたことをふまえ、「11.1 重大な副作用」の項に記載している。

11.1.6 国内市販後において、本剤との因果関係を否定できない低カリウム血症の重篤副作用報告が集積されたことをふまえ、「11.1 重大な副作用」の項に記載している。カリウム値の低下が認められた場合には、速やかに心電図検査を実施し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 本剤との因果関係が否定できない偽アルドステロン症関連の症例が集積され、その主な症状であるカリウム値低下及び血圧上昇については、CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）Grade 3以上の症例も含まれていたことをふまえ、「11.1 重大な副作用」の項に記載している。血圧上昇、カリウム値低下、レニン値低下、アルドステロン値低下やそれに伴う自覚症状が認められた場合には、本剤を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
感染症			鼻炎
過敏症			血管浮腫
循環器		不整脈	心室性期外収縮、房室ブロック、動悸、狭心症発作、徐脈、心電図異常、血管障害、血圧上昇、頻脈、高血圧、低血圧
消化器	腹痛、嘔気、便秘、下痢、嘔吐、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁	おくび、舌炎、口内炎、腹部腰背部痛	軟便、腹部不快感、口腔内痛、歯周炎、胃炎、胃十二指腸潰瘍
肝臓	肝機能異常、AST 増加、ALT 増加、LDH 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、ALP 増加	血中ビリルビン増加、LAP 増加	
呼吸器			咽喉頭疼痛、呼吸困難、咳嗽
皮膚	発疹、そう痒症	紅斑性発疹、脱毛、蕁麻疹、光線過敏性反応	白血球破砕性血管炎、湿疹、皮膚乾燥、皮膚腫脹
精神神経系	倦怠感	肩こり、不眠、めまい、頭痛、末梢神経障害	眠気、錯感覚、感覚鈍麻、不安、傾眠、発声障害、錯乱状態、振戦
腎臓	BUN の上昇	尿蛋白及び尿糖の陽性、腎障害	頻尿、尿失禁、血尿、尿検査異常、尿円柱、尿量減少、腎機能検査値異常 <sup>注)</sup> 、腎尿細管障害
血液	好酸球増多、白血球減少、血小板減少	貧血	白血球増多、顆粒球減少、好中球減少
生殖器			月経異常、勃起不全
その他	浮腫	発熱、ほてり、味覚異常、耳鳴、難聴	胸痛、血清病、視覚障害(霧視、複視を含む)、筋痛、関節痛、悪寒、異常感、無力症、腫脹、自傷、体重増加、高血糖、多汗症、顔面浮腫
臨床検査	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、CK 増加

注) 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 $\beta_2$ ミクログロブリン増加、 $\beta$ -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿中 $\alpha_1$ ミクログロブリン増加、尿検査異常

発現頻度は、内臓真菌症に対する臨床試験（注射剤を最大 2 週間投与後、本剤を最大 12 週間投与）での安全性評価対象例 51 例（うちカプセル剤継続投与 36 例）及び使用成績調査を含む。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

本剤は血液透析によって除去できない。

(解説)

国内外で発売されているイトラコナゾール製剤の各剤形において、現在までに過量投与による急性の中毒症状等の報告はない。本剤は  $t_{1/2}$  が約 14~28hr であり<sup>13)</sup>、血液透析患者においてイトラコナゾール 200mg 投与後の血漿中パラメータは、透析時と非透析時で差が認められなかった<sup>24)</sup>。過量投与時は、必要に応じて胃洗浄や活性炭を用いるなど、一般的な処置を行い、副作用症状が発現した場合は、症状に応じた治療や対症療法等を行う。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

**14.1.1** PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

**14.1.2** 服用直前まで PTP シートから取り出さないよう指導すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

類似化合物 (ミコナゾール) では血糖降下剤との併用により、著しい血糖低下が認められたとの報告がある。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 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」	処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用する こと
有効成分	イトラコナゾール	劇薬 <sup>*</sup>

※1 個中 200mg 以下又は 1%以下を含有する内用剤及び 1 片中 51.2 $\mu$ g 以下を含有する体外診断薬は除かれる。

### 2. 有効期間

3 年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20.取扱い上の注意

小児の手の届かない所に保管すること。

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資料：有（「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：イトリゾールカプセル 50

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

#### 〈イトラコナゾール錠 50mg 「日医工」〉

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	トラコナ錠 50mg	2004 年 2 月 24 日	21600AMZ00274000	2004 年 7 月 9 日	2004 年 7 月 9 日
販売名 変更	イトラコナゾール錠 50mg「日医工」	2012 年 8 月 1 日	22400AMX00787000	2012 年 12 月 14 日	2012 年 12 月 14 日

#### 〈イトラコナゾール錠 100mg 「日医工」〉

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	トラコナ錠 100mg	2006 年 3 月 15 日	21800AMZ10311000	2006 年 7 月 7 日	2006 年 7 月 7 日
販売名 変更	イトラコナゾール錠 100mg「日医工」	2012 年 8 月 1 日	22400AMX00788000	2012 年 12 月 14 日	2012 年 12 月 14 日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

<効能又は効果追加>

承認年月日：2005年6月23日

販売名：トラコナ錠 50mg

内 容：

	新	旧
効能 又は 効果	<p>&lt;適応菌種&gt; 皮膚糸状菌（トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属）、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属</p> <p>&lt;適応症&gt; 1.内臓真菌症（深在性真菌症）：真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎 2.深在性皮膚真菌症：スポロトリコーシス、クロモミコーシス 3.表在性皮膚真菌症（爪白癬以外） 白癬：体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡 カンジダ症：口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症 癬風、マラセチア毛包炎 4.爪白癬</p>	<p>皮膚糸状菌（トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属）、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属による下記感染症 1.内臓真菌症（深在性真菌症） 真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎 2.深在性皮膚真菌症 スポロトリコーシス、クロモミコーシス 3.表在性皮膚真菌症 白癬：体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡 カンジダ症：口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症 癬風、マラセチア毛包炎</p>
	<p>用法及び用量</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>内臓真菌症および深在性皮膚真菌症： 通常、成人にはイトラコナゾールとして100～200mgを1日1回食直後に経口投与する。 <u>なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mgとする。</u></li> <li>表在性皮膚真菌症（爪白癬以外）： 通常、成人にはイトラコナゾールとして50～100mgを1日1回食直後に経口投与する。 <u>なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mgとする。</u></li> <li>爪白癬（パルス療法）： <u>通常、成人にはイトラコナゾールとして1回200mgを1日2回（1日量400mg）食直後に1週間経口投与し、その後3週間休薬する。これを1サイクルとし、3サイクル繰り返す。</u> <u>なお、必要に応じ適宜減量する。</u></li> </ul>	<p>内臓真菌症および深在性皮膚真菌症： 通常、成人にはイトラコナゾールとして100～200mgを1日1回食直後に経口投与する。 表在性皮膚真菌症： 通常、成人にはイトラコナゾールとして50～100mgを1日1回食直後に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mgとする。</p>

（    ：効能又は効果追加に伴う変更箇所）

< 効能又は効果追加 >

承認年月日：2010年1月21日

販売名：トラコナ錠 50mg、トラコナ錠 100mg

内 容：

	新	旧
効能又は効果	<p>&lt; 適応菌種 &gt; 皮膚糸状菌（トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属）、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属</p> <p>&lt; 適応症 &gt; 1. 内臓真菌症（深在性真菌症）：真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎 2. 深在性皮膚真菌症：スポロトリコーシス、クロモミコーシス 3. 表在性皮膚真菌症（爪白癬以外） 白癬：体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡 カンジダ症：口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、<u>爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症</u> 癬風、マラセチア毛包炎 4. 爪白癬</p>	<p>&lt; 適応菌種 &gt; 皮膚糸状菌（トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属）、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属</p> <p>&lt; 適応症 &gt; 1. 内臓真菌症（深在性真菌症）：真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎 2. 深在性皮膚真菌症：スポロトリコーシス、クロモミコーシス 3. 表在性皮膚真菌症（爪白癬以外） 白癬：体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡 カンジダ症：口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、<u>カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症</u> 癬風、マラセチア毛包炎 4. 爪白癬</p>
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 内臓真菌症（深在性皮膚真菌症） 通常、成人にはイトラコナゾールとして100～200mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。<u>ただし、イトラコナゾール注射剤からの切り替えの場合、1回200mgを1日2回（1日用量400mg）食直後に経口投与する。</u></li> <li>・ 深在性皮膚真菌症 通常、成人にはイトラコナゾールとして100～200mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mgとする。</li> <li>・ 表在性皮膚真菌症（爪白癬以外） 通常、成人にはイトラコナゾールとして50～100mgを1日1回食直後に経口投与する。<u>ただし、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対しては、100mgを1日1回食直後に経口投与する。</u>なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mgとする。</li> <li>・ 爪白癬（パルス療法）： 通常、成人にはイトラコナゾールとして1回200mgを1日2回（1日量400mg）食直後に1週間経口投与し、その後3週間休薬する。これを1サイクルとし、3サイクル繰り返す。 なお、必要に応じ適宜減量する。</li> </ul>	<p>内臓真菌症および深在性皮膚真菌症： 通常、成人にはイトラコナゾールとして100～200mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mgとする。</p> <p>表在性皮膚真菌症（爪白癬以外）： 通常、成人にはイトラコナゾールとして50～100mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mgとする。</p> <p>爪白癬（パルス療法）： 通常、成人にはイトラコナゾールとして1回200mgを1日2回（1日量400mg）食直後に1週間経口投与し、その後3週間休薬する。これを1サイクルとし、3サイクル繰り返す。 なお、必要に応じ適宜減量する。</p>

（    ：効能又は効果追加に伴う変更箇所）

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**11. 再審査期間**

該当しない

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
イトラコナゾール錠 50mg「日医工」	6290004F1070	6290004F1070	116368102	621636802
イトラコナゾール錠 100mg「日医工」	6290004F2069	6290004F2069	117467001	621746701

**14. 保険給付上の注意**

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 渡辺晋一 他：日本皮膚科学会雑誌. 2004 ; 114 : 55-72
- 4) 社内資料：特定使用成績調査
- 5) Vanden Bossche H., et al. : Mycoses. 1989 ; 32 (Suppl.1) : 35-52 (PMID : 2561184)
- 6) 平谷民雄 他 : Jpn.J.Antibiotics.1991 ; 44 : 580-587 (PMID : 1652656)
- 7) 内田勝久 他 : Jpn.J.Antibiotics.1991 ; 44 : 562-570 (PMID : 1652654)
- 8) 内田勝久 他 : Jpn.J.Antibiotics.1991 ; 44 : 571-579 (PMID : 1652655)
- 9) Van Cutsem J. : Mycoses. 1989 ; 32 (Suppl.1) : 7-13 (PMID : 2561189)
- 10) 内田勝久 他 : Jpn. J. Antibiotics. 1991 ; 44 : 588-599 (PMID : 1652657)
- 11) Van Cutsem J., et al. : Rev. Infect. Dis. 1987 ; 9 (Suppl.1) : 15-32
- 12) Van Cutsem J. : Mycoses. 1989 ; 32 (Suppl.1) : 14-34 (PMID : 2561183)
- 13) 小口勝司 他 : 基礎と臨床. 1991 ; 25 : 397-407
- 14) イトラコナゾールカプセルの第 I 相試験 (イトリゾールカプセル : 2004 年 2 月 19 日承認、審査報告書)
- 15) 福山周三郎 他 : 新薬と臨床. 2004 ; 53 : 1092-1099
- 16) 社内資料：生物学的同等性試験 (100mg)
- 17) イトラコナゾールのヒト乳汁中への排泄 (イトリゾール内用液 : 2006 年 7 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.4.6)
- 18) Heykants J., et al. : Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents. 1987 ; 223-249
- 19) イトラコナゾールの蛋白結合率の検討 (イトリゾール内用液 : 2006 年 7 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.4.4)
- 20) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021 ; C625-C633
- 21) *In vitro* 代謝 (イトリゾール内用液 : 2006 年 7 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.4.5)
- 22) 三上襄 他 : Chemotherapy. 1994 ; 42 : 290-296
- 23) Van Cauteren, H., et al. : 基礎と臨床. 1991 ; 25 : 381
- 24) Boelaert J., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1988 ; 32 (10) : 1595 (PMID : 2847635)
- 25) イトラコナゾールの催奇形性試験 (ラット) (イトリゾール内用液 : 2006 年 7 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.6.6)
- 26) Bar-Oz, B., et al. : Am. J. Obster. Gynecol. 2000 ; 183 : 617 (PMID : 10992182)
- 27) Cruccu V., et al. : Clin. Ter. 1995 ; 146 : 383-389 (PMID : 2847635)
- 28) Kaukonen K. M., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1997 ; 62 : 510-517 (PMID : 9390107)
- 29) Gopaul V. S., et al. : Drug Metab. Rev. 2004 ; 36 (Suppl.1) : 208
- 30) Varhe A., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1994 ; 56 : 601-607 (PMID : 7995001)
- 31) Horn M. : Arch. Dermatol. 1996 ; 132 : 1254 (PMID : 8859048)
- 32) Heinig R., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1999 ; 55 : 57-60 (PMID : 10206086)
- 33) Cook C. S., et al. : Xenobiotica. 2004 ; 34 : 215-228 (PMID : 15204695)
- 34) Muirhead G. J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2000 ; 50 : 99-107 (PMID : 10930961)
- 35) Tapaninen T., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2011 ; 51 : 359-367 (PMID : 20400651)
- 36) Desta, Z., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 285 : 428 (PMID : 9580580)
- 37) Neuvonen, P. J., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1998 ; 63 : 332 (PMID : 9542477)

- 38) 長嶋悟 他 : 臨床薬理. 2005 ; 36 (Suppl.) : S272
- 39) Kantola T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1998 ; 64 : 58-65 (PMID : 9695720)
- 40) Boehme A., et al. : Onkologie. 1994 ; 17 (Suppl.2) : 13
- 41) Linthoudt H., et al. : J. Heart Lung Transplant. 1996 ; 15 : 1165 (PMID : 8956126)
- 42) Varis T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2000 ; 68 : 487-494 (PMID : 11103751)
- 43) Raaska K., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2002 ; 72 : 362-369 (PMID : 12386638)
- 44) Olkkola K., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1994 ; 55 : 481-485 (PMID : 8181191)
- 45) Yasui N., et al. : Psychopharmacology. 1998 ; 139 : 269-273 (PMID : 9784084)
- 46) Kubo M., et al. : Drug Metab. Pharmacokinet. 2005 ; 20 : 55-64 (PMID : 15770075)
- 47) Masui T., et al. : Ther. Drug Monit. 2006 ; 28 : 73-75 (PMID : 16418697)
- 48) Royer I., et al. : Cancer Res. 1996 ; 56 : 58-65 (PMID : 8548776)
- 49) Saari T. I., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2010 ; 66 : 387-397 (PMID : 20076952)
- 50) Wachter V. J., et al. : 7th North American ISSX Meeting. 1996 ; 10 : 351
- 51) Ohno T., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2008 ; 48 : 330-334 (PMID : 18218784)
- 52) Yeh J., et al. : Br. Med. J. 1990 ; 301 : 669 (PMID : 2171705)
- 53) Tailor S., et al. : Arch. Dermatol. 1996 ; 132 : 350-352 (PMID : 8607648)
- 54) Neuvonen P., et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 1995 ; 33 : 134-135 (PMID : 7601933)
- 55) Kroemer H. K., et al. : Arch. Pharmacol. 1993 ; 348 : 332-337 (PMID : 8232610)
- 56) Sachs M., et al. : Clin. Infect. Dis. 1993 ; 16 : 400-403 (PMID : 8384010)
- 57) Buggia I., et al. : Anticancer Res. 1996 ; 16 : 2083-2088 (PMID : 8712747)
- 58) Hardin T. C., et al. : Pharmacother. 1997 ; 17 : 195
- 59) Sriwiryajan S., et al. : Biopharm. Drug Dispos. 2011 ; 32 : 168-174 (PMID : 21360715)
- 60) Bonay M., et al. : Drug Safety. 1993 ; 9 : 309-311 (PMID : 8260123)
- 61) Spina E., et al. : Ther. Drug Monit. 1997 ; 19 : 535-538 (PMID : 9357097)
- 62) Pilheu J. A., et al. : Medicina. 1989 ; 49 : 43-47 (PMID : 2698437)
- 63) Jaruratanasirikul S., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2007 ; 63 : 451-456 (PMID : 17342480)
- 64) Jaruratanasirikul S., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998 ; 54 : 159-161 (PMID : 9626921)
- 65) Lohitnavy M., et al. : J. Clin. Pharm. Ther. 2005 ; 30 : 201-206 (PMID : 15896236)
- 66) Hynninen V. V., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2009 ; 53 : 587-592 (PMID : 19015346)
- 67) Kivistö, K. T., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1998 ; 46 : 49 (PMID : 9690949)
- 68) Lebrun-Vignes, B., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2001 ; 51 : 443 (PMID : 11422002)
- 69) Yasui, N., et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 1999 ; 19 : 149 (PMID : 10211916)
- 70) Trenk, D., et al. : Lancet, 2. 1987 ; 1335 (PMID : 2890938)
- 71) De Laurenzi, A. : Clin. Transpl. 1989 ; 321 (PMID : 2562143)
- 72) 平島定 他 : シクロスポリン研究会抄録、 1994
- 73) Furlan V, et al. : Pharm Hosp Fr. 1997 : 14-16
- 74) Ji T, et al. Evaluation of drug-drug interactions of pemigatinib in healthy participants. Eur J Clin Pharmacol. 2021 ; 77 : 1887-1897 (PMID : 34282472)
- 75) Menes-Lorente G, et al. In vitro and clinical investigations to determine the drug-drug receptor kinase (NTRK). Invest New Drugs. 2022 ; 40 : 68-80 (PMID : 34417912)
- 76) Mercadante, S., et al. : J. Pain Symptom. Manage. 2002 ; 24 : 284 (PMID : 12458106)
- 77) Wachter V J, et al. : 7th North American ISSX Meeting. 1996 ; 10 : 351
- 78) Gillen, M., et al. : J. Clin. Pharmacol. 1998 ; 38 : 867
- 79) 日比野純子 他 : 日本薬学会第 115 年会抄録、 1995
- 80) Bertz, R., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1998 ; 63 : 230

- 81) Blomley, M., et al. : Lancet. 1990 ; 336 : 1255 (PMID : 1978097)
- 82) Drayton, J., et al. : Clin. Infect. Dis. 1994 ; 18 : 266 (PMID : 8161649)
- 83) Ducharme, M. P., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1995 ; 58 : 617 (PMID : 8529326)
- 84) Pilheu J A, et al. : Medicina. 1989 ; 49 : 43-47 (PMID : 2698437)
- 85) Lim, S. G., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 1993 ; 7 : 317 (PMID : 8117350)
- 86) Stein, A. G. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1989 ; 27 : 105

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目」のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

<DailyMed (USA)、2024年5月検索>

国名	米国
会社名	Janssen Pharmaceuticals, Inc.
販売名	SPORANOX
剤形・規格	100mg
<b>INDICATIONS AND USAGE</b>	
SPORANOX® (itraconazole) Capsules are indicated for the treatment of the following fungal infections in <u>immunocompromised and non-immunocompromised</u> patients:	
1. Blastomycosis, pulmonary and extrapulmonary	
2. Histoplasmosis, including chronic cavitary pulmonary disease and disseminated, non-meningeal histoplasmosis, and	
3. Aspergillosis, pulmonary and extrapulmonary, in patients who are intolerant of or who are refractory to amphotericin B therapy.	
Specimens for fungal cultures and other relevant laboratory studies (wet mount, histopathology, serology) should be obtained before therapy to isolate and identify causative organisms. Therapy may be instituted before the results of the cultures and other laboratory studies are known; however, once these results become available, anti-infective therapy should be adjusted accordingly.	
SPORANOX® Capsules are also indicated for the treatment of the following fungal infections in <u>non-immunocompromised</u> patients:	
1. Onychomycosis of the toenail, with or without fingernail involvement, due to dermatophytes (tinea unguium), and	
2. Onychomycosis of the fingernail due to dermatophytes (tinea unguium).	
Prior to initiating treatment, appropriate nail specimens for laboratory testing (KOH preparation, fungal culture, or nail biopsy) should be obtained to confirm the diagnosis of onychomycosis.	
<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b>	
SPORANOX® (itraconazole) Capsules should be taken with a full meal to ensure maximal absorption. SPORANOX® (itraconazole) Capsules must be swallowed whole.	
SPORANOX® Capsules is a different preparation than SPORANOX® Oral Solution and should not be used interchangeably.	
<b>Treatment of Blastomycosis and Histoplasmosis:</b>	
The recommended dose is 200 mg once daily (2 capsules). If there is no obvious improvement, or there is evidence of progressive fungal disease, the dose should be increased in 100-mg increments to a maximum of 400 mg daily. Doses above 200 mg/day should be given in two divided doses.	
<b>Treatment of Aspergillosis:</b>	
A daily dose of 200 to 400 mg is recommended.	
<b>Treatment in Life-Threatening Situations:</b>	
In life-threatening situations, a loading dose should be used.	

Although clinical studies did not provide for a loading dose, it is recommended, based on pharmacokinetic data, that a loading dose of 200 mg (2 capsules) three times daily (600 mg/day) be given for the first 3 days of treatment.

Treatment should be continued for a minimum of three months and until clinical parameters and laboratory tests indicate that the active fungal infection has subsided. An inadequate period of treatment may lead to recurrence of active infection.

SPORANOX® Capsules and SPORANOX® Oral Solution should not be used interchangeably. Only the oral solution has been demonstrated effective for oral and/or esophageal candidiasis.

**Treatment of Onychomycosis:**

**Toenails with or without fingernail involvement:**

The recommended dose is 200 mg (2 capsules) once daily for 12 consecutive weeks.

**Treatment of Onychomycosis:**

**Fingernails only:**

The recommended dosing regimen is 2 treatment pulses, each consisting of 200 mg (2 capsules) b.i.d. (400 mg/day) for 1 week. The pulses are separated by a 3-week period without SPORANOX®.

**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.

**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.

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	itraconazole	B3

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category B3：

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### 本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉砕

##### 粉砕物の安定性試験

##### イトラコナゾール錠 50mg 「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は帯黄白色～黄白色の粉末であり、含量は規格内であった。

試験実施期間：2006/5/24～2006/10/23

#### ●粉砕物 25℃・75%RH [遮光、開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=1	BDH4AF	帯黄白色～黄白色の粉末	帯黄白色～黄白色の粉末	帯黄白色～黄白色の粉末	帯黄白色～黄白色の粉末	帯黄白色～黄白色の粉末
含量 (%) ※ n=3 <95～105%>	BDH4AF	98.8～99.7	97.5～98.7	97.3～98.1	96.7～99.4	96.0～97.2
(参考値) 重量変化 (%)	BDH4AF	—	+0.71	+1.28	+1.43	+1.08

※：表示量に対する含有率 (%)

##### イトラコナゾール錠 100mg 「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は帯黄白色～黄白色の粉末であり、含量は規格内であった。

試験実施期間：2006/5/24～2006/10/23

#### ●粉砕物 25℃・75%RH [遮光、開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=1	BDQ6AA	帯黄白色～黄白色の粉末	帯黄白色～黄白色の粉末	帯黄白色～黄白色の粉末	帯黄白色～黄白色の粉末	帯黄白色～黄白色の粉末
含量 (%) ※ n=3 <95～105%>	BDQ6AA	96.4～97.5	97.2～98.9	95.1～96.8	97.4～98.7	95.1～96.4
(参考値) 重量変化 (%)	BDQ6AA	—	+2.87	+3.28	+3.41	0.00

※：表示量に対する含有率 (%)

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

### イトラコナゾール錠 50mg 「日医工」

#### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施日：2006/5/18

ロット番号：BDH4AF

#### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
イトラコナゾール錠 50mg 「日医工」	破壊した検体を用いて試験したとき 5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## イトラコナゾール錠 100mg 「日医工」

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体1個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして5分間放置後、ディスペンサーを手で15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体1個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約3分の2を水平にし、注入端をその約30cm上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施日：2006/5/18

ロット番号：BDQ6AA

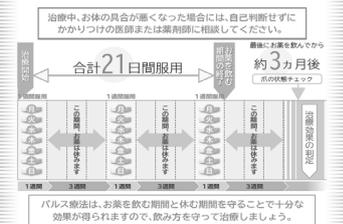
### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
イトラコナゾール錠 100mg 「日医工」	5分で崩壊せず10分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## 2. その他の関連資料

### 患者向け指導箋

イトラコナゾール錠「日医工」 を服用される方へ	イトラコナゾール錠「日医工」 爪白癬のパルス療法を受けられる方へ
<p><b>イトラコナゾール錠「日医工」 を服用される方へ</b></p> <p>このお薬はカビの一種によっておこる真菌症という病気の治療薬です。</p> <p>▶飲み方について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●自己判断で使用を中止したり、量を加減したりしないでください。必ず医師または薬剤師の指示通りに飲み続けてください。</li> </ul> <p>▶服用中の注意点</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●このお薬の服用中に息切れや息苦しさ、足のむくみなどの症状に気が付いた場合には、すぐに受診してください。</li> </ul>  <p>このお薬には一種に服用してはいけないお薬や、注意が必要なお薬があります。他の病院を受診する場合や、薬局でお薬を購入する場合には、必ずこのお薬を服用していることを医師または薬剤師に伝えてください。</p> 	<p><b>イトラコナゾール錠「日医工」 爪白癬のパルス療法を受けられる方へ</b></p> <p>お飲みいただくお薬は</p> <p>イトラコナゾール錠 50mg 「日医工」 (1日1錠)      イトラコナゾール錠 100mg 「日医工」 (1日1錠)</p> <p>お薬の飲み方</p> <p>パルス療法は、1週間お薬を飲んだ後に、3週間お薬を休むことを3回繰り返します。</p> <p>お薬を飲まない期間を食のりと治療期間は約3か月となります。お薬は1日2回食事のすぐ後に、水またはぬるま湯で飲んでください。</p> <p>治療中、お体の具合が悪くなった場合には、自己判断せずにかかりつけの医師または薬剤師に相談してください。</p> <p>最終にお薬を飲んでから</p> <p>合計21日間服用      約3か月後 (爪の成長サイクル)</p>  <p>パルス療法は、お薬を飲む期間と休む期間を守ることで十分な効果が得られますので、飲み方を守って治療しましょう。</p>