

2025年6月改訂(第25版)

## 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(1998年9月)に準拠して作成[一部2018(2019年更新版)に準拠]

**経口抗真菌剤**

処方箋医薬品 **イトリゾール<sup>®</sup>カプセル 50**

Itrizole<sup>®</sup> Capsule 50

|                              |   |
|------------------------------|---|
| 剤形                           | 硬カプセル剤  |
| 規格・含量                        | 1カプセル中にイトラコナゾール 50mg を含有  |
| 一般名                          | 和名：イトラコナゾール (JAN)<br>洋名：Itraconazole (JAN)  |
| 製造・輸入承認年月日                   | 輸入承認年月日：1993年7月2日   |
| 薬価基準収載年月日                    | 1993年8月27日  |
| 発売年月日                        | 1993年8月30日  |
| 開発・製造・輸入・<br>発売・提携・<br>販売会社名 | 製造販売元(輸入)：ヤンセンファーマ株式会社  |
| 医薬情報担当者の<br>連絡先              |   |
| 問い合わせ窓口                      | ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター<br>当社製品について：0120-183-275<br>担当MRへの連絡・資材請求：0120-118-512<br>(土・日・祝日および会社休日を除く)<br>医療関係者向けサイト： <a href="https://www.janssenpro.jp">https://www.janssenpro.jp</a> |

本IFは、2025年5月改訂(第6版)の電子添文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。

最新の「使用上の注意」の改訂のお知らせは2次元コードよりご覧ください。



## IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

### 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

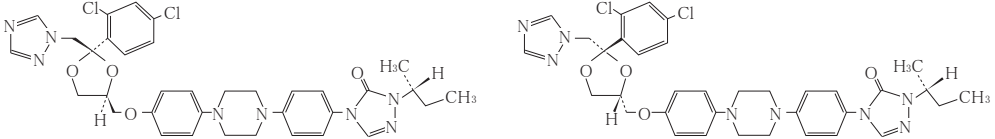
|                      |    |
|----------------------|----|
| I. 概要に関する項目          |    |
| 1. 開発の経緯             | 1  |
| 2. 製品の特徴及び有用性        | 1  |
| II. 名称に関する項目         |    |
| 1. 販売名               | 2  |
| 2. 一般名               | 2  |
| 3. 構造式又は示性式          | 2  |
| 4. 分子式及び分子量          | 2  |
| 5. 化学名(命名法)          | 2  |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号    | 2  |
| 7. CAS登録番号           | 2  |
| III. 有効成分に関する項目      |    |
| 1. 有効成分の規制区分         | 3  |
| 2. 物理化学的性質           | 3  |
| 3. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4  |
| 4. 有効成分の確認試験法        | 4  |
| 5. 有効成分の定量法          | 4  |
| IV. 製剤に関する項目         |    |
| 1. 剤形                | 5  |
| 2. 製剤の組成             | 5  |
| 3. 製剤の各種条件下における安定性   | 5  |
| 4. 混入する可能性のある夾雑物     | 6  |
| 5. 溶出試験              | 6  |
| 6. 製剤中の有効成分の確認試験法    | 6  |
| 7. 製剤中の有効成分の定量法      | 6  |
| 8. 力価                | 6  |
| 9. 容器の材質             | 6  |
| 10. その他              | 6  |
| V. 治療に関する項目          |    |
| 1. 効能又は効果            | 7  |
| 2. 用法及び用量            | 7  |
| 3. 臨床成績              | 8  |
| 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 | 12 |
| 2. 薬理作用              | 12 |
| VII. 薬物動態に関する項目      |    |
| 1. 血中濃度の推移・測定法       | 15 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ       | 18 |
| 3. 吸収                | 18 |
| 4. 分布                | 19 |
| 5. 代謝                | 22 |
| 6. 排泄                | 23 |
| 7. 透析等による除去率         | 23 |

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 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                     | 24 |
| 2. 禁忌内容とその理由                     | 24 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由            | 24 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由            | 24 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由                 | 25 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意             | 26 |
| 7. 相互作用                          | 28 |
| 8. 副作用                           | 40 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                  | 47 |
| 10. 過量投与                         | 47 |
| 11. 適用上の注意                       | 48 |
| 12. その他の注意                       | 48 |
| IX. 非臨床試験に関する項目                  |    |
| 1. 一般薬理                          | 49 |
| 2. 毒性                            | 50 |
| X. 取扱い上の注意等に関する項目                |    |
| 1. 有効期間又は使用期限                    | 52 |
| 2. 貯法・保存条件                       | 52 |
| 3. 薬剤取扱い上の注意点                    | 52 |
| 4. 承認条件                          | 52 |
| 5. 包装                            | 52 |
| 6. 同一成分・同効薬                      | 52 |
| 7. 国際誕生年月日                       | 52 |
| 8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号              | 52 |
| 9. 薬価基準収載年月日                     | 52 |
| 10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 | 52 |
| 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容       | 52 |
| 12. 再審査期間                        | 52 |
| 13. 長期投与の可否                      | 52 |
| 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード            | 52 |
| 15. 保険給付上の注意                     | 52 |
| XI. 文献                           |    |
| 1. 引用文献                          | 53 |
| 2. その他の参考文献                      | 55 |
| 3. 文献請求先及び問い合わせ先                 | 55 |
| XII. 参考資料                        |    |
| 1. 主な外国での発売状況                    | 56 |
| 2. 海外における臨床支援情報                  | 58 |

# I. 概要に関する項目

|                      |   |
|----------------------|---|
| <p>1. 開発の経緯</p>      | <p>イトラコナゾールは、1980年ヤンセン社で合成されたトリアゾール系抗真菌剤であり、国内においては、1986年より臨床試験を開始し、皮膚真菌症ならびに内臓真菌症に対する有効性・安全性についての検討を行い、1993年イトリゾール®カプセル50として発売し、臨床で広く使われている。</p> <p>イトリゾール®カプセル50発売後、爪白癬や爪カンジダ症などの爪真菌症に対して適応拡大試験を実施し、高い治療効果が得られ、1999年承認された。また、2001年3月再審査結果が公示され、薬事法第14条第2項、各号の承認拒否事由のいずれにも該当しないことが確認された。</p> <p>さらに2004年、イトリゾール®カプセル50は爪への移行性、貯留性に優れていることにより、爪白癬に対してパルス療法が承認された。</p>   |
| <p>2. 製品の特徴及び有用性</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>白癬菌、カンジダ属、アスペルギルス属などに対して抗真菌活性を示します。(in vitro)</li> <li>本剤100mgを1日1回28日間投与後の手掌及び背中の皮膚角質層への移行性は、血漿中濃度は投与終了後ほぼ1週間で消失しましたが、各角質層中の濃度は投与終了から2～4週間認められました。<br/>また、本剤400mgパルス療法*時の趾爪中濃度を測定した結果、48週の時点においてもMIC<sub>90</sub>を越える爪中濃度を示しました。<br/>*400mg×3サイクル(1回200mgを1日2回(400mg/day)1週間投与し、その後3週間休薬、これを1サイクルとして3サイクル繰り返す。)</li> <li>爪白癬への本剤400mgパルス療法*時の有効率は84.6%(44例/52例)で、主要原因菌である <i>Trichophyton rubrum</i> の真菌学的効果(菌陰性化率)は62.5%(15例/24例)でした。<br/>*400mg×3サイクル(1回200mgを1日2回(400mg/day)1週間投与し、その後3週間休薬、これを1サイクルとして3サイクル繰り返す。)</li> <li>内臓真菌症(深在性真菌症)の適応を有しています。<br/>また、肺アスペルギローマに対する特別調査では、X線所見改善度、真菌学的評価、臨床症状改善度をもとに判定を行った総合臨床効果が有効以上だったのは、63.4%(26/41例)でした。</li> <li>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ます。<br/>なお、その他の副作用(0.1～5%未満)として、腹痛、嘔気、便秘、下痢、嘔吐、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁、肝機能異常、AST増加、ALT増加、LDH増加、γ-GTP増加、ALP増加、発疹、そう痒症、倦怠感、BUNの上昇、好酸球増多、白血球減少、血小板減少、浮腫、トリグリセライドの上昇が報告されています。</li> </ol> <p>注) 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。</p> |

## II. 名称に関する項目

|                   |  |
|-------------------|--|
| 1. 販売名            | (1)和名 イトリゾール®カプセル50<br>(2)洋名 ITRIZOLE® Capsule 50<br>(3)名称の由来 一般名であるイトラコナゾールより命名   |
| 2. 一般名            | (1)和名(命名法) イトラコナゾール (JAN)<br>(2)洋名(命名法) Itraconazole (JAN)   |
| 3. 構造式又は示性式       |  <p style="text-align: center;">及び鏡像異性体</p> <p style="text-align: center;">及び鏡像異性体</p>   |
| 4. 分子式及び分子量       | 分子式：C <sub>35</sub> H <sub>38</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub><br>分子量：705.63  |
| 5. 化学名(命名法)       | 4-(4-{4-[4-({(2 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> )-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy]phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(1 <i>RS</i> )-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-one (IUPAC)<br>4-(4-{4-[4-({(2 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i> )-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy]phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(1 <i>RS</i> )-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-one (IUPAC) |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 略号:ITCZ(日本化学療法学会制定)<br>化合物番号:R51211(ヤンセン社の化合物番号)   |
| 7. CAS登録番号        | 84625-61-6   |

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

|                  |  |
|------------------|--|
| 1. 有効成分の<br>規制区分 | 劇薬   |
| 2. 物理化学的性質       | <p>(1) 外観・性状<br/>白色の粉末である。</p> <p>(2) 溶解性<br/><i>N,N</i>-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。</p> <p>(3) 吸湿性<br/>イトラコナゾールは、相対湿度11~92%、30°C、30日間保存しても水分変化が認められないことから、吸湿性を示さないことが確認された。</p> <p>(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点<br/>融点：166~170°C</p> <p>(5) 酸塩基解離定数<br/>pKa=3.70(ピペラジン部分)</p> <p>(6) 分配係数<br/>logP=5.62(1-オクタノール/pH6.0緩衝溶液)<br/>logP=5.67(1-オクタノール/pH8.1緩衝溶液)</p> <p>(7) その他の主な示性値<br/>旋光度：旋光性を示さない(ラセミ体のため)。</p> |

3. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

| 試験項目            | 保存条件                                      | 保存容器             | 保存期間                     | 結果   |      |
|-----------------|---|------------------|--------------------------|--|------|
| 長期保存試験 (A法)     | 室温  | ガラス容器 (気密状態)     | 6, 12, 15, 24, 30, 36 ヶ月 | 変化なし                                       |      |
| 苛酷試験            | 固体状態での安定性<br>加温試験 <sup>注1)</sup>          | ガラス容器 (気密状態)     | 40℃                      | 2, 4, 6 ヶ月                                 | 変化なし |
|                 |   |                  | 60℃                      | 1, 2, 3 ヶ月                                 | 変化なし |
|                 | ばっ光試験                                     | 無色透明ガラス容器 (気密状態) | 室内散光 (1,000lux)          | 1, 2, 3 ヶ月                                 | 変化なし |
|                 |   |                  | ケミカルランプ <sup>注2)</sup>   | 12, 24, 48 時間                              | 変化なし |
|                 | 水溶液での安定性 <sup>注3)</sup><br>(pH2, 4, 6, 8) | 室温               | 無色アンプル                   | 5, 10, 15 日                                | 変化なし |
|                 |   | 40℃              |                          | 5, 10, 15 日                                | 変化なし |
| 室内散光 (1,000lux) |   | 5, 10, 15 日      |                          | pH4, 6, 8 で TLC において分解物を認めたが、pH2 では安定であった。 |      |
| 加速試験            | 40℃、75% RH <sup>注4)</sup>                 | ガラス容器 (開放状態)     | 2, 4, 6 ヶ月               | 変化なし                                       |      |
|                 | 室温  |                  | 2, 4, 6 ヶ月               | 変化なし                                       |      |

注1) 恒温器中に保存

注2) 東芝製ケミカルランプを使用

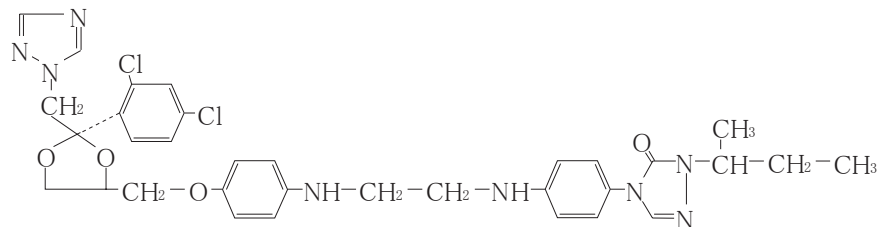
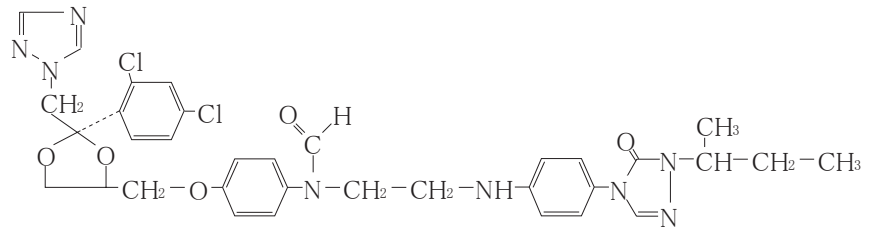
注3) イトラコナゾールを各種pH溶液 (50%メタノールを含む) に0.01% (W/V) 濃度に調製した液を無色アンプルに封入し、室温、40℃及び室内散光下 (1,000lux) で保存

注4) 恒温恒湿器中に保存

強制分解による生成物

本剤を1mol/L HCl、水、0.1mol/L NaOHに懸濁し、100℃で5日間加熱分解を行った。また直射日光下で24時間ばっ光した。

水及びアルカリ性懸濁液中では安定で、分解物は認められなかったが、太陽光下及び酸性懸濁液中では、主に下記の分解物が認められた。



4. 有効成分の確認試験法

第十五改正日本薬局方第一追補のイトラコナゾールの確認試験に準じる

5. 有効成分の定量法

第十五改正日本薬局方第一追補のイトラコナゾールの定量法に準じる

## IV. 製剤に関する項目

| <p>1. 剤形</p>                        | <p>(1) 剤形の区別及び性状</p> <table border="1" data-bbox="432 255 1453 371"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>色・剤形</th> <th>サイズ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イトリゾール®<br/>カプセル 50</td> <td>キャップ：淡黄色不透明<br/>ボディ：淡黄色不透明</td> <td>2号硬カプセル</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 製剤の物性<br/>重量偏差試験<br/>日局一般試験法 含量均一性試験に適合</p> <p>(3) 識別記号<br/>JK901(カプセル、PTPシートに表示)</p> <p>〈製剤上の特徴〉<br/>本剤は、3層から成る顆粒がカプセルに充填されている。この顆粒は、中心の賦形剤に主薬をコーティングすることで消化管からの吸収を高め、その周囲を顆粒同士の凝集を防ぐためマクロゴールで保護コーティングされている。</p>   | 販売名                            | 色・剤形                        | サイズ        | イトリゾール®<br>カプセル 50                       | キャップ：淡黄色不透明<br>ボディ：淡黄色不透明 | 2号硬カプセル        |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
|-------------------------------------|--|--------------------------------|-----------------------------|------------|--|---------------------------|----------------|----|----------------------|-----------------------------|------|------------------|---------------------|-----|----------------------|------------|------|-----|----------------------|------------|------|---------|--------------------------------|----------------------|------------|------|-------------------|----------------|----------------------|------------|------|-----------------|----------------------|-----------|------|------------------|------------------------------------|----------------------|------------|------|----|----------------------|------------|------|------|------|------|----|--------|-----------------|------------|------|-----------------------------------|-----------------|------------|-----------|---------------------|---------------|------------|------|
| 販売名                                 | 色・剤形   | サイズ                            |                             |            |  |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
| イトリゾール®<br>カプセル 50                  | キャップ：淡黄色不透明<br>ボディ：淡黄色不透明  | 2号硬カプセル                        |                             |            |  |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
| <p>2. 製剤の組成</p>                     | <p>(1) 有効成分の含量<br/>1カプセル中にイトロナゾールを50mgを含有</p> <p>(2) 添加物</p> <table border="0" data-bbox="432 815 922 947"> <tr> <td>賦形剤</td> <td>白糖 トウモロコシデンプン</td> </tr> <tr> <td>コーティング剤</td> <td>ヒプロメロース<br/>マクロゴール 20000<br/>ブチルヒドロキシアニソール</td> </tr> </table>  | 賦形剤                            | 白糖 トウモロコシデンプン               | コーティング剤    | ヒプロメロース<br>マクロゴール 20000<br>ブチルヒドロキシアニソール |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
| 賦形剤                                 | 白糖 トウモロコシデンプン  |                                |                             |            |  |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
| コーティング剤                             | ヒプロメロース<br>マクロゴール 20000<br>ブチルヒドロキシアニソール   |                                |                             |            |  |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
| <p>3. 製剤の各種<br/>条件下における<br/>安定性</p> | <p>(1) 申請時データ</p> <p style="text-align: center;">各種条件下における安定性<sup>98)</sup></p> <table border="1" data-bbox="432 1032 1453 1473"> <thead> <tr> <th>試験項目</th> <th>保存条件</th> <th>保存形態</th> <th>保存期間</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期保存試験<br/>(A法)</td> <td>室温</td> <td>PTP包装<sup>注3)</sup></td> <td>6, 12, 18, 24,<br/>30, 36 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">苛<br/>酷<br/>試<br/>験</td> <td rowspan="2">加温試験<sup>注1)</sup></td> <td>40℃</td> <td>PTP包装<sup>注3)</sup></td> <td>2, 4, 6 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>60℃</td> <td>PTP包装<sup>注3)</sup></td> <td>1, 2, 3 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>加温・加湿試験</td> <td>40℃, 80 ± 5% RH<sup>注2)</sup></td> <td>PTP包装<sup>注3)</sup></td> <td>1, 2, 3 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ばっ<br/>光<br/>試<br/>験</td> <td>室内散光(1,000lux)</td> <td>PTP包装<sup>注3)</sup></td> <td>2, 4, 6 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>白色蛍光灯(8,000lux)</td> <td>PTP包装<sup>注3)</sup></td> <td>1, 2, 3 週</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">加<br/>速<br/>試<br/>験</td> <td>40 ± 1℃, 75 ± 5% RH<sup>注2)</sup></td> <td>PTP包装<sup>注3)</sup></td> <td>2, 4, 6 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>室温</td> <td>PTP包装<sup>注3)</sup></td> <td>2, 4, 6 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 恒温器中に保存<br/>注2) 恒温恒湿器中に保存<br/>注3) ポリ塩化ビニルフィルムとアルミニウム箔でPTP包装したもの</p> <p>(2) 無包装下の安定性(カプセル)</p> <p>イトリゾール®カプセル50では、とくに湿度に対して影響を受けやすく、30℃、75%RHの条件下において1ヵ月目からカプセルの表面の粘着性が生じ重量増加が観察された。多湿条件下にカプセルが放置されれば、その粘着性のため品質が保持されない可能性が生じる。一包化状態での保管や非包装状態での自動包装機中での非包装状態保存では、湿度の管理に注意を払う必要がある。</p> <table border="1" data-bbox="432 1776 1453 2040"> <thead> <tr> <th>保存条件</th> <th>保存形態</th> <th>保存期間</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40℃、遮光</td> <td>褐色ガラス気密容器<br/>密栓</td> <td>1, 2, 3 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>30℃、75% RH<br/>塩化ナトリウム 75%調湿<br/>遮光</td> <td>褐色ガラス気密容器<br/>開放</td> <td>1, 2, 3 ヶ月</td> <td>カプセルの粘着傾向</td> </tr> <tr> <td>室温<br/>蛍光灯(1,000lux)</td> <td>透明ガラス容器<br/>密栓</td> <td>1, 2, 3 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table> | 試験項目                           | 保存条件                        | 保存形態       | 保存期間                                     | 結果                        | 長期保存試験<br>(A法) | 室温 | PTP包装 <sup>注3)</sup> | 6, 12, 18, 24,<br>30, 36 ヶ月 | 変化なし | 苛<br>酷<br>試<br>験 | 加温試験 <sup>注1)</sup> | 40℃ | PTP包装 <sup>注3)</sup> | 2, 4, 6 ヶ月 | 変化なし | 60℃ | PTP包装 <sup>注3)</sup> | 1, 2, 3 ヶ月 | 変化なし | 加温・加湿試験 | 40℃, 80 ± 5% RH <sup>注2)</sup> | PTP包装 <sup>注3)</sup> | 1, 2, 3 ヶ月 | 変化なし | ばっ<br>光<br>試<br>験 | 室内散光(1,000lux) | PTP包装 <sup>注3)</sup> | 2, 4, 6 ヶ月 | 変化なし | 白色蛍光灯(8,000lux) | PTP包装 <sup>注3)</sup> | 1, 2, 3 週 | 変化なし | 加<br>速<br>試<br>験 | 40 ± 1℃, 75 ± 5% RH <sup>注2)</sup> | PTP包装 <sup>注3)</sup> | 2, 4, 6 ヶ月 | 変化なし | 室温 | PTP包装 <sup>注3)</sup> | 2, 4, 6 ヶ月 | 変化なし | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | 40℃、遮光 | 褐色ガラス気密容器<br>密栓 | 1, 2, 3 ヶ月 | 変化なし | 30℃、75% RH<br>塩化ナトリウム 75%調湿<br>遮光 | 褐色ガラス気密容器<br>開放 | 1, 2, 3 ヶ月 | カプセルの粘着傾向 | 室温<br>蛍光灯(1,000lux) | 透明ガラス容器<br>密栓 | 1, 2, 3 ヶ月 | 変化なし |
| 試験項目                                | 保存条件   | 保存形態                           | 保存期間                        | 結果         |  |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
| 長期保存試験<br>(A法)                      | 室温   | PTP包装 <sup>注3)</sup>           | 6, 12, 18, 24,<br>30, 36 ヶ月 | 変化なし       |  |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
| 苛<br>酷<br>試<br>験                    | 加温試験 <sup>注1)</sup>  | 40℃                            | PTP包装 <sup>注3)</sup>        | 2, 4, 6 ヶ月 | 変化なし                                     |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
|                                     |  | 60℃                            | PTP包装 <sup>注3)</sup>        | 1, 2, 3 ヶ月 | 変化なし                                     |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
|                                     | 加温・加湿試験  | 40℃, 80 ± 5% RH <sup>注2)</sup> | PTP包装 <sup>注3)</sup>        | 1, 2, 3 ヶ月 | 変化なし                                     |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
|                                     | ばっ<br>光<br>試<br>験  | 室内散光(1,000lux)                 | PTP包装 <sup>注3)</sup>        | 2, 4, 6 ヶ月 | 変化なし                                     |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
| 白色蛍光灯(8,000lux)                     |  | PTP包装 <sup>注3)</sup>           | 1, 2, 3 週                   | 変化なし       |  |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
| 加<br>速<br>試<br>験                    | 40 ± 1℃, 75 ± 5% RH <sup>注2)</sup>   | PTP包装 <sup>注3)</sup>           | 2, 4, 6 ヶ月                  | 変化なし       |  |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
|                                     | 室温   | PTP包装 <sup>注3)</sup>           | 2, 4, 6 ヶ月                  | 変化なし       |  |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
| 保存条件                                | 保存形態   | 保存期間                           | 結果                          |            |  |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
| 40℃、遮光                              | 褐色ガラス気密容器<br>密栓  | 1, 2, 3 ヶ月                     | 変化なし                        |            |  |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
| 30℃、75% RH<br>塩化ナトリウム 75%調湿<br>遮光   | 褐色ガラス気密容器<br>開放  | 1, 2, 3 ヶ月                     | カプセルの粘着傾向                   |            |  |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |
| 室温<br>蛍光灯(1,000lux)                 | 透明ガラス容器<br>密栓  | 1, 2, 3 ヶ月                     | 変化なし                        |            |  |                           |                |    |                      |                             |      |                  |                     |     |                      |            |      |     |                      |            |      |         |                                |                      |            |      |                   |                |                      |            |      |                 |                      |           |      |                  |                                    |                      |            |      |    |                      |            |      |      |      |      |    |        |                 |            |      |                                   |                 |            |           |                     |               |            |      |

| <p>3. 製剤の各種条件下における安定性 (つづき)</p> | <p>(3)無包装下の安定性(脱カプセルによる顆粒)</p> <p>イトリゾール®カプセル50の内容物である顆粒の加湿条件下における安定性を検討するため、顆粒をカプセルから取り出し、25℃、75%RH及び25℃、90%RHに調湿した条件下に保存、1、2、4及び8週目に性状(外観)の観察、溶出試験及び含量測定を行った。</p> <p>この結果より、カプセルからイトリゾールの顆粒を取り出し、湿度を避け、防湿包装を施さない状態で保存した場合、調剤後4週間以内に投与することが望ましいと思われる。しかしながら、湿度が高くなる梅雨から夏期にかけては、防湿に関する注意が必要である。</p> <table border="1" data-bbox="392 472 1418 736"> <thead> <tr> <th>保存条件</th> <th>保存形態</th> <th>保存期間</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>25℃、75% RH<br/>塩化ナトリウム飽和溶液で調湿</td> <td>顆粒を薬包紙に包み、調湿したガラス容器内で保存</td> <td>1, 2, 4, 8 週</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>25℃、90% RH<br/>酒石酸ナトリウム飽和溶液で調湿</td> <td>顆粒を薬包紙に包み、調湿したガラス容器内で保存</td> <td>1, 2, 4, 8 週</td> <td>4 週目からわずかな変化が見られ、8 週目には著明な変化が認められた*。</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：4週目で吸湿に起因すると思われる変色(透明感が出てきて微褐色に近い色に変わった)及び顆粒の部分的な凝集が観察され、8週目では変色も著しくなり、全体が完全に凝集した。凝集は強固なものではなく、弱い力でほぐせる程度であったが、8週目では、顆粒に接した部分の薬包紙が湿っているのがはっきりとわかり、著しく吸湿しているのが観察された。</p> | 保存条件         | 保存形態                                 | 保存期間 | 結果 | 25℃、75% RH<br>塩化ナトリウム飽和溶液で調湿 | 顆粒を薬包紙に包み、調湿したガラス容器内で保存 | 1, 2, 4, 8 週 | 変化なし | 25℃、90% RH<br>酒石酸ナトリウム飽和溶液で調湿 | 顆粒を薬包紙に包み、調湿したガラス容器内で保存 | 1, 2, 4, 8 週 | 4 週目からわずかな変化が見られ、8 週目には著明な変化が認められた*。 |
|---------------------------------|---|--------------|--------------------------------------|------|----|------------------------------|-------------------------|--------------|------|-------------------------------|-------------------------|--------------|--------------------------------------|
| 保存条件                            | 保存形態  | 保存期間         | 結果                                   |      |    |                              |                         |              |      |                               |                         |              |                                      |
| 25℃、75% RH<br>塩化ナトリウム飽和溶液で調湿    | 顆粒を薬包紙に包み、調湿したガラス容器内で保存   | 1, 2, 4, 8 週 | 変化なし                                 |      |    |                              |                         |              |      |                               |                         |              |                                      |
| 25℃、90% RH<br>酒石酸ナトリウム飽和溶液で調湿   | 顆粒を薬包紙に包み、調湿したガラス容器内で保存   | 1, 2, 4, 8 週 | 4 週目からわずかな変化が見られ、8 週目には著明な変化が認められた*。 |      |    |                              |                         |              |      |                               |                         |              |                                      |
| <p>4. 混入する可能性のある夾雑物</p>         | <p>なし</p>   |              |                                      |      |    |                              |                         |              |      |                               |                         |              |                                      |
| <p>5. 溶出試験</p>                  | <p>日局溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行う。</p> <p>条件：回転数 100rpm<br/>試験液 日局崩壊試験液第1液(pH1.2)</p> <p>結果：60分値63.0～90.3%<br/>120分値81.2～100.6%</p>   |              |                                      |      |    |                              |                         |              |      |                               |                         |              |                                      |
| <p>6. 製剤中の有効成分の確認試験法</p>        | <p>(1)3級アミンのクエン酸・酢酸試液による呈色反応<br/>(2)紫外吸収スペクトル(イソプロパノール溶液)<br/>(3)薄層クロマトグラフ法</p>   |              |                                      |      |    |                              |                         |              |      |                               |                         |              |                                      |
| <p>7. 製剤中の有効成分の定量法</p>          | <p>液体クロマトグラフ法</p>   |              |                                      |      |    |                              |                         |              |      |                               |                         |              |                                      |
| <p>8. 力価</p>                    | <p>該当しない。</p>   |              |                                      |      |    |                              |                         |              |      |                               |                         |              |                                      |
| <p>9. 容器の材質</p>                 | <p>PTP:ポリ塩化ビニール、アルミ箔</p>  |              |                                      |      |    |                              |                         |              |      |                               |                         |              |                                      |
| <p>10. その他</p>                  |   |              |                                      |      |    |                              |                         |              |      |                               |                         |              |                                      |

## V. 治療に関する項目

|                  |  |
|------------------|--|
| <p>1. 効能又は効果</p> | <p>(1) 効能又は効果</p> <p>[適応菌種]<br/>皮膚糸状菌(トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属)、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属</p> <p>[適応症]</p> <p>○ 内臓真菌症(深在性真菌症)<br/>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</p> <p>○ 深在性皮膚真菌症<br/>スポロトリコーシス、クロモミコーシス</p> <p>○ 表在性皮膚真菌症(爪白癬以外)<br/>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<br/>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<br/>癬風、マラセチア毛包炎</p> <p>○ 爪白癬</p> <p>(2) 効能又は効果に関連する注意</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>5. 効能又は効果に関連する注意<br/>〈表在性皮膚真菌症(爪白癬以外)〉</p> <p>5.1 難治性あるいは汎発性の病型に使用すること。</p> <p>〈爪白癬(パルス療法)〉</p> <p>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。</p> </div>   |
| <p>2. 用法及び用量</p> | <p>(1) 用法及び用量</p> <p>〈内臓真菌症(深在性真菌症)〉<br/>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。</p> <p>〈深在性皮膚真菌症〉<br/>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)〉<br/>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。</p> <p>〈爪白癬(パルス療法)〉<br/>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> <p>(2) 用法及び用量に関連する注意</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>7. 用法及び用量に関連する注意<br/>〈効能共通〉</p> <p>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。</p> <p>〈爪白癬(パルス療法)〉</p> <p>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。</p> <p>〈爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎〉</p> <p>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。</p> </div> |

3. 臨床成績

(1) 臨床効果<sup>1)~10)</sup>

国内で実施された二重盲検比較試験を含む総計782例における臨床試験の概要は以下のとおりであった。

| 疾患名         | 臨床効果（有効率）       |
|-------------|-----------------|
| 内臓真菌症       |                 |
| カンジダ血症      | 5/6 (83.3%)     |
| 肺カンジダ症      | 5/5 (100.0%)    |
| 食道カンジダ症     | 11/13 (84.6%)   |
| 尿路カンジダ症     | 7/7 (100.0%)    |
| 肺アスペルギルス症   | 8/9 (88.9%)     |
| 肺アスペルギローマ   | 17/30 (56.7%)   |
| クリプトコックス髄膜炎 | 1/2 (50.0%)     |
| 肺クリプトコックス症  | 1/1 (100.0%)    |
| 深在性皮膚真菌症    |                 |
| スポロトリコーシス   | 28/32 (87.5%)   |
| クロモミコーシス    | 6/10 (60.0%)    |
| 表在性皮膚真菌症    |                 |
| 体部白癬        | 112/125 (89.6%) |
| 股部白癬        | 51/57 (89.5%)   |
| 手白癬         | 23/23 (100.0%)  |
| 足白癬         | 202/250 (80.8%) |
| 頭部白癬        | 11/11 (100.0%)  |
| ケルスス禿瘡      | 15/17 (88.2%)   |
| 白癬性毛瘡       | 8/8 (100.0%)    |
| 口腔カンジダ症     | 26/29 (89.7%)   |
| 皮膚カンジダ症     | 44/46 (95.7%)   |
| 爪カンジダ症      | 28/32 (87.5%)   |
| カンジダ性爪囲爪炎   | 18/20 (90.0%)   |
| カンジダ性毛瘡     | 4/5 (80.0%)     |
| 慢性皮膚粘膜カンジダ症 | 5/6 (83.3%)     |
| 癬風          | 25/28 (89.3%)   |
| マラセチア毛包炎    | 10/10 (100.0%)  |

| 原因菌                             | 真菌学的効果<br>(菌陰性化率) |
|---------------------------------|-------------------|
| <i>Candida albicans</i>         | 107/115 (93.0%)   |
| <i>C. glabrata</i>              | 3/4 (75.0%)       |
| <i>C. parapsilosis</i>          | 5/5 (100.0%)      |
| <i>Aspergillus fumigatus</i>    | 14/16 (87.5%)     |
| <i>A. niger</i>                 | 2/2 (100.0%)      |
| <i>Cryptococcus neoformans</i>  | 2/4 (50.0%)       |
| <i>Sporothrix schenckii</i>     | 27/31 (87.1%)     |
| <i>Fonsecaea pedrosoi</i>       | 5/7 (71.4%)       |
| <i>Trichophyton rubrum</i>      | 266/301 (88.4%)   |
| <i>T. mentagrophytes</i>        | 54/61 (88.5%)     |
| <i>Microsporum canis</i>        | 20/21 (95.2%)     |
| <i>M. gypseum</i>               | 3/3 (100.0%)      |
| <i>Epidermophyton floccosum</i> | 3/3 (100.0%)      |
| <i>Malassezia furfur</i>        | 31/34 (91.2%)     |

|                     |   |
|---------------------|---|
| <p>3. 臨床成績(つづき)</p> | <p>(2)臨床薬理試験: 忍容性試験</p> <p>健康成人10例に対して本剤50mg、100mg、200mgを単回投与した結果、一般症状、血圧、心拍数及び臨床検査値所見に特に問題となる所見は認められなかった。また、健康成人6例に対して100mg、1日1回8日間投与した場合も単回投与と同様の結果であった。<sup>11)</sup></p> <p>健康成人12例に対して、本剤1回200mg、1日2回(1日量400mg)15日間投与した場合も、重篤な有害事象又は臨床上問題となる有害事象は認められなかった。<sup>12)</sup></p> <p>(3)探索的試験: 用量反応探索試験</p> <p>&lt;承認時&gt;<sup>5)</sup></p> <p>表在性皮膚真菌症の代表的な疾患である足白癬、生毛部白癬(体部白癬、股部白癬)、カンジダ性間擦疹を対象として、二重盲検法による至適用量設定試験を実施した。各疾患とも用量は1日1回50mg及び100mgの2用量、投与期間は4週間とした。各疾患とも50mg、100mgのいずれも有効性、安全性ともにほとんど差異が認められず、ほぼ同等と考えられた。しかし、足白癬では菌陰性化率、有効率ともに100mg投与群がやや優れていた。この足白癬で得られた成績及び海外での用量設定試験において手、足白癬で得られた成績から1日1回100mgの用量が設定された。</p> <p>(4)検証的試験</p> <p>1)無作為化並行用量反応試験</p> <p>該当資料なし</p> <p>2)安全性試験</p> <p>該当資料なし</p> <p>3)患者・病態別試験</p> <p>①高齢者<sup>13)</sup></p> <p>本剤を、深在性真菌症が疑われた患者61～88歳の男性5例、女性4例を対象として行った。1例は50mg/日、8例は100mg/日と、比較的低用量、短期間で今回の検討を行った。イトラコナゾール血中濃度検討例は4例のみであったが、検討例中には血中濃度が著しく上昇した例はなく、副作用、臨床検査値異常を認めた例は、軽度の好酸球増多を認めた1例のみであった。</p> <p>②透析患者(海外データ)<sup>14)</sup></p> <p>血液透析患者において、本剤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。</p> |
|---------------------|---|

3. 臨床成績(つづき)

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

(再審査終了時)

使用成績調査における安全性解析対象4,185例中、承認適応外疾患使用症例、使用理由複数症例、有効性判定不能症例あわせて625例を除いた3,560例を有効性集計対象症例とした。

各疾患別の有効率及び菌陰性化率は以下のとおりであった。

なお、爪真菌症「爪白癬、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎」の有効率については再審査期間当初、適応外疾患であった為、上記集計から除外し、次頁に<参考>として記載した。

| 疾患名         | 臨床効果 (有効率)        |
|-------------|-------------------|
| 内臓真菌症       |                   |
| カンジダ血症      | 4/6 (66.7%)       |
| 肺カンジダ症      | 16/26 (61.5%)     |
| 食道カンジダ症     | 23/25 (92.0%)     |
| 尿路カンジダ症     | 4/4 (100.0%)      |
| 肺アスペルギルス症*  | 26/70 (37.1%)     |
| 肺アスペルギローマ   | 7/15 (46.7%)      |
| クリプトコックス髄膜炎 | 1/1 (100.0%)      |
| 肺クリプトコックス症  | 2/4 (50.0%)       |
| 深在性皮膚真菌症    |                   |
| スポロトリコーシス   | 20/23 (87.0%)     |
| クロモミコーシス    | 3/5 (60.0%)       |
| 表在性皮膚真菌症    |                   |
| 体部白癬        | 347/363 (95.6%)   |
| 股部白癬        | 108/113 (95.6%)   |
| 手白癬         | 170/197 (86.3%)   |
| 足白癬         | 1770/2138 (82.8%) |
| 頭部白癬        | 21/23 (91.3%)     |
| ケルスス禿瘡      | 18/21 (85.7%)     |
| 白癬性毛瘡       | 4/4 (100.0%)      |
| 口腔カンジダ症     | 58/74 (78.4%)     |
| 皮膚カンジダ症     | 130/153 (85.0%)   |
| カンジダ性毛瘡     | 2/2 (100.0%)      |
| 慢性皮膚粘膜カンジダ症 | 2/4 (50.0%)       |
| 癬風          | 72/87 (82.8%)     |
| マラセチア毛包炎    | 19/23 (82.6%)     |

\* 肺アスペルギルス症については、初回承認時臨床試験での有効率(88.89%)に比べて、使用成績調査での有効率(37.14%)が有意に低かった。これは、初回承認時臨床試験と使用成績調査の調査背景に、診断根拠、効果判定時期及び患者除外基準の点で相違があり、これらが効果判定に影響を与えたと考えられる。

| 原因菌                             | 真菌学的効果 (菌陰性化率)  |
|---------------------------------|-----------------|
| <i>Candida albicans</i>         | 57/69 (82.6%)   |
| <i>C. glabrata</i>              | 8/11 (72.7%)    |
| <i>C. parapsilosis</i>          | 2/2 (100.0%)    |
| <i>Aspergillus fumigatus</i>    | 3/8 (37.5%)     |
| <i>A. niger</i>                 | 0/1 (0.0%)      |
| <i>Cryptococcus neoformans</i>  | 0/0 (—)         |
| <i>Sporothrix schenckii</i>     | 1/3 (33.3%)     |
| <i>Fonsecaea pedrosoi</i>       | 0/0 (—)         |
| <i>Trichophyton rubrum</i>      | 121/145 (83.4%) |
| <i>T. mentagrophytes</i>        | 14/15 (93.3%)   |
| <i>Microsporum canis</i>        | 10/11 (90.9%)   |
| <i>M. gypseum</i>               | 2/3 (66.7%)     |
| <i>Epidermophyton floccosum</i> | 0/0 (—)         |
| <i>Malassezia furfur</i>        | 24/30 (80.0%)   |

\* 使用成績調査においては、原因菌の特定及び最終観察時点での真菌学的評価を判定する項目を必須項目としていなかったため、真菌学的効果を判定するにあたり、以下の4条件に合致する症例を真菌学的効果評価対象症例とした。

- 条件1：有効性集計対象症例であること。
- 条件2：本剤投与開始時に直接鏡検又は培養により起原因菌が同定されていること。
- 条件3：本剤投与開始時の真菌所見が、+以上であること。
- 条件4：本剤投与中(又は投与後)に真菌所見が判定されていること。

菌陰性化率は、(本剤投与中(又は投与後)に真菌所見が(-))/(真菌学的効果対象症例)×100(%)により算出した。

### 3. 臨床成績(つづき)

特別調査として、肺アスペルギローマに対してアスペルギルス菌球中及び肺空洞壁中の薬剤濃度を可能な限り測定し、有効性を検討した<sup>15)</sup>。安全性解析対象症例49例から8例を除外した41例を有効性解析対象症例とした。X線所見改善度、真菌学的評価、臨床症状改善度をもとに判定を行った総合臨床効果が有効以上であったのは、63.4%(26/41例)であった。肺アスペルギルス菌球内薬剤濃度を測定できたのは5例であった。そのうち1例を除く4例において、イトラコナゾールが菌球内に移行しているのが確認された。投与期間が4週以上で菌球内濃度が血漿中濃度を上回った2例の総合臨床効果はいずれも有効であった。

<参考：爪真菌症(連続投与)>

爪真菌症「爪白癬、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎」については、再審査期間中である平成11年6月に効能追加されたことから本疾患に特化した使用成績調査は実施していない。爪真菌症に対する有効性については、再審査期間中に得られた使用成績調査症例の中から、該当する適応疾患に処方された症例を選択・集計し参考データとした。従って使用成績調査症例の効果判定に際しては爪混濁比、爪肥厚等の評価項目の記録や評価のための十分な観察期間の設定が行われておらず、有効率は主治医判定のみに基づき算出した。

| 疾患名       | 臨床効果    | (有効率)    |
|-----------|---------|----------|
| 爪白癬       | 241/353 | (68.3%)  |
| 爪カンジダ症    | 7/11    | (63.6%)  |
| カンジダ性爪囲爪炎 | 4/4     | (100.0%) |

| 原因菌                        | 真菌学的効果 (菌陰性化率) |
|----------------------------|----------------|
| <i>Trichophyton rubrum</i> | 11/15 (73.3%)  |
| <i>T.mentagrophytes</i>    | 2/2 (100.0%)   |
| <i>Trichophyton sp.</i>    | 1/1 (100.0%)   |
| <i>Candida albicans</i>    | 0/4 (0.0%)     |
| <i>Candida sp.</i>         | 1/1 (100.0%)   |

爪白癬に対するパルス療法の市販後調査として、有効性及び安全性を検討した<sup>16)</sup>。安全性解析対象症例2,532例から1,481例を除外した1,051例を有効性解析対象症例とした。有効性は、選定された観察対象爪における、最終観察時(または中止時)とパルス療法開始時との混濁比の差(混濁比改善度)及び直接鏡検の結果をもとに集計した。総合臨床効果が著効以上であったのは51.5%(541/1,051例)、また有効以上であったのは84.3%(886/1,051例)であった。

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

<承認条件として実施した試験：爪白癬(パルス療法)><sup>17)</sup>

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)であり、400mg/日3サイクル投与時の主要原因菌である*Trichophyton rubrum*の真菌学的効果(菌陰性化率)は62.5%(15/24)であった。

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、 $\gamma$ -GTP増加各8件(4.32%)、ALP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。

## VI. 薬効薬理に関する項目

| <p>1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群</p> | <p>トリアゾール系化合物(フルコナゾール)<br/>イミダゾール系化合物(ミコナゾール、ケトコナゾールなど)</p>   |              |                           |              |                |              |          |     |         |         |         |         |      |         |         |         |        |     |      |       |         |
|-----------------------------|---|--------------|---------------------------|--------------|----------------|--------------|----------|-----|---------|---------|---------|---------|------|---------|---------|---------|--------|-----|------|-------|---------|
| <p>2. 薬理作用</p>              | <p>(1)作用部位・作用機序<sup>18), 19)</sup><br/>           作用部位：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酵素(チトクロームP450)<br/>           作用機序：真菌細胞膜の主要構成物であるエルゴステロールはその前駆体であるラノステロールのステロイド骨格上の14<math>\alpha</math>位の脱メチル化反応により生合成される。この脱メチル化反応はチトクロームP450により誘導される反応であり、チトクロームP450上でキレートを構成している鉄原子に酸素原子が配位することにより電子伝達がなされて反応が進行する。イトラコナゾールは最も外側に位置するトリアゾール基の窒素原子が真菌のチトクロームP450の鉄原子に配位し、その結果酸素原子のチトクロームP450への配位が阻害され、エルゴステロールの生合成反応を阻害する。</p> <div data-bbox="574 694 1308 1064" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>イトラコナゾールの真菌のチトクロームP450に対する阻害作用は、哺乳類由来のチトクロームP450より低濃度で阻害作用を示した。</p> <p style="text-align: center;">チトクローム P450 に対する阻害濃度 (IC<sub>50</sub>* : × 10<sup>-6</sup>M)</p> <table border="1" data-bbox="507 1265 1396 1503"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th><i>C. albicans</i> ミクロブーム</th> <th>子ブタ精巣 ミクロブーム</th> <th>ウシ副腎皮質 ミトコンドリア</th> <th>ウサギ肝臓 ミクロブーム</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イトラコナゾール</td> <td>3.1</td> <td>&gt; 1,000</td> <td>&gt; 1,000</td> <td>&gt; 1,000</td> </tr> <tr> <td>フルコナゾール</td> <td>24.8</td> <td>&gt; 1,000</td> <td>&gt; 1,000</td> <td>&gt; 1,000</td> </tr> <tr> <td>ミコナゾール</td> <td>7.6</td> <td>48.7</td> <td>125.0</td> <td>&gt; 1,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>方法：分光測光法<br/>           *チトクローム P450 は、CO (一酸化炭素) との結合により 450～490nm に特有の吸収帯を示す。このことを利用して、<i>C. albicans</i> 及び各種哺乳類由来のチトクローム P450 と CO との結合を 50%阻害するアゾール系抗真菌剤の濃度 (IC<sub>50</sub>) を分光測光法により測定した。</p> | 薬剤           | <i>C. albicans</i> ミクロブーム | 子ブタ精巣 ミクロブーム | ウシ副腎皮質 ミトコンドリア | ウサギ肝臓 ミクロブーム | イトラコナゾール | 3.1 | > 1,000 | > 1,000 | > 1,000 | フルコナゾール | 24.8 | > 1,000 | > 1,000 | > 1,000 | ミコナゾール | 7.6 | 48.7 | 125.0 | > 1,000 |
| 薬剤                          | <i>C. albicans</i> ミクロブーム   | 子ブタ精巣 ミクロブーム | ウシ副腎皮質 ミトコンドリア            | ウサギ肝臓 ミクロブーム |                |              |          |     |         |         |         |         |      |         |         |         |        |     |      |       |         |
| イトラコナゾール                    | 3.1   | > 1,000      | > 1,000                   | > 1,000      |                |              |          |     |         |         |         |         |      |         |         |         |        |     |      |       |         |
| フルコナゾール                     | 24.8  | > 1,000      | > 1,000                   | > 1,000      |                |              |          |     |         |         |         |         |      |         |         |         |        |     |      |       |         |
| ミコナゾール                      | 7.6   | 48.7         | 125.0                     | > 1,000      |                |              |          |     |         |         |         |         |      |         |         |         |        |     |      |       |         |

2. 薬理作用(つづき)

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)抗真菌活性(*in vitro*)

①新鮮分離株に対する*in vitro* 抗真菌活性<sup>20), 21)</sup>

*in vitro* において各種病原真菌に対し、イトラコナゾールは強い抗真菌活性を示した。

| 病原真菌   | 菌株数                                | 幾何平均 MIC 値 (μg/mL) |        |       |       |       |        |       |
|--------|------------------------------------|--------------------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|
|        |                                    | ITCZ               | KCZ    | MCZ   | AMPH  | CTZ   | BFZ    |       |
| 深在性真菌症 | <i>Candida albicans</i> Serotype A | 23                 | 0.098  | 0.022 | 0.572 | 0.688 |        |       |
|        | <i>C. glabrata</i>                 | 8                  | 0.958  | 0.159 | 0.885 | 0.370 |        |       |
|        | <i>C. tropicalis</i>               | 7                  | 1.534  | 2.057 | 2.050 | 0.379 |        |       |
|        | <i>C. parapsilosis</i>             | 6                  | 0.0013 | 0.031 | 0.159 | 0.392 |        |       |
|        | <i>C. krusei</i>                   | 2                  | 0.028  | 0.622 | 0.622 | 0.622 |        |       |
|        | <i>C. guilliermondii</i>           | 1                  | 0.04   | 0.08  | 0.16  | 0.16  |        |       |
|        | <i>Cryptococcus neoformans</i>     | 15                 | 0.031  | 0.377 | 0.072 | 0.072 |        |       |
|        | <i>Trichosporon cutaneum</i> **    | 3                  | 0.0013 | 0.791 | 0.012 | 0.621 |        |       |
|        | <i>Aspergillus fumigatus</i>       | 9                  | 0.063  | 2.504 | 0.923 | 0.919 |        |       |
|        | <i>Asp. flavus</i>                 | 1                  | 0.08   | 1.25  | 1.25  | 1.25  |        |       |
|        | <i>Asp. niger</i>                  | 2                  | 5.0    | 3.535 | 0.63  | 0.63  |        |       |
|        | <i>Asp. nidulans</i>               | 1                  | 0.02   | 0.16  | 0.63  | 5.0   |        |       |
| 皮膚真菌症  | <i>Trichophyton mentagrophytes</i> | 104                | 0.170  |       |       |       | 0.105  | 1.632 |
|        | <i>Tr. rubrum</i>                  | 103                | 0.060  |       |       |       | 0.100  | 0.455 |
|        | <i>Candida albicans</i>            | 32                 | 4.229  |       |       |       | 0.426  | 2.909 |
|        | <i>Microsporum canis</i>           | 3                  | 0.793  |       |       |       | 0.050  | 1.574 |
|        | <i>Epidermophyton floccosum</i>    | 2                  | 0.001  |       |       |       | 0.056  | 0.020 |
|        | <i>Malassezia furfur</i> *         | 7                  | 0.212  |       |       |       | 20.000 | 2.760 |
|        | <i>Sporothrix schenckii</i>        | 12                 | 0.119  | 0.43  | 0.328 | 10.0  |        |       |

\*印のみMalassezia培地、他はCasitone agar培地を使用 \*\*適応外菌種

ITCZ : イトラコナゾール、KCZ : ケトコナゾール、MCZ : ミコナゾール、AMPH : アムホテリシンB、CTZ : クロトリマゾール、BFZ : ビフォナゾール

幾何平均MIC値：微生物(この場合は真菌)の感受性の分布の指標となる数値であり、MIC値の幾何平均をとったものである。MIC (minimum inhibitory concentration)とは最小発育阻止濃度であり、微生物の成育を阻止できる薬剤の最小濃度のことである。

2)実験的真菌症に対する成績(モルモット)<sup>22)</sup>

①モルモットにおける皮膚糸状菌症に対する効果

*T. mentagrophytes*及び*M. canis*を感染させたモルモットに対してイトラコナゾールの経口投与により、高い治療効果が得られた。

| 薬剤       | 感染菌                      | 投与量 (mg/kg)         |        |         |         |         |         |    |
|----------|--------------------------|---------------------|--------|---------|---------|---------|---------|----|
|          |                          | 治癒動物 (%) + 改善動物 (%) |        |         |         |         |         |    |
|          |                          | 0.63                | 1.25   | 2.5     | 5       | 10      | 20      | 40 |
| イトラコナゾール | <i>T. mentagrophytes</i> | 65 + 27             | 96 + 4 | 100 + 0 | 100 + 0 | —       | —       | —  |
| イトラコナゾール | <i>M. canis</i>          | 24 + 39             | 87 + 6 | 98 + 2  | 100 + 0 | 100 + 0 | —       | —  |
| ケトコナゾール  | <i>M. canis</i>          | —                   | —      | 0       | 10 + 27 | 33 + 53 | 100 + 0 | —  |
| グリセオフルビン | <i>M. canis</i>          | —                   | —      | 11 + 28 | 47 + 33 | 62 + 33 | 40 + 50 | —  |

薬剤投与は感染当日より開始、1日1回14日間経口投与

治癒：病巣がなく直接検査と培養の結果が陰性的の場合

改善：わずかな病巣が残存するか、もしくは、直接検査のみ陽性あるいは、ごく少量のコロニーを単離した場合

2. 薬理作用(つづき)

②モルモットにおける全身性カンジダ症に対する効果

モルモットにおける実験的全身性カンジダ症に対し、イトラコナゾールの経口投与により、皮膚毛嚢炎の程度及び腎臓、皮膚の真菌学的検討において高い治療効果が認められた。

| 処 理         |                |            | 動物数 | 動 物 数 (%) |       |     |      |     |
|-------------|----------------|------------|-----|-----------|-------|-----|------|-----|
| 薬 剤         | 用 量<br>(mg/kg) | 投 与<br>経 路 |     | 皮膚毛嚢炎の程度  |       |     | 陰性化率 |     |
|             |                |            |     | 消 失       | 中 等 度 | 高 度 | 皮 膚  | 腎   |
| 対照 (PEG200) |                | p. o.      | 18  | 0         | 0     | 100 | 0    | 0   |
| イトラコナゾール    | 0.31           | p. o.      | 12  | 0         | 17    | 83  | 0    | 0   |
| イトラコナゾール    | 0.63           | p. o.      | 12  | 25        | 42    | 33  | 25   | 0   |
| イトラコナゾール    | 1.25           | p. o.      | 12  | 100       | 0     | 0   | 100  | 58  |
| イトラコナゾール    | 2.5            | p. o.      | 12  | 100       | 0     | 0   | 100  | 83  |
| イトラコナゾール    | 5              | p. o.      | 12  | 100       | 0     | 0   | 100  | 100 |
| フルコナゾール     | 0.31           | p. o.      | 12  | 0         | 0     | 100 | 0    | 8   |
| フルコナゾール     | 0.63           | p. o.      | 12  | 0         | 42    | 58  | 33   | 25  |
| フルコナゾール     | 1.25           | p. o.      | 12  | 25        | 58    | 17  | 50   | 58  |
| フルコナゾール     | 2.5            | p. o.      | 12  | 67        | 25    | 8   | 67   | 67  |
| フルコナゾール     | 5              | p. o.      | 12  | 84        | 8     | 8   | 75   | 83  |

薬剤投与は感染当日より開始、1日1回14日間経口投与  
 感染菌 : *Candida albicans* 8,000CFU/g

③モルモットにおける全身性アスペルギルス症に対する効果

イトラコナゾールの経口投与により、モルモットにおける全身性アスペルギルス症に対して高い生存率及び臓器中の高い真菌陰性化率が得られた。

| 処 理         |                |            | 動物数 | 感 染 28 日 後 の 結 果 |      |                |                              |
|-------------|----------------|------------|-----|------------------|------|----------------|------------------------------|
| 薬 剤         | 用 量<br>(mg/kg) | 投 与<br>経 路 |     | 生存動物             |      | 平 均<br>生 存 日 数 | 9 臓 器 中 の<br>真 菌 陰 性 化 率 (%) |
|             |                |            |     | 匹 数              | %    |                |                              |
| 対照 (PEG200) |                | p. o.      | 324 | 0                | 0    | 5.5            | 1                            |
| ケトコナゾール     | 10             | p. o.      | 18  | 0                | 0    | 5.9            | 7                            |
| ケトコナゾール     | 20             | p. o.      | 24  | 7                | 29   | 12.4           | 22                           |
| ケトコナゾール     | 40             | p. o.      | 24  | 10               | 42   | 16.3           | 23                           |
| フルコナゾール     | 10             | p. o.      | 6   | 0                | 0    | 6.8            | 1                            |
| フルコナゾール     | 20             | p. o.      | 6   | 0                | 0    | 7.3            | 3                            |
| フルコナゾール     | 40             | p. o.      | 6   | 2                | 33   | 14.7           | 17                           |
| イトラコナゾール    | 0.63           | p. o.      | 22  | 0                | 0    | 6.3            | 7                            |
| イトラコナゾール    | 1.25           | p. o.      | 28  | 6                | 21   | 11.5           | 33                           |
| イトラコナゾール    | 2.5            | p. o.      | 52  | 24               | 46   | 17.5           | 69                           |
| イトラコナゾール    | 5              | p. o.      | 92  | 76               | 82.6 | 24.7           | 94                           |
| イトラコナゾール    | 10             | p. o.      | 42  | 36               | 86   | 25.4           | 95                           |

薬剤投与は感染当日より開始、1日1回14日間経口投与  
 感染菌 : *Aspergillus fumigatus* 25,000CFU/g

④モルモットにおける全身性クリプトコックス症およびクリプトコックス脳髄膜炎に対する効果

イトラコナゾールの経口投与によりモルモットにおけるクリプトコックス髄膜炎及び全身性クリプトコックス症に対して真菌の陰性化、肉芽腫の消失が認められ、優れた治療効果を示した。

| 薬 剤         | 用 量<br>(mg/kg) | 生存匹数<br>試験匹数 | 皮膚肉芽腫 |     |     | 真菌陰性化率 (%) |          |
|-------------|----------------|--------------|-------|-----|-----|------------|----------|
|             |                |              | 消 失   | 少 量 | 大 量 | 脳および髄膜     | 他 96 臓 器 |
| 対照 (PEG200) |                | 5/8          | 0     | 0   | 8   | 0          | 18       |
| イトラコナゾール    | 5              | 8/8          | 8     | 0   | 0   | 19         | 90       |
| イトラコナゾール    | 10             | 8/8          | 7     | 1   | 0   | 38         | 95       |
| フルコナゾール     | 5              | 8/8          | 4     | 1   | 3   | 6          | 87       |
| フルコナゾール     | 10             | 8/8          | 7     | 1   | 0   | 0          | 84       |

薬剤投与は感染3日後より開始、1日1回35日間経口投与  
 感染菌 : *Cryptococcus neoformans* 200 yeasts/g

他96臓器: 肺、肝、脾、左腎、左眼、皮膚、腹膜、心、リンパ節、膀胱、筋、精巣の12臓器×8匹

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

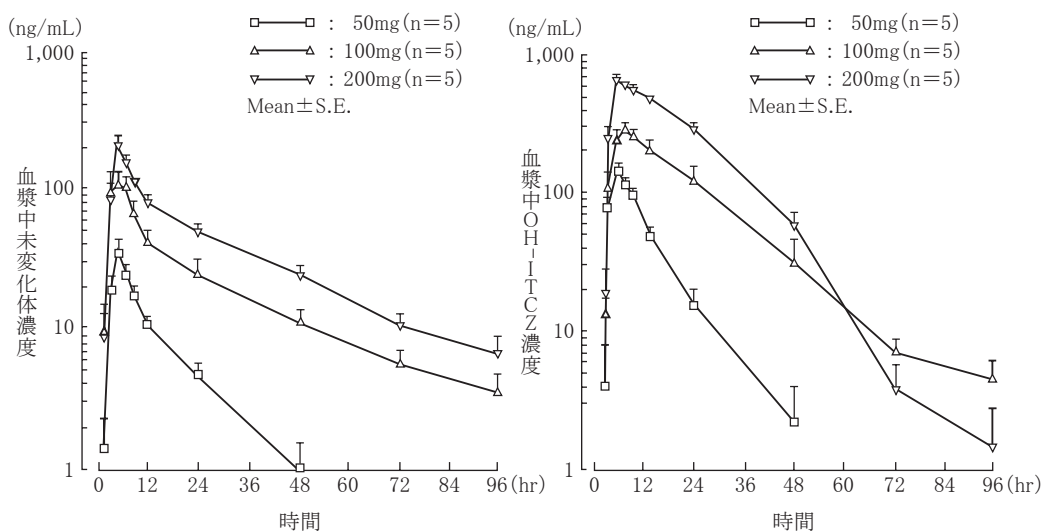
未変化体：約4～5時間

OH-ITCZ：約4～6時間

#### (3) 通常用量での血中濃度

[単回投与試験]<sup>23)</sup>

健康成人にイトラコナゾールを50mg、100mg及び200mg食後単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後4.4～4.8時間で最高値に達し、その後二相性で消失し、 $t_{1/2}(\beta)$ は約14～28時間であった。一方、主活性代謝物(ヒドロキシイトラコナゾール：OH-ITCZ)は投与後4.4～6.0時間で最高血中濃度に達し、約10～21時間の消失半減期( $t_{1/2}(\beta)$ )で減少した。



単回経口投与時の薬物パラメータ

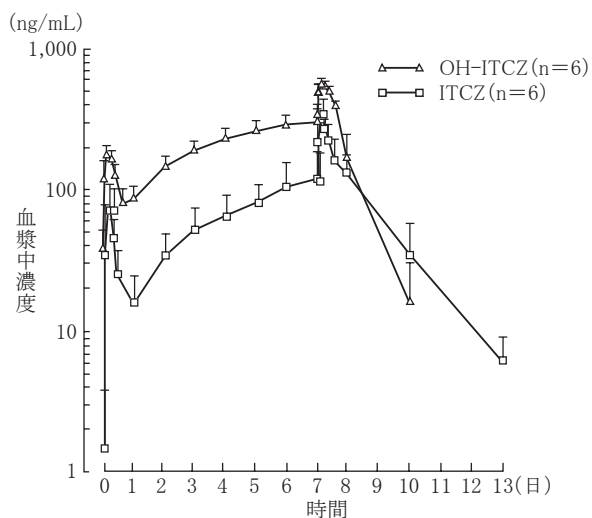
| Dose (mg) | ITCZ/OH-ITCZ | C <sub>max</sub> (ng/mL) | T <sub>max</sub> (hr) | AUC (ng·hr/mL) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
|-----------|--------------|--------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|
| 50        | ITCZ         | 37.0 ± 14.9              | 4.4 ± 0.9             | 456 ± 184      | 13.8 ± 7.0            |
|           | OH-ITCZ      | 146.2 ± 43.8             | 4.4 ± 0.9             | 1,819 ± 612    | 21.3 ± 36.0           |
| 100       | ITCZ         | 132.2 ± 80.7             | 4.8 ± 1.8             | 2,221 ± 1,141  | 24.9 ± 7.7            |
|           | OH-ITCZ      | 267.4 ± 71.4             | 6.0 ± 1.4             | 6,772 ± 3,221  | 17.4 ± 11.2           |
| 200       | ITCZ         | 215.6 ± 58.1             | 4.4 ± 0.9             | 4,142 ± 1,272  | 27.9 ± 9.9            |
|           | OH-ITCZ      | 678.6 ± 62.4             | 5.2 ± 1.8             | 15,028 ± 2,524 | 9.5 ± 2.1             |

Mean ± S.D., n=5

1. 血中濃度の推移・測定法(つづき)

[反復投与試験]<sup>23)</sup>

健康成人男子にイトラコナゾール100mg1日1回8日間連続投与した場合の血漿中濃度の推移は下図の通りであった。



連続8日投与後の薬物パラメータ

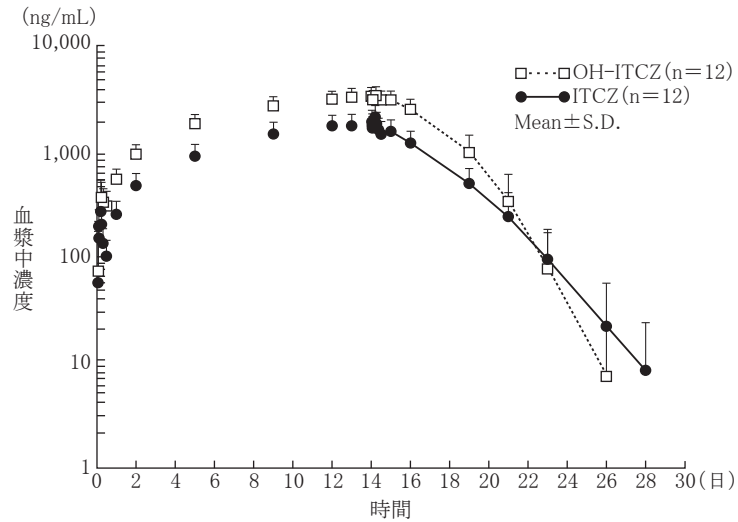
|                     | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | AUC <sub>(0-23)</sub><br>(ng·hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|---------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| 未変化体                | 333.1 ± 86.2                | 4.3 ± 0.8                | 4,318 ± 1,290                       | 30.8 ± 16.6              |
| 主活性代謝物<br>(OH-ITCZ) | 563.5 ± 103.3               | 5.7 ± 2.0                | 9,374 ± 1,903                       | 25.1 ± 14.6              |

Mean ± S.D., n=6

1. 血中濃度の推移・測定法(つづき)

[反復投与試験]<sup>12)</sup>

健康成人男子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(ただし15日目は朝1回のみ投与)した場合、血漿中未変化体及び主活性代謝物(ヒドロキシイトラコナゾール: OH-ITCZ)のトラフ時の濃度は徐々に上昇し、投与12日目(288時間目)にはほぼ定常状態に達した。消失半減期( $t_{1/2}$ )は31.0時間及び22.2時間であった。



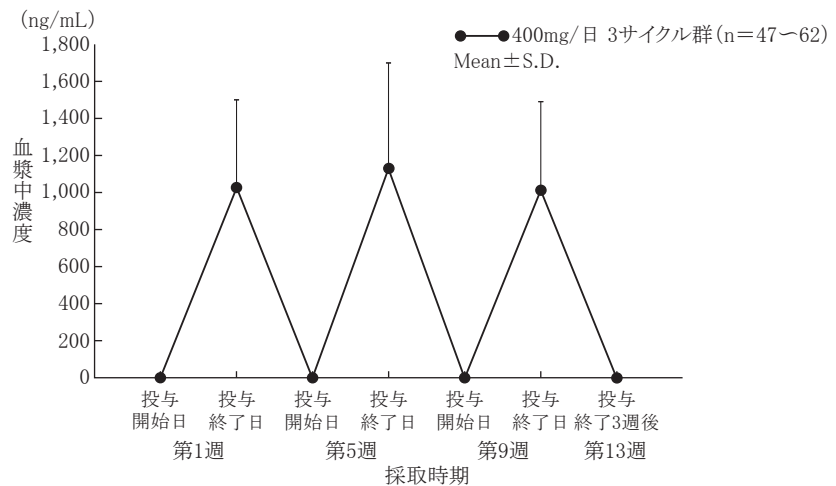
反復経口投与時の薬物パラメータ

|                     | 投与日   | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | AUC <sub>(0→12)</sub><br>(ng・hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|---------------------|-------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| 未変化体                | 初回投与日 | 291.0 ± 143.4               | 5.1 ± 1.2                | 1,598.6 ± 780.8                     | —                        |
|                     | 最終投与日 | 2,194.4 ± 642.8             | 4.1 ± 0.8                | 20,923.1 ± 6,064.5                  | 31.0 ± 7.9               |
| 主活性代謝物<br>(OH-ITCZ) | 初回投与日 | 396.1 ± 155.4               | 5.5 ± 1.1                | 3,113.9 ± 1,349.4                   | —                        |
|                     | 最終投与日 | 3,365.0 ± 713.1             | 4.3 ± 2.6                | 37,175.9 ± 7,514.8                  | 22.2 ± 5.6               |

Mean ± S.D., n=12

[パルス療法時血中濃度]<sup>17)</sup>

爪白癬患者にイトラコナゾール200mgを1日2回(1日量400mg)、1週間投与し、3週間休薬を1サイクルとして3回繰り返した。血漿中濃度は投与終了後、次の投与開始日前に消失し、パルス療法による蓄積性は認められなかった。



(4) 中毒症状を発現する血中濃度  
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

●単回投与時の各種パラメータ

(1)吸収速度定数<sup>23)</sup>

50mg投与時：1.23 (hr<sup>-1</sup>) 100mg投与時：0.59 (hr<sup>-1</sup>) 200mg投与時：0.83 (hr<sup>-1</sup>)

(2)バイオアベイラビリティ<sup>24)</sup>

健康成人男子(外国人)にイトラコナゾール100mgを経口又は静脈内投与した場合の、個々のAUCより、経口投与時の吸収率を算出した場合、55%であった。

(3)消失速度定数<sup>23)</sup>

50mg投与時：0.13 (hr<sup>-1</sup>) 100mg投与時：0.10 (hr<sup>-1</sup>) 200mg投与時：0.11 (hr<sup>-1</sup>)

(4)クリアランス<sup>23)</sup>

50mg投与時：109.6 (L/hr) 100mg投与時：45.0 (L/hr) 200mg投与時：48.3 (L/hr)

(5)分布容積<sup>23)</sup>

50mg投与時：940.9 (L) 100mg投与時：471.3 (L) 200mg投与時：488.5 (L)

(6)血漿蛋白結合率<sup>25)</sup>

99.8% (*in vitro*, 平衡透析法, 0.5 μg/mL)

注)クリアランス及び分布容積は経口投与時のバイオアベイラビリティを100%として算出した。

3. 吸収

(1)吸収部位

上部腸管

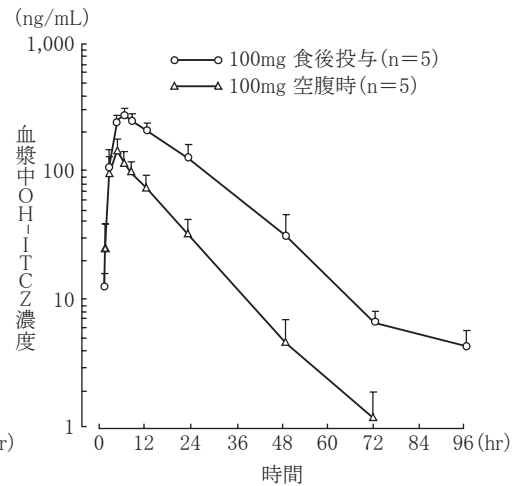
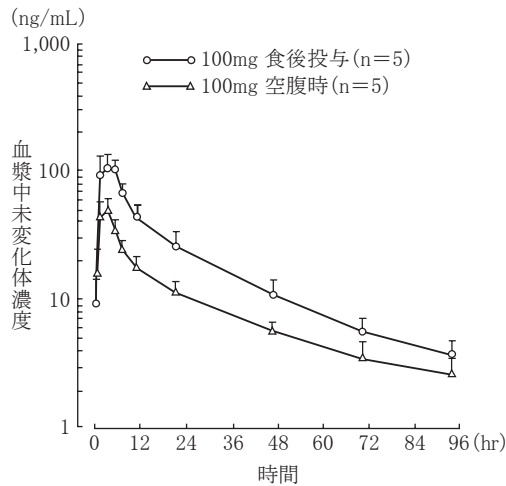
(2)吸収率：食事による影響<sup>23)</sup>

健康成人男子にイトラコナゾール100mgを空腹時と食直後に経口投与した場合には、その生物学的利用率が変化する。この機序については詳細は不明だが、食事による胃酸分泌量の増加、胃の蠕動運動の活発化などの要因及び食事内容の脂肪成分の影響(イトラコナゾールは脂溶性が高く溶解性が上昇する可能性がある)により吸収率が高まると推定される。

未変化体：空腹時投与のC<sub>max</sub>、AUCは、食直後投与時の約40%、60%である。

主活性代謝物：空腹時投与のC<sub>max</sub>、AUCは、食直後投与時の約55%、33%である。

(OH-ITCZ)



| Dose (mg) | ITCZ/OH-ITCZ | C <sub>max</sub> (ng/mL) | T <sub>max</sub> (hr) | AUC (ng·hr/mL) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
|-----------|--------------|--------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|
| 100 (食後)  | ITCZ         | 132.2 ± 80.7             | 4.8 ± 1.8             | 2,221 ± 1,141  | 24.9 ± 7.7            |
|           | OH-ITCZ      | 267.4 ± 71.4             | 6.0 ± 1.4             | 6,772 ± 3,221  | 17.4 ± 11.2           |
| 100 (空腹時) | ITCZ         | 53.2 ± 24.5              | 3.6 ± 0.9             | 1,326 ± 573    | 32.8 ± 7.8            |
|           | OH-ITCZ      | 148.4 ± 60.4             | 3.6 ± 0.9             | 2,268 ± 1,248  | 9.5 ± 3.0             |

Mean ± S.D., n=5

(3)腸肝循環

動物実験の結果より、腸肝循環すると推定される。

4. 分布

<sup>3</sup>H-イトラコナゾール10mg/kgをWistar系雌雄ラットに経口投与後、各組織内放射能濃度は投与2～4時間後に最高値を示し、副腎及び肝臓が最も高濃度であった。次いで脂肪組織、涙腺、胃、腸で高濃度を示した。骨、脳、眼球を除いて、主な組織は血漿中濃度より2～5倍高かった。各組織からの消失速度は血漿中濃度とほぼ同じであったことから、本剤を反復投与しても問題となるような蓄積性はないと考えられた。雌ラットに<sup>3</sup>H-イトラコナゾールを同量経口投与した時の組織内分布パターンは雄ラットと類似していたが、最高値以後、各組織内放射能濃度は雄より2～4倍高かった。<sup>26)</sup>

<sup>3</sup>H-イトラコナゾール10mg/kgを単回経口投与後の組織内放射能濃度  
(絶食雄ラット, n=4, 平均値)

| 組織       | 組織内濃度 (μ g-eq/mL 又は g) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|----------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|          | 投与後の時間 (時間)            |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|          | 0.5                    | 1     | 2     | 4     | 8     | 24    | 48    | 72    | 96    | 168   |
| 血漿       | 0.926                  | 1.35  | 1.78  | 1.59  | 1.05  | 0.331 | 0.123 | 0.034 | 0.019 | N.D.  |
| 脳        | 0.171                  | 0.270 | 0.328 | 0.396 | 0.296 | 0.155 | 0.039 | N.D.  | N.D.  | N.D.  |
| 脳下垂体     | 3.26                   | 7.46  | 8.76  | 8.36  | 6.28  | 1.92  | 0.416 | 0.291 | 0.234 | 0.179 |
| 涙腺       | 1.79                   | 5.91  | 10.1  | 15.2  | 10.8  | 5.27  | 1.22  | 0.737 | 0.486 | 0.148 |
| 肝臓       | 41.3                   | 38.2  | 38.3  | 35.1  | 21.4  | 5.31  | 1.56  | 0.588 | 0.517 | 0.227 |
| 腎臓       | 4.36                   | 6.91  | 7.56  | 8.77  | 5.63  | 2.26  | 0.648 | 0.304 | 0.247 | 0.179 |
| 副腎       | 15.5                   | 26.2  | 38.4  | 46.9  | 37.5  | 18.9  | 3.36  | 0.910 | 0.883 | 1.56  |
| 胃        | 11.7                   | 16.5  | 8.25  | 18.9  | 2.96  | 0.895 | 0.183 | 0.096 | 0.086 | 0.039 |
| 小腸       | 28.9                   | 23.4  | 23.1  | 21.1  | 5.90  | 1.64  | 0.334 | 0.109 | 0.099 | 0.050 |
| 大腸       | 0.561                  | 1.27  | 2.24  | 5.91  | 12.0  | 1.39  | 0.335 | 0.136 | 0.088 | 0.070 |
| 脂肪 (腎周囲) | 3.09                   | 8.2   | 16.9  | 25.5  | 13.7  | 5.01  | 0.384 | 0.080 | 0.060 | 0.044 |
| 皮下脂肪     | 1.57                   | 4.19  | 5.99  | 10.9  | 10.7  | 2.04  | 0.166 | 0.059 | 0.046 | 0.033 |
| 褐色脂肪     | 7.93                   | 8.99  | 17.5  | 16.8  | 11.6  | 2.32  | 0.338 | 0.308 | 0.127 | 0.084 |

N.D.: 検出されず

(1) 血液-脳関門通過性: 該当資料なし

(2) 胎児への移行性: 該当資料なし

<参考: ラット><sup>27)</sup>

<sup>3</sup>H-イトラコナゾール10mg/kgを妊娠18日目のWistar系ラット18匹に経口投与した時、母体及び胎児組織内濃度は投与後4～8時間に最高濃度に達した。投与1～8時間の間、胎児の血漿中放射能は母体の血漿中濃度の約1/4と低かったが、胎盤中濃度は2～3倍高かった。投与96時間後には、胎盤中濃度は胎児中濃度と同程度のレベルに減少し、投与量の約0.8～0.9%の放射能が胎児中に認められた。

胎盤中の放射能は主に代謝物で、胎児中の放射能は主に未変化体であったが、それでも胎児中未変化体濃度は胎盤中濃度の約1/2～1/3と低かった。

<sup>3</sup>H-イトラコナゾールの組織内放射能濃度 (妊娠18日ラット)

| 組織又は体液 | 組織内放射線濃度 (μ g eq./mL 又は g) |       |       |       |       |       |       |       |        |
|--------|----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
|        | 時間 (hr)                    |       |       |       |       |       |       |       |        |
|        | 0.5                        | 1     | 2     | 4     | 8     | 24    | 48    | 72    | 96     |
| 血漿     | 0.530                      | 0.715 | 0.949 | 1.34  | 0.962 | 0.969 | 0.264 | 0.208 | 0.098  |
| 母体血液   | 0.385                      | 0.539 | 0.596 | 0.975 | 0.741 | 0.332 | 0.289 | 0.112 | 0.064  |
| 胎児血液   | 0.122                      | 0.182 | 0.257 | 0.385 | 0.557 | 0.266 | 0.090 | 0.082 | 0.036  |
| 羊水     | 0.022                      | 0.055 | 0.081 | 0.176 | 0.259 | 0.157 | 0.229 | 0.120 | ≦ 0.01 |
| 卵巣     | 4.19                       | 4.08  | 4.57  | 7.83  | 7.61  | 6.43  | 0.564 | 1.50  | 0.419  |
| 胎膜     | 0.775                      | 1.47  | 1.95  | 3.29  | 4.46  | 2.59  | 3.31  | 1.01  | 0.776  |
| 子宮     | 0.283                      | 0.490 | 1.11  | 2.15  | 2.41  | 1.59  | 0.774 | 0.631 | 0.272  |
| 胎盤     | 0.648                      | 1.10  | 1.70  | 3.15  | 3.31  | 1.63  | 0.910 | 0.788 | 0.394  |
| 胎児     | ≦ 0.01                     | 0.202 | 0.241 | 0.427 | 0.458 | 0.567 | 0.546 | 0.384 | 0.392  |
| 乳腺     | 1.16                       | 3.63  | 3.89  | 8.42  | 8.47  | 4.36  | 1.52  | 0.691 | 0.592  |

平均値、n=2

4. 分布(つづき)

(3) 乳汁中への移行性<sup>28)</sup>

授乳期の外国人健康女性2名に対し、イトラコナゾールカプセル(イトラコナゾールとして200mg)を12時間ごとに2回経口投与した時、乳汁中に血漿中濃度の約0.4~2.6倍のイトラコナゾールが検出された。

|   | 2回目投与後時間<br>(hr) | 薬剤濃度 (ng/mL) |        | 乳汁中濃度 / 血漿中濃度 |
|---|------------------|--------------|--------|---------------|
|   |                  | 血漿中          | 乳汁中    |               |
| 1 | 4                | 232          | 88.3   | 0.38          |
|   | 24               | 18.2         | 36.4   | 2.00          |
|   | 48               | 11.6         | 22.6   | 1.95          |
|   | 72               | 7.7          | 20.1   | 2.61          |
| 2 | 4                | 82.4         | 52.1   | 0.63          |
|   | 24               | 15.5         | 18.9   | 1.22          |
|   | 48               | 6.2          | 9.8    | 1.58          |
|   | 72               | 検出限界以下       | 検出限界以下 | —             |
|   | 96               | 検出限界以下       | 検出限界以下 | —             |

方法:HPLC法 検出限界:5ng/mL

(4) 髄液及びその他の組織への移行性

① 単回及び反復投与時の体液及び組織内濃度<sup>29)</sup>

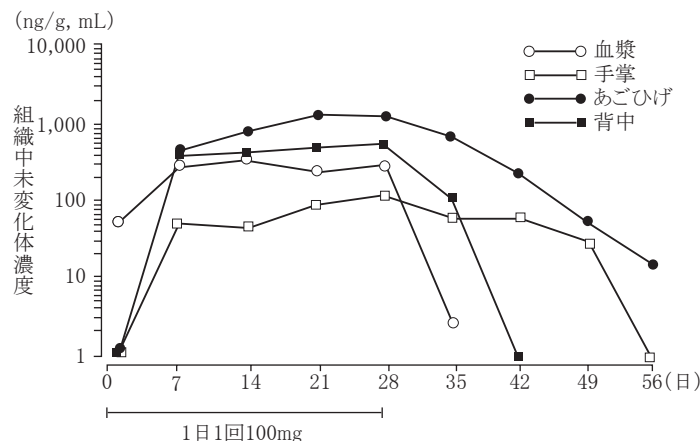
患者、健康成人にイトラコナゾール100mg又は200mgを単回及び反復経口投与し、各体液及び組織内のイトラコナゾールの濃度を測定した結果、イトラコナゾールの濃度は体液中では血漿中より低く、肺、皮膚、肝臓、胃、脂肪組織等では高かった。

| 用量                               | 体液及び組織 | 症例数 | イトラコナゾール濃度 (ng/mL) | 体液・組織 / 血漿  |
|----------------------------------|--------|-----|--------------------|-------------|
| 100mg1日1回<br>200mg1日1回           | 唾液     | 1   | ≤ 2                | ≤ 0.002     |
|                                  | 髄液     | 8   | ≤ 2                | ≤ 0.002     |
|                                  | 涙液     | 1   | ≤ 50               | ≤ 0.007     |
|                                  | 気管支分泌液 | 3   | ≤ 5 ~ 35           | —           |
|                                  | 痰      | 7   | 15 ~ 442           | 0.07 ~ 0.38 |
|                                  | 膿液     | 4   | 1060 ~ 3170        | 1.3 ~ 3.4   |
| 100mg1日1回<br>200mg1日1回<br>又は1日2回 | 皮膚     | 9   | 75 ~ 1366          | 0.5 ~ 2.0   |
|                                  | 肺      | 5   | 156 ~ 1090         | 0.9 ~ 2.4   |
|                                  | 腎臓     | 1   | 479                | 1.5         |
|                                  | 肝臓     | 1   | 1070               | 3.5         |
|                                  | 骨      | 1   | 1470               | 4.7         |
|                                  | 皮膚     | 3   | 569 ~ 15700        | 3.1 ~ 10.5  |
|                                  | 胃      | 1   | 703                | 3.8         |
|                                  | 網内系    | 1   | 4710               | 26          |
|                                  | 脂肪組織   | 1   | 4160               | 23          |
|                                  | 脾臓     | 1   | 569                | 3.1         |
|                                  | 筋肉     | 1   | 440                | 2.4         |

② 反復投与時のあごひげ、手掌及び背中の皮膚角質層への移行性<sup>24)</sup>

イトラコナゾール100mgを1日1回28日間投与後の、血漿中及び各皮膚角質層の濃度を経時的に測定した。

血漿中濃度は投与終了後ほぼ1週間で消失するのに対し、各角質層中の濃度は投与終了から2~4週間維持されている。



4. 分布(つづき)

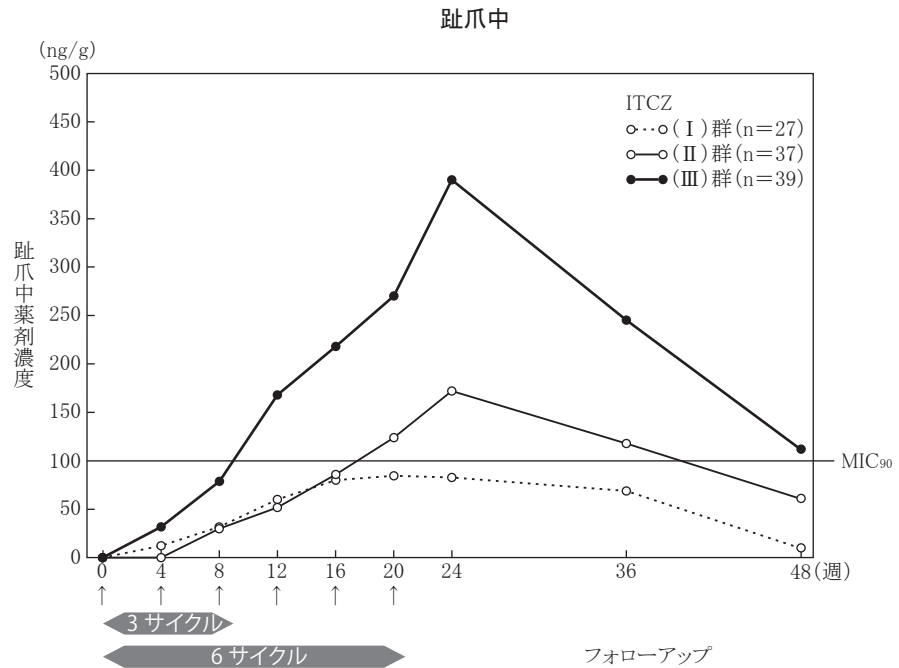
③パルス療法時の趾爪中濃度の推移<sup>17)</sup>

趾爪白癬患者にイトラコナゾールのパルス療法\*を実施し、イトラコナゾール(ITCZ)の趾爪中濃度を測定した結果、緩やかに上昇し、爪中への長期貯留が認められた。また、400mgパルス療法群(Ⅲ群)は48週の時点においてもMIC<sub>90</sub>を越える爪中濃度を示した。

\*Ⅰ群200mg×3サイクル(1回200mgを1日1回1週間投与し、その後3週間休薬、これを1サイクルとして3サイクル繰り返す。)

Ⅱ群200mg×6サイクル(1回200mgを1日1回1週間投与し、その後3週間休薬、これを1サイクルとして6サイクル繰り返す。)

Ⅲ群400mg×3サイクル(1回200mgを1日2回(400mg/day)1週間投与し、その後3週間休薬、これを1サイクルとして3サイクル繰り返す。)

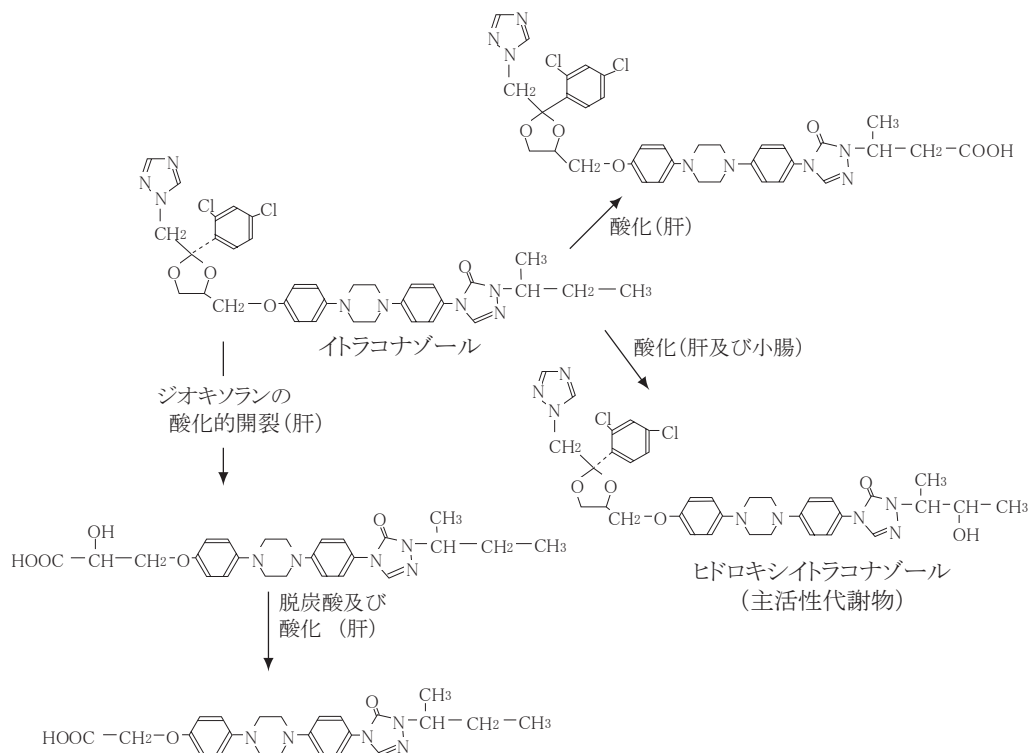


5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>30)</sup>

イトラコナゾールは主に肝臓で代謝されると考えられる。

推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

チトクローム P450 3A4

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

OH-ITCZ (主活性代謝物) : ほぼ同等の抗真菌活性を示す。<sup>31)</sup>

比率 : 不明

*in vitro* 抗真菌活性(MIC値 :  $\mu\text{g/mL}$ )

|                       | 未変化体      | 主活性代謝物    |
|-----------------------|-----------|-----------|
| <i>T. rubrum</i>      | 0.2-1.6   | 0.2-0.8   |
| <i>C. albicans</i>    | 0.02-0.04 | 0.02-0.04 |
| <i>A. fumigatus</i>   | 0.08-0.16 | 0.08-0.16 |
| <i>Cr. neoformans</i> | 0.04-0.16 | 0.08-0.16 |

培地 : SAAMF

| <p>5. 代謝(つづき)</p>              | <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ<sup>23)</sup><br/>ITCZ100mgを1日1回8日間連続投与時の未変化体(ITCZ)と主活性代謝物(OH-ITCZ)の体内動態値</p> <table border="1" data-bbox="432 297 1453 539"> <thead> <tr> <th>Day</th> <th>ITCZ/OH-ITCZ</th> <th>C<sub>max</sub><br/>(ng/mL)</th> <th>T<sub>max</sub><br/>(hr)</th> <th>AUC<sub>(0-23)</sub><br/>(ng・hr/mL)</th> <th>t<sub>1/2</sub><br/>(hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">1st day</td> <td>ITCZ</td> <td>81.1 ± 38.6</td> <td>4.3 ± 1.5</td> <td>749 ± 369</td> <td>24.9 ± 7.7 *</td> </tr> <tr> <td>OH-ITCZ</td> <td>197.3 ± 83.5</td> <td>4.7 ± 1.0</td> <td>2,294 ± 1,138</td> <td>17.4 ± 11.2 *</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">8th day</td> <td>ITCZ</td> <td>333.1 ± 86.2</td> <td>4.3 ± 0.8</td> <td>4,318 ± 1,290</td> <td>30.8 ± 16.6</td> </tr> <tr> <td>OH-ITCZ</td> <td>563.5 ± 103.3</td> <td>5.7 ± 2.0</td> <td>9,374 ± 1,903</td> <td>25.1 ± 14.6</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">Mean ± S.D., n = 6<br/>* : Adopted from single dosing study</p> | Day                         | ITCZ/OH-ITCZ             | C <sub>max</sub><br>(ng/mL)         | T <sub>max</sub><br>(hr) | AUC <sub>(0-23)</sub><br>(ng・hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | 1st day | ITCZ | 81.1 ± 38.6 | 4.3 ± 1.5 | 749 ± 369 | 24.9 ± 7.7 * | OH-ITCZ | 197.3 ± 83.5 | 4.7 ± 1.0 | 2,294 ± 1,138 | 17.4 ± 11.2 * | 8th day | ITCZ | 333.1 ± 86.2 | 4.3 ± 0.8 | 4,318 ± 1,290 | 30.8 ± 16.6 | OH-ITCZ | 563.5 ± 103.3 | 5.7 ± 2.0 | 9,374 ± 1,903 | 25.1 ± 14.6 |
|--------------------------------|--|-----------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|---------|------|-------------|-----------|-----------|--------------|---------|--------------|-----------|---------------|---------------|---------|------|--------------|-----------|---------------|-------------|---------|---------------|-----------|---------------|-------------|
| Day                            | ITCZ/OH-ITCZ   | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | AUC <sub>(0-23)</sub><br>(ng・hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |                                     |                          |         |      |             |           |           |              |         |              |           |               |               |         |      |              |           |               |             |         |               |           |               |             |
| 1st day                        | ITCZ   | 81.1 ± 38.6                 | 4.3 ± 1.5                | 749 ± 369                           | 24.9 ± 7.7 *             |                                     |                          |         |      |             |           |           |              |         |              |           |               |               |         |      |              |           |               |             |         |               |           |               |             |
|                                | OH-ITCZ  | 197.3 ± 83.5                | 4.7 ± 1.0                | 2,294 ± 1,138                       | 17.4 ± 11.2 *            |                                     |                          |         |      |             |           |           |              |         |              |           |               |               |         |      |              |           |               |             |         |               |           |               |             |
| 8th day                        | ITCZ   | 333.1 ± 86.2                | 4.3 ± 0.8                | 4,318 ± 1,290                       | 30.8 ± 16.6              |                                     |                          |         |      |             |           |           |              |         |              |           |               |               |         |      |              |           |               |             |         |               |           |               |             |
|                                | OH-ITCZ  | 563.5 ± 103.3               | 5.7 ± 2.0                | 9,374 ± 1,903                       | 25.1 ± 14.6              |                                     |                          |         |      |             |           |           |              |         |              |           |               |               |         |      |              |           |               |             |         |               |           |               |             |
| <p>6. 排泄<sup>23),24)</sup></p> | <p>(1) 排泄部位<br/>尿中及び糞便中に排泄される。</p> <p>(2) 排泄率<br/>健康成人男子(n=5)にイトラコナゾールの単回及び8日間連続投与を行った結果、未変化体の尿中排泄率は100mg、200mg投与のどちらの群も投与量の0.1%以下で、50mg単回投与群では検出限界以下であった。また、100mg単回投与後の糞中排泄率は0~23時間で投与量の約4%であった。<br/>&lt;参考&gt;海外データ<br/>健康成人(外国人)に<sup>3</sup>H-イトラコナゾール100mg経口投与した場合、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。</p> <p>(3) 排泄速度<br/>該当資料なし</p>  |                             |                          |                                     |                          |                                     |                          |         |      |             |           |           |              |         |              |           |               |               |         |      |              |           |               |             |         |               |           |               |             |
| <p>7. 透析等による除去率</p>            | <p>(1) 腹膜透析<sup>14)</sup><br/>腹膜透析の流出液にイトラコナゾールは検出されなかった。</p> <p>(2) 血液透析<sup>14)</sup><br/>血液透析患者において透析時と非透析時にイトラコナゾール200mg経口投与後の血中パラメータに差は認められなかった。</p> <p>(3) 直接血液灌流<br/>該当資料なし</p>   |                             |                          |                                     |                          |                                     |                          |         |      |             |           |           |              |         |              |           |               |               |         |      |              |           |               |             |         |               |           |               |             |

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <p>1. 警告内容とその理由</p>          | <p>設定されていない</p>   |
| <p>2. 禁忌内容とその理由</p>          | <p><b>2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)</b></p> <p>2.1 ピモジド、キニジン、ペプリジル、トリアゾラム、シンパスタチン、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、エルゴメリン、メチルエルゴメリン、バルデナフィル、エプレレノン、プロナンセリン、シルデナフィル(レバチオ)、タダラフィル(アドシルカ)、スポレキサント、イブルチニブ、チカグレロル、ロミタピド、イバブラジン、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、ボクロスポリン、イサブコナゾニウム硫酸塩、アリスキレン、ダビガトラン、リバーロキサバンを投与中の患者[10.1参照]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]</p> <p>(解説)</p> <p>2.1、2.2に関しては、「10.相互作用」の項を参照すること。</p> <p>2.3 本剤の使用により過敏症を引き起こしたことが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。</p> <p>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(<math>C_{max}</math>、<math>t_{1/2}</math>等)に変化が認められた報告がある。</p> <p>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>32)</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。</p> |
| <p>3. 効能又は効果に関連する注意とその理由</p> | <p><b>5. 効能又は効果に関連する注意</b></p> <p>〈表在性皮膚真菌症(爪白癬以外)〉</p> <p>5.1 難治性あるいは汎発性の病型に使用すること。</p> <p>〈爪白癬(パルス療法)〉</p> <p>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。</p>  |
| <p>4. 用法及び用量に関連する注意とその理由</p> | <p><b>7. 用法及び用量に関連する注意</b></p> <p>〈効能共通〉</p> <p>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。</p> <p>〈爪白癬(パルス療法)〉</p> <p>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。</p> <p>〈爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎〉</p> <p>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。</p>   |

※イトリゾール内用液は販売中止(2025年3月末日経過措置期間満了)

|                         |  |
|-------------------------|--|
| <p>5. 重要な基本的注意とその理由</p> | <p>8. 重要な基本的注意<br/>       〈効能共通〉</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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外ロソ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]</p> <p>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]</p> <p>〈内臓真菌症(深在性真菌症)〉</p> <p>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。</p> <p>〈爪白癬(パルス療法)〉</p> <p>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。</p> <p>(解説)</p> <p>8.1に関しては、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照すること。</p> <p>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ヵ月以上の投与となる症例に対しては、おおむね1ヵ月に1回の肝機能検査を行う。</p> <p>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(「10.相互作用」の項参照)。</p> <p>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。</p> <p>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ヵ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。</p> <p>8.6 臨床試験の結果より、本剤の効果は概ね6ヵ月間の投与により判断が可能であると考えられる。</p> |
|-------------------------|--|

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <p>6. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> | <p>(1) 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>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)<br/>[2.3、8.1参照]</p> <p>9.1.2 うっ血性心不全又はその既往歴のある患者<br/>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]</p> <p>(解説)<br/>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。</p> <p>(2) 腎機能障害患者</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>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<br/>投与しないこと。[2.2、10.2参照]</p> <p>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)<br/>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。</p> <p>(解説)<br/>9.2.1に関しては、「2.禁忌」の項を参照すること。<br/>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>14)</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。<br/>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、γ-GTP上昇1件、胸やけ1件であった。<br/>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。</p> <p>(3) 肝機能障害患者</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者<br/>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]</p> <p>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<br/>投与しないこと。[2.2、10.2参照]</p> <p>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)<br/>肝障害を悪化させるおそれがある。[8.1、11.1.2参照]</p> <p>(解説)<br/>9.3.1に関しては、「2.禁忌」の項を参照すること。<br/>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。<br/>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。<br/>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。</p> <p>(4) 生殖能を有する者</p> <p>9.4 生殖能を有する者<br/>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。</p> |
|-----------------------------|--|

|   |   |
|---|---|
| <p>6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (つづき)</p>   | <p>(5) 妊婦</p>   |
|   | <p>9.5 妊婦<br/>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>33)</sup>、マウス<sup>34)</sup>で催奇形性が報告されている。[2.5参照]</p>   |
|   | <p>(解説)<br/>動物実験(ラット<sup>33)</sup>、マウス<sup>34)</sup>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。<br/>[報告(海外)]<br/>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>35)</sup>。</p> |
|   | <p>(6) 授乳婦</p>  |
|   | <p>9.6 授乳婦<br/>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>28)</sup>。</p>  |
| <p>(解説)<br/>「VII-4. 分布」の項を参照すること。</p>   |   |
| <p>(7) 小児等</p>  |   |
| <p>9.7 小児等<br/>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。</p> |   |
| <p>(解説)<br/>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。</p>              |   |
| <p>(8) 高齢者</p>  |   |
| <p>9.8 高齢者<br/>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。</p>   |   |
| <p>(解説)<br/>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。</p>                             |   |

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<br>キニジン <sup>36)</sup> 、 <sup>37)</sup><br>ペプリジル <sup>38)</sup><br>ペプリコール<br>[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>39)</sup><br>ハルシオン<br>[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>40)</sup><br>リポバス<br>[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<br>カルブブロック<br>アゼルニジピン・オル<br>メサルタン メドキシミル<br>レザルタス配合錠<br>ニソルジピン <sup>41)</sup><br>[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<br>イン・イソプロピルア<br>ンチピリン<br>クリアミン配合錠<br>ジヒドロエルゴタミン<br>エルゴメトリン<br>メチルエルゴメトリン<br>バルタンM<br>[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<br>レビトラ<br>[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>42)</sup><br>セララ<br>[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<br>ロナセン<br>[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>43)</sup><br>レバチオ<br>[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(シルデナフィルとトナゼルの併用により、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<br>アドシルカ<br>[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)。    |                                       |
| スポレキサント<br>ベルソムラ<br>[2.1 参照]  | スポレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある。   |                                       |
| イブルチニブ<br>イムブルピカ<br>[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。   |                                       |
| チカグレロル<br>ブリリタ<br>[2.1 参照]  | チカグレロルの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。   |                                       |
| ロミタビド<br>ジャクスタピッド<br>[2.1 参照]   | ロミタビ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<br>コララン<br>[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。  |                                       |

7. 相互作用(つづき)

| 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子  |
|---|---|--|
| 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) ベネクレクスタ [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。   | 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。                          |
| ルラシドン塩酸塩 ラゾーダ [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。  |  |
| ボクロスボリン ルブキネス [2.1 参照]  | ボクロスボリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。   |  |
| 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>44)</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。                                 | 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。                          |
| 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。                          |
| 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、出血の危険性が増大するおそれがある(リバーロキサバンとク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。 |

(解説)

〈ピモジド〉

[報告(海外、*in vitro*)]<sup>45)</sup>

海外において*in vitro*でクトコナゾール※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。

〈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>36)</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>37)</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C<sub>max</sub>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<sub>1/2</sub>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>38)</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。

※クトコナゾール：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。

## 7. 相互作用(つづき)

### 〈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>39)</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、 $C_{max}$ 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>40)</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>46)</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 $C_{max}$ 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 $C_{max}$ 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>47)</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 $C_{max}$ 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\*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>41)</sup>

外国人健康成人男子7例において、ケトコナゾール\*(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、 $C_{max}$ 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。

### 〈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\*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\*(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 $C_{max, norm}$ 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。 $t_{1/2}$ の延長は認められなかった。

### 〈エプレレノン〉

ケトコナゾール\*との併用によりエプレレノンのAUC<sub>0-∞</sub>及び $C_{max}$ の有意な増加が報告されている<sup>42)</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。

7. 相互作用(つづき)

〈ブロンンセリン〉

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

〈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>43)</sup>。

〈タダラフィル(アドシルカ)〉

ケトコナゾール※(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。

〈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(プリリント)〉

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>44)</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。

※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。

(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>48)</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。 |
| ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤<br>ピンクリスチン <sup>49)</sup><br>ビンプラステン等                     | これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあり、ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。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。 |                                       |
| メチルプレドニゾン <sup>50)</sup><br>デキサメタゾン <sup>51)</sup><br>ブデソニド <sup>52)</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<br>[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<br>ミダゾラム <sup>53)</sup><br>プロチゾラム<br>アルプラゾラム <sup>54)</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。                                 |                                       |

7. 相互作用(つづき)

| 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子                               |
|---|---|---------------------------------------|
| 抗精神病薬<br>ハロペリドール<br>アリピプラゾール <sup>55)</sup><br>ペロスピロン <sup>56)</sup><br>クエチアピン  | 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。<br>・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。 | 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。 |
| 免疫抑制剤<br>シクロスポリン<br>タクロリムス水和物 <sup>57)</sup>  | ・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。   |                                       |
| 抗悪性腫瘍剤<br>ドセタキセル水和物 <sup>58)</sup><br>エベロリムス<br>テムシロリムス<br>ゲフィチニブ<br>ダサチニブ<br>エルロチニブ<br>ラパチニブ<br>ボルテゾミブ<br>イマチニブ<br>スニチニブ<br>ボスチニブ<br>カバジタキセル<br>セリチニブ<br>クリゾチニブ<br>シロリムス(錠)<br>パノビノスタット<br>ボナチニブ<br>ルキソリチニブ<br>アパルタミド<br>トレチノイン(カプセル)<br>ベミガチニブ<br>エストレクチニブ                  | ・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>0-24</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。  |                                       |
| オピオイド系鎮痛剤<br>フェンタニル<br>オキシコドン <sup>59)</sup><br>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<br>セレギリン <sup>60)</sup><br>ガランタミン<br>トルバプタン<br>エレトリブタン<br>サルメテロール<br>シクレソニド<br>フルチカゾン<br>アプレピタント<br>イミダフェナシン <sup>61)</sup><br>ソリフェナシン<br>トルテロジン<br>シロスタゾール<br>シナカルセト<br>エバスチン<br>ダルナビル<br>マラビロク<br>オキシブチニン<br>ドンペリドン<br>シロドシン<br>キニーネ<br>ゾビクロン<br>グアンファシン<br>ジェノゲスト | ・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。<br><br>・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。                  |                                       |
| シルденаフィル<br>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денаフィルの投与量を減量するなど用量に注意すること。  |                                       |
| タダラフィル<br>シアリス<br>ザルディア   | 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22%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。                            |                                       |

7. 相互作用(つづき)

| 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子  |
|---|--|--|
| ワルファリン <sup>62)</sup><br>[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。  | 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。                        |
| 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。  |  |
| デゾゲストレル・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。必要に応じてデゾゲストレル・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ため、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。   |  |
| ジドロピリジン系Ca拮抗剤<br>ニフェジピン <sup>63)</sup><br>ニルバジピン<br>フェロジピン <sup>64)</sup> 等<br>ベラパミル <sup>65)</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。   | 本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。また、両剤の心抑制作用が増強する可能性がある。 |
| 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。               |
| タラゾパリブ  | タラゾパリブの副作用が増強されるおそれがあるため、本剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。   | 本剤のP糖蛋白阻害作用により、タラゾパリブの血中濃度が上昇する可能性がある。                       |
| ジゴキシシン <sup>66)</sup><br>ブスルファン <sup>67)</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   |
| ロベラミド   | ロベラミドの血中濃度が上昇することがある。必要に応じてロベ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、ロベ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>68)</sup><br>リトナビル<br>ホスアムプレナビル/リトナビル<br>エリスロマイシン<br>シプロフロキサシン <sup>69)</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。                        |

7. 相互作用(つづき)

| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子  |
|--|--|--|
| 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。                           |
| エルビテグラビル・コビスタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩<br>エルビテグラビル・コビスタット・エムトリシタピン・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・コビスタット  | 本剤、ダルナビル又はコビ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・コビスタット・エムトリシタピン・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・コビスタット・エムトリシタピン・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>70),71)</sup><br>エトラピリン<br>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<br>フェニトイン<br>イソニアジド <sup>72)</sup><br>フェノバルビタール<br>エファビレンツ<br>ネビラピン <sup>73)</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<br>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<br>オメプラゾール <sup>74)</sup><br>ランソプラゾール<br>ラベプラゾール<br>エソメプラゾール<br>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>75)</sup><br>乾燥水酸化アルミニウムゲル<br>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。  |  |
| メロキシカム <sup>76)</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。   |
| リオシグアト   | 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、また、消失半減期が延長したとの報告がある)。本剤との併用が必要な場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてリオシグアトの減量を考慮すること。 | 本剤のCYP1A1及びCYP3A4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。                     |

## 7. 相互作用(つづき)

(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>48)</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>46)</sup>、フルバスタチン<sup>77)</sup>は、代謝におけるCYP3A4の関与が少ないとされており、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>49)</sup>

外国人急性リンパ性白血病患者14例にプレドニゾン、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。

### 〈メチルプレドニゾン〉

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

[報告1(海外)]<sup>50)</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>78)</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ン(48mg/日)又はプレドニゾン(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>51)</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>52)</sup>

外国人健康成人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(1,000μg)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、激的な下痢等)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>53)</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。

## 7. 相互作用(つづき)

### 〈プロチゾラム〉

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro* 試験において、イトラコナゾールによりプロチゾラムの代謝が60%阻害されたことから<sup>79)</sup>、併用注意とした。

### 〈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>54)</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>80)</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>55)</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<sup>56)</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>81)</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とフルイトシンを投与し、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>82)</sup>、<sup>83)</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>57)</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\*によりドセタキセルの代謝が顕著に阻害された<sup>58)</sup>。

### 〈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%、C<sub>max</sub>は幾何平均で51%増加した。また、t<sub>1/2</sub>は平均で25%増加した。

### 〈アパルタミド〉

健康成人を対象とした試験において(解析対象集団：併用群15例+非併用群15例)、アパルタミド(240mg単回投与)とイトラコナゾール(200mg1日1回投与)との併用により、アパルタミドのC<sub>max</sub>は22%減少した。AUCには影響は認められなかった<sup>84)</sup>。(外国人データ)

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミド(240mg1日1回投与)とケトコナゾール\*(400mg1日1回投与)との併用により、アパルタミドの定常状態におけるC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ38%及び51%増加すると推定された<sup>85)</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。

|                     |   |
|---------------------|---|
| <p>7. 相互作用(つづき)</p> | <p><b>〈ペミガチニブ〉</b><br/> 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。<br/> [報告(海外)]<sup>99)</sup><br/> 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。<br/> 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<math>t_{1/2}</math>は有意に増加し(19.2 vs 12.1h, <math>p &lt; 0.0001</math>)、<math>C_{max}</math>は17%(<math>p = 0.0098</math>)、<math>AUC_{last}</math>は91%(<math>p &lt; 0.0001</math>)、<math>AUC_{\infty}</math>は88%(<math>p &lt; 0.0001</math>)増加した。</p> <p><b>〈エストレクチニブ〉</b><br/> イトラコナゾールとエストレクチニブの併用により、エストレクチニブの血中濃度上昇が報告されている。<br/> [報告(海外)]<sup>100)</sup><br/> 外国人健康成人10例に対し、1日目にエストレクチニブ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時間後にエストレクチニブ100mgを単回投与した。その結果、エス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ストレクチニブの<math>t_{1/2}</math>は有意に増加し(50 vs 20h)、<math>C_{max}</math>は73%、<math>AUC_{\infty}</math>は504%増加した。</p> <p><b>〈フェンタニル〉</b><br/> 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。<br/> [報告(海外)]<sup>86)</sup><br/> フェンタニルパッチ(50 <math>\mu</math>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。</p> <p><b>〈オキシコドン〉</b><br/> 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>59)</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>59)</sup>。</p> <p><b>〈セレギリン〉</b><br/> ヒト及びラット肝ミクロソームを用いた海外の<i>in vitro</i> 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>60)</sup>。</p> <p><b>〈ガランタミン〉</b><br/> ケトコナゾール※とガランタミンの併用により、ガランタミンの血中濃度上昇が報告されている。<br/> [報告]<br/> 健康成人16例において、ガランタミン(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<math>C_{max}</math>及びAUCがそれぞれ17%及び31%上昇した。</p> <p><b>〈イミダフェナシン〉</b><br/> 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<math>C_{max}</math>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>61)</sup>。</p> <p><b>〈エバスチン〉</b><br/> 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。<br/> [報告(海外)]<sup>87)</sup><br/> 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、<math>C_{max}</math>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。</p> <p><b>〈ダルナビル〉</b><br/> ケトコナゾール※とダルナビル/リトナビルの併用によりダルナビル及びケトコナゾール※の血中濃度上昇が報告されている。<br/> [報告]<br/> 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<math>C_{max}</math>及びAUCがそれぞれ2.1倍、3.1倍増加し、ダルナビルの<math>C_{max}</math>及びAUCがそれぞれ1.2倍、1.4倍増加した。</p> <p><b>〈タダラフィル(シアリス、ザルティア)〉</b><br/> ケトコナゾール※(400mg/日：経口)との併用により、タダラフィル(20mg)のAUC及び<math>C_{max}</math>が312%及び22%増加すると他社社内データがある。</p> <p>※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。</p> |
|---------------------|---|

## 7. 相互作用(つづき)

### 〈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(「8.重要な基本的注意」の項参照)。

[報告(海外)]<sup>62)</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か月間服用していた。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>63)</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>64)</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か月間、1か月に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*in vitro*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>65)</sup>、併用注意とした。

### 〈ジゴキシン〉

イトラコナゾールとジゴキシンの併用により、ジゴキ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>88)</sup>。

[報告(海外)]<sup>66)</sup>

69歳、外国人男性

ジゴキシン(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*による胸骨骨髓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、ジゴキシンを58%まで減量した。

併用中はジゴキ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>67)</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>68)</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C<sub>max</sub>が各々1.9倍上昇した。

|                     |   |
|---------------------|---|
| <p>7. 相互作用(つづき)</p> | <p><b>〈リトナビル〉</b><br/>       ケトコナゾール*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。<br/>       [報告(海外)]<sup>89)</sup><br/>       外国人健康成人12例において、ケトコナゾール*(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C<sub>max</sub>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。</p> <p><b>〈エリスロマイシン〉</b><br/>       イトラコナゾール(200mg)とエリスロマイシン(1g)の併用により、イトラコナゾールのバイオアベイラビリティが約40%増加したと報告されている<sup>90)</sup>。</p> <p><b>〈シプロフロキサシン〉</b><br/>       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<sup>69)</sup>。</p> <p><b>〈カルバマゼピン〉</b><br/>       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*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。<br/>       [報告1(海外)]<sup>70)</sup><br/>       43歳、外国人男性 疾患：肺アスペルギローマ、痙攣発作<br/>       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。<br/>       [報告2(海外)]<sup>71)</sup><br/>       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±2.5µg/mL、10日目：7.2±2.9µg/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±1.9µg/mL、併用中止後：5.9±1.8µg/mL)。</p> <p><b>〈リファンピシン〉</b><br/>       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。<br/>       [報告1(海外)]<sup>91)</sup><br/>       53歳 疾患：気胸<br/>       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。<br/>       [報告2(海外)]<sup>92)</sup><br/>       44歳、外国人男性 疾患：AIDS<br/>       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。</p> <p><b>〈フェニトイン〉</b><br/>       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。<br/>       [報告(海外)]<sup>93)</sup><br/>       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<sub>1/2</sub>は22.3時間から3.8時間に短縮した。</p> <p><b>〈イソニアジド〉</b><br/>       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。<br/>       [報告(海外)]<sup>72)</sup><br/>       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。</p> <p>※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。</p> |
|---------------------|---|

|                     |   |
|---------------------|---|
| <p>7. 相互作用(つづき)</p> | <p>〈ネビラピン〉<br/>         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>73)</sup>。</p> <p>〈H<sub>2</sub>遮断薬〉<br/>         [報告1(海外)]<sup>94)</sup><br/>         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。<br/>         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。<br/>         [報告2(海外)]<sup>95)</sup><br/>         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。<br/>         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。</p> <p>〈オメプラゾール〉<br/>         [報告(海外)]<sup>74)</sup><br/>         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。</p> <p>〈制酸剤(乾燥水酸化アルミニウムゲル等)〉<br/>         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>75)</sup>。</p> <p>〈メロキシカム〉<br/>         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>76)</sup>。</p>  |
| <p>8. 副作用</p>       | <p>11. 副作用</p> <p>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。</p> <p>(1) 重大な副作用と初期症状</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 うっ血性心不全(頻度不明)、肺水腫(頻度不明)<br/>         下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注意すること。[9.1.2参照]</p> <p>11.1.2 肝障害(0.25%)、胆汁うっ滞(頻度不明)、黄疸(0.1%未満)<br/>         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]</p> <p>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)</p> <p>11.1.4 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)<br/>         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。</p> <p>11.1.5 間質性肺炎(頻度不明)<br/>         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。</p> <p>11.1.6 低カリウム血症(0.1%未満)[8.4参照]</p> <p>11.1.7 偽アルドステロン症(頻度不明)<br/>         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]</p> <p>(解説)</p> <p>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。<br/>         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。</p> |

8. 副作用(つづき)

- 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 本剤との因果関係を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。

8. 副作用(つづき)

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1)カプセル剤単独投与

内臓真菌症、深在性皮膚真菌症及び表在性皮膚真菌症症例(爪白癬に対するパルス療法症例を除く)5,425例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は431例(7.94%)544件に認められ、その主なものは肝機能異常(AST(GOT)、ALT(GPT)増加等)、胃不快感、嘔気、発疹等であった。(再審査終了時)

爪白癬に対するパルス療法(200~400mg/日)の臨床試験症例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、その主なものはALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、γ-GTP増加、ALP増加、LDH増加、腹痛、ビリルビン値増加、鼓腸放屁等であった。(パルス療法承認時)

|               | 承認時までの調査                   | 使用成績調査 <sup>注)</sup> | パルス療法臨床試験 | 合計       |
|---------------|----------------------------|----------------------|-----------|----------|
| 調査施設数         | 72                         | 612                  | 30        | 677      |
| 調査症例数         | 1240                       | 4185                 | 185       | 5610     |
| 副作用発現症例数      | 150                        | 281                  | 25        | 456      |
| 副作用発現件数       | 194                        | 350                  | 62        | 606      |
| 副作用発現症例率(%)   | 12.10                      | 6.71                 | 13.51     | 8.13     |
| <b>副作用の種類</b> | <b>副作用の種類別発現症例(件数)率(%)</b> |                      |           |          |
| 皮膚・皮膚付属器障害    | 17(1.37)                   | 23(0.55)             | 1(0.54)   | 41(0.73) |
| *汗の変色         | 0(0.00)                    | 0(0.00)              | 1(0.54)   | 1(0.02)  |
| 光線過敏性反応       | 2(0.16)                    | 0(0.00)              | 0(0.00)   | 2(0.04)  |
| 急性蕁麻疹         | 0(0.00)                    | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)  |
| 紅斑性発疹         | 1(0.08)                    | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 2(0.04)  |
| 蕁麻疹           | 3(0.24)                    | 2(0.05)              | 0(0.00)   | 5(0.09)  |
| そう痒(症)        | 3(0.24)                    | 5(0.12)              | 0(0.00)   | 8(0.14)  |
| 脱毛(症)         | 0(0.00)                    | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)  |
| 発疹            | 8(0.65)                    | 12(0.29)             | 0(0.00)   | 20(0.36) |
| *皮膚剥離         | 0(0.00)                    | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)  |
| 膠原病           | 0(0.00)                    | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)  |
| *抗核因子試験陽性     | 0(0.00)                    | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)  |

\*: 現行の使用上の注意から予測できない副作用  
注) 調査期間: 1993年7月2日~1999年7月1日

## 8. 副作用(つづき)

|                       | 承認時までの調査            | 使用成績調査 <sup>注)</sup> | パルス療法臨床試験 | 合計        |
|-----------------------|---------------------|----------------------|-----------|-----------|
| 副作用の種類                | 副作用の種類別発現症例(件数)率(%) |                      |           |           |
| 中枢・末梢神経系障害            | 6(0.48)             | 7(0.17)              | 0(0.00)   | 13(0.23)  |
| 肩こり                   | 1(0.08)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 2(0.04)   |
| *もうろう状態               | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)   |
| 頭痛                    | 3(0.24)             | 2(0.05)              | 0(0.00)   | 5(0.09)   |
| 手足のしびれ(感)<br>(末梢神経障害) | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)   |
| めまい                   | 2(0.16)             | 2(0.05)              | 0(0.00)   | 4(0.07)   |
| 視覚障害                  | 0(0.00)             | 2(0.05)              | 1(0.54)   | 3(0.05)   |
| *羞明                   | 0(0.00)             | 0(0.00)              | 1(0.54)   | 1(0.02)   |
| *眼球乾燥                 | 0(0.00)             | 2(0.05)              | 0(0.00)   | 2(0.04)   |
| 聴覚・前庭障害               | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)   |
| *難聴                   | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)   |
| その他の特殊感覚障害            | 1(0.08)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 2(0.04)   |
| 味覚倒錯                  | 1(0.08)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 2(0.04)   |
| 精神障害                  | 0(0.00)             | 6(0.14)              | 1(0.54)   | 7(0.12)   |
| 眠気                    | 0(0.00)             | 5(0.12)              | 0(0.00)   | 5(0.09)   |
| *思考減退                 | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)   |
| *浮遊感                  | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 1(0.54)   | 2(0.04)   |
| 消化管障害                 | 52(4.19)            | 130(3.11)            | 6(3.24)   | 188(3.35) |
| *食道異物感                | 0(0.00)             | 0(0.00)              | 1(0.54)   | 1(0.02)   |
| 消化不良                  | 0(0.00)             | 0(0.00)              | 1(0.54)   | 1(0.02)   |
| *消化管出血                | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)   |
| 嘔吐                    | 4(0.32)             | 4(0.10)              | 1(0.54)   | 9(0.16)   |
| おくび                   | 1(0.08)             | 0(0.00)              | 0(0.00)   | 1(0.02)   |
| 下痢                    | 4(0.32)             | 8(0.19)              | 1(0.54)   | 13(0.23)  |
| 軟便                    | 1(0.08)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 2(0.04)   |
| 口内炎                   | 0(0.00)             | 5(0.12)              | 0(0.00)   | 5(0.09)   |
| *口内乾燥                 | 0(0.00)             | 2(0.05)              | 0(0.00)   | 2(0.04)   |
| 胃もたれ感                 | 2(0.16)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 3(0.05)   |
| 胸やけ                   | 3(0.24)             | 3(0.07)              | 0(0.00)   | 6(0.11)   |
| 食欲不振                  | 3(0.24)             | 4(0.10)              | 0(0.00)   | 7(0.12)   |
| 舌荒れ                   | 1(0.08)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 2(0.04)   |
| 腹痛                    | 8(0.65)             | 11(0.26)             | 2(1.08)   | 21(0.37)  |
| 胃不快感                  | 15(1.21)            | 55(1.31)             | 0(0.00)   | 70(1.25)  |
| 胃痛                    | 5(0.40)             | 9(0.22)              | 0(0.00)   | 14(0.25)  |
| 腹部不快感                 | 1(0.08)             | 3(0.07)              | 0(0.00)   | 4(0.07)   |
| 胃重感                   | 1(0.08)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 2(0.04)   |
| 便秘                    | 5(0.40)             | 8(0.19)              | 0(0.00)   | 13(0.23)  |
| 腹部膨満感(鼓腸放屁)           | 2(0.16)             | 3(0.07)              | 2(1.08)   | 7(0.12)   |
| *黒色便                  | 1(0.08)             | 0(0.00)              | 0(0.00)   | 1(0.02)   |
| *アマラーゼ上昇              | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)   |
| *胃腸障害                 | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)   |
| 嘔気                    | 9(0.73)             | 22(0.53)             | 0(0.00)   | 31(0.55)  |

\*: 現行の使用上の注意から予測できない副作用

注) 調査期間: 1993年7月2日~1999年7月1日

## 8. 副作用(つづき)

|             | 承認時までの<br>調査        | 使用成績調査 <sup>注)</sup> | パルス療法<br>臨床試験 | 合 計       |
|-------------|---------------------|----------------------|---------------|-----------|
| 副作用の種類      | 副作用の種類別発現症例(件数)率(%) |                      |               |           |
| 肝臓・胆管系障害    | 32(2.58)            | 76(1.82)             | 12(6.49)      | 120(2.14) |
| ウロビリルン尿     | 0(0.00)             | 0(0.00)              | 1(0.54)       | 1(0.02)   |
| 黄疸          | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| 肝機能異常       | 12(0.97)            | 42(1.00)             | 5(2.70)       | 59(1.05)  |
| 肝障害         | 1(0.08)             | 13(0.31)             | 0(0.00)       | 14(0.25)  |
| AST(GOT)上昇  | 16(1.29)            | 11(0.26)             | 8(4.32)       | 35(0.62)  |
| ALT(GPT)上昇  | 15(1.21)            | 13(0.31)             | 9(4.86)       | 37(0.66)  |
| ビリルビン値上昇    | 1(0.08)             | 1(0.02)              | 0(0.00)       | 2(0.04)   |
| ビリルビン血症     | 0(0.00)             | 0(0.00)              | 2(1.08)       | 2(0.04)   |
| LAP上昇       | 1(0.08)             | 2(0.05)              | 0(0.00)       | 3(0.05)   |
| γ-GTP上昇     | 7(0.56)             | 9(0.22)              | 8(4.32)       | 24(0.43)  |
| 代謝・栄養障害     | 21(1.69)            | 15(0.36)             | 7(3.78)       | 43(0.77)  |
| 体重増加        | 0(0.00)             | 0(0.00)              | 1(0.54)       | 1(0.02)   |
| ALP上昇       | 7(0.56)             | 5(0.12)              | 3(1.62)       | 15(0.27)  |
| LDH上昇       | 10(0.81)            | 4(0.10)              | 3(1.62)       | 17(0.30)  |
| 高カリウム血症     | 2(0.16)             | 1(0.02)              | 0(0.00)       | 3(0.05)   |
| 血中尿酸上昇      | 2(0.16)             | 0(0.00)              | 0(0.00)       | 2(0.04)   |
| 血中コレステロール低下 | 1(0.08)             | 0(0.00)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| 血清コレステロール上昇 | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| *血清総蛋白減少    | 1(0.08)             | 0(0.00)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| 尿糖陽性        | 1(0.08)             | 0(0.00)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| 血清総蛋白上昇     | 1(0.08)             | 0(0.00)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| 低カリウム血症     | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| トリグリセライド上昇  | 2(0.16)             | 4(0.10)              | 0(0.00)       | 6(0.11)   |
| 心・血管障害(一般)  | 0(0.00)             | 2(0.05)              | 0(0.00)       | 2(0.04)   |
| 血圧上昇        | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| *血圧低下       | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| 心拍数・心リズム障害  | 1(0.08)             | 1(0.02)              | 0(0.00)       | 2(0.04)   |
| *不整脈        | 1(0.08)             | 0(0.00)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| 動悸          | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| 血管(心臓外)障害   | 1(0.08)             | 1(0.02)              | 0(0.00)       | 2(0.04)   |
| *四肢冷感       | 1(0.08)             | 0(0.00)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| 発赤          | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| 呼吸器系障害      | 1(0.08)             | 0(0.00)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| 息苦しい        | 1(0.08)             | 0(0.00)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| 赤血球障害       | 1(0.08)             | 1(0.02)              | 0(0.00)       | 2(0.04)   |
| 赤血球減少       | 1(0.08)             | 0(0.00)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| ヘマトクリット値減少  | 1(0.08)             | 0(0.00)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| ヘモグロビン減少    | 1(0.08)             | 0(0.00)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |
| 貧血          | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)       | 1(0.02)   |

\* : 現行の使用上の注意から予測できない副作用

注) 調査期間: 1993年7月2日~1999年7月1日

| 8. 副作用(つづき)  | 承認時までの調査            | 使用成績調査 <sup>注)</sup> | パルス療法臨床試験 | 合計       |
|--------------|---------------------|----------------------|-----------|----------|
|              | 副作用の種類別発現症例(件数)率(%) |                      |           |          |
| 白血球・網内系障害    | 5(0.40)             | 13(0.31)             | 3(1.62)   | 21(0.37) |
| *単球増多(症)     | 0(0.00)             | 0(0.00)              | 1(0.54)   | 1(0.02)  |
| 好酸球増多(症)     | 4(0.32)             | 4(0.10)              | 1(0.54)   | 9(0.16)  |
| 白血球減少(症)     | 1(0.08)             | 6(0.14)              | 1(0.54)   | 8(0.14)  |
| *白血球異常       | 1(0.08)             | 0(0.00)              | 0(0.00)   | 1(0.02)  |
| 白血球増多(症)     | 0(0.00)             | 2(0.05)              | 0(0.00)   | 2(0.04)  |
| *好塩基球増多(症)   | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)  |
| 血小板・出血凝血障害   | 1(0.08)             | 8(0.19)              | 2(1.08)   | 11(0.20) |
| 尿潜血(血尿)      | 0(0.00)             | 0(0.00)              | 1(0.54)   | 1(0.02)  |
| *歯肉出血        | 1(0.08)             | 0(0.00)              | 0(0.00)   | 1(0.02)  |
| 血小板減少(症)     | 0(0.00)             | 6(0.14)              | 1(0.54)   | 7(0.12)  |
| *骨髓抑制        | 0(0.00)             | 2(0.05)              | 0(0.00)   | 2(0.04)  |
| 泌尿器系障害       | 4(0.32)             | 10(0.24)             | 1(0.54)   | 15(0.27) |
| *血中クレアチニン上昇  | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)  |
| *腎機能障害       | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)  |
| 蛋白尿          | 0(0.00)             | 0(0.00)              | 1(0.54)   | 1(0.02)  |
| 尿蛋白陽性        | 1(0.08)             | 2(0.05)              | 0(0.00)   | 3(0.05)  |
| BUN上昇        | 3(0.24)             | 7(0.17)              | 0(0.00)   | 10(0.18) |
| 女性生殖(器)障害    | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)  |
| *帯下          | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)  |
| 一般的全身障害      | 7(0.56)             | 18(0.43)             | 4(2.16)   | 29(0.52) |
| 顔面浮腫         | 2(0.16)             | 0(0.00)              | 0(0.00)   | 2(0.04)  |
| 背(部)痛        | 1(0.08)             | 0(0.00)              | 0(0.00)   | 1(0.02)  |
| 発熱           | 1(0.08)             | 0(0.00)              | 1(0.54)   | 2(0.04)  |
| 胸部圧迫感        | 0(0.00)             | 2(0.05)              | 0(0.00)   | 2(0.04)  |
| 胸部不快感        | 0(0.00)             | 1(0.02)              | 0(0.00)   | 1(0.02)  |
| 倦怠(感)        | 0(0.00)             | 6(0.14)              | 1(0.54)   | 7(0.12)  |
| 浮腫           | 1(0.08)             | 2(0.05)              | 0(0.00)   | 3(0.05)  |
| ほてり          | 0(0.00)             | 2(0.05)              | 1(0.54)   | 3(0.05)  |
| 末梢性浮腫        | 1(0.08)             | 3(0.07)              | 1(0.54)   | 5(0.09)  |
| 下腿浮腫         | 1(0.08)             | 2(0.05)              | 0(0.00)   | 3(0.05)  |
| 内分泌障害        | 0(0.00)             | 0(0.00)              | 1(0.54)   | 1(0.02)  |
| *グルココルチコイド低下 | 0(0.00)             | 0(0.00)              | 1(0.54)   | 1(0.02)  |

\*: 現行の使用上の注意から予測できない副作用  
注) 調査期間: 1993年7月2日～1999年7月1日

8. 副作用(つづき)

2) 爪白癬に対する400mgパルス療法市販後調査における副作用<sup>16)</sup>

イトリゾール®カプセルとの関連性が否定されない副作用が288例436件にみられ、副作用発現率は11.4%であった。副作用の種類別にみると、ALT増加61例(2.41%)が最も多く、次いでγ-GTP増加57例(2.25%)、AST増加48例(1.90%)、血中乳酸脱水素酵素増加38例(1.50%)、肝機能異常27例(1.07%)であった。(市販後調査終了時)

|            |       |
|------------|-------|
| 調査症例数      | 2532  |
| 副作用等の発現症例数 | 288   |
| 副作用等の発現件数  | 436   |
| 副作用等の発現症例率 | 11.4% |

| 副作用等の<器官別分類>及び種類* | 発現率(%)   | 副作用等の<器官別分類>及び種類* | 発現率(%)    |
|-------------------|----------|-------------------|-----------|
| 感染症及び寄生虫症         | 2 (0.08) | 胃腸障害              | 29 (1.15) |
| 鼻咽頭炎              | 1 (0.04) | 腹部膨満              | 1 (0.04)  |
| 腎盂腎炎              | 1 (0.04) | 上腹部痛              | 4 (0.16)  |
| 代謝及び栄養障害          | 1 (0.04) | 口唇炎               | 1 (0.04)  |
| 食欲不振              | 1 (0.04) | 便秘                | 1 (0.04)  |
| 精神障害              | 2 (0.08) | 下痢                | 1 (0.04)  |
| 不眠症               | 2 (0.08) | 腸炎                | 1 (0.04)  |
| 神経系障害             | 8 (0.32) | 排便回数増加            | 1 (0.04)  |
| 浮動性めまい            | 2 (0.08) | 胃炎                | 2 (0.08)  |
| 味覚障害              | 4 (0.16) | 萎縮性胃炎             | 1 (0.04)  |
| 頭痛                | 2 (0.08) | 舌炎                | 1 (0.04)  |
| 眼障害               | 4 (0.16) | 悪心                | 3 (0.12)  |
| 眼脂                | 1 (0.04) | 胃不快感              | 12 (0.47) |
| 眼瞼浮腫              | 4 (0.16) | 口の錯感覚             | 1 (0.04)  |
| 霧視                | 1 (0.04) | 肝胆道系障害            | 30 (1.18) |
| 心臓障害              | 2 (0.08) | 肝機能異常             | 27 (1.07) |
| うっ血性心不全           | 1 (0.04) | 高ビリルビン血症          | 1 (0.04)  |
| 動悸                | 1 (0.04) | 肝障害               | 2 (0.08)  |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害      | 2 (0.08) | 皮膚及び皮下組織障害        | 25 (0.99) |
| 咳嗽                | 1 (0.04) | 薬疹                | 3 (0.12)  |
| 咽喉頭疼痛             | 1 (0.04) | 紅斑                | 8 (0.32)  |
| 湿性咳嗽              | 1 (0.04) | 多形紅斑              | 3 (0.12)  |
|                   |          | 多汗症               | 1 (0.04)  |
|                   |          | そう痒症              | 3 (0.12)  |
|                   |          | 紫斑                | 1 (0.04)  |
|                   |          | 発疹                | 2 (0.08)  |
|                   |          | 丘疹                | 1 (0.04)  |
|                   |          | 蕁麻疹               | 2 (0.08)  |
|                   |          | 全身紅斑              | 3 (0.12)  |

\*:副作用の<器官別分類>は「症例数」、種類は「発現件数」とした。

| <p>8. 副作用(つづき)</p>     | <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用等の&lt;器官別分類&gt;及び種類*</th> <th>発現率(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>筋骨格系及び結合組織障害</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>筋痛</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>腎及び尿路障害</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>腎機能障害</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>妊娠、産褥及び周産期の状態</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>自然流産</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>生殖系及び乳房障害</td> <td>2 (0.08)</td> </tr> <tr> <td>無月経</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>月経障害</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>全身障害及び投与局所様態</td> <td>25 (0.99)</td> </tr> <tr> <td>顔面浮腫</td> <td>4 (0.16)</td> </tr> <tr> <td>全身性浮腫</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>倦怠感</td> <td>5 (0.20)</td> </tr> <tr> <td>末梢性浮腫</td> <td>17 (0.67)</td> </tr> <tr> <td>疼痛</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>口渇</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*副作用の&lt;器官別分類&gt;は「症例数」、種類は「発現件数」とした。</p> | 副作用等の<器官別分類>及び種類* | 発現率(%) | 筋骨格系及び結合組織障害 | 1 (0.04) | 筋痛 | 1 (0.04) | 腎及び尿路障害 | 1 (0.04) | 腎機能障害 | 1 (0.04) | 妊娠、産褥及び周産期の状態 | 1 (0.04) | 自然流産 | 1 (0.04) | 生殖系及び乳房障害 | 2 (0.08) | 無月経 | 1 (0.04) | 月経障害 | 1 (0.04) | 全身障害及び投与局所様態 | 25 (0.99) | 顔面浮腫 | 4 (0.16) | 全身性浮腫 | 1 (0.04) | 倦怠感 | 5 (0.20) | 末梢性浮腫 | 17 (0.67) | 疼痛 | 1 (0.04) | 発熱 | 1 (0.04) | 口渇 | 1 (0.04) | <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用等の&lt;器官別分類&gt;及び種類*</th> <th>発現率(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床検査</td> <td>183 (7.23)</td> </tr> <tr> <td>ALT増加</td> <td>61 (2.41)</td> </tr> <tr> <td>AST増加</td> <td>48 (1.90)</td> </tr> <tr> <td>血中ビリルビン増加</td> <td>8 (0.32)</td> </tr> <tr> <td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td> <td>4 (0.16)</td> </tr> <tr> <td>血中クレアチニン減少</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>血中クレアチニン増加</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>血中乳酸脱水素酵素増加</td> <td>38 (1.50)</td> </tr> <tr> <td>血中カリウム減少</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>血中カリウム増加</td> <td>6 (0.24)</td> </tr> <tr> <td>血中ナトリウム減少</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>血中ナトリウム増加</td> <td>2 (0.08)</td> </tr> <tr> <td>血中トリグリセリド増加</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>血中尿素減少</td> <td>2 (0.08)</td> </tr> <tr> <td>血中尿素増加</td> <td>17 (0.67)</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP増加</td> <td>57 (2.25)</td> </tr> <tr> <td>顆粒球数減少</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン減少</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>肝機能検査異常</td> <td>2 (0.08)</td> </tr> <tr> <td>血小板数減少</td> <td>3 (0.12)</td> </tr> <tr> <td>赤血球数減少</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>白血球数減少</td> <td>6 (0.24)</td> </tr> <tr> <td>白血球数増加</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>チモール混濁反応増加</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>トランスアミナーゼ上昇</td> <td>1 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>ALP増加</td> <td>25 (0.99)</td> </tr> </tbody> </table> | 副作用等の<器官別分類>及び種類* | 発現率(%) | 臨床検査 | 183 (7.23) | ALT増加 | 61 (2.41) | AST増加 | 48 (1.90) | 血中ビリルビン増加 | 8 (0.32) | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 4 (0.16) | 血中クレアチニン減少 | 1 (0.04) | 血中クレアチニン増加 | 1 (0.04) | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 38 (1.50) | 血中カリウム減少 | 1 (0.04) | 血中カリウム増加 | 6 (0.24) | 血中ナトリウム減少 | 1 (0.04) | 血中ナトリウム増加 | 2 (0.08) | 血中トリグリセリド増加 | 1 (0.04) | 血中尿素減少 | 2 (0.08) | 血中尿素増加 | 17 (0.67) | γ-GTP増加 | 57 (2.25) | 顆粒球数減少 | 1 (0.04) | ヘモグロビン減少 | 1 (0.04) | 肝機能検査異常 | 2 (0.08) | 血小板数減少 | 3 (0.12) | 赤血球数減少 | 1 (0.04) | 白血球数減少 | 6 (0.24) | 白血球数増加 | 1 (0.04) | チモール混濁反応増加 | 1 (0.04) | トランスアミナーゼ上昇 | 1 (0.04) | ALP増加 | 25 (0.99) |
|------------------------|--|-------------------|--------|--------------|----------|----|----------|---------|----------|-------|----------|---------------|----------|------|----------|-----------|----------|-----|----------|------|----------|--------------|-----------|------|----------|-------|----------|-----|----------|-------|-----------|----|----------|----|----------|----|----------|--|-------------------|--------|------|------------|-------|-----------|-------|-----------|-----------|----------|------------------|----------|------------|----------|------------|----------|-------------|-----------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-------------|----------|--------|----------|--------|-----------|---------|-----------|--------|----------|----------|----------|---------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|----------|------------|----------|-------------|----------|-------|-----------|
| 副作用等の<器官別分類>及び種類*      | 発現率(%)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 筋骨格系及び結合組織障害           | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 筋痛                     | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 腎及び尿路障害                | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 腎機能障害                  | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 妊娠、産褥及び周産期の状態          | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 自然流産                   | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 生殖系及び乳房障害              | 2 (0.08)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 無月経                    | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 月経障害                   | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 全身障害及び投与局所様態           | 25 (0.99)  |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 顔面浮腫                   | 4 (0.16)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 全身性浮腫                  | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 倦怠感                    | 5 (0.20)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 末梢性浮腫                  | 17 (0.67)  |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 疼痛                     | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 発熱                     | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 口渇                     | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 副作用等の<器官別分類>及び種類*      | 発現率(%)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 臨床検査                   | 183 (7.23)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| ALT増加                  | 61 (2.41)  |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| AST増加                  | 48 (1.90)  |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 血中ビリルビン増加              | 8 (0.32)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加       | 4 (0.16)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 血中クレアチニン減少             | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 血中クレアチニン増加             | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 血中乳酸脱水素酵素増加            | 38 (1.50)  |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 血中カリウム減少               | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 血中カリウム増加               | 6 (0.24)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 血中ナトリウム減少              | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 血中ナトリウム増加              | 2 (0.08)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 血中トリグリセリド増加            | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 血中尿素減少                 | 2 (0.08)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 血中尿素増加                 | 17 (0.67)  |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| γ-GTP増加                | 57 (2.25)  |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 顆粒球数減少                 | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| ヘモグロビン減少               | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 肝機能検査異常                | 2 (0.08)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 血小板数減少                 | 3 (0.12)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 赤血球数減少                 | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 白血球数減少                 | 6 (0.24)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| 白血球数増加                 | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| チモール混濁反応増加             | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| トランスアミナーゼ上昇            | 1 (0.04)   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| ALP増加                  | 25 (0.99)  |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| <p>9. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> | <p>設定されていない</p>  |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |
| <p>10. 過量投与</p>        | <p>13. 過量投与<br/>本剤は血液透析によって除去できない。</p> <p>(解説)<br/>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<math>t_{1/2}</math>が約14~28hrであり<sup>23)</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>14)</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。</p>   |                   |        |              |          |    |          |         |          |       |          |               |          |      |          |           |          |     |          |      |          |              |           |      |          |       |          |     |          |       |           |    |          |    |          |    |          |  |                   |        |      |            |       |           |       |           |           |          |                  |          |            |          |            |          |             |           |          |          |          |          |           |          |           |          |             |          |        |          |        |           |         |           |        |          |          |          |         |          |        |          |        |          |        |          |        |          |            |          |             |          |       |           |

|                   |   |
|-------------------|---|
| <p>11. 適用上の注意</p> | <p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p> |
| <p>12. その他の注意</p> | <p>(1)臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>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。</p> <p>(解説)</p> <p>現在のところ、本剤と血糖降下剤との相互作用について報告はない。</p> <p>(2)非臨床試験に基づく情報</p> <p>設定されていない</p>     |

## IX. 非臨床試験に関する項目

| 1. 一般薬理 <sup>96)</sup> |                   | 試験項目     | 動物種             | 投与経路  | 結果                            |
|------------------------|-------------------|----------|-----------------|---|-------------------------------|
|                        |                   | 一般症状及び行動 | マウス             | 経口  | 300mg/kg で自発運動低下、眼瞼下垂、立毛がみられた |
| 中枢神経系                  | 自発運動への影響          | マウス      | 経口              | 300mg/kg で低下がみられた   |                               |
|                        | 協調運動への影響          | マウス      | 経口              | 影響なし  |                               |
|                        | 痛覚への影響            |          |                 |   |                               |
|                        | 麻酔への影響            |          |                 |   |                               |
|                        | 誘発痙攣への影響          |          |                 |   |                               |
|                        | 体温への影響            |          |                 |   |                               |
|                        | 脳波への影響            | ウサギ      |                 |   |                               |
| 循環器系                   | 呼吸、血圧、心拍数、心電図への影響 | ウサギ      | 静注              | 1mg/kg 以上で心拍数の減少がみられた<br>呼吸、血圧、心電図への影響なし                                    |                               |
|                        | 摘出心への影響           | ウサギ      | <i>in vitro</i> | 10 <sup>-4</sup> g/mL で心拍数、収縮力、冠血管還流量の低下がみられた                               |                               |
|                        | 摘出心房への影響          | モルモット    | <i>in vitro</i> | 10 <sup>-4</sup> g/mL で心拍数の減少がみられた  |                               |
| 平滑筋                    | 摘出気管への影響          | モルモット    | <i>in vitro</i> | 影響なし  |                               |
|                        | 摘出回腸への影響          |          |                 | 10 <sup>-5</sup> g/mL 以上でアセチルコリン収縮、10 <sup>-4</sup> g/mL でヒスタミン収縮の軽度抑制がみられた |                               |
|                        | 摘出大動脈への影響         |          |                 | 影響なし  |                               |
|                        | 摘出輸精管への影響         |          |                 | 影響なし  |                               |
|                        | 摘出子宮への影響          | ラット      |                 | 10 <sup>-5</sup> g/mL 以上で軽度の収縮抑制がみられた                                       |                               |
| 消化器系                   | 胃液分泌への影響          | ラット      | 経口              | 影響なし  |                               |
|                        | 消化管輸送能への影響        | マウス      |                 |   |                               |
| 腎機能                    | 利尿作用              | ラット      | 経口              | 影響なし  |                               |
| 血液系                    | 出血時間及び血液凝固時間      | ウサギ      | 経口              | 影響なし  |                               |
|                        | 溶血試験              |          | <i>in vitro</i> | 10 <sup>-4</sup> g/mL で対照群を上回る溶血がみられた                                       |                               |
| 末梢神経系                  | 横隔膜神経筋への影響        | ラット      | <i>in vitro</i> | 影響なし  |                               |
|                        | 瞳孔径への影響           | マウス      | 経口              | 影響なし  |                               |

投与量  
 経口：0、30、100、300mg/kg  
 静注：0、0.5、1、5mg/kg  
*in vitro*：0、10<sup>-6</sup>、10<sup>-5</sup>、10<sup>-4</sup>g/mL

2. 毒性<sup>32),33),34),97)</sup>

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

| 使用動物  | 投与経路 | 経口   |      | 静脈内  |      |
|-------|------|------|------|------|------|
|       | 性    | ♂    | ♀    | ♂    | ♀    |
| マウス   |      | >320 | >320 | 46.4 | 46.4 |
| ラット   |      | >320 | >320 | 46.4 | 40.0 |
| モルモット |      | >160 | >160 | -    | -    |
| イヌ    |      | >200 | >200 | -    | -    |

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラットに5、20、80mg/kg/日を3か月間反復経口投与した試験では、5mg/kg/日以上で副腎の重量増加、血清コレステロール及びリン脂質の上昇が、20mg/kg/日以上で肝臓の重量増加等が、また80mg/kg/日では、肺、脾臓、心臓、膵臓、腎臓、卵巣の重量増加、肺病変、卵巣腫大等が認められたが、これらの変化は1か月間の休薬によりほとんど消失した。無影響量は5mg/kg/日未満と判断された。

イヌに5、20、80mg/kg/日を3か月間反復経口投与した試験では、20mg/kg/日以上で副腎の重量増加及び腫大、肺、リンパ組織の病変等が認められたが、これらの変化は1か月間の休薬によりほとんど消失した。また、80mg/kg/日では肝臓の病変、体重の減少、摂餌量の減少、死亡例が認められた。無影響量は5mg/kg/日と判断された。

2) 慢性毒性

ラットに5、20、80mg/100g飼料/日(平均値は雄で3、12、59mg/kg/日、雌で4、27、131mg/kg/日)を12か月間反復経口投与した試験では、亜急性毒性と同様の変化が認められたほか、20mg/100g飼料/日以上で薬剤投与による活動過多及び餌消耗等が認められ、80mg/100g飼料/日では死亡例が認められた。無影響量は5mg/100g飼料/日(平均値は雄で3、12、59mg/kg/日、雌で4、27、131mg/kg/日)と判断された。

イヌに5、20、80mg/kg/日を12か月間反復経口投与した試験では、20mg/kg/日以上で亜急性毒性と同様の変化が認められた。無影響量は5mg/kg/日と判断された。

3) 肝毒性

ラットに5、20、80mg/kg/日を3か月間及び12か月間反復経口投与した試験では、20mg/kg/日投与時に肝重量増加が認められ、80mg/kg/日投与ではトランスアミラーゼ上昇、肝重量増加、病理組織学的変化が認められた。また、5mg/kg/日ではこれらの影響は認められず、肝への影響は用量に依存したものであり、休薬により回復する可逆性変化であった。イヌに5、20、80mg/kg/日を12か月間反復経口投与した試験では、20mg/kg/日投与時にトランスアミラーゼ上昇が認められ、80mg/kg/日投与ではトランスアミラーゼ上昇と病理組織学的変化が認められた。また、ケトコナゾールによる同様の試験では、10mg/kg/日の用量から肝の病理組織学的変化がみられた。

2. 毒性(つづき)

(3) 生殖発生毒性試験

|                           | 動物種<br>系統      | 投与経路<br>投与期間                                       | ITCZ<br>(mg/kg/日)                  | 性別<br>(動物数/群) | 無毒性量 (mg/kg/日)  | 主な毒性<br>(mg/kg/日)   |
|---------------------------|----------------|--|------------------------------------|---------------|---|---|
| 妊娠前<br>及び<br>妊娠初期<br>投与試験 | ラット<br>Wistar系 | 経口<br>雄:交配前60<br>日~交配終了<br>雌:交配開始<br>14日前~妊娠<br>8日 | 0、10、40、<br>160<br>(PEG400で<br>溶解) | 各群<br>雄24雌24  | F <sub>0</sub> 一般毒性(雌雄):10<br>F <sub>0</sub> 生殖能(雌雄):40<br>F <sub>1</sub> 胎児:40   | 160:受精率低下、<br>吸収胚数増加、胎<br>児の低体重   |
| 胎児の<br>器官<br>形成期<br>投与試験  | ラット<br>Wistar系 | 経口<br>妊娠8~18日                                      | 0、10、40、<br>160<br>(PEG400で<br>溶解) | 各群<br>雌36     | F <sub>0</sub> 一般毒性:40<br>F <sub>0</sub> 生殖能:≥160<br>F <sub>1</sub> 胎児:40   | 160:吸収胚数増加、<br>生存胎児数減少、<br>胎児体重減少催<br>奇形性有  |
|                           | ウサギ<br>NZW     | 経口<br>妊娠6~18日                                      | 0、25、50、<br>100<br>(カプセル剤)         | 各群<br>雌15     | F <sub>0</sub> 一般毒性:25<br>F <sub>0</sub> 生殖能:≥100<br>F <sub>1</sub> 胎児:≥100   | 母動物の一般毒<br>性、生殖能、胎児<br>に対する影響は認<br>められなかった  |
|                           | マウス<br>CD-1系   | 経口<br>妊娠6~16日                                      | 0、40、80、160<br>(PEG400で<br>溶解)     | 各群<br>雌30     | F <sub>0</sub> 一般毒性:≥180<br>F <sub>0</sub> 生殖能:≥160<br>F <sub>1</sub> 胎児:40   | 160:母動物の食餌<br>量の減少、体重増<br>加抑制、胎児の体<br>重減少、生存数減<br>少、吸収胚数増加<br>≥80:催奇形性(主<br>に脳ヘルニア)が認<br>められた |
| 周産期<br>及び<br>授乳期<br>投与試験  | ラット<br>Wistar系 | 経口<br>妊娠18日~<br>授乳期3週<br>間                         | 0、5、20、80<br>(PEG400で<br>溶解)       | 各群<br>雌24     | F <sub>0</sub> 一般毒性:20<br>F <sub>0</sub> 生殖能:≥80<br>F <sub>1</sub> 身体発育:20<br>F <sub>1</sub> 生殖能:≥80<br>F <sub>2</sub> 胎児:≥80 | 80:出生児の体重<br>増加抑制   |

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性

復帰突然変異試験(サルモネラ菌、大腸菌)、染色体異常誘発試験(ヒトリンパ球)、伴性劣性致死試験(ショウジョウバエ)、優性致死試験(マウス)、小核試験(ラット)の5つの試験系において変異原性作用は認められなかった。

2) がん原性(マウス、ラット)、抗原性(マウス、ラット、モルモット)

認められなかった。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

|  |  |
|--|--|
| 1. 有効期間又は<br>使用期限                            | 有効期間：36ヵ月  |
| 2. 貯法・保存条件                                   | 室温保存   |
| 3. 薬剤取扱い上の<br>注意点                            | 本剤は、処方箋医薬品である。注意-医師等の処方箋により使用すること<br>小児の手の届かない所に保管すること。  |
| 4. 承認条件                                      | 該当しない。   |
| 5. 包装  | 56カプセル[8カプセル(PTP)×7]<br>100カプセル[10カプセル(PTP)×10]  |
| 6. 同一成分・同効薬                                  | 同一成分：イトラコナゾールカプセル50mg「SW」、イトラコナゾール内用液1%「VTRS」<br>同効薬：フルコナゾール、グリセオフルビン、フルシトシン、アムホテリシンB、ミコナゾール、テルビナフィン等  |
| 7. 国際誕生年月日                                   | 1988年4月1日  |
| 8. 製造・輸入承認年月日<br>及び承認番号                      | 輸入承認年月日：1993年7月2日<br>承認番号：20500AMY00202000   |
| 9. 薬価基準収載年月日                                 | 1993年8月27日   |
| 10. 効能・効果追加、<br>用法・用量変更<br>追加等の年月日<br>及びその内容 | 効能・効果追加年月日：1999年6月8日<br>内容：表在性皮膚真菌症<br>白癬：爪白癬<br>カンジダ症：爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎<br>用法・用量追加年月日：2004年2月19日<br>内容：爪白癬(パルス療法)<br>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。<br>用法・用量追加年月日：2006年10月20日<br>内容：内臓真菌症(深在性真菌症)<br>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。 |
| 11. 再審査結果、<br>再評価結果公表<br>年月日及びその内容           | 再審査結果公表年月日：2001年3月28日<br>再審査結果：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。  |
| 12. 再審査期間                                    | 6年 終了期日：1999年7月1日(終了)  |
| 13. 長期投与の可否                                  | 該当しない。   |
| 14. 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード                    | 6290004M1029   |
| 15. 保険給付上の注意                                 | 該当しない。   |

## XI. 文献

| 1. 引用文献 |   |           |
|---------|---|-----------|
|         | 1) Itraconazole皮膚科領域研究班：基礎と臨床. 1991; 25: 409-421  | (J008215) |
|         | 2) Itraconazole皮膚科領域研究班：基礎と臨床. 1991; 25: 423-432  | (J008216) |
|         | 3) Itraconazole皮膚科領域研究班：基礎と臨床. 1991; 25: 433-448  | (J008257) |
|         | 4) Itraconazole皮膚科領域研究班：基礎と臨床. 1991; 25: 449-462  | (J008217) |
|         | 5) Itraconazole皮膚科領域研究班：基礎と臨床. 1991; 25: 463-477  | (J008218) |
|         | 6) Itraconazole皮膚科領域研究班：基礎と臨床. 1991; 25: 479-496  | (J030282) |
|         | 7) Itraconazole内科領域研究班：基礎と臨床. 1991; 25: 585-616   | (J008260) |
|         | 8) Itraconazole内科領域研究班：基礎と臨床. 1991; 25: 618-625   | (J008261) |
|         | 9) Itraconazole皮膚科領域研究班：西日本皮膚科. 1996; 58: 865-875   | (J008249) |
|         | 10) 松本忠彦, 他. : 西日本皮膚科. 1996; 58: 887-895  | (J008273) |
|         | 11) 小口勝司, 他. : 基礎と臨床, 25 : 387, 1991  | (J008238) |
|         | 12) 社内資料：イトラコナゾールカプセルの第 I 相試験   | (J900157) |
|         | 13) 稲松孝思, 他. : 基礎と臨床, 25 : 626, 1991  | (J008264) |
|         | 14) Boelaert J., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 32(10) 1595, 1988<br>(PMID : 2847635)  | (J009816) |
|         | 15) 螺良英郎：結核, 72(10) : 557, 1997   | (J006008) |
|         | 16) 楠俊雄, 他. : 西日本皮膚科, 71 : 70, 2009   | (J072746) |
|         | 17) 渡辺晋一, 他. : 日本皮膚科学会雑誌. 2004; 114: 55-72  | (J040392) |
|         | 18) Vanden Bossche H, et al. : Mycoses. 1989; 32(Suppl.1): 35-52 (PMID : 2561184)   | (J009761) |
|         | 19) Vanden Bossche, H., et al. : Br. J. Clin. Pract., 44(Suppl.71): 41, 1990<br>(PMID : 2091733)  | (J009819) |
|         | 20) 内田勝久, 他. : Jpn J Antibiotics. 1991; 44: 562-570   | (J008281) |
|         | 21) 内田勝久, 他. : Jpn J Antibiotics. 1991; 44: 571-579   | (J008221) |
|         | 22) Van Cutsem J : Mycoses. 1989; 32(Suppl.1): 14-34  | (J009822) |
|         | 23) 小口勝司, 他. : 基礎と臨床. 1991; 25: 397-407   | (J008277) |
|         | 24) Heykants, J., et al. : Mycoses, 32(Suppl.1) 67, 1989 (PMID : 2561187)   | (J009817) |
|         | 25) 社内資料：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、CTD2.6.4.4)  | (J030458) |
|         | 26) 社内資料：Monbaliu, J., et al. : イトラコナゾールの組織内濃度  | (J900037) |
|         | 27) 社内資料：Michiels, M., et al. : イトラコナゾール単回投与時のラットにおける胎児への移行性  | (J900035) |
|         | 28) 社内資料：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、CTD2.6.4.6)   | (J900036) |
|         | 29) Heykants, J., et al. : Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents, R. A. Fromtling (Ed.), J. R. Prous Science Publishers, S. A., 1987, 223-249 | (J030393) |
|         | 30) 社内資料：Meuldermans, W., et al. : イトラコナゾールの代謝経路(ヒト、イヌ、ラット)   | (J900038) |
|         | 31) 三上 襄, 他. : Chemotherapy. 1994; 42: 290-296  | (J005327) |
|         | 32) Van Cauteren, H., et al. : 基礎と臨床, 25 : 381, 1991  | (J008275) |
|         | 33) 社内資料：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、CTD2.6.6.6)   | (J900041) |
|         | 34) 社内資料：イトラコナゾールの催奇形性試験(マウス)   | (J900043) |
|         | 35) Bar-Oz, B., et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 183: 617, 2000 (PMID : 10992182)  | (J032001) |
|         | 36) Cruccu V, et al. : Clin Ter. 1995; 146: 383-389 (PMID : 7796571)  | (J034104) |
|         | 37) Kaukonen K M, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1997; 62: 510-517 (PMID : 9390107)  | (J030400) |
|         | 38) Gopaul V S, et al. : Drug Metab Rev. 2004; 36(Suppl.1): 208   | (J053107) |
|         | 39) Varhe A, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1994; 56: 601-607 (PMID : 7995001)   | (J030115) |
|         | 40) Horn M : Arch Dermatol. 1996; 132: 1254 (PMID : 8859048)  | (J030053) |
|         | 41) Heinig R, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1999; 55: 57-60 (PMID : 10206086)  | (J053037) |
|         | 42) Cook C S, et al. : Xenobiotica. 2004; 34: 215-228 (PMID : 15204695)   | (J063267) |
|         | 43) Muirhead G J, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2000; 50: 99-107 (PMID : 10930961)  | (J066015) |
|         | 44) Tapaninen T, et al. : J Clin Pharmacol. 2011; 51: 359-367 (PMID : 20400651)   | (J083046) |
|         | 45) Desta, Z., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 285 : 428, 1998 (PMID : 9580580)  | (J030411) |
|         | 46) Neuvonen, P. J., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 63 : 332, 1998 (PMID : 9542477)   | (J030118) |
|         | 47) 長嶋悟, 他. : 臨床薬理, 36(Suppl.) : S272, 2005   | (J051714) |
|         | 48) Kantola T, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1998; 64: 58-65 (PMID : 9695720)   | (J030119) |
|         | 49) Boehme, A., et al. : Ann. Hematol., 71 : 311, 1995 (PMID : 8534764)   | (J048162) |

|              |   |  |
|--------------|---|--|
| 1. 引用文献(つづき) | <p>50) Linthoudt H, et al. : J Heart Lung Transplant. 1996; 15: 1165 (PMID : 8956126)</p> <p>51) Varis T, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2000; 68: 487-494 (PMID : 11103751)</p> <p>52) Raaska K, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002; 72: 362-369 (PMID : 12386638)</p> <p>53) Olkkola K, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1994; 55: 481-485 (PMID : 8181191)</p> <p>54) Yasui N, et al. : Psychopharmacology. 1998; 139: 269-273 (PMID : 9784084)</p> <p>55) Kubo M, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2005; 20: 55-64 (PMID : 15770075)</p> <p>56) Masui T, et al. : Ther Drug Monit. 2006; 28: 73-75 (PMID : 16418697)</p> <p>57) Furlan V, et al. : Pharm Hosp Fr. 1997; 14-16</p> <p>58) Royer I, et al. : Cancer Res. 1996; 56: 58-65 (PMID : 8548776)</p> <p>59) Saari T I, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2010; 66: 387-397 (PMID : 20076952)</p> <p>60) Wacher V J, et al. : 7th North American ISSX Meeting. 1996; 10: 351</p> <p>61) Ohno T, et al. : J Clin Pharmacol. 2008; 48: 330-334 (PMID : 18218784)</p> <p>62) Yeh J, et al. : Br Med J. 1990; 301: 669 (PMID : 2171705)</p> <p>63) Tailor S, et al. : Arch Dermatol. 1996; 132: 350-352 (PMID : 8607648)</p> <p>64) Neuvonen P, et al. : J Am Acad Dermatol. 1995; 33: 134-135 (PMID : 7601933)</p> <p>65) Kroemer H K, et al. : Arch Pharmacol. 1993; 348: 332-337 (PMID : 8232610)</p> <p>66) Sachs M, et al. : Clin Infect Dis. 1993; 16: 400-403 (PMID : 8384010)</p> <p>67) Buggia I, et al. : Anticancer Res. 1996; 16: 2083-2088 (PMID : 8712747)</p> <p>68) Hardin T C, et al. : Pharmacother. 1997; 17: 195</p> <p>69) Sriwiryajan S, et al. : Biopharm Drug Dispos. 2011; 32: 168-174 (PMID : 21360715)</p> <p>70) Bonay M, et al. : Drug Safety. 1993; 9: 309-311 (PMID : 8260123)</p> <p>71) Spina E, et al. : Ther Drug Monit. 1997; 19: 535-538 (PMID : 9357097)</p> <p>72) Pilheu J A, et al. : Medicina. 1989; 49: 43-47 (PMID : 2698437)</p> <p>73) Jaruratanasirikul S, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63: 451-456 (PMID : 17342480)</p> <p>74) Jaruratanasirikul S, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1998; 54: 159-161 (PMID : 9626921)</p> <p>75) Lohitnavy M, et al. : J Clin Pharm Ther. 2005; 30: 201-206 (PMID : 15896236)</p> <p>76) Hynninen V V, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 587-592 (PMID : 19015346)</p> <p>77) Kivistö, K, T., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 46 : 49, 1998 (PMID : 9690949)</p> <p>78) Lebrun-Vignes, B., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 51 : 443, 2001 (PMID : 11422002)</p> <p>79) イトラコナゾールとプロチゾラムの薬物相互作用 (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 社内資料)</p> <p>80) Yasui, N., et al. : J. Clin. Psychopharmacol., 19 : 149, 1999 (PMID : 10211916)</p> <p>81) Trenk, D., et al. : Lancet, 2 : 1335, 1987 (PMID : 2890938)</p> <p>82) De Laurenzi, A. : Clin. Transpl., 321, 1989 (PMID : 2562143)</p> <p>83) 平島定, 他 : シクロスボリン研究会抄録, 1994</p> <p>84) 社内資料 : アパルタミドの健康成人を対象とした薬物相互作用試験 (PCR1012)</p> <p>85) 社内資料 : アパルタミドの生理学的薬物動態モデルシミュレーション (FK10644)</p> <p>86) Mercadante, S., et al. : J. Pain Symptom. Manage., 24 : 284, 2002 (PMID : 12458106)</p> <p>87) Gillen, M., et al. : J. Clin. Pharmacol., 38 : 867, 1998</p> <p>88) 日比野純子, 他 : 日本薬学会第115年会抄録, 1995</p> <p>89) Bertz, R., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 63 : 230, 1998</p> <p>90) 社内資料 : Van der Geest, R., et al. : イトラコナゾールとエリスロマイシンの薬物相互作用</p> <p>91) Blomley, M., et al. : Lancet, 336 : 1255, 1990 (PMID : 1978097)</p> <p>92) Drayton, J., et al. : Clin. Infect. Dis., 18 : 266, 1994 (PMID : 8161649)</p> <p>93) Ducharme, M. P., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 58 : 617, 1995 (PMID : 8529326)</p> <p>94) Lim, S. G., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 7 : 317, 1993 (PMID : 8117350)</p> <p>95) Stein, A. G. : Br. J. Clin. Pharmacol., 27 : 105, 1989</p> <p>96) 社内資料 : 木村裕則, 他 : イトラコナゾールの一般薬理試験</p> <p>97) 社内資料 : 竹本稔, 他 : イトラコナゾールの抗原性試験</p> <p>98) 社内資料 : イトリゾール®カプセル50の製剤の安定性</p> <p>99) Ji T, et al. Evaluation of drug-drug interactions of pemigatinib in healthy participants. Eur J Clin Pharmacol. 2021;77:1887-1897. (PMID : 34282472)</p> <p>100) Menes-Lorente G, et al. In vitro and clinical investigations to determine the drug-drug interaction potential of entrectinib, a small molecule inhibitor of neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK). Invest New Drugs. 2022;40:68-80. (PMID : 34417912)</p> | <p>(J030409)</p> <p>(J034106)</p> <p>(J035599)</p> <p>(J030114)</p> <p>(J030419)</p> <p>(J050087)</p> <p>(J052504)</p> <p>(J030392)</p> <p>(J030398)</p> <p>(J078595)</p> <p>(J007885)</p> <p>(J066222)</p> <p>(J030084)</p> <p>(J030052)</p> <p>(J030211)</p> <p>(J007884)</p> <p>(J030106)</p> <p>(J057794)</p> <p>(J030418)</p> <p>(J088717)</p> <p>(J030135)</p> <p>(J008084)</p> <p>(J008109)</p> <p>(J060636)</p> <p>(J030402)</p> <p>(J046812)</p> <p>(J072456)</p> <p>(J030068)</p> <p>(J031951)</p> <p>(J010337)</p> <p>(J087156)</p> <p>(J030284)</p> <p>(J030123)</p> <p>(J006641)</p> <p>(J901231)</p> <p>(J901224)</p> <p>(J036198)</p> <p>(J034108)</p> <p>(J010200)</p> <p>(J030417)</p> <p>(J900039)</p> <p>(J030285)</p> <p>(J030108)</p> <p>(J030399)</p> <p>(J030012)</p> <p>(J009840)</p> <p>(J030656)</p> <p>(J900048)</p> <p>(J901476)</p> <p>(J113770)</p> <p>(J113771)</p> |
|--------------|---|--|

|                  |   |
|------------------|---|
| 2. その他の参考文献      | 該当資料なし  |
| 3. 文献請求先及び問い合わせ先 | ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター<br>当社製品について：0120-183-275<br>担当MRへの連絡・資材請求：0120-118-512<br>(土・日・祝日および会社休日を除く)<br>医療関係者向けサイト： <a href="https://www.janssenpro.jp">https://www.janssenpro.jp</a> |

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

イトラコナゾールカプセルは、皮膚糸状菌症、癬風、口腔カンジダ症等の短期間治療可能な表在性真菌症治療剤として、1987年8月にメキシコではじめて承認され、以来ベルギー、イギリス、ドイツ等を含め世界95ヵ国で承認されている(2020年5月現在)。

また、USPにも収載されている。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 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

#### 用法及び用量

##### 〈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。

最新の米国の承認情報は以下をご確認ください。(2025年5月アクセス)

米国:<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020083>

|        |  |
|--------|--|
| 国名     | 米国   |
| 会社名    | 販売元:Janssen Pharmaceutical Companies   |
| 販売名    | SPORANOX   |
| 剤形・含量  | カプセル:100mg   |
| 承認年月日  | 1992年9月11日   |
| 効能又は効果 | <p>SPORANOX (itraconazole) Capsules are indicated for the treatment of the following fungal infections in <u>immunocompromised and non-immunocompromised</u> patients:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Blastomycosis, pulmonary and extrapulmonary</li> <li>2.Histoplasmosis, including chronic cavitary pulmonary disease and disseminated, non-meningeal histoplasmosis, and</li> <li>3.Aspergillosis, pulmonary and extrapulmonary, in patients who are intolerant of or who are refractory to amphotericin B therapy.</li> </ol> <p>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, antiinfective therapy should be adjusted accordingly.</p> <p>SPORANOX Capsules are also indicated for the treatment of the following fungal infections in <u>non-immunocompromised</u> patients:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Onychomycosis of the toenail, with or without fingernail involvement, due to dermatophytes (tinea unguium), and</li> <li>2.Onychomycosis of the fingernail due to dermatophytes (tinea unguium).</li> </ol> <p>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.</p> |
| 用法及び用量 | <p>SPORANOX (itraconazole) Capsules should be taken with a full meal to ensure maximal absorption. SPORANOX (itraconazole) Capsules must be swallowed whole.</p> <p>SPORANOX Capsules is a different preparation than SPORANOX Oral Solution and should not be used interchangeably.</p> <p><b>Treatment of Blastomycosis and Histoplasmosis:</b><br/>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.</p> <p><b>Treatment of Aspergillosis:</b><br/>A daily dose of 200 to 400 mg is recommended.</p> <p><b>Treatment in Life-Threatening Situations:</b><br/>In life-threatening situations, a loading dose should be used.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>SPORANOX Capsules and SPORANOX Oral Solution should not be used interchangeably. Only the oral</p>   |

|        |  |
|--------|--|
| 用法及び用量 | <p>solution has been demonstrated effective for oral and/or esophageal candidiasis.</p> <p><b>Treatment of Onychomycosis:</b><br/>Toenails with or without fingernail involvement: The recommended dose is 200 mg (2 capsules) once daily for 12 consecutive weeks.</p> <p><b>Treatment of Onychomycosis:</b><br/>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.</p> |
|--------|--|

(2025年5月時点)

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.4生殖能を有する者」、「9.5妊婦」、「9.6授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

#### 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。

#### 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>33)</sup>、マウス<sup>34)</sup>で催奇形性が報告されている。[2.5 参照]

#### 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>28)</sup>。

<米国の添付文書(2025年5月時点)>

#### **Pregnancy: Teratogenic Effects:**

Itraconazole was found to cause a dose-related increase in maternal toxicity, embryotoxicity, and teratogenicity in rats at dosage levels of approximately 40-160 mg/kg/day (1-4 times the MRHD based on body surface area comparisons), and in mice at dosage levels of approximately 80 mg/kg/day (1 time the MRHD based on body surface area comparisons). Itraconazole has been shown to cross the placenta in a rat model. In rats, the teratogenicity consisted of major skeletal defects; in mice, it consisted of encephaloceles and/or macroglossia.

There are no studies in pregnant women. SPORANOX should be used for the treatment of systemic fungal infections in pregnancy only if the benefit outweighs the potential risk.

SPORANOX should not be administered for the treatment of onychomycosis to pregnant patients or to women contemplating pregnancy. SPORANOX should not be administered to women of childbearing potential for the treatment of onychomycosis unless they are using effective measures to prevent pregnancy and they begin therapy on the second or third day following the onset of menses. Highly effective contraception should be continued throughout SPORANOX therapy and for 2 months following the end of treatment.

During post-marketing experience, cases of congenital abnormalities have been reported.

#### **Nursing Mothers:**

Itraconazole is excreted in human milk; therefore, the expected benefits of SPORANOX therapy for the mother should be weighed against the potential risk from exposure of itraconazole to the infant. The U.S. Public Health Service Centers for Disease Control and Prevention advises HIV-infected women not to breast-feed to avoid potential transmission of HIV to uninfected infants.

<オーストラリア分類(Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)>

Category B3: (2025年5月時点)

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.

## (2)小児等への投与に関する情報

日本の電子添文の「9.7小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書の記載とは異なる。

### 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。

|                    | 記載内容  |
|--------------------|---|
| 米国の添付文書(2025年5月時点) | <p><b>Pediatric Use:</b><br/>The efficacy and safety of SPORANOX have not been established in pediatric patients.</p> <p>The long-term effects of itraconazole on bone growth in children are unknown. In three toxicology studies using rats, itraconazole induced bone defects at dosage levels as low as 20 mg/kg/day (0.5 times the MRHD of 400 mg based on body surface area comparisons). The induced defects included reduced bone plate activity, thinning of the zona compacta of the large bones, and increased bone fragility. At a dosage level of 80 mg/kg/day (2 times the MRHD based on body surface area comparisons) over 1 year or 160 mg/kg/day (4 times the MRHD based on body surface area comparisons) for 6 months, itraconazole induced small tooth pulp with hypocellular appearance in some rats.</p> |

