

電子添文改訂のお知らせ

2025 年 5 月

製造販売元：ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社
販 売 元：ヴィアトリス製薬合同会社

経口抗真菌剤
イトラコナゾール内用液

イトラコナゾール内用液1%「VTRS」

ITRACONAZOLE Oral Solution

この度、厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知により、標記製品の電子添文を改訂いたしましたので、ご案内申し上げます。また、併せて自主改訂いたしました。

今後のご使用に際しましては、以下の内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

改 訂 後(下線部分：改訂箇所)	改 訂 前(波線部分：削除箇所)
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 ピモジド、キニジン、ベプリジル、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル、ニソルジピン、エルゴタミン・カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、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)、スボレキサント、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、<u>ボクロスポリン</u>、イサブコナゾニウム硫酸塩、アリスキレン、ダビガトラン、リバーロキサパンを投与中の患者[10.1 参照] 2.2～2.5（省略）	2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 ピモジド、キニジン、ベプリジル、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル、ニソルジピン、エルゴタミン・カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、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)、スボレキサント、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、イサブコナゾニウム硫酸塩、アリスキレン、<u>ダビガトラン</u>、<u>リバーロキサパン</u>、<u>リオシグアト</u>を投与中の患者[10.1 参照] 2.2～2.5（省略）

改 訂 後(下線部分：改訂箇所)			改 訂 前(波線部分：削除箇所)		
10. 相互作用 (省略)			10. 相互作用 (省略)		
10.1 併用禁忌 (併用しないこと)			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	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
ピモジド キニジン ベプリジル ベプリコー ル [2.1 参照]	(省略)	(省略)	ピモジド <u>オーラップ</u> キニジン ベプリジル ベプリコー ル [2.1 参照]	(省略)	(省略)
(省略)			(省略)		
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。	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。	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。	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。
<u>ボクロスポリ ン</u> <u>ルプキネス</u> [2.1 参照]	<u>ボクロスポリ ンの血中濃度 が上昇し、作用 が増強するお それがある。</u>		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。	
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。		(省略)		
(省略)			<u>リオシグアト アデムパス</u> [2.1 参照]	<u>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 Cmax がそれぞ れ150%及び46% 増加し、また、 消失半減期が 延長し、クリア ランスも低下 したとの報告 がある)。</u>	<u>本剤の CYP3A4 及びP糖蛋白阻 害作用により、 リオシグアト のクリアラン スが低下する ことが考えら れる。</u>

改 訂 後(下線部分：改訂箇所)			改 訂 前(波線部分：削除箇所)		
10.2 併用注意（併用に注意すること）			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	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
(省略)			(省略)		
ブ プ レ ノ ル フィン セレギリン ガラントミン トルバプタン エレトリプタ ン サルメテロー ル シクレソニド フルチカゾン アプレピタン ト イミダフェナ シン ソリフェナシ ン トルテロジン シロスタゾー ル シナカルセト エバスチン ダルナビル マラビロク オキシブチニ ン ドンペリドン シロドシン キニーネ ゾピクロン グアンファシ ン ジェノゲスト	(省略)	(省略)	ブ プ レ ノ ル フィン セレギリン ガラントミン <u>モザバプタン</u> トルバプタン エレトリプタ ン サルメテロー ル シクレソニド フルチカゾン アプレピタン ト イミダフェナ シン ソリフェナシ ン トルテロジン シロスタゾー ル シナカルセト エバスチン ダルナビル マラビロク オキシブチニ ン ドンペリドン シロドシン キニーネ ゾピクロン グアンファシ ン ジェノゲスト	(省略)	(省略)
(省略)			(省略)		
エドキサバン	(省略)	(省略)	エドキサバン	(省略)	(省略)
<u>タラゾパリブ</u>	<u>タラゾパリブ</u> <u>の副作用が増</u> <u>強されるおそ</u> <u>れがあるので、</u> <u>本剤との併用</u> <u>は可能な限り</u> <u>避けること。や</u> <u>むを得ず併用</u> <u>する場合には、</u> <u>患者の状態を</u> <u>慎重に観察し、</u> <u>副作用の発現</u> <u>に十分注意す</u> <u>ること。</u>	<u>本剤のP糖蛋白</u> <u>阻害作用によ</u> <u>り、タラゾパリ</u> <u>ブの血中濃度</u> <u>が上昇する可</u> <u>能性がある。</u>	ジゴキシン ブスルファン	(省略)	(省略)
(省略)			(省略)		

ジゴキシ ブスルファン	(省略)	(省略)	
(省略)			
リオシグアト	<u>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 Cmax 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)。</u>	<u>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。</u>	

【改訂理由】

厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知による改訂

「禁忌」、「相互作用_併用禁忌、併用注意」の項：

リオシグアトについて、初回審査時にイトラコナゾール、ボリコナゾール又はHIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、アタザナビル等)と併用した場合の臨床薬物相互作用試験成績は得られていなかったものの、以下の点から併用は禁忌とされていました。

- リオシグアトは主にCYP1A1、CYP2C8、CYP2J2及びCYP3Aにより代謝され、P糖タンパク(以下「P-gp」という。)及びbreast cancer resistance protein(以下「BCRP」という。)の基質であること。
- アゾール系真菌剤のケトコナゾールは、複数のCYP分子種、P-gp及びBCRPに対する阻害薬であり、リオシグアトとの臨床薬物相互作用試験(11261試験)において、特段の臨床上の安全性の問題は認められなかったものの、ケトコナゾール非併用時に対する併用時のリオシグアトのCmax及びAUCの幾何平均比(90%信頼区間)は、1.46(1.35～1.58)及び2.50(2.14～2.92)であったこと。
- 他のアゾール系抗菌剤であるイトラコナゾール、ボリコナゾール及びHIVプロテアーゼ阻害剤についても、複数のCYP分子種、P-gp及びBCRPを阻害することから、併用によりリオシグアトの曝露量増加が起こる可能性が考えられたこと。

2022年9月、これらの併用禁忌のうち、リオシグアトとHIVプロテアーゼ阻害剤の併用について、薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験(17957試験及び18634試験)及びin vitro試験の結果等を踏まえ、併用注意に変更されました。

また、エンシトレルビル フマル酸(以下「エンシトレルビル」という。)及びロナファルニブについては、これらが強いCYP3A阻害作用を有することから、いずれも製造販売承認時より、他の強いCYP3A阻害薬を参考としてリオシグアトが併用禁忌とされています。

今般、リオシグアトの承認取得者より、リオシグアトとHIVプロテアーゼ阻害剤との薬物動態学的相互作用を検

討した臨床試験及び*in vitro*試験の結果等に基づき、リオシグアトは主にCYP1A1で代謝されることが判明したことから、他の強いCYP3A阻害薬を参考に設定したリオシグアトとエンシトレルビルとの併用禁忌は適切でなく併用注意に変更する旨の添付文書改訂等に伴う相談が申し込まれた。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という。)は、相談を受けたエンシトレルビルに加え、CYP3Aを含むCYP分子種の阻害作用を考慮してリオシグアトとの併用が禁忌に設定されているイトラコナゾール、ボリコナゾール及びロナファルニブについても、当該併用禁忌の見直しの必要性に係る調査を行うこととしました。

調査の結果、以下の理由から、相互作用によるリオシグアトの曝露量増加に伴う低血圧等のリスク最小化策(リオシグアトの開始用量・維持用量の減量、低血圧の症状及び徴候のモニタリング等)がなされることを前提に、リオシグアトとイトラコナゾール、ボリコナゾール、エンシトレルビル又はロナファルニブの併用禁忌を解除することは可能と判断されました。

- *in vitro*試験から推定されるイトラコナゾール又はボリコナゾールの併用時のリオシグアトの曝露量増加の程度は、HIVプロテアーゼ阻害剤を併用した臨床試験において認められたリオシグアトの曝露量増加の程度と同程度であり、当該臨床試験結果を持ってリオシグアトとHIVプロテアーゼ阻害剤の併用は併用禁忌から併用注意に変更されている。
- それに加え、リオシグアトは低用量から開始して患者の状態に応じて用量調整する薬剤であることも考慮すると、開始用量・維持用量の減量、低血圧の症状及び徴候のモニタリング等のリスク最小化策を講じることにより、リオシグアトとイトラコナゾール又はボリコナゾールを併用したときの安全性の確保は可能であること。
- エンシトレルビルとロナファルニブの承認時に他の強いCYP3A阻害薬を参考として併用禁忌に設定されたものの、リオシグアトは主にCYP1A1で代謝されることが判明したことから、イトラコナゾール又はボリコナゾールと同様、強いCYP3A阻害作用を有するエンシトレルビル又はロナファルニブについても、併用禁忌を併用注意に変更することが妥当であること。
- 海外添付文書において、リオシグアトとイトラコナゾール、ボリコナゾール、エンシトレルビル又はロナファルニブの併用は禁忌とされておらず、有害事象報告、公表文献等においても併用に関して臨床上の特段の懸念がある内容は確認されなかったこと。

以上の結果から注意事項等情報を改訂することにいたしました。

〈参考情報〉令和7年度第2回薬事審議会 医薬品等安全対策部会 安全対策調査会

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_57187.html

自主改訂

「禁忌」、「相互作用_併用禁忌、併用注意」の項：

CCDS*改訂に基づき、「相互作用_併用注意」の項を改訂する同一成分薬(イトリゾール内用液：ヤンセンファーマ株式会社)との整合を取り、改訂いたしました。

*CCDS (Company Core Data Sheet：企業中核データシート)：

各国の添付文書を作成する際に基準としている製品情報文書であり、安全性情報、効能・効果、用法・用量、薬学的情報などの製品情報が記載されています。なお、世界中の安全性情報等を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂されます。

本件に関するお問い合わせは、下記のコールセンター又はヴィアトリス製薬合同会社の製品担当 MR までお願い申し上げます。

お問い合わせ先：

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル：0120-419-043

〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報(DSU)No.336(2025年6月発送)に掲載される予定です。
また、最新の電子化された添付文書は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページの「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)及びヴィアトリス製薬合同会社の医療関係者向けウェブサイト「Viatrix e Channel」(<https://www.viatrix-e-channel.com/index.php>)に掲載しております。
なお、以下のGS1バーコードを「添文ナビ」で読み取ることで、本製品の最新の電子化された添付文書等をご覧いただけます。

イトラコナゾール内用液 1%「VTRS」



(01)14987901036600