

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 2013 に準拠して作成（一部 2018 に準拠）

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

剤 形	内用液
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	1 瓶中 日局 イトラコナゾール 1.4g
一 般 名	和名：イトラコナゾール（JAN） 洋名：Itraconazole（JAN、INN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：2018年2月15日 薬価基準収載年月日：2022年4月20日 発 売 年 月 日：2018年6月15日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 販 売 元：ヴィアトリス製薬株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ヴィアトリス製薬株式会社 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 https://www.viatrix-e-channel.com/

本IFは2024年2月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

〔IF の様式〕

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
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	3
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
7. 溶出性	9
8. 生物学的試験法	9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
10. 製剤中の有効成分の定量法	9
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物	9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
14. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 薬理作用	15
VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 血中濃度の推移・測定法	16
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 吸収	20
4. 分布	21
5. 代謝	21
6. 排泄	22
7. トランスポーターに関する情報	22
8. 透析等による除去率	22

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23
1. 警告内容とその理由	23
2. 禁忌内容とその理由	23
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
5. 重要な基本的注意とその理由	24
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
7. 相互作用	26
8. 副作用	33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
10. 過量投与	35
11. 適用上の注意	35
12. その他の注意	35
IX. 非臨床試験に関する項目	37
1. 薬理試験	37
2. 毒性試験	37
X. 管理的事項に関する項目	38
1. 規制区分	38
2. 有効期間又は使用期限	38
3. 貯法・保存条件	38
4. 薬剤取扱い上の注意点	38
5. 承認条件等	38
6. 包装	38
7. 容器の材質	38
8. 同一成分・同効薬	39
9. 国際誕生年月日	39
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
11. 薬価基準収載年月日	39
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	39
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	39
14. 再審査期間	39
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	39
16. 各種コード	39
17. 保険給付上の注意	40
XI. 文献	41
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	42
XII. 参考資料	43
1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43
XIII. 備考	44
その他の関連資料	44

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イトラコナゾール内用液は、幅広い抗真菌スペクトラムを有するイトラコナゾールを溶解補助剤ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを用いることにより液剤化した経口抗真菌剤である。

イトラコナゾール内用液 1%「ファイザー」は、後発医薬品として開発が企画され、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づく規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2018 年 2 月に承認を得た製剤である。

2018 年 4 月に「好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」に対する効能又は効果・用法及び用量が追加承認され、2023 年 3 月に「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」に対する効能又は効果・用法及び用量が削除された。

2022 年 4 月、ファイザー株式会社からマイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）へ製造販売移管したため、販売名をイトラコナゾール内用液 1%「V T R S」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 幅広い抗真菌スペクトラムを示す脂溶性トリアゾール系抗真菌剤

脂溶性トリアゾール系化合物であり、アゾール系抗真菌薬に共通の作用を示す¹⁾。

幅広い抗真菌スペクトラムを有し、アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、ブラストミセス属、ヒストプラズマ属に対して抗真菌活性を示す（*in vitro*）^{2)～4)}。

（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の「2. (1) 作用部位・作用機序」の項を参照）

2. 誤投与・飲み違い防止のための認識性向上の取り組み

1) 包装（小函）にユニバーサルデザイン仕様の「つたわるフォント*」を採用することで、誤認防止と低視力状態に対応できるように可読性を高めている^{5)～7)}。

2) 小函に変動情報を組み込んだ GS-1 コードを付加し、側面にミシン目を入れることで折りたたみやすい工夫をしている。

3) 規格取り違えを防ぐ試みとして、単一規格のみの製剤では、記載含量を▲▼で囲んでいる。

4) 安全キャップを採用している。

5) 患者用説明書を小函に同封している。

3. イトラコナゾール内用液の重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、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、間質性肺炎、低カリウム血症、偽アルドステロン症が報告されている。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「8. 副作用」の項を参照）

* 「つたわるフォント」は、誤認を防ぐこと、可読性を高めることを目的に、慶應義塾大学、博報堂ユニバーサルデザイン、株式会社タイプバンクにより共同で開発された書体である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イトラコナゾール内用液 1% 「V T R S」

(2) 洋名

ITRACONAZOLE Oral Solution

(3) 名称の由来

有効成分であるイトラコナゾールに剤形、含量及び「V T R S」を付した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

イトラコナゾール（JAN）

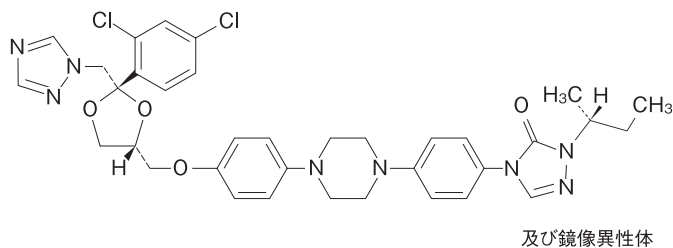
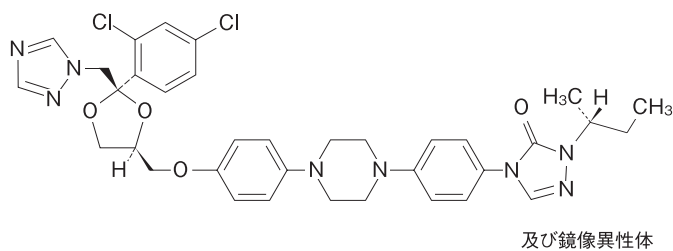
(2) 洋名（命名法）

Itraconazole（JAN、INN）

(3) ステム

全身的抗真菌薬、ミコナゾール誘導体：-conazole

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$

分子量: 705.63

5. 化学名 (命名法)

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

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: ITCZ

7. CAS 登録番号

84625-61-6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：166～170℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

N, *N*-ジメチルホルムアミド溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

比吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (263nm)：約 395 (2-propanol 溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法¹⁾

日本薬局方「イトラコナゾール」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法¹⁾

日本薬局方「イトラコナゾール」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	色調等
イトラコナゾール内用液 1% 「V T R S」	黄色～微褐色澄明の液で、チェリー様のにおいを有する。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

pH : 1.4～2.0

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 瓶中 日局 イトラコナゾール 1.4g

(2) 添加物

添加物	配合目的
ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン	溶解補助剤
D-ソルビトール液	甘味剤
プロピレングリコール	溶解補助剤
サッカリンナトリウム水和物	甘味剤
チェリー香料	香料
カラメル香料	香料
塩酸	溶解補助剤、pH 調節剤
水酸化ナトリウム	pH 調節剤
精製水	溶剤

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験⁸⁾

試験条件：40±2℃、75±5%RH

保存形態：褐色ガラス瓶、ポリプロピレン製キャップ

保存状態：正立

項目及び規格		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状（黄色～微褐色澄明の液で、特有のにおいを有する）		適合	適合	適合	適合
確認試験（波長 257～261nm に吸収の極大を示す）		適合	—	—	適合
pH（1.4～2.0）		1.54	1.57～ 1.58	1.57～ 1.58	1.59～ 1.62
定量試験（%）（95.0～105.0%）		100.83～ 101.39	99.87～ 100.37	99.53～ 99.99	98.81～ 99.32
純度試験 （%）	個々の類縁物質（21 物質）： 0.5%以下	適合	適合	適合	適合
	総類縁物質： 2.5%以下	0.372～ 0.388	0.712～ 0.730	0.891～ 0.966	1.142～ 1.361

—：測定無し

n=1×3

(2) 長期保存試験⁹⁾

試験条件：25±2℃、60±5%RH

保存形態：褐色ガラス瓶、ポリプロピレン製キャップ

①保存状態：正立

項目及び規格			開始時	3 ヶ月後	6 ヶ月後	9 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後
性状（黄色～微褐色澄明の液で、チェリー様のおいさを有する）			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験（波長 257～261nm に吸収の極大を示す）			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH（1.4～2.0）			1.54～1.55	1.58～1.60	1.54～1.58	1.55～1.58	1.58～1.64	1.59～1.62	1.60～1.63
微生物 限度試験	総好気性微生物数： 10 ² CFU	陰性 対照	0	—	—	—	0	—	0
		試験 検体	0	—	—	—	0～0.1	—	0
	総真菌数： 10 ¹ CFU	陰性 対照	0	—	—	—	0	—	0
		試験 検体	0	—	—	—	0	—	0
	大腸菌： 認めない	陰性 対照	菌の発育 を認めず	—	—	—	菌の発育 を認めず	—	菌の発育 を認めず
		試験 検体	菌の発育 を認めず	—	—	—	菌の発育 を認めず	—	菌の発育 を認めず
定量試験（%）（95.0～105.0%）			100.17～101.39	99.89～101.00	99.23～100.34	99.90～101.55	99.14～100.46	99.47～100.46	98.30～99.64
純度試験 （%）	個々の類縁物質（4 物質）： 0.5% 以下		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	個々の類縁物質（27 物質）： 0.2% 以下		適合	適合	適合	適合	適合	適合*	適合*
	総類縁物質： 2.5% 以下		0.428～0.481	0.570～0.668	0.740～0.831	0.941～1.051	1.176～1.259	1.400～1.484	1.618～1.776

—：測定無し

n=3×3

*：1 物質が不適合 [18 ヶ月後：RRT0.58 (0.181～0.202)、24 ヶ月後：RRT0.07 (0.194～0.213)]

②保存状態：横倒し

項目及び規格		開始時	6 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後
性状（黄色～微褐色澄明の液で、チェリー様のにおいを有する）		適合	適合	適合	適合	適合
pH（1.4～2.0）		1.54	1.54	1.59～ 1.61	1.61～ 1.62	1.61～ 1.62
定量試験（％）（95.0～105.0％）		100.83～ 101.39	99.15～ 99.46	99.45～ 99.81	99.62～ 100.01	99.09～ 99.35
純度試験 （％）	個々の類縁物質（4物質）： 0.5％以下	適合	適合	適合	適合	適合
	個々の類縁物質（24物質）： 0.2％以下	適合	適合	適合	適合	適合
	総類縁物質： 2.5％以下	0.458～ 0.481	0.704～ 0.723	1.179～ 1.204	1.233～ 1.432	1.516～ 1.676

n=1×3

③保存状態：倒立

項目及び規格		開始時	6 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後
性状（黄色～微褐色澄明の液で、チェリー様のにおいを有する）		適合	適合	適合	適合	適合
pH（1.4～2.0）		1.54	1.54	1.59～ 1.63	1.59～ 1.62	1.62
定量試験（％）（95.0～105.0％）		100.83～ 101.39	99.43～ 100.24	98.98～ 99.49	99.61～ 100.52	97.46～ 99.23
純度試験 （％）	個々の類縁物質（4物質）： 0.5％以下	適合	適合	適合	適合	適合
	個々の類縁物質（24物質）： 0.2％以下	適合	適合	適合	適合*	適合
	総類縁物質： 2.5％以下	0.458～ 0.481	0.831～ 0.865	1.199～ 1.302	1.346～ 1.430	1.450～ 1.646

*：1物質が不適合 [18 ヶ月後：RRT0.58（0.187～0.202）]

n=1×3

長期保存試験（25℃、相対湿度 60％、2 年間）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、イトラコナゾール内用液 1％「V T R S」は通常の市場流通下において 2 年間安定であることが確認された。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

微生物限度試験法

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

「XⅢ. 備考」の項を参照

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

○真菌感染症

〔適応菌種〕

アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、ブラストミセス属、ヒストプラズマ属

〔適応症〕

真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、ブラストミセス症、ヒストプラズマ症

○好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

5.1 好中球数が 500/mm³ 未満に減少することが予測される場合に本剤を投与すること。

〈食道カンジダ症〉

5.2 食道カンジダ症を疑う場合は、内視鏡検査を実施するなど確定診断後に本剤を投与すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈真菌感染症〉

- ・真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、ブラストミセス症、ヒストプラズマ症

通常、成人には 20mL（イトラコナゾールとして 200mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。

- ・口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症

通常、成人には 20mL（イトラコナゾールとして 200mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。

〈好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

通常、成人には 20mL（イトラコナゾールとして 200mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。
なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈真菌感染症〉

7.1 プラストミセス症、ヒストプラスマ症 プラストミセス症及びヒストプラスマ症の初期治療又は重症の患者に対しては、本剤で治療を開始しないこと。

7.2 口腔咽頭カンジダ症 服薬の際、数秒間口に含み、口腔内に薬剤をゆきわたらせた後に嚥下すること。なお、本剤は、主として消化管から吸収され作用を発現する。

〈好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

7.3 好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。

7.4 患者の状態（服薬コンプライアンス、併用薬及び消化管障害など）により血中濃度が上昇しないと予測される場合、血中濃度モニタリングを行うことが望ましい。[10. 2、15. 1. 2 参照]

〈効能共通〉

7.5 本剤はイトリゾールカプセル 50 と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、本剤からイトリゾールカプセル 50 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、本剤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）及び腎機能障害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。[16. 2. 1 参照]

7.6 国内において、内用液としては 400mg/日を超える用量での有効性及び安全性は十分に検討されていないことから、400mg/日を超えて使用しないこと。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

〈真菌感染症（口腔咽頭カンジダ症）〉

国内第Ⅲ相試験（JK1211-JPN-06）

口腔咽頭カンジダ症を対象とし、イトラコナゾール内用液 200mg/日を 8 日間投与したときの改善率は 90.5%（67/74 例）であった¹⁰⁾。

副作用は、104 例中 39 例（37.5%）に認められた。その主なものは軟便 14 例（13.4%）、下痢 7 例（6.7%）、悪心 5 例（4.8%）であった¹⁰⁾。

〈真菌感染症（食道カンジダ症）〉

海外第Ⅲ相試験（ITR-USA-12）

食道カンジダ症を対象とし、イトラコナゾール内用液を初回 200mg/日投与後、100mg/日を 3～8 週間投与したときの有効率は 94.3%（50/53 例）であった¹¹⁾。

有害事象は、62 例中 30 例（48.4%）に認められた。主なものは発熱 9 例（14.5%）であった¹¹⁾。

注）本剤の国内で承認された用法及び用量は、「通常、成人には 20mL（イトラコナゾールとして 200mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。」である。

〈真菌感染症〉

国内第Ⅲ相試験（JK1211-JPN-07）

深在性真菌症を対象とし、イトラコナゾール内用液最大 200mg を 1 日 2 回最長 12 週間投与したときの有効率は 76.9%（10/13 例）であった¹²⁾。

副作用（臨床検査値異常を含む）は、16 例中 16 例（100.0%）に認められた。その主なものは下痢 8 例（50.0%）、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加 7 例（43.8%）、肝障害 5 例（31.3%）、腎障害 4 例（25.0%）であった¹²⁾。

〈好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

海外第Ⅲ相試験（ITR-ITA-18）

好中球減少を伴う血液悪性疾患患者を対象とし、イトラコナゾール内用液 2.5mg/kg を 1 日 2 回最長 8 週間投与したときの予防効果をプラセボと比較したときの真菌感染症発症率は以下のとおりであった^{13)、14)}。

真菌感染症発症率

真菌感染症の発症	イトラコナゾール群 (n=201)	プラセボ群 (n=204)	p値 ^{注)}
深在性真菌症（確定診断例＋ 疑診例）＋表在性真菌症	48 (23.9%)	68 (33.3%)	0.035
深在性真菌症：確定診断例	5 (2.5%)	9 (4.4%)	0.291
深在性真菌症：疑診例	43 (21.4%)	59 (28.9%)	0.081
表在性真菌症	0 (0%)	0 (0%)	—

深在性真菌症と表在性真菌症を発症した場合、深在性真菌症に集計した。

注) Cochran-Mantel-Haenszel 検定

副作用の主なものは下痢、嘔吐、悪心であった¹³⁾。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は、「通常、成人には 20mL（イトラコナゾールとして 200mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。」である。

海外第Ⅲ相試験（ITR-INT-54）

好中球減少を伴う血液悪性疾患患者を対象とし、イトラコナゾール内用液 2.5mg/kg を 1 日 2 回最長 8 週間投与したときの予防効果をアムホテリシン B カプセルと比較したときの真菌感染症発症率は以下のとおりであった¹⁵⁾。

真菌感染症発症率

真菌感染症の発症	イトラコナゾール群 (n=281)	アムホテリシン B 群 (n=276)	p 値 ^{注1)}
侵襲性アスペルギルス症	5 (1.8%)	9 (3.3%)	0.264
深在性真菌症：確定診断例 ^{注2)}	8 (2.8%)	13 (4.7%)	0.248
深在性真菌症：疑診例	83 (29.5%)	80 (29.0%)	0.886
表在性真菌症	2 (0.7%)	13 (4.7%)	0.004

注 1) χ^2 検定

注 2) 侵襲性アスペルギルス症を含む。

主な有害事象は下痢、悪心、嘔吐であった¹⁵⁾。

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は、「通常、成人には 20mL（イトラコナゾールとして 200mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トリアゾール系化合物（フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ポリコナゾール）

イミダゾール系化合物（ミコナゾール） 等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序

真菌のチトクローム P450 に特異的に作用して、真菌の細胞膜の主要構成脂質であるエルゴステロールの生合成を阻害する。イトラコナゾールは哺乳類由来のチトクローム P450 には影響が少なかった¹⁶⁾。

（2）薬効を裏付ける試験成績

抗真菌作用

①カンジダ属に対して *in vitro* で強い抗真菌活性を示した^{17) ~20)}。

②持続的抗真菌活性（post-antifungal effect）を検討するために *Candida albicans* に薬剤を一定時間曝露し洗浄除去処理したところ、イトラコナゾールは薬剤除去後も作用が持続することが示された²¹⁾（*in vitro*）。

③実験的な免疫不全マウスにおける口腔カンジダ症並びにマウス、モルモットの実験的な免疫不全動物における消化管カンジダ症に対して高い有効性を示した^{20)、22) ~24)}。

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・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²⁵⁾

イトラコナゾール（未変化体）：1.9±0.5（hr）

ヒドロキシイトラコナゾール：2.9±0.8（hr）

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人男性を対象に、イトラコナゾール内用液をイトラコナゾールとして 100 及び 200mg を空腹時に単回経口投与したとき、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の薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁶⁾。

健康成人男性にイトラコナゾール内用液を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ
（平均値±標準偏差）

用量	対象	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
100mg (n=6)	未変化体	309.9±43.8	1.8±0.4	2,842.7±703.3	24.1±9.6
	主活性代謝物	539.5±67.5	2.5±0.8	7,055.1±1,718.2	7.7±1.8
200mg (n=6)	未変化体	688.3±163.8	2.2±0.4	7,914.3±1,874.7	26.3±5.2
	主活性代謝物	1,002.3±203.1	3.0±1.1	19,073.7±3,732.6	8.3±1.4

2) 反復投与

①健康成人男性を対象に、イトラコナゾール内用液をイトラコナゾールとして 100mg 及び 200mg を空腹時に 1 日 1 回、12 日間反復経口投与したとき、各投与群における未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールはいずれも投与期間中に定常状態に達した。また、最終投与後の未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの C_{max} は、ほぼ投与量に比例して増加したが、最終投与後の未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの t_{1/2} は単回投与時よりも延長した。また、AUC（0→24）は用量比を上回る増加（2.5 倍及び 2.3 倍）を示し、肝代謝の飽和に起因すると考えられる非線形性が認められた²⁷⁾。

健康成人男性にイトラコナゾール内用液を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

用量	対象	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (0→24) (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
100mg (n=7)	未変化体	1日目	296.5±67.8	1.7±0.5	2,004.9±456.0	—
		最終日	1,028.0±98.8	1.9±0.7	12,248.3±2,076.0	28.1±10.4
	主活性代謝物	1日目	511.5±45.5	2.1±0.4	6,267.0±1,162.7	—
		最終日	1,298.1±186.1	3.6±0.5	25,998.9±4,665.1	19.0±8.2
200mg (n=7)	未変化体	1日目	738.0±174.4	1.7±0.8	4,932.0±1,069.3	—
		最終日	2,503.7±537.1	2.1±1.1	31,169.1±7,527.8	39.0±5.6
	主活性代謝物	1日目	914.8±102.0	2.6±1.0	13,359.0±2,358.0	—
		最終日	2,851.7±692.6	3.0±1.0	59,652.5±14,939.6	37.6±12.1

②日本人患者（深在性真菌症患者及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者^{注1)}）を対象にイトラコナゾール内用液をイトラコナゾールとして 200mg1 日 1 回投与したとき、血漿中未変化体のトラフ濃度（推定値の平均値）は日本人患者にイトラコナゾール内用液をイトラコナゾールとして 2.5mg/kg 1 日 2 回投与したときと比べ低値を示したが、その分布範囲に大きな差はなく、外国人の重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者を対象にイトラコナゾール内用液をイトラコナゾールとして 2.5mg/kg 1 日 2 回投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度（実測値）と同程度又は高値を示すと考えられた²⁸⁾。

注 1) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外

3) 生物学的同等性試験²⁵⁾

イトラコナゾール内用液 1%「V T R S」とイトリゾール内用液 1%を、クロスオーバー法によりそれぞれ 20mL（イトラコナゾールとして 200mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中イトラコナゾール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ～log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

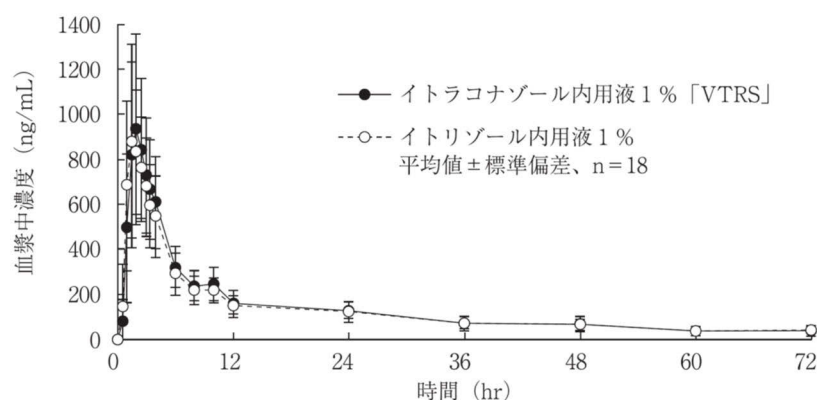
注) 本剤の国内で承認された用法及び用量は、「通常、成人には 20mL（イトラコナゾールとして 200mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。」である。

血漿中イトラコナゾールの薬物動態パラメータ

	投与量	判定パラメータ		参考パラメータ		
		AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	Kel (/hr)
イトラコナゾール内用液 1% 「V T R S」	20mL	9537.082 ±2893.354	1017.733 ±395.854	1.9 ±0.5	24.20 ±4.97	0.02967 ±0.00540
イトリゾール内用液 1%	20mL	9109.997 ±3257.846	1036.956 ±344.569	1.7 ±0.6	25.20 ±6.03	0.02881 ±0.00592

(平均値±標準偏差、n=18)

血漿中イトラコナゾールの濃度推移

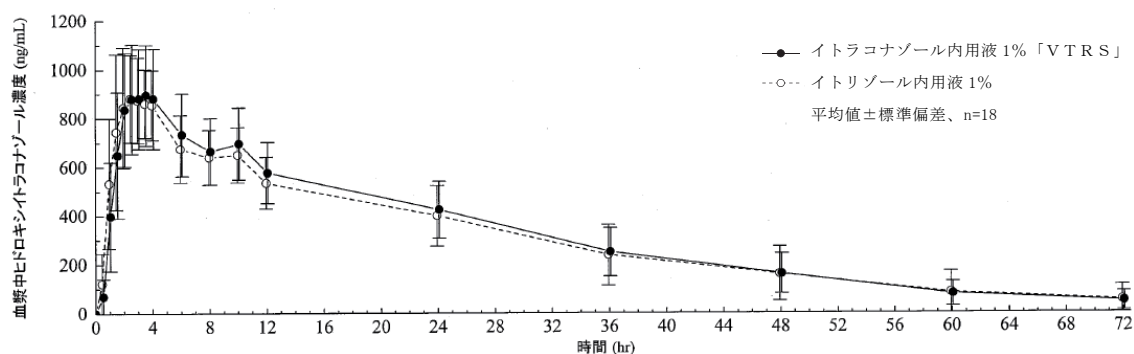


血漿中ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータ

	投与量	判定パラメータ		参考パラメータ		
		AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	Kel (/hr)
イトラコナゾール内用液 1% 「V T R S」	20mL	22860.478 ±5957.408	959.659 ±213.255	2.9 ±0.8	13.09 ±4.00	0.05735 ±0.01588
イトリゾール内用液 1%	20mL	22034.286 ±6797.471	959.437 ±205.136	2.8 ±1.0	13.59 ±5.79	0.05779 ±0.01827

(平均値±標準偏差、n=18)

血漿中ヒドロキシイトラコナゾールの濃度推移



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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

イトラコナゾール内用液を空腹時に単回経口投与したとき、食直後投与よりも未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの T_{max} の短縮（約 0.5 倍）、 C_{max} の上昇（1.7 倍及び 1.6 倍）及び AUC の増加（1.1 倍及び 1.2 倍）が認められた²⁶⁾。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「7. 相互作用」の項を参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

健康成人男性を対象に、イトラコナゾール内用液（空腹時）又はイトラコナゾールカプセル剤（食直後）をイトラコナゾールとして 100 及び 200mg を単回経口投与した試験の成績を比較した結果、イトラコナゾール内用液のバイオアベイラビリティはイトラコナゾールカプセル剤と比べ高値を示した^{10)、26)、29)}。[「Ⅴ. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意 7.5」、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「8. 重要な基本的注意 8.5」及び「7. 相互作用」の項を参照]

健康成人男性にイトラコナゾール内用液(空腹時)及びイトラコナゾールカプセル剤(食直後)を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

パラメータ	対象	100mg		200mg	
		イトラコナゾール 内用液 (n=6)	イトラコナゾール カプセル剤 (n=5)	イトラコナゾール 内用液 (n=6)	イトラコナゾール カプセル剤 (n=5)
C _{max} (ng/mL)	未変化体	309.9±43.8	132.2±80.7	688.3±163.8	215.6±58.1
	主活性代謝物	539.5±67.5	267.4±71.4	1,002.3±203.1	678.6±62.4
T _{max} (hr)	未変化体	1.8±0.4	4.8±1.8	2.2±0.4	4.4±0.9
	主活性代謝物	2.5±0.8	6.0±1.4	3.0±1.1	5.2±1.8
AUC (ng・hr/mL)	未変化体	2,842.7±703.3	2,221±1,141	7,914.3±1,874.7	4,142±1,272
	主活性代謝物	7,055.1±1,718.2	6,772±3,221	19,073.7±3,732.6	15,028±2,524
t _{1/2} (hr)	未変化体	24.1±9.6	24.9±7.7	26.3±5.2	27.9±9.9
	主活性代謝物	7.7±1.8	17.4±11.2	8.3±1.4	9.5±2.1

< 参考 >

「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意 7.5」の項を参照

(4) 消失速度定数²⁵⁾

イトラコナゾール(未変化体) : 0.02967±0.00540 (/hr)

ヒドロキシイトラコナゾール : 0.05735±0.01588 (/hr)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

< 参考 >³⁰⁾

99.8% (in vitro、平衡透析法)

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

動物実験(ラット、マウス)で催奇形性が報告されている。

(3) 乳汁への移行性

ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。外国人（健康女性）のデータでは、授乳婦にイトラコナゾール 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与したとき、乳汁中に未変化体が検出された³¹⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

体組織への分布

外国人のデータでは、イトラコナゾール 200mg 経口投与後の肺、腎、肝、皮膚等の組織内濃度は血漿中濃度よりも高かった³²⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>¹⁾

主に肝臓で代謝される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

主に肝チトクローム P450 3A4（CYP3A4）によって代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>¹⁾

主代謝物はヒドロキシイトラコナゾールであり、初回通過効果を受ける。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

＜参考＞¹⁾

ヒドロキシイトラコナゾール(主活性代謝物)は未変化体とほぼ同等の抗真菌活性を持っている。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

＜参考＞

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の「6. 排泄(2)」の項を参照

(2) 排泄率

健康成人男性に、イトラコナゾール内用液を単回及び反復経口投与したとき、未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの尿中排泄率はそれぞれ投与量の1%未満であった²⁶⁾、²⁷⁾。

＜参考＞

健康成人に³H-標識体 100mg 投与 7 日間以内に 54%がふん中に、35%が尿中に排泄される¹⁾。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は、血漿中には検出されず、ほとんど未変化体として吸収されない²⁶⁾。また、未変化体の尿中排泄率は投与量の1%未満であり、投与量の約 50%は未変化体のまま糞中に排泄され、残りは消化管内で腸内細菌叢により分解された後に糞中排泄あるいは吸収される²⁷⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

本剤は、P 糖蛋白に対して阻害作用を示す。

8. 透析等による除去率

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目の「10. 過量投与」の項を参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 ピモジド、キニジン、ベプリジル、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル、ニソルジピン、エルゴタミン・カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、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、ダビガトラン、リバーロキサバン、リオシグアトを投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.2 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者 [9.2.1、9.3.2、10.2 参照]
- 2.3 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 [8.1、9.1.1 参照]
- 2.4 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者 [8.1、9.3.1 参照]
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与に際しては、肝疾患の既往歴、薬物過敏症、アレルギー既往歴等について十分な問診を行い、これらの現症又は既往歴のある患者については、投与中止又は慎重投与について考慮すること。[2.3、2.4、9.1.1、9.3.1、9.3.3 参照]
- 8.2 本剤の高用量又は長期にわたる使用の場合には、血液検査、腎機能検査等を定期的に行うことが望ましい。
- 8.3 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。[11.1.3 参照]
- 8.4 本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しい INR 上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。[10.2 参照]
- 8.5 本剤はイトリゾールカプセル 50 と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、イトリゾールカプセル 50 から本剤に切り替える際には、イトラコナゾールの血中濃度 (AUC、 C_{max}) の上昇による副作用の発現に注意すること。[16.2.1 参照]
- 8.6 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）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適切な処置を行うこと。
- 8.7 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は浸透圧性腎症を引き起こす可能性があることが知られているため、高用量又は長期にわたる使用の場合には、血清クレアチニン値を測定するなど観察を十分に行い、腎機能障害がみられた場合には他の抗真菌剤への切り替えも考慮すること。[15.2.2 参照]
- 8.8 本剤で効果が認められない場合は、漫然と投与を継続しないこと。
- 8.9 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]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

[2.3、8.1 参照]

9.1.2 うっ血性心不全又はその既往歴のある患者

うっ血性心不全の悪化又は再発を来すおそれがある。虚血性心疾患、基礎心疾患（弁膜症等）、慢性閉塞性肺疾患、腎不全、その他の浮腫性疾患等うっ血性心不全を起こすおそれのある患者に対して本剤を投与する場合には、その危険性について十分に説明するとともに、下肢浮腫、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.2 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。[2.2、10.2 参照]

9.2.2 腎機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

本剤及び代謝物等の排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者

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

9.3.2 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。[2.2、10.2 参照]

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

肝障害を悪化させるおそれがある。[8.1、11.1.3 参照]

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット³³⁾、マウス）で催奇形性が報告されている。[2.5 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで母乳中へ移行することが報告されている³¹⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

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、本剤空腹時投与のバイオアベイラビリティは、同用量のイトラコナゾールカプセル剤食直後投与時に比べて高くなると考えられるので、カプセル剤と同用量の本剤を投与する場合には薬物相互作用の増強の可能性を考慮し、慎重に投与すること。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。[16. 2. 1 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド オーラップ キニジン ³⁴⁾ 、 ³⁵⁾ ペプリジル ³⁶⁾ ペプリコール [2.1参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
トリアゾラム ³⁷⁾ ハルシオン [2.1参照]	トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。	
シンバスタチン ³⁸⁾ リボバス [2.1参照]	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症があらわれやすくなる。	
アゼルニジピン カルブロック アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル レザルタス配合錠 ニソルジピン ³⁹⁾ [2.1参照]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	
エルゴタミン・カフェイン・イソプロピルアンチピリン クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミン エルゴメトリン メチルエルゴメトリン パルタンM [2.1参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の副作用が発現するおそれがある。	
バルデナフィル レビトラ [2.1参照]	バルデナフィルのAUCが増加し C_{max} が上昇するとの報告がある。	
エプレレノン ⁴⁰⁾ セララ [2.1参照]	エプレレノンの血中濃度を上昇させるおそれがある。	
ブロナンセリン ロナセン [2.1参照]	ブロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
シルデナフィル ⁴¹⁾ レバチオ [2.1参照]	シルデナフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（シルデナフィルとリトナビル の併用により、シルデナフィルの C_{max} 及びAUCがそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加したとの報告がある）。	
タダラフィル アドシルカ [2.1参照]	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルのAUC及び C_{max} がそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある）。	
スボレキサント ベルソムラ [2.1参照]	スボレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある。	
イブルチニブ イムブルビカ [2.1参照]	イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チカグレロル ブリリント [2.1参照]	チカグレロルの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。	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。
ロミタピド ジャクスタピッド [2.1参照]	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
イバブラジン コラン [2.1参照]	イバブラジンの血中濃度が上昇し、過度の徐脈があらわれることがある。	
ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期） ベネクレクタ [2.1参照]	ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強する可能性がある。	
ルラシドン塩酸塩 ラッターダ [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。	
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。	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と考えられる。
アリスキレン ⁴²⁾ 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 _{max} 及びAUCがそれぞれ約5.8倍及び約6.5倍に上昇したとの報告がある。	
ダビガトラン プラザキサ [2.1参照]	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が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ケトコナゾールの併用により、リバーロキサバンのAUC及びC _{max} 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と考えられる。
リオシグアト アデムパス [2.1参照]	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある（リオシグアトとケトコナゾールの併用により、リオシグアトのAUC及びC _{max} がそれぞれ150%及び46%増加し、また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下したとの報告がある）。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。

(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 ⁴³⁾	アトルバスタチンの血中濃度を上昇させることがあり、横紋筋融解症があらわれやすくなる。必要に応じてアトルバスタチンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ビンカアルカロイド系 抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン ⁴⁴⁾ ビンブラスチン等	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあり、ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。	
メチルプレドニゾロン ⁴⁵⁾ デキサメタゾン ⁴⁶⁾ ブデソニド ⁴⁷⁾	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあり、これらの薬剤の副作用が増強されることがある。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。	
コルヒチン [2.2、9.2.1、9.3.2参照]	コルヒチンの血中濃度を上昇させることがあり、コルヒチンの作用が増強されることがある。必要に応じてコルヒチンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	
ジソピラミド	ジソピラミドの血中濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。必要に応じてジソピラミドの投与量を減量するなど用量に注意すること。	
ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム ⁴⁸⁾ プロチゾラム アルプラゾラム ⁴⁹⁾	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあり、必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。	
抗精神病薬 ハロペリドール アリピプラゾール ⁵⁰⁾ ペロスピロン ⁵¹⁾ クエチアピン	・本剤とアリピプラゾールの併用により、アリピプラゾールのC_{max}、AUC、$t_{1/2}$がそれぞれ19.4%、48.0%、18.6%増加したとの報告がある。 ・本剤とペロスピロンの併用により、ペロスピロンのC_{max}及びAUCがそれぞれ5.7倍及び6.8倍増加したとの報告がある。	
免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス水和物		
抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル水和物 ⁵²⁾ エベロリムス テムシロリムス ゲフィチニブ ダサチニブ エルロチニブ ラパチニブ ボルテゾミブ イマチニブ スニチニブ ボスチニブ カバジタキセル セリチニブ クリゾチニブ シロリムス（錠） パノビノスタット ボナチニブ ルキシロチニブ アパルタミド トレチノイン（カプセル） ペミガチニブ エヌトレクチニブ	・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_{tau}及びC_{max}は単独投与と比べそれぞれ57%及び33%増加した。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル オキシコドン ⁵³⁾ 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）。	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。
ブプレノルフィン セレギリン ガランタミン モザパプタン トルパプタン 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 ⁵⁴⁾ 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 ゴピクロン グアンファシン ジエノゲスト	- トルパプタンとの併用が避けられない場合は、トルパ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。 - 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_{max}及びAUCがそれぞれ1.32倍及び1.78倍増加したとの報告がある。	
シルデナフィル バイアグラ	シルデナフィルとエリスロマイシンの併用によりシルデナフィルの C_{max} 、AUCの増加が認められたとの報告がある。必要に応じてシルデナフィルの投与量を減量するなど用量に注意すること。	
タダラフィル シアリス ザルティア	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルのAUC及び C_{max} 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。	
ワルファリン ⁵⁵⁾ [8.4参照]	ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある。必要に応じてワルファリンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	
アキシチニブ	アキシチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。やむを得ず併用する際にはアキシチニブの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
フェソテロジン	活性代謝物5-HMTの血漿中濃度の上昇に伴い効果や副作用の増強が予想される。必要に応じてフェソテロジンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
アルテメテル・ルメファントリン	アルテメテル及びルメファントリンの血中濃度が上昇し、QT延長が起こるおそれがある。必要に応じてアルテメテル・ルメファントリンの投与量を減量するなど用量に注意すること。	
デソゲストレル・エチニルエストラジオール	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。必要に応じてデソゲストレル・エチニルエストラジオールの投与量を減量するなど用量に注意すること。	
ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髄性白血病）	ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性があるため、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。	
ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤 ニフェジピン ⁵⁶⁾ ニルバジピン フェロジピン ⁵⁷⁾ 等 ベラパミル ⁵⁸⁾	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。
ジゴキシン ⁵⁹⁾ ブスルファン ⁶⁰⁾	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。 本剤とブスルファンの併用により、ブスルファンのクリアランスが20%減少したとの報告がある。 必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。	機序不明
ロペラミド	ロペラミドの血中濃度が上昇することがある。必要に応じてロペラミドの投与量を減量するなど用量に注意すること。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、ロペラミドの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラリスロマイシン ⁶¹⁾ リトナビル ホスアンプレナビル/リトナビル エリスロマイシン シプロフロキサシン ⁶²⁾	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_{max} 及びAUCがそれぞれ53.13%及び82.46%増加したとの報告がある。必要に応じて本剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
ダルナビル/リトナビル	本剤又はダルナビルの血中濃度が上昇する可能性がある（ダルナビル/リトナビルとケトコナゾールの併用により、ダルナビルとケトコナゾールの血中濃度の上昇が認められたとの報告がある）。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。	本剤及びこれらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、血中濃度の変化が起こる場合がある。
エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	本剤、エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。	本剤及びコビシスタットのCYP3A等阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
ダルナビル エタノール付加物・コビシスタット	本剤、ダルナビル又はコビシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。必要に応じて本剤又はダルナビル エタノール付加物・コビシスタットの投与量を調節するなど用量に注意すること。	本剤とダルナビル及びコビシスタットのCYP3A阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
ダルナビル エタノール付加物・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	本剤、ダルナビル、コビシスタット又はテノホビル アラフェナミドの血中濃度が上昇する可能性がある。必要に応じて本剤又はダルナビル エタノール付加物・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩の投与量を調節するなど用量に注意すること。	本剤とダルナビル、コビシスタット及びテノホビル アラフェナミドのCYP3A及びP糖蛋白阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
カルバマゼピン ^{63)、64)} エトラビルン リファブチン [7.4参照]	本剤の血中濃度が低下することがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。また、本剤のCYP3A4に対する阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。
リファンピシン フェニトイン イソニアジド ⁶⁵⁾ フェノバルビタール エファビレンツ ネビラピン ⁶⁶⁾ [7.4参照]	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_{max} 、AUC及び $t_{1/2}$ がそれぞれ38%、61%及び31%減少したとの報告がある。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。
メロキシカム ⁶⁷⁾	本剤とメロキシカムの併用により、メロキシカムの C_{max} 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。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

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

11.1.2 うっ血性心不全（1.7%）、肺水腫（頻度不明）

下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注意すること。〔9.1.2参照〕

11.1.3 肝障害（10.0%）、胆汁うっ滞（0.6%）、黄疸（頻度不明）

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。〔8.3、9.3.3参照〕

11.1.4 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）（頻度不明）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）、剥脱性皮膚炎（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明）

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

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

11.1.6 低カリウム血症（12.2%）

〔8.9参照〕

11.1.7 偽アルドステロン症（頻度不明）

低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等があらわれることがある。〔8.9参照〕

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症			鼻炎
過敏症			血管浮腫
代謝・栄養		高トリグリセリド血症	
循環器		血圧上昇、不整脈、心電図異常、高血圧、狭心症発作、徐脈	動悸、心室性期外収縮、房室ブロック、血管障害、頻脈、低血圧
消化器	下痢・軟便 (26.1%)、悪心	腹部不快感、食欲不振、嘔吐、腹痛、腹部膨満、便秘、上腹部痛、消化不良、口内炎、口腔内痛、胃炎、歯周炎	舌炎、おくび、腹部腰背部痛、胃十二指腸潰瘍、食道炎
肝臓		肝機能異常、高ビリルビン血症、 γ -GTP 増加、ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、LDH 増加	LAP 増加
呼吸器		咳嗽、発声障害、咽喉頭疼痛	呼吸困難
皮膚		発疹、そう痒症、蕁麻疹	紅斑、脱毛、湿疹、光線過敏性反応、白血球破砕性血管炎、紅斑性発疹、皮膚乾燥、皮膚腫脹、多汗症、皮膚障害
精神神経系		めまい、感覚鈍麻、頭痛、不眠	味覚異常、傾眠、振戦、倦怠感、末梢神経障害、錯感覚、肩こり、眠気、不安、失神、うつ病、錯乱状態
腎臓	腎機能検査値異常 (尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン増加 尿検査異常)	腎障害、腎尿細管障害、蛋白尿、尿量減少、血尿	頻尿、尿失禁、BUN 上昇、尿検査異常、尿円柱
生殖器			月経異常、勃起不全
血液		白血球減少、血小板減少、貧血、好酸球增多、白血球增多	好中球減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、顆粒球減少
その他		末梢性浮腫、浮腫、潮紅、ほてり、高血糖、視覚障害 (霧視、複視を含む)、体重増加	発熱、異常感、無力症、顔面浮腫、血清病、筋痛、関節痛、耳鳴、難聴、胸痛、悪寒、筋硬直、腫脹、自傷、脱水、多汗症
臨床検査		血中コレステロール減少、CRP 増加、CK 増加、血中ナトリウム減少、血中リン増加	血清尿酸上昇、血清カリウム上昇、血中アミラーゼ増加、総蛋白増加、総コレステロール増加、尿糖陽性

発現頻度は、深在性真菌症及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者^{注)}を対象とし、イトラコナゾール注射剤最短3日間から最長2週間投与後、本剤最大200mgを1日2回最長12週間投与した臨床試験(JK1211-JPN-07)の安全性解析対象集団を含む
注) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

本剤は血液透析によって除去できない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

本剤は個々の患者の投与期間に基づいた必要量を交付し、計量カップを用い、正確に本剤1回服用量を量り取って服用するよう患者に指導すること。また、飲み忘れ等による服薬期間後の残薬については、服用しないよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 海外で実施された真菌感染予防の臨床試験では、予防効果を期待する血中イトラコナゾールのトラフ値として250ng/mLを目安として実施し、その結果、投与開始10～14日に80%以上の患者で血中イトラコナゾールのトラフ値が250ng/mLに達した¹⁵⁾。また、アスペルギルスに感染する可能性がある場合には血中イトラコナゾールのトラフ値の目安として500ng/mLを推奨する文献報告もある⁶⁸⁾。[7.4 参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンの混餌投与によるラットがん原性試験において、膵臓腫瘍及び大腸腫瘍の発生率増加が認められた。しかしながら、膵臓腫瘍はラットのみに種特異的に生じる所見であり、大腸腫瘍は大量（ヒトの約 15 倍）のヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンを長期間経口投与したことで生じた所見であり、他の難吸収性多糖類の長期間大量経口投与でも同様に生じる所見である⁶⁹⁾。

15.2.2 ラット及びイヌの 3 ヶ月静脈内投与試験において、添加剤のヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンは、腎機能には影響を与えないが、腎臓及び膀胱において、高張な物質を排泄する過程で生じる適応性変化と考えられる浸透圧性腎症がみられている。この所見は 3 ヶ月の休薬後も軽度に残存していたものの、回復性が認められた。また、同様の所見がラット及びイヌの 12 ヶ月経口投与試験においても認められた。[8.7 参照]

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項を参照

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：イトラコナゾール内用液 1%「V T R S」 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日局 イトラコナゾール 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2 年

(「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

小児の手の届かない所に保管すること。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「11. 適用上の注意」の項を参照

「X III. 備考」の項を参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

140mL [瓶]

7. 容器の材質

ボトル：褐色ガラス瓶

キャップ：ポリプロピレン

計量カップ：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：イトリゾール内用液 1%、カプセル 50、注 1%（ヤンセンファーマ株式会社）

同 効 薬：フルコナゾール、クロトリマゾール、ミコナゾール、アムホテリシン B 等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2018 年 2 月 15 日

承認番号：23000AMX00353

11. 薬価基準収載年月日

2022 年 4 月 20 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2018 年 4 月 4 日：「好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の効能又は効果・用法及び用量の追加

2023 年 3 月 8 日：「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」の効能又は効果・用法及び用量の削除

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
イトラコナゾール内用液 1% 「V T R S」	126329903	6290004S1044	622632903

17. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編：“(処) イトラコナゾール” 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店. 2021：C-625
- 2) 平谷 民雄ほか：Jpn J Antibiotics. 1991； 44 (5)：580
- 3) Tawara, S. et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2000； 44 (1)：57 (PMID：10602723)
- 4) 須藤 貴子ほか：日本化学療法学会雑誌. 1997； 45 (3)：115
- 5) 中野 泰志ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (1) —明朝体、ゴシック体、ユニバーサルデザイン書体の可読性の比較—」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集. 2009：25
- 6) 新井 哲也ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (2) —低視力状態での可視性の比較—」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集. 2009：29
- 7) 山本 亮ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (3) —低コントラスト状態での可視性の比較—」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集. 2009：33
- 8) 社内資料：安定性試験（加速試験）（イトラコナゾール内用液1%「V T R S」）
- 9) 社内資料：安定性試験（長期保存試験）（イトラコナゾール内用液1%「V T R S」）
- 10) 山口英世ほか：日本化学療法学会雑誌. 2006； 54 (Suppl.1)：18-31
- 11) Wilcox CM, et al.：J Infect Dis. 1997； 176：227-232
- 12) イトラコナゾール内用液の国内第Ⅲ相試験（イトリゾール内用液1%：2011.9.26 承認、CTD2.7.6.1）
- 13) Menichetti F, et al.：Clin Infect Dis. 1999； 28：250-255
- 14) イトラコナゾール内用液の海外第Ⅲ相試験（イトリゾール内用液1%：2011.9.26 承認、CTD2.7.6.3）
- 15) Harousseau JL, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2000； 44：1887-1893
- 16) Vanden Bossche H, et al.：Mycoses. 1989； 32 (Suppl.1)：35-52
- 17) 平谷民雄ほか：Jpn J Antibiotics. 1991； 44：581-587
- 18) 内田勝久ほか：Jpn J Antibiotics. 1991； 44：562-570
- 19) Van Cutsem J：Mycoses. 1989； 32 (Suppl.1)：7-13
- 20) Van Cutsem J, et al.：Rev Infect Dis. 1987； 9 (Suppl.1)：15-32
- 21) Uchida K, et al.：Microbiol Immunol. 2006； 50：679-685
- 22) Ishibashi H, et al.：J Antimicrob Chemother. 2007； 59：317-320
- 23) Van Cutsem J：Mycoses. 1989； 32 (Suppl.1)：1434
- 24) 内田勝久ほか：Jpn J Antibiotics. 1991； 44：588-599
- 25) 社内資料：生物学的同等性試験（イトラコナゾール内用液1%「V T R S」）
- 26) 丁宗鉄ほか：日本化学療法学会雑誌. 2006； 54 (Suppl.1)：6-17
- 27) イトラコナゾール内用液の国内第Ⅰ相試験（イトリゾール内用液1%：2006.7.26 承認、CTD2.7.2.2）
- 28) イトラコナゾール内用液単独投与における薬物動態の検討（イトリゾール内用液1%：2011.9.26 承認、CTD2.7.2.3.2）
- 29) 小口勝司ほか：基礎と臨床. 1991； 25：397-407
- 30) 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1%：2006.7.26 承認、CTD2.6.4.4）
- 31) 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1%：2006.7.26 承認、CTD2.6.4.6）
- 32) L.Willems, et al.：J Clin Pharm Ther. 2001； 26：159-169
- 33) 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1%：2006.7.26 承認、CTD2.6.6.6）
- 34) Cruccu V, et al.：Clin Ter. 1995； 146：383-389

- 35) Kaukonen KM, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1997 ; 62 : 510-517
- 36) Gopaul VS, et al. : Drug Metab Rev. 2004 ; 36 (Suppl.1) : 208
- 37) Varhe A, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1994 ; 56 : 601-607
- 38) Horn M : Arch Dermatol. 1996 ; 132 : 1254
- 39) Heinig R, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1999 ; 55 : 57-60
- 40) Cook CS, et al. : Xenobiotica. 2004 ; 34 : 215-228
- 41) Muirhead GJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2000 ; 50 : 99-107
- 42) Tapaninen T, et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51 : 359-367
- 43) Kantola T, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1998 ; 64 : 58-65
- 44) Boehme A, et al. : Onkologie. 1994 ; 17 (Suppl.2) : 13
- 45) Linthoudt H, et al. : J Heart Lung Transplant. 1996 ; 15 : 1165
- 46) Varis T, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2000 ; 68 : 487-494
- 47) Raaska K, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 72 : 362-369
- 48) Olkkola K, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1994 ; 55 : 481-485
- 49) Yasui N, et al. : Psychopharmacology. 1998 ; 139 : 269-273
- 50) Kubo M, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2005 ; 20 : 55-64
- 51) Masui T, et al. : Ther Drug Monit. 2006 ; 28 : 73-75
- 52) Royer I, et al. : Cancer Res. 1996 ; 56 : 58-65
- 53) Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2010 ; 66 : 387-397
- 54) Ohno T, et al. : J Clin Pharmacol. 2008 ; 48 : 330-334
- 55) Yeh J, et al. : Br Med J. 1990 ; 301 : 669
- 56) Tailor S, et al. : Arch Dermatol. 1996 ; 132 : 350-352
- 57) Neuvonen P, et al. : J Am Acad Dermatol. 1995 ; 33 : 134-135
- 58) Kroemer HK, et al. : Arch Pharmacol. 1993 ; 348 : 332-337
- 59) Sachs M, et al. : Clin Infect Dis. 1993 ; 16 : 400-403
- 60) Buggia I, et al. : Anticancer Res. 1996 ; 16 : 2083-2088
- 61) Hardin TC, et al. : Pharmacother. 1997 ; 17 : 195
- 62) Sriwiriyan S, et al. : Biopharm Drug Dispos. 2011 ; 32 : 168-174
- 63) Bonay M, et al. : Drug Safety. 1993 ; 9 : 309-311
- 64) Spina E, et al. : Ther Drug Monit. 1997 ; 19 : 535-538
- 65) Pilheu JA, et al. : Medicina. 1989 ; 49 : 43-47
- 66) Jaruratanasirikul S, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 : 451-456
- 67) Hynninen VV, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009 ; 53 : 587-592
- 68) Glasmacher A, et al. : Mycoses. 1999 ; 42 : 591-600
- 69) ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンのがん原性試験（イトリゾール内用液 1% : 2006. 7. 26 承認、CTD2. 6. 6. 8)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類）

本邦における「2. 禁忌」、「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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³²⁾、マウス）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³⁰⁾。

	分 類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2024 年 2 月現在)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：(The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

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

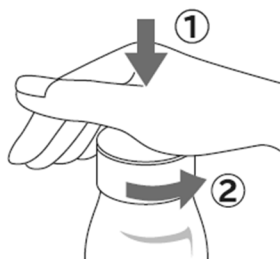
XIII. 備考

その他の関連資料

【使用方法】

この容器は、誤用を防ぐために安全キャップになっております。

また、使用後に薬液が固まって、再度キャップが開けにくくなることがあります。



開け方

手のひらで、キャップを上から押さえたまま（操作①）反時計回りに回して（操作②）キャップを外します。

閉め方

必ず瓶口の周辺に付いた薬液を紙タオルなどできれいにふきとり、キャップが止まるまで時計回りに回して閉めます。

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒105-0001 東京都港区虎ノ門 5 丁目 11 番 2 号

フリーダイヤル 0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社

〒105-0001 東京都港区虎ノ門 5 丁目 11 番 2 号

販売元

ヴィアトリス製薬株式会社

〒105-0001 東京都港区虎ノ門 5 丁目 11 番 2 号

