

## 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

承認番号	(05AM輸)0202
薬価収載	1993年 8月
販売開始	1993年 8月
効能追加	1999年 6月
再審査結果	2001年 3月
用法用量追加	2004年 2月
用法用量追加	2006年10月

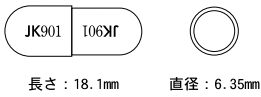
ITRIZOLE<sup>®</sup> Capsules 50  
イトラコナゾールカプセル

\*注意-医師等の処方箋により使用すること

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- ※※
- 1) ピモジド、キニジン、ペブリジル、トリアソラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、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)、アスナプレビル、パニプレビル、スポレキサント、イブルチニブ、チカグレロル、アリスキレン、ダピガトラン、リパーロキサパン、リオシグアトを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
  - 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(「相互作用」の項参照)
  - 3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
  - 4) 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者  
[不可逆的な肝障害におちいるおそれがある。]
  - 5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人  
(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

### 【組成・性状】

販売名	イトリゾールカプセル50
成分・含量	1カプセル中イトラコナゾール50mg
添加物	白糖、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、マクロゴール20000、ブチルヒドロキシアニソール
色・剤形	キャップ、ボディとも淡黄色不透明の2号硬カプセル
外形・大きさ	 長さ: 18.1mm 直径: 6.35mm
識別記号	JK901(カプセル、PTPシートに表示)

### 【効能・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、ホンセカエラ属

#### 【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

#### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

表在性皮膚真菌症に対しては、難治性あるいは汎発性の病型に使用すること。

### 【用法・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、必要に応じて適宜減量する。

#### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

##### 1) 爪白癬(パルス療法):

- ・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。
- ・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。
- ・減量時の有効率に関しては、「臨床成績」の項を参照のこと。

##### 2) 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、本剤からイトリゾール内用液に切り替える際には、イトラコナゾールの血中濃度(AUC、C<sub>max</sub>)の上昇による副作用の発現に注意すること。また、イトリゾール内用液の添加物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)の発現に注意すること。

一方、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物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。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 薬物過敏症の既往歴、アレルギー既往歴のある患者
- 2) 肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- 3) 腎障害のある患者[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。]
- 4) 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(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]

※5) ワルファリンを投与中の患者(「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照)

- 6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

## 2. 重要な基本的注意

- 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) 本剤の長期間投与に際しては、**肝機能検査を定期的**に行うことが望ましい。
  - 3) 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つ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(「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照)。
- ※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(「相互作用」の項参照)。
- 5) 爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎に対して、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。
  - 6) 内臓真菌症において、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、肝機能検査、血中電解質検査等を定期的に行うことが望ましい。

## 3. 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いので、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、患者の状態を十分観察し、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(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド オーラップ キニジン <sup>1),2)</sup> 硫酸キニジン ヘプリジル <sup>3)</sup> ペプリコール	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>4)</sup> ハルシオン	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>5)</sup> リポバス	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 レザルタス配合錠 ニソルジピン <sup>6)</sup> バイミカード	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 クリアミン配合錠 ジドロエルゴタミン ジヒデルゴット エルゴメトリン エルゴメトリン マレイン酸塩注 メチルエルゴメトリン メテルギン	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の副作用が発現するおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルデナフィル レビトラ	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。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
エブレレノン <sup>7)</sup> セララ	エブレレノンの血中濃度を上昇させるおそれがある。	
プロナセリン ロナセン	プロナ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>8)</sup> レバチオ	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)。	
タダラフィル アドシルカ	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)。	
アスナブレビル スンベブラ、ジメンシー配合錠	アスナブレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した副作用が発現、重症化するおそれがある。	
パニブレビル パニヘップ	パニブレビルの血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐、下痢の発現が増加するおそれがある。	
スポレキサント ベルソムラ	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 イムブルピカ	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 プリリント	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。	
アリスケレン <sup>9)</sup> ラジレス	イトラコナゾールカプセルの併用投与(空腹時)により、アリスケレンの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、アリスケレンの排泄が阻害されると考えられる。
ダビガトラン ブラザキサ	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大することがある。	本剤のP糖蛋白阻害作用により、ダビガトランの排泄が阻害されると考えられる。
リバーロキサバン イグザレルト	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある(リバーロキサバンとケトコナゾールの併用により、リバーロキサバンのAUC及びC <sub>max</sub> がそれぞれ158%及び72%増加したとの報告がある)。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リバーロキサバンの代謝及び排泄が阻害され、抗凝固作用が増強されると考えられる。
リオシグアト アデムパス	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある(リオシグアトとケトコナゾールの併用により、リオシグアトのAUC及びC <sub>max</sub> がそれぞれ150%及び46%増加し、また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下したとの報告がある)。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。

※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
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
アトルバスタチン <sup>10)</sup>	横紋筋融解症があらわれやすくなる。	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。
ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤(ピンクリスチン <sup>11)</sup> 等)	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。	
メチルプレドニゾン <sup>12)</sup> デキサメタゾン <sup>13)</sup> ブデソニド <sup>14)</sup>	これらの薬剤の副作用が増強されることがある。	
コルヒチン	コルヒチンの作用が増強されることがある。なお、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には、本剤を併用しないこと。	
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。	
ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム <sup>15)</sup> フロチゾラム アルプラゾラム <sup>16)</sup>	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	
抗精神病薬 ハロペリドール アリピプラゾール <sup>17)</sup> ペロスピロン <sup>18)</sup> クエチアピン	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤とアリピプラゾールの併用により、アリピプラゾールのC<sub>max</sub>、AUC、t<sub>1/2</sub>がそれぞれ19.4%、48.0%、18.6%増加したとの報告がある。</li> <li>本剤とペロスピロンの併用により、ペロスピロンのC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ5.7倍及び6.8倍増加したとの報告がある。</li> </ul>	
免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス水和物 <sup>19)</sup>		
抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル水和物 <sup>20)</sup> 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		
オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル オキシコドン <sup>21)</sup> メサドン	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤とオキシコドンの併用により、オキシコドンのクリアランスが32%減少し、AUCが51%増加したとの報告がある(オキシコドン注射剤)。</li> <li>また、オキシコドンのAUCが144%上昇したとの報告がある(オキシコドン経口剤)。</li> </ul>	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ブプレノルフィン セレギリン <sup>22)</sup> ガランタミン モザバタン トルバプタン エレトリパタン サルメテロール シクレソニド フルチカゾン アプレピタント イミダフェナシン <sup>23)</sup> ソリフェナシン トルテロジン シロスタゾール シナカルセト エバステン サキナビル ダルナビル マラビロク オキシブチニン ドンペリドン	<ul style="list-style-type: none"> <li>トルバプタンとの併用が避けられない場合は、トルバプタンの減量あるいは、低用量から開始するなど用量に注意すること。</li> <li>本剤とイミダフェナシンの併用により、イミダフェナシンのC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ1.32倍及び1.78倍増加したとの報告がある。</li> </ul>	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。
シルденаフィル バイアグラ	シルденаフィルとエリスロマイシンの併用によりシルденаフィルのC <sub>max</sub> 、AUCの増加が認められたとの報告がある。	
タダラフィル シアリス ザルティア	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある(タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルのAUC及びC <sub>max</sub> がそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある)。	
ワルファリン <sup>24)</sup>	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(「重要な基本的注意」の項参照)。	
シメプレビル	シメプレビルの血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、本剤とシメプレビルを併用する場合は、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。	
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。	
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。	
ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤(ニフェジピン <sup>25)</sup> 、ニルバジピン、フェロジピン <sup>26)</sup> 等) ベラパミル <sup>27)</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。	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。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
アビキサバン	アビキサバンの血中濃度を上昇させることがある。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、アビキサバンの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
ジゴキシシン <sup>28)</sup> ブスルファン <sup>29)</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。	機序不明
併用により、本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
クラリスロマイシン <sup>30)</sup> リトナビル ホスアンブレナビル/リトナビル エリスロマイシン シプロフロキサシン <sup>31)</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。	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。
併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。		
インジナビル テラプレビル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、血中濃度の変化が起こる場合がある。
ダルナビル/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)。	
カルバマゼピン <sup>32),33)</sup> エトラピリン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。また、本剤のCYP3A4に対する阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。
併用により、本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量、両剤の投与間隔を調節するなど注意すること。		
リファンピシン フェニトイン イソニアジド <sup>34)</sup> フェノバルビタール エファビレンツ ネビラピン <sup>35)</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。	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	本剤の血中濃度が低下することがある。併用する場合には両剤の投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。	酸分泌低下のため本剤の消化管での溶解性が低下し、吸収が低下することがある。
プロトンポンプ阻害剤 (オメプラゾール <sup>36)</sup> 等)	本剤の血中濃度が低下することがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 <sup>37)</sup> (乾燥水酸化アルミニウムゲル等)	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。	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。
併用により、下記の薬剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。		
メロキシカム <sup>38)</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。	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。

#### 4. 副作用

##### <再審査終了時>

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件に認められた。その主なものは肝機能異常(AST(GOT)、ALT(GPT)増加等)130件(2.40%)、胃不快感70件(1.29%)、嘔気31件(0.57%)、発疹20件(0.37%)等であった。

##### <パルス療法承認時>

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件に認められた。その主なものはALT(GPT)増加9件(4.86%)、AST(GOT)増加、γ-GTP増加各8件(4.32%)、Al-P増加、LDH増加各3件(1.62%)、腹痛、ビリルビン値増加、鼓腸放屁各2件(1.08%)等であった。

##### <イトリゾール注1%承認時>

内臓真菌症に対する臨床試験(注射剤を2週間投与し、その後必要に応じカプセル剤を長期継続投与)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)中、副作用(臨床検査値異常を含む)は34例(66.67%)に認められ、主なものは、ALT(GPT)増加、下痢、低カリウム血症等であった。なお、注射剤投与期間は51例中25例(49.02%)72件、カプセル剤投与期間は36例中24例(66.67%)44件に副作用が認められた。

#### 1) 重大な副作用

- (1) うっ血性心不全、肺水腫(頻度不明)：うっ血性心不全、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注意し、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。
- (2) 肝障害(0.25%)、胆汁うっ滞(頻度不明)、黄疸(0.02%)：肝障害、胆汁うっ滞、黄疸等があらわれることがあるので、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意し、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。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。
- (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、剥脱性皮膚炎、多形紅斑(頻度不明)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎(紅皮症)、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、胸内苦悶等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 間質性肺炎(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、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。

## 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
代謝・栄養		低カリウム血症	
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	おこび、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(GOT)増加、ALT(GPT)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	好酸球增多、白血球減少、血小板減少	貧血	白血球增多、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(CPK)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

## 5. 高齢者への投与

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

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット<sup>39)</sup>、マウス<sup>40)</sup>で催奇形性が報告されている。〕
- 授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を避けさせること。〔ヒトで母乳中へ移行することが報告されている<sup>41)</sup>。〕

## 7. 小児等への投与

小児への投与は使用例に限られており、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。

なお、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(GOT)、LDH、カリウムの上昇が認められた。

## 8. 過量投与

徴候、症状：

高用量のイトラコナゾールを服用した患者の転帰に関するデータは限られている。イトラコナゾール1000mgから3000mgまでを経口投与した場合に認められた有害事象は推奨用量を投与した場合と類似している。

処置：

過量投与した場合には応急措置を取ること。特別な解毒剤はないが、必要に応じて胃洗浄や活性炭の投与など適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

## 9. 適用上の注意

薬剤交付時

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報告されている。〕

## 10. その他の注意

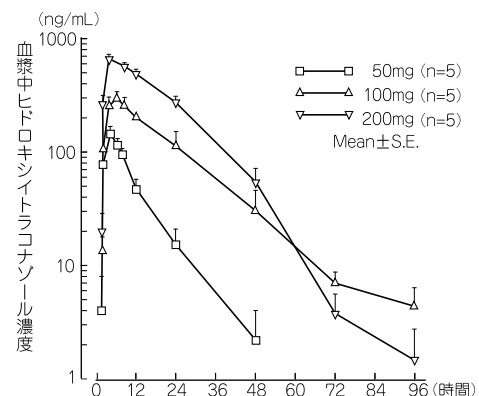
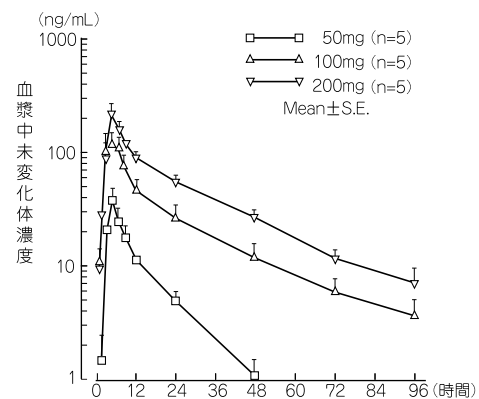
類似化合物(ミコナゾール)では血糖降下剤との併用により、著しい血糖低下が認められたとの報告がある。

## 【薬物動態】

### 1. 吸収・血中濃度

#### 1) 血中濃度の推移

健康成人に本剤50~200mgを経口投与したとき、速やかに吸収され、血漿中未変化体濃度は投与後約4~5時間で最高値に達し、その後二相性で消失し、 $\beta$ 相の消失半減期は約14~28時間であった。主活性代謝物ヒドロキシイトラコナゾールの血漿中濃度は投与後約4~6時間で最高値に達した後、約10~21時間の消失半減期で消失した<sup>42)</sup>。

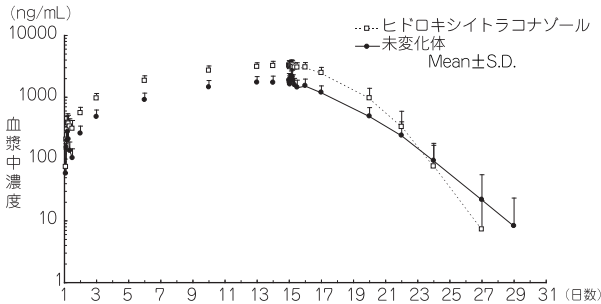


健康成人(n=5)に本剤を単回経口投与したときの血漿中濃度推移

健康成人(n=5)に単回投与したときの薬物動態パラメータ(平均値±S.D.)

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

健康成人に本剤1回200mgを1日2回、15日間反復経口投与したときの血漿中未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールのトラフ時の濃度は徐々に上昇し、投与12日目(288時間目)にはほぼ定常状態に達した。t<sub>1/2</sub>は31.0時間及び22.2時間であった<sup>43)</sup>。



健康成人(n=12)に本剤1回200mgを1日2回反復経口投与したときの血漿中濃度推移

2) 食事による影響<sup>42)</sup>

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

2. 分布

1) 体組織への分布<sup>44)</sup>

外国人(患者・健康成人)のデータでは、イトラコナゾール100mg経口投与後の肺、腎、肝、皮膚等の組織内未変化体濃度は血漿中濃度よりも高かった。また、皮膚組織内未変化体濃度は、最終投与後1週間は治療濃度域であった。

2) 乳汁移行性<sup>41)</sup>

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。

3) 血漿蛋白結合率<sup>45)</sup>

99.8% (in vitro, 平衡透析法, 0.5µg/mL)

3. 代謝

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

初回通過効果の有無及びその割合：あり(割合は不明)

代謝物の活性の有無：ヒドロキシイトラコナゾール(主活性代謝物)は、未変化体と比較してほぼ同等の抗真菌活性を示す<sup>46)</sup>。

代謝酵素(チトクロームP450)の分子種：CYP3A4

4. 排泄<sup>44)</sup>

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

【臨床成績】

国内で実施された二重盲検比較試験を含む総計834例における臨床試験の概要は以下のとおりであった。また、爪白癬に対するパルス療法の有効率は、400mg/日3サイクル投与84.6%(44/52)、200mg/日6サイクル投与66.7%(34/51)、200mg/日3サイクル投与63.8%(30/47)であった<sup>47)~57)</sup>。

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%)
爪白癬(パルス療法)	44/52	( 84.6%)
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 (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>	281/325 ( 86.5%)
<i>T.mentagrophytes</i>	54/64 ( 84.4%)
<i>Microsporium 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%)

\*爪白癬の主要原因菌：325例中24例が爪白癬での同定例であり、パルス療法では62.5%(15/24)

内臓真菌症患者にイトラコナゾール注射液投与後本剤を最大12週間投与した臨床試験における総合効果の有効性は以下のとおりであった<sup>58)</sup>。

菌種	疾患名	有効例/症例
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	2/4
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	5/8
	アスペルギローマ	3/6
	アスペルギルス性骨髄炎	1/1
	小計	11/19(57.9%)
カンジダ属	カンジダ血症(播種性含む)	1/3
	肺カンジダ症	1/1
	食道カンジダ症	2/2
	尿路カンジダ症	1/1
小計	5/7(71.4%)	
クリプトコックス属	肺クリプトコックス症	5/5
	小計	5/5(100%)
合計		21/31(67.7%)

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用<sup>59)~65)</sup>

- トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エビデルモフィトン属、カンジダ属、マラセチア属、クリプトコックス属、アスペルギルス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属に対してin vitroで強い抗真菌活性を示した。
- マウス、ラット、モルモットの免疫正常動物及び実験的な免疫不全動物における実験的皮膚真菌症、クリプトコックス症、アスペルギルス症、カンジダ症、スポロトリコーシスに対して高い有効性を示した。

2. 作用機序<sup>66)</sup>

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。

【有効成分に関する理化学的見聞】

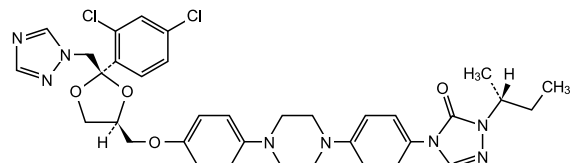
一般名：イトラコナゾール(JAN), Itraconazole(JAN, INN)

化学名：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

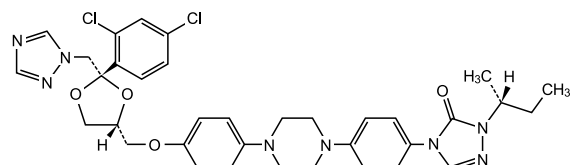
分子式：C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

分子量：705.63

化学構造式：



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体

性状：白色の粉末である。

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。

融点：166~170°C

分配係数：logP=5.62(1-オクタノール/pH6.0緩衝液)

logP=5.67(1-オクタノール/pH8.1緩衝液)

## 【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

## 【包 装】

56カプセル(8カプセル×7)、100カプセル(10カプセル×10)、  
500カプセル(10カプセル×50)、100カプセル(バラ)

## 【主要文献及び文献請求先】

### 〈主要文献〉

- 1) Cruccu, V., et al.: Clin. Ter., **146**, 383, 1995
- 2) Kaukonen, K. M., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **62**, 510, 1997
- 3) Gopaul, V. S., et al.: Drug Metab. Rev., **36**(Suppl. 1), 208, 2004
- 4) Varhe, A., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **56**, 601, 1994
- 5) Horn, M.: Arch. Dermatol., **132**, 1254, 1996
- 6) Heinig, R., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., **55**, 57, 1999
- 7) Cook, C. S., et al.: Xenobiotica, **34**, 215, 2004
- 8) Muirhead, G. J., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., **50**, 99, 2000
- 9) Tapaninen, T., et al.: J. Clin. Pharmacol., 23 Apr 2010
- 10) Kantola, T., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **64**, 58, 1998
- 11) Boehme, A., et al.: Onkologie, **17**(Suppl. 2), 13, 1994
- 12) Linthoudt, H., et al.: J. Heart Lung Transplant., **15**, 1165, 1996
- 13) Varis, T., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **68**, 487, 2000
- 14) Raaska, K., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **72**, 362, 2002
- 15) Olkkola, K., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **55**, 481, 1994
- 16) Yasui, N., et al.: Psychopharmacology, **139**, 269, 1998
- 17) Kubo, M., et al.: Drug Metab. Pharmacokinet., **20**, 55, 2005
- 18) Masui, T., et al.: Ther. Drug Monit., **28**, 73, 2006
- 19) Furlan, V., et al.: Pharm. Hosp. Fr., **14**, 1997
- 20) Royer, I., et al.: Cancer Res., **56**, 58, 1996
- 21) Saari, T. I., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., **66**, 387, 2010
- 22) Wachter, V. J., et al.: 7th North American ISSX Meeting, **10**, 351, 1996
- 23) Ohno, T., et al.: J. Clin. Pharmacol., **48**, 330, 2008
- 24) Yeh, J., et al.: Br. Med. J., **301**, 669, 1990
- 25) Tailor, S., et al.: Arch. Dermatol., **132**, 350, 1996
- 26) Neuvonen, P., et al.: J. Am. Acad. Dermatol., **33**, 134, 1995
- 27) Kroemer, H. K., et al.: Arch. Pharmacol., **348**, 332, 1993
- 28) Sachs, M., et al.: Clin. Infect. Dis., **16**, 400, 1993
- 29) Buggia, I., et al.: Anticancer Res., **16**, 2083, 1996
- 30) Hardin, T. C., et al.: Pharmacother., **17**, 195, 1997
- 31) Sriwiyajan, S., et al.: Biopharm. Drug Dispos., **32**, 168, 2011
- 32) Bonay, M., et al.: Drug Safety, **9**, 309, 1993
- 33) Spina, E., et al.: Ther. Drug Monit., **19**, 535, 1997
- 34) Pilheu, J. A., et al.: Medicina, **49**, 43, 1989
- 35) Jaruratanasirikul, S., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., **63**, 451, 2007
- 36) Jaruratanasirikul, S., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., **54**, 159, 1998
- 37) Lohitnavy, M., et al.: J. Clin. Pharm. Ther., **30**, 201, 2005
- 38) Hynninen, V. V., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., **53**, 587, 2009
- 39) Dirx, P., et al.: イトラコナゾールの催奇形性試験(社内資料)
- 40) Sanz, G., et al.: イトラコナゾールの催奇形性試験(社内資料)
- 41) Van Peer, A.: イトラコナゾールのヒト乳汁中への排泄(社内資料)
- 42) 小口勝司, 他: 基礎と臨床, **25**, 397, 1991
- 43) 東 純一: イトラコナゾールカプセルの第I相試験(社内資料)
- 44) Heykants, J., et al.: In: Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents, R. A. Fromtling(Ed.), J. R. Prous Science Publishers, S. A., 223, 1987
- 45) Meuldermans, W., et al.: イトラコナゾールの蛋白結合率の検討(社内資料)
- 46) 三上 襄, 他: Chemotherapy, **42**, 290, 1994
- 47) Itraconazole皮膚科領域研究班: 基礎と臨床, **25**, 409, 1991
- 48) Itraconazole皮膚科領域研究班: 基礎と臨床, **25**, 423, 1991
- 49) Itraconazole皮膚科領域研究班: 基礎と臨床, **25**, 433, 1991
- 50) Itraconazole皮膚科領域研究班: 基礎と臨床, **25**, 449, 1991
- 51) Itraconazole皮膚科領域研究班: 基礎と臨床, **25**, 463, 1991
- 52) Itraconazole皮膚科領域研究班: 基礎と臨床, **25**, 479, 1991
- 53) Itraconazole内科領域研究班: 基礎と臨床, **25**, 585, 1991
- 54) Itraconazole内科領域研究班: 基礎と臨床, **25**, 618, 1991
- 55) Itraconazole皮膚科領域研究班: 西日本皮膚科, **58**, 865, 1996
- 56) 松本忠彦, 他: 西日本皮膚科, **58**, 887, 1996
- 57) 渡辺晋一, 他: 日本皮膚科学会雑誌, **114**, 55, 2004
- 58) 河野 茂, 他: 日本化学療法学会雑誌, **54**(Suppl. 1), 32, 2006
- 59) 平谷民雄, 他: Jpn. J. Antibiotics, **44**, 580, 1991
- 60) 内田勝久, 他: Jpn. J. Antibiotics, **44**, 562, 1991
- 61) 内田勝久, 他: Jpn. J. Antibiotics, **44**, 571, 1991
- 62) Van Cutsem, J.: Mycoses, **32**(Suppl. 1), 7, 1989
- 63) 内田勝久, 他: Jpn. J. Antibiotics, **44**, 588, 1991
- 64) Van Cutsem, J., et al.: Rev. Infect. Dis., **9**(Suppl. 1), S15, 1987
- 65) Van Cutsem, J.: Mycoses, **32**(Suppl. 1), 14, 1989
- 66) Vanden Bossche, H., et al.: Mycoses, **32**(Suppl. 1), 35, 1989

### 〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

### ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2  
フリーダイヤル 0120-183-275  
FAX 0120-275-831  
受付時間 9:00~17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元  
ヤンセンファーマ株式会社  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2  
JP131964NN

