

経口抗真菌剤

処方箋医薬品*

イトリゾール®内用液1%

ITRIZOLE® Oral Solution 1%
イトラコナゾール内用液

*注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21800AMY10109000
薬価収載	2006年 9月
販売開始	2006年 9月
国際誕生	1988年 4月
効能追加	2011年 9月
※※再審査結果	2017年 6月

【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、トリアゾラム、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、ダビガトラン、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	イトリゾール内用液1%
成分・含量	1mL中イトラコナゾール10mg含有
添加物	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(溶解補助剤)、プロピレングリコール、塩酸、水酸化ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、D-ソルビトール液、カラメル、香料
剤形	シロップ剤
色・性状	黄色〜微褐色澄明の液で、チェリー様のおおいを有する。

【効能・効果】

1. 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、プラストミセス属、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、プラストミセス症、ヒストプラズマ症

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

3. 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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 発熱性好中球減少症の患者への投与は、発熱性好中球減少症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
- 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に投与する場合には、投与前に適切な培養検査等を行い、起炎菌を明らかにする努力を行うこと。起炎菌が判明した際には、本剤投与と継続の必要性を検討すること。
- 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しては、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 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。

【用法・用量】

1. 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、プラストミセス症、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。

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

通常、成人には、イトラコナゾール注射剤からの切り替え投与として、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。

3. 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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1) 真菌感染症

・プラストミセス症、ヒストプラズマ症：
プラストミセス症及びヒストプラズマ症の初期治療又は重症の患者に対して本剤を使用する場合は、イトラコナゾール注射剤から切り替えて投与すること。

・口腔咽頭カンジダ症：
服薬の際、数秒間口を含み、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。

2) 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：

・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。
・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(「相互作用」、「その他の注意」の項参照)。

3) 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(「薬物動態」の項参照)。また、本剤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)及び腎機能障害の発現に注意すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

一方、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)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(「薬物動態」の項参照)。

【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)

- 薬物過敏症の既往歴、アレルギー既往歴のある患者
- 肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- 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) 本剤の高用量又は長期にわたる使用の場合には、血液検査、肝機能・腎機能検査、血中電解質検査等を定期的に行うことが望ましい。
- 3) 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。(「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) 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)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。
- 6) 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。(「その他の注意」の項参照)
- 7) 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) 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。
- 9) 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. 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。

※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
ビモジド オーラップ キニジン ^{1),2)} 硫酸キニジン ヘブリジル ³⁾ ペブリコール	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 ⁴⁾ 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 ⁵⁾ 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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ⁶⁾ 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。	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。
エルゴタミン クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミン 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。	
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 _{max} が上昇するとの報告がある。	
エプレレノン ⁷⁾ セララ	エプ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 ⁸⁾ 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	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)。	
アスナブレビル スンベブラ、シ 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 フリリント	チカグレロルの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある。	
アリスキレン ⁹⁾ 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。	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 ブラザキサ	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大することがある。	本剤のP糖蛋白阻害作用により、ダビガトランの排泄が阻害されると考えられる。
リバーロキサパン イグザレルト	リバーロキサパンの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある(リバーロキサパンとケトコナゾールの併用により、リバーロキサパンの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、リバーロキサパ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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リオシグアト アデムバス	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 _{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(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。		
アトルバスタテン ¹⁰⁾	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 ¹¹⁾ 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 ¹²⁾ デキサメタゾン ¹³⁾ ブデソニド ¹⁴⁾	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 ¹⁵⁾ プロチゾラム アルプラゾラム ¹⁶⁾	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 ¹⁷⁾ ペロスピロン ¹⁸⁾ 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 ¹⁹⁾		
抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル水和物 ²⁰⁾ 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 ²¹⁾ 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)。	

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 ²²⁾ ガラタミン モザバブタン トルバブタン エレトリブタン 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 ²³⁾ ソリフェナシン トルテロジン シロスタゾール シナルセト エバスチン 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	・トルバブタンとの併用が避けられない場合は、トルバブ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。	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。	
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)。	
ワルファリン ²⁴⁾	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ため、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 ²⁵⁾ 、 ニルバジピン、 フェゾジピン ²⁶⁾ 等) ベラパミル ²⁷⁾	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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
ジゴキシン ²⁸⁾ フスルファン ²⁹⁾	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。本剤とフスルファンの併用により、フ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 ³⁰⁾ 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 ³¹⁾	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。	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 ^{32),33)} エトラピリン リファピチン	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 ³⁴⁾ フェノバルビタール エファピレンツ ネビラピン ³⁵⁾	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。	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。
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 ³⁶⁾	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。	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

<承認時>

口腔咽頭カンジダ症：国内で実施した臨床試験における副作用(臨床検査値異常を含む)は、125例中44例(35.2%)に認められた。その主なものは軟便14例(11.2%)、下痢10例(8.0%)、悪心6例(4.8%)であった。

真菌感染症、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症：国内で実施した臨床試験における副作用(臨床検査値異常を含む)は、55例中54例(98.2%)に認められた。その主なものは下痢・軟便24例(43.6%)、腎機能検査値異常23例(41.8%)、低カリウム血症22例(40.0%)、肝障害18例(32.7%)であった。

※※<再審査終了時>

口腔咽頭カンジダ症：使用成績調査における副作用(臨床検査値異常を含む)は、2290例中245例(10.7%)に認められた。その主なものは下痢・軟便100例(4.4%)、悪心20例(0.9%)であった。

真菌感染症、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、真菌感染症の予防：特定使用成績調査における副作用(臨床検査値異常を含む)は、324例中86例(26.5%)に認められた。その主なものは悪心16例(4.9%)、低カリウム血症12例(3.7%)、肝障害11例(3.4%)であった。

※※1) 重大な副作用

- (1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)^{※1)}：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。
- (2) うっ血性心不全(0.25%)、肺水腫(頻度不明)^{※1)}：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。
- (3) 肝障害(1.11%)、胆汁うっ滞(0.04%)、黄疸(0.07%)：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。
- (4) 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(頻度不明)^{※1)}、多形紅斑(0.04%)：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。
- (5) 間質性肺炎(頻度不明)^{※1)}：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%以上 ^{※2)}	0.1%未満	頻度不明 ^{※1)}
感染症			鼻炎
過敏症			血管浮腫
代謝・栄養	低カリウム血症(1.2%)、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、動悸、徐脈	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(5.6%)、悪心(1.7%)、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、舌炎、歯周炎	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(GPT)増加、AST(GOT)増加、Al-P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、紅斑、そう痒症	脱毛、湿疹、光線過敏性反応、尋麻疹	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、味覚異常	感覚鈍麻、頭痛、不眠、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 ^{※3)} 、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

	0.1%以上注2)	0.1%未満	頻度不明注1)
血液	白血球減少、血小板減少、好中球減少、貧血	好酸球増多、白血球増多	赤血球減少、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、発熱、異常感	潮紅、ほてり、顔面浮腫、高血糖、無力症、視覚障害(霧視、複視を含む)、体重増加	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(CPK)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

注1) 国内自発報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

注2) 1%以上発現した副作用について頻度を記載した。

注3) 尿中 β_2 ミクログロブリン増加、 β -NアセチルDグルコサミンダーゼ増加、尿中 α_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

1) 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³⁷⁾、マウス³⁸⁾で催奇形性が報告されている。]

2) 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³⁹⁾。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

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。イトラコナゾールカプセル剤においては、1000mgから3000mgまでを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

1) 投与経路：経口的にのみ使用すること(注射には使用しないこと)。

2) 薬剤交付時：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。

10. その他の注意

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。

2) 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に原性試験において、脾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、脾臓腫瘍はラットにのみ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⁴⁰⁾。

3) ラット及びイヌの3ヵ月静脈内投与試験において、添加物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ヵ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ヵ月経口投与試験においても認められた。

4) 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⁴¹⁾。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⁴²⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

<健康成人における成績>

1) 単回投与：健康成人男性を対象に、本剤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⁴³⁾。

健康成人男性に本剤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	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	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

健康成人男性を対象に、本剤(空腹時)又はカプセル剤(食直後)⁴⁴⁾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、本剤のバイオアベイラビリティはカプセル剤と比べ高値を示した。

健康成人男性に本剤(空腹時)及びカプセル剤(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)

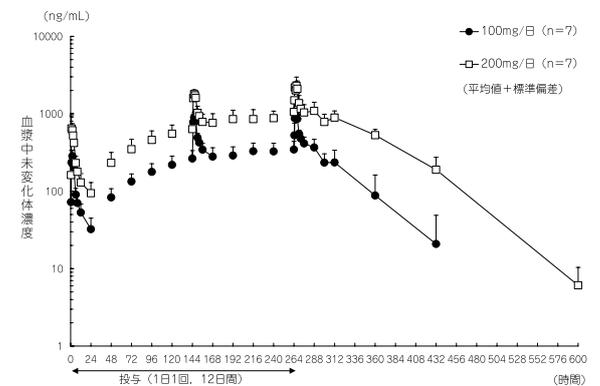
パラメータ	対象	100mg		200mg	
		本剤 (n=6)	カプセル剤 (n=5)	本剤 (n=6)	カプセル剤 (n=5)
C _{max} (ng/mL)	未変化体	309.9±43.8	132.2±80.7	688.3±163.8	215.6±58.1
	主活性代謝物	539.5±67.5	267.4±71.4	1,002.3±203.1	678.6±62.4
T _{max} (hr)	未変化体	1.8±0.4	4.8±1.8	2.2±0.4	4.4±0.9
	主活性代謝物	2.5±0.8	6.0±1.4	3.0±1.1	5.2±1.8
AUC (ng·hr/mL)	未変化体	2,842.7±703.3	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

2) 食事による影響：本剤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⁴³⁾。

3) 反復投与：健康成人男性を対象に、本剤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⁴⁵⁾。

健康成人男性に本剤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)
			1日目	最終日	1日目	最終日
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



健康成人男性に本剤を反復経口投与したときの血漿中濃度推移

<患者における成績>

1) 注射剤から本剤への切り替え投与⁴⁶⁾

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を対象とした第Ⅲ相試験での薬物濃度を用いて構築した母集団薬物動態解析モデルに基づき、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に本剤を投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度を推定した。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を対象に注射剤から本剤をイトラコナゾールとして200mg1日1回、150mg1日2回及び200mg1日2回に切り替えて投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度(推定値)は、本剤投与開始前の血漿中未変化体のトラフ濃度(推定値)以上の値で推移した。また、本剤投与中の血漿中未変化体のトラフ濃度(推定値)は、深在性真菌症患者を対象に注射剤からカプセル剤をイトラコナゾールとして200mg1日2回に切り替えて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した。

注射剤から本剤(推定値)及びカプセル剤(実測値)に切り替えて投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度 (平均値±標準偏差)

週	本剤								カプセル剤			
	200mg 1日1回				150mg 1日2回				200mg 1日2回			
	n	FN	n	SFI	n	SFI	n	FN	n	SFI		
0 ^{a)}	12	952±238	5	881±204	2	2,264	10	853±340	6	1,723±408	28	1,510±574
1	7	1,072±409	5	1,460±609	2	3,073	7	1,840±885	4	2,979±633	26	1,808±799
2	1	2,094	4	2,017±1,078	2	3,759	1	1,905	4	4,280±1,433	24	1,914±805
6	NA	NA	4	2,380±1,349	1	3,927	NA	NA	2	6,005	21	2,276±910
12	NA	NA	1	739	1	5,193	NA	NA	19	2,520±1,451		

a) 本剤投与開始前
NA: データなし
SFI: 深在性真菌症
FN: 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

2) 本剤単独投与⁴⁷⁾
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)を対象に本剤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)は日本人患者に本剤をイトラコナゾールとして2.5mg/kg1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本剤をイトラコナゾールとして2.5mg/kg1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。

日本人患者(推定値)及び外国人患者(実測値)に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度 (平均値±標準偏差【範囲】)

週	日本人				外国人	
	n	200mg 1日1回	n	2.5mg/kg 1日2回	n	2.5mg/kg 1日2回
1	51	492±290 [93.2-1,520]	51	787±362 [224-1,666]	122	512±367 [NQ-2,359]
2	51	852±616 [104-3,130]	51	1,451±789 [284-3,296]	88	764±482 [NQ-2,236]
3	51	1,129±932 [104-4,674]	51	2,018±1,220 [299-4,938]	55	1,028±658 [59-3,069]
4	51	1,366±1,243 [104-6,183]	51	2,534±1,653 [304-6,554]	30	1,253±918 [NQ-3,460]
5	102	1,676±1,701 [105-9,146]	102	3,250±2,315 [305-9,743]	25	2,052±1,180 [193-5,165]

NQ: 定量下限未満 ng/mL

2. 分布

1) 体組織への分布⁴⁸⁾

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。

2) 乳汁移行性³⁹⁾

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発見された。

3) 血漿蛋白結合率⁴⁹⁾

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⁵⁰⁾。

代謝酵素(チトクロームP450)の分子種: CYP3A4

4. 排泄

健康成人男性に、本剤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^{43), 45)}。

5. ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン

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⁴³⁾。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により分解された後に糞中排泄あるいは吸収される。

【臨床成績】

1. 口腔咽頭カンジダ症を対象とした臨床試験⁵¹⁾

国内で実施された口腔咽頭カンジダ症を対象とした臨床試験において、本剤200mg/日を1~2週間投与したときの有効率は91.9% (68/74例)であった。

2. 食道カンジダ症を対象とした臨床試験⁵²⁾

海外で実施された食道カンジダ症を対象とした臨床試験において、本剤を初回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。

3. 深在性真菌症を対象とした臨床試験⁵³⁾

国内で実施された深在性真菌症を対象とした臨床試験において、本剤最大200mgを1日2回最長12週間、又はイトラコナゾール注射剤最長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週間投与したときの有効率は以下のとおりであった。

菌種	疾患名	有効例/有効例+無効例
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	3/5
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	5/8
	アスペルギノーマ	4/8
小計		12/21(57.1%)
カンジダ属	カンジダ血症	1/1
	食道カンジダ症	3/3
小計		4/4
クリプトコックス属	肺クリプトコックス症	2/4
	小計	2/4
合計		18/29(62.1%)

4. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症を対象とした臨床試験⁵³⁾

国内で実施された真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症を対象とした臨床試験において、イトラコナゾール注射剤最長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週間投与したときの有効率は80.0% (16/20例)であった。

5. 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を対象とした真菌感染予防の臨床試験

海外で実施された好中球減少を伴う血液悪性疾患患者を対象とした臨床試験において、本剤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⁵⁴⁾。

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

海外で実施された好中球減少を伴う血液悪性疾患患者を対象とした臨床試験において、本剤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⁴¹⁾。

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)} +疑診例)+表在性真菌症	93(33.1%)	106(38.4%)	0.191
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

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1) χ^2 検定

注2) 侵襲性アスペルギルス症を含む。

*本剤の承認された用法・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、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。」である。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用

- カンジダ属に対してin vitroで強い抗真菌活性を示した^{55)~58)}。
- 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(in vitro)⁵⁹⁾。
- 実験的な免疫不全マウスにおける口腔カンジダ症⁶⁰⁾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^{58), 61), 62)}に対して高い有効性を示した。

2. 作用機序⁶³⁾

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知見】

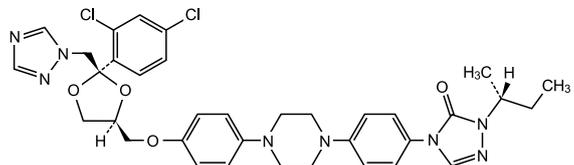
一般名: イトラコナゾール(JAN), Itraconazole(JAN, INN)

化学名: 4-(4-[4-[[4-[[2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[[1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy]phenyl]piperazin-1-yl]phenyl)-2-[[1RS)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

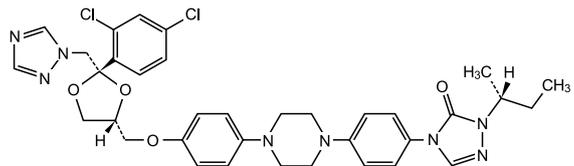
分子式: C₃₅H₃₈Cl₂N₆O₄

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】

イトリゾール内用液1%：140mL 1瓶

【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) Hynninen, V. V., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., **53**, 587, 2009
- 37) Dirxk, P., et al.: イトラコナゾールの催奇形性試験(社内資料)
- 38) Sanz, G., et al.: イトラコナゾールの催奇形性試験(社内資料)
- 39) 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)
- 40) Jansen, T., et al.: 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(社内資料)
- 41) Harousseau, J. L., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., **44**, 1887, 2000
- 42) Glasmacher, A., et al.: Mycoses, **42**, 591, 1999
- 43) 丁 宗鉄, 他: 日本化学療法学会雑誌, **54**(Suppl. 1), 6, 2006
- 44) 小口勝司, 他: 基礎と臨床, **25**, 397, 1991
- 45) 丁 宗鉄, 他: イトラコナゾール内用液の国内第Ⅰ相試験(社内資料)
- 46) イトラコナゾール注射剤から内用液への切り替え投与における薬物動態の検討(社内資料)
- 47) 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(社内資料)
- 48) 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
- 49) 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)
- 50) 三上 襄, 他: Chemotherapy, **42**, 290, 1994
- 51) 山口英世, 他: 日本化学療法学会雑誌, **54**(Suppl. 1), 18, 2006
- 52) Wilcox, C. M., et al.: J. Infect. Dis., **176**, 227, 1997
- 53) 本川英範: イトラコナゾール内用液の国内第Ⅲ相試験(社内資料)
- 54) Menichetti, F., et al.: Clin. Infect. Dis., **28**, 250, 1999
- 55) 平谷民雄, 他: Jpn. J. Antibiotics, **44**, 580, 1991
- 56) 内田勝久, 他: Jpn. J. Antibiotics, **44**, 562, 1991
- 57) Van Cutsem, J.: Mycoses, **32**(Suppl. 1), 7, 1989
- 58) Van Cutsem, J., et al.: Rev. Infect. Dis., **9**(Suppl. 1), S15, 1987
- 59) Uchida, K., et al.: Microbiol. Immunol., **50**, 679, 2006
- 60) Ishibashi, H., et al.: J. Antimicrob. Chemother., **59**, 317, 2007
- 61) Van Cutsem, J.: Mycoses, **32**(Suppl. 1), 14, 1989
- 62) 内田勝久, 他: Jpn. J. Antibiotics, **44**, 588, 1991
- 63) 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

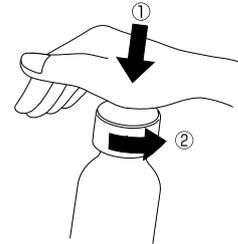
フリーダイヤル 0120-183-275

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)

使用方法

キャップ(蓋)を押しながら、左に回して、キャップを外します。
(注: キャップを回す際に「カチツカチツ」と音がする場合、キャップは外れていません。)



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
JP503038PN

