

- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 -

「使用上の注意」等改訂のお知らせ

経口抗真菌剤

イトリゾール[®]カプセル 50
イトリゾール[®]内用液 1%

注射用抗真菌剤

イトリゾール[®] 注 1% [200mg]

(一般名：イトラコナゾール)

2016年10月

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社



この度、標記製品（以下「本剤」）の「使用上の注意」等を一部改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。今後のご使用に際しましては、下記の改訂部分にご留意の上、改訂添付文書をご参照下さいますようお願い申し上げます。

本剤とワルファリンの併用に関する「使用上の注意」の改訂

本剤とワルファリンの併用により、ワルファリンの作用が増強することがあるため、以下に関してご注意をお願いします。

- ◆ 本剤投与開始に際しては、他科での処方も含め、必ずワルファリン服用の有無を確認ください。
- ◆ 併用が必要とされる場合は、ワルファリンの作用増強にご注意ください。
 - ✓ プロトンポンプ時間測定、тромボテスト等の実施回数を増やすなど、臨床検査値の変動にご注意ください。
 - ✓ 患者を十分に観察し、出血関連の副作用（鼻出血、結膜出血、皮下出血、下血等）の有無にご注意ください。
 - ✓ 出血関連の副作用が現われた場合、ただちに主治医に連絡するよう患者に服薬指導をお願いします。

【改訂内容】

①厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知（平成 28 年 10 月 18 日付）に基づく改訂
イトリゾールカプセル 50

部：削除箇所 部：追記箇所

改 訂 後	改 訂 前
【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) ～4) <略> 5) <u>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）</u> 56) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 1) ～3) <略> 4) <u>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）。</u> 45) 爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎に対して、長期（6 ヶ月程度）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。 56) 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。	【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) ～4) <略> 5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 1) ～3) <略> 4) 爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎に対して、長期（6 ヶ月程度）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。 5) 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。

イトリゾール内用液 1%

部：削除箇所 部：追記箇所

改 訂 後	改 訂 前
【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) ～4) <略> 5) <u>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）</u> 56) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 1) ～3) <略> 4) <u>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）。</u> 45) 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。 56) 添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデ	【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) ～4) <略> 5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 1) ～3) <略> 4) 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。 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 6) 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。

改 訂 後	改 訂 前
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） 67) 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。 78) 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。 89) 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。	7) 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。 8) 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。

イトリゾール注 1%

——部：削除箇所——部：追記箇所

改 訂 後	改 訂 前
【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) ～4) <略> 5) <u>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）</u> 56) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 1) ～5) <略> 6) <u>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）。</u> 67) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の場合 ・本剤投与開始後に、腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに投与を中止すること。 ・本剤投与開始後は随時治療効果を評価し、効果が認められない場合は、本剤の中止、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。	【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) ～4) <略> 5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 2. 重要な基本的注意 1) ～5) <略> 6) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の場合 ・本剤投与開始後に、腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに投与を中止すること。 ・本剤投与開始後は随時治療効果を評価し、効果が認められない場合は、本剤の中止、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。

②自主改訂

イトリゾールカプセル 50、イトリゾール内用液 1%、イトリゾール注 1%

部：削除箇所 部：追記箇所

改 訂 後			改 訂 前		
3. 相互作用 ＜略＞ 2) 併用注意（併用に注意すること）			3. 相互作用 ＜略＞ 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
＜略＞			＜略＞		
ワルファリン ²⁴⁾	ワルファリンの作用が増強するし、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）。	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。	ワルファリン ²⁴⁾	ワルファリンの作用を増強することがある。	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。
＜略＞			＜略＞		

【改訂理由】

2016 年 6 月、英国にて、ワルファリンとミコナゾールによる相互作用で重篤な出血関連の副作用に関して注意喚起が行われました*。国内においても、両剤による重篤な出血関連の副作用が集積したことから、今回、ワルファリンとミコナゾール（経口ゲル剤、注射剤）の併用は禁忌となりました。同じアゾール系抗真菌剤である本剤においては、これまでワルファリンとの相互作用を併用注意に記載していましたが、著しく INR が上昇する等、ワルファリンの作用増強が認められた事例が報告されていることから、更にご注意いただくため、慎重投与、重要な基本的注意、併用注意の項を改訂し、更なる注意喚起を行うこととしました。

*<https://www.gov.uk/drug-safety-update/topical-miconazole-including-oral-gel-reminder-of-potential-for-serious-interactions-with-warfarin>

以下に事例を掲載いたします。

患者		1 日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 （合併症）		経過及び処置	
女・50 代	気管支肺ア	注射剤	呼吸困難、心不全、国際標準化増加、プロトロンビン量減少、鼻出血	
	スペルギル	400mg	投与開始日	慢性壊死性肺アスペルギルス症に対し本剤注射剤 400mg/日投与開始。
	ス症、ペニ	(2 日間)	投与 2 日後	本剤注射剤 200mg/日へ減量。
	シリウム症	注射剤	日付不明	心不全の悪化発現。
	（蓄膿、気	200mg		
	管支拡張	(5 日間)	投与 4 日後	呼吸困難感の悪化発現。胸部レントゲンで心不全の悪化が認められた。利尿剤増量にて対処。
	症、慢性気	カプセル		発熱の改善など、治療効果は認められたため、本剤による治療は継続とした。
	管支炎、慢	200mg	投与 7 日後	本剤注射剤から本剤カプセル剤 200mg/日へ切替え。
	性呼吸不	(52 日間)		
	全、心不全、	カプセル	投与 17 日後	心房細動も発現。抗凝固療法が必要となり、ヘパリン投与開始。
	胃潰瘍、狭	100mg	投与 18 日後	ワルファリンカリウム 2mg/日投与開始。心房細動は軽快。
	心症、喘息、	(不明)		
	細菌性肺			

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
	炎、脱水、 喀血、低血 圧、呼吸困 難)		投与20日後	ヘパリン投与終了。
			投与28日後	INR:1.77、PT:46.0。
			投与32日後	心不全の悪化、呼吸困難感の悪化は軽快。
			投与55日後 (発現日)	鼻出血、国際標準比増加、プロトロンビン量減少発現 INR:6.22、PT:7.0。 メナテトレノンを使用。ワルファリンカリウム投与中 止。
			投与56日後	国際標準比増加、プロトロンビン量減少は軽快。 INR:1.49、PT:49.0。
			投与57日後	鼻出血が回復。
			投与59日後	本剤カプセル剤100mg/日へ減量。
			投与63日後	ワルファリンカリウム1mg/日投与再開。
併用薬：ワルファリンカリウム、トラネキサム酸、リルマザホン塩酸塩水和物、フロセミド、カルボシステイン、 アンブロキシソール塩酸塩、テオフィリン、オメプラゾール、レバミピド、ブテソニド、ロキシスロマイシン、ニ トログリセリン、メロペネム水和物、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）、スピロノラクトン、ペラ パミル塩酸塩、ミノサイクリン塩酸塩、ヘパリンナトリウム、カルバソクロムスルホン酸ナトリウム水和物、メ ナテトレノン				

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女・70代	気管支肺ア スペルギル ス症	注射剤 400mg (2日間) 注射剤 200mg (11日間)	国際標準比変動	
			日付不明	ワルファリンカリウム 5mg/日の投与開始（使用理由不 明）。 INR：不明。
			投与開始日	肺アスペルギルス症に対し本剤注射剤 400mg/日投与開 始。
			投与2日後	本剤を200mg/日へ減量。
			投与12日後	本剤の投与を終了。
			投与15日後 (発現日)	国際標準比変動、貧血、黒色タール便が認められた。 INR：30.84。
			投与34日後	ビタミンK2 製剤を投与後、INR 3.3に減少。 国際標準比変動、貧血、黒色タール便が回復。 退院し、以降、ワルファリンカリウム 4mg/日でコントロ ール。
併用薬：ワルファリンカリウム、フロセミド、メキシレチン塩酸塩、メチルジゴキシン、L-アスパラギン酸カ リウム、バルサルタン、レボフロキサシン水和物、アンブロキシソール塩酸塩、カルボシステイン、モキシフロキ サシン塩酸塩、チオトロピウム臭化物水和物、プロカテロール塩酸塩水和物、サルメテロールキシナホ酸塩・フ ルチカゾン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、レバミピド、セビメリン塩酸塩水和物				

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併 症)		経過及び処置	
女・80代	口腔カンジ ダ症(てん かん、膀胱 癌)	内用液 200mg (23日間)	赤血球数減少、国際標準比増加 日付不明 ワルファリンカリウム 2DF/日投与開始(使用理由不 明)。 投与75日前 膀胱腫瘍由来と思われる血尿発生。 投与30日前 INR: 1.91、赤血球数: $366 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。 投与22日前 口腔カンジダに対し、ミコナゾールゲル 400mg 投与開 始。 投与16日前 赤血球数: $362 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。 投与8日前 ミコナゾールゲルの服用を患者が嫌がり、ほとんど服用 しないため、投与中止。 投与開始日 口腔カンジダに対し、本剤内用液 200mg/日投与開始。 投与11日後 国際標準比増加、赤血球数減少発現。 (発現日) INR: 9.73、赤血球数: $215 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。 投与13日後 ワルファリンカリウム投与中止。0 メナテトレノン 30mg/日、輸血(Ir-RCC-LR) 3 単位 投与。 投与14日後 メナテトレノン 30mg/日、輸血(Ir-RCC-LR) 3 単位 投与。 投与15日後 輸血(Ir-RCC-LR) 2 単位投与。 赤血球数: $352 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。 投与18日後 国際標準比増加、赤血球数減少が軽快。 投与22日後 本剤投与中止。	

併用薬: ミコナゾール硝酸塩、ワルファリンカリウム、ピオグリタゾン塩酸塩、ジゴキシン、ベラパミル塩酸塩、五苓散、バルプロ酸ナトリウム

《今回の「使用上の注意」の改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）No.254（2016年11月発行）に掲載される予定です。》

その他の改訂

①自主改訂

イトリゾールカプセル 50 及びイトリゾール内用液 1%

部：追記箇所

品・通知書

改 訂 後

改 訂 前

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1) ピモジド、キニジン、ペプリジル、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、バニプレビル、スポレキサント、イブルチニブ、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（「相互作用」の項参照）

2) ～5) <略>

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1) ピモジド、キニジン、ペプリジル、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、バニプレビル、スポレキサント、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（「相互作用」の項参照）

2) ～5) <略>

3. 相互作用

<略>

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
<略>		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。
スポレキサント ベルソムラ	<略>	
<u>イブルチニブ</u> <u>イムブルピカ</u>	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。	
<u>アリスキレン</u> ⁹⁾ ラジレス	<略>	
<略>		

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
<略>		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>ブプレノルフィン</u> <u>セレギリン</u> ²²⁾ <u>ガランタミン</u> <略> <u>ドンペリドン</u>	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	

3. 相互作用

<略>

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
<略>		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。
スポレキサント ベルソムラ	<略>	
<u>アリスキレン</u> ⁹⁾ ラジレス	<略>	
<略>		

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
<略>		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>ブプレノルフィン</u> <u>セレギリン</u> ²²⁾ <u>ガランタミン</u> <略>	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	

部・造製図

改 訂 後

改 訂 前

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1) ピモジド、キニジン、ベプリジル、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、アリスキレン、リバーロキサパン、リオシグアトを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

2) ～6) <略>

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1) ピモジド、キニジン、ベプリジル、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、アリスキレン、リバーロキサパン、リオシグアトを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

2) ～6) <略>

3. 相互作用

<略>

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
<略>	<略>	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。
イブルチニブ イムプリピカ	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。	
アリスキレン ⁹⁾ ラジレス	<略>	
<略>		

3. 相互作用

<略>

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
<略>	<略>	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。
アリスキレン ⁹⁾ ラジレス	<略>	
<略>		

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
<略>	<略>	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 ²²⁾ ガラタミン <略> ドンペリドン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	

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
<略>	<略>	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 ²²⁾ ガラタミン <略>	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	

②承認条件解除

イトリゾールカプセル 50

改 訂 後	改 訂 前
【承認条件】 （1）海外において、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対してパルス療法が承認されていることを踏まえて、本邦においても、速やかに爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対するパルス療法の用法・用量の検討を行うこと。 （2）爪白癬に対するパルス療法については、安全性を中心とした市販後調査を実施し、その結果について定期的に規制当局へ報告すること。	【承認条件】 （1）海外において、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対してパルス療法が承認されていることを踏まえて、本邦においても、速やかに爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対するパルス療法の用法・用量の検討を行うこと。 （2）爪白癬に対するパルス療法については、安全性を中心とした市販後調査を実施し、その結果について定期的に規制当局へ報告すること。

【改訂理由】

① 自主改訂

「禁忌」及び「3. 相互作用」の「1) 併用禁忌」の項

イブプロフェンの添付文書に併用禁忌として本剤が記載されており、イブプロフェンは CYP3A4 で代謝され、本剤との併用によりイブプロフェンの血中濃度が上昇し副作用が発現する可能性があるため、「禁忌」及び「3. 相互作用」の「1) 併用禁忌」に記載しました。

「3. 相互作用」の「2) 併用注意」の項

ドンペリドンの添付文書に併用注意として本剤が記載されており、ドンペリドンは CYP3A4 で代謝され、本剤との併用によりドンペリドンの血中濃度が上昇し副作用が発現する可能性があるため、「3. 相互作用」の「2) 併用注意」に記載しました。

② 承認条件解除

イトリゾールカプセル 50

爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対するパルス療法に関する国内臨床試験を実施した結果、安全性については特段の問題は認められなかったものの、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対するパルス療法の有用性は確認できませんでした。製造販売承認取得者による臨床試験が実施されたことから、承認条件(1)に対して対応されたものと判断され、削除されました。

また、爪白癬に対するパルス療法については、使用成績調査において安全性に関する特段の懸念は認められなかったことから、承認条件(2)に対して対応されたものと判断され、削除されました。

最新添付文書情報は医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) に掲載されていますので、あわせてご利用ください。

