


使用上の注意改訂のお知らせ

平成23年4月

販売元
 日本ケミファ株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2-3
製造販売元
沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

経口抗真菌剤

処方せん医薬品 **イトラート[®]カプセル50**
(イトラコナゾール製剤)

拝啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のお引き立てを賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、このたび平成23年3月22日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡及び自主改訂に基づき、標記製品の「使用上の注意」の記載内容を下記のとおり改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

敬具

記

<改訂内容(2011年3月改訂)>

下線部：改訂箇所（ _____：事務連絡、 _____：自主改訂）

1. [禁忌] の項の記載を一部改訂し、以下のように改めました。(該当部分のみ抜粋)

改訂後	改訂前
<p>●禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(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、ニソルジピン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、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)、アリスキレン、<u>ダビガトラン</u>を投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)</p>	<p>●禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(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、ニソルジピン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、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)、アリスキレンを投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)</p>

2. [相互作用] の「併用禁忌」の項に以下の記載を追記しました。(該当部分のみ抜粋)

改訂後			改訂前
(1)併用禁忌(併用しないこと)			(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	略(左記 記載なし)
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。	ダビガトランのP糖蛋白(Pgp)を介した輸送が本剤により阻害され、抗凝固作用が増強すると考えられる。	

下線部：改訂箇所（ _____：事務連絡、 _____：自主改訂）

3. [相互作用] の「併用注意」の項の記載を一部改訂し、以下のように改めました。（該当部分のみ抜粋）

改訂後			改訂前		
(2) 併用注意(併用に注意すること)			(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
ミダゾラム プロチゾラム アルプラゾラム シクロスポリン タクロリムス 水和物 ドセタキセル 水和物 サキナビル セレギリン エバスチン ゲフィチニブ フェンタニル ハロペリドール ガラントミン	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。	ミダゾラム プロチゾラム アルプラゾラム シクロスポリン タクロリムス 水和物 ドセタキセル 水和物 サキナビル セレギリン エバスチン ゲフィチニブ フェンタニル	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。

4. [副作用] の「重大な副作用」の項の記載を一部改訂し、以下のように改めました。（該当部分のみ抜粋）

改訂後	改訂前
(1) 重大な副作用(頻度不明) 3) <u>中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)</u> 、 <u>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)</u> 、 <u>急性汎発性発疹性膿疱症</u> 、 <u>剥脱性皮膚炎</u> ： <u>中毒性表皮壊死融解症</u> 、 <u>皮膚粘膜眼症候群</u> 、 <u>急性汎発性発疹性膿疱症</u> 、 <u>剥脱性皮膚炎(紅皮症)</u> 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(頻度不明) 3) <u>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)</u> 、 <u>中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)</u> 、 <u>剥脱性皮膚炎</u> ： <u>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)</u> 、 <u>中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)</u> 、 <u>剥脱性皮膚炎(紅皮症)</u> 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。

上記の改訂内容を踏まえ、ご使用くださいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますよう、お願い申し上げます。

以上

《今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No.198(2011年4月)に掲載される予定です。》
※次頁以降に改訂後の「使用上の注意」の全文を掲載致しましたので、併せてご参照ください。

イトラートカプセル50 改訂後の使用上の注意

※2011年3月改訂

●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、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）、アリスキレン、ダビガトランを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3) 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。]
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

〈効能又は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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 爪白癬（パルス療法）：
- 1) 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。
 - 2) 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。
- (2) 口腔カンジダ症・消化器真菌症（食道カンジダ症）：
- 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、Cmax）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きたすおそれがある（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）。]
- (5) 高齢者（「5. 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直ちに受診するよう患者を指導すること（「1. 慎重投与」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）。
- (4) 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。
- (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。

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 （硫酸キニジン） ベプリジル （ベプリコール）	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 （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 （リボバス）	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 （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） ジヒドロエルゴタミン （ジヒデルゴット）	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Cmaxが上昇するとの報告がある。	
エプレレノン （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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロナンセリン (ロナセン)	プ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。	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 (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Cmax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Cmaxがそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある)。	
アリスキレン (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Cmax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 (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。	ダビガトランのP糖蛋白(Pgp)を介した輸送が本剤により阻害され、抗凝固作用が増強すると考えられる。

(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	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。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン等	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。	
メチルプレドニゾン デキサメタゾン ブデソニド	これらの薬剤の副作用が増強されることがある。	
ミダゾラム プロチゾラム アルプラゾラム シクロスポリン タクロリムス水和物 ドセタキセル水和物 サキナビル セレギリン エバスタチン ゲフィチニブ フェンタニル ハロペリドール ※ ガランタミン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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Cmax、AUCの増加が認められたとの報告がある。	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。
タダラフィル (シアリス)	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Cmax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	ワルファリンの作用を増強することがある。	
ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン フェロジピン等 ベラパミル	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。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度を上昇させることがある。	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 リトナビル エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇することがある。	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	本剤又はインジナビル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	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(ダルナビルとケトコナゾールの併用により、両剤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 エトラピリン	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	本剤の血中濃度が低下することがある。	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 ₂ 遮断薬 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	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。	酸分泌量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。
ジダノシン		ジダノシンにはpH調節剤が含まれており、併用した場合、胃内pHの上昇により本剤の吸収が低下することがある。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- うっ血性心不全、肺水腫：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。
 - 肝障害：黄疸、総蛋白、総コレステロール、血清ビリルビン、LAPの増加、AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、 γ -GTP、Al-Pの増加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)、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：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)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。
- アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状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) その他の副作用

	頻度不明
過敏症	血管浮腫
循環器	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
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、おくび、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
呼吸器	咽喉頭疼痛、呼吸困難
皮膚	発疹、痒疹、紅斑性発疹、脱毛、蕁麻疹、光線過敏性反応、多形紅斑、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

	頻度不明
腎臓	BUNの上昇、尿蛋白及び尿糖の陽性、頻尿、尿失禁、血尿、尿異常、尿管柱、尿量減少
血液	好酸球増多、白血球減少、血小板減少、貧血、白血球増多
その他	浮腫、トリグリセライドの上昇、発熱、ほてり、味覚倒錯、耳鳴、血清尿酸、血清カリウムの上昇、低カリウム血症、血中アミラーゼ増加、月経異常、胸痛、血中リン増加、血清病、視覚障害(霧視、複視を含む)、筋痛、関節痛、勃起不全、悪寒、異常感、無力症、腫脹、自傷、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、CRP増加、体重増加

5. 高齢者への投与

本剤は、高齢者又は腎不全患者でも特に用量調節の必要性はないとされているが、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(「4. 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、マウス)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。]

7. 小児等への投与

小児への投与は使用例が限られており、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。

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1,000mgから3,000mg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、投与1時間以内の場合には胃洗浄を行い、必要に応じて活性炭を用いること。
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、更には穿孔を起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。