

## ◎イトリゾールカプセル・▼内用液 [内]

【重要度】 【一般製剤名】 イトラコナゾール (ITCZ) (U) Itraconazole 【分類】 抗真菌剤 [アゾール系]

【単位】 ◎50mg/Cap・▼1%内用液 [10mg/mL]

【常用量】 ●カプセル剤：■内臓真菌症（深在性真菌症）：1日1回食直後に100～200mg [注射剤からの切り替えの場合は1回200mgを1日2回食直後]

■深在性皮膚真菌症：1日1回食直後に100～200mg

■表在性皮膚真菌症（爪白癬以外）：1日1回食直後に50～100mg

■爪カンジダ症及びバカンジダ性爪囲爪炎：1日1回食直後に100mg [最大200mg]

■爪白癬（パルス療法）：1回200mgを1日2回食直後に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

●内用液：■真菌血症等：20mL (200mg) を1日1回空腹時に経口投与 [最大量の最大は20mL, 40mL/日まで]

■口腔咽頭・食道カンジダ症：1回20mL (200mg) を1日1回空腹時に経口投与

■真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症：イトラコナゾール注射剤からの切り替え投与として、20mL (200mg) を1日1回空腹時に経口投与 [最大量の最大は20mL, 40mL/日まで]

■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：20mL (200mg) を1日1回空腹時に経口投与 [最大量の最大は20mL, 40mL/日まで]

【用法】 ■カプセル：1日1回食直後

■内用液：1日1回空腹時

【パルス療法】「1回200mgを1日2回（400mg分2）、1週間服用して3週間休薬する」を1サイクルにして、計3サイクル繰り返す。パルス療法終了後にはまだ爪は変化していないが、その後2～3ヶ月で健康な爪が生えてくる。6ヶ月～1年経過観察し、再発・効果不十分時は再度パルス療法を試みることもある (1)

【内用液使用上の注意】 空腹時に内服し、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

【透析患者への投与方法】 尿中未変化体排泄率が低いため減量の必要はない (3,5)

【その他の報告】 OSとして100mgを12hr毎 (17) OSとして100mgを12～24hr毎 (サンフォード感染症治療ガイド) 100mg/日 3～6か月間投与の有効率75%、副作用発現0% (伊藤聡他: 腎と透析 56: 899, 2004)

【PD】 無尿のPD患者には100mgを1日2回経口内投与 (Keane WF, et al: Perit Dial Int 20: 396-411, 2000) OSとして50～100mgを12hr毎 (17)

【CRRT】 OSとしてCVVHF: 100mgを12hr毎, CVVHD・HDF: 100～200mgを12hr毎 (17) 減量の必要なし (サンフォード感染症治療ガイド)

【保存期CKD患者への投与方法】 減量の必要なし (3,10) OSはCcr 10mL/min未満で50%に減量 (12, サンフォード感染症治療ガイド)

【その他の報告】 ■OSとしてGFR 10～50mL/min: 50～100%量, GFR 10mL/min: 50%に減量 (17)

【特徴】 組織親和性が高く、1日1回投与によりカンジダ属、アスペルギルス属、皮膚糸状菌などに対し有効性が認められている。真菌のCYPに作用して膜のステロール合成過程を阻害することによって膜の透過性を亢進させて抗真菌作用を示す (月刊薬事 41: 1831-5, 1999) 反復投与に伴って代謝の飽和が起こりやすく、血中半減期が著明に延長することがある。フルコナゾールに比しアスペルギルス属に優れた活性を示す。カプセル剤は吸収が胃内pHと関係するため胃酸分泌の多い食直後に服用するが、内用液は空腹時投与である。

【主な副作用・毒性】 心不全、肺水腫、肝障害、SJS、好酸球増多、血球減少、腎機能障害、偽アルドステロン症、血管浮腫、心室性期外収縮、房室ブロック、動悸など。

【安全性に関する情報】

【モニターすべき項目】 腎機能、肝機能、薬物相互作用

【吸収率】 吸収には酸を必要とし食後投与の方が空腹時投与よりやや高い血中濃度を示す。よって、制酸剤やH2ブロッカーと同時投与は避ける (月刊薬事 41: 1831-1835, 1999) 85%以上 (11) 水に比べコーラ飲料 240mL との同時投与で、AUCが75%±121%、Cmaxが95%±128%上昇する (米国 sporanox capsule [itraconazole] 添付文書) もの、透析患者では水分制限とリン制限が許容される場合のみ検討 (5) 液剤では胃酸分泌抑制剤による影響は受けない (1)

【F】 カプセル：空腹時44～55%、食後90～100% (U) 55%、食物との同時摂取で上昇 (13) 【内服液のF】 相対的BA 128.8% (空腹時AUC/食直後AUC) (1) 空腹時90～100%、食後55% (U) HP-β-CDは1%未満 (1) 空腹時投与で食後投与に比べイトラコナゾールおよび水酸化体のAUCはおおよそ1.3倍高い (Verde V, et al: Pharmacotherapy 16:424-8, 1996)

【tmax】 カプセル 4.4～4.8hr, 内用液 1.8～2.2hr (1) OH-ITCZ: カプセル 4.4～6hr, 内用液 2.5～3.0hr (1) 3～5hr (13) 3～4hr (U) 100mg 食後投与でCmaxは0.132μg/mL (1) 【Cmax】 成人に4日間200mg経口投与後649ng/mLで食後投与により上昇する (13)

【代謝】 主にCYP3A4で肝代謝される (1) 肝及び小腸で酸化された活性代謝物OH-ITZの他に、さらに酸化されたケトン体(keto-ITZ)、それからさらにCYP3A4により代謝されたN-デスアルキル体(ND-ITZ)がある。OH-ITZもイトラコナゾール同様CYP3A4の競合阻害剤であり、ND-ITZは最も強力な阻害剤となる (Isoherranen N, et al: Drug Metab Dispos 32: 1121-31, 2004) OH-ITCZはイトラコナゾールとは同等の抗真菌活性を持つ (1) ほとんど肝で代謝され30以上の活性を持たない代謝物になるが、主要代謝物のOH-ITCZは抗真菌活性を有す (U) 投与後12hr後の血中濃度の未変化体に対する存在率は水酸化体は81%、keto体7.1%

で、水酸化体から keto 体への代謝は飽和する (渡邊崇之, 他: 臨床薬理 41: S230, 2010)

【排泄】尿中未変化体排泄率 0.03%, 胆汁排泄率 3~18% (U) 尿中未変化体排泄率 1%以下 (13) 35% (12) 0.3% [iv, 48hr まで] (1)

【CL】23mL/min/kg、CL は濃度依存性で Km 値は 330ng/mL、Vmax は 2.2pg/mL/kg で定常状態の見かけの CL は 5.4mL/min/kg (13) カプセル 25.0L/hr, 内服液 11.0L/hr (1) PPK 解析により CL [L/hr] = 5.15-0.0673 × (Age-62) (Yamagishi Y, et al: Jpn J Antibiot 2013 PMID: 24167844) 209.7 ± 55.5mL/min [iv] (1) [t1/2] β相: 14~28hr (カプセル), 約 24~29hr (内服液), OH-ITCZ のβ相: 10~21hr (カプセル), 8~11hr (内服液) (1) 単回投与で 21hr 定常状態で 64hr (U) 21~30hr (10) 20hr (11) 21hr (12) 飽和していない濃度での t1/2 は 21hr、定常状態の t1/2 は 64hr (13) 透析 25hr (10,12)

【Kel】カプセル: 0.018/hr, 内服液: 0.052/hr (1)

【蛋白結合率】99.8% (1) 99% (U,12) 99%以上 (11) 99.8% (13)

【Vd】796L/man (U) 10.7L/kg (11) 14L/kg, 濃度依存性ではない (13) カプセル 1388L (1) 内服液 212L (1) 1.9~3.6L/kg (12) 388.6 ± 82.7L/man [iv] (1) 878L/man [iv] (Yamagishi Y, et al: Jpn J Antibiot 66: 159-68, 2013 PMID: 24167844)

【分布】脂溶性が高く、臓器に移行しやすく、脂肪組織、大網、肝、腎に蓄積する。脳脊髄液 (血漿濃度の 10%以下)、体液、唾液、水溶液への分布は無視できる。腹膜透析液にも移行しない。膿などの浸出液は血中濃度の 3.5 倍以下。皮膚、肺、女性性器などの真菌に感染しやすい臓器は血漿濃度の数倍の濃度になる (U)

【MW】705.63

【透析性】HD, CAPD とともに除去されない (1) 未変化体、水酸化体ともに透析されない (伊藤 聡, 他: 腎と透析 56: 899, 2004) 注射剤の添加物の HP-β-CD は HD 時半減期が 2.9hr で約 50%除去される (Mohr JF, et al: Antimicrob Agents Chemother 48: 3151-3, 2004)

【TDM のポイント】原則的には必要なく、併用された薬物の血中濃度を上昇させることがあるため、併用薬の TDM を実施することが望ましい。ただし、吸収不良例や活性代謝物の体内動態に個人差が認められているため TDM の意義はあるかもしれない (5) 真菌感染症の予防効果を期待するにはトラフ値として 250ng/mL を目安とする (1) アスペルギルスをターゲットにするならば血中トラフ値 500ng/mL を目安とする (1) 血中濃度評価は効果の確保の観点から有用性があり、副作用の軽減目的の有用性は証明されていない (小松敏彰, 他: TDM 研究 30: 149-54, 2013) 爪中薬物濃度には個人差があり効果を予測しない (柴田壮一, 他: TDM 研究 27: 118-23, 2010)

【O/W 係数】46000 [pH8.1] (11) LogP=5.67 [1-オクタノール/buffer, pH8.1] (1) 【pKa】3.7 (1)

【併用禁忌】強力な CYP3A4 阻害作用 [IR 0.95] や P-gp 阻害作用を有するため併用禁忌・注意の薬剤が多く注意 (1) 基質薬の F が小さい場合に特に注意 [リンバスタチンやアリスキレンなど] (5) リファンピシン 600mg × 14 日間併用により AUC が 64~88%低下 (Polk RE, et al: Antimicrob Agents Chemother 45:502-8,2001) 胃酸分泌抑制剤を併用しても未変化体および代謝物 OH 体の血漿濃度は影響を受けない (小川智子, 他: TDM 研究 28: S157, 2011) CYP3A4 阻害作用は未変化体代謝物の関与を考慮すると予測性が増す (Templeton IE, et al: Clin Pharmacol Ther 2008 PMID: 17495874)

【更新日】20240314

---

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国特許権法並びに国際条約により保護されています。