

2022年4月改訂(第3版)
2019年10月改訂(第2版)

動物用医薬品

犬用アゾール系抗真菌剤 要指示医薬品 指定医薬品

承認指令書番号	27 動薬第 494 号
販売開始	2019年3月

イトラベツ錠[®]25mg

®登録商標

【本質の説明又は製造方法】

イトラベツ錠はイトラコナゾールを主成分とするトリアゾール系経口抗真菌剤で、真菌細胞膜の構成物であるエルゴステロールの生合成を阻害することで抗真菌作用を発揮する。

【成分及び分量】

品名	イトラベツ錠25mg
有効成分	イトラコナゾール
含量	1錠(95mg)中25mg

【効能又は効果】

有効菌種 マラセチア・パチデルマチス
適応症 犬：マラセチア皮膚炎

【用法及び用量】

犬に体重1kg当たりイトラコナゾールとして5mgを基準量とし、1日1回、食直後に14～21日間経口投与する。

【使用上の注意】

（基本的事項）

1. 守らなければならないこと

（一般的注意）

- 本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方箋・指示により使用すること。
- 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。なお、用法・用量に定められた期間以内の投与であってもそれを反復する投与は避けること。
- 本剤の使用に当たっては、治療上必要な最小限の投与に止めること。

（使用者に対する注意）

- 動物実験（ラット、マウス）で催奇形性が報告されているため、妊婦または妊娠している可能性のある婦人は、誤飲しないように十分注意すること。
- 小児は本剤を取り扱わないこと。

（犬に関する注意）

- 他の医薬品で治療中の犬に使用する場合は、事前に獣医師に相談すること。

（取扱い及び廃棄のための注意）

- 本剤は投与時にPTPシートから取り出し、速やかに使用すること。
- 変色が認められた場合には使用しないこと。
- 小児の手の届かないところに保管すること。
- アルミニウムラミネート開封後は、光、湿気を避けて保管すること。
- 誤用を避け、品質を保持するため、他の容器に入れかえないこと。
- 本剤を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。

2. 使用に際して気を付けること

（使用者に対する注意）

- 誤って薬剤を飲み込んだ場合は、直ちに医師の診察を受けること。
- 人でミコナゾールとワルファリンとの併用により、ワルファリンの作用が増強する報告があるので、ワルファリンを投与されている者は、本剤が皮膚等に付着しないよう注意すること。

（犬に関する注意）

- 副作用が認められた場合には、速やかに獣医師の診察を受けること。
- 人でミコナゾールとワルファリンとの併用により、ワルファリンの作用が増強する報告があるので、ワルファリンの投与をうけている犬及び猫に本剤を使用する場合は、獣医師に相談すること。

（専門的事項）

① 禁忌

- 本剤は犬以外に使用しないこと。
- 本剤による過敏症状を起こしたことがある犬には、投与しないこと。

② 対象動物の使用制限等

- 本剤は生後5ヵ月未満の犬には投与しないこと。
- 体重2.1kg未満の犬には投与しないこと。
- 妊娠犬、授乳中及び繁殖に供する予定（妊娠）のある犬に使用しないこと。
- 肝機能障害及び心疾患がある犬には注意して使用すること。
- 高齢犬への投与については肝機能障害を有する個体の割合が多いので投与に際しては注意すること。
- マラセチア皮膚炎を適切に鑑別し、その他の皮膚炎には使用しないこと。
- 肝機能障害あるいは腎機能障害のある犬の安全性は確立されていない。

③ 重要な基本的注意

- 21日間投与後の再投与について安全性が確認されていないため、本剤投与期間終了後に、再度投与する場合は動物の薬剤投与歴およびアレルギー歴に関する問診を十分に行ない、慎重に投与すること。
- 本剤は、他剤と相互作用を生じる可能性がある。特に持続性の動物用医薬品を使用している場合に本剤を併用する場合は動物の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。
- 本剤の投与に当たっては、飼い主に対して投与対象犬の医薬品の使用状況を確認するとともに、本剤投与後は他の医薬品を使用するときに危険な場合があることを飼い主に十分説明すること。また、セカンドオピニオン等で他の病院を訪れる見込みがある場合には、当該製剤を投与した旨を伝えるよう指導すること。

④ 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、動物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徐々に低下するため（下表参照）、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動物の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

表 犬に本剤を5mg/kgで21日間反復経口投与した時の血漿中イトラコナゾール及び水酸化イトラコナゾール濃度(トラフ値)の推移

薬物	投与開始前	投与8日	投与15日	投与終了後1日	投与終了後7日	投与終了後14日
IT	<0.01	0.12 ± 0.04	0.47 ± 0.13	0.45 ± 0.18	<0.01 ~0.02	<0.01
ITOH	<0.01	0.26 ± 0.08	0.91 ± 0.13	0.87 ± 0.21	0.04 ± 0.02	<0.01

単位：μg/mL、IT：イトラコナゾール、ITOH：水酸化イトラコナゾール

(2)人でミコナゾールとワルファリンとの併用により、ワルファリンの作用が増強し、出血や血液凝固能検査値の変動が報告されている。

【併用禁忌薬】

血管拡張薬：シルデナフィル、タダラフィル

【併用注意薬】

ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬：ピンクリスチン等
 グルココルチコイド：メチルプレドニゾン、デキサメタゾン、ブデソニド、フルチカゾン

抗炎症薬：コルヒチン

抗不整脈薬：ジソピラミド、ベラパミル

鎮静薬：ミダゾラム、アルプラゾラム

免疫抑制薬：シクロスポリン、タクロリムス水和物

鎮痛薬(オピオイド)：メサドン、ブプレノルフィン

認知症治療薬：セレギリン

抗凝固薬：ワルファリン

心不全治療薬(強心配糖体)：ジゴキシン

抗がん薬：ブスルファン

セフェム系抗生物質：セフォペンシ

マクロライド系抗生物質：クラリスロマイシン、エリスロマイシン

H2 遮断薬

プロトンポンプ阻害薬：オメプラゾール等

制酸剤：乾燥水酸化アルミニウムゲル等

NSAID：メロキシカム

フルオロキノロン系抗菌薬：シプロフロキサシン

抗てんかん薬：フェノバルビタール

マクロライド系駆虫薬

ノミ・ダニ駆虫薬：スピノサド

抗真菌薬：ケトコナゾール

肥満細胞腫治療薬：トセラニブ

強迫性障害治療薬：クロミプラミン

⑤副作用

(1)本剤の投与により、嘔吐、下痢、食欲低下、血小板数の減少が見られることがある。このような場合には、必要に応じ、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2)本剤の投与により、肝障害が生じるおそれがある。

⑥その他の注意

(1)犬に本剤を投与した試験(臨床試験や安全性試験)では認められていないが、イトラコナゾールを有効成分とする人体用医薬品の添付文書には、以下の情報が重大な副作用として記載されている。：うつ血性心不全、肺水腫、肝障害、胆汁うっ滞、黄疸、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、多形紅斑、ショック、アナフィラキシー

【薬理学的情報等】

(薬効薬理)

1. 作用機序

(1)イトラコナゾールはアゾール系抗真菌薬で、真菌細胞膜の主要構成物であるエルゴステロールの生合成を阻害することにより抗真菌作用を発揮する。

(2)イトラコナゾールは真菌のチトクローム P450 を選択的に阻害する。イトラコナゾールの哺乳動物の P450 アイソザイムに対する阻害作用はケトコナゾールよりも弱い。

2. マラセチア・パチデルマチスに対する作用

(1)イトラコナゾール及び主代謝物の水酸化イトラコナゾールは、マラセチア皮膚炎の原因真菌であるマラセチア・パチデルマチスに対して強い抗真菌作用を示す。

(薬物動態)

1. 血漿中濃度

雄ビーグル犬に、本剤をイトラコナゾールとして 5mg/kg 単回経口投与時の薬物動態パラメータを次表に示す。イトラコナゾール及び水酸化イトラコナゾールの血漿中濃度は、共に、絶食下よりも食餌後の方が高かった。

表 雄ビーグル犬における血漿中イトラコナゾール及び水酸化イトラコナゾールの薬物動態パラメータ

測定対象	食餌有無	tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	AUCt (μg·hr/mL)	t1/2 (hr) 1 相目	t1/2 (hr) 2 相目
IT	食餌	4.3	1.0	20.96	0.7	22.0
	絶食	2.3	0.29	5.68	1.3	20.6
ITOH	食餌	24	0.49	24.79	4.5	31.2
	絶食	10.7	0.16	6.25	3.8	24.4

単位：μg/mL、IT：イトラコナゾール、ITOH：水酸化イトラコナゾール

2. 組織中濃度

犬にイトラコナゾール 5、20 及び 80mg/kg を 12 ヶ月間反復経口投与し、最終投与の 24 時間後にイトラコナゾールの組織中濃度を測定した結果、腎臓周囲の脂肪組織中濃度は血漿中濃度の 26 倍で最も高く、肝臓、膵臓及び皮膚中濃度は血漿中濃度の 10 倍よりも高かった。脳中濃度は血漿中濃度と同程度であった。血漿中濃度に対する組織中濃度の比は投与量に依存せず、高用量長期投与後において特定の組織に過度な蓄積を示さなかった。

3. 代謝及び排泄

ヒトにおける代謝酵素は CYP3A4 である。³H で標識したイトラコナゾール 2.5mg/kg を雄犬に単回経口投与して尿及び糞への排泄を検討した結果、犬における排泄は緩徐で、投与 1 週間後の尿中及び糞中放射活性はそれぞれ投与量の 16.7 及び 64.5%であった。

(毒性)

1. 急性毒性 LD₅₀(mg/kg)

種	雄	雌
マウス	320 以上	320 以上
ラット	320 以上	320 以上
犬	200 以上	200 以上
モルモット	160 以上	160 以上

2. 亜急性及び慢性毒性

犬にイトラコナゾールを 1 日 1 回、3 ヶ月間経口投与した結果、5mg/kg は無影響量であった。20mg/kg 群では、臨床検査値の軽度の変化、肺の泡沫細胞の増加傾向及び副腎皮質の肥大が認められた。80mg/kg 群では、進行性の体重減少が観察され、死亡に至った例も認められた。

犬にイトラコナゾールを 1 日 1 回、12 ヶ月間経口投与した結果、5mg/kg は無影響量であった。20mg/kg 群では、血清 Ca の軽度低下、ALT の上昇及び副腎皮質の肥大傾向が認められた。80mg/kg 群では、摂餌量及び体重増加量の低下、血清 Ca、総蛋白及びアルブミンの低下、ALP 及び ALT の上昇、副腎、肝臓、肺及び腸間膜リンパ節の組織学的変化が認められた。

3. 催奇形性

(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

雌雄ラットにイトラコナゾールを経口投与した結果、最大量の 160mg/kg で親動物に対する致死的作用がみられたが、受胎能に影響はみられず、また、催奇形性は認められなかった。

(2) 器官形成期投与試験

雌ラットにイトラコナゾールを経口投与した結果、最大量の 160mg/kg 群では、親動物に体重増加抑制、吸収胚、胎児体重減少及び骨格異常を伴う致死作用、胎児に催奇形性が認められた。出生後の観察では、体重、生存率、身体及び行動発達に対する影響は認められなかった。また、次世代において、母体及び胎児に対する影響は認められなかった。

ウサギにイトラコナゾールを経口投与した結果、50 及び 100mg/kg 群に摂餌量の減少等の軽度な母体への影響が認められたが、胎児毒性もしくは催奇形性は認められなかった。

(3) 周産期及び授乳期投与試験

雌ラットにイトラコナゾールを経口投与した結果、最大量の 80mg/kg において、母動物及び胎児への毒性、催奇形性は認められなかった。次世代においても、母動物及び胎児毒性、催奇形性、生殖能力に影響は認められなかった。

(安全性)

ビーグル犬に、本剤をイトラコナゾールとして5、10及び40mg/kg、1日1回21日間反復強制経口投与した結果、40mg/kg群の雌1頭に一過性の嘔吐及び体重の減少が認められた。血液生化学検査では5mg/kg以上の群で総ビリルビンの高値、10mg/kg以上の群で総コレステロールの高値、40mg/kg群でアルブミンの低値及びALTの高値が認められたが、いずれも可逆性の変化であった。器官重量において、投与量の増加に伴い、腎臓の低値傾向及び甲状腺の高値傾向がみられたが、対照群と有意な差は認められなかった。病理組織学検査では10及び40mg/kg群のそれぞれ雄2頭に肝臓の軽度な脂肪変性が認められた。以上の結果から、本剤の安全性が確認された。

(臨床試験成績)

マラセチア皮膚炎罹患犬(62頭)に対して本剤を用法及び用量に従って投与した結果、最終評価の有効率は71.7%であった。安全性に関しては、一部の症例に食欲低下、嘔吐及び下痢がみられ、血液・血液生化学検査において、血小板数の減少、ALT及びALPの上昇が認められたが、重篤な副作用は認められなかった。

(性状)

イトラベット錠 25mgは白色～淡黄色の割線付き円形素錠である。

【包装】

イトラベット錠 25mg 60錠(10錠×6)
イトラベット錠 25mg 10錠(10錠×1)

【製品情報お問い合わせ先】

住友ファーマアニマルヘルス株式会社
〒541-0053 大阪市中央区本町2-5-7
<https://ah.sumitomo-pharma.co.jp>

製造販売元

住友ファーマアニマルヘルス株式会社
〒541-0053 大阪市中央区本町2-5-7

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所(<https://www.maff.go.jp/rval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>)にも報告をお願いします。