*2025年5月改訂(第5版)

貯 法:室温保存 有効期間:3年

	50mg	200mg
承認番号	22800AMX00234	22800AMX00235
販売開始	2016年6月	2016年6月

劇薬

処方箋医薬品

深在性真菌症治療剤

(注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

日本薬局方 ボリコナゾール錠

ボリコナゾール錠50mg 「タカタ」 ボリコナゾール錠200mg 「タカタ」

Voriconazole Tablets "TAKATA"



1. 警告

- 1.1 本剤による治療にあたっては、感染症の治療に十分な 知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで、重症又は 難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。
- 1.2 重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2、11.1.3 参照]
- 1.3 羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。[8.5、11.2 参照]

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 次の薬剤を投与中の患者:リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、ロピナビル・リトナビル、ニルマトレルビル・リトナビル、カルバマゼピン、バルビタール、フェノバルビタール、ピモジド、キニジン、イバブラジン、麦角アルカロイド(エルゴタミン・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、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)、トリアゾラム、チカグレロル、アスナプレビル、ロミタピド、ブロナンセリン、スボレキサント、リバーロキサバン、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン、ベネトクラクス(再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期)、アナモレリン、ルラシドン、イサブコナゾニウム、フィネレノン、エプレレノン、ボクロスポリン、マバカムテン[10.1 参照]
- 2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある患者[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

O. 1 1 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 1		
販売名	有効成分	添加剤
ボリコナゾー ル錠 50mg「タ カタ」	1 錠中 日局 ボリコナゾー ル 50.00mg	乳糖水和物、結晶セル ロース、ポビドン、ク ロスカルメロースナト リウム、ステアリン酸 マグネシウム、ヒプロ メロース、酸化チタン
ボリコナゾー ル 錠 200mg 「タカタ」	1 錠中 日局 ボリコナゾー ル 200.00mg	乳糖水和物、結晶セル ロース、ポビドン、ク ロスカルメロースナト リウム、ステアリン酸 マグネシウム、ヒプロ メロース、酸化チタン

3.2 製剤の性状

0.2 SCH10 EV				
			外形	
販売名	性状	表面	裏面	側面
		直径	重さ	厚さ
ボリコナゾー ル錠 50mg「タ	白色のフ ィルムコ ーティン	(ラナン) (大 50 元 タカタ	(プナル) (米 50 年) タカタ	
カタ」	グ錠	約 7.1mm	約 0.15g	約 3.5mm
ボリコナゾー	白色のフ ィルムコ ーティン	ポリコナゾール 200 タカタ	ポリコナゾール 200 タカタ	
ホリコナノー ル 錠 200mg 「タカタ」	グ錠	長径 約 13.6mm 短径	約 0.47g	約 6.5mm
		約 6.8mm		

4. 効能又は効果

- ○下記の重症又は難治性真菌感染症
- ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊 死性肺アスペルギルス症
- ・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管 支・肺カンジダ症
- ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・フサリウム症
- ・スケドスポリウム症
- ○造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防
- 5. 効能又は効果に関連する注意

〈カンジダ感染の治療〉

5.1 他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。

〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

5.2 真菌感染に高リスクの患者(好中球数が500/mm³未満に減少することが予測される患者など)を対象とすること。

6. 用法及び用量

成人 (体重 40kg 以上)	通常、ボリコナゾールとして初日は1回 300mgを1日2回、2日目以降は1回 150mg 又は1回 200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回 400mg 1日2回、2日目以降投与量の上限は1回 300mg 1日2回までとする。
成人 (体重 40kg 未満)	通常、ボリコナゾールとして初日は1回 150mgを1日2回、2日目以降は1回 100mgを1日2回食間に経口投与する。 なお、患者の状態に応じて、又は効果不十 分の場合には2日目以降の投与量を1回 150mg1日2回まで増量できる。

小児 (2 歳以上 12 ボリコナゾール注射剤による投与を行っ 未満)

歳未満及び12歳 た後、通常、ボリコナゾールとして1回 以上で体重 50kg | 9mg/kg を 1 日 2 回食間に経口投与する。 なお、患者の状態に応じて、又は効果不十 分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性 が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量す る (最大投与量として 350mg を用いた場 合は 50mg ずつ減量する)。 ただし、1回350mg1日2回を上限とす

小児(12 歳以上で 体重 50kg 以上)

ボリコナゾール注射剤による投与を行っ た後、通常、ボリコナゾールとして1回 200mgを1日2回食間に経口投与する。 なお、患者の状態に応じて、又は効果不十 分の場合には1回300mg1日2回まで増 量できる。

7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉

- *7.1 注射剤からボリコナゾールの投与を開始した成人患者に おいて、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠 剤、顆粒又はドライシロップに切り替えることができる。
- *7.2 小児においては、注射剤からボリコナゾールの投与を開 始すること。患者の状態に応じて、経口投与可能であると 医師が判断した場合に、錠剤、顆粒又はドライシロップに 切り替えることができるが、投与開始から1週間未満で注 射剤から経口剤に変更した際の有効性及び安全性は検討さ れていないため慎重に判断すること。なお、ボリコナゾー ル注射剤では食道カンジダ症の適応はないため、小児の食 道カンジダ症に対する本剤の使用は推奨されない。 [16.1.2 参照]
- *7.3 腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患 者に対しては、錠剤、顆粒又はドライシロップを使用する こと。
 - 7.4 軽度~中等度の肝機能低下(Child Pugh 分類クラス A、 Bの肝硬変に相当)がある患者では投与初日は通常の初日 投与量とし、2日目以降は通常の2日目以降投与量の半量 とすること。[9.3.2、15.1.1、16.6.1 参照]

〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

7.5 好中球数が 500/mm³ 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。臨床試 験において、180日を超えた投与の有効性及び安全性は検 討されていない。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 重篤な血液障害、重篤な腎障害、高カリウム血症があら われることがあるので、本剤の投与に際しては定期的に血 液検査、腎機能検査、血中電解質検査を行うなど観察を十 分に行うこと。[11.1.6、11.1.9、11.1.16 参照]
- 8.2 重篤な肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与 に際しては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査 を定期的(月に1~2回)に行うこと。[1.2、11.1.3 参照]
- 8.3 心電図 QT 延長、心室頻拍 (torsade de pointes を含む)、 心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。 [9.1.2、11.1.4 参照]
- 8.4 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症 等について十分な問診を行うこと。
- 8.5 視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤 投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続するこ とがあるので、本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状 が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作 には従事させないように十分注意すること。また、本剤を 投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専 門医を受診するよう指導すること。[1.3、11.2 参照]
- 8.6 光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与 中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、 日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線 の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応があら われた場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投 与を継続する場合は、皮膚科医を定期的に受診するよう指 導し、日光角化症などの前癌病変の早期発見に留意するこ と。「15.1.3 参照]
- 8.7 投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望まし い。[15.1.1 参照]
- 8.8 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。[10.2 参照]
- 8.9 本剤は CYP3A に対する強い阻害作用を有するため、患 者の併用薬剤に注意し、併用薬に CYP3A により薬物動態 学的相互作用を受けやすい薬剤(「10.2併用注意」の項に 記載されていない薬剤も含む。) が含まれている場合は、必 要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与するこ と。[10.、16.4 参照]
- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者(ただし、本剤に対し て過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと)
- 9.1.2 不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態に ある患者

投与前に電解質異常(カリウム、マグネシウム、カルシウ ム)を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせ る可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。[8.3、 11.1.4 参昭]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能低下(Child Pugh 分類クラス C の肝硬変 に相当)のある患者

定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。薬物動 態、安全性は検討されていない。

9.3.2 軽度~中等度の肝機能低下(Child Pugh 分類クラス A、Bの肝硬変に相当)のある患者 [7.4、16.6.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこ と。ラット 10mg/kg 以上投与において催奇形性(口蓋裂、 水腎症/尿管水腫)、ウサギ 100mg/kg 投与において胎児毒 性(胎児死亡率増加、骨格変異等)が認められた。[2.3 参 照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継 続又は中止を検討すること。母乳中への移行は不明であ る1),2)。

9.7 小児等

- 9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対
- 象とした臨床試験は実施していない。 9.7.2 日光の照射を避けること。皮膚弾力性の低下、色素の 沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、投与中止後も 観察を行うことが望ましい。小児で光線過敏性反応及び皮 膚扁平上皮癌が発現した報告がある。
- 9.7.3 投与に際しては観察を十分に行うこと。小児を対象と した海外臨床試験では、成人と比べ肝酵素上昇の発現頻度 が高いことが報告されている。
- 9.7.4 用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、 効果及び副作用の発現を考慮して、必要最小限の増量又は 減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及 び増量後、少なくとも3日間は増量しないこと。

用量に留意するなど慎重に投与すること。一般に生理機能 が低下している。

10. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素 CYP2C19、2C9 及び 3A4 で代謝され、 CYP2C19、2C9 及び 3A4 の阻害作用を有する (in vitro)。 CYP3A に対する阻害作用は強い。[8.9、16.4 参照]

** 10.1 併用禁忌(併用しないこと)

:	10.1 月77元心(月7	1040.55	
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	リファンピシン	リファンピシンと	リファンピシンは、
	(リマクタン、ア	の併用により、本剤	本剤の代謝酵素
	プテシン、リファ	の C _{max} は 93%、	(CYP3A4) を誘導
	ジン)	AUC は 96% 減少	する。
	[2.1 参照]	した ³⁾ 。	
	リファブチン	リファブチンとの	リファブチンは、本
		併用により、本剤	剤の代謝酵素
	[2.1 参照]	の C _{max} は 69%、	(CYP3A4)を誘導
		AUC は 78% 減少	する。
		した ³⁾ 。	
			本剤はリファブチ
		本剤との併用によ	ンの代謝酵素
		りリファブチンの	(CYP3A4) を阻害
		C _{max} は 3.0 倍、	する。
		AUC は 4.3 倍増加	
		した ⁴⁾ 。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファビレンツ (ストックリン) [2.1 参照]	の C _{max} は 61%、	エファビレンツは、 本 剤 の 代 謝 酵 素 (CYP2C19 及 び CYP2C9) を誘導す る。
		本剤はエファビレ ンツの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害 する。
リトナビル (ノービア) ロピナビル・リトナ ビル (カレトラ) ニルマトレルビ ル・リトナビル (パキロビッドパ ック) [2.1 参照]	リトナビルとの併 用により、本剤の C _{max} は 66%、AUC は 82%減少した ⁶⁾ 。	
カルバマゼピン (テグレトール) 長時間作用型バル ビツール酸誘導体 バルビタール フェノバルビタ ール (フェノバール) [2.1 参照]	併用により、本剤の	これらの薬剤は、本 剤 の 代 謝 酵 素 (CYP3A4) を誘導 する。
ピモジド (オーラップ) キニジン [2.1 参照]	り、これらの薬剤の	本剤はこれらの薬 剤 の 代 謝 酵 素 (CYP3A4) を阻害 する。
イバブラジン (コララン) [2.1 参照]	り、イバブラジンの	本剤はイバブラジンの代謝酵素 (CYP3A)を阻害する。
水カフェイン・イ ソプロピルアン チピリン (クリアミン配合 錠) 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 (パルタン M) [2.1 参照]	り、これらの薬剤の血中濃度が増加し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	(CYP3A4) を阻害 する。
トリアゾラム (ハルシオン) [2.1 参照]	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、 作用の増強や作用 時間延長を引き起 こすおそれがある。	本剤はトリアゾラム の 代 謝 酵 素 (CYP3A4) を阻害 する。
チカグレロル (ブリリンタ) [2.1 参照]		本剤はチカグレロル の 代 謝 酵 素 (CYP3A) を阻害する。

薬剤名等	臨床症状·措置方法	機序・危険因子
アスナプレビル (スンベプラ)	本剤との併用によ り、アスナプレビル	本剤はアスナプレビルの代謝酵素
[2.1 参照]	の血中濃度が上昇 し、肝臓に関連した 有害事象が発現、又 は重症化するおそ	(CYP3A) を阻害す る。
	れがある。	
ロミタピド (ジャクスタピッ ド) [2.1 参照]	本剤との併用により、ロミタピドの血中濃度が上昇する おそれがある。	本剤はロミタピド の 代 謝 酵 素 (CYP3A) を阻害す る。
ブロナンセリン (ロナセン) [2.1 参照]	本剤との併用により、ブ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。	本剤はブロナンセ リンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害 する。
スボレキサント (ベルソムラ) [2.1 参照]	本剤との併用により、スボレキサントの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤はスポレキサ ントの代謝酵素 (CYP3A) を阻害す る。
リバーロキサバン (イグザレルト) [2.1 参照]	本剤との併用により、リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤はリバーロキ サバンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害 する。
アゼルニジピン (カルブロック) オルメサルタン メドキソミル・アゼ ルニジピン (レザルタス)	本剤との併用により、アゼルニジピン の血中濃度が上昇 するおそれがある。	本剤はアゼルニジ ピンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害 する。
[2.1 参照]	本剤との併用により、ベネトクラクスの血中濃度が増加し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	本剤はベネトクラ クスの代謝酵素 (CYP3A)を阻害す る。
アナモレリン (エドルミズ) [2.1 参照]		ンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害
ルラシドン (ラツーダ) [2.1 参照]	本剤との併用により、ルラシドンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	の 代 謝 酵 素 (CYP3A4) を阻害
イサブコナゾニ ウム (クレセンバ) [2.1 参照]		本剤はイサブコナ ゾールの代謝酵素 (CYP3A) を阻害す る。
フィネレノン (ケレンディア) [2.1 参照]	本剤との併用によ り、フィネレノンの	ンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害
エプレレノン (セララ) [2.1 参照]	本剤との併用によ り、エプレレノンの	ンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*	ボクロスポリン (ルプキネス) [2.1 参照]	り、ボクロスポリン	本剤はボクロスポリンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害 する。
**	マバカムテン (カムザイオス) [2.1 参照]		ンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害 する。
*	10.2 併用注意(併月	用に注意すること)	
		防床房保, 拱器 古法	機

*	10.2 併用注意(併用	月に注意すること)	
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	発又は難治性の慢	ベネトクラクスを	クスの代謝酵素
	バレメトスタット	本剤との併用により、バレメトの血おおでは、水中ではある。 いかは、生産の状態をはいる。 が、水水をでは、生産の状態をは、生産の発生に、生産の発生に、 重の発現に十分をできること。	本剤はバレメトス タットの代謝酵素 (CYP3A) を阻害す る。
	抗てんかん薬 フェニトイン	併用により、本剤 の C _{max} は 49%、 AUC は 69%減少 した ⁷⁾ 。 本剤との併用によ	フェニトインは、本 剤 の 代 謝 酵 (CYP3A4) を誘導 する。 本剤はフェニトイ ン の 代 謝 酵 (CYP2C9) を阻害 する。
	レテルモビル	併用により、本剤 の C _{max} は 39%、	レテルモビルは本 剤 の 代 謝 酵 素 (CYP2C19 及 び CYP2C9) を誘導す ると考えられる。
	チロシンキナーゼ 阻害剤 ボスチニブ、ニロ チニブ、イブルチ ニブ、ラロトレク チニブ、ロルラチ ニブ	り、これらの薬剤の 血中濃度が増加す るおそれがあるた	剤の代謝酵素

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ 阻害薬 ホスアンプレナ ビル	本剤との併用によけ物の併用によけ物にから、ホス下ン代プ間ででででででいかる。 か、カのでは加かのではかかがある。 なのがでいかががいた。 なのができる。 なのができる。 なのができる。 ないとのではいかがいがいないががいない。 ないががいないがいがいない。 ないががいないがいがいないがいない。 ないがいがいない。 ないがいがいない。 ないがいがいないがいがいない。 ないがいがいない。 ないがいがいない。 ないがいがいない。 ないがいがいない。 ないがいがいない。 ないがいがいない。 ないがいがいない。 ないがいがいない。 ないがいがいない。 ないがいがいない。 ないがいがいないがいがいない。 ないがいがいないがいがいない。 ないがいがいないがいがいない。 ないがいがいないがいがいない。 ないがいがいがいない。 ないがいがいない。 ないがいがいない。 ないがいがいないがいがいない。 ないがいがいないがいがいない。 ないがいがいないがいがいがいがいがいがいがいがいがいがいがいがいがいがいがいが	In vitro 試験結果において、本剤はアンプレナビルの代謝酵素 (CYP3A4)を阻害した ⁸⁾ 。 In vitro 試験において、アンプレナビルは本剤の代謝酵素 (CYP3A4)を阻害した ⁸⁾ 。
非ヌクレオシド逆 転 写 酵 素 阻 害 薬 (NNRTI) デラビルジン	併用により、本剤の 血中濃度が増加す るおそれがある。	In vitro 試験結果 において、これらの 薬剤は本剤の代謝 酵素 (CYP3A4) を 阻害した ⁹⁾ 。 これらの薬剤は本
	併用により、本剤の	剤の代謝酵素 (CYP3A4)を誘導 するおそれがある。 In vitro 試験結果
		れらの薬剤の代謝
トレチノイン	本剤との併用により、トレチノインの血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はトレチノイン の代謝 酵素 (CYP)を阻害する。
免疫抑制剤 シクロスポリン、 タクロリムス、エ ベロリムス	り、シクロスポリン	本剤はこれらの薬 剤 の 代 謝 酵 素 (CYP3A4) を阻害 する。
	本剤との併用により、タクロリムスの C _{max} は 2.2 倍に、AUC は 3.2 倍に増加した ¹¹⁾ 。	
	本剤との併用により、エベロリムスの 血中濃度が増加するおそれがある。	
クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカ リウム [8.8 参照]	り、プロトロンビン	ンの代謝酵素 (CYP2C9) を阻害
プロトンポンプ阻 害薬 オメプラゾール	り、オメプラゾール の C _{max} は 2.2 倍、	本剤はオメプラゾ ールの代謝酵素 (CYP2C19 及び CYP3A4)を阻害す る。
ミダゾラム	本剤との併用により、ミダゾラム	本剤はミダゾラム

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	本剤との併用により、HMG-CoA 還元 酵素阻害薬の血中	<i>In vitro</i> 試験にお
ジアゼパム		
ゾルピデム		
スルホニル尿素系 血糖降下薬 トルブタミド	り、これらの薬剤の	本剤はこれらの薬 剤 の 代 謝 酵 素 (CYP2C9) を阻害 する。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン ビンブラスチン	り、これらの薬剤の	本剤はこれらの薬 剤 の 代 謝 酵 素 (CYP3A4) を阻害 する。
メサドン	り、メサドンの	本剤はこれらの薬 剤 の 代 謝 酵 素 (CYP3A4) を阻害 する。
オキシコドン	り、オキシコドン	本剤はこれらの薬 剤 の 代 謝 酵 素 (CYP3A4) を阻害 する。
フェンタニル		本剤はこれらの薬 剤 の 代 謝 酵 素 (CYP3A4) を阻害 する。
イブプロフェン、ジクロフェナク	り、これらの薬剤 の C _{max} と AUC が 増加した ^{20),21)} 。	本剤はこれらの薬 剤 の 代 謝 酵 素 (CYP2C9) を阻害 する。
	ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のCmax は14%、AUCは46%増加した。	(CYP2C19) を阻害
		本剤はこれらの薬 剤 の 代 謝 酵 素 (CYP3A4) を阻害 する。
リオシグアト		ト の 代 謝 酵 素 (CYP3A) を阻害す

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ソウ(St. John's Wort、セント・ジ	セソウ AUC 22 ウット AUC 22 ウック 本剤少し時はリット 本別少与ドギ はりります 食い はり 取す 食い はい 取す 含ないと。	ソウは、本剤の代謝 酵素(CYP3A4)を

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明)

11.1.2 中毒性表皮壞死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明)

皮疹等の症状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。

11.1.3 肝障害(5.0%)

重篤な肝障害(肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等)があらわれることがあり、死亡例も報告されている。[1.2、8.2 参照]

11.1.4 **心電図 QT 延長** (頻度不明)、**心室頻拍** (1.0%)、**心室細動** (頻度不明)、**不整脈** (頻度不明)、**完全房室ブロッ** ク (頻度不明)

心電図 QT 延長、心室頻拍(torsade de pointes を含む)、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがある。[8.3、9.1.2 参照]

11.1.5 心不全 (3.0%)

心機能に関する異常が認められた場合には投与を中止し、 適切な処置を行うこと。

11.1.6 腎障害 (1.0%)

重篤な腎障害(急性腎障害、腎炎、腎尿細管壊死等)があらわれることがある。[8.1 参照]

- 11.1.7 呼吸窮迫症候群 (頻度不明)
- 11.1.8 ギラン・バレー症候群 (頻度不明)
- 11.1.9 血液障害 (2.0%)

骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.10 偽膜性大腸炎 (頻度不明)

偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢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。

11.1.11 痙攣 (頻度不明)

痙攣等の神経障害があらわれることがある。

11.1.12 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上 昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.1.13 間質性肺炎 (0.2%^{注)})

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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.14 低血糖 (頻度不明)

重篤な低血糖があらわれることがある。

11.1.15 意識障害 (0.1%注)

意識消失、意識レベルの低下等の意識障害があらわれることがある。

11.1.16 高カリウム血症(1.0%)

[8.1 参照]

注:発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満 ^{a)}	頻度不明
血液及びリンパ系障害		白血球減少 症、血小板 減少症		貧血、リン パ節症
心臟障害		動悸、心嚢 液貯留		肺水腫、脚 ブロック

	5%以上	1~5%未満	1%未満 ^{a)}	頻度不明
耳・迷路 障害		聴覚過敏、 耳鳴、回転 性眩暈		
内分泌障害		ADH 不適合分泌		副腎皮質機 能不全、甲 状腺機能亢 進症、甲状 腺機 下症
眼障害		眼感害常眼流縮経腫網物血細網網炎の、、、瞼涙瞳乳光膜、、血膜膜、の調色複浮増、頭視渗膜膜瘤乳質黄異節覚視腫加視頭視渗膜膜瘤乳血視常障異、、、神浮症出出毛、、管症		眼瞼炎、角 神経炎、角 視 過 膜 海 経 萎 緒 経 養 系 名 機 養 系 名 、 相 程 奏 系 名 名 着 着 着 着 着 着 着 着 着 着 着 着 着 着 着 着 着
胃腸障害	悪心、嘔吐			腹痛、胃腸 炎、、、 、、、 、、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、
全身障害及 び投与局所 様態		無力症、胸 痛、感、鬼感、 追感、倦怠 、倦性 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、		悪寒、注射 部位反応/ 炎症、イン フルエンザ 症候群
肝胆道系 障害				胆囊炎、胆 石 症 、 肝 腫大
感染症及び 寄生虫症				副鼻腔炎
代謝及び栄 養障害	食欲不振	高血糖、低 カリウム 血症	低ナトリウ ム血症	高コレステ ロール血症
筋骨格及び 結合組織 障害		背部痛、四 肢痛	関節炎	骨膜炎
神経系障害	頭痛	認症浮い常退会振りて忘め覚覚眠害関、動、、、話戦損を、のでは、のでは、いいでは、いい	末梢性ニューロパチー	調、脳浮腫、筋緊張亢進、無極、無力。 聚 眼振、 主体 、 注、 注
精神障害	不眠症	錯乱状態、 幻覚、幻聴、 幻視	不安	う つ 病 、 激越
腎及び尿路 障害				血尿、アル ブミン尿
呼吸器、気 管支及び縦 隔障害		喀血		

	5%以上	1~5%未満	1%未満a)	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害		皮湿結斑毛光反そ丘落原を無斑紅を寒寒過多痒、節発変の変形が変になる。	蕁麻疹	顔斑皮症皮斑疹血皮マスル症浮丘、剥炎固乾浮エト偽ィー、 で膚ト、フトルの でいる できまり かんり でんけん でんけん でんけん でんけん かんしん かんしん かんしん かんしん かんしん かんしん かんしん か
血管障害		潮紅		低血圧、血 栓 性 静 脈 炎、静脈炎、 リンパ管炎
臨床検査	AST 増加、	血ビ血ウ血チ加加リ少リ加下昇リイ加F膵ゼ酸血減中ン中ム中ニL、ウ、ウ、、、ンマ、Pア増球小少ビ増カ増クンH中ム中ム圧圧ィDー血増ラ、加増板リ加ルル、ア増増カ減カ増低上ブダ増清、一好、数	BUN 増加	

発現頻度は重症又は難治性真菌感染症の承認時の国内臨床 試験の結果に基づいている。

a: 発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

b:[1.3、8.5 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 外国人患者において、ボリコナゾールの血漿中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血漿中濃度が測定されていた症例の血漿中濃度トラフ値はいずれも4.5 μg/mL以上であった。また、国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え、目安としてトラフ血漿中濃度が4.5 μg/mL以上の場合、必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。[7.4、8.7 参照]
- 15.1.2 肺移植あるいは心肺移植患者を対象とした海外の観察研究において、本剤曝露患者では皮膚扁平上皮癌の発生リスクがアゾール系抗真菌薬非曝露患者と比較して有意に高く (ハザード比:2.39、95%信頼区間1.31-4.37)、この発生リスクは180日を超える長期曝露の患者で高い (ハザード比:3.52、95%信頼区間1.59-7.79) との報告がある²³⁾。
- 15.1.3 本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。また、本剤長期投与中に、光線過敏性反応を発現している患者で皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。[8.6 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性(各用量 6 例)に、ボリコナゾール 100、200、300 及び 400mg を空腹時に単回経口投与したとき、消失半減期は用量に依存して延長し、AUC 及び C_{max} は用量に対して非線形の増加を示した 24 。

表 16-1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (h)	AUC (μg· h/mL)	t _{1/2} (h)
100 200 300 400	0.39 (54) 0.91 (41) 1.81 (8) 2.88 (26)	1.2 (33) 1.6 (44) 1.3 (23) 2 (0)	1.82 (101) 5.12 (70) 11.58 (41) 31.01 (62)	4.8 (42) 6.1 (41) 6.8 (31) 11.9 (51)

各用量 6 例、平均值 (%CV)

16.1.2 反復投与

(1) 健康成人

ボリコナゾールは、主に CYP2C19 により代謝される。 CYP2C19 には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的 (EM: Extensive Metabolizer)、やや低い (HEM: Heterozygous Extensive Metabolizer) 及び低い (PM: Poor Metabolizer) 酵素活性を有する被験者に分けて解析した。

日本人健康成人男性に、ボリコナゾール 1 回 200mg を 1 日 2 回 反復経口投与(負荷投与:初日に 1 回 400mg を 1 日 2 回)したところ、EM 及び HEM で 2 日目、PM で 3 日目にほぼ定常状態に達した 25,26 。

表 16-2 投与7日目の薬物動態パラメータ

	14 10	2 12 1 1 1	コッスを初到心・ノ	<i>/</i> · /	
CYP2C19 遺伝子型	例数	C_{max} (μ g/mL)	$\begin{array}{c} \text{AUC}_{\tau} \\ (\mu \mathbf{g} \cdot \mathbf{h}/\text{mL}) \end{array}$	$\begin{array}{c} T_{max} \\ (h) \end{array}$	t _{1/2} (h)
EM HEM PM	5 5 10	2.15 (30) 3.36 (24) 6.87 (14)	12.02 (45) 20.01 (37) 65.05 (17)		6.1 (15) 6.1 (14) 9.0 (12)

平均值(%CV)

(2) 小児患者

日本人小児患者($3\sim14$ 歳、18 例)にボリコナゾール 1 回 8mg/kg を 1 日 2 回(負荷投与:初日に 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回) 7 日間静脈内投与した後、ドライシロップとして 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの最終投与後の Cmax 及び AUC τ の幾何平均値(範囲)はそれぞれ 7.22($2.03\sim18.3$) μ g/mL 及び 45.8($10.0\sim156$) μ g·h/mL であった $2^{27/28}$ 。[7.2 参照]

表 16-3 投与7日目の薬物動態パラメータ

CYP2C19 遺伝子型	例数	C_{max} (μ g/mL) $^{a)}$	AUC τ (μ g · h/mL) a)	$\begin{array}{cc} T_{max} \\ (h) & ^{b)} \end{array}$
EM HEM PM	10	5.49 (2.03 - 11.0) 7.66 (4.45 - 18.3) 12.3 (11.6, 13.0)	49.3 (14.5 – 156)	1.1 (0.92-2.2)
全例	18	7.22(2.03-18.3)	45.8 (10.0-156)	1.0 (0.92-3.8)

a:幾何平均値(範囲)又は幾何平均値(個々の値)で示した。

b:中央値(範囲)又は中央値(個々の値)で示した。

12 歳以上 15 歳未満で体重 50kg 以上の小児 1 例には、成人と同様にボリコナゾール 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回 (負荷投与:初日に 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回) 7 日間静脈内投与した後、1 回 200mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した。

CYP2C19 遺伝子型は、以下の遺伝子型より予測される表現型である。

EM: CYP2C19 *1/*1 又は CYP2C19 *1/*17 HEM: CYP2C19 *1/*2 又は CYP2C19 *1/*3

PM: CYP2C19 *2/*2、CYP2C19 *2/*3 又は CYP2C19 *3/*3

16.1.3 生物学的同等性試験

ボリコナゾール錠 200 mg 「タカタ」とブイフェンド錠 200 mg をクロスオーバー法により、健康成人男子*60 名にそれぞれ 1 錠 (ボリコナゾールとして 200 mg) を空腹時に単回経口投与し、投 与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、5、8、12 及び 24 時間に前腕静脈から採血した。LC/MS/MS により測定したボリコナゾールの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は $\log (0.80) \sim \log (1.25)$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された 29 。* CYP2C19 の遺伝子多型によりクリアランスの小さい健康成人男子は除外した。

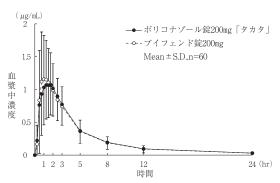


図 16-1 血漿中濃度

表 16-4 薬物動態パラメータ

	3,10 1 未 // 3/18· // /			
	判定パラ	ラメータ	参考パラメータ	
	AUCt (μg· hr/mL)	Cmax (µg/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ボリコナゾ ール錠 200mg「タカ タ」	5.88 ± 2.45	1.41±0.54	1.52±0.95	6.01 ± 1.29
ブイフェン ド錠 200mg	5.84 ± 2.21	1.52 ± 0.57	1.61 ± 1.17	5.88±1.05

 $(Mean \pm S.D., n=60)$

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

ポピュレーションファーマコキネティクス解析から、日本人及び外国人における健康成人のボリコナゾールのバイオアベイラビリティは 96%と推定された。国内臨床第 \blacksquare 相試験における患者のバイオアベイラビリティは、ほぼ 100%であった 30,31 。

16.2.2 食事の影響

16.3 分布

健康成人のボリコナゾールの定常状態における分布容積は 4.6L/kg と推定された³³⁾ (日本人及び外国人データ)。

16.3.1 組織内移行

ボリコナゾール投与後 $1\sim10$ 時間の血漿中ボリコナゾール濃度 に対する髄液中ボリコナゾール濃度の比は $0.22\sim1.0$ (中央値 0.46) であった 34 (外国人データ)。

16.3.2 蛋白結合率

ボリコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、58%であった³⁵⁾。

16.4 代謝

 $In\ vitro$ 試験において、ボリコナゾールは CYP2C19、CYP2C9 及び CYP3A4 によって代謝される。ボリコナゾールの主要代謝物は N-オキシドである $^{35),36)}$ 。[8.9、10. 参照]

16.5 排泄

ボリコナゾールは、肝代謝により消失し、単回投与後 96 時間までに尿中に未変化体として投与量の 2%未満が排泄される^{35),37)}。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能の低下した被験者

健康成人にボリコナゾール 1 回 200mg を 1 日 2 回(負荷投与 1 回 400mg を 1 日 2 回)及び中等度の肝機能低下者(Child-Pugh 分類クラス B)にボリコナゾール 1 回 100mg を 1 日 2 回(負荷 投与 1 回 200mg を 1 日 2 回)反復経口投与したときの最終投与後の AUC_{τ} は両群で同じであった。このとき血漿中ボリコナゾール濃度は、健康成人では投与 2 日目にはほぼ定常状態に達したが、中等度肝機能低下者では 6 日目まで定常状態に達しなかった 38 (外国人データ)。[7.4、9.3.2 参照]

16.6.2 腎機能の低下した被験者

(1) 中等度の腎機能低下患者 (クレアチニンクリアランス 30~50mL/min)

ボリコナゾール 1 回 3mg/kg を 1 日 2 回 (負荷投与 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回) 7 日間反復静脈内投与したとき、腎機能が正常な被験者と此べ AUC 及び Cmax に有意差は認められなかった 39 (外国人データ)。

(2) 血液透析

4 時間の血液透析により血漿中ボリコナゾールの 8%が除去された⁴⁰ (外国人データ)。

16.8 その他

ボリコナゾール錠 50mg 「タカタ」はボリコナゾール錠 200mg 「タカタ」と含量が異なる製剤として開発されたことから、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、ボリコナゾール錠 200mg 「タカタ」と溶出挙動を比較したところ同等と判断され、両剤は生物学的に同等とみなされた 29)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈重症又は難治性真菌感染症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(1501001 試験)

深在性真菌症と診断された患者又は深在性真菌症が強く疑われた患者を対象とし、100 例(経口療法 61 例、静注療法 18 例、スイッチ療法 21 例)にボリコナゾールを投与した。

経口療法の場合は、投与初日に負荷用量として 300mg を 1 日 2 回(体重 40kg 未満の場合は 150mg を 1 日 2 回)、その後は維持用量として 200mg を 1 日 2 回(体重 40kg 未満の場合は 100mg を 1 日 2 回)経口投与した。ただし、投与開始 3 日目の血漿中ボリコナゾール濃度が $2.5\,\mu\,g/m$ L 以上のときは、投与開始 5 日目以降は 150mg を 1 日 2 回経口投与へ減量した。

静注療法の場合は、重篤な真菌症の場合は、投与初日に負荷用量として 6mg/kg を 1 日 2 回、その後は維持用量として 4mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与した。ただし、投与開始 3 日目の血漿中ボリコナゾール濃度が 2.5μ g/mL 以上のときは、投与開始 5 日目以降は 3mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与に減量した。重篤な真菌症以外の場合は、投与初日に負荷用量として 6mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与した。静注療法を 3 日間行った後、治験責任医師により経口療法が可能と判断された患者においては経口療法への切り替え(スイッチ療法)を可能とし、投与開始 3 日目の血漿中濃度が 2.5μ g/mL 未満のときは 200mg を 1 日 2 回終口投与した。

投与終了時(最大投与期間 12 週間)の総合効果有効率は、以下 の通りであった。

表 17-1 投与終了時(最大投与期間 12 週間)の総合効果有効率

表 17-1 仅 分於 1 时 (取入仅 子 期间 12 週间) 仍 能 百 别 未 有 别				
菌種	疾患名	有効例/症例		
カンジダ属	カンジダ血症 食道カンジダ症 カンジダ腹膜炎 気管支・肺カンジダ症	1/2 5/5 4/4 1/1		
	小計	11/12 (91.7%)		
アスペルギ ルス属	侵襲性肺アスペルギルス症 慢性壊死性肺アスペルギルス症 肺アスペルギローマ	10/16 3/5 14/18		
	小計	27/39 (69.2%)		
クリプトコ ックス属	クリプトコックス髄膜炎 肺クリプトコックス症	1/1 7/7		
	小計	8/8 (100%)		
フサリウム	全身性フサリウム・ソラニ感染症	0/1		
属	小計	0/1		
	合計	46/60 (76.7%)		

副作用発現率(臨床検査値異常を含む)は、総症例 100 例中 78 例 (78.0%) であった。主な副作用は、差明 (25.0%)、視覚障害 (24.0%)、肝機能検査値異常 (13.0%)、悪心 (8.0%)、嘔吐 (8.0%)、頭痛 (8.0%)、 γ -GTP 増加 (7.0%)、肝障害 (6.0%)、ALP 増加 (5.0%)、霧視 (5.0%)、食欲不振 (5.0%) 等であった 41 。

17.1.2 外国第Ⅲ相試験(150-307/602 試験)

免疫不全で急性侵襲性アスペルギルス症の患者を対象とし、ボリコナゾール投与群とアムホテリシンB投与群の有効性、安全性及び忍容性を比較した。ボリコナゾール投与群では196例に初回投与24時間は負荷用量として6mg/kgを12時間ごとに、以降は4mg/kgを12時間ごとに静脈内投与した。忍容性に問題が認められた場合は3mg/kgを12時間ごとへの減量を可能とした。全ての被験者に対して、少なくとも7日間の静脈内投与を推奨し、注入速度は最大で3mg/kg/hとした。ボリコナゾールの経口投与の開始用量は200mgを1日2回とし、経口投与3日目以降に臨床効果が不十分な場合は、300mgを1日2回までの増量を可能とした。忍容性に問題が認められた場合は50mgを1日2回単位の減量を行い、200mgを1日2回車位の減量を行い、200mgを1日2回車位の減量を行い、200mgを1日2回車を可能とした。体重40kg未満の被験者においては、ボリコナゾールの経口投与量を半量とした。

投与終了時(最大投与期間 16 週間)の総合効果有効率は、以下の通りであった。

表 17-2 投与終了時(最大投与期間 16 週間)の総合効果有効率

菌種	疾患名	有効例/症例
アスペルギ	侵襲性肺アスペルギルス症	67/119
ルス属	小計	67/119 (56.3%)
	合計	67/119 (56.3%)

副作用発現率は 196 例中 128 例(65.3%)であった。主な副作用 は、視覚異常(28.1%)、嘔気(7.1%)、発疹(6.6%)であった 42)-44)

17.1.3 外国第Ⅲ相試験(150-309/604 試験)

「原因真菌に対して効能を有する薬剤がない全身性又は侵襲性真菌症」、又は「前治療薬が効能不十分又は忍容性の問題から継続できない全身性又は侵襲性真菌症」と診断された患者を対象に、372 例にボリコナゾールを静脈内投与又は経口投与した。

静脈内投与の場合は、投与初日に負荷用量として 6mg/kg を 12 時間ごとに投与し、その後は維持用量として 4mg/kg を 12 時間 ごとに少なくとも 3 日間投与した。注入速度は約 3mg/kg/h とした。経口投与の場合は、投与初日に負荷用量として 400mg を 1 日 2 回投与し、その後は維持用量として 200mg を 1 日 2 回投与した。

投与終了時(最大投与期間 16 週間) の総合効果有効率は、以下 の通りであった。

表 17-3 投与終了時(最大投与期間 16 週間)の総合効果有効率

菌種 疾患名 有効例/症例 カンジダ風症 食道カンジダ症 23/38 1/2 1/2 小計 35/61 (57.4%) アスペルギ 尺襲性肺アスペルギルス症 40/86 (46.5%) アスペルギ クリプトコックス髄膜炎 1/4 1/2 1/3 1/2 1/3 1/2 1/3 1/3 1/3 1/3 1/3 1/2 1/3 1/2 1/3 1/2 1/3 1/2 1/3 1/2 1/2 1/3 1/2 1/2 1/3 1/2 1/2 1/3 1/2 1/2 1/3 1/2 1/2 1/3 1/2 1/3 1/2 1/3 1/2 1/3 1/2 1/3 1/2 1/3 1/2 1/3 1/2 1/3 1/2 1/3 1/2 1/3 1/2 1/3 1/2 1/3 1/2 1/3 1/2 1/3	XII U IX	7 /K 1 M (4K/C1X 1/9) M 10 (2EM)	。 ン 地
カンジダ属 食道カンジダ症 23/38 気管支・肺カンジダ症 1/2 小計 35/61 (57.4%) アスペルギルス属 40/86 クリプトコックス髄膜炎 1/4 クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発 1/2 フサリウム面症フサリウム血症フサリウム血症フサリウム肌内炎 肺マサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発その他のフサリウム症 1/2 スケドスポリウム症をつけりム症 1/3 スケドスポリウム症をスケドスポリウム症をスケドスポリウム皮下感染症の併発スケドスポリウム皮下感染症の併発スケドスポリウム皮下感染症の併発スケドスポリウム皮下感染症の併発スケドスポリウム皮下感染症の併発スケドスポリウム皮下感染症の併発スケドスポリウム皮下感染症の併発スケドスポリウム血症その他のスケドスポリウム症の他のスケドスポリウム症の他のスケドスポリウム症の他のスケドスポリウム症の他のスケドスポリウム症の他のスケバスポリウム症の人の他のスケバスポリウム症の他のスケバスポリウム症の他のスケバスポリウム症の他のスケバスポリウム症の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人	菌種	疾患名	有効例/症例
ルス属 小計 40/86 (46.5%) クリプトコックス髄膜炎 クリプトコックス血症とクリプト コックス髄膜炎の併発 1/4 1/2 フサリウム属症 フサリウム血症 フサリウム眼内炎 肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発 その他のフサリウム症 1/2 1/1 2/4 1/1 0/1 スケドスポリウム症とフサリウム皮下感染症の併発 その他のフサリウム症 スケドスポリウム皮下感染症 スケドスポリウム皮下感染症 スケドスポリウム皮下感染症 スケドスポリウム皮下感染症の併発 スケドスポリウム血症 その他のスケドスポリウム症 イン 0/3 1/2 2/2 2/2 2/2 2/2 スケドスポリウム皮下感染症 スケドスポリウム皮下感染症の併発 スケドスポリウム血症 その他のスケドスポリウム症 その他のスケドスポリウム症 イン 0/1 0/1 小計 3/10 (30.0%)	カンジダ属	食道カンジダ症 気管支・肺カンジダ症	23/38 1/2
ルス属 小計 40/86 (46.5%) クリプトコックス髄膜炎 クリプトコックス血症とクリプト コックス髄膜炎の併発 1/4 1/2 フサリウム風症 フサリウム血症 フサリウム眼内炎 肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発 その他のフサリウム症 1/2 1/1 2/4 スケドスポリウム症とフサリウム皮下感染症の併発 スケドスポリウム皮下感染症 スケドスポリウム皮下感染症 スケドスポリウム皮下感染症 スケドスポリウム皮下感染症の併発 スケドスポリウム血症 その他のスケドスポリウム症 イン 0/3 1/2 2/2 2/2 2/2 2/2 スケドスポリウム皮下感染症 スケドスポリウム皮下感染症の併発 スケドスポリウム血症 その他のスケドスポリウム症 イン 0/1 0/1 小計 3/10 (30.0%)	アスペルギ	侵襲性肺アスペルギルス症	40/86
クリプトコックス血症とクリプトコックス属 1/2 ックス属 小計 2/6 (33.3%) フサリウム血症フサリウム副鼻腔炎フサリウム眼内炎肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発その他のフサリウム症 1/2 スケドスポリウム脳感染症肺スケドスポリウム症スケドスポリウム皮下感染症の保発スケドスポリウム皮下感染症スケドスポリウム皮下感染症スケドスポリウム皮下感染症の併発スケドスポリウム血症その他のスケドスポリウム症の他のスケドスポリウム症の他のスケドスポリウム症の他のスケドスポリウム症の他のスケドスポリウム症の他のスケドスポリウム症の他のスケドスポリウム症の他のスケドスポリウム症の他のスケドスポリウム症の他のスケドスポリウム症の他のスケドスポリウム症の他のスケドスポリウム症の他のスケドスポリウム症の他のスケバスポリウム症の他のスケバスポリウム症の他のスケバスポリウム症の他のスケバスポリウム症の他のスケバスポリウム症の他のスケバスポリウム症の他のスケバスポリウム症の他のスケバスポリウム症の他のスケバスポリウム症の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人の人		小計	40/86 (46.5%)
フサリウム血症 フサリウム副鼻腔炎 フサリウム眼内炎 肺フサリウム症とフサリウム皮下 感染症の併発 その他のフサリウム症 1/2 2/4 0/1 (1/3) 水計 5/11 (45.5%) スケドスポリウム脳感染症 肺スケドスポリウム症 スケドスポリウム皮下感染症 スケドスポリウム皮下感染症 スケドスポリウム皮下感染症 スケドスポリウム血症 その他のスケドスポリウム症 その他のスケドスポリウム症 イケアスポリウム血症 スケドスポリウム血症 スケドスポリウム血症 スケドスポリウム血症 スケドスポリウム症 スケドスポリウム症 スケドスポリウム症 スケドスポリウム症 スケドスポリウム症 スケドスポリウム症 スケドスポリウム症 スケドスポリウム症 スケドスポリウム症 0/1 0/1 0/1	1	クリプトコックス血症とクリプト	
フサリウム 属 フサリウム副鼻腔炎 フサリウム眼内炎 肺フサリウム症とフサリウム皮下 感染症の併発 その他のフサリウム症 1/1 0/1 水計 5/11 (45.5%) スケドスポリウム脳感染症 加スケドスポリウム皮下感染症 スケドスポリウム皮下感染症 スケドスポリウム 脳感染症とスケドスポリウム 脳感染症とスケドスポリウム 内臓感染症とスケドスポリウム 血症 その他のスケドスポリウム症 その他のスケドスポリウム症 小計 0/1 0/1 3/10 (30.0%)		小計	2/6 (33.3%)
肺スケドスポリウム症 1/2 2	1 ' ' ' '	フサリウム副鼻腔炎 フサリウム眼内炎 肺フサリウム症とフサリウム皮下 感染症の併発 その他のフサリウム症	1/1 2/4 0/1 1/3
合計 85/174 (48.9%)		肺スケドスポリウム症 スケドスポリウム皮下感染症 スケドスポリウム脳感染症とスケ ドスポリウム皮下感染症の併発 スケドスポリウム血症 その他のスケドスポリウム症	1/2 2/2 0/1 0/1 0/1
		合計	85/174 (48.9%)

副作用発現率は 372 例中 215 例(57.8%)であった。主な副作用 は、視覚異常(22.8%)、発疹(7.5%)、嘔気(6.5%)であった 45) 45)

17.1.4 外国第Ⅲ相試験(150-608 試験)

非好中球減少のカンジダ血症患者を対象に、ボリコナゾールの有効性及び安全性を、アムホテリシンBの投与後にフルコナゾールを投与した時の有効性及び安全性と比較した。少なくとも最初の3日間は静脈内投与を行い、その後は経口投与への切り替えを可能とした。

ボリコナゾール投与群では 272 例に最初の 24 時間は負荷用量として 6 mg/kg を、以後は維持用量として 3 mg/kg をそれぞれ 12 時間ごとに静脈内投与した。また、維持用量は 4 mg/kg を 12 時間ごとまで増量できることとした。最高注入速度は 3 mg/kg/hとした。

ボリコナゾール経口投与への切り替え後は、200mgを1日2回 (体重40kg未満の場合は100mgを1日2回)で開始し、300mgを1日2回(体重40kg未満の場合は150mgを1日2回)まで増量可能とした。

投与終了時(最大投与期間はカンジダ血症の消失後8週間)の総合効果有効率は以下の通りであった。

表 17-4 投与終了時 (最大投与期間はカンジダ血症の消失後 8 週間) の総合効果有効率

同) 沙心口 为不有 劝干				
菌種	疾患名	有効例/症例		
カンジダ属	カンジダ血症	162/248		
	小計	162/248 (65.3%)		

副作用発現率は 272 例中 97 例 (35.7%) であった。主な副作用 は ALP 増加 (0.7%)、低カリウム血症 (0.7%) であった⁴⁸⁾。

〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

17.1.5 海外第Ⅲ相試験 (無作為化非盲検並行群間比較試験) (A1501073 試験)

過去6ヵ月間に侵襲性真菌感染症の発症がない12歳以上の造血幹細胞移植患者を対象として、移植後180日の真菌感染予防の成功についてボリコナゾールとイトラコナゾールを比較した。ボリコナゾール又はイトラコナゾールを2日間静脈内投与し、その後は経口投与に切り替えた。ボリコナゾール投与群では234例に、最初の24時間は負荷用量として6mg/kgを、以後は維持用量として4mg/kgをそれぞれ12時間ごとに静脈内投与した。経口投与に切り替え後は、200mgを1日2回(体重40kg未満の場合は100mgを1日2回)投与した。イトラコナゾール投与群では255例に、負荷用量として200mg

イトラコナゾール投与群では 255 例に、負荷用量として 200mg を 1 日 2 回静脈内投与し、経口投与へ切り替え後は 200mg を 1 日 2 回投与した。

移植後 180 日における真菌感染予防の成功率は、以下の通りであった。

表 17-5 移植後 180 日における真菌感染予防の成功率

2 T - 1 D 1 D	0.214 4 124 - 224 24 1	
予防	群間差[95% 信頼区	
ボリコナゾール群	イトラコナゾール群	間] b)
48.9% (109/223)	33.5% (80/239)	16.3 [7.6, 25.0] %

a: 移植後180日間において、以下の項目をすべて満たした被験者の割合

- ・生存していること。
- ・侵襲性真菌感染症の確定診断又は臨床診断がないこと。
- ・移植後 100 日目までに治験薬が 86 日以上投与されていること。 b:移植前処置(骨髄破壊的処置又は骨髄非破壊的処置)並びに、 ドナー適合性及び血縁関係(適合かつ血縁と、不適合又は非血縁) を層とした Fleiss 法

ボリコナゾール投与群における副作用発現率は 233 例中 123 例 (52.8%) であった。主な副作用は、悪心 (7.7%)、肝毒性 (7.3%)、視力障害 (6.0%) 及び肝機能検査異常 (5.2%) であった(49)。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験(非盲検非対照試験)(A1501038 試験)

過去 12 ヵ月間に侵襲性真菌感染症の既往のある 18 歳以上の造血幹細胞移植患者を対象として、侵襲性真菌感染症の二次予防のために 45 例にポリコナゾールを投与した。静脈内投与では、負荷投与として 12 時間ごとに 6mg/kg を 2 回投与し、維持投与として 12 時間ごとに 400mg を 2 回投与(体重 40kg 未満の場合は 12 時間ごとに 200mg を 2 回投与)し、維持投与として 12 時間ごとに 200mg を 2 回投与)し、維持投与として 12 時間ごとに 200mg (体重 40kg 未満の場合は 12 時間ごとに 100mg) を投与した。投与開始 12 ヵ月後までに侵襲性真菌感染症を発症した被験者の割合は 10.7%(3/28 例)であった。副作用発現率は 45 例中 26 例(57.8%)であった。主な副作用

副作用発現率は 45 例中 26 例(57.8%)であった。主な副作用 は、肝毒性(8.9%)、幻覚(6.7%)及び頭痛(6.7%)であった 50)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ボリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ボリコナゾールのエルゴステロール生合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール生合成に対する影響は少ない⁵¹⁾。

18.2 抗真菌作用

- **18.2.1** ボリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し *in vitro* で抗真菌活性を示した⁵²⁾。
- **18.2.2** ボリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した⁵²⁾。
- 18.2.3 免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した⁵³⁾⁻⁶²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:ボリコナゾール (Voriconazole)

化学名: (2R,3S) -2- (2,4-Difluorophenyl) -3- (5-

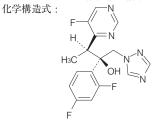
fluoropyrimidin-4-yl) -1- (1H-1,2,4-triazol-1-yl)

butan-2-ol 分子式: C₁₆H₁₄F₃N₅O 分子量: 349.31

性 状:白色の結晶性の粉末である。

メタノール、アセトニトリルに溶けやすく、エタノール

(99.5) にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。 1mol/L 塩酸試液に溶ける。



略 号: VRCZ

旋光度: [a] ﷺ: -374~-404° (脱水物に換算したもの 50mg、メタノール、25mL、100mm)

22. 包装

--- (ボリコナゾール錠 50mg「タカタ」) 50錠 [10錠 (PTP) ×5] 〈ボリコナゾール錠 200mg「タカタ」〉 50錠 [10錠 (PTP) ×5]

23. 主要文献

- 生殖発生毒性試験 ラット胎児の器官形成期投与試験 (海外 in vivo 試験) (ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資 料概要 2.6.7.13)
- 2) 生殖発生毒性試験 ウサギ胚・胎児発生に関する試験(国内 in vivo 試験)(ブイフェンド錠:2005年4月11日承認、申請資料概要2.6.7.13)
- 3) 薬物動態に及ぼすリファンピシン及び rifabutin の影響 (ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 4) 薬物動態に及ぼす rifabutin の影響(海外薬物動態試験)(ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 5) 薬物動態に及ぼすエファビレンツの影響 (海外薬物動態試験) (ブイフェンド錠:2005年4月11日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 6) 薬物動態に及ぼすリトナビルの影響 (海外薬物動態試験) (ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 7) Purkins L, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003 : 56 (Suppl. 1) : 37-44
- 8) HIV プロテアーゼ阻害薬におけるチトクローム P450 に関連 した薬物相互作用(海外 *in vitro* 試験)(ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.6.5.15)
- 9) CYP3A4 モジュレーターにおけるチトクローム P450 に関連 した薬物相互作用(海外 *in vitro* 試験)(ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.6.5.15)
- 10) Romero AJ, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002; 71 (4): 226-234
- 11) タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響 (海外薬物動態試験) (ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 12) Purkins L, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003 : 56 (Suppl. 1) : 24-29
- 13) オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響 (海外薬物動態試験) (ブイフェンド錠:2005年4月11日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 14) テストステロン、ミダゾラムにおけるチトクローム P450 に 関連した薬物相互作用 (海外 *in vitro* 試験) (ブイフェンド 錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.6.5.15)
- 15) Saari TI, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2006; 79:362-370
- 16) Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 (10) : 941-949
- 17) Saari TI, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2007;63(1):116-120
- 18) Hagelberg NM, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2009 ; 65 (3) : 263–271
- 19) Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2008; 64 (1): 25-30
- 20) Hynninen VV, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2006: 50 (6): 1967-1972
- Hynninen VV, et al. : Fundam Clin Pharmacol. 2007: 21
 (6): 651-656
- 22) Rengelshausen J. et al. : Clin Pharmacol Ther. 2005 ; 78 (1) : 25–33
- 23) Hamandi B, et al. : Am J Transplant. 2018; 18(1):113-124
- 24) 健常成人における単回経口投与時の薬物動態、食事の影響及び安全性(国内第 I 相試験)(ブイフェンド錠:2005年4月11日承認、申請資料概要2.5.3.(1)、2.7.6.(2))
- 25) CYP2C19 遺伝子多型解析 (ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.7.1.1)
- 26) 健常成人における単回及び負荷投与を伴う反復経口投与時 の薬物動態(国内第 I 相試験)(ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.5.3.(1)、2.7.6.(2))
- 27) 小児患者における薬物動態(ブイフェンド錠:2014年9月 26日承認、申請資料概要2.7.6.6)

- 28) CYP2C19 遺伝子型および表現型の判定 (ブイフェンド錠: 2014 年 9 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.1.1)
- 29) 社内資料:生物学的同等性試験及び溶出性試験(ボリコナゾール錠50mg・200mg「タカタ」)
- 30) 健康成人におけるポピュレーションファーマコキネティクス (ブイフェンド錠:2005年4月11日承認、申請資料概要2.7.2.3.(4))
- 31) 国内第Ⅲ相試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス (ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.7.2.3. (4))
- 32) 薬物動態におよぼす食事の影響(ブイフェンド錠:2005年4月11日承認、申請資料概要2.7.6.(2))
- 33) 分布容積 (ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資 料概要 2.5.3. (2))
- 34) Lutsar I, et al. : Clin Infect Dis. 2003 ; 37 (5) : 728–732
- 35) Roffey SJ, et al. : Drug Metab Dispos. 2003;31(6):731-741
- 36) Hyland R, et al. : Drug Metab Dispos. 2003;31(5):540-547
- 37) 代謝、排泄 (ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請 資料概要 2.5.3. (3)、2.5.3. (4))
- 38) 中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与 時の薬物動態、安全性及び忍容性(海外薬物動態試験)(ブ イフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.7.6. (2))
- 39) 腎機能障害者における薬物動態、安全性及び忍容性(海外薬 物動態試験)(ブイフェンド錠:2005年4月11日承認、申 請資料概要2.7.6.(2))
- 40) 腎機能低下者における薬物動態 (ブイフェンド錠:2005年 4月11日承認、申請資料概要2.5.3.(7))
- 41) 深在性真菌症に対する有効性及び安全性(国内第Ⅲ相試験) (ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.7.6.(2)、審査報告書)
- 42) Herbrecht R, et al. : N Engl J Med. 2002; 347 (6) : 408–415
- 43) 免疫不全患者の急性侵襲性アスペルギルス症に対する有効 性及び安全性(海外第Ⅲ相試験)(ブイフェンド錠:2005 年 4月11日承認、申請資料概要2.7.6.(2))
- 44) アスペルギルス症における有効性 (ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.5.4. (2))
- 45) Perfect JR, et al. : Clin Infect Dis. 2003; 36 (9):1122-1131
- 46) 侵襲性真菌症に対する有効性及び安全性(海外第Ⅲ相試験) (ブイフェンド錠:2005年4月11日承認、申請資料概要 2.7.6.(2))
- 47) カンジダ症における有効性 (ブイフェンド錠:2005年4月 11日承認、申請資料概要2.5.4.(2))
- 48) 非好中球減少患者のカンジダ血症の治療における比較試験 (海外第Ⅲ相試験) (ブイフェンド錠:2005年4月11日承 認、申請資料概要2.7.6. (2))
- 49) 同種造血幹細胞移植 (HSCT) 患者における侵襲性真菌感染症 (IFI) の一次予防試験 (海外第Ⅲ相試験) (ブイフェンド錠: 2015 年 8 月 24 日承認、申請資料概要 2.7.3.1、2.7.6.2)
- 50) 同種幹細胞移植 (SCT) 患者における侵襲性真菌感染症 (IFI) の二次予防試験 (海外第Ⅲ相試験) (ブイフェンド錠:2015 年8月24日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 51) 作用機序(海外 *in vitro* 試験)(ブイフェンド錠:2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.6.2.2(1))
- 52) *in vitro* における抗真菌活性 (海外 *in vitro* 試験) (ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.6.2.2 (1))
- 53) 免疫正常モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果(海外 in vivo 試験)(ブイフェンド錠:2005年4月11日承認、申請資料概要2.6.2.2.(2))
- 54) 免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果(海外 in vivo 試験)(ブイフェンド錠:2005年4月11日承認、申請資料概要2.6.2.2.(2))
- 55) 免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス肺感染に対する感染防御効果(海外 in vivo 試験)(ブイフェンド錠:2005年4月11日承認、申請資料概要2.6.2.2.(2))
- 56) 免疫正常モルモットにおける Candida 全身感染に対する感染防御効果(海外 in vivo 試験)(ブイフェンド錠: 2005 年4月11日承認、申請資料概要 2.6.2.2.(2))
- 57) 免疫抑制モルモットにおける Candida 全身感染に対する感 染防御効果 (海外 *in vivo* 試験) (ブイフェンド錠: 2005 年 4月11日承認、申請資料概要 2.6.2.2. (2))
- 58) 免疫正常及び免疫抑制モルモットにおける Candida nonalbicans 全身感染に対する感染防御効果 (海外 *in vivo* 試験) (ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.6.2.2. (2))
- 59) 免疫正常モルモットにおける Cryptococcus 肺感染に対する 感染防御効果 (海外 in vivo 試験) (ブイフェンド錠: 2005 年4月11日承認、申請資料概要 2.6.2.2. (2))
- 60) 免疫正常モルモットにおける Cryptococcus 頭蓋内感染に対する感染防御効果(海外 in vivo 試験)(ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.(2))

- 61) 免疫正常モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に 対する感染防御効果 (海外 *in vivo* 試験) (ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.6.2.2. (2))
- 62) 免疫抑制モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に 対する感染防御効果(海外 in vivo 試験)(ブイフェンド錠: 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.(2))

24. 文献請求先及び問い合わせ先

高田製薬株式会社 文献請求窓口 〒336-8666 さいたま市南区沼影1丁目11番1号 電話0120-989-813 FAX048-838-2121

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1