**2025年10月改訂(第6版) *2025年5月改訂(第5版)

貯法:室温保存 **有効期間**:3年 日本標準商品分類番号 876179

	承認番号	販売開始
錠50mg	22800AMX00209000	2016年6月
錠100mg	22800AMX00210000	2016年6月
錠200mg	22800AMX00211000	2016年6月

深在性真菌症治療剤

日本薬局方ボリコナゾール錠

ボリコナゾール錠50mg「JG」 ボリコナゾール錠100mg「JG」 ボリコナゾール錠200mg「JG」

Voriconazole Tablets

劇薬、処方箋医薬品注)

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

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

J. I 小丘17%		
販売名	有効成分 (1錠中)	添加剤
ボリコナゾール 錠50mg「JG」	日局 ボリコナゾール 50.000mg	乳糖水和物、カルメロースカルシウム、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、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、カルナウバロウ
ボリコナゾール 錠100mg「JG」	日局 ボリコナゾール 100.000mg	乳糖水和物、カルメロースカルシウム、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、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、カルナウバロウ
ボリコナゾール 錠200mg「JG」	日局 ボリコナゾール 200.000mg	乳糖水和物、カルメロースカルシウム、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、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	色・剤形	外刑	外形・大きさ・重量			
		表面	裏面	側面		
ボリコナゾール 錠50mg「JG」	白色のフィルム コーティング錠	(50 € 16 € 16 € 16 € 16 € 16 € 16 € 16 € 1			ボリコナ ゾール 50 IG	
		直径 7.1mm	厚さ 3.5mm	重量 144mg	00)0	
ボリコナゾール 錠100mg「JG」	白色の割線入り フィルムコー ティング錠	表面 (20 16) 直径 9.1mm	裏面 厚さ 4.3mm	側面 重量 286mg	ボリコナ ゾール 100 JG	
ボリコナゾール 錠200mg「JG」	白色の割線入り フィルムコー ティング錠		裏面 短径 厚さ .lmm 4.7m		ボリコナ ゾール 200 JG	

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400mg1日2回、2日目以降投与量の上限は1回300mg1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150mg 1 日 2 回まで増量できる。

小児(2歳以上12歳未満及012歳以上で体重50kg未満) 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回を上限とする。

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300mg 1 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 $1 \sim 2$ 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、]1.2 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 参昭]
- 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 参照]

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 奷婦

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。

9.8 高齢者

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)

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	リファンピシンとの併用に	リファンピシンは、本剤
(リマクタン、アプテシン	、より、本剤のC _{max} は93%、	の代謝酵素 (CYP3A4)
リファジン)	AUCは96%減少した ³⁾ 。	を誘導する。
[2.1 参照]		
リファブチン	リファブチンとの併用によ	
(ミコブティン)	り、本剤のCmaxは69%、AUC	代謝酵素(CYP3A4)を
[2.1 参照]	は78%減少した ³⁾ 。	誘導する。
	本剤との併用によりリファ	本剤はリファブチンの代
	ブチンのCmaxは3.0倍、AUC	謝酵素(CYP3A4)を阻
	は4.3倍増加した4)。	害する。

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	エファビレンツとの併用に	エファビレンツは、本剤
(ストックリン)	より、本剤のCmaxは61%、	の代謝酵素 (CYP2C19
[2.1 参照]	AUCは77%減少した ⁵⁾ 。	及びCYP2C9) を誘導す
		る。
	士刻しの併田! トローー	士刻はエコーパントルニ
	本剤との併用によりエファ ビレンツのCmaxは1.4倍、	本剤はエファビレンツの 代謝酵素(CYP3A4)を
	AUCは1.4倍増加した ⁵⁾ 。	阻害する。
リトナビル	リトナビルとの併用により、	リトナビルは、本剤の代
(ノービア)	本剤のCmaxは66%、AUC	
ロピナビル・リトナビル	は82%減少した60。	CYP2C9)を誘導する。
(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]		
カルバマゼピン	これらの薬剤との併用によ	これらの薬剤は、本剤の
(テグレトール)	り、本剤の代謝が促進され	
長時間作用型バルビツール酸	血中濃度が減少するおそれ	誘導する。
誘導体	がある。	
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]		
ピモジド	本剤との併用により、これ	本剤はこれらの薬剤の代
(オーラップ)	らの薬剤の血中濃度が増加	
キニジン	し、QT延長、心室性不整	
[2.1 参照]	脈(torsade de pointesを	
	含む) などの心血管系の副 作用を引き起こすおそれが	
	1F用を引き起こりわてれか ある。	
イバブラジン	本剤との併用により、イバ	本剤はイバブラジンの代
(コララン)	ブラジンの血中濃度が増加	
[2.1 参照]	し、過度の徐脈があらわれ	
	るおそれがある。	
麦角アルカロイド	本剤との併用により、これ	
エルゴタミン・無水カフェ	らの薬剤の血中濃度が増加	
イン・イソプロピルアンチ ピリン	し、麦角中毒を引き起こす おそれがある。	900
(クリアミン配合錠)	45 (4013 65.80	
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] トリアゾラム	本剤との併用により、トリ	大刻け トロマゾラルの4
(ハルシオン)	アゾラムの血中濃度が増加	
[2.1 参照]	し、作用の増強や作用時間	
	延長を引き起こすおそれが	
4 3 3%	ある。	1
チカグレロル	本剤との併用により、チカ グレロルの血中濃度が上昇	
(ブリリンタ) [2.1 参照]	り レロルの皿中 展及が上弁 し、血小板凝集抑制作用が	
[2.1 9977]	増強するおそれがある。	D 7 .00
アスナプレビル	本剤との併用により、アス	本剤はアスナプレビルの
(スンベプラ)	ナプレビルの血中濃度が上	代謝酵素 (CYP3A) を
[2.1 参照]	昇し、肝臓に関連した有害	阻害する。
	事象が発現、又は重症化するなるのがある。	
ロミタピド	るおそれがある。 本剤との併用により、ロミ	本剤はロミタピドの代謝
(ジャクスタピッド)	本利この併用により、ロミ タピドの血中濃度が上昇す	
[2.1 参照]	るおそれがある。	する。
ブロナンセリン	本剤との併用により、ブロ	
(ロナセン)	ナンセリンの血中濃度が上	
[2.1 参照]	昇し、作用が増強するおそ	ru GZ -t- フ
		阻舌する。
フゼルセサント	れがある。	
スボレキサント (ベルソムラ)	れがある。 本剤との併用により、スボ	本剤はスポレキサントの
スポレキサント (ベルソムラ) [2.1 参照]	れがある。	本剤はスポレキサントの 代謝酵素 (CYP3A) を
(ベルソムラ)	れがある。 本剤との併用により、スボ レキサントの血中濃度が上	本剤はスポレキサントの 代謝酵素 (CYP3A) を
(ベルソムラ) [2.1 参照] リバーロキサバン	れがある。 本剤との併用により、スポ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。 本剤との併用により、リ	本剤はスポレキサントの 代謝酵素 (CYP3A) を 阻害する。 本剤はリバーロキサバン
(ベルソムラ) [2.1 参照] リバーロキサバン (イグザレルト)	れがある。 本剤との併用により、スポ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。 本剤との併用により、リバーロキサバンの血中濃度	本剤はスポレキサントの 代謝酵素 (CYP3A) を 阻害する。 本剤はリパーロキサバン の代謝酵素 (CYP3A4
(ベルソムラ) [2.1 参照] リバーロキサバン	れがある。 本剤との併用により、スポ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	本剤はスポレキサントの 代謝酵素 (CYP3A) を 阻害する。 本剤はリパーロキサバン の代謝酵素 (CYP3A4)
(ベルソムラ) [2.1 参照] リバーロキサバン (イグザレルト)	れがある。 本剤との併用により、スポ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	本剤はスポレキサントの 代謝酵素 (CYP3A) を 阻害する。 本剤はリパーロキサバン の代謝酵素 (CYP3A4
(ベルソムラ) [2.1 参照] リバーロキサバン (イグザレルト)	れがある。 本剤との併用により、スポ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	本剤はスポレキサントの 代謝酵素 (CYP3A) を 阻害する。 本剤はリパーロキサバン の代謝酵素 (CYP3A4)
(ベルソムラ) [2.1 参照] リバーロキサバン (イグザレルト)	れがある。 本剤との併用により、スポ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。 本剤との併用により、リボ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	本剤はスポレキサントの代謝酵素(CYP3A)を阻害する。 本剤はリバーロキサバンの代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
(ベルソムラ) [2.1参照] リバーロキサバン (イグザレルト) [2.1参照] アゼルニジピン (カルブロック)	れがある。 本剤との併用により、スポ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。 本剤との併用により、リバーロキサパ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。 本剤との併用により、アゼルニジピンの血中濃度が上	本剤はスポレキサントの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。 本剤はリパーロキサバンの代謝酵素 (CYP3A4を阻害する。 本剤はアゼルニジピンの代謝酵素 (CYP3A4) を
(ベルソムラ) [2.1参照] リバーロキサバン (イグザレルト) [2.1参照] 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	れがある。 本剤との併用により、スポ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。 本剤との併用により、リバーロキサパ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。 本剤との併用により、アゼルニジピンの血中濃度が上	本剤はスポレキサントの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。 本剤はリパーロキサバンの代謝酵素 (CYP3A4を阻害する。
(ベルソムラ) [2.1参照] リバーロキサバン (イグザレルト) [2.1参照] 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	れがある。 本剤との併用により、スポ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。 本剤との併用により、リバーロキサパ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。 本剤との併用により、アゼルニジピンの血中濃度が上	本剤はスポレキサントの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。 本剤はリパーロキサバンの代謝酵素 (CYP3A4を阻害する。 本剤はアゼルニジピンの代謝酵素 (CYP3A4) を
(ベルソムラ) [2.1参照] リバーロキサバン (イグザレルト) [2.1参照] 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)	れがある。 本剤との併用により、スポ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。 本剤との併用により、リバーロキサパ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。 本剤との併用により、アゼルニジピンの血中濃度が上	本剤はスポレキサントの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。 本剤はリパーロキサバンの代謝酵素 (CYP3A4を阻害する。 本剤はアゼルニジピンの代謝酵素 (CYP3A4) を
(ベルソムラ) [2.1参照] リバーロキサバン (イグザレルト) [2.1参照] 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) [2.1参照]	れがある。 本剤との併用により、スポ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、抗凝固作用が単強することにより、出血の危険性が増大するおそれがある。 本剤との併用により、度が上昇するおそれがある。	本剤はスポレキサントの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。 本剤はリパーロキサバンの代謝酵素 (CYP3A4を阻害する。 本剤はアゼルニジピンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
(ベルソムラ) [2.1参照] リバーロキサバン (イグザレルト) [2.1参照] 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)	れがある。 本剤との併用により、スポ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、抗凝固作用が出強を上昇し、抗凝固作用が出強をしたにより、出血の危険性が増大するおそれがある。 本剤との併用により、アゼルニジピンの血中濃度 昇するおそれがある。	本剤はスポレキサントの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。 本剤はリパーロキサバンの代謝酵素 (CYP3A4を阻害する。 本剤はアゼルニジピンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
(ベルソムラ) [2.1参照] リバーロキサバン (イグザレルト) [2.1参照] 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) [2.1参照] ベネトクラクス (再発又は難	れがある。 本剤との併用により、スポ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。 本剤との併用により、リパ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、出血が危険性が増大するおそれがある。 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。	本剤はスポレキサントの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。 本剤はリパーロキサバンの代謝酵素 (CYP3A4を阻害する。 本剤はアゼルニジピンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はベネトクラクスの代謝酵素 (CYP3A) を
(ベルソムラ) [2.1参照] リバーロキサバン (イグザレルト) [2.1参照] 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) [2.1参照] ベネトクラクス (再発又は難 治性の慢性リンパ性白血病	れがある。 本剤との併用により、スポ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。 本剤との併用により、リパ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、出血が危険性が増大するおそれがある。 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。	本剤はスポレキサントの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。 本剤はリパーロキサバンの代謝酵素 (CYP3A4を阻害する。 本剤はアゼルニジピンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はベネトクラクスの代謝酵素 (CYP3A) を
(ベルソムラ) [2.1参照] リバーロキサバン (イグザレルト) [2.1参照] 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) [2.1参照] ベネトクラクス (再発又は難 治性の慢性リンパ姓白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期) (ベネクレクスタ)	れがある。 本剤との併用により、スポ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。 本剤との併用により、リパーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗緩固作用が増強することにより、それがある。 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。 本剤との併用により、変が上昇するおそれがある。	本剤はスポレキサントの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。 本剤はリパーロキサバンの代謝酵素 (CYP3A4を阻害する。 本剤はアゼルニジピンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はベネトクラクスの代謝酵素 (CYP3A) を
(ベルソムラ) [2.1参照] リバーロキサバン (イグザレルト) [2.1参照] 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) [2.1参照] 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) (ベネクレクスタ) [2.1参照]	れがある。 本剤との併用により、スポレキリントの血中濃度がおるれがある。 本剤との併用により、関連を対し、カボーロー・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	本剤はスポレキサントの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。 本剤はリパーロキサバンの代謝酵素 (CYP3A4)を阻害する。 本剤はアゼルニジピンの代謝酵素 (CYP3A4)を阻害する。 本剤はアゼルニジピンの代謝酵素 (CYP3A4)を阻害する。
(ベルソムラ) [2.1参照] リバーロキサバン (イグザレルト) [2.1参照] 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) [2.1参照] 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) (ベネクレクスタ) [2.1参照] アナモレリン	れがある。 本剤との併用により、スポ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。 本剤との併用により、現が、中濃度増大を動き、大変固作用により、現態することにより、出土ががある。 本剤との併用により、アゼルニジピンの血中濃度増大するおそれがある。 本剤との併用により、水が上昇するおそれがある。 本剤との併用により、ベネ増入の併用により、、増強されがある。	本剤はスポレキサントの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。 本剤はリパーロキサバンの代謝酵素 (CYP3A4)を阻害する。 本剤はアゼルニジピンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はベネトクラクスの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。
(ベルソムラ) [2.1参照] リバーロキサバン (イグザレルト) [2.1参照] 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) [2.1参照] 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) (ベネクレクスタ) [2.1参照]	れがある。 本剤との併用により、スポレキリントの血中濃度がおるれがある。 本剤との併用により、関連を対し、カボーロー・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	本剤はスポレキサントの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。 本剤はリパーロキサバンの代謝酵素 (CYP3A4を阻害する。 本剤はアゼルニジピンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はベネトクラクスの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	ルラシドン	本剤との併用により、ルラ	
	(ラツーダ)	シドンの血中濃度が上昇	1 / 12 / - 1 - 1 4 12
	[2.1 参照]	し、作用が増強するおそれ	
	[2.1 >> ///]	がある。	9.00
	イサブコナゾニウム	本剤との併用により、イサ	木剤はイサブコナゾール
	(クレセンバ)	ブコナゾールの血中濃度が	
	[2.1 参照]	上昇し、作用が増強するお	- 1 4833113 /11 (0 - 1 - 0 - 1)
	2.1 \$ ////	それがある。	144 7 80
	フィネレノン	本剤との併用により、フィ	本剤はフィネレノンの代
	(ケレンディア)	ネレノンの血中濃度が上昇	謝酵素 (CYP3A4) を阻
	[2.1 参照]	し、作用が増強するおそれ	害する。
		がある。	
*	エプレレノン	本剤との併用により、エプ	本剤はエプレレノンの代
	(セララ)	レレノンの血中濃度が上昇	謝酵素(CYP3A4)を阻
	[2.1 参照]	し、作用が増強するおそれ	害する。
		がある。	
*	ボクロスポリン	本剤との併用により、ボク	本剤はボクロスポリンの
	(ルプキネス)	ロスポリンの血中濃度が上	代謝酵素(CYP3A4)を
	[2.1 参照]	昇し、作用が増強するおそ	阻害する。
		れがある。	
* *	マバカムテン	本剤との併用により、マバ	本剤はマバカムテンの代
	(カムザイオス)	カムテンの血中濃度が上昇	謝酵素(CYP3A4)を阻
	[2.1 参照]	し、副作用が増強され、収	害する。
		縮機能障害による心不全の	
		リスクが高まるおそれがあ	
		る。	

10.2 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			
ベネトクラクス(再発又は難					
治性の慢性リンパ性白血病	トクラクスの血中濃度が増				
(小リンパ球性リンパ腫を含	加するおそれがある。	害する。			
む)の維持投与期、急性骨髄	ベネトクラクスを減量する				
性白血病)	とともに、患者の状態を慎				
	重に観察し、副作用の発現				
	に十分注意すること。	-1			
バレメトスタット	本剤との併用により、バレ	本剤はバレメトスタット			
	メトスタットの血中濃度が				
	増加するおそれがある。 バレメトスタットを減量す	阻害する。			
	ハレメトスタットを減重9 るとともに、患者の状態を				
	慎重に観察し、副作用の発				
	現に十分注意すること。				
抗てんかん薬	フェニトインとの併用によ	フェニトインは、本剤の			
フェニトイン	り、本剤のCmaxは49%、AUC				
71-17	は69%減少した ⁷⁾ 。	誘導する。			
	130970194907210	DJ-子 9 'O'o			
	本剤との併用により、フェニ	本剤はフェニトインの代			
	トインのCmaxは1.7倍、AUC	謝 酸素 (CYP2C9) を阻			
	は1.8倍増加した7)。	害する。			
レテルモビル		レテルモビルは本剤の代			
	り、本剤のCmaxは39%、	謝酵素 (CYP2C19及び			
	AUC ₀₋₁₂ は44%減少した。	CYP2C9) を誘導すると			
		考えられる。			
	レテルモビルとの併用によ				
	り、作用が減弱するおそれ				
	がある。				
チロシンキナーゼ阻害剤	本剤との併用により、これ				
ボスチニブ、ニロチニブ、	らの薬剤の血中濃度が増加				
イブルチニブ、ラロトレク	するおそれがあるため、代	する。			
チニブ、ロルラチニブ	替薬への変更を考慮するこ				
HIVプロテアーゼ阻害薬	と。 本剤との併用により、ホス	In witro計除は田にわい			
ホスアンプレナビル	アンプレナビルの活性代謝				
***************************************	物であるアンプレナビルの				
	血中濃度が増加するおそれ				
	がある。	EMB O/C 0			
	ホスアンプレナビルとの併	In vitro試験において、			
	用により、本剤の血中濃度	アンプレナビルは本剤の			
	が増加するおそれがある。	代謝酵素(CYP3A4)を			
		阻害した ⁸⁾ 。			
非ヌクレオシド逆転写酵素阻		In vitro試験結果におい			
害薬 (NNRTI)	り、本剤の血中濃度が増加	て、これらの薬剤は本剤			
デラビルジン	するおそれがある。	の代謝酵素 (CYP3A4)			
		を阻害した ⁹ 。			
	されたの妻刻にの24日にに	マれたの帯如は七刻でい			
	これらの薬剤との併用によ				
	り、本剤の血中濃度が減少 するおそれがある。	謝酵素(CYP3A4)を誘 導するおそれがある。			
	りつわてほかのる。	(守り 340で 41/11の30。			
	本剤との併用により、これ	 In vitro試験結果におい			
	らの薬剤の血中濃度が増加				
	するおそれがある。	の代謝酵素 (CYP3A4)			
		を阻害した%。			
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	謝酵素 (CYP) を阻害す			
	するおそれがある。	る。			

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤	本剤との併用により、シク	本剤はこれらの薬剤の代
シクロスポリン、タクロリ	ロスポリンのCmaxは1.1倍	謝酵素 (CYP3A4) を阻
ムス、エベロリムス	に、AUCは1.7倍に増加し	
	た100 cm 1.7 旧で m 10	L 7.0°
	/	
	-L	
	本剤との併用により、タク	
	ロリムスのCmax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。	
5-11、五片板点带	本剤との併用により、プロ	 本剤はワルファリンの代
クマリン系抗凝血薬		
ワルファリンカリウム	トロンビン時間が1.9倍延	
[8.8 参照]	長した12)。また、ワルファ	害する。
	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。	
プロトンポンプ阻害薬	本剤との併用により、オメ	本剤はオメプラゾールの
オメプラゾール	プラゾールのC _{max} は2.2倍、	代謝酵素 (CYP2C19及び
", " , " , "	AUCは3.8倍増加した ¹³⁾ 。	CYP3A4) を阻害する。
- H.S = 1		
ミダゾラム	本剤との併用により、ミダ	本剤はミダゾラムの代謝
	ゾラム0.05mg/kg単回静脈	
	内投与時のミダゾラムの	する147。
	AUCは3.7倍に増加し、ミ	
	ダゾラム7.5mg単回経口投	
	与時 (本邦未承認) のミダ	
	ゾラムのCmaxは3.8倍に、	
	AUCは10.3倍に増加した ¹⁵⁾ 。	
HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、HMG-	In vitro試験において、
	CoA還元酵素阻害薬の血	
	中濃度が増加するおそれが	
	ある。	(CYP3A4) を阻害した ⁹⁾ 。
ジアゼパム	本剤との併用により、ジア	本剤はジアゼパムの代
) TENA	本用との併用により、シア ゼパムのAUCは増加し、血	
8 0 2 .	中濃度半減期は延長した160。	
ゾルピデム		本剤はゾルピデムの代
	ピデムのCmaxは1.2倍、AUC	
	は1.5倍増加した ¹⁷⁾ 。	CYP2C9)を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬	本剤との併用により、これ	本剤はこれらの薬剤の代
トルブタミド	らの薬剤の血中濃度が増加	謝酵素(CYP2C9)を阻
	するおそれがある。	害する。
ビンカアルカロイド系抗悪性	本剤との併用により、これ	本剤はこれらの薬剤の代
腫瘍薬	らの薬剤の血中濃度が増加	
ビンクリスチン	するおそれがある。	害する。
	,	L , - v
ビンブラスチン		
ビンプラスチン	太初との併用により メサ	
ビンプラスチン メサドン	本剤との併用により、メサ ドンのC が20.7% ALIC	
	ドンのC _{max} が30.7%、AUC	
メサドン	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。	
	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキ	
メサドン	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキ シコドンのC _{max} とAUCが	謝酵素(CYP3A4)を阻
メサドン オキシコドン	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキ シコドンのC _{max} とAUCが 増加した ¹⁸ 。	
メサドン	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキ シコドンのC _{max} とAUCが 増加した ¹⁸⁾ 。 本剤との併用により、フェ	謝酵素(CYP3A4)を阻
メサドン オキシコドン	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキ シコドンのC _{max} とAUCが 増加した ¹⁸ 。	謝酵素(CYP3A4)を阻
メサドン オキシコドン	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキ シコドンのC _{max} とAUCが 増加した ¹⁸⁾ 。 本剤との併用により、フェ	謝酵素(CYP3A4)を阻
メサドン オキシコドン フェンタニル	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキ シコドンのC _{max} とAUCが 増加した ¹⁸⁾ 。 本剤との併用により、フェ ンタニルのAUCが増加し た ¹⁹⁾ 。	謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェ	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキ シコドンのC _{max} とAUCが 増加した ¹⁸⁾ 。 本剤との併用により、フェ ンタニルのAUCが増加し た ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、これ	謝酵素(CYP3A4)を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代
メサドン オキシコドン フェンタニル	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキ シコドンのC _{max} とAUCが 増加した ¹⁸⁾ 。 本剤との併用により、フェ ンタニルのAUCが増加し た ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、これ らの薬剤のC _{max} とAUCが	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキ シコドンのC _{max} とAUCが 増加した ¹⁸)。 本剤との併用により、フェ ンタニルのAUCが増加し た ¹⁹)。 本剤との併用により、これ らの薬剤のC _{max} とAUCが 増加した ²⁰ , 2 ¹)。	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代 謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェ ナク 経口避妊薬	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキ シコドンのC _{max} とAUCが 増加した ¹⁸⁾ 。 本剤との併用により、フェ ンタニルのAUCが増加し た ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、これ らの薬剤のC _{max} とAUCが 増加した ^{20)、21} 。 ノルエチステロン・エチニル	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニ	ドンの C_{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキショドンの C_{max} とAUCが増加した ¹⁸⁾ 。 本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、これらの薬剤の C_{max} とAUCが増加した ^{20)、21)} 。 ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェ ナク 経口避妊薬	ドンの C_{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキシコドンの C_{max} とAUCが増加した ¹⁸⁾ 。 本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、これらの薬剤の C_{max} とAUCが増加した D_{max} とAUCが増加した D_{max} とAUCが増加した D_{max} とAUCが増加した D_{max} とAUCが増加した D_{max} とAUCが増加した D_{max} との併用により、本剤の D_{max} との併用により、本剤の D_{max} は14%、	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニ	ドンの C_{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキショドンの C_{max} とAUCが増加した ¹⁸⁾ 。 本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、これらの薬剤の C_{max} とAUCが増加した ^{20)、21)} 。 ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニ	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキショドンのC _{max} とAUCが増加した ¹⁸⁾ 。 本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、これらの薬剤のC _{max} とAUCが増加した ^{200、21)。} 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C _{max} は14%、AUCは46%増加した ²²⁾ 。	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニ	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキ シコドンのC _{max} とAUCが 増加した ¹⁸⁾ 。 本剤との併用により、フェ ンタニルのAUCが増加した ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、これ らの薬剤のC _{max} とAUCが 増加した ^{20)、21} 。 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C _{max} は14%、 AUCは46%増加した ²²⁾ 。 本剤との併用により、エチ	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニ	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキ シコドンのC _{max} とAUCが 増加した ¹⁸⁾ 。 本剤との併用により、フェ ンタニルのAUCが増加した ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、これ らの薬剤のC _{max} とAUCが 増加した ^{20), 21)} 。 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C _{max} は14%、 AUCは46%増加した ²²⁾ 。 本剤との併用により、エチ ニルエストラジオールの	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニ	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキ シコドンのC _{max} とAUCが 増加した ¹⁸⁾ 。 本剤との併用により、フェ ンタニルのAUCが増加した ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、これ らの薬剤のC _{max} とAUCが 増加した ^{20)、21)} 。 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C _{max} は14%、 AUCは46%増加した ²²⁾ 。 本剤との併用により、エチ ニルエストラジオールの C _{max} は36%、AUCは61%増	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニ	ドンのCmaxが30.7%、AUCが47.2%増加した。本剤との併用により、オキショドンのCmaxとAUCが増加した ¹⁸)。本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹)。本剤との併用により、これらの薬剤のCmaxとAUCが増加した ²⁰ 、21、フルエチステロン・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 ²² 。本剤との併用により、エチニルエストラジオールのCmaxは36%、AUCは46%増加した ²³ 。	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニ	ドンのCmaxが30.7%、AUCが47.2%増加した。本剤との併用により、オキショドンのCmaxとAUCが増加した ¹⁸)。本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹)。本剤との併用により、これらの薬剤のCmaxとAUCが増加した ²⁰ 、20、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 ²² 。本剤との併用により、エチニルエストラジオールのCmaxは36%、AUCは61%増加し、フルエチステロンのCmaxは36%、AUCは61%増加し、フルエチステロンのCmaxは15%、AUCは53%増	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニ	ドンのCmaxが30.7%、AUCが47.2%増加した。本剤との併用により、オキショドンのCmaxとAUCが増加した ¹⁸)。本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹)。本剤との併用により、これらの薬剤のCmaxとAUCが増加した ²⁰ 、21、フルエチステロン・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 ²² 。本剤との併用により、エチニルエストラジオールのCmaxは36%、AUCは46%増加した ²³ 。	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニ	ドンのCmaxが30.7%、AUCが47.2%増加した。本剤との併用により、オキショドンのCmaxとAUCが増加した ¹⁸)。本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹)。本剤との併用により、これらの薬剤のCmaxとAUCが増加した ²⁰ 、20、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 ²² 。本剤との併用により、エチニルエストラジオールのCmaxは36%、AUCは61%増加し、フルエチステロンのCmaxは36%、AUCは61%増加し、フルエチステロンのCmaxは15%、AUCは53%増	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ドンのCmaxが30.7%、AUCが47.2%増加した。 本剤との併用により、オキシコドンのCmaxとAUCが増加した ¹⁸)。 本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹)。 本剤との併用により、これらの薬剤のCmaxとAUCが増加した ²⁰ .21。 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 ²² 。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールのCmaxは36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのCmaxは36%、AUCは53%増加し、ノルエチステロンのCmaxは15%、AUCは53%増加した ²²)。	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ドンのCmaxが30.7%、AUCが47.2%増加した。 本剤との併用により、オキシコドンのCmaxとAUCが増加した ¹⁸⁾ 。 本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、これらの薬剤のCmaxとAUCが増加した ²⁰⁾ 。 フルエチステロン・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 ²²⁾ 。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールのCmaxは16%増加し、ノルエチステロンのCmaxは36%、AUCは51%増加し、ノルエチステロンのCmaxは36%、AUCは53%増加し、ノルエチステロンのCmaxは150%、AUCは53%増加し、フルエチステロンのCmaxは150%、AUCは53%増加した ²²⁾ 。 本剤との併用により、リオ	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ドンのCmaxが30.7%、AUCが47.2%増加した。本剤との併用により、オキショドンのCmaxとAUCが増加した間から、本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ^{19)。} 本剤との併用により、これらの薬剤のCmaxとAUCが増加した ^{20)。21)。} 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 ^{21)。} 本剤との併用により、エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のCmaxは36%、AUCは518増加し、フルエチステロンのCmaxは15%、AUCは53%増加した ^{22)。} 本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤と	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ドンのCmaxが30.7%、AUCが47.2%増加した。本剤との併用により、オキショドンのCmaxとAUCが増加した ¹⁸ の併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹ の。本剤との併用により、これらの薬剤のCmaxとAUCが増加した ²⁰ 、20、20、20、20、20、20、20、20、20、20、20、20、20、	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ドンのCmaxが30.7%、AUCが47.2%増加した。本剤との併用により、オキシコドンのCmaxとAUCが増加した ¹⁸ 。本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹ 。本剤との併用により、これらの薬剤のCmaxとAUCが増加した ²⁰ .21。 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 ²² 。本剤との併用により、エチニルエストラジオールのCmaxは15%、AUCは618増加し、ノルエチステロン・エチニルエストラジオールのCmaxは15%、AUCは618増加し、ノルエチステロン・カールのCmaxは15%、AUCは53%増加した ²² 。本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度が上剤との併用により、リオシグアトの血中濃度が上剤を引きるおそれがある。本別との併用が必要な場合は、患者の状態に注意し、必要に	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキショドンのC _{max} とAUCが増加した ¹⁸ 。 本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹ 。 本剤との併用により、これらの薬剤のC _{max} とAUCが増加した ²⁹ 。 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C _{max} は14%、AUCは46%増加した ²² 。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のC _{max} は16%、AUCは46%増加した ²² 。 本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度が増加した ²² 。 本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度が増加した ²² 。 本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度が刺りた。 が関いた ²² 。 本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度が刺りた。 は36%、AUCは53%増加した ²² 。 本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度が刺りた。 は36%、AUCは53%増加した ²³ 。	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニ ルエストラジオール : リオシグアト	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキショドンのC _{max} とAUCが増加した ¹⁸ 。 本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹ 。 本剤との併用により、これらの薬剤のC _{max} とAUCが増加した ²⁰ 。 フルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、エチニルエストラジオールとの併用により、エクエンストラジオールとの併用により、本剤との併用により、エチニルエストラジオールのC _{max} は36%、AUCは46%増加し、ノルエチステロンのC _{max} は15%、AUCは53%増加し、ノルエチステロンのC _{max} は15%、AUCは53%増加し、フルエチステロンのC _{max} は15%、AUCは53%増加し、フルエチステロンのC _{max} は15%、AUCは53%増加し、フルエチステロンのでは15%、AUCは53%増加した ²² 。	謝酵素(CYP3A4)を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素(CYP2C19)を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニ ルエストラジオール セイヨウオトギリソウ (St.	ドンのCmaxが30.7%、AUCが47.2%増加した。本剤との併用により、オキショドンのCmaxとAUCが増加した間から、本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ^{19)。} 本剤との併用により、これらの薬剤のCmaxとAUCが増加した ^{20)。21)。} 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 ^{22)。} 本剤との併用により、エチニルエストラジオールとの併用により、エチニルエストラジオールのCmaxは36%、AUCは518増加し、ノルエチステロン・エチニルコンストラジオールのCmaxは15%、AUCは53%増加した ^{22)。} 本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤との併用が必要な場合は、必要によきが表れがある。本剤との併用が必要な場合に、必要にを考慮すること。セイヨウオトギリソウとの	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニ ルエストラジオール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョー	ドンのCmaxが30.7%、AUCが47.2%増加した。本剤との併用により、オキショドンのCmaxとAUCが増加した ¹⁸ の。本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹ の。本剤との併用により、これらの薬剤のCmaxとAUCが増加した ²⁰ 。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、本剤との併用により、本剤のCmaxは14%、AUCは46%増加した ²² 。・本剤との併用により、エチニルエストラジオールのCmaxは36%、AUCは661%増加し、フルエチステロン・エチニルエストラジオールのCmaxは15%、AUCは61%増加した ²² 。・本剤との併用により、エチコルエストラジオールのCmaxは15%、AUCは61%増加した ²² ・・本剤との併用により、リオシグアトの加生決を対した ²² ・・本剤との併用が必要な場合は、必要により、本剤との併用が必要な場合は、必要により、本剤のAUCは行用が必要な場合は、必要により、本剤のAUCは行用により、本剤のAUC	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はリオシグアトの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニ ルエストラジオール セイヨウオトギリソウ (St.	ドンのCmaxが30.7%、AUCが47.2%増加した。本剤との併用により、オキショドンのCmaxとAUCが増加した ¹⁸)。本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹)。本剤との併用により、これらの薬剤のCmaxとAUCが増加した ²⁰)。 本剤との併用により、これらの薬剤のCmaxとAUCが増加した ²⁰ , これらの薬剤のCmaxとAUCが増加した ²⁰ , これらの薬剤のCmaxとAUCが増加した ²⁰ , 本剤との併用により、本剤のCmaxはは4%、AUCは46%増加した ²² 。本剤との併用により、エチェルエストラジオールとの併用により、エチェルエストラジオールとの任業は36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのCmaxは15%、AUCは61%増加した ²²)。本剤との併用により、リカシグアトの血中濃度が割した ²² 。本剤との併用により、リカシヴァトの血中濃度が割した ²² 。本剤との併用により、サラるおそれがある。本は、要に応じまりが減少した ²³ 。本剤のAUCは59%減少した ²³ 。本剤のAUCは59%減少した ²³ 。本剤のAUCは59%減少した ²³ 。本剤	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はリオシグアトの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニ ルエストラジオール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョー	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキショドンのC _{max} とAUCが増加した ¹⁸ 。 本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹ 。 本剤との併用により、これらの薬剤のC _{max} とAUCが増加した ²⁰ 。 フルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のC _{max} は14%、AUCは46%増加した ²² 。 本剤との併用により、エチールエストラジオールとの併用により、本剤のC _{max} は16%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのC _{max} は36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのC _{max} は15%、AUCは53%増加し、ノルエチステロンのC _{max} は15%、AUCは53%増加し、ノルエチステロンのでMaxと ²² 。 本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度がある。本は、要にの併用が必要注意し、要はでは15%、内のは15%、内のは15%、対象を対象に対象を対象に対象を対象に対象を対象が対象に対象が対象を対象が対象が対象が対象が対象が対象が対象が対象が対象が対象が対象が対象が対象が対	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はリオシグアトの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニ ルエストラジオール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョー	ドンのCmaxが30.7%、AUCが47.2%増加した。 本剤との併用により、オキシコドンのCmaxとAUCが増加した間。 本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した間。 本剤との併用により、これらの薬剤のCmaxとAUCが増加したでの。 本剤との併用により、これらの薬剤のCmaxとAUCが増加したでの、これらの薬剤のCmaxとAUCが増加したが増加したが増加したが、本剤のCmaxは14%、AUCは46%増加したこの、本剤との併用により、エチールとののでので、AUCは46%増加したこのでので、AUCは46%増加したこのでので、AUCは46%増加したこのでので、AUCは46%増加したこのでので、AUCは46%増加したこのでので、AUCは46%増加したこのでので、AUCは46%増加したこのでので、AUCは46%増加したこので、AUCは53%増加したこのが、AUCは53%増加したこのが、AUCは53%増加したこのが、AUCは53%増加したこので、AUCは53%増加したこので、AUCは53%増加したこので、AUCは53%増加したこのが、AUCは53%増加したこのが、AUCは53%増加したこので、AUCは53%が、AUCは53%増加したこので、AUCは53%は少りである。本剤といるでは、AUCは59%減少したこのないないないないないないないないないないないないないないないないないないない	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はリオシグアトの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
メサドン オキシコドン フェンタニル イブプロフェン、ジクロフェナク 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニ ルエストラジオール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョー	ドンのC _{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 本剤との併用により、オキショドンのC _{max} とAUCが増加した ¹⁸ 。 本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁹ 。 本剤との併用により、これらの薬剤のC _{max} とAUCが増加した ²⁰ 。 フルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のC _{max} は14%、AUCは46%増加した ²² 。 本剤との併用により、エチールエストラジオールとの併用により、本剤のC _{max} は16%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのC _{max} は36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのC _{max} は15%、AUCは53%増加し、ノルエチステロンのC _{max} は15%、AUCは53%増加し、ノルエチステロンのでMaxと ²² 。 本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度がある。本は、要にの併用が必要注意し、要はでは15%、内のは15%、内のは15%、対象を対象に対象を対象に対象を対象に対象を対象が対象に対象が対象を対象が対象が対象が対象が対象が対象が対象が対象が対象が対象が対象が対象が対象が対	謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 本剤はリオシグアトの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。

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 参昭]

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
心臓障害		動悸、心嚢液貯留		肺水腫、脚ブロッ ク
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 機能低下症
眼障害	羞明 ⁶⁾ 、霧視 ⁶⁾ 、 視覚障害 ⁶⁾	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、 眼驗浮腫、流淚増加、 組瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜 腫、光視症、網膜治血血 膜毛細血管瘤、網膜 裂孔、網膜血管炎、 黃視症		眼瞼炎、視神経 炎、強膜炎、角 腹混濁、視神経 萎縮

	5%以上	1 . F 0/ 士 3 共	1 0/ 十3共3)	海中で田
	悪心、嘔吐	1~5%未満 腹部膨満、口唇のひ び割れ、便秘、下痢、 消化不良、胃潰瘍、	1 %未満 4)	頻度不明 腹痛、胃腸炎、 十二指腸炎、歯 肉炎、舌炎、膵
胃腸障害		痔核、イレウス、口 唇乾燥、口唇粘膜脱 落、口唇炎、逆流性 食道炎、口内炎		炎、舌浮腫、腹 膜炎
全身障害及び投 与局所様態		無力症、胸痛、胸部 圧迫感、異常感、倦 怠感、末梢性浮腫、 発熱、口渇		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				胆嚢炎、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	認知不能症、健忘、 浮動性めまい、味覚 異常、感覚減退、傾 眠、会話障害、振戦、 視野欠損		錯感覚、失調、 脳浮腫、筋緊張 亢進、眼振、失 神、注視痙攣、 錐体外路症候群
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		
皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、 結節性紅斑、発疹、 毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、 そう痒症、丘疹、皮膚落屑	蕁麻疹	顔面浮腫、疣状脱丘疹状皮疹、皮膚 素疹状丸乳脱斑、紫斑膜 膚炎薬疹溶腫マトポリア 血エリティ ス、偽性ポルフィ リン症
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	ALT増加、 AST増加、 ALP増加、 γ-GTP増加	血中ビリルビン増加、 血中カルシウム増加、 血中クレアチニン増 加、LDH増加、血・ カリウム減少、血中 カリウム増加、血圧 低下、血圧上昇、フィ ブリンDダイマー増 加、血清FDP増加、 膵アミラーゼ増加、 好酸球増加、血小板	BUN增加	
		数減少		

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 $4.5\mu g/mL$ 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 $4.5\mu g/mL$ 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²⁴⁾。

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 25 。

投与量	C _{max}	T _{max}	AUC	t _{1/2}
(mg)	$(\mu g/mL)$	(h)	$(\mu g \cdot h/mL)$	(h)
100	0.39 (54)	1.2 (33)	1.82 (101)	4.8 (42)
200	0.91 (41)	1.6 (44)	5.12 (70)	6.1 (41)
300	1.80 (8)	1.3 (23)	11.58 (41)	6.8 (31)
400	2.88 (26)	2.0 (0)	31.01 (62)	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²⁶。

投与7日目の薬物動態パラメータ

CYP2C19	例数	Cmax	AUC _T	T_{max}	t1/2
遺伝子型	17月安义	$(\mu g/mL)$	$(\mu g \cdot h/mL)$	(h)	(h)
EM	5	2.15 (30)	12.02 (45)	1.4 (39)	6.1 (15)
HEM	5	3.36 (24)	20.01 (37)	1.6 (68)	6.1 (14)
PM	10	6.87 (14)	65.05 (17)	1.6 (47)	9.0 (12)

平均値 (%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 $8\,mg/kgを1日2回(負荷投与:初日に1回<math>9\,mg/kgを1$ 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 $9\,mg/kgを1日2回7日間反復経口投与したときの最終投与後の<math>C_{max}$ 及びAU C_{τ} の幾何平均値(CV%)はそれぞれ7.22(59) μ g/mL及び45.8(90) μ g·h/mLであった 27 。[7.2参照]

CYP2C19	例数	C _{max}	AUCτ	T _{max}
遺伝子型	17リ女人	$(\mu g/mL)^{a)}$	(μg·h/mL) ^{a)}	(h)b)
EM	6	5.49 (70)	31.2 (102)	1.5 (0.95-3.8)
HEM	10	7.66 (49)	49.3 (79)	1.1 (0.92-2.2)
PM	2	12.3 (8)	99.1 (24)	1.0 (0.95-1.1)
全例	18	7.22 (59)	45.8 (90)	1.0 (0.92-3.8)

a:幾何平均值(CV%)

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\text{LicyP2C19*1/*17}
HEM: CYP2C19*1/*2\text{LicyP2C19*1/*3}

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

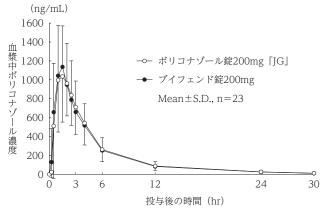
16.1.3 生物学的同等性試験

ボリコナゾール錠200mg [JG] とブイフェンド錠200mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠(ボリコナゾールとして200mg)健康成人男性(肝代謝酵素CYP2C19の活性が低い被験者(PM: Poor Metabolizer)を除く)に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max}) について統計解析を行い、生物学的同等性を検証した。

AUCについては対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog (0.92) ~log (1.10) であり、判定基準log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であった。また、 C_{max} については対数値の平均値の差は log (0.97) であり、判定基準log (0.90) ~log (1.11) の範囲にあり、かつ、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン

b:中央値(範囲)

(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 別紙1)」に従った溶出試験で溶出挙動が類似していたことから、生物学的に同等であると判定された²⁸⁾。



薬物動態パラメータ

5K10/30/08/1/ /				
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₃₀ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ボリコナゾール 錠200mg「JG」	5569.10±1977.07	1306.09±478.94	1.7±1.0	6.3±0.9
ブイフェンド錠 200mg	5518.60±1855.88	1327.28±391.05	1.5±0.9	6.1±1.2

(Mean±S.D., n=23)

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}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男性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Ⅲ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^{29)・30)}。

16.2.2 食事の影響

健康成人男性 (37例) において、高脂肪食 (約1000kcal) を取った直後にボリコナゾール200mgを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、定常状態における C_{max} 及び AUC_{τ} は空腹時投与と比較し、それぞれ34%及び24%低下した。 T_{max} は食事により1.4時間遅延した 31 (外国人データ)。

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²⁹ (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 $1 \sim 10$ 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 $0.22 \sim 1.0$ (中央値 0.46)であった 32 (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 33 。

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 33 , 34 。[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³³⁾。

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 35 (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 $1 \odot 3 \,\text{mg/kg}$ を $1 \odot 2 \odot ($ 負荷投与 $1 \odot 6 \,\text{mg/kg}$ を $1 \odot 2 \odot$ 7 \cup 8 \cup 7 \cup 7 \cup 8 \cup 8 \cup 7 \cup 8 \cup 8 \cup 8 \cup 8 \cup 8 \cup 8 \cup 9 \cup

(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 37 (外国人データ)。

16.8 その他

〈ボリコナゾール錠50mg「JG」〉

ボリコナゾール錠50mg「JG」は、「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(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 別紙2)」に基づき、ボリコナゾール錠200mg [JG] を標準製剤とした溶出試験の結果、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた38。

〈ボリコナゾール錠100mg「JG」〉

ボリコナゾール錠100mg「JG」は、「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(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 別紙2)」に基づき、ボリコナゾール錠200mg「JG」を標準製剤とした溶出試験の結果、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた³⁹。

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 2.5μ g/mL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 6 mg/kgを 1 日 2 回、その後は維持用量として 4 mg/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 3 mg/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 6 mg/kgを 1 日 2 回、その後は維持用量として 3 mg/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、 2.5μ g/mL以上のときは150mgを 1 日 2 回経口投与した。

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。

菌種	疾患名	有効例/症例
	カンジダ血症	1/2
	食道カンジダ症	5/5
カンジダ属	カンジダ腹膜炎	4/4
	気管支・肺カンジダ症	1/1
	小計	11/12 (91.7%)
	侵襲性肺アスペルギルス症	10/16
77 00 11 V 11 7 E	慢性壊死性肺アスペルギルス症	3/5
アスペルギルス属	肺アスペルギローマ	14/18
	小計	27/39 (69.2%)
	クリプトコックス髄膜炎	1/1
クリプトコックス属	肺クリプトコックス症	7/7
	小計	8/8 (100%)
フサリウム属	全身性フサリウム・ソラニ感染症	0/1
フリソンム属	小計	0/1
	合計	46/60 (76.7%)

副作用発現率は、総症例100例中78例 (78.0%) であった。主な 副作用は、羞明 (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%)、 酵素異常 (7.0%)、肝障害 (6.0%)、幻覚 (6.0%)、霧視 (5.0%) 等であった^{40),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6 mg/kgを12時間ごとに、以降は4 mg/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3 mg/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3 mg/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回までの減量を可能とした。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。

菌種	菌種 疾患名	
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	77/144
ノスペルイルス周	小計	77/144 (53.5%)
	合計	77/144 (53.5%)

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 $^{42).4$ 3)。

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6 mg/kgを12時間ごとに投与し、その後は維持用量として4 mg/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3 mg/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。

菌種	疾患名	有効例/症例
	カンジダ血症	11/21
カンジダ属	食道カンジダ症	23/38
	小計	34/59 (57.6%)
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	40/86
f 人ペルヤル A 偶	小計	40/86 (46.5%)
	クリプトコックス髄膜炎	1/4
クリプトコックス属	クリプトコックス血症とクリプト	1/2
クリノトコック人隅	コックス髄膜炎の併発	
	小計	2/6 (33.3%)
	フサリウム血症	1/2
	フサリウム副鼻腔炎	1/1
	フサリウム眼内炎	2/4
フサリウム属	肺フサリウム症とフサリウム皮下感	0 / 1
	染症の併発	
	その他のフサリウム症	1/3
	小計	5/11 (45.5%)
	スケドスポリウム脳感染症	0/3
	肺スケドスポリウム症	1/2
	スケドスポリウム皮下感染症	2/2
a / 18 a 18 H ± 1 =	スケドスポリウム脳感染症とスケド	0/1
スケドスポリウム属	スポリウム皮下感染症の併発	
	スケドスポリウム血症	0/1
	その他のスケドスポリウム症	0 / 1
	小計	3/10 (30.0%)
	合計	84/172 (48.8%)

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 $^{44).45}$)。

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 $6 \, \text{mg/kg}$ を、以後は維持用量として $3 \, \text{mg/kg}$ をそれぞれ $12 \, \text{時間}$ ごとに静脈内投与した。また、維持用量は $4 \, \text{mg/kg}$ を $12 \, \text{時$

間ごとまで増量できることとした。最高注入速度は3mg/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。

	菌種	疾患名	有効例/症例	
	PH 120		11111111111111	
	カンジダ属	カンジダ血症	162/248	
カンフタ店	小計	162/248 (65.3%)		
		合計	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 46 。

〈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。

予防成功率의		群間差 [95% 信頼区間]b)	
ボリコナゾール群	イトラコナゾール群	研則左 [93% 信粮区间] ⁹⁷	
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^{47)、48)}。

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ボリコナゾールを投与した。45例に負荷投与として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4mg/kgを静脈内投与した。経口投与に切り替え後は、負荷投与として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(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。主な副作用は、 肝毒性 (8.9%)、幻覚 (6.7%) 及び頭痛 (6.7%) であった^{47).49)}。

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⁵⁰⁾。

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⁵¹⁾。
- **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⁵¹⁾。

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⁵²⁾⁻⁶¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:ボリコナゾール(Voriconazole) 化学名:(2R,3S)-2-(2,4-Difluorophenyl)-3-

 $(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(l\textit{H}-1\,,2\,,4-triazol-1-yl) \\ butan-2-ol$

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。 $1 \mod L$ 塩酸試液に溶ける。

旋光度 [α] $^{25}_{365}$: -374~-404° (脱水物に換算したもの

50mg、メタノール、25mL、100mm)

構造式:

22. 包装

〈ボリコナゾール錠50mg「JG」〉

50錠 [10錠 (PTP) × 5]

〈ボリコナゾール錠100mg「JG」〉

50錠 [10錠 (PTP) × 5]

〈ボリコナゾール錠200mg「JG」〉

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/静注用: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/静注用: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/静注用: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/静注用: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/静注用: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/静注用: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/ 静注用: 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/ 静注用: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.6.5.15)
- 10) Romero, A.J. 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/静注用: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/静注用: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/静注用:2005年4月11日承認、申請資料概要 2.6.5.15)
- 15) Saari, T.I. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2006; 79: 362-370
- 16) Saari, T.I. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 2007; 63 (10): 941-949
- 17) Saari, T.I. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2007; 63 (1): 116-120
- 18) Hagelberg, N.M. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009; 65 (3): 263-271
- Saari, T.I. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 2008; 64
 : 25-30
- 20) Hynninen, V.V. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 2006; 50 (6): 1967–1972
- 21) Hynninen, V.V. et al.: Fundam. Clin. Pharmacol. 2007; 21 (6): 651-656
- 22) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店 2021; C5436-C5443
- 23) Rengelshausen, J. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2005; 78 (1): 25-33
- 24) Hamandi, B. et al.: Am. J. Transplant. 2018; 18 (1): 113-124
- 25) 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/静注用: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.7.6 (2))
- 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/静注用: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.7.6(2))
- 27) 小児患者における薬物動態(ブイフェンド錠/静注用/ドライシロップ:2014年9月26日承認、申請資料概要2.7.2.3、2.7.2.5)
- 28) 生物学的同等性試験(錠200mg)
- 29) 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/静注用:2005年4月11日承認、申請資料概要2.7.2.3(4))
- 30) 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/静注用:2005年4月11日承認、申請資料概要2.7.2.3 (4))
- 31) 薬物動態におよぼす食事の影響 (ブイフェンド錠/静注 用:2005年4月11日承認、申請資料概要2.7.6 (2))
- 32) Lutsar, I. et al.: Clin. Infect. Dis. 2003; 37 (5): 728-732
- 33) Roffey, S.J. et al.: Drug Metab. Dispos. 2003; 31 (6): 731-741
- 34) Hyland, R. et al.: Drug Metab. Dispos. 2003; 31 (5): 540-547
- 35) 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/静注用:2005年4月11日承認、申請資料概 要2.7.6(2))
- 36) 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/静注用:2005年4月11 日承認、申請資料概要2.7.6(2))
- 37) 腎機能低下者における薬物動態 (ブイフェンド錠/静注 用:2005年4月11日承認、申請資料概要 2.5.3 (7))
- 38) 生物学的同等性試験(錠50mg)
- 39) 生物学的同等性試験(錠100mg)
- 40) 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/静注用:2005年4月11日承認、申請資 料概要2.7.6(2))
- 41) 深在性真菌症に対する国内第Ⅲ相試験(ブイフェンド錠/ 静注用:2005年4月11日承認、審査報告書)

- 42) Herbrecht, R. et al.: N. Engl. J. Med. 2002; 347 (6): 408-415
- 43) 外国第Ⅲ相試験(150-307/602試験)(ブイフェンド錠/静 注用:2005年4月11日承認、申請資料概要2.7.6(2))
- 44) Perfect, J.R. et al.: Clin. Infect. Dis. 2003; 36 (9): 1122-1131
- 45) 外国第Ⅲ相試験(150-309/604試験)(ブイフェンド錠/静注用:2005年4月11日承認、申請資料概要2.7.6(2))
- 46) 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/静注用:2005年4月 11日承認、申請資料概要 2.7.6 (2))
- 47) 造血幹細胞移植患者を対象とした予防試験で発現した副作用(海外第Ⅲ相試験)(ブイフェンド錠/静注用/ドライシロップ:2015年8月24日承認、申請資料概要2.7.6.2、2.7.6.3)
- 48) 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/静注用/ドライシロップ:2015年8月24日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 49) 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/静注 用/ドライシロップ:2015年8月24日承認、申請資料概要2.7.6.3)
- 50) 真菌及びラット肝細胞のステロール合成に及ぼす影響(海 外*in vitro*試験)(ブイフェンド錠/静注用:2005年4月11 日承認、申請資料概要 2.6.2.2 (1))
- 51) in vitroにおける抗真菌活性(海外in vitro試験)(ブイフェンド錠/静注用:2005年4月11日承認、申請資料概要 2.6.2.2 (1))
- 52) 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/ 静注用:2005年4月11日承認、申請資料概要 2.6.2.2 (2))
- 53) 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/ 静注用: 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/静 注用:2005年4月11日承認、申請資料概要 2.6.2.2 (2))
- 55) 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/静注用: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.6.2.2 (2))
- 56) 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/静注用: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.6.2.2 (2))
- 57) 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/静注用:2005年4月11日承認、申請資 料概要 2.6.2.2 (2))
- 58) 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/静注用: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/ 静注用: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/ 静注用: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.6.2.2 (2))
- 61) 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/ 静注用: 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

日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室 〒108-0014 東京都港区芝五丁目33番11号 TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



000949000-017