ブイフェンド錠 50 mg
ブイフェンド錠 200 mg
ブイフェンド 200 mg 静注用
ブイフェンドドライシロップ 2800 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

当該内容については，2.5.1項参照。

1. 外国における承認および申請状況

[redacted]，オーストラリアおよび欧州において，同種造血幹細胞移植（HSCT）患者に対するボリコナゾールの予防適応に関する承認申請が行われ（[redacted]およびオーストラリア：2012 年 1 月承認申請，欧州：2013 年 6 月承認申請），オーストラリアでは 2013 年 1 月に，欧州では 2014 年 6 月に承認が得られた。[redacted]

オーストラリアおよび欧州の効能・効果および用法・用量を Table 1 および Table 2 に示す。

Table 1.　　オーストラリアおよび欧州の予防適応の効能・効果

オーストラリア	欧州
ボリコナゾールは以下の真菌感染症の治療を適応とする。 侵襲性アスペルギルス症 食道および全身性カンジダ感染症（肝脾カンジダ症，播種性カンジダ症，カンジダ血症）を含む重症カンジダ感染症（C. krusei を含む） スケドスポリウム属およびフサリウム属による重症真菌感染症 他剤が無効または忍容性が不良である患者におけるその他の重症真菌感染症 * 侵襲性真菌症を発症するリスクの高い患者における予防。本適応は，造血幹細胞移植を受けた患者を対象とした試験に基づいている。 （下線部：予防適応部分）	ボリコナゾールは広域の抗真菌スペクトルを有するトリアゾール系抗真菌薬であり，成人および 2 歳以上の小児に対して下記の適応を有する。 侵襲性アスペルギルス症 非好中球減少患者におけるカンジダ症 フルコナゾール耐性の重症侵襲性カンジダ症（C. krusei 含む） Scedosporium spp および Fusarium spp に起因する重症真菌感染症 本剤は主に進行性および生命を脅かす可能性のある感染症患者に投与する。 高リスクの同種造血幹細胞移植患者における侵襲性真菌感染症の予防 （下線部：予防適応部分）

Table 2. オーストラリアおよび欧州の用法・用量

オーストラリア

成人への投与

1 日目に定常状態に近い血漿中濃度を得るために，ブイフェンド 200 mg 静注用または経口製剤の所定の負荷投与法に従って投与を開始すること。経口投与時のバイオアベイラビリティが高いため（96%，薬物動態参照），臨床上必要とされる場合に静脈内投与と経口投与を適宜切り替えることができる。

静脈内投与は，食道カンジダ症の治療には推奨されない。食道カンジダ症に対する推奨用量を以下の表に示す。

食道カンジダ症に対する推奨用量

	静脈内投与	経口錠剤または懸濁剤	
		体重40 kg 以上	体重40 kg 未満
負荷用量（投与開始 24 時間）	推奨されない	400 mg または 10 mL を 12 時間ごと（投与開始 24 時間）	200 mg または 5 mL を 12 時間ごと（投与開始 24 時間）
維持用量（投与開始 24 時間以降）	推奨されない	200 mg または 5 mL を 1 日 2 回	100 mg または 2.5 mL を 1 日 2 回

その他の適応症に対する推奨用量を以下の表に示す。

食道カンジダ症以外の適応症に対する推奨用量

	静脈内投与	経口錠剤または懸濁剤	
		体重40 kg 以上	体重40 kg 未満
負荷用量（投与開始 24 時間）	6 mg/kg を 12 時間ごと（投与開始 24 時間）	400 mg または 10 mL を 12 時間ごと（投与開始 24 時間）	200 mg または 5 mL を 12 時間ごと（投与開始 24 時間）
維持用量（投与開始 24 時間以降） 重篤なカンジダ感染症 侵襲性アスペルギルス症，スケドスポリウム属およびフサリウム属による感染症，その他の重篤な真菌感染症	3 mg/kg を 12 時間ごと 4 mg/kg を 12 時間ごと	200 mg または 5 mL を 1 日 2 回 200 mg または 5 mL を 1 日 2 回	100 mg または 2.5 mL を 1 日 2 回 100 mg または 2.5 mL を 1 日 2 回

欧州

治療

成人

1 日目に定常状態に近い血漿中濃度を得るには，ブイフェンド静注用または経口製剤の所定の負荷投与法により投与を開始する。経口投与時のバイオアベイラビリティが高いため（96%），臨床上必要とされるときに，静脈内投与と経口投与を適宜切り替えることができる。

推奨用量に関する詳細を以下の表に示す。

		経口投与	
	静脈内投与	**体重 40 kg 以上の患者***	**体重 40 kg 未満の患者***
負荷用量（投与開始 24 時間）	6 mg/kg を 12 時間ごと	400 mg を 12 時間ごと	200 mg を 12 時間ごと
維持用量（投与開始 24 時間以降）	4 mg/kg 1 日 2 回	200 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回

* 15 歳以上の患者にも適用される。

投与期間

投与期間は，患者の臨床効果および真菌学的効果に応じて可能な限り短くすること。180 日間（6 ヵ月間）を超える長期投与については，ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価すること。

小児（2 歳～12 歳未満）および体重が軽い若年青少年（12 歳～14 歳で体重 50 kg 未満）

この条件に該当する若年青少年は，ボリコナゾールの薬物動態が成人よりも小児に近いため，小児と同様に投与すること。

推奨用量を以下に示す。

	静脈内投与	**経口投与**
負荷用量（投与開始 24 時間）	9 mg/kg を 12 時間ごと	推奨されない
維持用量（投与開始 24 時間以降）	8 mg/kg 1 日 2 回	9 mg/kg 1 日 2 回（最大 350 mg 1 日 2 回）

注：2 歳～12 歳未満の小児免疫不全患者 112 例および 12 歳～17 歳未満の青少年免疫不全患者 26 例を対象としたポピュレーション薬物動態解析に基づく。

投与は静脈内投与から開始して，著しい臨床的改善がみられた場合にのみ経口投与を検討することが推奨される。8 mg/kg を静脈内投与したときのボリコナゾール曝露量は，9 mg/kg を経口投与したときの約 2 倍に相当することに留意すること。

Table 2. オーストラリアおよび欧州の用法・用量

オーストラリア

侵襲性真菌症の予防に推奨される用量

	静脈内投与	経口錠剤または懸濁剤	
		体重40 kg 以上	体重40 kg 未満
負荷用量（投与開始24 時間）	6 mg/kg を12 時間ごと（投与開始24 時間）		
維持用量（投与開始24 時間以降）	4 mg/kg を12 時間ごと	200 mg または 5 mL を12 時間ごと	100 mg または 2.5 mL を12 時間ごと

（投与量調整に関する記述は割愛した）
（下線部：予防適応部分）

欧州

上記の小児に対する経口投与の推奨事項は，ボリコナゾールを経口懸濁液用粉末として投与した試験に基づいて決定されたものである。経口懸濁液用粉末と錠剤との生物学的同等性は小児集団においては評価されていない。小児患者の胃腸通過時間は短いという仮定を考慮すると，小児患者における錠剤の吸収は成人患者と異なる可能性がある。したがって，2 歳～12 歳未満の小児には経口懸濁液を投与することが推奨される。

その他すべての青少年（12～14 歳で体重 50 kg 以上，15～17 歳は体重を問わない）
成人と同様に投与すること。

肝機能不全または腎機能不全を有する 2 歳～12 歳未満の小児患者への投与は検討されていない。

成人および小児における予防
予防投与は移植当日に開始し，投与期間は最長 100 日間とする。投与期間は，侵襲性真菌感染症の危険因子（好中球減少症または免疫抑制）の有無に応じて可能な限り短くすること。免疫抑制状態または移植片対宿主病が持続する場合に限り，移植後 180 日間を上限に投与期間を延長することができる。

用量
予防のための推奨用量は各年齢集団の治療時と同じである。前出の推奨用量の表を参照すること。

予防期間
180 日間を超える期間にわたって投与したときのボリコナゾールの安全性および有効性は，臨床試験で十分に検討されていない。

180 日間（6 ヵ月間）を超えるボリコナゾールによる予防については，ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価すること。

（下線部：予防適応部分）

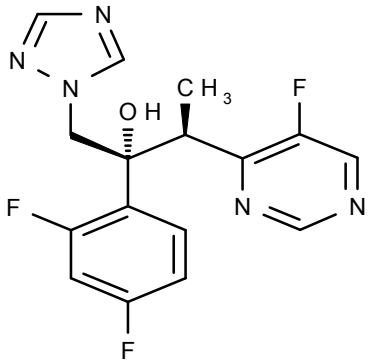
Product Information

VFEND® Tablets, IV Powder for Injection and Powder for Oral Suspension

NAME OF THE MEDICINE

Voriconazole

The structural formula is:



CAS number 137234-62-9

Voriconazole is designated chemically as (2R, 3S)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(5-fluoro-4-pyrimidinyl)-1-(1*H* -1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol with an empirical formula of $C_{16}H_{14}F_3N_5O$ and a molecular weight of 349.3.

DESCRIPTION

Voriconazole, a broad-spectrum, triazole antifungal agent, is available as film-coated tablets for oral administration, a powder for oral suspension and as a lyophilised powder for solution for intravenous infusion.

Voriconazole drug substance is a white to off white powder. Its aqueous solubility is very low at 0.7 mg/mL at 25ºC.

Film-coated Tablets

VFEND Tablets contain 50 mg or 200 mg of voriconazole and the following inactive ingredients: lactose, pregelatinised maize starch, croscarmellose sodium, povidone, magnesium stearate and a coating containing hypromellose, titanium dioxide, lactose and glycerol triacetate.

Powder for Injection

VFEND IV is a white lyophilised powder containing nominally 200 mg voriconazole in a 30 mL Type I clear glass vial. VFEND IV is intended for administration by intravenous infusion. It is a single dose, unpreserved product.

The lyophilised powder contents of the VFEND 200 mg vials are intended for reconstitution with 19 mL Water for Injections to produce a solution containing 10 mg/mL voriconazole and 160 mg/mL of sulfobutyl betadex sodium (SBECD). The resulting solution is further diluted prior to administration as an intravenous infusion (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Powder for Oral Suspension

VFEND Powder for Oral Suspension is a white to off-white powder for oral suspension providing a white to off-white, orange flavoured suspension when reconstituted. Each bottle contains 45 g of powder for oral suspension. Following reconstitution, the volume of suspension is 75 mL, providing a usable volume of 70 mL of suspension at a voriconazole concentration of 40 mg/mL. The suspension contains the following inactive ingredients: sucrose, colloidal anhydrous silica, titanium dioxide, xanthan gum, sodium citrate, sodium benzoate, anhydrous citric acid, natural orange flavour.

PHARMACOLOGY

Pharmacodynamic properties

Mechanism of Action

Voriconazole is a triazole antifungal agent. Voriconazole's primary mode of action is the inhibition of fungal cytochrome P450-mediated 14α-sterol demethylation, an essential step in ergosterol biosynthesis. Voriconazole is more selective than some other azole drugs for fungal as opposed to various mammalian cytochrome P450 enzyme systems. The subsequent loss of normal sterols correlates with the accumulation of 14α-methyl sterols in fungi and may be responsible for its fungistatic/fungicidal activity.

In vitro, voriconazole displays broad-spectrum antifungal activity with high antifungal potency against *Candida* species (including fluconazole resistant *C. krusei* and resistant strains of *C. glabrata* and *C. albicans*) and fungicidal activity against all *Aspergillus* species tested. In addition, voriconazole shows *in vitro* activity against emerging fungal pathogens, such as *Scedosporium* or *Fusarium*, some isolates of which have limited susceptibility to existing antifungal agents. In addition, voriconazole exhibits *in vitro* fungicidal activity against some strains within these species.

In animal studies there is a correlation between minimum inhibitory concentration values and efficacy against experimental mycoses. Furthermore, there appears to be a correlation between minimum inhibitory concentration values and clinical outcome for *Candida* species.

Microbiology

Clinical efficacy has been demonstrated for *Aspergillus* spp. including A. *flavus*, A. *fumigatus*, A. *terreus*, A. *niger*, A. *nidulans*, *Candida* spp., including C. *albicans*, C. *dubliniensis*, C. *glabrata*, C. *inconspicua*, C. *krusei*, C. *parapsilosis*, C. *tropicalis* and C. *guilliermondii*, *Scedosporium* spp., including S. *apiospermum*, S. *prolificans* and *Fusarium* spp.

Other successfully treated fungal infections included isolated cases of *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp including P. *marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* and *Trichosporon* spp including T. *beigelii* infections.

In vitro activity against clinical isolates has been observed for *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp*., Cladophialophora* spp*, Histoplasma capsulatum,* with most strains being inhibited by concentrations of voriconazole in the range 0.05 to 2 μg/mL.

In vitro activity against the following pathogens has been shown, but the clinical significance is unknown: *Curvularia* spp. *and Sporothrix* spp.

Specimens for fungal culture and other relevant laboratory studies (serology, histopathology) should be obtained to isolate and identify causative organisms prior to therapy. Therapy may be instituted before the results of the cultures and other laboratory studies are known; however, once these results become available, anti-infective therapy should be adjusted accordingly.

Susceptibility Testing

Voriconazole Interpretive Criteria (breakpoints) for susceptibility testing against *Candida* Species

	Minimum Inhibitory Concentrations[a] (microgram/mL)			Disk Diffusion[b] (Zone diameters in mm)		
	Susceptible	Susceptible-dose dependent	Resistant	Susceptible	Susceptible-dose dependent	Resistant
Voriconazole	≤1.0	2.0	≥4.0	≥17	14-16	≤13
In 10 therapeutic studies (4 mg/kg IV twice daily or 200 mg orally twice daily), the median for the average voriconazole plasma concentrations was 2.4 μg/mL (inter-quartile range 1.2 to 4.4 μg/mL). Correlation of *in vitro* results with clinical response was based upon 249 baseline *Candida* species isolates from six clinical trials (Pfaller *et. al.*, 2006, J. Clin. Microbiol., 819-826). [a] CLSI Microbroth dilution reference method M27 [b] Disc diffusion reference method M44.						

Acceptable Quality Control Ranges for Voriconazole to be used in Validation of Susceptibility Test Results

	Minimum Inhibitory Concentration (MIC in μg/mL)		Disk Diffusion (Zone diameter in mm)
	@24-hour	@48-hour	
QC Strain			
Candida parapsilosis ATCC 22019^	0.016-0.12	0.03-0.25	28-37
Candida krusei ATCC 6258^	0.06-0.5	0.12-1.0	16-25
Candida albicans ATCC 90028^	†	†	31-42

†Quality control ranges have not been established for this strain/antifungal agent combination due to their extensive interlaboratory variation during initial quality control studies.

^ ATCC is a registered trademark of the American Type Culture Collection**.**

Pharmacokinetics

General Pharmacokinetic Characteristics

The pharmacokinetics of voriconazole have been characterised in healthy subjects, special populations and patients. During oral administration of 200 mg or 300 mg twice daily for 14 days in patients at risk of aspergillosis (mainly patients with malignant neoplasms of lymphatic or haematopoietic tissue), the observed pharmacokinetic characteristics of rapid and consistent absorption, accumulation and non-linear pharmacokinetics were in agreement with those observed in healthy subjects.

The pharmacokinetics of voriconazole are non-linear due to saturation of its metabolism. Greater than proportional increase in exposure is observed with increasing dose. It is estimated that, on average, increasing the oral dose from 200 mg twice daily to 300 mg twice daily leads to a 2.5-fold increase in exposure (AUC_τ) (area under the plasma concentration time curve over the 12-hour dosing interval) while increasing the intravenous dose from 3 mg/kg twice daily to 4 mg/kg twice daily produces a 2.3-fold increase in exposure. When the recommended intravenous or oral loading dose regimens are administered, plasma concentrations close to steady state are achieved within the first 24 hours of dosing. Without the loading dose, accumulation occurs during twice daily multiple dosing with steady-state plasma voriconazole concentrations being achieved by day 6 in the majority of subjects.

Absorption

Voriconazole is rapidly and almost completely absorbed following oral administration, with maximum plasma concentrations (C_{max}) achieved 1 to 2 hours after dosing. The oral bioavailability of voriconazole in adults is estimated to be 96%. Bioequivalence has been established between the 200 mg tablet and the 40 mg/mL oral suspension when administered as a 200 mg dose to adults.

When multiple doses of voriconazole are administered with high fat meals, C_{max} and AUC_{τ} of the tablets are reduced by 34% and 24% respectively, and C_{max} and AUC_{τ} of the suspension are reduced by 58% and 37%, respectively.

The absorption of voriconazole is not affected by changes in gastric pH.

Distribution

The volume of distribution at steady state for voriconazole is estimated to be 4.6 L/kg, suggesting extensive distribution into tissues. Plasma protein binding is estimated to be 58%.

Cerebrospinal fluid samples from eight patients in a compassionate programme showed detectable voriconazole concentrations in all patients.

Metabolism

In vitro studies showed that voriconazole is metabolised by the hepatic cytochrome P450 isoenzymes, CYP2C19, CYP2C9 and CYP3A4.

The inter-individual variability of voriconazole pharmacokinetics is high.

In vivo studies indicated that CYP2C19 is significantly involved in the metabolism of voriconazole. This enzyme exhibits genetic polymorphism. For example, 15-20% of Asian populations may be expected to be poor metabolisers. For Caucasians and Blacks the prevalence of poor metabolisers is 3-5%. Studies conducted in Caucasian and Japanese healthy subjects have shown that poor metabolisers have, on average, 4-fold higher voriconazole exposure (AUCτ) than their homozygous extensive metaboliser counterparts. Subjects who are heterozygous extensive metabolisers have on average 2-fold higher voriconazole exposure than their homozygous extensive metaboliser counterparts.

The major metabolite of voriconazole is the N-oxide, which accounts for 72% of the circulating radiolabelled metabolites in plasma. This metabolite has minimal antifungal activity and does not contribute to the overall efficacy of voriconazole.

Excretion

Voriconazole is eliminated via hepatic metabolism with less than 2% of the dose excreted unchanged in the urine.

After administration of a radiolabelled dose of voriconazole, approximately 80% of the radioactivity is recovered in the urine after multiple intravenous dosing and 83% in the urine after multiple oral dosing. The majority (>94%) of the total radioactivity is excreted in the first 96 hours after both oral and intravenous dosing.

The terminal half-life of voriconazole depends on dose and is approximately 6 hours at 3 mg/kg (intravenously) or 200 mg (orally). Because of non-linear pharmacokinetics, the terminal half-life is not useful in the prediction of the accumulation or elimination of voriconazole.

Pharmacokinetic-Pharmacodynamic (PK/PD) Relationships

In 10 therapeutic studies, the median for the average and maximum plasma concentrations in individual subjects across the studies was 2425 ng/mL (inter-quartile range 1193 to 4380 ng/mL) and 3742 ng/mL (inter-quartile range 2027 to 6302 ng/mL), respectively. A positive association between mean, maximum or minimum plasma voriconazole concentration and efficacy in therapeutic studies was not found.

PK/PD analyses of clinical trial data identified positive associations between plasma voriconazole concentrations and both LFT abnormalities and visual disturbances.

Pharmacokinetics in Special Patient Groups

Gender

In an oral multiple dose study, C_{max} and AUC_{τ} for healthy young females were 83% and 113% higher, respectively, than in healthy young males (18-45 years). In the same study, no significant differences in C_{max} and AUC_{τ} were observed between healthy elderly males and healthy elderly females (≥65 years).

In the clinical program, no dosage adjustment was made on the basis of gender. The safety profile and plasma concentrations observed in male and female patients were similar. Therefore, no dosage adjustment based on gender is necessary.

Elderly

In an oral multiple dose study C_{max} and AUC_{τ} in healthy elderly males (≥65 years) were 61% and 86% higher, respectively, than in healthy young males (18-45 years). No significant differences in C_{max} and AUC_{τ} were observed between healthy elderly females (≥65 years) and healthy young females (18-45 years).

In the therapeutic studies no dosage adjustment was made on the basis of age. A relationship between plasma concentrations and age was observed. The safety profile of voriconazole in young and elderly patients was similar and, therefore, no dosage adjustment is necessary for the elderly.

Paediatrics

A population pharmacokinetic analysis was conducted on data from 35 immunocompromised subjects aged 2 to <12 years old who were included in the intravenous single or multiple dose pharmacokinetic studies. Twenty-four of these subjects received multiple doses of voriconazole. Average steady state plasma concentrations in children receiving a maintenance dose of 4 mg/kg twice daily were similar to those in adults receiving 3 mg/kg twice daily, with medians of 1186 ng/mL in children and 1155 ng/mL in adults. Therefore, intravenous maintenance doses of 4 mg/kg twice daily in children aged between 2 to <12 years of age matched the exposure in adults receiving intravenous doses of 3 mg/kg twice daily.

Another pharmacokinetic study in 47 immunocompromised subjects aged 2 to <12 years old evaluated intravenous doses of 4, 6 and 8 mg/kg twice daily and multiple oral suspension doses of 4 and 6 mg/kg twice daily. The majority of patients received more than one dose

level with a maximum duration of dosing of 30 days. The non-linearity of the pharmacokinetics of voriconazole in children is less pronounced than that in adults. On average, the exposure achieved in adults receiving maintenance doses of 4 mg/kg twice daily is approximately 30 μg·h/mL. The average voriconazole exposures (AUC_τ) in children following multiple intravenous doses of 6 and 8 mg/kg twice daily were approximately 20 and 29.8 μg·h/mL, respectively, with high inter-subject variability. A great percentage of children in the 8 mg/kg intravenous dose group had higher exposure than the typical range observed in adults receiving intravenous 4 mg/kg dose. Average absolute bioavailability of the oral suspension was 66% in children with high inter-subject variability. Bioavailability was lower in children aged 2 to <6 years old (43.6%-63.4%) than in children aged 6 to <12 years old (66.7%-90.9%).

Renal Impairment

In a single oral dose (200 mg) study in subjects with normal renal function and mild (creatinine clearance 41-60 mL/min) to severe (creatinine clearance <20 mL/min) renal impairment, the pharmacokinetics of voriconazole were not significantly affected by renal impairment. The plasma protein binding of voriconazole was similar in subjects with different degrees of renal impairment.

In patients with moderate to severe renal dysfunction (creatinine clearance <50 mL/min), accumulation of the intravenous vehicle, SBECD, occurs. Oral voriconazole should be administered to patients with moderate to severe renal dysfunction including dialysis patients, unless an assessment of the benefit risk to the patient justifies the use of intravenous voriconazole. Serum creatinine levels should be closely monitored in these patients, and if increases occur, consideration should be given to changing to oral voriconazole therapy (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

A pharmacokinetic study in subjects with renal failure undergoing haemodialysis showed that voriconazole is dialysed with clearance of 121 mL/min. The intravenous vehicle, SBECD, is haemodialysed with clearance of 55 mL/min. A 4-hour haemodialysis session does not remove a sufficient amount of voriconazole to warrant dose adjustment.

Mean SBECD and voriconazole plasma concentrations were measured at the end of infusion on study days 3, 4 and 5 for both dialysis and normal subjects. The pharmacokinetic data indicated that exposure to SBECD was higher in dialysis subjects. There was no evidence of SBECD accumulation in normal subjects. Exposure to voriconazole was lower in the dialysis subjects. Combining the Day 3, 4 and 5 data, the ratio of the post infusion means (dialysis/normal subjects) was 455% (95% CI: 340%, 609%) for SBECD and 50% (95% CI: 32%, 80%) for voriconazole.

Hepatic Impairment

After a single oral dose (200 mg), AUC was 233% higher in subjects with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh A and B) compared with subjects with normal hepatic function. Protein binding of voriconazole was not affected by impaired hepatic function.

In a multiple oral dose study, AUCτ was similar in subjects with moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh B) given maintenance doses of 100 mg twice daily and subjects with normal hepatic function given 200 mg twice daily. No pharmacokinetic data are available for patients with severe hepatic cirrhosis (Child-Pugh C) (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION)**.

CLINICAL TRIALS

Duration of Treatment

In clinical trials, 705 patients received voriconazole therapy for greater than 12 weeks, with 164 subjects receiving voriconazole for over 6 months.

Clinical Experience

Successful outcome in this section is defined as complete or partial response.

Invasive Aspergillosis

The efficacy and survival benefit of voriconazole compared to conventional amphotericin B in the primary treatment of acute invasive aspergillosis was demonstrated in an open, randomised, multicentre study. The total duration of treatment was 12 weeks. Patients could be switched to Other Licensed Antifungal Therapy (OLAT) during the 12 week study period, either due to lack of efficacy of the initial randomised treatment (IRT) or for safety/tolerability reasons. Efficacy was assessed at 12 weeks (primary endpoint) and at the end of IRT by a Data Review Committee. Voriconazole was administered intravenously with a loading dose of 6 mg/kg every 12 hours for the first 24 hours followed by a maintenance dose of 4 mg/kg every 12 hours for a minimum of seven days, after which the oral formulation at a dose of 200 mg twice daily could be used. Patients in the comparator group received conventional amphotericin B as a slow infusion at a daily dose of 1.0-1.5 mg/kg/day.

In this study, 277 immunocompromised patients with invasive aspergillosis (modified intent to treat population) were evaluated. At week 12, a satisfactory global response (complete or partial resolution of all attributable symptoms, signs, radiographic/bronchoscopic abnormalities present at baseline) was seen in 53% of patients in the voriconazole group compared to 31% of patients in the comparator group. At the end of IRT, a satisfactory global response was seen in 53.5% of voriconazole treated patients compared to 21.8% of conventional amphotericin B treated patients. Subjects in the voriconazole group were treated longer than subjects in the amphotericin B group before switching to OLAT (median duration of IRT was 73 vs. 12 days respectively). OLAT included liposomal amphotericin B formulations, itraconazole and flucytosine. Survival in the voriconazole group (71%) was greater than in the comparator group (58%) at week 12.

Efficacy of Voriconazole in the Primary Treatment of Acute Invasive Aspergillosis

	Satisfactory Global Response	Survival at Week 12[b]	Discontinuations due to AEs[c]
	Study 307/602[a]	**Study 307/602**	**Study 307/602**
Voriconazole	76/144 (53%) [e]	102/144 (71%)	40/196 (20%)
Comparator	42/133 (31%) [d, e]	77/133 (58%)	103/185 (56%)
	p <0.0001	p = 0.02	--

a MITT (modified intent to treat) population assessed by independent Data Review Committee
b MITT population proportion of subjects alive
c Safety population discontinuations from initial randomised treatment due to adverse events/laboratory abnormalities (all causality)
d Amphotericin B
e Response rate stratified by protocol

The results of this comparative trial confirmed the results of an earlier trial in the primary treatment of patients with acute invasive aspergillosis (Study 304). In this study, an overall success rate of 54% was seen in patients treated with voriconazole.

Voriconazole successfully treated cerebral, sinus, pulmonary and disseminated aspergillosis in patients with bone marrow and solid organ transplants, haematological malignancies, cancer and AIDS.

Serious *Candida* Infections

Systemic *Candida* Infections

The efficacy of voriconazole compared to the regimen of (conventional) amphotericin B followed by fluconazole in the primary treatment of candidaemia was demonstrated in an open comparative study (Study 150-608). Three hundred and seventy (370) non-neutropenic patients with documented candidaemia (positive blood culture and clinical signs of infection) were included in the study, of which 248 were treated with voriconazole. The patient population was seriously ill, with approximately 50% of subjects in the intensive care unit and 40% mechanically ventilated at baseline. The median treatment duration was 15 days in both treatment arms. A successful response (resolution/improvement in all clinical signs and symptoms of infection, blood cultures negative for *Candida*, infected deep tissue sites negative for *Candida*) was seen in 41% of patients in both treatment arms 12 weeks after the End of Therapy (EOT). In this analysis, patients who did not have an assessment 12 weeks after EOT were set to failure. According to a secondary analysis, which compared response rates at the latest time point most relevant to the evaluation of the patient (EOT, or 2, 6, or 12 weeks after EOT, which is more appropriate for this type of study), voriconazole and the regimen of amphotericin B followed by fluconazole had response rates of 65% and 71%, respectively. Forty-seven percent of isolated pathogens in the voriconazole treatment group were from non-*albicans* species, including *C glabrata* and *C krusei*, although *C albicans* was the most commonly isolated species in the small subgroup of patients (n = 14) with confirmed deep tissue infections. When considering response at 12 weeks after EOT by pathogen, the success rates were comparable between voriconazole (43%) and amphotericin B followed by fluconazole (46%) for baseline *Candida albicans* infections. Success rates were more favourable with voriconazole (38.6%) than with amphotericin followed by fluconazole (32.3%) for baseline non-*albicans* infections.

Refractory *Candida* Infections

Study 309/604 (the combined results of 2 open-label, non-comparative trials) assessed voriconazole in the treatment of fungal infections in patients refractory to, or intolerant of, other antifungal medications. Of the 301 patients assessed for efficacy, 87 patients had serious candidiasis: 38 had oesophageal candidiasis and 47 had invasive candidiasis, of which 26 patients had deep tissue *Candida* infections. The median duration of IV therapy was 11 days (range 1-138 days) and of oral therapy was 81 days (range 1-326 days). Overall, 25/47 (53.2%) of invasive candidiasis subjects had a successful response, with 16/47 (34.0%) having a complete response and 9/47 (19.1%) having a partial response; 6/47 (12.8%) were assessed as stable. Of the subjects with deep tissue *Candida* infection, 14/26 (53.8%) had a successful response, with 8/26 (30.8%) having a complete response, 6/26 (23.1%) having a partial response and 5/26 (19.2%) assessed as stable.

Oesophageal Candidiasis

Study 150-305 was a randomised, double-blind, comparative study versus oral fluconazole in immunocompromised patients with endoscopically-proven oesophageal candidiasis. 200 patients were randomised to receive voriconazole (200 mg twice daily) and 191 to receive fluconazole (400 mg once daily on day 1 followed by 200 mg once daily from day 2 onwards). Over half of the patients in each group had advanced AIDS with CD4 cell counts <50 cells/μL. Outcome was assessed by repeat endoscopy at day 43 or the end of therapy. Voriconazole and fluconazole showed equivalent efficacy against oesophageal candidiasis in the per protocol and intention to treat analysis.

Efficacy of Voriconazole in the Treatment of Oesophageal Candidiasis

	Success/total (%)	
Treatment	PP	ITT
Voriconazole	113/115 (98%)	175/200 (88%)
Fluconazole	134/141 (95%)	171/191 (90%)

Other Serious Fungal Pathogens

The efficacy, safety and tolerability of voriconazole in the treatment of systemic and invasive fungal infections in patients failing, or intolerant to other therapy, or for invasive fungal infections due to pathogens for which there is no licensed therapy was assessed in two, open, non-comparative studies (Studies 309/604). A total of 301 patients were evaluated for efficacy, of whom 72 cases had invasive infections due to fungal pathogens other than *Aspergillus* spp. or *Candida* spp.

Patients received an initial intravenous loading dose of 6 mg/kg q12h or an oral loading dose of 400 mg for the first 24 hours, followed by maintenance dosing with 4 mg/kg q12h or 200 mg twice daily, respectively, for up to 12 weeks. The primary endpoint was satisfactory global response at End of Therapy, defined as ‘complete’ or ‘partial’ global response.

Overall 39/72 (54.2%) subjects with other (non-*Aspergillus*, non-*Candida*) serious fungal infections had a satisfactory global outcome at end of voriconazole therapy.

In pooled analyses of patients enrolled across the development program, including those from the combined 309/604 studies, voriconazole was shown to be effective against the following additional fungal pathogens:

Scedosporium spp. Successful response to voriconazole therapy was seen in 16 of 28 patients with *S. apiospermum* and in 2 of 7 patients with *S. prolificans* infection. In addition, a successful response was seen in 1 of 3 patients with mixed organism infections.

Fusarium spp. Seven of 17 patients were successfully treated with voriconazole. Of these seven patients, 3 had eye, 1 had sinus, and 3 had disseminated infection. Four additional patients with *fusariosis* had an infection caused by several organisms; two of them had a successful outcome.

The majority of patients receiving voriconazole treatment for rare fungal infections were intolerant of, or refractory to, prior antifungal therapy.

Other successfully treated fungal infections included isolated cases of: *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium spp including P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis,* and *Trichosporon* spp. including *T. beigelii* infections.

Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections – Efficacy in haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients without prior proven or probable invasive fungal infection (IFI)

Voriconazole was compared to itraconazole as primary prophylaxis in an open-label, comparative, multicenter study of adult and adolescent allogeneic HSCT recipients without prior proven or probable IFI (Study A1501073). Patients were aged ≥ 12 years and receiving allogeneic HSCT for acute leukaemia (AML, ALL, or myelodysplastic syndrome), failure of therapy for lymphoma or transformation of chronic myeloid leukaemia. Patients with possible, probable or proven IFI during the 6 months prior to study entry, a history of zygomycosis, impaired hepatic function, use of systemic antifungals within 7 days before study entry, or patients who received concomitant medications with major interactions with azoles were excluded from the study. Success was defined as the ability to continue study drug prophylaxis for 100 days after HSCT (without stopping for >14 days) and survival with no proven or probable IFI for 180 days after HSCT. The modified intent-to-treat (MITT) group included 465 allogeneic HSCT recipients, with myeloablative (58%) or reduced-intensity (42%) conditioning regimens. Prophylaxis with study drug was started immediately after HSCT: 224 received voriconazole and 241 received itraconazole. The median duration of study drug prophylaxis in the MITT group was 96 days for voriconazole and 68 days for itraconazole.

The primary endpoint was the success of antifungal prophylaxis at 180 days post-transplant. To be a success at this time point, the patient had to meet all of the following conditions:

- survive until Day 180 post transplant with no breakthrough IFI
- not discontinue study drug for > 14 days during the first 100 days of prophylaxis

- for patients randomised to itraconazole, not receive > 14 days of itraconzole capsules during the first 100 days of prophylaxis.

Success rates were 48.7% (109/224) for voriconazole, and 33.2% (80/241) for itraconazole (p=0.0002). The number and proportion of patients with insufficient prophylaxis i.e. those who missed > 14 days of prophylaxis during the first 100 days after transplant (or if randomised to itraconazole, took > 14 days of itraconazole capsules during this period) was 104/224 (46.4%) in the voriconazole group and 147/241 (61.0%) in the itraconazole group, resulting in a treatment difference of -14.6% (95% CI: -23.5%, -5.6%; p=0.0015). Proven or probable IFI developed in 1.3% (3/224) of voriconazole patients and 2.1% (5/241) itraconazole patients during the 180 days after HSCT. The survival rate at Day 180 was 82.1% (184/224) vs 81.7% (197/241) and at 1 year was 73.7% (165/224) vs 68.5% (165/241) for voriconazole and itraconazole, respectively.

Secondary Prophylaxis of IFI – Efficacy in HSCT recipients with prior proven or probable IFI

Voriconazole was investigated as secondary prophylaxis in an open-label, non-comparative, multicenter study of adult allogeneic HSCT recipients with prior proven or probable IFI (Study A1501038). The primary endpoint was the rate of occurrence of proven and probable IFI during the first year after HSCT. The MITT group included 40 patients with prior IFI, including 31 with aspergillosis, 5 with candidiasis, and 4 with other IFI. The median duration of study drug prophylaxis in the MITT group was 95.5 days. Nine patients (22.5%) received empiric antifungal therapy for between 9 and 365 days.

Recurrent proven or probable IFIs in the MITT population was reported in 3/28 (10.7%) [95% CI (2, 28)] of evaluable patients during the first year after HSCT, including one candidaemia, one scedosporiosis (both relapses of prior IFI), and one zygomycosis. The survival rate at Day 180 was 80.0% (32/40) and at 1 year was 70.0% (28/40).

Paediatric Use

Sixty four (64) paediatric patients aged 9 months up to 15 years who had definite or probable invasive fungal infections were treated with voriconazole. This population included 34 patients 2 to <12 years old and 23 patients 12–15 years of age. The majority (59/64) had failed previous antifungal therapies. Therapeutic trials included eight patients aged 12-15 years, the remaining patients received voriconazole in the compassionate use programs. Underlying diseases in these patients included haematologic malignancies and aplastic anaemia (27 patients) and chronic granulomatous disease (14 patients). The most commonly treated fungal infection was aspergillosis (46/64; 71%). In addition, a successful response was seen in one patient with infection caused by *Aspergillus fumigatus* and *Phialophora richardsiae.* Other fungal infections were caused by *Scedosporium, Candida, Fusarium, Conidiobolus, Alternaria* and *Trichosporon* spp.

Clinical Outcome in Paediatric Patients by Age and Fungal Infection

Age (years)	Infection	Success/Treated
2 – <12 years	Aspergillosis	11/23
	Other	4/11
	Total	15/34
12-15 years	Aspergillosis	5/17
	Other	4/6
	Total	9/23

Clinical Studies Examining QT Interval

A placebo-controlled, randomised, single-dose, crossover study to evaluate the effect on the QT interval of healthy volunteers was conducted with three oral doses of voriconazole and ketoconazole. The placebo-adjusted mean maximum increases in QTc from baseline after 800, 1200 and 1600 mg of voriconazole were 5.1, 4.8, and 8.2 msec, respectively and 7.0 msec for ketoconazole 800 mg. No subject in any group had an increase in QTc of ≥60 msec from baseline. No subject experienced an interval exceeding the potentially clinically relevant threshold of 500 msec. Subjects who were CYP2C19 genotype poor metabolisers were excluded from this study; however, the dose of 1600 mg voriconazole achieved plasma concentrations of approximately 5,400 to 16,900 ng/mL which covered the exposure seen in 95% of patients in Phase 2/3 trials where poor metabolisers were not excluded.

INDICATIONS

VFEND is indicated for treatment of the following fungal infections:

Invasive aspergillosis.

Serious *Candida* infections (including *C. krusei*), including oesophageal and systemic *Candida* infections (hepatosplenic candidiasis, disseminated candidiasis, candidaemia).

Serious fungal infections caused by *Scedosporium* spp and *Fusarium* spp.

Other serious fungal infections, in patients intolerant of, or refractory to, other therapy.

Prophylaxis in patients who are at high risk of developing invasive fungal infections. The indication is based on studies including patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation.

CONTRAINDICATIONS

VFEND is contraindicated in patients with known hypersensitivity to voriconazole or to any of the excipients.

Coadministration of the CYP3A4 substrates, *terfenadine, pimozide or quinidine with voriconazole is contraindicated since increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to QTc prolongation and rare occurrences of *torsades de pointes* (see **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES**).

Coadministration of voriconazole with rifabutin, rifampicin, carbamazepine and long-acting barbiturates (e.g. phenobarbitone) is contraindicated since these medicinal products are likely to decrease plasma voriconazole concentrations significantly (see **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES**).

*Coadministration of standard doses of voriconazole with patients receiving efavirenz doses of 400 mg once daily or higher is contraindicated, because efavirenz significantly decreases plasma voriconazole concentrations in healthy subjects at these doses. Voriconazole also significantly increases efavirenz plasma concentrations (see **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES**). For information pertaining to lower doses of efavirenz see **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**.

Coadministration of voriconazole with patients receiving high doses of ritonavir (400 mg and higher twice daily) is contraindicated, because ritonavir significantly decreases plasma voriconazole concentrations in healthy subjects at these doses (see **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES**). For information pertaining to lower doses of ritonavir see **PRECAUTIONS**.

Coadministration of ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine), which are CYP3A4 substrates, is contraindicated since increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to ergotism (see **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES**).

Coadministration of voriconazole and sirolimus is contraindicated, since voriconazole is likely to increase plasma concentrations of sirolimus significantly (see **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES**).

Coadministration of voriconazole with St John's Wort is contraindicated (see **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES**).

PRECAUTIONS

Hypersensitivity: Caution should be used in prescribing voriconazole to patients with hypersensitivity to other azoles.

***Cardiovascular:** Some azoles, including voriconazole have been associated with QT interval prolongation. There have been rare cases of *torsades de pointes* in patients taking voriconazole who had risk factors, such as history of cardiotoxic chemotherapy, cardiomyopathy, hypokalemia and concomitant medications that may have been contributory. Voriconazole should be administered with caution to patients with potentially proarrhythmic conditions, such as:

- Congenital or acquired QT-prolongation
- Cardiomyopathy, in particular when heart failure is present

- Sinus bradycardia
- Existing symptomatic arrhythmias
- Concomitant medicinal product that is known to prolong QT interval (see **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES**).

Electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypomagnesaemia and hypocalcaemia should be monitored and corrected, if necessary, prior to initiation of and during voriconazole therapy (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Infusion Related Reactions: Anaphylactoid-type reactions, including flushing, fever, sweating, tachycardia, chest tightness, dyspnoea, faintness, nausea, pruritus and rash have occurred during the administration of the intravenous formulation of voriconazole. Depending on the severity of symptoms, consideration should be given to stopping treatment.

Hepatic: In clinical trials, there have been uncommon cases of serious hepatic reactions during treatment with voriconazole (including clinical hepatitis, cholestasis and fulminant hepatic failure including fatalities). Instances of hepatic reactions were noted to occur primarily in patients with serious underlying medical conditions (predominantly haematological malignancy). Transient hepatic reactions, including hepatitis and jaundice, have occurred among patients with no other identifiable risk factors. Liver dysfunction has usually been reversible on discontinuation of therapy.

*Patients receiving voriconazole must be carefully monitored for hepatic toxicity. Clinical management should include laboratory evaluation of hepatic function (specifically AST and ALT) at the initiation of treatment with voriconazole and at least weekly for the first month of treatment. If treatment is continued, monitoring frequency can be reduced to monthly if there are no changes in the liver function tests.

If the liver function tests become markedly elevated, voriconazole should be discontinued, unless the medical judgment of the risk-benefit of the treatment for the patient justifies continued use (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Renal: The pharmacokinetic parameters of orally administered voriconazole are not affected by renal impairment. However, acute renal failure has been observed in severely ill patients undergoing treatment with voriconazole. Patients being treated with voriconazole are likely to be treated concomitantly with nephrotoxic medications and have concurrent conditions that may result in decreased renal function.

In patients with moderate to severe renal dysfunction (creatinine clearance <50 mL/min), including dialysis patients, accumulation of the intravenous vehicle SBECD occurs. Oral voriconazole should be administered to these patients unless an assessment of the risk to the patient justifies the use of intravenous voriconazole.

Patients should be monitored for the development of abnormal renal function. This should include laboratory evaluation, particularly serum creatinine.

Monitoring of Pancreatic Function: Adults and children, with risk factors for acute pancreatitis (e.g. recent chemotherapy, haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)), should be monitored closely during VFEND treatment. Monitoring of serum amylase or lipase may be considered in this clinical situation.

Dermatological Adverse Events: Patients have rarely developed exfoliative cutaneous reactions, such as Stevens-Johnson syndrome, during treatment with voriconazole. If a patient develops an exfoliative cutaneous reaction, voriconazole should be discontinued.

*In addition voriconazole has been associated with photosensitivity skin reaction. It is recommended that patients, including children, avoid exposure to direct sunlight during voriconazole treatment and use measures such as protective clothing and sunscreen with high sun protection factor (SPF) (see ***Squamous Cell Carcinoma*****).**

The frequency of phototoxicity reactions is higher in the paediatric population. As an evolution towards squamous cell carcinoma has been reported, stringent measures for the photo-protection are warranted in this population of patients. In children experiencing photo-aging injuries such as lentigines or ephelides, sun avoidance and dermatologic follow-up are recommended even after treatment discontinuation.

Long-term Treatment Severe Adverse Events: The following severe adverse events have been reported in relation with long-term voriconazole treatment:

Squamous Cell Carcinoma (SCC)**:** In patients with photosensitivity skin reactions and additional risk factors (including immunosupression), squamous cell carcinoma of the skin and melanoma have been reported during long-term therapy. If phototoxic reactions occur, multidisciplinary advice should be sought and the patient should be referred to a dermatologist. Voriconazole discontinuation should be considered. Dermatologic evaluation should be performed on a systematic and regular basis, whenever voriconazole is continued despite the occurrence of phototoxicity-related lesions, to allow early detection and management of premalignant lesions. If a patient develops a skin lesion consistent with premalignant skin lesions, squamous cell carcinoma or melanoma, voriconazole discontinuation should be considered.

Non-infectious Periostitis**:** Periostitis has been reported in transplant patients during long-term voriconazole therapy. If a patient develops skeletal pain and radiologic findings compatible with periostitis, voriconazole should be discontinued.

Visual Adverse Events: There have been post-marketing reports of prolonged visual adverse events, including optic neuritis and papilloedema. These events occurred primarily in ill patients who had underlying conditions and/or concomitant medications which may have caused or contributed to these events (see **ADVERSE EFFECTS, Visual Disturbances**).

Visual Disturbances and Effect on Ability to Drive and Use Machines: Voriconazole may cause changes to vision, including blurring, altered/enhanced visual perception and/or photophobia. Patients must avoid potentially hazardous tasks, such as driving or operating machinery whilst experiencing these symptoms. Patients should be advised not to drive at night while taking voriconazole.

Methadone (CYP3A4 substrate): Increased plasma concentrations of methadone have been associated with toxicity including QT prolongation. Frequent monitoring for adverse events and toxicity related to methadone is recommended during coadministration. Dose reduction of methadone may be needed (see **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES**).

Short Acting Opiates (CYP3A4 substrate): Reduction in the dose of alfentanil and other short acting opiates similar in structure to alfentanil and metabolised by CYP3A4 (e.g. sufentanil, fentanyl, remifentanil) should be considered when coadministered with voriconazole (see **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES)**. As the half-life of alfentanil is prolonged in a 4-fold manner when alfentanil is coadministered with voriconazole, frequent monitoring for opiate associated adverse events (including a longer respiratory monitoring period) may be necessary.

Oxycodone (CYP3A4 substrate): Reduction in the dose of oxycodone and other long-acting opiates metabolised by CYP3A4 (e.g. hydrocodone) should be considered when coadministered with voriconazole. Frequent monitoring for opiate associated adverse events may be necessary (see **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES)**.

Everolimus (CYP3A4 substrate, P-gp substrate): Coadministration of voriconazole with everolimus is not recommended because voriconazole is expected to significantly increase everolimus concentrations. Currently there are insufficient data to allow dosing recommendations in this situation (see **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES).**

Fluconazole (CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor): Coadministration of oral voriconazole and oral fluconazole resulted in significant increase in C_{max} and AUC_{τ} of voriconazole in healthy subjects. The clinical significance of this drug interaction has not been established and the coadministration of voriconazole and oral fluconazole is not recommended.

Phenytoin (CYP2C9 substrate and potent CYP450 inducer): Careful monitoring of phenytoin levels is recommended when phenytoin is coadministered with voriconazole. Concomitant use of voriconazole and phenytoin should be avoided unless the benefit outweighs the risk (see **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES**).

Ritonavir (potent CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate): Coadministration of voriconazole and low dose ritonavir (100 mg twice daily) should be avoided unless an assessment of the benefit/risk justifies the use of voriconazole (see **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES**). Coadministration of voriconazole and ritonavir 400 mg and higher twice daily is contraindicated (see **CONTRAINDICATIONS**).

Advice about Lactose and Sucrose: VFEND Tablets contain lactose and should not be given to patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

VFEND Powder for Oral Suspension contains sucrose (0.54 g/mL) and should not be given to patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, sucrase-isomaltase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

Sodium Content: Each vial of VFEND Powder for Injection contains 217.6 mg of sodium. This should be taken into consideration for patients on a controlled sodium diet.

Effects on Fertility

Fertility of male and female rats was not affected at oral doses of up to 50 mg/kg/day, corresponding to exposures 4-6 times the expected human exposure (based on AUC) at the maintenance dose.

Use in Pregnancy

Pregnancy Category B3

There are no adequate studies in pregnant women. Studies in rats have shown reproductive toxicity, including teratogenicity (cleft palates) at oral doses of ≥10 mg/kg/day and disturbance of parturition (dystocia) at oral doses of ≥3 mg/kg/day, with exposures similar to or below those expected in humans at maintenance dosing. Voriconazole was not teratogenic in rabbits at oral doses of up to 100 mg/kg/day, but produced an increase in post-implantation loss and a decrease in foetal body weight, with exposures approximately 4 times the expected human exposure. Voriconazole must not be used during pregnancy except in patients with severe or potentially life-threatening fungal infections in whom voriconazole may be used if the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus.

Women of Childbearing Potential

Women of childbearing potential must always use effective contraception during treatment (see **Use in Pregnancy**).

Use in Lactation

It is not known whether voriconazole is excreted in the milk of laboratory animals or in human breast milk. *Breast-feeding must be stopped on initiation of treatment with voriconazole.

Paediatric Use

Safety and efficacy in paediatric subjects below the age of two years has not been established (see **CLINICAL TRIALS**). Hepatic function and pancreatic function should be monitored.

Carcinogenicity and Mutagenicity

Carcinogenic potential was studied in mice and rats at oral doses of up to 100 mg/kg/day and 50 mg/kg/day for 24 months, respectively. Hepatocellular adenoma appeared in male and female mice at 100 mg/kg/day and in female rats at 50 mg/kg/day. There was also an increased incidence of hepatocellular carcinoma in mice at 100 mg/kg/day. Although mean plasma drug concentrations indicated there is no safety margin in humans in terms of exposure, adenoma and carcinoma (as well as non-neoplastic changes) are known to occur in rodents after chronic administration of compounds that are hepatic enzyme inducers.

Voriconazole showed no mutagenic potential in gene-mutation assays in bacterial (*Salmonella typhimurium*) and mammalian (Chinese hamster ovary) cells. While *in vitro* exposure of human lymphocytes to voriconazole produced equivocal effects on chromosomes, *in vivo* treatment of male and female mice at doses up to and including the maximum tolerated dose produced no evidence of chromosome damage as determined by the micronucleus assay.

INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES

Unless otherwise specified, drug interaction studies have been performed in healthy male subjects, using multiple dosing to steady state with oral voriconazole at 200 mg twice daily. These results are relevant to other populations and routes of administration.

This section addresses the effects of other medicinal products on voriconazole, the effects of voriconazole on other medicinal products and two-way interactions. The interactions for the first two sections are presented in the following order: contraindications, those requiring dosage adjustment, those requiring careful clinical and/or biochemical monitoring, and finally those that have no significant pharmacokinetic interaction but may be of clinical interest in this therapeutic field.

Effects of Other Medicinal Products on Voriconazole

Voriconazole is metabolised by cytochrome P450 isoenzymes, CYP2C19, CYP2C9 and CYP3A4. Inhibitors or inducers of these isoenzymes may increase or decrease voriconazole plasma concentrations, respectively.

The exposure to voriconazole is significantly reduced by the concomitant administration of the following agents:

Rifampicin (CYP450 inducer): Rifampicin (600 mg once daily) decreased the C_{max} (maximum plasma concentration) and AUC_{τ} (area under the plasma concentration time curve within a dose interval) of voriconazole by 93% and 96%, respectively. Coadministration of voriconazole and rifampicin is contraindicated (see **CONTRAINDICATIONS**).

Rifabutin (potent CYP450 inducer): Rifabutin (300 mg once daily) decreased the C_{max} and AUC_{τ} of voriconazole at 200 mg twice daily by 69% and 78%, respectively. During coadministration with rifabutin, the C_{max} and AUC_{τ} of voriconazole at 350 mg twice daily were 96% and 68% of the levels when administered alone at 200 mg twice daily. At a voriconazole dose of 400 mg twice daily C_{max} and AUC_{τ} were 104% and 87% higher, respectively, compared with voriconazole alone at 200 mg twice daily. Voriconazole at 400 mg twice daily increased C_{max} and AUC_{τ} of rifabutin by 195% and 331%, respectively. Coadministration of voriconazole with rifabutin is contraindicated (see **CONTRAINDICATIONS**).

Ritonavir (potent CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate): The effect of the coadministration of oral voriconazole (200 mg twice daily) and high dose (400 mg) and low dose (100 mg) oral ritonavir was investigated in two separate studies in healthy volunteers. High doses of ritonavir (400 mg twice daily) decreased the steady state C_{max} and AUC_{τ} of oral voriconazole by an average of 66% and 82% respectively, whereas low doses of ritonavir (100 mg twice daily) decreased the C_{max} and AUC_{τ} of oral voriconazole by an average of 24% and 39% respectively. Administration of voriconazole did not have a significant effect on mean C_{max} and AUC_{τ} of ritonavir in the high dose study, although a minor decrease in steady state C_{max} and AUC_{τ} of ritonavir with an average of 25% and 13% respectively was observed in the low dose ritonavir interaction study. One outlier subject with raised voriconazole levels was identified in each of the ritonavir interaction studies. Coadministration of voriconazole and high doses of ritonavir (400 mg and higher twice daily) is contraindicated (see **CONTRAINDICATIONS**). Coadministration of voriconazole and low dose ritonavir (100 mg twice daily) should be avoided unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole (see **PRECAUTIONS**).

Carbamazepine and phenobarbitone (CYP450 inducers): Although not studied, carbamazepine or phenobarbitone are likely to significantly decrease plasma voriconazole levels. Coadministration of voriconazole with carbamazepine and long acting barbiturates are contraindicated (see **CONTRAINDICATIONS**).

Significant drug interactions that may require voriconazole dosage adjustment, or frequent monitoring of voriconazole related adverse events/toxicity:

Fluconazole (CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor): Coadministration of oral voriconazole and oral fluconazole resulted in significant increase in C_{max} and AUC_{τ} of voriconazole in healthy subjects. The clinical significance of this drug interaction has not been established and the coadministration of voriconazole and oral fluconazole is not recommended. Monitoring for voriconazole associated adverse events is recommended if voriconazole is used sequentially after fluconazole.

Minor or no significant pharmacokinetic interactions that require no dosage adjustment:

Cimetidine (non-specific CYP450 inhibitor and increases gastric pH): Cimetidine (400 mg twice daily) increased voriconazole C_{max} and AUC_{τ} by 18% and 23%, respectively. No dosage adjustment of voriconazole is recommended.

Ranitidine (increases gastric pH): Ranitidine (150 mg twice daily) had no significant effect on voriconazole C_{max} and AUC_{τ}.

Macrolide antibiotics: Erythromycin (CYP3A4 inhibitor; 1 g twice daily) and azithromycin (500 mg once daily) had no significant effect on voriconazole C_{max} and AUCτ.

Effects of Voriconazole on Other Medicinal Products

Voriconazole inhibits the activity of cytochrome P450 isoenzymes, CYP2C19, CYP2C9 and CYP3A4. Therefore, there is potential for voriconazole to increase the plasma levels of drugs metabolised by these CYP450 isoenzymes.

Voriconazole should be administered with caution in patients receiving concomitant medication that is known to prolong QT interval. When there is also a potential for voriconazole to increase the plasma levels of substances metabolised by CYP3A4 isoenzymes (certain antihistamines, quinidine, pimozide) co-administration is contraindicated (see below and **CONTRAINDICATIONS**).

Concomitant use of the following agents with voriconazole is contraindicated:

Terfenadine, pimozide and quinidine (CYP3A4 substrates): Although not studied, coadministration of voriconazole with *terfenadine, pimozide or quinidine is contraindicated, since increased plasma concentrations of these drugs can lead to QTc prolongation and rare occurrences of *torsades de pointes* (see **CONTRAINDICATIONS**).

Sirolimus (CYP3A4 substrate): Voriconazole increased sirolimus (2 mg single dose) C_{max} and AUC_{τ} by 556% and 1014%, respectively. Coadministration of voriconazole and sirolimus is contraindicated (see **CONTRAINDICATIONS**).

Ergot alkaloids (CYP3A4 substrates): Although not studied, voriconazole may increase the plasma concentrations of ergot alkaloids (ergotamine and dihydroergotamine) and lead to ergotism. Coadministration of voriconazole with ergot alkaloids is contraindicated (see **CONTRAINDICATIONS**).

St John's Wort (CYP450 inducer; P-gp inducer): In an independent published study in healthy volunteers, St John's Wort exhibited a short initial inhibitory effect followed by induction of voriconazole metabolism. After 15 days of treatment with St John's Wort (300 mg three times daily), plasma exposure following a single 400 mg dose of voriconazole decreased by 40-60%. Therefore, concomitant use of voriconazole with St John's Wort is contraindicated (see **CONTRAINDICATIONS**).

Interaction of voriconazole with the following agents may result in increased exposure to these drugs. Careful monitoring and/or dosage adjustment should be considered.

Cyclosporin (CYP3A4 substrate): In stable, renal transplant recipients, voriconazole increased cyclosporin C_{max} and AUC_{τ} by at least 13% and 70% respectively. When initiating voriconazole in patients already receiving cyclosporin it is recommended that the cyclosporin dose be halved and cyclosporin level carefully monitored. Increased cyclosporin levels have been associated with nephrotoxicity. When voriconazole is discontinued, cyclosporin levels must be carefully monitored and the dose increased as necessary.

Tacrolimus (CYP3A4 substrate): Voriconazole increased tacrolimus (0.1 mg/kg single dose) C_{max} and AUC_{τ} by 117% and 221%, respectively. When initiating voriconazole in patients already receiving tacrolimus, it is recommended that the tacrolimus dose be reduced to a third of the original dose and tacrolimus levels carefully monitored. Increased tacrolimus levels have been associated with nephrotoxicity. When voriconazole is discontinued, tacrolimus levels must be carefully monitored and the dose increased as necessary.

Methadone (CYP3A4 substrate): Repeat dose administration of oral voriconazole (400 mg every 12 hours for 1 day, then 200 mg every 12 hours for 4 days) increased the C_{max} and AUC_{τ} of pharmacologically active R-methadone by 31% (90% CI: 22%, 40%) and 47% (90% CI: 38%, 57%) respectively in subjects receiving a methadone maintenance dose (30-100 mg daily) (see **PRECAUTIONS**).

Short Acting Opiates (CYP3A4 substrates):
Alfentanil: In an independent publication, steady-state administration of oral voriconazole increased the mean $AUC_{0-\infty}$ of a single dose of alfentanil by 6-fold. Reduction in the dose of alfentanil and other short acting opiates similar in structure to alfentanil and metabolised by CYP3A4 (e.g. fentanyl, sufentanil, remifentanil), should be considered when coadministered with voriconazole.
Fentanyl: In an independent published study, concomitant use of voriconazole (400 mg q12h on Day 1, then 200 mg q12h on Day 2) with a single intravenous dose of fentanyl (5 µg/kg) resulted in an increase in the mean $AUC_{0-\infty}$ of fentanyl by 1.4-fold (range 1.12- to 1.60-fold). When voriconazole is coadministered with fentanyl, extended and frequent monitoring of patients for respiratory depression and other fentanyl-associated adverse events is recommended, and the fentanyl dose should be reduced if warranted.

Long Acting Opiates (CYP3A4 substrates):
Oxycodone: In an independent published study, coadministration of multiple doses of oral voriconazole (400 mg q12h on Day 1, followed by five doses of 200 mg q12h on Days 2 to 4) with a single 10 mg oral dose of oxycodone on Day 3 resulted in an increase in the mean C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of oxycodone by 1.7-fold (range 1.4- to 2.2-fold) and 3.6-fold (range 2.7- to 5.6-fold), respectively. The mean elimination half-life of oxycodone was also increased by 2.0-fold (range 1.4- to 2.5-fold). A reduction in oxycodone dosage may be needed during voriconazole treatment to avoid opioid related adverse effects. Extended and frequent monitoring for adverse effects associated with oxycodone and other long-acting opiates metabolised by CYP3A4 is recommended.

Everolimus (CYP3A4 substrate, P-gP substrate): Although not studied, voriconazole is likely to significantly increase the plasma concentrations of everolimus. Coadministration of voriconazole and everolimus is not recommended because voriconazole is expected to significantly increase everolimus concentrations.

Warfarin (CYP2C9 substrate): Coadministration of voriconazole (300 mg twice daily) with warfarin (30 mg single dose) increased maximum prothrombin time by 93%. Close monitoring of prothrombin time is recommended if warfarin and voriconazole are coadministered.

Other Oral Anticoagulants (CYP2C9, CYP3A4 substrates): Although not studied, voriconazole may increase the plasma concentrations of coumarins and therefore may cause an increase in prothrombin time. If patients receiving coumarin preparations are treated simultaneously with voriconazole, the prothrombin time should be monitored at close intervals and the dosage of anticoagulants adjusted accordingly.

Sulphonylureas (CYP2C9 substrates)**:** Although not studied, voriconazole may increase the plasma levels of sulphonylureas, (e.g. tolbutamide, glipizide, and glyburide) and therefore cause hypoglycaemia. Careful monitoring of blood glucose is recommended during coadministration.

Statins (CYP3A4 substrates): Although not studied clinically, voriconazole has been shown to inhibit lovastatin metabolism *in vitro* (human liver microsomes). Therefore, voriconazole is likely to increase plasma levels of statins that are metabolised by CYP3A4. It is recommended that dose adjustment of the statin be considered during coadministration. Increased statin levels have been associated with rhabdomyolysis.

Benzodiazepines (CYP3A4 substrates): Although not studied clinically, voriconazole has been shown to inhibit midazolam metabolism *in vitro* (human liver microsomes). Therefore, voriconazole is likely to increase the plasma levels of benzodiazepines that are metabolised by CYP3A4 (e.g. midazolam, triazolam and alprazolam) and lead to a prolonged sedative effect. It is recommended that dose adjustment of the benzodiazepine be considered during coadministration.

Vinca Alkaloids (CYP3A4 substrates): Although not studied, voriconazole may increase the plasma levels of the vinca alkaloids (e.g. vincristine and vinblastine) and lead to neurotoxicity. It is therefore recommended that dose adjustment of the vinca alkaloid be considered.

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (CYP2C9 substrates**):** Voriconazole increased C_{max} and AUC of ibuprofen (400 mg single dose) by 20% and 100%, respectively. Voriconazole increased C_{max} and AUC of diclofenac (50 mg single dose) by 114% and 78%, respectively. Frequent monitoring for adverse events and toxicity related to NSAIDs is recommended. Adjustment of dosage of NSAIDs may be needed.

No significant pharmacokinetic interactions were observed when voriconazole was coadministered with the following agents. No dosage adjustment for these agents is recommended.

Prednisolone (CYP3A4 substrate): Voriconazole increased C_{max} and AUC_{τ} of prednisolone (60 mg single dose) by 11% and 34%, respectively. No dosage adjustment is recommended.

Digoxin (P-glycoprotein mediated transport): Voriconazole had no significant effect on C_{max} and AUC_{τ} of digoxin (0.25 mg once daily).

Mycophenolic acid (UDP-glucuronyl transferase substrate): Voriconazole had no effect on the C_{max} and AUC_{τ} of mycophenolic acid (1 g single dose).

Two-way Interactions

Phenytoin (CYP2C9 substrates and potent CYP450 inducer): Concomitant use of voriconazole and phenytoin should be avoided unless the benefit outweighs the risk.

Phenytoin (300 mg once daily) decreased the C_{max} and AUC_{τ} of voriconazole by 49% and 69%, respectively. Voriconazole (400 mg twice daily) increased C_{max} and AUC_{τ} of phenytoin (300 mg once daily) by 67% and 81%, respectively.

Phenytoin may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased to 5 mg /kg intravenously twice daily or from 200 mg to 400 mg orally, twice daily (100 mg to 200 mg orally, twice daily in patients less than 40 kg). Careful monitoring of phenytoin plasma levels is recommended when phenytoin is coadministered with voriconazole.

Omeprazole (CYP2C19 inhibitor; CYP2C19 and CYP3A4 substrate): Omeprazole (40 mg once daily) increased voriconazole C_{max} and AUC_{τ} by 15% and 41%, respectively. No dosage adjustment of voriconazole is recommended. Voriconazole increased omeprazole C_{max} and AUC_{τ} by 116% and 280%, respectively. When initiating voriconazole in patients already receiving omeprazole, it is recommended that the omeprazole dose be halved. The metabolism of other proton pump inhibitors which are CYP2C19 substrates may also be inhibited by voriconazole.

Oral Contraceptives (CYP3A4 substrate): Coadministration of voriconazole and an oral contraceptive (norethisterone 1 mg and ethinylestradiol 0.035 mg once daily) in healthy female subjects resulted in increases in the C_{max} and AUC_{τ}.of ethinylestradiol (36% and 61% respectively) and norethisterone (15% and 53% respectively). Voriconazole C_{max} and AUC_{τ} increased by 14% and 46% respectively. Oral contraceptives containing doses other than norethisterone 1 mg and ethinylestradiol 0.035 mg have not been studied. As the ratio between norethisterone and ethinylestradiol remained similar during interaction with voriconazole, their contraceptive activity would probably not be affected. Monitoring for adverse events related to oral contraceptives is recommended during coadministration.

Indinavir (CYP3A4 inhibitor and substrate): Indinavir (800 mg three times daily) had no significant effect on voriconazole C_{max} and AUC_{τ}. Voriconazole did not have a significant effect on C_{max}, C_{min} and AUC_{τ} of indinavir.

Other HIV protease inhibitors (CYP3A4 substrates and inhibitors): *In vitro* studies suggest that voriconazole may inhibit the metabolism of HIV protease inhibitors (e.g. saquinavir, amprenavir and nelfinavir). *In vitro* studies also show that the metabolism of voriconazole may be inhibited by HIV protease inhibitors. Patients should be carefully monitored for drug toxicity during the coadministration of voriconazole and HIV protease inhibitors.

Efavirenz (a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor [CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate]): Use of standard doses of voriconazole with efavirenz doses of 400 mg once daily or higher is contraindicated (see **CONTRAINDICATIONS**).

In healthy subjects, steady state efavirenz (400 mg oral once daily) decreased the steady state C_{max} and AUC_{τ} of voriconazole by an average of 61% and 77%, respectively. In the same study, voriconazole at steady state (400 mg orally every 12 hours for 1 day, then 200 mg orally every 12 hours for 8 days) increased the steady state C_{max} and AUC_{τ} of efavirenz by an average of 38% and 44%, respectively, in the same subjects.

In a separate study in healthy subjects, voriconazole dose of 300 mg twice daily in combination with low dose efavirenz (300 mg once daily) did not lead to sufficient voriconazole exposure.

Following coadministration of voriconazole 400 mg twice daily with efavirenz 300 mg orally once daily in healthy subjects, the AUCτ of voriconazole was decreased by 7% and C_{max} was increased by 23% compared to voriconazole 200 mg twice daily alone. The AUCτ of efavirenz was increased by 17% and C_{max} was equivalent compared to efavirenz 600 mg once daily alone. These differences were not considered to be clinically significant.

Voriconazole may be coadministered with efavirenz if the voriconazole maintenance dose is increased to 400 mg twice daily and the efavirenz dose is reduced by 50%, i.e. to 300 mg once daily (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). When treatment with voriconazole is stopped, the initial dose of efavirenz should be restored.

The concomitant use of intravenous voriconazole and oral efavirenz has not been studied.

Other non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) (CYP3A4 substrates, inhibitors or CYP450 inducers): *In vitro* studies show that the metabolism of voriconazole may be inhibited by delavirdine. Although not studied, the metabolism of voriconazole may be induced by nevirapine. Voriconazole may also inhibit the metabolism of NNRTIs. Patients should be carefully monitored for drug toxicity during the coadministration of voriconazole and NNRTIs.

Guidance on the Clinical Management of Drug Interactions

Contraindications	Dose adjustment of voriconazole	Dose adjustment and/or monitoring of other drugs	No dose adjustment of voriconazole or other drugs
Rifampicin Sirolimus Barbiturates (long acting) Carbamazepine Rifabutin Pimozide Quinidine Ergot alkaloids St John's Wort	Phenytoin [1,3]	Cyclosporin [2,3] Tacrolimus [2,3] Omeprazole [2] Warfarin [4] Phenytoin [3] Sulphonylureas [5] Statins [7] Benzodiazepines [7] Vinca Alkaloids [7] Nevirapine [7]	Indinavir Mycophenolate mofetil Cimetidine Ranitidine Macrolide antibiotics Prednisolone Digoxin
Ritonavir (400 mg q12h)	Ritonavir (100 mg q12h)		**No established dosing recommendation**
Efavirenz (400 mg q24h)	Efavirenz [1]	Efavirenz [1] HIV protease inhibitors [7] (excluding indinavir & ritonavir) Methadone[7] Oral Contraceptive [7] Short acting opiates including fentanyl[7] Oxycodone and other long-acting opiates[7] NSAIDs[7]	Everolimus[8] Fluconazole[8]

[1] See **DOSAGE AND ADMINISTRATION, Dosage Adjustment**.
[2] Reduce dose (halve dose of cyclosporin and omeprazole, reduce dose to one third for tacrolimus)
[3] Carefully monitor blood levels
[4] Monitor prothrombin time
[5] Monitor blood glucose
[6] Monitor complete blood counts
[7] Monitor for potential drug toxicity and consider dose reduction
[8] Coadministration with voriconazole is not recommended

ADVERSE EFFECTS

Clinical Trial Data

The safety of voriconazole is based on an integrated safety database of more than 2000 subjects (1655 patients in therapeutic studies). This represents a heterogeneous population, containing patients with haematological malignancy, HIV infected patients with oesophageal candidiasis and refractory fungal infections, non-neutropenic patients with candidaemia or aspergillosis and healthy volunteers. Five hundred and sixty one patients had a duration of voriconazole therapy of greater than 12 weeks, with 136 patients receiving voriconazole for over 6 months.

In addition, the safety of voriconazole was investigated in 279 patients who were treated with voriconazole in prophylaxis studies. The adverse event profile in these prophylaxis studies was similar to the established safety profile from 2000 subjects in voriconazole clinical trials.

The table below includes adverse reactions from therapeutic and/or compassionate/ extension studies, if possibly causally related. The most commonly reported adverse events were visual disturbances, fever, rash, vomiting, nausea, diarrhoea, headache, peripheral oedema and abdominal pain. The severity of the adverse events was generally mild to moderate. No clinically significant differences were seen when the safety data were analysed by age, race, or gender.

MedDRA System Organ Class Frequency[†]	**Adverse Drug Reactions**
Infections and infestations	
Common	Sinusitis
Blood and lymphatic system disorders	
Common	Thrombocytopenia, anaemia (including macrocytic, microcytic, normocytic, megaloblastic, aplastic), leukopenia, pancytopenia
Uncommon	Lymphadenopathy, agranulocytosis, eosinophilia, disseminated intravascular coagulation, marrow depression
Immune system disorders	
Uncommon	Allergic reaction, anaphylactoid reaction
Endocrine disorders	
Uncommon	Adrenal cortex insufficiency
Rare	Hyperthyroidism, hypothyroidism
Metabolism and nutrition disorders	
Common	Hypokalaemia, hypoglycaemia
Uncommon	Hypercholesterolaemia, hyponatraemia
Psychiatric disorders	
Common	Hallucinations, confusion, depression, anxiety, agitation
Nervous system disorders	
Very common	Headache
Common	Dizziness, tremor, paraesthesia
Uncommon	Ataxia, brain oedema, hypertonia, hypoaesthesia, nystagmus, syncope, altered taste perception
Rare	Guillain-Barré syndrome, oculogyric crisis, extrapyramidal syndrome, hepatic coma, insomnia, encephalopathy, somnolence during infusion, convulsion, peripheral neuropathy
Eye disorders	
Very Common	Visual disturbances (including altered/enhanced visual perception, blurred vision, colour vision change, photophobia)

MedDRA System Organ Class Frequency†	Adverse Drug Reactions
Uncommon	Blepharitis, optic neuritis, papilloedema, scleritis, diplopia
Rare	Retinal haemorrhage, corneal opacity, optic atrophy
Ear and labyrinth disorders	
Uncommon	Vertigo
Rare	Hypoacusis, tinnitus
Cardiac disorders	
Common	Lung oedema
Uncommon	Atrial arrhythmia, bradycardia, tachycardia, ventricular arrhythmia, ventricular fibrillation, supraventricular tachycardia, QT prolongation
Rare	Atrioventricular (AV) complete block, bundle branch block, nodal arrhythmia, torsades de pointes, ventricular tachycardia
Vascular disorders	
Common	Hypotension, thrombophlebitis, phlebitis
Rare	Lymphangitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common	Respiratory distress syndrome
Gastrointestinal disorders	
Very common	Nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain
Common	Cheilitis, gastroenteritis
Uncommon	Constipation, duodenitis, dyspepsia, gingivitis, glossitis, pancreatitis, tongue oedema, peritonitis
Rare	Pseudomembranous colitis
Hepatobiliary disorders	
Common	Elevated liver function tests (including AST (SGOT), ALT (SGPT), alkaline phosphatase, GGT, LDH, bilirubin), jaundice, cholestatic jaundice
Uncommon	Cholecystitis, cholelithiasis, enlarged liver, hepatitis, hepatic failure
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	Rash
Common	Face oedema, pruritus, maculopapular rash, photosensitivity skin reaction, alopecia, exfoliative dermatitis, purpura
Uncommon	Fixed drug eruption, eczema, psoriasis, Stevens-Johnson syndrome, urticaria
Rare	Angioedema, discoid lupus erythematosis, erythema multiforme, toxic epidermal necrolysis, pseudoporphyria

MedDRA System Organ Class Frequency†	Adverse Drug Reactions
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders	
Common	Back pain
Uncommon	Arthritis
Renal and urinary disorders	
Common	Creatinine increased, acute kidney failure, haematuria
Uncommon	BUN increased, albuminuria, nephritis
Rare	Kidney tubular necrosis
General disorders and administration site conditions	
Very common	Fever, peripheral oedema
Common	Chills, asthenia, chest pain, injection site reaction/inflammation, flu syndrome

†Frequencies are categorised as follows: very common ≥10%; common from ≥1% to <10%; uncommon from ≥0.1% to <1%; rare from 0.01% to <0.1%)

Adverse Events Reported in Comparative Therapeutic Studies 305 and 307/602 at a rate of ≥ 1% Possibly Related to Therapy or Causality Unknown

	Protocol 305 Voriconazole vs Fluconazole (oral therapy)		**Protocol 307/602 Voriconazole vs Conventional Amphotericin B** (IV/oral therapy)	
	Vori N = 200 N (%)	Fluc N =191 N (%)	Vori N =196 N (%)	Ampho B† N = 185 N (%)
Body as a whole				
Fever	-	-	7 (3.6)	25 (13.5)
Chills	-	-	-	36 (19.5)
Headache	-	-	7 (3.6)	8 (4.3)
Abdominal pain	-	-	5 (2.6)	6 (3.2)
Chest pain	-	-	4 (2.0)	2 (1.1)
Cardiovascular system				
Tachycardia	-	-	5 (2.6)	5 (2.7)
Hypertension	-	-	-	2 (1.1)
Hypotension	-	-	-	3 (1.6)
Vasodilatation	-	-	2 (1.0)	2 (1.1)
Digestive system				
Nausea	2 (1.0)	3 (1.6)	14 (7.1)	29 (15.7)
Vomiting	2 (1.0)	-	11 (5.6)	18 (9.7)
Liver function tests abnormal	6 (3.0)	2 (1.0)	9 (4.6)	4 (2.2)
Diarrhoea	-	-	3 (1.5)	6 (3.2)
Cholestatic jaundice	3 (1.5)	-	4 (2.0)	-
Dry mouth	-	-	3 (1.5)	-

	Protocol 305 Voriconazole vs Fluconazole (oral therapy)		Protocol 307/602 Voriconazole vs Conventional Amphotericin B (IV/oral therapy)	
	Vori N = 200 N (%)	Fluc N =191 N (%)	Vori N =196 N (%)	Ampho B† N = 185 N (%)
Haemic and lymphatic system				
Thrombocytopenia	-	-	2 (1.0)	2 (1.1)
Anaemia	-	-	-	5 (2.7)
Metabolic and nutritional systems				
Alkaline phosphatase increased	10 (5.0)	3 (1.6)	6 (3.1)	4 (2.2)
Hepatic enzymes increased	3 (1.5)	-	7 (3.6)	5 (2.7)
AST (SGOT) increased	8 (4.0)	2 (1.0)	-	-
ALT (SGPT) increased	6 (3.0)	2 (1.0)	3 (1.5)	-
Hypokalaemia	-	-	-	36 (19.5)
Peripheral oedema	-	-	7 (3.6)	9 (4.9)
Hypomagnesaemia	-	-	2 (1.0)	10 (5.4)
Bilirubinaemia	-	-	-	3 (1.6)
Creatinine increased	-	-	-	59 (31.9)
Nervous system				
Hallucinations	-	-	10 (5.1)	-
Dizziness	-	2 (1.0)	5 (2.6)	-
Skin and appendages				
Rash	3 (1.5)	1 (0.5)	13 (6.6)	7 (3.8)
Pruritus	-	-	2 (1.0)	2 (1.1)
Maculopapular rash	3 (1.5)	-	-	-
Special senses				
Abnormal vision	31 (15.5)	8 (4.2)	55 (28.1)	1 (0.5)
Photophobia	5 (2.5)	2 (1.0)	7 (3.6)	-
Chromatopsia	2 (1.0)	-	2 (1.0)	-
Urogenital				
Kidney function abnormal	-	-	4 (2.0)	40 (21.6)
Acute kidney failure	-	-	-	11 (5.9)

†Amphotericin B followed by other licensed antifungal therapy

Visual Disturbances

In clinical trials, voriconazole treatment-related visual disturbances were very common. In these studies, approximately 21% of subjects experienced altered/enhanced visual perception, blurred vision, colour vision change or photophobia. These visual disturbances were transient and fully reversible, with the majority spontaneously resolving within 60 minutes. There was evidence of attenuation with repeated doses of voriconazole. The visual disturbances were generally mild, rarely resulted in discontinuation and were not associated with long-term sequelae. Visual disturbances may be associated with higher plasma concentrations and/or doses.

There have been post-marketing reports of prolonged visual adverse events (see **PRECAUTIONS**).

The mechanism of action is unknown, although the site of action is most likely to be within the retina.

In a study in healthy volunteers investigating the impact of voriconazole on retinal function, voriconazole caused a decrease in the electroretinogram (ERG) waveform amplitude. The ERG measures electrical currents in the retina. The ERG changes did not progress over 29 days of treatment and were fully reversible on withdrawal of voriconazole.

The long-term effect of voriconazole (median 169 days; range 5-353 days) on visual function was evaluated in subjects with paracoccidioidomycoses. Voriconazole had no clinically relevant effect on visual function as assessed by testing of visual acuity, visual fields, colour vision and contrast sensitivity. There were no signs of retinal toxicity. 17/35 voriconazole subjects experienced visual adverse events. These events did not lead to discontinuation, were generally mild, occurred in the first week of therapy and resolved during continued voriconazole therapy.

Dermatological Reactions

Dermatological reactions were common in patients treated with voriconazole. In clinical trials, rashes were reported by 19% (278/1493) of voriconazole treated patients, but these patients had serious underlying diseases and were receiving multiple concomitant medications. The majority of rashes were of mild to moderate severity. Patients have developed serious cutaneous reactions, including Stevens-Johnson syndrome (uncommon), toxic epidermal necrolysis (rare) and erythema multiforme (rare) during treatment with voriconazole.

If patients develop a rash they should be monitored closely and voriconazole discontinued if lesions progress. Photosensitivity reactions have been reported, especially during long-term therapy (see **PRECAUTIONS**).

Liver Function Tests

The overall incidence of clinically significant transaminase abnormalities in the voriconazole clinical program was 13.4% (200/1493) of subjects treated with voriconazole. Liver function test abnormalities may be associated with higher plasma concentrations and/or doses. The majority of abnormal liver function tests either resolved during treatment without dose adjustment or following dose adjustment, including discontinuation of therapy.

Voriconazole has been infrequently associated with cases of serious hepatic toxicity, in patients with other serious underlying conditions. This includes cases of jaundice, and cases of hepatitis and hepatic failure leading to death (see **PRECAUTIONS**).

Paediatric Use

The safety of voriconazole was investigated in 245 paediatric patients aged 2 to <12 years who were treated with voriconazole in pharmacokinetic studies (87 paediatric patients) and in compassionate use programs (158 paediatric patients). The adverse event profile of these

245 paediatrics was similar to adults although post-marketing data suggest there might be a higher occurrence of skin reactions in the paediatric population compared to adults.

There have been post-marketing reports of pancreatitis in paediatric patients.

Infusion-Related Reactions

During infusion of the intravenous formulation of voriconazole in healthy subjects, anaphylactoid-type reactions, including flushing, fever, sweating, tachycardia, chest tightness, dyspnoea, faintness, nausea, pruritus and rash have occurred. Symptoms appeared immediately upon initiating the infusion (see **PRECAUTIONS**).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

VFEND Tablets and Powder for Oral Suspension are to be taken at least one hour before, or one hour following, a meal.

VFEND Powder for Oral Suspension requires reconstitution before use (see **Administration and Incompatibilities - Powder for Oral Suspension**).

VFEND IV requires reconstitution and dilution prior to administration as an intravenous infusion (see **Administration and Incompatibilities - Intravenous**).

VFEND IV is **not** recommended for bolus injection.

It is recommended that VFEND IV is administered at a maximum rate of 3 mg/kg per hour over 1 to 2 hours. Electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypomagnesaemia and hypocalcaemia should be corrected prior to initiation of voriconazole therapy (see **PRECAUTIONS, Cardiovascular**).

Use in Adults

Therapy must be initiated with the specified loading dose regimen of either intravenous or oral VFEND to achieve plasma concentrations on Day 1 that are close to steady state. On the basis of the high oral bioavailability (96%; see **Pharmacokinetics**), switching between intravenous and oral administration is appropriate when clinically indicated.

Intravenous administration is not recommended for the treatment of oesophageal candidiasis; dosage recommendations for oesophageal candidiasis are provided in the table below.

Dosage recommendations for oesophageal candidiasis:

	Intravenous	**Oral Tablets or Suspension**	
		≥ 40 kg	**< 40 kg**
Loading Dose Regimen (first 24 hours)	Not recommended	400 mg or 10 mL every 12 hours (for the first 24 hours)	200 mg or 5 mL every 12 hours (for the first 24 hours)
Maintenance Dose (after first 24 hours)	Not recommended	200 mg or 5 mL twice daily	100 mg or 2.5 mL twice daily

Dosage recommendations for other indications are provided in the following table.

Dosage recommendations for indications other than oesophageal candidiasis:

	Intravenous	**Oral Tablets or Suspension**	
		≥ 40 kg	**< 40 kg**
Loading Dose Regimen (first 24 hours)	6 mg/kg every 12 hours (for the first 24 hours)	400 mg or 10 mL every 12 hours (for the first 24 hours)	200 mg or 5 mL every 12 hours (for the first 24 hours)
Maintenance Dose (after first 24 hours)			
Serious *Candida* infections	3 mg/kg every 12 hours	200 mg or 5 mL twice daily	100 mg or 2.5 mL twice daily
Invasive aspergillosis; *Scedosporium* and *Fusarium* infections; other serious mould infections	4 mg/kg every 12 hours	200 mg or 5 mL twice daily	100 mg or 2.5 mL twice daily

Dosage recommendations for prophylaxis of invasive fungal infections:

	Intravenous	**Oral Tablets or Suspension**	
		≥ 40 kg	**< 40 kg**
Loading Dose Regimen (first 24 hrs)	6 mg/kg every 12 hours (for the first 24 hrs)		
Maintenance Dose (after first 24 hrs)	4 mg/kg every 12 hrs	200 mg or 5 mL every 12 hrs	100 mg or 2.5 mL every 12 hrs

Dosage Adjustment

Oral administration

If patient response is inadequate, the maintenance dose may be increased to 300 mg twice daily for oral administration. For patients less than 40 kg, the oral dose may be increased to 150 mg twice daily. If patients are unable to tolerate treatment at these higher doses reduce the oral dose by 50 mg steps to a minimum 200 mg twice daily (or 100 mg twice daily for patients less than 40 kg) maintenance dose.

Phenytoin may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased from 200 mg to 400 mg orally twice daily (100 mg to 200 mg orally twice daily in patients less than 40 kg). The loading dose regimen remains unchanged (see **PRECAUTIONS** and **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES**).

When voriconazole is coadministered with efavirenz, the voriconazole maintenance dose should be increased to 400 mg every 12 hours and the efavirenz dose should be decreased to 300 mg every 24 hours (see **CONTRAINDICATIONS** and **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES**).

Treatment duration depends upon patients' clinical and mycological response.

Intravenous administration

If patient response at 3 mg/kg every 12 hours is inadequate, the intravenous maintenance dose may be increased to 4 mg/kg every 12 hours.

If patients are unable to tolerate 4 mg/kg every 12 hours, reduce the intravenous dose to 3 mg/kg every 12 hours.

Phenytoin may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased to 5 mg/kg IV every 12 hours. The loading dose regimen remains unchanged (see **PRECAUTIONS** and **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES**).

The dose recommendation for concomitant use of intravenous voriconazole and oral efavirenz has not been determined (see **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES**).

Treatment duration depends upon patients' clinical and mycological response.

Use in the Elderly

No dose adjustment is necessary for elderly patients.

Use in Patients with Renal Impairment

The pharmacokinetics of orally administered voriconazole are not affected by renal impairment. Therefore, no adjustment is necessary for oral dosing for patients with mild to severe renal impairment.

In patients with moderate to severe renal dysfunction (creatinine clearance <50 mL/min), including dialysis patients, accumulation of the intravenous vehicle, SBECD, occurs. Oral voriconazole should be administered to these patients, unless an assessment of the risk benefit to the patient justifies the use of intravenous voriconazole. Serum creatinine levels should be closely monitored in these patients and, if increases occur, consideration should be given to changing to oral voriconazole therapy (see **Pharmacokinetics, *Renal Impairment)***.

Use in Patients with Hepatic Impairment

No dose adjustment is necessary in patients with acute hepatic injury, manifested by elevated liver function tests (ALT, AST) (but continued monitoring of liver function tests for further elevations is recommended).

It is recommended that the standard loading dose regimens be used but that the maintenance dose be halved in patients with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh A and B) receiving voriconazole.

Voriconazole has not been studied in patients with severe chronic hepatic cirrhosis (Child-Pugh C). Voriconazole has been associated with elevations in liver function tests and clinical signs of liver damage such as jaundice, and must only be used in patients with severe hepatic impairment if the benefit outweighs the potential risk. Patients with severe hepatic impairment must be carefully monitored for drug toxicity (see **ADVERSE EFFECTS**).

Use in Children

Safety and efficacy in paediatric subjects below the age of 2 years has not been established. Therefore voriconazole is not recommended for children less than 2 years of age. Use in paediatric patients aged 2 to < 12 years with hepatic or renal insufficiency has not been studied (see **PRECAUTIONS**).

Limited data are currently available to determine the optimal dosing regimen. Multiple intravenous doses (3, 4, 6 and 8 mg/kg twice daily) and oral doses (4 and 6 mg/kg twice daily) have been used in pharmacokinetic studies conducted in children 2 to 12 years.

The study results showed that 4 mg/kg IV twice daily in children achieved exposure comparable to that in adults receiving 3 mg/kg IV twice daily. The average voriconazole exposure in children receiving 6 mg/kg IV doses twice daily was slightly lower than in adults receiving 4 mg/kg IV doses twice daily. Based on the data, physicians may initiate therapy in children with 6 mg/kg IV twice daily. The dose may be increased to 7 mg/kg IV twice daily if clinically indicated.

Further study is required to determine the optimal oral dose for children 2 to <12 years.

Adolescents (12 -16 years of age) should be dosed as adults.

Administration and Incompatibilities – Intravenous

Intravenous Administration:

VFEND IV powder for injection is supplied in single use vials. The powder should be reconstituted with 19 mL of Water for Injections. Shake thoroughly to give a clear concentrate containing 10 mg/mL of voriconazole and an extractable volume of 20 mL. It is recommended that a standard 20 mL (non-automated) syringe be used to ensure that the exact amount (19.0 mL) of Water for Injections is dispensed. Discard the vial if a vacuum does not pull the diluent into the vial.

For administration, the required volume of the reconstituted concentrate is added to a recommended compatible infusion solution (detailed below) to obtain a final solution containing voriconazole at a concentration between 0.5 mg/mL and 5 mg/mL. VFEND IV should be administered at a maximum rate of 3 mg/kg per hour over 1 to 2 hours and must not be given as a bolus injection.

VFEND IV contains no preservative. To reduce microbiological hazard, use as soon as practicable after reconstitution. If storage is necessary, hold at 2°C to 8°C for not more than 24 hours. Product is for single use in one patient only. Discard any residue. Only clear solutions without particles should be used.

Chemical and physical in use stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C.

The reconstituted solution can be diluted with:

0.9% Sodium Chloride Intravenous Infusion

Compound Sodium Lactate Intravenous Infusion

5% Glucose and Compound Sodium Lactate Intravenous Infusion

5% Glucose and 0.45% Sodium Chloride Intravenous Infusion

5% Glucose Intravenous Infusion

5% Glucose in 20 mEq Potassium Chloride Intravenous Infusion

0.45% Sodium Chloride Intravenous Infusion

5% Glucose and 0.9% Sodium Chloride Intravenous Infusion

The compatibility of VFEND IV with diluents other than those described above is unknown (see ***Intravenous Incompatibilities***).

Intravenous Incompatibilities:

Blood Products and Concentrated Electrolytes
Voriconazole must not be infused concomitantly with any blood product or any short-term infusion of concentrated solution of electrolytes, even if the two infusions are running in separate lines. Electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypomagnesaemia and hypocalcaemia should be corrected prior to initiation of voriconazole therapy (see **PRECAUTIONS, Cardiovascular**).

Intravenous solutions containing (non-concentrated) electrolytes
Voriconazole can be infused at the same time as other intravenous solutions containing (non-concentrated) electrolytes, but must be infused through a separate line.

Total Parenteral Nutrition (TPN)
Voriconazole can be infused at the same time as total parenteral nutrition, but must be infused in a separate line. If infused through a multiple-lumen catheter, TPN needs to be administered using a different port from the one used for voriconazole.

Voriconazole must not be diluted with 4.2% Sodium Bicarbonate Infusion. Compatibility with other concentrations is unknown.

VFEND IV must not be mixed with other medicinal products except those mentioned under Intravenous Administration.

Administration & Incompatibilities - Powder for Oral Suspension

Reconstitution Instructions:

1. Tap the bottle to release the powder.

2. Add 46 mL of distilled water to the bottle.

3. Shake the closed bottle vigorously for about 1 minute.

4. Remove child-resistant cap. Press bottle adaptor into the neck of the bottle and replace cap.

Reconstituted VFEND Powder for Oral Suspension should be shaken well before use.

VFEND Powder for Oral Suspension should be administered using the syringe provided in the pack.

VFEND Powder for Oral Suspension should not be mixed with any other medication. It is not intended that the reconstituted suspension be further diluted with water or other vehicles.

OVERDOSAGE

Clinical data on overdose with this agent is scant.

In clinical trials there were three cases of accidental overdose. All occurred in paediatric patients, who received up to five times the recommended intravenous dose of voriconazole. A single adverse event of photophobia of 10 minutes duration was reported.

There is no known antidote to voriconazole. It is recommended that treatment of overdose is symptomatic and supportive.

Monitor potassium, full blood count and liver function following an overdose.

Consider administration of activated charcoal in the event of a potentially toxic ingestion. Activated charcoal is most effective when administered within one hour of ingestion. In patients who are not fully conscious or have impaired gag reflex, consideration should be given to administering activated charcoal via nasogastric tube once the airway is protected.

Voriconazole is haemodialysed with a clearance of 121 mL/min. The intravenous vehicle, SBECD, is haemodialysed with a clearance of 55 mL/min. In an overdose, haemodialysis may assist in the removal of voriconazole and SBECD from the body.

Contact the Poisons Information Centre on 13 11 26 for advice on the management of an overdose.

PRESENTATION AND STORAGE CONDITIONS

VFEND Tablets

VFEND 50 mg film-coated tablets are white, round tablets, debossed “Pfizer” on one side and “VOR50” on the reverse.

VFEND 200 mg film-coated tablets are white, capsule-shaped tablets, debossed “Pfizer” on one side and “VOR200” on the reverse.

PVC / Aluminium blisters of 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 and 100 tablets in cartons. Not all pack sizes may be marketed.

VFEND IV

VFEND IV 200 mg/vial is supplied as a sterile lyophilised powder in single use 30 mL clear glass vials. Packs of 1.

VFEND Powder for Oral Suspension

VFEND Powder for Oral Suspension is supplied in a 100 mL HDPE bottle. Each bottle contains 45 g of powder for oral suspension, providing a usable volume of 70 mL of suspension at a voriconazole concentration of 40 mg/mL following reconstitution.

A 5 mL syringe dispenser and a press-in bottle adaptor are also provided.

Storage

VFEND IV is a single dose unpreserved sterile lyophile powder that should be stored below 30°C.

Following reconstitution of the lyophile with Water for Injections to 10 mg/mL, VFEND reconstituted concentrate can be stored at 2°C to 8°C in a refrigerator for up to 24 hours prior to use (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION,** ***Intravenous Administration***).

VFEND Powder for Oral Suspension should be stored at 2°C to 8°C (in a refrigerator) before reconstitution. Store reconstituted suspension below 30°C. Discard suspension 14 days after reconstitution.

NAME AND ADDRESS OF THE SPONSOR

Pfizer Australia Pty Limited
ABN 50 008 422 348
38-42 Wharf Road
West Ryde NSW 2114
Australia

POISON SCHEDULE OF THE MEDICINE

S4 (Prescription Medicine).

DATE OF FIRST INCLUSION IN THE AUSTRALIAN REGISTER OF THERAPEUTIC GOODS (THE ARTG)

13 September 2002.

DATE OF MOST RECENT AMENDMENT

23 October 2014

* Please note change(s) in Product Information.

外国における使用状況等に関する資料

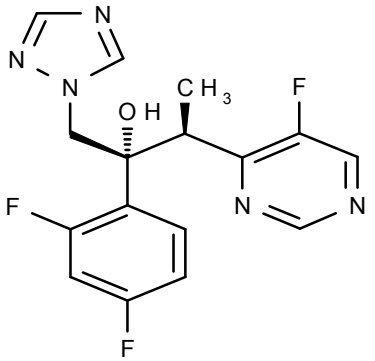
製品情報

ブイフェンド®錠，静注用およびドライシロップ

医薬品の名称

ボリコナゾール

構造式：



CAS番号：　137234-62-9

ボリコナゾールの化学名は(2*R*, 3*S*）-2-（2, 4-difluorophenyl）-3-（5-fluoropyrimidin-4-yl）-1-（1, 2, 4-triazol-1-yl）butan-2-ol，分子式は $C_{16}H_{14}F_3N_5O$，分子量は 349.3 である。

性状

ボリコナゾールは，広域スペクトルを有するトリアゾール系抗真菌薬であり，経口投与用のフィルムコート錠，ドライシロップおよび点滴静脈内注射溶液用の凍結乾燥粉末がある。

ボリコナゾール原薬は白色の粉末である。水溶解度は 25ºC で 0.7 mg/mL と水に極めて溶けにくい。

フィルムコート錠

ブイフェンド錠はボリコナゾール 50 mg または 200 mg を含有し，添加物として乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，クロスカルメロースナトリウム，ポビドンおよびステアリン酸マグネシウムを含有し，コーティング剤としてヒプロメロース，酸化チタン，乳糖水和物およびトリアセチンを含有する。

静注用

ブイフェンド 200 mg 静注用は，ボリコナゾールを表示量として 200 mg を含む白色の凍結乾燥粉末であり，容量 30 mL のホウケイ酸ガラスバイアルに充てんされる。ブイフェンド 200 mg 静注用は，1 回使いきりの製剤であり，保存できない。

ブイフェンド 200 mg 静注用のバイアル内の凍結乾燥粉末は，19 mL の注射用水で溶解し，ボリコナゾール 10 mg/mL およびスルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）

160 mg/mL を含む溶液とする。得られた溶液は，点滴静注として投与する前にさらに希釈する（**用法･用量**参照）。

ドライシロップ

ブイフェンドドライシロップ 2800 mg は白色の粉末であり，懸濁後は白色のオレンジ風味の懸濁剤となる。1 ボトルにドライシロップを 45 g 含む。水を加えて懸濁した懸濁液の量は 75 mL であり，ボリコナゾール濃度として 40 mg/mL の懸濁液を 70 mL 使用できる。添加物として，精製白糖，軽質無水ケイ酸，酸化チタン，キサンタンガム，クエン酸ナトリウム水和物，安息香酸ナトリウム，無水クエン酸およびオレンジフレーバーを含有する。

薬理学

薬理学的特性

作用機序

ボリコナゾールはトリアゾール系抗真菌薬である。その主な作用機序は，エルゴステロール生合成の重要段階である，真菌チトクローム P450（CYP）依存性 14α-ステロール脱メチル化の阻害である。ボリコナゾールは，他のアゾール系抗真菌薬と比べ，種々の哺乳類 CYP 酵素系に対するよりも真菌に対して選択性が高い。真菌では，14α-メチルステロールの蓄積によって，通常のステロールが欠如する。これがボリコナゾールの静真菌作用/殺真菌作用に関与している可能性がある。

In vitro では，ボリコナゾールは広範囲にわたる抗真菌作用を示し，カンジダ属（フルコナゾール耐性 *C. krusei*，*C. glabrata* および *C. albicans* の耐性株など）に対する強力な抗真菌作用および評価したすべてのアスペルギルス属に対する殺真菌作用が認められた。また，ボリコナゾールは in vitro では，既存の抗真菌薬に対する感受性の低いスケドスポリウム属，フサリウム属などの新たな病原性真菌に対して作用を示し，これらの菌種の一部の株に対し殺真菌作用を示す。

動物試験では，最小発育阻止濃度と実験的真菌症に対する有効性との間に相関が認められている。また，最小発育阻止濃度とカンジダ属の臨床転帰との間に相関があると考えられる。

真菌学的特性

アスペルギルス属（*A. flavus*，*A. fumigatus*，*A. terreus*，*A. niger*，*A. nidulans* など），カンジダ属（*C. albicans*，C. *dubliniensis*，*C. glabrata*，C. *inconspicua*，*C. krusei*，*C. parapsilosis*，*C. tropicalis*，*C. guilliermondii* など），スケドスポリウム属（*S. apiospermum*，*S. prolificans* など）およびフサリウム属に対して，臨床効果が認められている。

治療が成功したその他の真菌感染症には，アルテルナリア属，*Blastomyces dermatitidis*，*Blastoschizomyces capitatus*，クラドスポリウム属，*Coccidioides immitis*，*Conidiobolus coronatus*，*Cryptococcus neoformans*，*Exserohilum rostratum*，*Exophiala spinifera*，*Fonsecaea pedrosoi*，*Madurella mycetomatis*，*Paecilomyces lilacinus*，アオカビ属，（*P. marneffei* など），*Phialophora richardsiae*，*Scopulariopsis brevicaulis* およびトリコスポロン属（*T. beigelii* 感染症など）の孤立した症例があった。

臨床分離株に対する in vitro 活性は，アクレモニウム属，アルテルナリア属，ビポラリス属，クラドフィアロフォラ属および *Histoplasma capsulatum* について認められ，ほとんどの分離株では 0.05～2 μg/mL のボリコナゾール濃度で発育が阻止された。

クルブラリア属およびスポロトリックス属の病原菌に対しても in vitro 活性は認められているが，臨床的意義は不明である。

治療に先立ち，真菌培養およびその他の関連臨床検査（血清検査，病理組織学的検査）用の検体を採取し，原因菌を分離･同定すること。治療は培養およびその他の臨床検査の結果が判明する前に開始してもよいが，結果が判明したら結果に従い抗真菌療法を適宜調整すること。

感受性試験

カンジダ属に対するボリコナゾールの感受性判定基準（ブレイクポイント）

	最小発育阻止濃度 [a]（μg/mL）			ディスク拡散法 [b] 阻止円直径（mm）		
	感性	用量依存的感性	耐性	感性	用量依存的感性	耐性
ボリコナゾール	≤1.0	2.0	≥4.0	≥17	14–16	≤13

臨床試験 10 試験（4 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与または 200 mg 1 日 2 回の経口投与）の平均血漿中ボリコナゾール濃度の中央値は，2.4 μg/mL（四分位範囲：1.2～4.4 μg/mL）であった。
In vitro の結果と臨床反応の相関は，臨床試験 6 試験から得られたカンジダ属のベースライン分離株 249 株を基にした（Pfaller et al., 2006, J. Clin. Microbiol., 819-26）。
a. CLSI の微量液体希釈法 M27
b. ディスク拡散法 M44

感受性試験結果のバリデーションに使用するボリコナゾールの許容される品質管理範囲

品質管理株	最小発育阻止濃度（μg/mL） 24 時間後	48 時間後	ディスク拡散法 阻止円直径（mm）
Candida parapsilosis ATCC 22019[a]	0.016–0.12	0.03–0.25	28–37
Candida krusei ATCC 6258[a]	0.06–0.5	0.12–1.0	16–25
Candida albicans ATCC 90028[a]	b	b	31–42

a. ATCC は American Type Culture Collection の登録商標である。
b. 初期の品質管理試験実施時の試験施設間のばらつきが大きいため，この菌株/抗真菌薬の組み合わせについては品質管理範囲が設定されていない。

薬物動態

薬物動態学的特性の概要

ボリコナゾールの薬物動態は，健康被験者，特別な集団および患者で評価されている。アスペルギルス症のリスクのある患者（主にリンパ組織または造血組織の悪性新生物を有する患者）に 200 mg または 300 mg を 1 日 2 回，14 日間経口投与したときの薬物動態学的特性（迅速かつほぼ完全な吸収，蓄積性，非線形の薬物動態）は，健康被験者で認められた特性と同様であった。

ボリコナゾールの薬物動態は，代謝に飽和が生じるため非線形を示す。投与量の増量に伴い，用量比例的増加を上回る曝露量の増加が認められる。経口投与量を 200 mg 1 日 2 回から 300 mg 1 日 2 回に増量すると，曝露量（AUC_{tau}，投与間隔 12 時間での血漿中濃度 - 時間曲線下面積）の平均値は 2.5 倍に増加し，静脈内投与量を 3 mg/kg 1 日 2 回から 4 mg/kg 1 日 2 回に増量すると，曝露量の平均値は 2.3 倍に増加すると推定される。推奨負荷投与法で静脈内または経口投与した

とき，血漿中濃度は投与後 24 時間以内でほぼ定常状態に到達した。負荷投与を行わない場合，1 日 2 回の反復投与で蓄積が認められ，ほとんどの被験者で血漿中ボリコナゾール濃度は 6 日目までに定常状態に到達した。

吸収

ボリコナゾールは経口投与後，迅速かつほぼ完全に吸収され，投与後 1～2 時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に到達する。成人に経口投与したときのバイオアベイラビリティは 96%と推定されている。200 mg 錠とドライシロップ（40 mg/mL 経口懸濁剤）を成人に 200 mg の用量で投与し，両製剤の生物学的同等性が確認された。

ボリコナゾールを高脂肪食とともに反復投与したとき，錠剤の C_{max} および AUC_{tau} がそれぞれ 34%および 24%低下し，ドライシロップの懸濁剤ではそれぞれ 58%および 37%低下した。

ボリコナゾールの吸収は胃 pH の変化の影響を受けない。

分布

ボリコナゾールの定常状態の分布容積は 4.6 L/kg と推定されており，各組織に広範に分布することが示唆される。血漿蛋白結合率は 58%と推定されている。

コンパッショネート・ユース・プログラムに参加した患者 8 例の脳脊髄液では，いずれの患者の検体からもボリコナゾールが検出された。

代謝

In vitro 試験では，ボリコナゾールは肝 CYP アイソザイム CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 によって代謝されることが示された。

ボリコナゾールの薬物動態は個体間のばらつきが大きい。

In vivo 試験では，CYP2C19 がボリコナゾールの代謝に大きく関与していることが示唆された。この酵素は遺伝的多形性を示す。アジア人では，15%～20%が poor metabolizer（PM）であると予測される。白人および黒人では，PM の割合は 3%～5%である。白人および日本人の健康被験者を対象として実施した試験において，PM では，ボリコナゾール曝露量（AUC_{tau}）は homozygous extensive metabolizer（EM）と比べて平均 4 倍高いことが示されている。Heterozygous extensive metabolizer（HEM）では，EM と比べ，ボリコナゾール曝露量は平均 2 倍高い。

ボリコナゾールの主要代謝物は N-オキシド体であり，血漿中の循環放射能標識代謝物の 72%を占める。この代謝物の抗真菌作用は非常に弱いため，ボリコナゾールの全体的な有効性には影響しない。

排泄

ボリコナゾールは肝代謝により消失し，未変化体の尿中排泄率は投与量の 2%未満である。

ボリコナゾールを反復静脈内投与した後に放射能標識したボリコナゾールを静脈内投与すると放射能の約 80%が尿中から回収され，反復経口投与後に放射能標識したボリコナゾールを経口投与すると放射能の約 83%が尿中から回収される。経口投与および静脈内投与のいずれの場合も，総放射能の大部分（>94%）は投与後 96 時間以内に排泄される。

ボリコナゾールの消失半減期は投与量に依存し，3 mg/kg（静脈内）および 200 mg（経口）投与時は約 6 時間である。薬物動態が非線形を示すため，消失半減期はボリコナゾールの蓄積および消失を予測する上で有用ではない。

薬物動態と薬力学の相関

臨床試験 10 試験全体の患者の平均および最高血漿中ボリコナゾール濃度の中央値は，それぞれ 2425 ng/mL（四分位範囲：1193～4380 ng/mL）および 3742 ng/mL（四分位範囲：2027～6302 ng/mL）であった。臨床試験では，血漿中ボリコナゾール濃度の平均値，最高値および最低値と有効性との間に正の相関は認められなかった。

臨床試験データの薬物動態/薬力学解析では，血漿中ボリコナゾール濃度と肝機能検査値異常および視覚障害に正の相関が認められた。

特別な集団における薬物動態

性別

反復経口投与試験では，健康若年女性の C_{max} および AUC_{tau} は健康若年男性よりもそれぞれ 83%および 113%高かった（18～45 歳）。この試験で，健康高齢男性と健康高齢女性の間で C_{max} および AUC_{tau} に有意差は認められなかった（65 歳以上）。

臨床試験では，性別に基づく投与量の調整は行っていない。男女被験者の安全性プロファイルおよび血漿中濃度は同様であった。したがって，性別により投与量を調整する必要はない。

高齢者

反復経口投与試験では，健康高齢男性（65 歳以上）の C_{max} および AUC_{tau} は健康若年男性（18～45 歳）よりもそれぞれ 61%および 86%高かった。健康高齢女性（65 歳以上）と健康若年女性（18～45 歳）の間で C_{max} および AUC_{tau} に有意差は認められなかった。

臨床試験では，年齢に基づく投与量の調整は行っていない。血漿中濃度と年齢との間に相関が認められた。若年被験者と高齢被験者のボリコナゾールの安全性プロファイルは同様であったため，高齢者に対して投与量調整をする必要はない。

小児

単回または反復静脈内投与による薬物動態試験に組み入れられた 2～12 歳未満の小児免疫不全患者 35 例から得られたデータについて，ポピュレーション薬物動態解析を実施した。このうち 24 例にボリコナゾールを反復投与した。小児に 4 mg/kg 1 日 2 回の維持用量を投与したときと，成人に 3 mg/kg 1 日 2 回を投与したときの定常状態における血漿中ボリコナゾール濃度の平均値は類似しており，中央値は小児で 1186 ng/mL，成人で 1155 ng/mL であった。したがって，2～12 歳未満の小児に 4 mg/kg 1 日 2 回の維持用量を静脈内投与したときの曝露量は，成人に 3 mg/kg 1 日 2 回を静脈内投与したときの曝露量と一致した。

2～12 歳未満の小児免疫不全患者 47 例を対象とした他の薬物動態試験では，4，6 および 8 mg/kg 1 日 2 回静脈内投与ならびにドライシロップ（経口懸濁剤）を 4 mg/kg および 6 mg/kg 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態を評価した。最大 30 日間の投与期間中に，ほとんどの被験者が 2 種類以上の用量を投与された。小児におけるボリコナゾールの薬物動態の非線形性は，成人と比べて顕著ではなかった。成人に 4 mg/kg を 1 日 2 回の維持用量で投与したときの曝露量の平均値は，約 30 μg•h/mL であった。小児に 6 mg/kg および 8 mg/kg を 1 日 2 回反復静脈内投与した後の

ボリコナゾール曝露量（AUC_{tau}）の平均値は，それぞれ約 20 µg•h/mL および約 29.8 µg•h/mL で，被験者間のばらつきが大きかった。8 mg/kg 静脈内投与群の小児の曝露量は，ほとんどの被験者で，成人に 4 mg/kg を静脈内投与したとき通常みられる範囲よりも高かった。小児のドライシロップの絶対的バイオアベイラビリティの平均は 66%で，被験者間のばらつきが大きかった。バイオアベイラビリティは，6～12 歳未満の小児（66.7%～90.9%）よりも 2～6 歳未満（43.6%～63.4%）の小児の方が低かった。

腎機能障害

腎機能が正常な被験者と軽度（クレアチニンクリアランス 41～60 mL/min）～重度（クレアチニンクリアランス<20 mL/min）の腎機能障害を有する被験者を対象とした単回経口投与（200 mg）試験で，腎機能障害はボリコナゾールの薬物動態に重大な影響を及ぼさなかった。ボリコナゾールの血漿蛋白結合率は様々な程度の腎機能障害のある被験者で同様であった。

中等度～重度の腎機能障害を有する患者（クレアチニンクリアランス<50 mL/min）では，静注溶媒である SBECD の蓄積が起こる。透析患者を含む中等度～重度の腎機能障害を有する患者には，ベネフィット・リスク評価に基づいてボリコナゾールの静脈内投与が妥当と判断された場合を除き，経口投与すること。静脈内投与をする場合は，血清クレアチニン濃度を十分にモニタリングし，血清クレアチニン濃度が上昇したら，経口投与への切り替えを考慮すること（**用法・用量**参照）。

血液透析を受けている腎不全患者を対象とした薬物動態試験では，ボリコナゾールがクリアランス 121 mL/min で透析されることが示された。静注溶媒である SBECD はクリアランス 55 mL/min で透析される。4 時間の血液透析では，ボリコナゾールは投与量調整が必要となるほど除去されない。

3，4 および 5 日目の投与終了時に，透析被験者および健康被験者の SBECD およびボリコナゾールの平均血漿中濃度を測定した。薬物動態データから，透析被験者の方が SBECD の曝露量が高いことが示された。健康被験者に SBECD 蓄積のエビデンスは認められなかった。ボリコナゾールの曝露量は透析被験者の方が低かった。3，4 および 5 日目のデータを併合すると，投与後の平均値の比（透析被験者/健康被験者）は，SBECD が 455%［95%信頼区間（CI）：340%～609%］，ボリコナゾールが 50%（95%CI：32%～80%）であった。

肝機能障害

軽度～中等度の肝硬変（Child-Pugh 分類 A，B）を有する被験者では，単回経口投与（200 mg）後の AUC が，肝機能が正常な被験者と比べ 233%高い値を示した。ボリコナゾールの蛋白結合率は，肝機能障害の影響を受けなかった。

反復経口投与試験では，中等度の肝硬変（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者に維持用量 100 mg を 1 日 2 回投与したときの AUC_{tau} は，肝機能が正常な被験者に 200 mg を 1 日 2 回を投与したときの AUC_{tau} と同様であった。重度肝硬変患者（Child-Pugh 分類 C）における薬物動態データは得られていない（**用法・用量**参照）。

臨床成績

投与期間

臨床試験でのボリコナゾールの投与期間は, 705 例が 12 週間以上, 164 例が 6 ヵ月以上であった。

臨床経験

本項では，奏効を著効または有効と定義する。

侵襲性アスペルギルス症

非盲検，無作為化，多施設共同試験では，急性侵襲性アスペルギルス症の 1 次治療におけるボリコナゾールの有効性および生存率に対する効果が従来のアムホテリシン B と比べて優れていることが示された。全投与期間は 12 週間であった。被験者は 12 週間の投与期間中に，無作為に割り付けられた初期の治験薬投与の効果が不十分または安全性/忍容性に問題がある場合, 他の市販抗真菌薬に切り替えることができた。独立データレビュー委員会は，12 週目（主要評価項目）および無作為に割り付けられた初期の治験薬投与の終了時に有効性を評価した。投与開始 24 時間は 6 mg/kg を 12 時間ごとの負荷用量でボリコナゾールを静脈内投与し，その後 7 日間以上にわたって 4 mg/kg を 12 時間ごとの維持用量でボリコナゾールを静脈内投与した。その後は，経口製剤を 200 mg 1 日 2 回の投与に切り替え可能とした。対照群の被験者には，従来のアムホテリシン B を 1 日用量 1.0～1.5 mg/kg/日の低速点滴で投与した。

本試験では，侵襲性アスペルギルス症を有する免疫不全患者 277 例［modified intention-to-treat（MITT）集団］を評価した。12 週目の総合的な効果が良好（ベースライン時にみられたすべての関連症状，徴候，X 線所見/気管支鏡所見の異常の消失または部分的消失）であった被験者は，対照群が 31%であったのに対し，ボリコナゾール群が 53%であった。無作為に割り付けられた初期の治験薬投与の終了時では，総合的な効果が良好であった被験者は，従来のアムホテリシン B 群が 21.8%であったのに対し，ボリコナゾール群が 53.5%であった。ボリコナゾール群は，アムホテリシン B 群よりも他の市販抗真菌薬への切り替え前の投与期間が長かった（無作為に割り付けられた初期の治験薬投与期間の中央値はそれぞれ 73 日および 12 日）。他の市販抗真菌薬には，アムホテリシン B リポソーム製剤，イトラコナゾールおよびフルシトシンが含まれた。12 週目時点の生存率は，ボリコナゾール群（71%）の方が対照群（58%）よりも優れていた。

急性侵襲性アスペルギルスに対する 1 次治療としてのボリコナゾールの有効性

	総合的な効果が良好 307/602[a] 試験	12 週間後の生存率[b] 307/602 試験	有害事象のため中止した被験者の割合[c] 307/602 試験
ボリコナゾール	76/144 (53%)[e]	102/144 (71%)	40/196 (20%)
対照薬	42/133 (31%)[d, e]	77/133 (58%)	103/185 (56%)
	p <0.0001	p = 0.02	—

a. 独立データレビュー委員会により評価された modified intention-to-treat 集団
b. Modified intention-to-treat 集団の生存被験者の割合
c. 安全性解析対象集団のうち，有害事象/臨床検査値異常（因果関係を問わない）により，無作為に割り付けられた初期の治験薬の投与を中止した被験者の割合
d. アムホテリシン B
e. 治験実施計画書を層として調整した奏効率

この比較試験の結果により，急性侵襲性アスペルギルス症を有する患者に対する 1 次治療についての初期の試験（304 試験）結果が裏付けられた。この試験では，ボリコナゾールを投与された被験者の全体的な奏効率は 54%であった。

ボリコナゾールによる治療は，骨髄および固形臓器移植患者，血液学的悪性腫瘍患者，がん患者および AIDS 患者における脳，副鼻腔，肺および播種性アスペルギルス症に対し有効であった。

重篤なカンジダ感染症

全身性カンジダ感染症

非盲検比較試験（150-608 試験）では，カンジダ血症の 1 次治療について，ボリコナゾールと（従来の）アムホテリシン B 投与後のフルコナゾールの投与に関する有効性を比較した。この試験では，カンジダ血症が確認された（血液培養で陽性かつ感染症の臨床徴候）非好中球減少患者 370 例を対象とし，このうち 248 例がボリコナゾールを投与された。本患者集団は重篤な疾患を有しており，被験者の約 50%がベースライン時に集中治療室に入室中であり，40%が人工呼吸器を装着していた。投与期間の中央値は，両群で 15 日であった。投与終了から 12 週間後に，両群の被験者 41%で奏効（感染症のあらゆる臨床徴候および症状の消失/改善，血液培養でのカンジダ陰性，感染した深部組織部位のカンジダ陰性）が認められた。この解析では，投与終了から 12 週間後の評価を受けなかった被験者は無効とした。副次的解析では，被験者の最も遅い評価可能時点（この種の試験に適しているとされる投与終了時あるいは投与終了から 2，6 または 12 週後のいずれか）の奏効率を比較した結果，奏効率はボリコナゾール群が 65%，アムホテリシン B 投与後フルコナゾール群が 71%であった。ボリコナゾール群の分離株の 47%が *C. glabrata* および *C. krusei* を含む *C. albicans* 以外の菌種であったが，深部組織感染が確認された被験者（14 例）の小規模な部分集団で最も多く分離された菌種は，*C. albicans* であった。投与終了から 12 週間後の奏効率を病原菌別に比較すると，ベースライン時の *C. albicans* による感染症に対する奏効率はボリコナゾール群（43%）とアムホテリシン B 投与後フルコナゾール群（46%）で同程度であった。ベースライン時の *C. albicans* 以外の菌種による感染症に対する奏効率は，アムホテリシン B 投与後フルコナゾール群（32.3%）よりもボリコナゾール群（38.6%）の方が良好であった。

難治性カンジダ感染症

309/604 試験（非盲検，非比較試験 2 試験の併合結果）では，他の抗真菌薬が無効または忍容性不良であった患者に対する真菌感染症の治療についてボリコナゾールを評価した。有効性を評価した 301 例のうち，87 例が重症カンジダ症を有しており，食道カンジダ症患者 38 例および侵襲性カンジダ症患者 47 例のうち 26 例が深在性カンジダ感染症であった。静脈内投与期間の中央値は 11 日（範囲：1～138 日），経口投与期間の中央値は 81 日（範囲：1～326 日）であった。全体で，侵襲性カンジダ症患者 47 例中 25 例（53.2%）に奏効が認められ，47 例中 16 例（34.0%）が著効，47 例中 9 例（19.1%）が有効，および 47 例中 6 例（12.8%）が安定と評価された。深在性カンジダ感染症患者 26 例中 14 例（53.8%）が奏効，26 例中 8 例（30.8%）が著効，26 例中 6 例（23.1%）が有効，および 26 例中 5 例（19.2%）が安定と評価された。

食道カンジダ症

150-305 試験は，内視鏡検査で食道カンジダ症が証明された免疫不全患者を対象にフルコナゾールの経口投与を比較した無作為化，二重盲検，比較試験であった。200 例がボリコナゾール群（200 mg 1 日 2 回投与）に，191 例がフルコナゾール群（1 日目は 400 mg を 1 日 1 回投与し 2 日目以降は 200 mg を 1 日 1 回投与）に無作為に割り付けられた。各群の大部分の被験者は CD4 細胞数が 50 細胞/μL 未満である進行したエイズ患者であった。有効性は 43 日目または投与終了時

に内視鏡検査を再度行い判定した。Per-protocol（PP）および intention-to-treat（ITT）解析では，ボリコナゾールとフルコナゾールは食道カンジダ症に対し同様の有効性を示した。

食道カンジダ症の治療におけるボリコナゾールの有効性

	奏効率 n/N（%）	
投与群	PP	ITT
ボリコナゾール	113/115 (98%)	175/200 (88%)
フルコナゾール	134/141 (95%)	171/191 (90%)

PP= per-protocol，ITT= intention-to-treat

その他の重篤な病原性真菌

非盲検，非比較試験 2 試験（309/604 試験）では，他の治療が無効または忍容性が不良である患者における全身性および侵襲性真菌症もしくは承認された治療法のない病原菌による侵襲性真菌症の治療におけるボリコナゾールの有効性，安全性および忍容性を評価した。有効性について評価した 301 例のうち 72 例にアスペルギルス属またはカンジダ属以外の病原性真菌による侵襲性感染症が認められた。

被験者に，投与開始 24 時間は負荷用量でボリコナゾール 6 mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与または 400 mg を経口投与し，その後 4 mg/kg を 12 時間ごとまたは 200 mg を 1 日 2 回の維持用量で，それぞれ最大 12 週間投与した。主要評価項目は，著効または有効と定義された投与終了時の総合的有効性が良好であることとした。

全体で，その他の重篤な真菌感染症（アスペルギルス属およびカンジダ属以外）を有する被験者 72 例中 39 例（54.2%）は，ボリコナゾール投与終了時の総合的有効性が良好であった。

併合した 309/604 試験の被験者を含む臨床試験全体の被験者の併合解析から，ボリコナゾールはさらに以下の病原性真菌に対して有効であることが示された。

スケドスポリウム属：ボリコナゾール治療は，*S. apiospermum* 感染症 28 例中 16 例，*S. prolificans* 感染症 7 例中 2 例で奏効した。さらに，混合感染症 3 例中 1 例で奏効が認められた。

フサリウム属：17 例中 7 例でボリコナゾール治療が有効であった。この 7 例の内訳は，眼感染症 3 例，副鼻腔感染症 1 例，播種性感染症 3 例であった。さらに 4 例のフサリウム症患者には複数の微生物による感染症が認められ，このうち 2 例でボリコナゾール治療が奏効した。

まれな真菌感染症に対しボリコナゾールを投与された被験者の大部分は，以前に使用した抗真菌薬が忍容性不良または無効であった。

その他の奏効した真菌感染症には，アルテルナリア属，*Blastomyces dermatitidis*，*Blastoschizomyces capitatus*，クラドスポリウム属，*Coccidioides immitis*，*Conidiobolus coronatus*，*Cryptococcus neoformans*，*Exserohilum rostratum*，*Exophiala spinifera*，*Fonsecaea pedrosoi*，*Madurella mycetomatis*，*Paecilomyces lilacinus*，アオカビ属，（*P. marneffei* など），*Phialophora richardsiae*，*Scopulariopsis brevicaulis* およびトリコスポロン属（*T. beigelii* 感染症など）の孤立した症例があった。

侵襲性真菌症の 1 次予防－侵襲性真菌症（確定例および臨床診断例）が認められない造血幹細胞移植患者における有効性

侵襲性真菌症（確定例および臨床診断例）が認められない成人および青年期の同種造血幹細胞移植患者を対象とした非盲検，比較対照，多施設共同試験で，1 次予防としてボリコナゾールをイトラコナゾールと比較した（A1501073 試験）。被験者は 12 歳以上で，急性白血病（急性骨髄性白血病，急性リンパ性白血病または骨髄異形成症候群）でリンパ腫の治療に失敗または慢性骨髄性白血病の移行のために同種造血幹細胞移植を受けていた。治験参加前の 6 ヵ月間に侵襲性真菌症の可能性がある患者（臨床診断例または確定例），接合真菌症の既往歴がある患者，肝機能障害患者，治験参加前 7 日以内に全身性抗真菌薬を使用している患者またはアゾール系抗真菌薬との重大な相互作用のある併用薬の投与を受けている患者は本試験から除外した。成功は，治験薬による予防が造血幹細胞移植から 100 日後まで（15 日以上中断することなく）続いていることかつ造血幹細胞移植から 180 日間生存しており，侵襲性真菌症の確定例または臨床診断例の診断がないことと定義した。MITT 集団には同種造血幹細胞移植患者 465 例が含まれ，骨髄破壊的前処置（58%）または骨髄非破壊的前処置（42%）が用いられた。治験薬による予防は造血幹細胞移植直後に開始され，224 例がボリコナゾールを，241 例がイトラコナゾールを投与された。MITT 集団における治験薬による予防投与期間の中央値は，ボリコナゾールが 96 日，イトラコナゾールが 68 日であった。

主要評価項目は，移植後 180 日目の抗真菌薬による予防の成功であった。この時点での成功には，被験者は以下の条件すべてを満たす必要があった。

- ブレイクスルー真菌感染症の発症がなく移植後 180 日目まで生存していること
- 予防初期の 100 日間に 15 日以上治験薬の中断がないこと
- イトラコナゾールに割り付けられた被験者については，予防初期の 100 日間に 15 日以上イトラコナゾールカプセルの投与を受けていないこと

成功率は，ボリコナゾールが 48.7%（109/224 例），イトラコナゾールが 33.2%（80/241 例）であった（p = 0.0002）。予防が不十分であった被験者（移植後最初の 100 日間に 15 日以上予防薬の投与を受けなかった患者，またはイトラコナゾールに割り付けられた場合は同期間中に 15 日以上イトラコナゾールを投与された患者）の数および割合はボリコナゾール群が 224 例中 104 例（46.4%），イトラコナゾール群が 241 例中 147 例（61.0%）であり，群間差は-14.6%となった（95%CI : -23.5%～-5.6%，p = 0.0015）。造血幹細胞移植後 180 日間に，ボリコナゾール群の 1.3%（3/224 例）およびイトラコナゾール群の 2.1%（5/241 例）に侵襲性真菌症（確定例および臨床診断例）が認められた。ボリコナゾールおよびイトラコナゾールの 180 日目の生存率は，それぞれ 82.1%（184/224 例）および 81.7%（197/241 例），1 年目ではそれぞれ 73.7%（165/224 例）および 68.5%（165/241 例）であった。

侵襲性真菌症の 2 次予防－侵襲性真菌症（確定例および臨床診断例）が認められる造血幹細胞移植患者における有効性

侵襲性真菌症（確定例および臨床診断例）が認められる成人の同種造血幹細胞移植患者を対象とした非盲検，非比較対照，多施設共同試験で，2 次予防としてボリコナゾールを評価した（A1501038 試験）。主要評価項目は，造血幹細胞移植後最初の 1 年間の侵襲性真菌症（確定例および臨床診断例）の発症率であった。MITT 集団には事前に侵襲性真菌症が認められた 40 例が含まれ，そのうち 31 例がアスペルギルス症，5 例がカンジダ症および 4 例がその他の侵襲性真菌症であった。

MITT 集団における治験薬による予防期間の中央値は 95.5 日であった。9～365 日の間に 9 例（22.5%）が抗真菌薬による経験的治療を受けた。

MITT 集団における造血幹細胞移植後 1 年間の侵襲性真菌症（確定例および臨床診断例）の再発は，評価可能な 28 例中 3 例（10.7%）で認められ（95%CI：2～28），このうち 1 例がカンジダ血症，1 例がスケドスポリウム症（共に既往の侵襲性真菌症の再発），1 例が接合真菌症であった。180 日目の生存率は 80.0%（32/40 例），1 年目の生存率は 70.0%（28/40 例）であった。

小児への投与

侵襲性真菌症（確定例および臨床診断例）が認められる生後 9 ヵ月～15 歳の小児患者 64 例にボリコナゾールを投与した。この集団の内訳は, 2～12 歳未満が 34 例, 12～15 歳が 23 例であった。患者のほとんど（59/64 例）は，以前に使用した抗真菌薬が無効であった。12～15 歳の 8 例は臨床試験に組み入れられた患者で，残りの患者はコンパッショネート・ユース・プログラムでボリコナゾールの投与を受けた。これらの患者の基礎疾患には，血液学的悪性腫瘍および再生不良性貧血（27 例）ならびに慢性肉芽腫症（14 例）があった。治療対象の真菌感染症で最も多かったのはアスペルギルス症であった（46/64 例，71%）。また，*A. fumigatus* および *P. richardsiae* による感染症患者 1 例で奏効が認められた。その他の真菌感染症は，スケドスポリウム属，カンジダ属, フサリウム属, コニディオボルス属, アルテルナリア属およびトリコスポロン属が原因であった。

小児患者における年齢および真菌感染症別臨床成績

年齢	感染症	奏効例/治療を受けた被験者数
2～12 歳未満	アスペルギルス症	11/23
	その他	4/11
	合計	15/34
12～15 歳	アスペルギルス症	5/17
	その他	4/6
	合計	9/23

QT 間隔を評価した臨床試験

プラセボ対照，無作為化，単回投与，クロスオーバー試験を実施し，3 用量のボリコナゾールおよびケトコナゾールを健康被験者に経口投与し，QT 間隔に及ぼす影響を評価した。プラセボで調整したベースライン値からの QTc 間隔延長の平均最高値は，ボリコナゾール 800 mg 投与後で 5.1 msec, ボリコナゾール 1200 mg 投与後で 4.8 msec, ボリコナゾール 1600 mg 投与後で 8.2 msec, ケトコナゾール 800 mg 投与後で 7.0 msec であった。いずれの投与群でも，QTc 間隔がベースライン値から 60 msec 以上延長した例はなかった。臨床的に重大な閾値とされる 500 msec を超える QT 間隔は認められなかった。CYP2C19 遺伝子型 PM の被験者は，本試験から除外したが，PM が除外されなかった第 2/3 相試験の被験者の 95%の曝露量であったボリコナゾール 1600 mg で，血漿中濃度が約 5,400～16,900 ng/mL に達した。

効能・効果

ブイフェンドは以下の真菌感染症の治療を適応とする。

侵襲性アスペルギルス症

食道および全身性カンジダ感染症（肝脾カンジダ症，播種性カンジダ症，カンジダ血症）を含む重症カンジダ感染症（*C. krusei* を含む）

スケドスポリウム属およびフサリウム属による重症真菌感染症

他剤が無効または忍容性が不良である患者におけるその他の重症真菌感染症

*侵襲性真菌症を発症するリスクの高い患者における予防。本適応は，造血幹細胞移植を受けた患者を対象とした試験に基づいている。

禁忌

ブイフェンドは，ボリコナゾールまたは本剤の添加物に対し過敏症の既往歴のある患者では禁忌である。

CYP3A4 の基質である*テルフェナジン，ピモジドまたはキニジンとボリコナゾールとの併用投与は，これらの薬物の血漿中濃度が上昇して QTc 延長を引き起こしたり，まれにトルサード ドポアントが発現するおそれがあるため禁忌である（**相互作用**参照）。

本剤とリファブチン，リファンピシン，カルバマゼピンおよび長時間作用型バルビツール酸誘導体（フェノバルビタールなど）の併用投与は，これらの薬物により血漿中ボリコナゾール濃度が著しく低下するおそれがあるため禁忌である（**相互作用**参照）。

*エファビレンツ（400 mg 1 日 1 回以上）と標準用量のボリコナゾールとの併用投与は，健康被験者で，この用量のエファビレンツにより血漿中ボリコナゾール濃度の著しい低下が認められているため禁忌である。また，ボリコナゾールにより血漿中エファビレンツ濃度の著しい上昇が認められる（**相互作用**参照）。低用量エファビレンツについては**相互作用**および**用法・用量**を参照すること。

ボリコナゾールと高用量リトナビル（400 mg 以上 1 日 2 回）の併用投与は，健康被験者で，この用量のリトナビルにより血漿中ボリコナゾール濃度の著しい低下が認められているため禁忌である（**相互作用**参照）。低用量リトナビルについては**使用上の注意**を参照すること。

CYP3A4 の基質である麦角アルカロイド（エルゴタミンおよびジヒドロエルゴタミン）との併用投与は，これらの薬物の血漿中濃度が上昇し，麦角中毒が引き起こされるおそれがあるため禁忌である（**相互作用**参照）。

本剤とシロリムスとの併用投与は，ボリコナゾールにより血漿中シロリムス濃度が著しく上昇するおそれがあるため禁忌である（**相互作用**参照）。

本剤とセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）との併用投与は禁忌である（**相互作用**参照）。

使用上の注意

過敏症：他のアゾール系抗真菌薬に対して過敏症の既往がある患者に本剤を処方する際には慎重を期すこと。

***心血管系**：ボリコナゾールを含む一部のアゾール系抗真菌薬により，QT 間隔が延長することが知られている。心毒性作用のある化学療法，心筋症，低カリウム血症および寄与因子となりうる併用薬使用の既往などの危険因子を有する患者にボリコナゾールを投与したときに，まれにトルサード ド ポアントが認められている。以下の不整脈を誘発する可能性のある条件を有する患者には，本剤を慎重に投与すること。

- 先天性または後天性 QT 延長
- 心筋症（特に心不全発現時）
- 洞性徐脈
- 症候性不整脈の合併
- QT 間隔を延長することが知られている薬剤の併用（**相互作用**参照）

低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症などの電解質異常については，モニタリングし，必要に応じて本剤の投与開始前および投与中に補正すること（**用法・用量**参照）。

注入に伴う反応：ボリコナゾールの静脈内投与中に，潮紅，発熱，発汗，頻脈，胸部絞扼感，呼吸困難，浮動性めまい感，悪心，そう痒症，発疹などのアナフィラキシー様反応が認められている。症状の重症度により投与の中止を考慮すること。

肝臓：臨床試験で，ボリコナゾール投与時に重篤な肝障害がまれに認められている［臨床的肝炎，胆汁うっ滞，劇症肝不全（死亡例を含む）など］。肝障害は主に重篤な基礎疾患（主に血液学的悪性腫瘍）のある患者に発現した。肝炎および黄疸を含む一過性の肝障害は，他の特定できる危険因子がない患者に発現した。肝障害は通常は投与中止により回復する。

*本剤を投与中の患者は，肝毒性について慎重にモニタリングすること。患者管理として，本剤投与開始時および投与開始後 1 ヵ月間は少なくとも 1 週間ごとに肝機能検査値（特に AST および ALT）の評価を行うこと。投与を継続する場合，肝機能検査値に変化が認められなければ，モニタリングの頻度を月に 1 回まで減らすことができる。肝機能検査値が著しく上昇した場合，患者に対するリスクーベネフィットを医学的に判断した結果，投与継続が妥当であるとされない限り，本剤の投与を中止すること（**用法・用量**参照）。

腎臓：ボリコナゾールを経口投与したときの薬物動態パラメータは，腎機能障害による影響を受けない。しかし，ボリコナゾールを投与された重症患者に急性腎不全が認められている。ボリコナゾールを投与される患者は，腎毒性のある薬物の併用投与を受けたり，腎機能の低下を引き起こすおそれのある併存疾患を有する可能性が高い。

透析患者を含む中等度～重度の腎機能障害を有する患者（クレアチニンクリアランス<50 mL/min）では，静注溶媒である SBECD の蓄積が起こる。このような患者への静脈内投与はリスク評価に基づき妥当と判断された場合のみとし，本剤を経口投与すること。

腎機能異常の発現について患者をモニタリングすること。これには臨床検査値の評価（特に血清クレアチニン）が含まれる。

膵機能のモニタリング：ブイフェンドの投与中は，急性膵炎の危険因子（最近の化学療法，造血幹細胞移植など）を有する成人および小児を十分にモニタリングすること。このような状況下では，血清アミラーゼまたはリパーゼのモニタリングを考慮すること。

皮膚の有害事象：ボリコナゾール投与中に，スティーブンス・ジョンソン症候群などの剥脱性皮膚反応がまれに認められている。患者が剥脱性皮膚反応を発現した場合は投与を中止すること。

*また，ボリコナゾールの投与により，光線過敏性皮膚反応が発現している。本剤の投与中，患者（小児患者を含む）は，直射日光にあたらないようにし，紫外線を防止する衣服や SPF 値が高い日焼け止め剤などを使用することが望ましい（**扁平上皮癌**参照）。

光毒性反応の発現頻度は小児患者でより高い。扁平上皮癌への進行が報告されているので，小児患者に対しては，紫外線から保護するための厳しい措置が取られるべきである。黒子または雀卵斑などの光による皮膚の老化損傷を発現した小児では，投与中止後も日光を避け，皮膚科医による追跡調査を行うことが望ましい。

長期投与よる重度の有害事象：以下に示す重度の有害事象が本剤の長期投与と関連して報告されている。

扁平上皮癌：光線過敏性皮膚反応が認められ，その他の危険因子（免疫抑制など）を有する患者では，長期投与中に皮膚の扁平上皮癌および黒色腫が報告されている。光毒性反応が起きた場合，学際的な助言を求め患者を皮膚科医に紹介すること。本剤の投与中止を考慮すること。光毒性に関連した病変が生じたにもかかわらず，本剤の投与を継続する場合には，前癌病変を早期に発見し，管理するために，皮膚科医による全身の評価を受診ごとに行うこと。前癌病変，扁平上皮癌または黒色腫と一致する皮膚病変が患者に発現した場合は，投与中止を考慮すること。

非感染性骨膜炎：ボリコナゾールの長期投与中の移植患者で骨膜炎が報告されている。骨格痛および骨膜炎を示す放射線画像所見が患者に認められた場合は，投与を中止すること。

視覚の有害事象：市販後調査で，視神経炎および視神経乳頭浮腫を含む持続的な視覚の有害事象が報告されている。これら事象は，基礎疾患のある患者および（または）これらの事象を引き起こす可能性のある併用薬を投与された患者で主に発現した（**副作用，視覚障害**参照）。

視覚障害ならびに自動車の運転および機械操作に対する影響：ボリコナゾールは視力の変化（霧視，視覚の変化/増強，羞明など）を引き起こすおそれがある。これらの症状が現れた場合，患者は自動車の運転，機械操作などの危険を伴う可能性のある作業を避けること。本剤を投与中は，夜間の自動車の運転は避けるよう患者に忠告すること。

メサドン（CYP3A4 の基質）：メサドンの血漿中濃度上昇に伴い，QT 延長などの毒性が認められている。併用投与中は，メサドンと関連のある有害事象および毒性について頻回にモニタリングすることが望ましい。メサドンの減量が必要となることがある（**相互作用**参照）。

短時間作用型オピオイド（CYP3A4 の基質）：本剤との併用投与時は，alfentanil および alfentanil と構造が類似し CYP3A4 により代謝されるその他の短時間作用型オピオイド（sufentanil，フェンタニル，レミフェンタニルなど）の減量を考慮すること（**相互作用**参照）。Alfentanil はボリコナ

ゾールとの併用投与時には半減期が 4 倍に延長したことから，オピオイドと関連のある有害事象について頻回なモニタリングが必要となることがある（呼吸観察期間の延長を含む）。

オキシコドン（CYP3A4 の基質）：ボリコナゾールとの併用投与時は，オキシコドンおよび CYP3A4 により代謝されるその他の長時間作用型オピオイド（hydrocodone など）の減量を考慮すること。オピオイドと関連のある有害事象について頻回なモニタリングが必要となることがある（**相互作用**参照）。

エベロリムス（CYP3A4 および P-gp の基質）：ボリコナゾールによりエベロリムスの濃度が著しく上昇することが予測されるため，本剤とエベロリムスの併用投与は推奨されない。現時点では十分なデータが得られていないため，この併用投与について推奨できる事項はない（**相互作用**参照）。

フルコナゾール（CYP2C9，CYP2C19 および CYP3A4 阻害薬）：経口ボリコナゾールと経口フルコナゾールの併用投与により，健康被験者でボリコナゾールの C_{max} および AUC_{tau} が著しく上昇した。この薬物相互作用の臨床的意義は確立されておらず，本剤と経口フルコナゾールの併用投与は推奨されない。

フェニトイン（CYP2C9 の基質および強力な CYP 誘導薬）：フェニトインと本剤を併用投与するときは，フェニトイン濃度を十分にモニタリングすること。ベネフィットがリスクを上回ると判断されない限り，本剤とフェニトインの併用投与は避けること（**相互作用**参照）。

リトナビル（強力な CYP 誘導薬，CYP3A4 阻害薬および CYP3A4 の基質）：ベネフィット・リスク評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断されない限り，本剤と低用量リトナビル（100 mg 1 日 2 回）の併用投与は避けること（**相互作用**参照）。本剤とリトナビル（400 mg 以上 1 日 2 回）の併用投与は禁忌である（**禁忌**参照）。

乳糖および精製白糖についての勧告：ブイフェンド錠は乳糖水和物を含有するため，まれな遺伝疾患であるガラクトース不耐症，Lapp ラクターゼ欠乏症またはグルコース・ガラクトース吸収不良症の患者に投与してはならない。

ブイフェンドドライシロップ 2800 mg は精製白糖（0.54 g/mL）を含有するため，まれな遺伝疾患であるフルクトース不耐症，スクラーゼ・イソマルターゼ欠損症またはグルコース・ガラクトース吸収不良症の患者に投与してはならない。

ナトリウム成分：ブイフェンド 200 mg 静注用は 1 バイアルにナトリウム 217.6 mg を含有する。ナトリウム制限の食事療法を実施中の患者についてはこの点を考慮すること。

受胎能への影響

ボリコナゾールは，維持用量でのヒト推定曝露量（AUC に基づく）の 4～6 倍の曝露量に相当する 50 mg/kg/日までの経口用量で雌雄ラットに受胎能への影響は認められなかった。

妊婦への投与

薬剤胎児危険度分類基準 B3

妊婦を対象とした適切な試験は実施されていない。ラットを用いた試験では，10 mg/kg/日以上の経口投与による催奇形性（口蓋裂）および 3 mg/kg/日以上の経口投与による出産の障害（異常分娩）を含む生殖毒性が示されたが，これらの曝露量は維持用量でのヒト推定曝露量と同様またはそれ以下であった。ボリコナゾールは，100 mg/kg/日までの経口用量でウサギにおいて催奇形性

を示さなかったが，ヒト推定曝露量の約 4 倍の曝露量で着床後死亡の増加および胎児体重の低下が認められた。重度または生命を脅かす可能性のある真菌感染症患者で母体へのベネフィットが胎児への潜在的リスクを明らかに上回る場合を除き，妊娠中に本剤を使用してはならない。

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は，本剤の服用中は必ず効果的な避妊法を用いること（**妊婦への投与**参照）。

授乳婦への投与

ボリコナゾールが実験動物の乳汁中またはヒトの母乳中に移行するかどうかは不明である。*本剤の投与開始時には授乳を中止すること。

小児への投与

2 歳未満の小児患者における安全性および有効性は確立していない（**臨床試験**参照）。肝機能および膵機能をモニタリングすること。

がん原性および変異原性

マウスおよびラットにそれぞれ 100 mg/kg/日および 50 mg/kg/日までを 24 ヵ月間経口投与したときの発がんの可能性を検討した。100 mg/kg/日群で雌雄マウスおよび 50 mg/kg/日群で雌ラットに肝細胞腺腫が認められた。マウスでは，100 mg/kg/日群で肝細胞癌の発生率も上昇した。平均血漿中薬物濃度により曝露量に関してヒトの安全域はないことが示されたが，げっ歯類では肝酵素誘導薬の長期投与後に腺腫および癌（非腫瘍性変化を含む）が発生することが知られている。

ボリコナゾールは，細菌（ネズミチフス菌）および哺乳類（チャイニーズハムスター卵巣）細胞を用いた遺伝子突然変異試験において変異原性の可能性を示さなかった。In vitro のヒトリンパ球へのボリコナゾールの曝露による染色体に対する影響は明確ではないが，in vivo の雌雄マウスに最大耐量までの用量を投与したときは，小核試験で示されたように染色体損傷の徴候は示されなかった。

薬物相互作用

特に記載しない限り，薬物相互作用試験は，健康成人男性被験者を対象にボリコナゾール 200 mg 1 日 2 回反復経口投与した後の定常状態において実施した。これらの結果は，他の集団および投与経路にも該当する。

本項には，他の薬物がボリコナゾールに及ぼす影響，ボリコナゾールが他の薬物に及ぼす影響および双方向の相互作用を示す。最初の 2 項では，相互作用について，禁忌，投与量の調整が必要なもの，慎重な臨床および（または）生化学的モニタリングが必要なもの，重大な薬物動態学的相互作用はないが当該治療領域で臨床的に重要なものの順に示す。

他の薬物がボリコナゾールに及ぼす影響

ボリコナゾールは CYP アイソザイム CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 によって代謝される。これらのアイソザイムの阻害薬は血漿中ボリコナゾール濃度を上昇させ，誘導薬は低下させる可能性がある。

以下の薬物との併用投与によりボリコナゾールの曝露量が著しく低下する。

リファンピシン（CYP 誘導薬）：リファンピシン（600 mg 1 日 1 回）により，ボリコナゾールの C_{max}（最高血漿中濃度）が 93%低下，AUC_{tau}（投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積）が 96%減少した。本剤とリファンピシンの併用投与は禁忌である（**禁忌**参照）。

リファブチン（強力な CYP450 誘導薬）：リファブチン（300 mg 1 日 1 回）によりボリコナゾール（200 mg 1 日 2 回）の C_{max} が 69%，AUC_{tau} が 79%低下した。リファブチンとの併用投与時には，ボリコナゾール（350 mg 1 日 2 回）の C_{max} および AUC_{tau} は，ボリコナゾール（200 mg 1 日 2 回）を単独投与時のそれぞれ 96%および 68%の値であった。ボリコナゾール（400 mg 1 日 2 回）の C_{max} および AUC_{tau} は，ボリコナゾール（200 mg 1 日 2 回）の単独投与時と比べてそれぞれ 104%および 87%上昇した。ボリコナゾール（400 mg 1 日 2 回）によりリファブチンの C_{max} が 195%，AUC_{tau} が 331%上昇した。本剤とリファブチンの併用投与は禁忌である（**禁忌**参照）。

リトナビル（強力な CYP450 誘導薬，CYP3A4 阻害薬および CYP3A4 の基質）：健康被験者を対象とした 2 試験で，ボリコナゾール（200 mg 1 日 2 回）の経口投与と高用量（400 mg）および低用量（100 mg）リトナビルの経口投与を併用したときの影響を検討した。高用量リトナビル（400 mg 1 日 2 回）により，ボリコナゾール経口投与後の定常状態における C_{max} が平均 66%，AUC_{tau} が平均 82%低下したのに対し，低用量リトナビル（100 mg 1 日 2 回）では，ボリコナゾール経口投与後の C_{max} が平均 24%，AUC_{tau} が平均 39%低下した。ボリコナゾールの投与は，高用量リトナビルを用いた試験でリトナビルの平均 C_{max} および AUC_{tau} に著しい影響を及ぼさなかったが，低用量リトナビルを用いた相互作用試験ではリトナビルの定常状態における C_{max} が平均 25%，AUC_{tau} が平均 13%とわずかに低下した。リトナビルを用いた相互作用試験で，ボリコナゾール濃度の異常高値を示した被験者が各試験で 1 例ずつ認められた。本剤と高用量リトナビル（400 mg 以上 1 日 2 回）の併用投与は禁忌である（**禁忌**参照）。ベネフィット・リスク評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断されない限り，本剤と低用量リトナビル（100 mg 1 日 2 回）の併用投与は避けること（**使用上の注意**参照）。

カルバマゼピンおよびフェノバルビタール（CYP 誘導薬）：試験は実施されていないが，カルバマゼピンまたはフェノバルビタールにより血漿中ボリコナゾール濃度が著しく低下する可能性がある。本剤とカルバマゼピンおよび長時間作用型バルビツール酸誘導体の併用投与は禁忌である（**禁忌**参照）。

ボリコナゾールの投与量調整またはボリコナゾールと関連のある有害事象/毒性について頻回なモニタリングが必要となることがある重大な薬物相互作用

***フルコナゾール**（CYP2C9，CYP2C19 および CYP3A4 阻害薬）：健康被験者に経口ボリコナゾールと経口フルコナゾールを併用投与した結果，ボリコナゾールの C_{max} および AUC_{tau} が著しく上昇した。この薬物相互作用の臨床的意義は確立されておらず，本剤と経口フルコナゾールの併用投与は推奨されない。フルコナゾール投与後続けて本剤を投与する場合は，ボリコナゾールと関連のある有害事象についてモニタリングすることが望ましい。

投与量調整を必要としない軽微または重大でない薬物動態学的相互作用

シメチジン（非特異的 CYP450 阻害薬で胃の pH を上昇させる）：シメチジン（400 mg 1 日 2 回）により，ボリコナゾールの C_{max} が 18%，AUC_{tau} が 23%上昇した。本剤の投与量調節は必要ない。

ラニチジン（胃の pH を上昇させる）：ラニチジン（150 mg 1 日 2 回）は，ボリコナゾールの C_{max} および AUC_{tau} に著しい影響を及ぼさなかった。

マクロライド系抗生物質：エリスロマイシン（CYP3A4 阻害薬，1 g 1 日 2 回）およびアジスロマイシン（500 mg 1 日 1 回）は，ボリコナゾールの C_{max} および AUC_{tau} に著しい影響を及ぼさなかった。

ボリコナゾールが他の薬物に及ぼす影響

ボリコナゾールは，CYP アイソザイム CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 の代謝活性を阻害する。したがって，本剤は，これらの CYP アイソザイムによって代謝される薬物の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。

QT 間隔延長作用が認められている薬物を併用している患者には，本剤を慎重に投与すること。また，CYP3A4 により代謝される薬物（特定の抗ヒスタミン薬，キニジン，ピモジド）の血漿中濃度が本剤により上昇するおそれがあるため，これらの薬物の併用投与は禁忌である（以下および**禁忌**参照）。

ボリコナゾールと以下の薬物との併用投与は禁忌である。

テルフェナジン，ピモジドおよびキニジン（CYP3A4 の基質）：試験は実施されていないが，テルフェナジン，ピモジドまたはキニジンの血漿中濃度上昇により，QTc 延長が引き起こされたり，まれにトルサード ド ポアントが発現するおそれがあるため，本剤とこれらの薬物の併用投与は禁忌である（**禁忌**参照）。

シロリムス（CYP3A4 の基質）：ボリコナゾールによりシロリムス（2 mg の単回投与）の C_{max} が 556%，AUC_{tau} が 1014%上昇した。本剤とシロリムスの併用投与は禁忌である（**禁忌**参照）。

麦角アルカロイド（CYP3A4 の基質）：試験は実施されていないが，ボリコナゾールは麦角アルカロイド（エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン）の血漿中濃度を上昇させ，麦角中毒を引き起こすおそれがある。本剤と麦角アルカロイドの併用投与は禁忌である（**禁忌**参照）。

セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）（CYP および P-gp 誘導薬）：健康被験者を対象とした公表された自主研究では，セイヨウオトギリソウは，最初に短い阻害作用を示した後，ボリコナゾールの代謝を誘導した。セイヨウオトギリソウ（300 mg 1 日 3 回）を 15 日間投与後にボリコナゾール 400 mg を単回投与したとき，ボリコナゾールの血漿中曝露量が 40%～60%減少した。したがって，本剤とセイヨウオトギリソウの併用投与は禁忌である（**禁忌**参照）。

ボリコナゾールと以下の薬物との相互作用により，これらの薬物の曝露量が上昇する可能性がある。十分なモニタリングおよび（または）投与量調整を考慮すること。

シクロスポリン（CYP3A4 の基質）：安定状態にある腎移植患者で，ボリコナゾールによりシクロスポリンの C_{max} が 13%以上，AUC_{tau} が 70%以上上昇した。シクロスポリンを投与中の患者に本剤の投与を開始する場合は，シクロスポリンの投与量を半量に減量し，シクロスポリン濃度を十分にモニタリングすることが望ましい。シクロスポリン濃度の上昇に伴い，腎障害が報告されている。本剤の投与を中止するときは，シクロスポリン濃度を十分にモニタリングし，必要に応じて投与量を増量すること。

タクロリムス（CYP3A4 の基質）：ボリコナゾールにより，タクロリムス（0.1 mg/kg の単回投与）の C_{max} が 117%，AUC_{tau} が 221%上昇した。タクロリムスを投与中の患者に本剤の投与を開始する場合は，タクロリムスの投与量を 3 分の 1 に減量し，タクロリムスの血中濃度を十分にモニタリングすることが望ましい。タクロリムス濃度の上昇に伴い，腎障害が報告されている。本剤の

投与を中止するときは，タクロリムス濃度を十分にモニタリングし，必要に応じて投与量を増量すること。

メサドン（CYP3A4 の基質）：維持用量（30～100 mg/日）でメサドンを投与されている患者で，ボリコナゾール反復経口投与（400 mg を 12 時間ごとに 1 日投与した後，200 mg を 12 時間ごとに 4 日間投与）により，薬理学的に活性を示す R-メサドンの C_{max} が 31%（90%CI : 22%～40%），AUC_{tau} が 47%（90%CI : 38%～57%）上昇した（**使用上の注意**参照）。

短時間作用型オピオイド（CYP3A4 の基質）

Alfentanil: 公表された自主研究では, ボリコナゾールを経口投与後の定常状態において, alfentanil を単回投与したときの AUC_{inf} の平均値が 6 倍に上昇した。本剤を併用投与する場合は，alfentani および alfentanil と構造が類似し CYP3A4 により代謝されるその他の短時間作用型オピオイド（フェンタニル，sufentanil，レミフェンタニルなど）の減量を考慮すること。

フェンタニル：公表された自主研究では，ボリコナゾール（1 日目に 400 mg を 12 時間ごとに投与した後，2 日目に 200 mg を 12 時間ごとに投与）とフェンタニル（5 μg/kg）の単回静脈内投与を併用した結果，フェンタニルの AUC_{inf} の平均値が 1.4 倍（範囲：1.12～1.60 倍）に上昇した。本剤をフェンタニルと併用投与する場合は，呼吸抑制およびその他のフェンタニルと関連のある有害事象について患者を長期間にわたり頻回にモニタリングすることが望ましい。また，必要に応じてフェンタニルの投与量を減量すること。

長期間作用型オピオイド（CYP3A4 の基質）

オキシコドン：公表された自主研究では，ボリコナゾールの反復経口投与（1 日目に 400 mg を 12 時間ごとに投与した後，2～4 日目に 200 mg を 12 時間ごとに 5 回投与）とオキシコドン 10 mg の単回経口投与（3 日目）を併用した結果，オキシコドンの C_{max} の平均値が 1.7 倍（範囲 1.4～2.2 倍），AUC_{inf} の平均値が 3.6 倍（範囲 2.7～5.6 倍）に増加した。オキシコドンの平均消失半減期も 2.0 倍（範囲 1.4～2.5 倍）に延長した。オピオイドと関連のある副作用を避けるために，本剤の投与中はオキシコドンの減量が必要となることがある。オキシコドンおよび CYP3A4 により代謝されるその他の長時間作用型オピオイドと関連のある副作用について，長期間にわたり頻回にモニタリングすることが望ましい。

エベロリムス（CYP3A4 および P-gp の基質）：試験は実施されていないが，ボリコナゾールによりエベロリムスの血漿中濃度が著しく上昇する可能性がある。ボリコナゾールによりエベロリムスの濃度が著しく上昇することが予測されるため，本剤とエベロリムスの併用投与は推奨されない。

ワルファリン（CYP2C9 の基質）：ボリコナゾール（300 mg 1 日 2 回）とワルファリン（30 mg の単回投与）の併用投与により，最大プロトロンビン時間が 93%延長した。ワルファリンと本剤を併用投与する場合は，プロトロンビン時間を十分にモニタリングすることが望ましい。

その他の経口抗凝固薬（CYP2C9 および CYP3A4 の基質）：試験は実施されていないが，ボリコナゾールによりクマリン系抗凝固薬の血漿中濃度が上昇し，プロトロンビン時間が延長するおそれがある。クマリン系抗凝固薬を投与中の患者に本剤を同時に投与する場合は，プロトロンビン時間を短い間隔で頻回にモニタリングし，抗凝固薬の投与量を適宜調整すること。

スルホニル尿素系薬剤（CYP2C9 の基質）：試験は実施されていないが，ボリコナゾールはスルホニル尿素薬（トルブタミド，グリピジド，グリベンクラミドなど）の血漿中濃度を上昇させ，

低血糖症を引き起こすおそれがある。併用投与中は，血糖値を頻回にモニタリングすることが望ましい。

スタチン（CYP3A4 の基質）：臨床試験は実施されていないが，ボリコナゾールは in vitro（ヒト肝ミクロソーム）でロバスタチンの代謝を阻害することが示されている。したがって，本剤は，CYP3A4 によって代謝されるスタチンの血漿中濃度を上昇させる可能性がある。併用投与中は，スタチンの投与量調整を考慮することが望ましい。スタチン濃度の上昇による横紋筋融解症の発現が報告されている。

ベンゾジアゼピン系薬剤（CYP3A4 の基質）：臨床試験は実施されていないが，ボリコナゾールは in vitro（ヒト肝ミクロソーム）でミダゾラムの代謝を阻害することが示されている。したがって，本剤は，CYP3A4 によって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤（ミダゾラム，トリアゾラム，アルプラゾラムなど）の血漿中濃度を上昇させ，鎮静作用が延長する可能性がある。併用投与中はベンゾジアゼピン系薬剤の投与量調整を検討することが望ましい。

ビンカアルカロイド（CYP3A4 の基質）：試験は実施されていないが，ボリコナゾールはビンカアルカロイド（ビンクリスチン，ビンブラスチンなど）の血漿中濃度を上昇させ，神経障害を引き起こすおそれがある。したがって，ビンカアルカロイドの投与量調整を検討することが望ましい。

非ステロイド抗炎症薬（NSAID）（CYP2C9 の基質）：ボリコナゾールにより，イブプロフェン（400 mg 単回投与）の C_{max} が 20%，AUC が 100%上昇した。ボリコナゾールにより，ジクロフェナク（50 mg 単回投与）の C_{max} が 114%，AUC が 78%上昇した。非ステロイド抗炎症薬と関連のある有害事象および毒性について頻回にモニタリングすることが望ましい。非ステロイド抗炎症薬の投与量調整が必要となることがある。

ボリコナゾールを以下の薬物と併用投与したときに，重大な薬物動態学的相互作用は認められなかった。これらの薬物の投与量調整は必要ない。

プレドニゾロン（CYP3A4 の基質）：ボリコナゾールにより，プレドニゾロン（60 mg の単回投与）の C_{max} が 11%，AUC_{tau} が 34%上昇した。投与量の調整は必要ない。

ジゴキシン（P 糖蛋白を介した輸送）：ボリコナゾールは，ジゴキシン（0.25 mg 1 日 1 回）の C_{max} および AUC_{tau} に著しい影響を及ぼさなかった。

ミコフェノール酸（UDP-グルクロン酸転移酵素の基質）：ボリコナゾールは，ミコフェノール酸（1 g の単回投与）の C_{max} および AUC_{tau} に影響を及ぼさなかった。

双方向の相互作用

フェニトイン（CYP2C9 の基質および強力な CYP 誘導薬）：ベネフィットがリスクを上回ると判断されない限り，本剤とフェニトインの併用投与は避けること。

フェニトイン（300 mg 1 日 1 回）により，ボリコナゾールの C_{max} が 49%，AUC_{tau} が 69%低下し，ボリコナゾール（400 mg 1 日 2 回）により，フェニトイン（300 mg 1 日 1 回）の C_{max} が 67%，AUC_{tau} が 81%上昇した。

フェニトインを本剤と併用投与するときは，本剤の維持用量を静脈内投与では 5 mg/kg 1 日 2 回に，経口投与では 200 mg から 400 mg 1 日 2 回に（体重 40 kg 未満の患者は 100 mg から 200 mg 1

日 2 回に）増量する。フェニトインと本剤の併用投与時は，血漿中フェニトイン濃度を十分にモニタリングすることが望ましい。

オメプラゾール（CYP2C19 阻害薬，CYP2C19 および CYP3A4 の基質）：オメプラゾール（40 mg 1 日 1 回）により，ボリコナゾールの C_{max} が 15%，AUC_{tau} が 41%上昇した。ボリコナゾールの投与量調整は必要ない。ボリコナゾールにより，オメプラゾールの C_{max} が 116%，AUC_{tau} が 280%上昇した。オメプラゾールを投与中の患者に本剤の投与を開始する場合は，オメプラゾールの投与量を半量に減量することが望ましい。本剤により CYP2C19 の基質である他のプロトンポンプ阻害薬の代謝も阻害されるおそれがある。

経口避妊薬（CYP3A4 の基質）：健康女性被験者にボリコナゾールと経口避妊薬（ノルエチステロン 1 mg とエチニルエストラジオール 0.035 mg を 1 日 1 回）を併用投与した結果，エチニルエストラジオールの C_{max} が 36%，AUC_{tau} が 61%上昇し，ノルエチステロンの C_{max} が 15%，AUC_{tau} が 53%上昇した。ボリコナゾールの C_{max} は 14%，AUC_{tau} は 46%上昇した。ノルエチステロン 1 mg およびエチニルエストラジオール 0.035 mg 以外の用量が含まれる経口避妊薬については検討していない。ボリコナゾールとの相互作用が認められる状況下でノルエチステロンとエチニルエストラジオールの比率は変わらないので，避妊作用は影響を受けないと考えられる。併用投与中は経口避妊薬と関連のある有害事象についてモニタリングすることが望ましい。

インジナビル（CYP3A4 阻害薬および CYP3A4 の基質）：インジナビル（800 mg 1 日 3 回）は，ボリコナゾールの C_{max} および AUC_{tau} に著しい影響を及ぼさなかった。ボリコナゾールは，インジナビルの C_{max}，C_{min} および AUC_{tau} に著しい影響を及ぼさなかった。

その他の HIV プロテアーゼ阻害薬（CYP3A4 の基質および阻害薬）：In vitro 試験から，ボリコナゾールが HIV プロテアーゼ阻害薬（サキナビル，アンプレナビル，ネルフィナビルなど）の代謝を阻害するおそれがあることが示唆されている。また，in vitro 試験で，HIV プロテアーゼ阻害薬によりボリコナゾールの代謝が阻害されるおそれがあることも示されている。本剤と HIV プロテアーゼ阻害薬の併用投与中は，薬物の毒性について患者を十分にモニタリングすること。

エファビレンツ（非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬, CYP 誘導薬, CYP3A4 阻害薬および CYP3A4 の基質）：標準用量のボリコナゾールとエファビレンツ（400 mg 1 日 1 回以上）の併用投与は禁忌である（**禁忌**参照）。健康被験者で，定常状態のエファビレンツ（400 mg 1 日 1 回を経口投与）により，ボリコナゾールの定常状態における C_{max} が平均 61%，AUC_{tau} が平均 77%低下した。同試験の同被験者において，定常状態のボリコナゾール（400 mg を 12 時間ごとに 1 日経口投与した後，200 mg を 12 時間ごとに 8 日間経口投与）により，エファビレンツの定常状態における C_{max} が平均 38%，AUC_{tau} が平均 44%上昇した。

健康被験者を対象とした別の試験では，低用量エファビレンツ（300 mg 1 日 1 回）とボリコナゾール（300 mg 1 日 2 回）を併用したとき，ボリコナゾールは十分な曝露量に達しなかった。

健康被験者にボリコナゾール（400 mg 1 日 2 回）とエファビレンツ（300 mg 1 日 1 回）を経口併用投与したとき，ボリコナゾール（200 mg 1 日 2 回）の単独投与と比べてボリコナゾールの AUC_{tau} が 7%減少し，C_{max} が 23%上昇した。また，エファビレンツ（600 mg 1 日 1 回）の単独投与と比べてエファビレンツの AUC_{tau} が 17%上昇し，C_{max} は同程度であった。臨床的に問題となるような差は認められなかった。

本剤をエファビレンツと併用投与する場合は，本剤の維持用量を 400 mg 1 日 2 回へ増量し，エファビレンツの投与量を 50%減量（すなわち 300 mg 1 日 1 回へ）する（**用法・用量**参照）。本剤の投与を中止する場合は，エファビレンツを減量前の用量に戻すこと。

本剤の静脈内投与とファビレンツの経口投与の併用について試験は実施されていない。

その他の非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（CYP3A4 の基質，CYP3A4 阻害薬または CYP450 誘導薬）：In vitro 試験で，デラビルジンによりボリコナゾールの代謝が阻害されるおそれがあることが示されている。試験は実施していないが，ネビラピンによりボリコナゾールの代謝が誘導されるおそれがある。また，ボリコナゾールにより非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬の代謝が阻害されるおそれがある。本剤と非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬の併用投与中は，薬物の毒性を十分にモニタリングすること。

薬物相互作用の臨床管理についてのガイダンス

禁忌	ボリコナゾールの投与量調整が必要	併用薬の投与量調整および（または）モニタリングが必要	ボリコナゾールおよび併用薬の投与量調整の必要なし
リファンピシン		シクロスポリン [b,c]	インジナビル
シロリムス		タクロリムス [b,c]	ミコフェノール酸モフェチル
バルビツール酸誘導体（長時間作用型）		オメプラゾール [b]	シメチジン
カルバマゼピン		ワルファリン [d]	ラニチジン
*リファブチン	フェニトイン [a,c]	フェニトイン [c]	マクロライド系抗生物質
ピモジド		スルホニル尿素薬 [e]	プレドニゾロン
キニジン			ジゴキシン
麦角アルカロイド		スタチン [g]	
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）		ベンゾジアゼピン系薬剤 [g]	
		ビンカアルカロイド [g]	
		ネビラピン [g]	**推奨投与量は確立されていない**
リトナビル（400 mg 12 時間ごと）	リトナビル（100 mg 12 時間ごと）		
*エファビレンツ（400 mg 24 時間ごと）	エファビレンツ [a]	エファビレンツ [a]	エベロリムス [h]
			フルコナゾール [h]
		HIV プロテアーゼ阻害薬 [g]（インジナビルおよびリトナビルを除く）	
		メサドン [g]	
		経口避妊薬 [g]	
		短時間作用型オピオイド（フェンタニルなど）[g]	
		オキシコドンおよびその他の長時間作用型オピオイド [g]	
		NSAID [g]	

a. 用法・用量の投与量調整の項を参照
b. 減量する（シクロスポリンおよびオメプラゾールは半量に，タクロリムスは 3 分の 1 に減量する）。
c. 血中濃度を十分にモニタリングする。

禁忌	ボリコナゾールの投与量調整が必要	併用薬の投与量調整および（または）モニタリングが必要	ボリコナゾールおよび併用薬の投与量調整の必要なし

d. プロトロンビン時間をモニタリングする。
e. 血糖値をモニタリングする。
f. 全血球数をモニタリングする。
g. 潜在的な薬物毒性をモニタリングし，減量を考慮する。
h. ボリコナゾールとの同時投与は推奨されない。

副作用

臨床試験データ

ボリコナゾールの安全性は，2000 例以上（臨床試験の対象患者 1655 例）の統合安全性データベースに基づく。この集団は不均質な集団であり，血液学的悪性腫瘍患者，食道カンジダ症および難治性真菌感染症を発症した HIV 感染患者，カンジダ血症またはアスペルギルス症を発症した非好中球減少患者ならびに健康被験者が含まれる。561 例はボリコナゾールを 12 週間以上投与され，そのうち 136 例はボリコナゾールを 6 ヵ月間以上投与された。

*さらに，予防に関する試験でボリコナゾールを投与された被験者 279 例を対象にボリコナゾールの安全性を検討した。これらの予防に関する試験の有害事象プロファイルは，ボリコナゾールの臨床試験の 2000 例で確立された安全性プロファイルと類似していた。

臨床試験および（または）コンパッショネート/継続試験で認められた治験薬と関連のある副作用を以下の表に示す。主な副作用は，視覚障害，発熱，発疹，嘔吐，悪心，下痢，頭痛，末梢性浮腫および腹痛であった。有害事象の重症度は，全体的に軽度～中等度であった。安全性データを年齢，人種または性別ごとに解析したが，臨床的に問題となるような差は認められなかった。

MedDRA 器官別大分類 発現率 [a]	副作用
感染症および寄生虫症	
Common	副鼻腔炎
血液およびリンパ系障害	
Common	血小板減少症，貧血（大球性貧血，小球性貧血，正球性貧血，巨赤芽球性貧血，再生不良性貧血など）白血球減少症，汎血球減少症
Uncommon	リンパ節症，無顆粒球症，好酸球増加症，播種性血管内凝固，骨髄抑制
免疫系障害	
Uncommon	アレルギー反応，アナフィラキシー様反応
内分泌障害	
Uncommon	副腎皮質機能不全
Rare	甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症
代謝および栄養障害	
Common	低カリウム血症，低血糖症
Uncommon	高コレステロール血症，低ナトリウム血症
精神障害	
Common	幻覚，錯乱，うつ病，不安，激越
神経系障害	
Very common	頭痛

MedDRA 器官別大分類 発現率 [a]	副作用
Common	浮動性めまい，振戦，錯感覚
Uncommon	運動失調，脳浮腫，筋緊張亢進，感覚鈍麻，眼振，失神，味覚異常
Rare	ギラン・バレー症候群，眼球回転発作，錐体外路症候群，肝性昏睡，不眠症，脳症，注入中傾眠，痙攣，末梢性ニューロパチー
眼障害	
Very common	視覚障害（視知覚の変化/過剰反応，霧視，色覚変化，羞明など）
Uncommon	眼瞼炎，視神経炎，視神経乳頭浮腫，強膜炎，複視
Rare	網膜出血，角膜混濁，視神経萎縮
耳および迷路障害	
Uncommon	回転性めまい
Rare	聴力低下，耳鳴
心臓障害	
Common	肺水腫
Uncommon	心房性不整脈，徐脈，頻脈，心室性不整脈，心室細動，上室性頻脈，QT 延長
Rare	完全房室ブロック，脚ブロック，結節性不整脈，トルサード ドポアント，心室性頻脈
血管障害	
Common	低血圧，血栓性静脈炎，静脈炎
Rare	リンパ管炎
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
Common	呼吸窮迫症候群
胃腸障害	
Very common	悪心，嘔吐，下痢，腹痛
Common	口唇炎，胃腸炎
Uncommon	便秘，十二指腸炎，消化不良，歯肉炎，舌炎，膵炎，舌浮腫，腹膜炎
Rare	偽膜性大腸炎
肝胆道系障害	
Common	肝機能検査値上昇［AST（SGOT），ALT（SGPT），アルカリホスファターゼ，GGT，LDH，ビリルビンなど］，黄疸，胆汁うっ滞性黄疸
Uncommon	胆嚢炎，胆石症，肝腫大，肝炎，肝不全
皮膚および皮下組織障害	
Very common	発疹
Common	顔面浮腫，そう痒症，斑状丘疹状皮疹，光線過敏性皮膚反応，脱毛症，剥脱性皮膚炎，紫斑
Uncommon	固定薬疹，湿疹，乾癬，スティーブンス・ジョンソン症候群，蕁麻疹
Rare	血管浮腫，円板状エリテマトーデス，多形紅斑，中毒性表皮壊死融解症，偽性ポルフィリン症
筋骨格系および結合組織障害	
Common	背部痛

MedDRA 器官別大分類 発現率 [a]	副作用
Uncommon	関節炎
腎および尿路障害	
Common	クレアチニン増加，急性腎不全，血尿
Uncommon	BUN 増加，アルブミン尿，腎炎
Rare	腎尿細管壊死
一般・全身障害および投与部位の状態	
Very common	発熱，末梢性浮腫
Common	悪寒，無力症，胸痛，注射部位反応/炎症，インフルエンザ症候群

a. 発現率は，very common（10%以上），common（1%以上 10%未満），uncommon（0.1%以上 1%未満），rare（0.01%以上 0.1%未満）と分類する。

比較試験である 305 試験および 307/602 試験で発現率が 1%以上の有害事象（治験薬と関連ありまたは因果関係不明）

	305 試験 ボリコナゾール vs フルコナゾール （経口投与）		307/602 試験 ボリコナゾール vs 従来のアムホテリシン B （静脈内/経口投与）	
	ボリコナゾール N = 200 n (%)	フルコナゾール N = 191 n (%)	ボリコナゾール N = 196 n (%)	アムホテリシン B[a] N = 185 n (%)
全身				
発熱	—	—	7 (3.6)	25 (13.5)
悪寒	—	—	—	36 (19.5)
頭痛	—	—	7 (3.6)	8 (4.3)
腹痛	—	—	5 (2.6)	6 (3.2)
胸痛	—	—	4 (2.0)	2 (1.1)
心血管系				
頻脈	—	—	5 (2.6)	5 (2.7)
高血圧	—	—	—	2 (1.1)
低血圧	—	—	—	3 (1.6)
血管拡張	—	—	2 (1.0)	2 (1.1)
消化器系				
悪心	2 (1.0)	3 (1.6)	14 (7.1)	29 (15.7)
嘔吐	2 (1.0)	—	11 (5.6)	18 (9.7)
肝機能検査異常	6 (3.0)	2 (1.0)	9 (4.6)	4 (2.2)
下痢	—	—	3 (1.5)	6 (3.2)
胆汁うっ滞性黄疸	3 (1.5)	—	4 (2.0)	—
口内乾燥	—	—	3 (1.5)	—
血液およびリンパ系				
血小板減少症	—	—	2 (1.0)	2 (1.1)
貧血	—	—	—	5 (2.7)
代謝および栄養				
アルカリホスファターゼ増加	10 (5.0)	3 (1.6)	6 (3.1)	4 (2.2)

	305 試験 ボリコナゾール vs フルコナゾール （経口投与）		307/602 試験 ボリコナゾール vs 従来のアムホテリシン B （静脈内/経口投与）	
	ボリコナゾール N = 200 n (%)	フルコナゾール N = 191 n (%)	ボリコナゾール N = 196 n (%)	アムホテリシン B[a] N = 185 n (%)
肝酵素上昇	3 (1.5)	—	7 (3.6)	5 (2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（血清 GOT）増加	8 (4.0)	2 (1.0)	—	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ（血清 GPT）増加	6 (3.0)	2 (1.0)	3 (1.5)	—
低カリウム血症	—	—	—	36 (19.5)
末梢性浮腫	—	—	7 (3.6)	9 (4.9)
低マグネシウム血症	—	—	2 (1.0)	10 (5.4)
ビリルビン血症	—	—	—	3 (1.6)
クレアチニン増加	—	—	—	59 (31.9)
神経系				
幻覚	—	—	10 (5.1)	—
浮動性めまい	—	2 (1.0)	5 (2.6)	—
皮膚および皮膚付属器				
発疹	3 (1.5)	1 (0.5)	13 (6.6)	7 (3.8)
そう痒症	—	—	2 (1.0)	2 (1.1)
斑状丘疹状皮疹	3 (1.5)	—	—	—
特殊感覚器				
視覚異常	31 (15.5)	8 (4.2)	55 (28.1)	1 (0.5)
羞明	5 (2.5)	2 (1.0)	7 (3.6)	—
色視症	2 (1.0)	—	2 (1.0)	—
泌尿生殖器				
腎機能異常	—	—	4 (2.0)	40 (21.6)
急性腎不全	—	—	—	11 (5.9)

a. アムホテリシン B 投与の後，他の市販抗真菌薬を投与

視覚障害

臨床試験では，ボリコナゾールと関連のある視覚障害が非常に多く（very common）認められた。これらの試験で，約 21%の被験者に視知覚の変化/過剰反応，霧視，色覚変化または羞明が発現した。これらの視覚障害は一過性で完全な可逆性であり，その多くが 60 分以内に自然に消失した。ボリコナゾールを反復投与することで，これらはより減弱することが示されている。視覚障害は全体的に軽度で，投与中止に至ることはまれであり長期的な後遺症を伴うことはなかった。視覚障害は高い血漿中濃度および（または）投与量に起因する可能性がある。

市販後調査では，持続的な視覚の有害事象が報告されている（**使用上の注意**参照）。

視覚障害の作用機序は不明であるが，作用部位は網膜内である可能性が高い。

健康被験者を対象にボリコナゾールが網膜機能に及ぼす影響を評価した試験では，ボリコナゾールは網膜電図波形の振幅低下を引き起こした。網膜電図は網膜における電流を測定するものである。29 日間の投与期間中は網膜電図の変化に進行はみられず，ボリコナゾールの投与終了後に完全に回復した。

パラコクシジオイデス症患者において，ボリコナゾールが視覚機能に及ぼす長期的影響（中央値：169 日，範囲：5～353 日）を評価した。ボリコナゾールは，視力，視野，色覚およびコントラスト感度の検査の評価から視覚機能に対し臨床的に重大な影響を及ぼさなかった。網膜毒性の徴候は認められなかった。ボリコナゾールを投与された 35 例中 17 例に視覚の有害事象が認められた。これらの事象は，投与中止に至らず，全体的に軽度で，投与の最初の週に発現し，ボリコナゾールの継続投与中に消失した。

皮膚反応

皮膚反応は，ボリコナゾールを投与された患者に多く認められた。臨床試験では，ボリコナゾールを投与された被験者の 19%（278/1493 例）に発疹が認められたが，これらの被験者は重篤な基礎疾患を有し複数の併用薬が投与されていた。大部分の発疹は軽度～中等度であった。ボリコナゾール投与中にスティーブンス・ジョンソン症候群（uncommon），中毒性表皮壊死融解症（rare），多形紅斑（rare）などの重篤な皮膚反応が発現した。

患者に発疹が発現した場合は，患者を注意深くモニタリングし，病変に進行がみられるときには本剤の投与を中止すること。特に長期投与中に，光線過敏性反応が報告されている（**使用上の注意**参照）。

肝機能検査値

ボリコナゾールの臨床試験において，臨床上問題となるトランスアミナーゼ異常の全体的な発現率は，ボリコナゾールを投与された被験者で 13.4%（200/1493 例）であった。肝機能検査値異常は，高い血漿中濃度および（または）投与量に起因する可能性がある。大部分の肝機能検査値異常は，投与量を調整することなく投与中に消失したか，投与量の調整（投与中止を含む）後に消失した。

他の重篤な基礎疾患を有する患者で，ボリコナゾールの投与に伴い重篤な肝障害がまれに報告されている。これには黄疸ならびに死亡に至った肝炎および肝不全の症例が含まれる（**使用上の注意**参照）。

小児への投与

薬物動態試験（87 例）およびコンパッショネート・ユース・プログラム（158 例）でボリコナゾールを投与された 2～12 歳未満の小児患者 245 例を対象として，ボリコナゾールの安全性を評価した。この小児 245 例の有害事象プロファイルは成人と類似していたが，市販後データから，小児集団では成人と比べて皮膚反応の発現率が高い可能性が示唆された。

市販後に小児患者で膵炎が報告されている。

注入に伴う反応

健康被験者にボリコナゾールを静脈内投与した際に，潮紅，発熱，発汗，頻脈，胸部絞扼感，呼吸困難，浮動性めまい感，悪心，そう痒症および発疹などのアナフィラキシー様反応が発現している。これらの症状は点滴静注の開始直後に現れた（**使用上の注意**参照）。

用法・用量

ブイフェンド錠およびブイフェンドドライシロップ 2800 mg は食事の 1 時間以上前または 1 時間以上後に服用すること。

ブイフェンドドライシロップ 2800 mg は使用前に水を加えて懸濁する（**投与および配合禁忌－ドライシロップ**参照）。

ブイフェンド 200 mg 静注用は静注液として，投与する前に溶解し希釈する（**投与および配合禁忌－静注用**参照）。

ブイフェンド 200 mg 静注用はボーラス投与**しないこと**。

ブイフェンド 200 mg 静注用は，1 時間あたり 3 mg/kg で 1～2 時間を超えない速度で投与することが望ましい。低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症などの電解質異常については，本剤の投与開始前に補正を行うこと（**使用上の注意，心血管系**参照）。

成人への投与

1 日目に定常状態に近い血漿中濃度を得るために, ブイフェンド 200 mg 静注用または経口製剤の所定の負荷投与法に従って投与を開始すること。経口投与時のバイオアベイラビリティが高いため（96%，**薬物動態**参照），臨床上必要とされる場合に静脈内投与と経口投与を適宜切り替えることができる。

静脈内投与は，食道カンジダ症の治療には推奨されない。食道カンジダ症に対する推奨用量を以下の表に示す。

食道カンジダ症に対する推奨用量

		経口錠剤または懸濁剤	
	静脈内投与	**体重 40 kg 以上**	**体重 40 kg 未満**
負荷用量 （投与開始 24 時間）	推奨されない	400 mg または 10 mL を 12 時間ごと（投与開始 24 時間）	200 mg または 5 mL を 12 時間ごと（投与開始 24 時間）
維持用量 （投与開始 24 時間以降）	推奨されない	200 mg または 5 mL を 1 日 2 回	100 mg または 2.5 mL を 1 日 2 回

その他の適応症に対する推奨用量を以下の表に示す。

食道カンジダ症以外の適応症に対する推奨用量

		経口錠剤または懸濁剤	
	静脈内投与	**体重 40 kg 以上**	**体重 40 kg 未満**
負荷用量 （投与開始 24 時間）	6 mg/kg を 12 時間ごと （投与開始 24 時間）	400 mg または 10 mL を 12 時間ごと （投与開始 24 時間）	200 mg または 5 mL を 12 時間ごと （投与開始 24 時間）
維持用量 （投与開始 24 時間以降）			
重篤なカンジダ感染症	3 mg/kg を 12 時間ごと	200 mg または 5 mL を 1 日 2 回	100 mg または 2.5 mL を 1 日 2 回
侵襲性アスペルギルス症，スケドスポリウム属およびフサリウム属による感染症，その他の重篤な真菌感染症	4 mg/kg を 12 時間ごと	200 mg または 5 mL を 1 日 2 回	100 mg または 2.5 mL を 1 日 2 回

***侵襲性真菌症の予防に推奨される用量**

		経口錠剤または懸濁剤	
	静脈内投与	**体重 40 kg 以上**	**体重 40 kg 未満**
負荷用量 （投与開始24時間）	6 mg/kg を 12 時間ごと （投与開始 24 時間）		
維持用量 （投与開始 24 時間以降）	4 mg/kg を 12 時間ごと	200 mg または 5 mL を 12 時間ごと	100 mg または 2.5 mL を 12 時間ごと

投与量調整

<u>経口投与</u>

効果が不十分の場合，経口維持用量を 300 mg 1 日 2 回に増量が可能である。体重が 40 kg 未満の患者では，経口維持用量を 150 mg 1 日 2 回に増量できる。この高用量に対して患者の忍容性が良好でない場合は，経口維持用量を 50 mg ずつ減量し，200 mg 1 日 2 回（体重が 40 kg 未満の患者では 100 mg 1 日 2 回）とする。

本剤をフェニトインと併用投与する場合は, 本剤の経口維持用量を 200 mg 1 日 2 回から 400 mg 1 日 2 回（体重が 40 kg 未満の患者では 100 mg 1 日 2 回から 200 mg 1 日 2 回）に増量する。負荷投与法は変更しない（**使用上の注意**および**相互作用**参照）。

本剤をエファビレンツと併用投与する場合は，本剤の維持用量を 400 mg 12 時間ごとに増量し，エファビレンツの投与量を 300 mg 24 時間ごとに減量する。（**禁忌**および**相互作用**参照）。

投与期間は，患者の臨床効果および真菌学的効果に応じて決定する。

<u>静脈内投与</u>

3 mg/kg 12 時間ごとの投与で効果不十分な場合は，静脈内維持用量を 4 mg/kg 12 時間ごとに増量できる。

4 mg/kg 12 時間ごとの投与で忍容性が良好でない場合は，静脈内投与量を 3 mg/kg 12 時間ごとに減量すること。

フェニトインと併用投与する場合は, 本剤の維持用量を 12 時間ごとに 5 mg/kg の静注内投与に増量する。負荷投与法は変更しない（**使用上の注意**および**相互作用**参照）。

静注用ボリコナゾールと経口エファビレンツの併用投与の推奨用量は確立していない（**相互作用**参照）。

投与期間は，患者の臨床効果および真菌学的効果に応じて決定する。

高齢者への投与

高齢者に対する用量調整は不要である。

腎機能障害を有する患者への投与

ボリコナゾール経口投与時の薬物動態は腎機能障害の影響を受けない。したがって，軽度～重度の腎機能障害患者に対して経口投与量を調整する必要はない。

透析患者を含む中等度～重度の腎機能障害を有する患者（クレアチニンクリアランス<50 mL/min）では，静注溶媒である SBECD の蓄積が起こる。このような患者には，ベネフィット・リスク評価に基づいて本剤の静脈内投与が妥当と判断される場合を除き，経口投与すること。静脈内投与の場合, 血清クレアチニン濃度を十分にモニタリングし, 血清クレアチニン濃度が上昇した場合, ボリコナゾールを経口投与に切り替えるよう考慮すること（**薬物動態，**腎機能障害参照）。

肝機能障害を有する患者への投与

肝機能検査値（アラニンアミノトランスフェラーゼ, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）上昇により急性肝障害と診断された患者に対して投与量を調整する必要はない（しかし，さらなる上昇の有無について肝機能検査値のモニタリングを継続することが望ましい）。

軽度～中等度の肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A，B）では，標準的負荷投与法を用い，維持用量を半量とすることが望ましい。

重度の慢性肝硬変（Child-Pugh 分類 C）患者を対象としたボリコナゾールの試験は実施されていない。ボリコナゾールの投与に伴い肝機能検査値の上昇および黄疸などの肝障害の臨床徴候が認められている。重度の肝機能障害を有する患者には，ベネフィットが潜在的リスクを上回ると判断される場合に限り投与する。重度の肝障害患者は，薬物毒性について十分にモニタリングすること（**副作用**参照）。

小児への投与

2 歳未満の小児における安全性および有効性は確立されていないため，本剤は 2 歳未満の小児には推奨されない。*肝機能不全または腎機能不全を有する 2～12 歳未満の小児患者への投与について試験は実施されていない（**使用上の注意**参照）。

現在，至適投与法を決定するために利用可能なデータは限られている。2～12 歳の小児患者を対象に実施した薬物動態試験では，反復静脈内投与（3，4，6 および 8 mg/kg 1 日 2 回）および経口投与（4 mg/kg および 6 mg/kg 1 日 2 回）を行った。

本試験の結果から，4 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与を受けた小児は，3 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与を受けた成人と曝露量が類似していた。6 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与を受けた小児の平均ボリコナゾール曝露量は 4 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与を受けた成人よりもわずかに低かった。このデータに基づき，医師は 6 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与から小児の治療を開始する。臨床上必要とされる場合は，7 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与に増量できる。

2～12 歳未満の小児の至適経口用量を決定するにはさらに試験を実施する必要がある。

青少年（12～16 歳）は成人と同様の投与とすること。

投与および配合禁忌—静注

静脈内投与

ブイフェンド 200 mg 静注用は，単回用バイアルで提供される。注射用水 19 mL で粉末を溶解する。よく振り混ぜ，ボリコナゾール 10 mg/mL を採取可能量として 20 mL 含有する澄明な原液とする。標準的な 20 mL の（手動）シリンジを用いて，正確な量（19.0 mL）の注射用水を添加することが望ましい。真空状態によりバイアルに希釈剤が入らない場合は，当該バイアルを廃棄する。

投与時には，必要な量の溶解原液を推奨される配合適性のある点滴静注用液（以下詳細を参照）に添加して，ボリコナゾール液の最終濃度が 0.5～5 mg/mL となるようにする。ブイフェンド 200 mg 静注用は 1 時間あたり 3 mg/kg を超えない速度で 1～2 時間かけて投与し，ボーラス投与はしないこと。

ブイフェンド 200 mg 静注用は保存剤を含有していない。微生物混入の危険を軽減するために，溶解後直ちに使用すること。保存が必要な場合は，2～8°C で 24 時間を超えないようにする。本剤は患者 1 名のみに 1 回使用し，未使用の溶液は廃棄すること。微粒子のない澄明な溶液のみを使用すること。

2～8°C で 24 時間の使用時の化学的および物理的安定性が実証されている。

溶解後の溶液は以下の希釈剤で希釈できる。

0.9%塩化ナトリウム静注用液
複合乳酸ナトリウム静注用液
5%グルコース・複合乳酸ナトリウム静注用液
5%グルコース・0.45%塩化ナトリウム静注用液
5%グルコース静注用液
20 mEq 塩化カリウム中 5%グルコース静注用液
0.45%塩化ナトリウム静注用液
5%グルコース・0.9%塩化ナトリウム静注用液

ブイフェンド 200 mg 静注用と上記の希釈剤以外の配合適性は不明である（**配合禁忌**参照）。

静注用の配合禁忌

血液製剤および濃厚電解質溶液

別のラインで2つの点滴静注を行う場合でも,本剤を血液製剤または濃厚電解質溶液(短期投与)と同時に投与しないこと。本剤の投与を開始する前に低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症などの電解質異常を補正すること（**使用上の注意，心血管系**参照）。

（非濃厚）電解質を含む静注用溶液

ボリコナゾールを（非濃厚）電解質を含む他の静注用溶液と同時に投与できるが，別のラインで投与すること。

完全非経口栄養法

完全非経口栄養法と同時にボリコナゾールを投与することは可能であるが，別のラインで投与すること。マルチルーメンカテーテルを使用する場合は，ボリコナゾールの投与に使用するポートとは別のポートから完全非経口栄養法を行う必要がある。

ボリコナゾールを4.2%重炭酸ナトリウム輸液で希釈しないこと。他の濃度での配合適性は不明である。

ブイフェンド200 mg静注用は，静注内投与に記載されているものを除き他の医薬品と混合してはならない。

投与および配合禁忌—ドライシロップ

懸濁の注意事項

1. ボトルを軽く叩き，粉末を払い落す。
2. 蒸留水46 mLをボトルに加える。
3. ボトルの栓をして約1分間激しく振り混ぜる。
4. 小児用安全キャップを取り外す。ボトルアダプターをボトルネックに押し入れ，再びキャップを取り付ける。

使用前に，懸濁したブイフェンドドライシロップ2800 mgをよく振り混ぜること。

ブイフェンドドライシロップ2800 mgは,パックに付属しているシリンジを用いて投与すること。

ブイフェンドドライシロップ2800 mgは,他の医薬品と混合してはならない。懸濁後の懸濁液は,水や他の溶媒でさらに希釈することを目的としていない。

過量投与

ボリコナゾールの過量投与に関する臨床データは十分でない。

臨床試験では，偶発的な過量投与が3例あった。いずれの例も小児患者であり，ボリコナゾールの推奨静脈内投与量の最高5倍が投与された。有害事象として羞明1件（持続時間10分）が報告された。

ボリコナゾールに対する解毒剤は知られていない。過量投与には対症療法および支持療法が望ましい。

過量投与後はカリウム，全血算および肝機能をモニタリングすること。

毒性が発現する可能性のある摂取をした場合は，活性炭の投与を検討すること。活性炭は摂取の1時間以内に投与するのが最も効果的である。意識が十分でないまたは咽頭反射障害がある患者には，気道確保後に経鼻胃管からの活性炭投与を検討すること。

ボリコナゾールはクリアランス 121 mL/min で血液透析される。静注溶媒である SBECD はクリアランス 55 mL/min で血液透析される。過量投与の場合，血液透析が体内からのボリコナゾールおよび SBECD の除去に役立つことがある。

過量投与の対処について毒物情報センター（Poisons Information Centre）（13 11 26）に助言を求めること。

剤形包装および貯法

ブイフェンド錠

ブイフェンド 50 mg は，白色丸型のフィルムコート錠で，片面に「Pfizer」，他面に「VOR50」と刻印されている。

ブイフェンド錠 200 mg は，白色カプセル型のフィルムコート錠で，片面に「Pfizer」，他面に「VOR200」と刻印されている。

1 箱に PVC/アルミニウムブリスターに入った錠剤 2，10，14，20，28，30，50，56 または 100 錠入り。すべての包装単位が市販されるわけではない。

静注用

ブイフェンド 200 mg 静注用は，滅菌凍結乾燥粉末として，単回用の 30 mL 透明ガラスバイアルに充てんされて提供される。各パックに 1 個入り。

ドライシロップ

ブイフェンドドライシロップ 2800 mg は，100 mL 高密度ポリエチレンボトルに充てんされている。各ボトルに，経口懸濁剤 45 g が充てんされており，懸濁後はボリコナゾールとして 40 mg/mL の懸濁液を 70 mL 採取できる。

5 mL シリンジおよび挿入式ボトルアダプターを付属する。

貯法

ブイフェンド 200 mg 静注用は，1 回使いきりの滅菌凍結乾燥粉末であり，30°C 以下で保存すること。

注射用水で凍結乾燥品を 10 mg/mL に溶解した後，溶解原液は冷蔵庫内（2～8°C）で保存できるが 24 時間を超えないこと（**用法・用量，**静脈内投与参照）。

懸濁前のブイフェンドドライシロップ 2800 mg は 2～8°C（冷蔵庫内）で保存すること。懸濁後の懸濁液は 30°C 以下で保存し，懸濁して 14 日を過ぎた懸濁液は廃棄すること。

製造販売者名および所在地

Pfizer Australia Pty Limited
ABN 50 008 422 348

38-42 Wharf Road
West Ryde NSW 2114
Australia

規制区分

S4（処方箋医薬品）

Australian Register of Therapeutic Goods（ARTG）への初回登録日

2002 年 9 月 13 日

直近の改訂日

2014 年 10 月 23 日

*製品情報の変更に留意すること。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VFEND 50 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 50 mg voriconazole.

Excipient with known effect: each tablet contains 63.42 mg lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

White to off-white, round tablet, debossed “Pfizer” on one side and “VOR50”on the reverse.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Voriconazole, is a broad-spectrum, triazole antifungal agent and is indicated in adults and children aged 2 years and above as follows:

Treatment of invasive aspergillosis.

Treatment of candidaemia in non-neutropenic patients.

Treatment of fluconazole-resistant serious invasive *Candida* infections (including *C. krusei*).

Treatment of serious fungal infections caused by *Scedosporium* spp. and *Fusarium* spp.

VFEND should be administered primarily to patients with progressive, possibly life-threatening infections.

Prophylaxis of invasive fungal infections in high risk allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients.

4.2 Posology and method of administration

Posology
Electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypomagnesaemia and hypocalcaemia should be monitored and corrected, if necessary, prior to initiation and during voriconazole therapy (see section 4.4).

VFEND is also available as 200 mg film-coated tablets, 200 mg powder for solution for infusion, 200 mg powder and solvent for solution for infusion and 40 mg/ml powder for oral suspension.

Treatment
Adults
Therapy must be initiated with the specified loading dose regimen of either intravenous or oral VFEND to achieve plasma concentrations on Day 1 that are close to steady state. On the basis of the high oral bioavailability (96%; see section 5.2), switching between intravenous and oral administration is appropriate when clinically indicated.

Detailed information on dosage recommendations is provided in the following table:

	Intravenous	Oral	
		Patients 40 kg and above*	Patients less than 40 kg*
Loading dose regimen (first 24 hours)	6 mg/kg every 12 hours	400 mg every 12 hours	200 mg every 12 hours
Maintenance dose (after first 24 hours)	4 mg/kg twice daily	200 mg twice daily	100 mg twice daily

* This also applies to patients aged 15 years and older

Duration of treatment
Treatment duration should be as short as possible depending on the patient's clinical and mycological response. Long term exposure to voriconazole greater than 180 days (6 months) requires careful assessment of the benefit-risk balance (see sections 4.4 and 5.1).

Dosage adjustment (Adults)
If patient response to treatment is inadequate, the maintenance dose may be increased to 300 mg twice daily for oral administration. For patients less than 40 kg the oral dose may be increased to 150 mg twice daily.

If patient is unable to tolerate treatment at a higher dose, reduce the oral dose by 50 mg steps to the 200 mg twice daily (or 100 mg twice daily for patients less than 40 kg) maintenance dose.

In case of use as prophylaxis, refer below.

Children (2 to <12 years) and young adolescents with low body weight (12 to 14 years and <50 kg)
Voriconazole should be dosed as children as these young adolescents may metabolize voriconazole more similarly to children than to adults.

The recommended dosing regimen is as follows:

	Intravenous	Oral
Loading Dose Regimen (first 24 hours)	9 mg/kg every 12 hours	Not recommended
Maintenance Dose (after first 24 hours)	8 mg/kg twice daily	9 mg/kg twice daily (a maximum dose of 350 mg twice daily)

Note: Based on a population pharmacokinetic analysis in 112 immunocompromised paediatric patients aged 2 to <12 years and 26 immunocompromised adolescents aged 12 to <17 years.

It is recommended to initiate the therapy with intravenous regimen, and oral regimen should be considered only after there is a significant clinical improvement. It should be noted that an 8 mg/kg intravenous dose will provide voriconazole exposure approximately 2-fold higher than a 9 mg/kg oral dose.

These oral dose recommendations for children are based on studies in which voriconazole was administered as the powder for oral suspension. Bioequivalence between the powder for oral suspension and tablets has not been investigated in a paediatric population. Considering the assumed limited gastro-enteric transit time in paediatric patients, the absorption of tablets may be different in paediatric compared to adult patients. It is therefore recommended to use the oral suspension formulation in children aged 2 to <12.

All other adolescents (12 to 14 years and ≥50 kg; 15 to 17 years regardless of body weight)
Voriconazole should be dosed as adults.

Dosage adjustment (Children [2 to <12 years] and young adolescents with low body weight [12 to 14 years and <50 kg])

If patient response to treatment is inadequate, the dose may be increased by 1 mg/kg steps (or by 50 mg steps if the maximum oral dose of 350 mg was used initially). If patient is unable to tolerate treatment, reduce the dose by 1 mg/kg steps (or by 50 mg steps if the maximum oral dose of 350 mg was used initially).

Use in paediatric patients aged 2 to <12 years with hepatic or renal insufficiency has not been studied (see sections 4.8 and 5.2).

Prophylaxis in Adults and Children
Prophylaxis should be initiated on the day of transplant and may be administered for up to 100 days. Prophylaxis should be as short as possible depending on the risk for developing invasive fungal infection (IFI) as defined by neutropenia or immunosuppression. It may only be continued up to 180 days after transplantation in case of continuing immunosuppression or graft versus host disease (GvHD) (see section 5.1).

Dosage
The recommended dosing regimen for prophylaxis is the same as for treatment in the respective age groups. Please refer to the treatment tables above.

Duration of prophylaxis
The safety and efficacy of voriconazole use for longer than 180 days has not been adequately studied in clinical trials.

Use of voriconazole in prophylaxis for greater than 180 days (6 months) requires careful assessment of the benefit-risk balance (see sections 4.4 and 5.1).

The following instructions apply to both Treatment and Prophylaxis

Dosage adjustment
For prophylaxis use, dose adjustments are not recommended in the case of lack of efficacy or treatment-related adverse events. In the case of treatment-related adverse events, discontinuation of voriconazole and use of alternative antifungal agents must be considered (see section 4.4 and 4.8)

Dosage adjustments in case of co-administration
Phenytoin may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased from 200 mg to 400 mg orally, twice daily (100 mg to 200 mg orally, twice daily in patients less than 40 kg), see sections 4.4 and 4.5.

The combination of voriconazole with rifabutin should, if possible be avoided. However, if the combination is strictly needed, the maintenance dose of voriconazole may be increased from 200 mg to 350 mg orally, twice daily (100 mg to 200 mg orally, twice daily in patients less than 40 kg), see sections 4.4 and 4.5.

Efavirenz may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased to 400 mg every 12 hours and the efavirenz dose is reduced by 50%, i.e. to 300 mg once daily. When treatment with voriconazole is stopped, the initial dosage of efavirenz should be restored (see sections 4.4 and 4.5).

Elderly patients
No dose adjustment is necessary for elderly patients (see section 5.2).

Patients with renal impairment
The pharmacokinetics of orally administered voriconazole are not affected by renal impairment. Therefore, no adjustment is necessary for oral dosing for patients with mild to severe renal impairment (see section 5.2).

Voriconazole is haemodialysed with a clearance of 121 ml/min. A 4-hour haemodialysis session does not remove a sufficient amount of voriconazole to warrant dose adjustment.

Patients with hepatic impairment
It is recommended that the standard loading dose regimens be used but that the maintenance dose be halved in patients with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh A and B) receiving voriconazole (see section 5.2).

Voriconazole has not been studied in patients with severe chronic hepatic cirrhosis (Child-Pugh C).

There is limited data on the safety of VFEND in patients with abnormal liver function tests (aspartate transaminase [AST], alanine transaminase [ALT], alkaline phosphatase [ALP], or total bilirubin >5 times the upper limit of normal).

Voriconazole has been associated with elevations in liver function tests and clinical signs of liver damage, such as jaundice, and must only be used in patients with severe hepatic impairment if the benefit outweighs the potential risk. Patients with severe hepatic impairment must be carefully monitored for drug toxicity (see section 4.8).

Paediatric population
The safety and efficacy of VFEND in children below 2 years has not been established. Currently available data are described in sections 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration
VFEND film-coated tablets are to be taken at least one hour before, or one hour following, a meal.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Coadministration with CYP3A4 substrates, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide or quinidine since increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to QTc prolongation and rare occurrences of torsades de pointes (see section 4.5).

Coadministration with rifampicin, carbamazepine and phenobarbital since these medicinal products are likely to decrease plasma voriconazole concentrations significantly (see section 4.5).

Coadministration of standard doses of voriconazole with efavirenz doses of 400 mg once daily or higher is contraindicated, because efavirenz significantly decreases plasma voriconazole concentrations in healthy subjects at these doses. Voriconazole also significantly increases efavirenz plasma concentrations (see section 4.5, for lower doses see section 4.4).

Coadministration with high-dose ritonavir (400 mg and above twice daily) because ritonavir significantly decreases plasma voriconazole concentrations in healthy subjects at this dose (see section 4.5, for lower doses see section 4.4).

Coadministration with ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine), which are CYP3A4 substrates, since increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to ergotism (see section 4.5).

Coadministration with sirolimus since voriconazole is likely to increase plasma concentrations of sirolimus significantly (see section 4.5).

Coadministration with St. John's Wort (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity
Caution should be used in prescribing VFEND to patients with hypersensitivity to other azoles (see also section 4.8).

Cardiovascular

Voriconazole has been associated with QTc interval prolongation. There have been rare cases of torsades de pointes in patients taking voriconazole who had risk factors, such as history of cardiotoxic chemotherapy, cardiomyopathy, hypokalaemia and concomitant medicinal products that may have been contributory. Voriconazole should be administered with caution to patients with potentially proarrhythmic conditions, such as:

- Congenital or acquired QTc-prolongation.
- Cardiomyopathy, in particular when heart failure is present.
- Sinus bradycardia.
- Existing symptomatic arrhythmias.
- Concomitant medicinal product that is known to prolong QTc interval. Electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypomagnesaemia and hypocalcaemia should be monitored and corrected, if necessary, prior to initiation and during voriconazole therapy (see section 4.2). A study has been conducted in healthy volunteers which examined the effect on QTc interval of single doses of voriconazole up to 4 times the usual daily dose. No subject experienced an interval exceeding the potentially clinically-relevant threshold of 500 msec (see section 5.1).

Hepatic toxicity
In clinical trials, there have been uncommon cases of serious hepatic reactions during treatment with voriconazole (including clinical hepatitis, cholestasis and fulminant hepatic failure, including fatalities). Instances of hepatic reactions were noted to occur primarily in patients with serious underlying medical conditions (predominantly haematological malignancy).Transient hepatic reactions, including hepatitis and jaundice, have occurred among patients with no other identifiable risk factors. Liver dysfunction has usually been reversible on discontinuation of therapy (see section 4.8).

Monitoring of hepatic function
Patients receiving VFEND must be carefully monitored for hepatic toxicity. Clinical management should include laboratory evaluation of hepatic function (specifically AST and ALT) at the initiation of treatment with VFEND and at least weekly for the first month of treatment. Treatment duration should be as short as possible; however, if based on the benefit-risk assessment the treatment is continued (see section 4.2), monitoring frequency can be reduced to monthly if there are no changes in the liver function tests.

If the liver function tests become markedly elevated, VFEND should be discontinued, unless the medical judgment of the risk-benefit of the treatment for the patient justifies continued use.

Monitoring of hepatic function should be carried out in both children and adults.

Visual adverse reactions
There have been reports of prolonged visual adverse reactions, including blurred vision, optic neuritis and papilloedema (see section 4.8).

Renal adverse reactions
Acute renal failure has been observed in severely ill patients undergoing treatment with VFEND. Patients being treated with voriconazole are likely to be treated concomitantly with nephrotoxic medicinal products and have concurrent conditions that may result in decreased renal function (see section 4.8).

Monitoring of renal function
Patients should be monitored for the development of abnormal renal function. This should include laboratory evaluation, particularly serum creatinine.

Monitoring of pancreatic function
Patients, especially children, with risk factors for acute pancreatitis (e.g., recent chemotherapy, haematopoietic stem cell transplantation [HSCT]), should be monitored closely during VFEND treatment. Monitoring of serum amylase or lipase may be considered in this clinical situation.

Dermatological adverse reactions

Patients have rarely developed exfoliative cutaneous reactions, such as Stevens-Johnson syndrome, during treatment with VFEND. If a patient develops a rash he should be monitored closely and VFEND discontinued if lesions progress.

In addition VFEND has been associated with phototoxicity and pseudoporphyria. It is recommended that all patients, including children, avoid exposure to direct sunlight during VFEND treatment and use measures such as protective clothing and sunscreen with high sun protection factor (SPF).

Long-term treatment
Long term exposure (treatment or prophylaxis) greater than 180 days (6 months) requires careful assessment of the benefit-risk balance and physicians should therefore consider the need to limit the exposure to VFEND (see sections 4.2 and 5.1). The following severe adverse events have been reported in relation with long-term VFEND treatment:

Squamous cell carcinoma of the skin (SCC) has been reported in patients, some of whom have reported prior phototoxic reactions. If phototoxic reactions occur, multidisciplinary advice should be sought and the patient should be referred to a dermatologist. VFEND discontinuation and use of alternative antifungal agents should be considered. Dermatologic evaluation should be performed on a systematic and regular basis, whenever VFEND is continued despite the occurrence of phototoxicity-related lesions, to allow early detection and management of premalignant lesions. VFEND should be discontinued if premalignant skin lesions or squamous cell carcinoma are identified.

Non-infectious periostitis with elevated fluoride and alkaline phosphatase levels has been reported in transplant patients. If a patient develops skeletal pain and radiologic findings compatible with periostitis VFEND discontinuation should be considered after multidisciplinary advice.

Paediatric population
Safety and effectiveness in paediatric subjects below the age of two years has not been established (see sections 4.8 and 5.1). Voriconazole is indicated for paediatric patients aged two years or older. Hepatic function should be monitored in both children and adults. Oral bioavailability may be limited in paediatric patients aged 2 to <12 years with malabsorption and very low body weight for age. In that case, intravenous voriconazole administration is recommended.

The frequency of phototoxicity reactions is higher in the paediatric population. As an evolution towards SCC has been reported, stringent measures for the photoprotection are warranted in this population of patients. In children experiencing photoaging injuries such as lentigines or ephelides, sun avoidance and dermatologic follow-up are recommended even after treatment discontinuation.

Prophylaxis
In case of treatment-related adverse events (hepatotoxicity, severe skin reactions including phototoxicity and SCC, severe or prolonged visual disorders and periostitis), discontinuation of voriconazole and use of alternative antifungal agents must be considered.

Phenytoin (CYP2C9 substrate and potent CYP450 inducer)
Careful monitoring of phenytoin levels is recommended when phenytoin is coadministered with voriconazole. Concomitant use of voriconazole and phenytoin should be avoided unless the benefit outweighs the risk (see section 4.5).

Efavirenz (CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate)
When voriconazole is coadministered with efavirenz the dose of voriconazole should be increased to 400 mg every 12 hours and the dose of efavirenz should be decreased to 300 mg every 24 hours (see sections 4.2, 4.3 and 4.5).

Rifabutin (Potent CYP450 inducer)
Careful monitoring of full blood counts and adverse reactions to rifabutin (e.g., uveitis) is recommended when rifabutin is coadministered with voriconazole. Concomitant use of voriconazole and rifabutin should be avoided unless the benefit outweighs the risk (see section 4.5).

Ritonavir (potent CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate)
Coadministration of voriconazole and low-dose ritonavir (100 mg twice daily) should be avoided unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole (see sections 4.3 and 4.5).

Everolimus (CYP3A4 substrate, P-gp substrate)
Coadministration of voriconazole with everolimus is not recommended because voriconazole is expected to significantly increase everolimus concentrations. Currently there are insufficient data to allow dosing recommendations in this situation (see section 4.5).

Methadone (CYP3A4 substrate)
Frequent monitoring for adverse reactions and toxicity related to methadone, including QTc prolongation, is recommended when coadministered with voriconazole since methadone levels increased following coadministration of voriconazole. Dose reduction of methadone may be needed (see section 4.5).

Short-acting opiates (CYP3A4 substrate)
Reduction in the dose of alfentanil, fentanyl and other short-acting opiates similar in structure to alfentanil and metabolised by CYP3A4 (e.g., sufentanil) should be considered when coadministered with voriconazole (see section 4.5). As the half-life of alfentanil is prolonged in a 4-fold manner when alfentanil is coadministered with voriconazole, and in an independent published study concomitant use of voriconazole with fentanyl resulted in an increase in the mean $AUC_{0-\infty}$ of fentanyl, frequent monitoring for opiate-associated adverse reactions (including a longer respiratory monitoring period) may be necessary.

Long-acting opiates (CYP3A4 substrate)
Reduction in the dose of oxycodone and other long-acting opiates metabolized by CYP3A4 (e.g., hydrocodone) should be considered when coadministered with voriconazole. Frequent monitoring for opiate-associated adverse reactions may be necessary (see section 4.5).

Fluconazole (CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor)
Coadministration of oral voriconazole and oral fluconazole resulted in a significant increase in C_{max} and AUC_{τ} of voriconazole in healthy subjects. The reduced dose and/or frequency of voriconazole and fluconazole that would eliminate this effect have not been established. Monitoring for voriconazole-associated adverse reactions is recommended if voriconazole is used sequentially after fluconazole (see section 4.5).

VFEND tablets contain lactose and should not be given to patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Voriconazole is metabolised by, and inhibits the activity of, cytochrome P450 isoenzymes, CYP2C19, CYP2C9, and CYP3A4. Inhibitors or inducers of these isoenzymes may increase or decrease voriconazole plasma concentrations, respectively, and there is potential for voriconazole to increase the plasma concentrations of substances metabolised by these CYP450 isoenzymes.

Unless otherwise specified, drug interaction studies have been performed in healthy adult male subjects using multiple dosing to steady state with oral voriconazole at 200 mg twice daily (BID). These results are relevant to other populations and routes of administration.

Voriconazole should be administered with caution in patients with concomitant medication that is known to prolong QTc interval. When there is also a potential for voriconazole to increase the plasma concentrations of substances metabolised by CYP3A4 isoenzymes (certain antihistamines, quinidine, cisapride, pimozide), coadministration is contraindicated (see below and section 4.3).

Interaction table

Interactions between voriconazole and other medicinal products are listed in the table below (once daily as "QD", twice daily as "BID", three times daily as "TID" and not determined as "ND"). The direction of the arrow for each pharmacokinetic parameter is based on the 90% confidence interval of the geometric mean ratio being within (↔), below (↓) or above (↑) the 80-125% range. The asterisk (*) indicates a two-way interaction. AUC_{τ}, AUC_t and $AUC_{0-\infty}$ represent area under the curve over a dosing interval, from time zero to the time with detectable measurement and from time zero to infinity, respectively.

The interactions in the table are presented in the following order: contraindications, those requiring dose adjustment and careful clinical and/or biological monitoring, and finally those that have no significant pharmacokinetic interaction but may be of clinical interest in this therapeutic field.

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Astemizole, cisapride, pimozide, quinidine and terfenadine *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied, increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to QTc prolongation and rare occurrences of torsades de pointes.	**Contraindicated** (see section 4.3)
Carbamazepine and long-acting barbiturates (e.g., phenobarbital, mephobarbital) *[potent CYP450 inducers]*	Although not studied, carbamazepine and long-acting barbiturates are likely to significantly decrease plasma voriconazole concentrations.	**Contraindicated** (see section 4.3)
Efavirenz (a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) *[CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate]* Efavirenz 400 mg QD, coadministered with voriconazole 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, coadministered with voriconazole 400 mg BID*	 Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUCτ ↑ 44% Voriconazole C_{max} ↓ 61% Voriconazole AUCτ ↓ 77% Compared to efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 23% Voriconazole AUCτ ↓ 7%	 Use of standard doses of voriconazole with efavirenz doses of 400 mg QD or higher is **contraindicated** (see section 4.3). Voriconazole may be coadministered with efavirenz if the voriconazole maintenance dose is increased to 400 mg BID and the efavirenz dose is decreased to 300 mg QD. When voriconazole treatment is stopped, the initial dose of efavirenz should be restored (see section 4.2 and 4.4).
Ergot alkaloids (e.g., ergotamine and dihydroergotamine) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of ergot alkaloids and lead to ergotism.	**Contraindicated** (see section 4.3)

Medicinal product *[Mechanism of interaction]*	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Rifabutin *[potent CYP450 inducer]* 300 mg QD 300 mg QD (coadministered with voriconazole 350 mg BID)* 300 mg QD (coadministered with voriconazole 400 mg BID)*	 Voriconazole C_{max} ↓ 69% Voriconazole AUCτ ↓ 78% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↓ 4% Voriconazole AUCτ ↓ 32% Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUCτ ↑ 331% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 104% Voriconazole AUCτ ↑ 87%	Concomitant use of voriconazole and rifabutin should be avoided unless the benefit outweighs the risk. The maintenance dose of voriconazole may be increased to 5 mg/kg intravenously BID or from 200 mg to 350 mg orally BID (100 mg to 200 mg orally BID in patients less than 40 kg) (see section 4.2). Careful monitoring of full blood counts and adverse reactions to rifabutin (e.g., uveitis) is recommended when rifabutin is coadministered with voriconazole.
Rifampicin (600 mg QD) *[potent CYP450 inducer]*	Voriconazole C_{max} ↓ 93% Voriconazole AUCτ ↓ 96%	**Contraindicated** (see section 4.3)
Ritonavir (protease inhibitor) *[potent CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate]* High dose (400 mg BID) Low dose (100 mg BID)*	 Ritonavir C_{max} and AUCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66% Voriconazole AUCτ ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUCτ ↓13% Voriconazole C_{max} ↓ 24% Voriconazole AUCτ ↓ 39%	Coadministration of voriconazole and high doses of ritonavir (400 mg and above BID) is **contraindicated** (see section 4.3). Coadministration of voriconazole and low-dose ritonavir (100 mg BID) should be avoided unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole.
St. John's Wort *[CYP450 inducer; P-gp inducer]* 300 mg TID (coadministered with voriconazole 400 mg single dose)	In an independent published study, Voriconazole $AUC_{\tau,\infty}$ ↓ 59%	**Contraindicated** (see section 4.3)
Everolimus *[CYP3A4 substrate, P-gp substrate]*	Although not studied, voriconazole is likely to significantly increase the plasma concentrations of everolimus.	Coadministration of voriconazole with everolimus is not recommended because voriconazole is expected to significantly increase everolimus concentrations (see section 4.4).

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Fluconazole (200 mg QD) *[CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor]*	Voriconazole C_{max} ↑ 57% Voriconazole AUCτ ↑ 79% Fluconazole C_{max} ND Fluconazole AUCτ ND	The reduced dose and/or frequency of voriconazole and fluconazole that would eliminate this effect have not been established. Monitoring for voriconazole-associated adverse reactions is recommended if voriconazole is used sequentially after fluconazole.
Phenytoin *[CYP2C9 substrate and potent CYP450 inducer]* 300 mg QD 300 mg QD (coadministered with voriconazole 400 mg BID)*	 Voriconazole C_{max} ↓ 49% Voriconazole AUCτ ↓ 69% Phenytoin C_{max} ↑ 67% Phenytoin AUCτ ↑ 81% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 34% Voriconazole AUCτ ↑ 39%	Concomitant use of voriconazole and phenytoin should be avoided unless the benefit outweighs the risk. Careful monitoring of phenytoin plasma levels is recommended. Phenytoin may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased to 5 mg/kg IV BID or from 200 mg to 400 mg oral BID (100 mg to 200 mg oral BID in patients less than 40 kg) (see section 4.2).
Anticoagulants Warfarin (30 mg single dose, co- administered with 300 mg BID voriconazole) *[CYP2C9 substrate]* Other oral coumarins (e.g., phenprocoumon, acenocoumarol) *[CYP2C9 and CYP3A4 substrates]*	 Maximum increase in prothrombin time was approximately 2-fold. Although not studied, voriconazole may increase the plasma concentrations of coumarins that may cause an increase in prothrombin time.	 Close monitoring of prothrombin time or other suitable anticoagulation tests is recommended, and the dose of anticoagulants should be adjusted accordingly.
Benzodiazepines (e.g., midazolam, triazolam, alprazolam) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied clinically, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of benzodiazepines that are metabolised by CYP3A4 and lead to a prolonged sedative effect.	Dose reduction of benzodiazepines should be considered.

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Immunosuppressants *[CYP3A4 substrates]* Sirolimus (2 mg single dose)	In an independent published study, Sirolimus C_{max} ↑ 6.6-fold Sirolimus $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 11-fold	Coadministration of voriconazole and sirolimus is **contraindicated** (see section 4.3).
Ciclosporin (in stable renal transplant recipients receiving chronic ciclosporin therapy)	Ciclosporin C_{max} ↑ 13% Ciclosporin AUCτ ↑ 70%	When initiating voriconazole in patients already on ciclosporin it is recommended that the ciclosporin dose be halved and ciclosporin level carefully monitored. Increased ciclosporin levels have been associated with nephrotoxicity. When voriconazole is discontinued, ciclosporin levels must be carefully monitored and the dose increased as necessary.
Tacrolimus (0.1 mg/kg single dose)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_t ↑ 221%	When initiating voriconazole in patients already on tacrolimus, it is recommended that the tacrolimus dose be reduced to a third of the original dose and tacrolimus level carefully monitored. Increased tacrolimus levels have been associated with nephrotoxicity. When voriconazole is discontinued, tacrolimus levels must be carefully monitored and the dose increased as necessary.
Long-Acting Opiates *[CYP3A4 substrates]* Oxycodone (10 mg single dose)	In an independent published study, Oxycodone C_{max} ↑ 1.7-fold Oxycodone $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 3.6-fold	Dose reduction in oxycodone and other long-acting opiates metabolized by CYP3A4 (e.g., hydrocodone) should be considered. Frequent monitoring for opiate-associated adverse reactions may be necessary.
Methadone (32-100 mg QD) *[CYP3A4 substrate]*	R-methadone (active) C_{max} ↑ 31% R-methadone (active) AUCτ ↑ 47% S-methadone C_{max} ↑ 65% S-methadone AUCτ ↑ 103%	Frequent monitoring for adverse reactions and toxicity related to methadone, including QTc prolongation, is recommended. Dose reduction of methadone may be needed.

Medicinal product *[Mechanism of interaction]*	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) *[CYP2C9 substrates]* Ibuprofen (400 mg single dose) Diclofenac (50 mg single dose)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 78%	Frequent monitoring for adverse reactions and toxicity related to NSAIDs is recommended. Dose reduction of NSAIDs may be needed.
Omeprazole (40 mg QD)* *[CYP2C19 inhibitor; CYP2C19 and CYP3A4 substrate]*	Omeprazole C_{max} ↑ 116% Omeprazole AUCτ ↑ 280% Voriconazole C_{max} ↑ 15% Voriconazole AUCτ ↑ 41% Other proton pump inhibitors that are CYP2C19 substrates may also be inhibited by voriconazole and may result in increased plasma concentrations of these medicinal products.	No dose adjustment of voriconazole is recommended. When initiating voriconazole in patients already receiving omeprazole doses of 40 mg or above, it is recommended that the omeprazole dose be halved.
Oral Contraceptives* *[CYP3A4 substrate; CYP2C19 inhibitor]* Norethisterone/ethinylestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUCτ ↑ 61% Norethisterone C_{max} ↑ 15% Norethisterone AUCτ ↑ 53% Voriconazole C_{max} ↑ 14% Voriconazole AUCτ ↑ 46%	Monitoring for adverse reactions related to oral contraceptives, in addition to those for voriconazole, is recommended.
Short-acting Opiates *[CYP3A4 substrates]* Alfentanil (20 µg/kg single dose, with concomitant naloxone) Fentanyl (5 µg/kg single dose)	In an independent published study, Alfentanil $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 6-fold In an independent published study, Fentanyl $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 1.34-fold	Dose reduction of alfentanil, fentanyl and other short-acting opiates similar in structure to alfentanil and metabolised by CYP3A4 (e.g., sufentanil) should be considered. Extended and frequent monitoring for respiratory depression and other opiate-associated adverse reactions is recommended.
Statins (e.g., lovastatin) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied clinically, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of statins that are metabolised by CYP3A4 and could lead to rhabdomyolysis.	Dose reduction of statins should be considered.
Sulphonylureas (e.g., tolbutamide, glipizide, glyburide) *[CYP2C9 substrates]*	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of sulphonylureas and cause hypoglycaemia.	Careful monitoring of blood glucose is recommended. Dose reduction of sulfonylureas should be considered.
Vinca Alkaloids (e.g., vincristine and vinblastine) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of vinca alkaloids and lead to neurotoxicity.	Dose reduction of vinca alkaloids should be considered.

Medicinal product *[Mechanism of interaction]*	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Other HIV Protease Inhibitors (e.g., saquinavir, amprenavir and nelfinavir)* *[CYP3A4 substrates and inhibitors]*	Not studied clinically. *In vitro* studies show that voriconazole may inhibit the metabolism of HIV protease inhibitors and the metabolism of voriconazole may also be inhibited by HIV protease inhibitors.	Careful monitoring for any occurrence of drug toxicity and/or lack of efficacy, and dose adjustment may be needed.
Other Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) (e.g., delavirdine, nevirapine)* *[CYP3A4 substrates, inhibitors or CYP450 inducers]*	Not studied clinically. *In vitro* studies show that the metabolism of voriconazole may be inhibited by NNRTIs and voriconazole may inhibit the metabolism of NNRTIs. The findings of the effect of efavirenz on voriconazole suggest that the metabolism of voriconazole may be induced by an NNRTI.	Careful monitoring for any occurrence of drug toxicity and/or lack of efficacy, and dose adjustment may be needed.
Cimetidine (400 mg BID) *[non-specific CYP450 inhibitor and increases gastric pH]*	Voriconazole C_{max} ↑ 18% Voriconazole AUCτ ↑ 23%	No dose adjustment
Digoxin (0.25 mg QD) *[P-gp substrate]*	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUCτ ↔	No dose adjustment
Indinavir (800 mg TID) *[CYP3A4 inhibitor and substrate]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole AUCτ ↔	No dose adjustment
Macrolide antibiotics Erythromycin (1 g BID) *[CYP3A4 inhibitor]* Azithromycin (500 mg QD)	 Voriconazole C_{max} and AUCτ ↔ Voriconazole C_{max} and AUCτ ↔ The effect of voriconazole on either erythromycin or azithromycin is unknown.	No dose adjustment
Mycophenolic acid (1 g single dose) *[UDP-glucuronyl transferase substrate]*	Mycophenolic acid C_{max} ↔ Mycophenolic acid AUC_t ↔	No dose adjustment
Prednisolone (60 mg single dose) *[CYP3A4 substrate]*	Prednisolone C_{max} ↑ 11% Prednisolone $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 34%	No dose adjustment
Ranitidine (150 mg BID) *[increases gastric pH]*	Voriconazole C_{max} and AUCτ ↔	No dose adjustment

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no adequate data on the use of VFEND in pregnant women available.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

VFEND must not be used during pregnancy unless the benefit to the mother clearly outweighs the

potential risk to the foetus.

Women of child-bearing potential
Women of child-bearing potential must always use effective contraception during treatment.

Breast-feeding
The excretion of voriconazole into breast milk has not been investigated. Breast-feeding must be stopped on initiation of treatment with VFEND.

Fertility
In an animal study, no impairment of fertility was demonstrated in male and female rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

VFEND has moderate influence on the ability to drive and use machines. It may cause transient and reversible changes to vision, including blurring, altered/enhanced visual perception and/or photophobia. Patients must avoid potentially hazardous tasks, such as driving or operating machinery while experiencing these symptoms.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile
The safety profile of voriconazole is based on an integrated safety database of more than 2,000 subjects (including 1,655 patients in therapeutic trials and 279 in prophylaxis trials). This represents a heterogeneous population, containing patients with haematological malignancy, HIV-infected patients with oesophageal candidiasis and refractory fungal infections, non-neutropenic patients with candidaemia or aspergillosis and healthy volunteers. Seven hundred and five (705) patients had a duration of voriconazole therapy of greater than 12 weeks, with 164 patients receiving voriconazole for over 6 months.

The most commonly reported adverse reactions were visual disturbances, pyrexia, rash, vomiting, nausea, diarrhoea, headache, peripheral oedema, liver function test abnormal, respiratory distress and abdominal pain.

The severity of the adverse reactions was generally mild to moderate. No clinically significant differences were seen when the safety data were analysed by age, race, or gender.

Tabulated list of adverse reactions
In the table below, since the majority of the studies were of an open nature, all causality adverse reactions, by system organ class and frequency, are listed.

Frequency categories are expressed as: Very common (≥1/10); Common (≥1/100 to <1/10); Uncommon (≥1/1,000 to <1/100); Rare (≥1/10,000 to <1/1,000); Very rare (<1/10,000); Not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Undesirable effects reported in subjects receiving voriconazole:

System Organ Class	**Adverse drug reactions**
Infections and Infestation	
Common	Gastroenteritis, sinusitis, gingivitis
Uncommon	Pseudomembranous colitis, lymphangitis, peritonitis
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (including cysts and polyps)	
Not known	Squamous cell carcinoma*
Blood and lymphatic system disorders	

Common	Agranulocytosis, pancytopenia, thrombocytopenia, anaemia
Uncommon	Disseminated intravascular coagulation, bone marrow failure, leukopenia, lymphadenopathy, eosinophilia
Immune system disorders	
Common	Hypersensitivity
Uncommon	Anaphylactoid reaction
Endocrine disorders	
Uncommon	Adrenal insufficiency, hypothyroidism
Rare	Hyperthyroidism
Metabolism and nutrition disorders	
Very common	Oedema peripheral
Common	Hypoglycaemia, hypokalaemia, hyponatraemia
Psychiatric disorders	
Common	Depression, hallucination, anxiety, insomnia, agitation, confusional state
Nervous system disorders	
Very common	Headache
Common	Convulsion, tremor, paraesthesia, hypertonia, somnolence, syncope, dizziness
Uncommon	Brain oedema, encephalopathy, extrapyramidal disorder, neuropathy peripheral, ataxia, hypoaesthesia, dysgeusia, nystagmus
Rare	Hepatic encephalopathy, Guillain-Barre syndrome
Eye disorders	
Very common	Visual impairment (including blurred vision [see section 4.4], chromotopsia and photophobia)
Common	Retinal haemorrhage
Uncommon	Oculogyric crisis, Optic nerve disorder (including optic neuritis, see section 4.4), Papilloedema (see section 4.4), scleritis, blepharitis, diplopia
Rare	Optic atrophy, corneal opacity
Ear and labyrinth disorders	
Uncommon	Hypoacusis, vertigo, tinnitus
Cardiac disorders	
Common	Arrhythmia supraventricular, tachycardia, bradycardia
Uncommon	Ventricular fibrillation, ventricular extrasystoles, supraventricular tachycardia, ventricular tachycardia
Rare	Torsades de pointes, atrioventricular block complete, bundle branch block, nodal rhythm
Vascular disorders	
Common	Hypotension, phlebitis
Uncommon	Thrombophlebitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Very common	Respiratory distress

Common	Acute respiratory distress syndrome, pulmonary oedema
Gastrointestinal disorders	
Very common	Abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhoea
Common	Dyspepsia, constipation, cheilitis
Uncommon	Pancreatitis, duodenitis, glossitis, swollen tongue
Hepato-biliary disorders	
Very common	Liver function test abnormal (including AST, ALT, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase [GGT], lactate dehydrogenase [LDH], bilirubin)
Common	Jaundice, jaundice cholestatic, hepatitis
Uncommon	Hepatic failure, hepatomegaly, cholecystitis, cholelithiasis
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	Rash
Common	Dermatitis exfoliative, rash maculo-papular, pruritus, alopecia, erythema
Uncommon	Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, Erythema multiforme, angioedema, psoriasis, urticaria, dermatitis allergic, phototoxicity, rash macular, rash papular, purpura, eczema
Rare	Pseudoporphyria, fixed drug eruption
Not known	Cutaneous lupus erythematosis*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Common	Back pain
Uncommon	Arthritis
Not known	Periostitis*
Renal and urinary disorders	
Common	Renal failure acute, haematuria
Uncommon	Renal tubular necrosis, proteinuria, nephritis
General disorders and administration site conditions	
Very common	Pyrexia
Common	Chest pain, face oedema, asthenia, influenza like illness, chills
Uncommon	Injection site reaction
Investigations	
Common	Blood creatinine increased
Uncommon	Electrocardiogram QTc prolonged, blood urea increased, blood cholesterol increased

*Undesirable events identified during post-approval use

Description of selected adverse reactions

Visual disturbances
In clinical trials, visual impairments with voriconazole were very common. In therapeutic studies, voriconazole treatment-related visual disturbances were very common. In these studies, short-term as well as long-term treatment, approximately 21% of subjects experienced altered/enhanced visual perception, blurred vision, colour vision change or photophobia. These visual disturbances were transient and fully reversible, with the majority spontaneously resolving within 60 minutes and no clinically significant long-term visual

effects were observed. There was evidence of attenuation with repeated doses of voriconazole. The visual disturbances were generally mild, rarely resulted in discontinuation and were not associated with long-term sequelae. Visual disturbances may be associated with higher plasma concentrations and/or doses.

The mechanism of action is unknown, although the site of action is most likely to be within the retina. In a study in healthy volunteers investigating the impact of voriconazole on retinal function, voriconazole caused a decrease in the electroretinogram (ERG) waveform amplitude. The ERG measures electrical currents in the retina. The ERG changes did not progress over 29 days of treatment and were fully reversible on withdrawal of voriconazole.

There have been post-marketing reports of prolonged visual adverse events (see section 4.4).

Dermatological reactions
Dermatological reactions were common in patients treated with voriconazole in clinical trials, but these patients had serious underlying diseases and were receiving multiple concomitant medicinal products. The majority of rashes were of mild to moderate severity. Patients have rarely developed serious cutaneous reactions, including Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme during treatment with VFEND.

If a patient develops a rash they should be monitored closely and VFEND discontinued if lesions progress. Photosensitivity reactions have been reported, especially during long-term therapy (see section 4.4).

There have been reports of squamous cell carcinoma of the skin in patients treated with VFEND for long periods of time; the mechanism has not been established (see section 4.4).

Liver function tests
The overall incidence of clinically significant transaminase abnormalities in the voriconazole clinical programme was 13.5 % (258/1918) of subjects treated with voriconazole. Liver function test abnormalities may be associated with higher plasma concentrations and/or doses. The majority of abnormal liver function tests either resolved during treatment without dose adjustment or following dose adjustment, including discontinuation of therapy.

Voriconazole has been infrequently associated with cases of serious hepatic toxicity in patients with other serious underlying conditions. This includes cases of jaundice, and rare cases of hepatitis and hepatic failure leading to death (see section 4.4).

Prophylaxis
In an open-label, comparative, multicenter study comparing voriconazole and itraconazole as primary prophylaxis in adult and adolescent allogeneic HSCT recipients without prior proven or probable IFI, permanent discontinuation of voriconazole due to AEs was reported in 39.3% of subjects versus 39.6% of subjects in the itraconazole arm. Treatment-emergent hepatic AEs resulted in permanent discontinuation of study medication for 50 subjects (21.4%) treated with voriconazole and for 18 subjects (7.1%) treated with itraconazole.

Paediatric population
The safety of voriconazole was investigated in 285 paediatric patients aged 2 to <12 years who were treated with voriconazole in pharmacokinetic studies (127 paediatric patients) and in compassionate use programmes (158 paediatric patients). The adverse reaction profile of these 285 paediatric patients was similar to that in adults. Post-marketing data suggest there might be a higher occurrence of skin reactions (especially erythema) in the paediatric population compared to adults. In the 22 patients less than 2 years old who received voriconazole in a compassionate use programme, the following adverse reactions (for which a relationship to voriconazole could not be excluded) were reported: photosensitivity reaction (1), arrhythmia (1), pancreatitis (1), blood bilirubin increased (1), hepatic enzymes increased (1), rash (1) and papilloedema (1). There have been post-marketing reports of pancreatitis in paediatric patients.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked

to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In clinical trials there were 3 cases of accidental overdose. All occurred in paediatric patients, who received up to five times the recommended intravenous dose of voriconazole. A single adverse reaction of photophobia of 10 minutes duration was reported.

There is no known antidote to voriconazole.

Voriconazole is haemodialysed with a clearance of 121 ml/min. In an overdose, haemodialysis may assist in the removal of voriconazole from the body.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antimycotics for systemic use, triazole derivatives, ATC code: J02A C03

Mode of Action
Voriconazole is a triazole antifungal agent. The primary mode of action of voriconazole is the inhibition of fungal cytochrome P450-mediated 14 alpha-lanosterol demethylation, an essential step in fungal ergosterol biosynthesis. The accumulation of 14 alpha-methyl sterols correlates with the subsequent loss of ergosterol in the fungal cell membrane and may be responsible for the antifungal activity of voriconazole. Voriconazole has been shown to be more selective for fungal cytochrome P-450 enzymes than for various mammalian cytochrome P-450 enzyme systems.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic Relationship
In 10 therapeutic studies, the median for the average and maximum plasma concentrations in individual subjects across the studies was 2425 ng/ml (inter-quartile range 1193 to 4380 ng/ml) and 3742 ng/ml (inter-quartile range 2027 to 6302 ng/ml), respectively. A positive association between mean, maximum or minimum plasma voriconazole concentration and efficacy in therapeutic studies was not found and this relationship has not been explored in prophylaxis studies.

Pharmacokinetic-Pharmacodynamic analyses of clinical trial data identified positive associations between plasma voriconazole concentrations and both liver function test abnormalities and visual disturbances. Dose adjustments in prophylaxis studies have not been explored.

Clinical efficacy and safety
In vitro, voriconazole displays broad-spectrum antifungal activity with antifungal potency against *Candida* species (including fluconazole-resistant *C. krusei* and resistant strains of *C. glabrata* and *C. albicans*) and fungicidal activity against all *Aspergillus* species tested. In addition voriconazole shows *in vitro* fungicidal activity against emerging fungal pathogens, including those such as *Scedosporium* or *Fusarium* which have limited susceptibility to existing antifungal agents.

Clinical efficacy defined as partial or complete response, has been demonstrated for *Aspergillus* spp. including *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans; Candida* spp., including *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis and C. tropicalis;* and limited numbers of *C. dubliniensis, C. inconspicua,* and *C. guilliermondii, Scedosporium* spp., including *S. apiospermum, S. prolificans;* and *Fusarium* spp.

Other treated fungal infections (often with either partial or complete response) included isolated cases of *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium spp. including P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis and Trichosporon* spp. including *T. beigelii* infections.

In vitro activity against clinical isolates has been observed for *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp*., Cladophialophora* spp., and *Histoplasma capsulatum,* with most strains being inhibited by concentrations of voriconazole in the range 0.05 to 2 µg/ml.

In vitro activity against the following pathogens has been shown, but the clinical significance is unknown: *Curvularia* spp. and *Sporothrix* spp.

Breakpoints
Specimens for fungal culture and other relevant laboratory studies (serology, histopathology) should be obtained prior to therapy to isolate and identify causative organisms. Therapy may be instituted before the results of the cultures and other laboratory studies are known; however, once these results become available, anti-infective therapy should be adjusted accordingly.

The species most frequently involved in causing human infections include *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* and *C. krusei*, all of which usually exhibit minimal inhibitory concentration (MICs) of less than 1 mg/L for voriconazole.

However, the *in vitro* activity of voriconazole against *Candida* species is not uniform. Specifically, for *C. glabrata,* the MICs of voriconazole for fluconazole-resistant isolates are proportionally higher than are those of fluconazole-susceptible isolates. Therefore, every attempt should be made to identify *Candida* to species level. If antifungal susceptibility testing is available, the MIC results may be interpreted using breakpoint criteria established by European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

EUCAST Breakpoints

Candida species	**MIC breakpoint (mg/L)**	
	≤S (Susceptible)	**>R (Resistant)**
Candida albicans[1]	0.125	0.125
Candida tropicalis[1]	0.125	0.125
Candida parapsilosis[1]	0.125	0.125
Candida glabrata[2]	Insufficient evidence	
Candida krusei[3]	Insufficient evidence	
Other Candida spp.[4]	Insufficient evidence	

[1] Strains with MIC values above the Susceptible (S) breakpoint are rare, or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory.
[2] In clinical studies, response to voriconazole in patients with *C. glabrata* infections was 21% lower compared to *C. albicans, C. parapsilosis and C. tropicalis.* However, this reduced response was not correlated with elevated MICs.
[3] In clinical studies, response to voriconazole in *C. krusei* infections was similar to *C. albicans, C. parapsilosis and C. tropicalis*. However, as there were only 9 cases available for EUCAST analysis, there is currently insufficient evidence to set clinical breakpoints for *C. krusei*.
[4] EUCAST has not determined non-species related breakpoints for voriconazole.

Clinical experience
Successful outcome in this section is defined as complete or partial response.

Aspergillus infections – efficacy in aspergillosis patients with poor prognosis
Voriconazole has *in vitro* fungicidal activity against *Aspergillus* spp. The efficacy and survival benefit of voriconazole versus conventional amphotericin B in the primary treatment of acute invasive aspergillosis was demonstrated in an open, randomised, multicentre study in 277 immunocompromised patients treated for 12 weeks. Voriconazole was administered intravenously with a loading dose of 6 mg/kg every 12 hours

for the first 24 hours followed by a maintenance dose of 4 mg/kg every 12 hours for a minimum of 7 days. Therapy could then be switched to the oral formulation at a dose of 200 mg every 12 hours. Median duration of IV voriconazole therapy was 10 days (range 2-85 days). After IV voriconazole therapy, the median duration of oral voriconazole therapy was 76 days (range 2-232 days).

A satisfactory global response (complete or partial resolution of all attributable symptoms, signs, radiographic/bronchoscopic abnormalities present at baseline) was seen in 53% of voriconazole-treated patients compared to 31% of patients treated with comparator. The 84-day survival rate for voriconazole was statistically significantly higher than that for the comparator and a clinically and statistically significant benefit was shown in favour of voriconazole for both time to death and time to discontinuation due to toxicity.

This study confirmed findings from an earlier, prospectively designed study where there was a positive outcome in subjects with risk factors for a poor prognosis, including graft versus host disease, and, in particular, cerebral infections (normally associated with almost 100% mortality).

The studies included cerebral, sinus, pulmonary and disseminated aspergillosis in patients with bone marrow and solid organ transplants, haematological malignancies, cancer and AIDS.

Candidaemia in non-neutropenic patients

The efficacy of voriconazole compared to the regimen of amphotericin B followed by fluconazole in the primary treatment of candidaemia was demonstrated in an open, comparative study. Three hundred and seventy non-neutropenic patients (above 12 years of age) with documented candidaemia were included in the study, of whom 248 were treated with voriconazole. Nine subjects in the voriconazole group and 5 in the amphotericin B followed by fluconazole group also had mycologically proven infection in deep tissue. Patients with renal failure were excluded from this study. The median treatment duration was 15 days in both treatment arms. In the primary analysis, successful response as assessed by a Data Review Committee (DRC) blinded to study medicinal product was defined as resolution/improvement in all clinical signs and symptoms of infection with eradication of *Candida* from blood and infected deep tissue sites 12 weeks after the end of therapy (EOT). Patients who did not have an assessment 12 weeks after EOT were counted as failures. In this analysis a successful response was seen in 41% of patients in both treatment arms.

In a secondary analysis, which utilised DRC assessments at the latest evaluable time point (EOT, or 2, 6, or 12 weeks after EOT) voriconazole and the regimen of amphotericin B followed by fluconazole had successful response rates of 65% and 71%, respectively.

The Investigator's assessment of successful outcome at each of these time points is shown in the following table.

Timepoint	***Voriconazole*** **(N=248)**	***Amphotericin B → fluconazole*** **(N=122)**
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 weeks after EOT	125 (50%)	62 (51%)
6 weeks after EOT	104 (42%)	55 (45%)
12 weeks after EOT	104 (42%)	51 (42%)

Serious refractory *Candida* infections

The study comprised 55 patients with serious refractory systemic *Candida* infections (including candidaemia, disseminated and other invasive candidiasis) where prior antifungal treatment, particularly with fluconazole, had been ineffective. Successful response was seen in 24 patients (15 complete, 9 partial responses). In fluconazole-resistant non-*albicans* species, a successful outcome was seen in 3/3 *C. krusei* (complete responses) and 6/8 *C. glabrata* (5 complete, 1 partial response) infections. The clinical efficacy

data were supported by limited susceptibility data.

Scedosporium and *Fusarium* infections
Voriconazole was shown to be effective against the following rare fungal pathogens:

Scedosporium spp.: Successful response to voriconazole therapy was seen in 16 (6 complete, 10 partial responses) of 28 patients with *S. apiospermum* and in 2 (both partial responses) of 7 patients with *S. prolificans* infection. In addition, a successful response was seen in 1 of 3 patients with infections caused by more than one organism including *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Seven (3 complete, 4 partial responses) of 17 patients were successfully treated with voriconazole. Of these 7 patients, 3 had eye, 1 had sinus, and 3 had disseminated infection. Four additional patients with fusariosis had an infection caused by several organisms; 2 of them had a successful outcome.

The majority of patients receiving voriconazole treatment of the above mentioned rare infections were intolerant of, or refractory to, prior antifungal therapy.

Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections – Efficacy in HSCT recipients without prior proven or probable IFI
Voriconazole was compared to itraconazole as primary prophylaxis in an open-label, comparative, multicenter study of adult and adolescent allogeneic HSCT recipients without prior proven or probable IFI. Success was defined as the ability to continue study drug prophylaxis for 100 days after HSCT (without stopping for >14 days) and survival with no proven or probable IFI for 180 days after HSCT. The modified intent-to-treat (MITT) group included 465 allogeneic HSCT recipients with 45% of patients having AML. From all patients 58% were subject to myeloablative conditions regimens. Prophylaxis with study drug was started immediately after HSCT: 224 received voriconazole and 241 received itraconazole. The median duration of study drug prophylaxis was 96 days for voriconazole and 68 days for itraconazole in the MITT group.

Success rates and other secondary endpoints are presented in the table below:

Study Endpoints	**Voriconazole N=224**	**Itraconazole N=241**	**Difference in proportions and the 95% confidence interval (CI)**	**P-Value**
Success at day 180*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
Success at day 100	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
Completed at least 100 days of study drug prophylaxis	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
Survived to day 180	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
Developed proven or probable IFI to day 180	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390
Developed proven or probable IFI to day 100	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589
Developed proven or probable IFI while on study drug	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

* Primary endpoint of the study
** Difference in proportions, 95% CI and p-valuesobtained after adjustment for randomization

The breakthrough IFI rate to Day 180 and the primary endpoint of the study, which is Success at Day 180, for patients with AML and myeloablative conditioning regimens respectively, is presented in the table below:

AML

Study endpoints	Voriconazole (N=98)	Itraconazole (N=109)	Difference in proportions and the 95% confidence interval (CI)
Breakthrough IFI – Day 180	1 (1.0%)	2 (1.8%)	-0.8% (-4.0%, 2.4%) **
Success at Day 180*	55 (56.1%)	45 (41.3%)	14.7% (1.7%, 27.7%)***

* Primary endpoint of study
** Using a margin of 5%, non inferiority is demonstrated
***Difference in proportions, 95% CI obtained after adjustment for randomization

Myeloablative conditioning regimens

Study endpoints	Voriconazole (N=125)	Itraconazole (N=143)	Difference in proportions and the 95% confidence interval (CI)
Breakthrough IFI – Day 180	2 (1.6%)	3 (2.1%)	-0.5% (-3.7%, 2.7%) **
Success at Day 180*	70 (56.0%)	53 (37.1%)	20.1% (8.5%, 31.7%)***

* Primary endpoint of study
** Using a margin of 5%, non inferiority is demonstrated
*** Difference in proportions, 95% CI obtained after adjustment for randomization

Secondary Prophylaxis of IFI – Efficacy in HSCT recipients with prior proven or probable IFI
Voriconazole was investigated as secondary prophylaxis in an open-label, non-comparative, multicenter study of adult allogeneic HSCT recipients with prior proven or probable IFI. The primary endpoint was the rate of occurrence of proven and probable IFI during the first year after HSCT. The MITT group included 40 patients with prior IFI, including 31 with aspergillosis, 5 with candidiasis, and 4 with other IFI. The median duration of study drug prophylaxis was 95.5 days in the MITT group.

Proven or probable IFIs developed in 7.5% (3/40) of patients during the first year after HSCT, including one candidemia, one scedosporiosis (both relapses of prior IFI), and one zygomycosis. The survival rate at Day 180 was 80.0% (32/40) and at 1 year was 70.0% (28/40).

Duration of treatment
In clinical trials, 705 patients received voriconazole therapy for greater than 12 weeks, with 164 patients receiving voriconazole for over 6 months.

Paediatric population
Sixty-one paediatric patients aged 9 months up to 15 years who had definite or probable invasive fungal infections were treated with voriconazole. This population included 34 patients 2 to <12 years old and 20 patients 12-15 years of age.

The majority (57/61) had failed previous antifungal therapies. Therapeutic studies included 5 patients aged 12-15 years, the remaining patients received voriconazole in the compassionate use programmes. Underlying diseases in these patients included haematological malignancies (27 patients) and chronic granulomatous disease (14 patients). The most commonly treated fungal infection was aspergillosis (43/61; 70%).

Clinical studies examining QTc interval
A placebo-controlled, randomized, single-dose, crossover study to evaluate the effect on the QTc interval of healthy volunteers was conducted with three oral doses of voriconazole and ketoconazole. The placebo-adjusted mean maximum increases in QTc from baseline after 800, 1200 and 1600 mg of voriconazole were 5.1, 4.8, and 8.2 msec, respectively and 7.0 msec for ketoconazole 800 mg. No subject in any group had an increase in QTc of ≥ 60 msec from baseline. No subject experienced an interval exceeding the potentially

clinically-relevant threshold of 500 msec.

5.2 Pharmacokinetic properties

General pharmacokinetic characteristics
The pharmacokinetics of voriconazole have been characterised in healthy subjects, special populations and patients. During oral administration of 200 mg or 300 mg twice daily for 14 days in patients at risk of aspergillosis (mainly patients with malignant neoplasms of lymphatic or haematopoietic tissue), the observed pharmacokinetic characteristics of rapid and consistent absorption, accumulation and non-linear pharmacokinetics were in agreement with those observed in healthy subjects.

The pharmacokinetics of voriconazole are non-linear due to saturation of its metabolism. Greater than proportional increase in exposure is observed with increasing dose. It is estimated that, on average, increasing the oral dose from 200 mg twice daily to 300 mg twice daily leads to a 2.5-fold increase in exposure (AUC_τ). The oral maintenance dose of 200 mg (or 100 mg for patients less than 40 kg) achieves a voriconazole exposure similar to 3 mg/kg IV. A 300 mg (or 150 mg for patients less than 40 kg) oral maintenance dose achieves an exposure similar to 4 mg/kg IV. When the recommended intravenous or oral loading dose regimens are administered, plasma concentrations close to steady state are achieved within the first 24 hours of dosing. Without the loading dose, accumulation occurs during twice daily multiple dosing with steady-state plasma voriconazole concentrations being achieved by Day 6 in the majority of subjects.

Absorption
Voriconazole is rapidly and almost completely absorbed following oral administration, with maximum plasma concentrations (C_{max}) achieved 1-2 hours after dosing. The absolute bioavailability of voriconazole after oral administration is estimated to be 96%. When multiple doses of voriconazole are administered with high fat meals, C_{max} and AUC_τ are reduced by 34% and 24%, respectively. The absorption of voriconazole is not affected by changes in gastric pH.

Distribution
The volume of distribution at steady state for voriconazole is estimated to be 4.6 L/kg, suggesting extensive distribution into tissues. Plasma protein binding is estimated to be 58%. Cerebrospinal fluid samples from eight patients in a compassionate programme showed detectable voriconazole concentrations in all patients.

Biotransformation
In vitro studies showed that voriconazole is metabolised by the hepatic cytochrome P450 isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 and CYP3A4.

The inter-individual variability of voriconazole pharmacokinetics is high.

In vivo studies indicated that CYP2C19 is significantly involved in the metabolism of voriconazole. This enzyme exhibits genetic polymorphism. For example, 15-20% of Asian populations may be expected to be poor metabolisers. For Caucasians and Blacks the prevalence of poor metabolisers is 3-5%. Studies conducted in Caucasian and Japanese healthy subjects have shown that poor metabolisers have, on average, 4-fold higher voriconazole exposure (AUC_τ) than their homozygous extensive metaboliser counterparts. Subjects who are heterozygous extensive metabolisers have on average 2-fold higher voriconazole exposure than their homozygous extensive metaboliser counterparts.

The major metabolite of voriconazole is the N-oxide, which accounts for 72% of the circulating radiolabelled metabolites in plasma. This metabolite has minimal antifungal activity and does not contribute to the overall efficacy of voriconazole.

Elimination
Voriconazole is eliminated via hepatic metabolism with less than 2% of the dose excreted unchanged in the urine.

After administration of a radiolabelled dose of voriconazole, approximately 80% of the radioactivity is recovered in the urine after multiple intravenous dosing and 83% in the urine after multiple oral dosing. The majority (>94%) of the total radioactivity is excreted in the first 96 hours after both oral and intravenous

dosing.

The terminal half-life of voriconazole depends on dose and is approximately 6 hours at 200 mg (orally). Because of non-linear pharmacokinetics, the terminal half-life is not useful in the prediction of the accumulation or elimination of voriconazole.

Pharmacokinetics in special patient groups

Gender
In an oral multiple -dose study, C_{max} and AUCτ for healthy young females were 83% and 113% higher, respectively, than in healthy young males (18-45 years). In the same study, no significant differences in C_{max} and AUCτ were observed between healthy elderly males and healthy elderly females (≥65 years).

In the clinical programme, no dosage adjustment was made on the basis of gender. The safety profile and plasma concentrations observed in male and female patients were similar. Therefore, no dosage adjustment based on gender is necessary.

Elderly
In an oral multiple-dose study C_{max} and AUCτ in healthy elderly males (≥65 years) were 61% and 86% higher, respectively, than in healthy young males (18-45 years). No significant differences in C_{max} and AUCτ were observed between healthy elderly females (≥ 65 years) and healthy young females (18-45 years).

In the therapeutic studies no dosage adjustment was made on the basis of age. A relationship between plasma concentrations and age was observed. The safety profile of voriconazole in young and elderly patients was similar and, therefore, no dosage adjustment is necessary for the elderly (see section 4.2).

Paediatric population
The recommended doses in children and adolescent patients are based on a population pharmacokinetic analysis of data obtained from 112 immunocompromised paediatric patients aged 2 to <12 years and 26 immunocompromised adolescent patients aged 12 to <17 years. Multiple intravenous doses of 3, 4, 6, 7 and 8 mg/kg twice daily and multiple oral doses (using the powder for oral suspension) of 4 mg/kg, 6 mg/kg, and 200 mg twice daily were evaluated in 3 paediatric pharmacokinetic studies. Intravenous loading doses of 6 mg/kg IV twice daily on day 1 followed by 4 mg/kg intravenous dose twice daily and 300 mg oral tablets twice daily were evaluated in one adolescent pharmacokinetic study. Larger inter-subject variability was observed in paediatric patients compared to adults.

A comparison of the paediatric and adult population pharmacokinetic data indicated that the predicted total exposure (AUC_τ) in children following administration of a 9 mg/kg IV loading dose was comparable to that in adults following a 6 mg/kg IV loading dose. The predicted total exposures in children following IV maintenance doses of 4 and 8 mg/kg twice daily were comparable to those in adults following 3 and 4 mg/kg IV twice daily, respectively. The predicted total exposure in children following an oral maintenance dose of 9 mg/kg (maximum of 350 mg) twice daily was comparable to that in adults following 200 mg oral twice daily. An 8 mg/kg intravenous dose will provide voriconazole exposure approximately 2-fold higher than a 9 mg/kg oral dose.

The higher intravenous maintenance dose in paediatric patients relative to adults reflects the higher elimination capacity in paediatric patients due to a greater liver mass to body mass ratio. Oral bioavailability may, however, be limited in paediatric patients with malabsorption and very low body weight for their age. In that case, intravenous voriconazole administration is recommended.

Voriconazole exposures in the majority of adolescent patients were comparable to those in adults receiving the same dosing regimens. However, lower voriconazole exposure was observed in some young adolescents with low body weight compared to adults. It is likely that these subjects may metabolize voriconazole more similarly to children than to adults. Based on the population pharmacokinetic analysis, 12- to 14-year-old adolescents weighing less than 50 kg should receive children's doses (see section 4.2).

Renal impairment
In an oral single-dose (200 mg) study in subjects with normal renal function and mild (creatinine clearance

41-60 ml/min) to severe (creatinine clearance < 20 ml/min) renal impairment, the pharmacokinetics of voriconazole were not significantly affected by renal impairment. The plasma protein binding of voriconazole was similar in subjects with different degrees of renal impairment (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic impairment
After an oral single-dose (200 mg), AUC was 233% higher in subjects with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh A and B) compared with subjects with normal hepatic function. Protein binding of voriconazole was not affected by impaired hepatic function.

In an oral multiple-dose study, AUC_{τ} was similar in subjects with moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh B) given a maintenance dose of 100 mg twice daily and subjects with normal hepatic function given 200 mg twice daily. No pharmacokinetic data are available for patients with severe hepatic cirrhosis (Child-Pugh C) (see sections 4.2 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

Repeated-dose toxicity studies with voriconazole indicated the liver to be the target organ. Hepatotoxicity occurred at plasma exposures similar to those obtained at therapeutic doses in humans, in common with other antifungal agents. In rats, mice and dogs, voriconazole also induced minimal adrenal changes. Conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity or carcinogenic potential did not reveal a special hazard for humans.

In reproduction studies, voriconazole was shown to be teratogenic in rats and embryotoxic in rabbits at systemic exposures equal to those obtained in humans with therapeutic doses. In the pre- and post-natal development study in rats at exposures lower than those obtained in humans with therapeutic doses, voriconazole prolonged the duration of gestation and labour and produced dystocia with consequent maternal mortality and reduced perinatal survival of pups. The effects on parturition are probably mediated by species-specific mechanisms, involving reduction of oestradiol levels, and are consistent with those observed with other azole antifungal agents. Voriconazole administration induced no impairment of male or female fertility in rats at exposures similar to those obtained in humans at therapeutic doses.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Lactose monohydrate
Pregelatinised starch
Croscarmellose sodium
Povidone
Magnesium stearate

Film-coating
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Glycerol triacetate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

HDPE tablet containers containing 2, 30 or 100 film-coated tablets.
PVC / Aluminium blister in cartons of 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 or 100 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/02/212/001-012

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 March 2002
Date of latest renewal: 21 February 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VFEND 200 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 200 mg voriconazole.

Excipient with known effect: each tablet contains 253.675 mg lactose monohydrate

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

White to off-white, capsule-shaped tablet, debossed “Pfizer” on one side and “VOR200”on the reverse.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Voriconazole, is a broad-spectrum, triazole antifungal agent and is indicated in adults and children aged 2 years and above as follows:

Treatment of invasive aspergillosis.

Treatment of candidaemia in non-neutropenic patients.

Treatment of fluconazole-resistant serious invasive *Candida* infections (including *C. krusei*).

Treatment of serious fungal infections caused by *Scedosporium* spp. and *Fusarium* spp.

VFEND should be administered primarily to patients with progressive, possibly life-threatening infections.

Prophylaxis of invasive fungal infections in high risk allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients.

4.2 Posology and method of administration

Posology
Electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypomagnesaemia and hypocalcaemia should be monitored and corrected, if necessary, prior to initiation and during voriconazole therapy (see section 4.4).

VFEND is also available as 50 mg film-coated tablets, 200 mg powder for solution for infusion, 200 mg powder and solvent for solution for infusion and 40 mg/ml powder for oral suspension.

Treatment
Adults
Therapy must be initiated with the specified loading dose regimen of either intravenous or oral VFEND to achieve plasma concentrations on Day 1 that are close to steady state. On the basis of the high oral bioavailability (96%; see section 5.2), switching between intravenous and oral administration is appropriate when clinically indicated.

Detailed information on dosage recommendations is provided in the following table:

	Intravenous	Oral	
		Patients 40 kg and above*	Patients less than 40 kg*
Loading dose regimen (first 24 hours)	6 mg/kg every 12 hours	400 mg every 12 hours	200 mg every 12 hours
Maintenance dose (after first 24 hours)	4 mg/kg twice daily	200 mg twice daily	100 mg twice daily

* This also applies to patients aged 15 years and older

Duration of treatment
Treatment duration should be as short as possible depending on the patient's clinical and mycological response. Long term exposure to voriconazole greater than 180 days (6 months) requires careful assessment of the benefit-risk balance (see sections 4.4 and 5.1).

Dosage adjustment (Adults)
If patient response to treatment is inadequate, the maintenance dose may be increased to 300 mg twice daily for oral administration. For patients less than 40 kg the oral dose may be increased to 150 mg twice daily.

If patient is unable to tolerate treatment at a higher dose reduce the oral dose by 50 mg steps to the 200 mg twice daily (or 100 mg twice daily for patients less than 40 kg) maintenance dose.

In case of use as prophylaxis, refer below.

Children (2 to <12 years) and young adolescents with low body weight (12 to 14 years and <50 kg)
Voriconazole should be dosed as children as these young adolescents may metabolize voriconazole more similarly to children than to adults.

The recommended dosing regimen is as follows:

	Intravenous	Oral
Loading Dose Regimen (first 24 hours)	9 mg/kg every 12 hours	Not recommended
Maintenance Dose (after first 24 hours)	8 mg/kg twice daily	9 mg/kg twice daily (a maximum dose of 350 mg twice daily)

Note: Based on a population pharmacokinetic analysis in 112 immunocompromised paediatric patients aged 2 to <12 years and 26 immunocompromised adolescents aged 12 to <17 years.

It is recommended to initiate the therapy with intravenous regimen, and oral regimen should be considered only after there is a significant clinical improvement. It should be noted that an 8 mg/kg intravenous dose will provide voriconazole exposure approximately 2-fold higher than a 9 mg/kg oral dose.

These oral dose recommendations for children are based on studies in which voriconazole was administered as the powder for oral suspension. Bioequivalence between the powder for oral suspension and tablets has not been investigated in a paediatric population. Considering the assumed limited gastro-enteric transit time in paediatric patients, the absorption of tablets may be different in paediatric compared to adult patients. It is therefore recommended to use the oral suspension formulation in children aged 2 to <12.

All other adolescents (12 to 14 years and ≥50 kg; 15 to 17 years regardless of body weight)

Voriconazole should be dosed as adults

Dosage adjustment (Children [2 to <12 years] and young adolescents with low body weight [12 to 14 years and <50 kg])
If patient response to treatment is inadequate, the dose may be increased by 1 mg/kg steps (or by 50 mg steps if the maximum oral dose of 350 mg was used initially). If patient is unable to tolerate treatment, reduce the dose by 1 mg/kg steps (or by 50 mg steps if the maximum oral dose of 350 mg was used initially).

Use in paediatric patients aged 2 to <12 years with hepatic or renal insufficiency has not been studied (see sections 4.8 and 5.2).

Prophylaxis in Adults and Children
Prophylaxis should be initiated on the day of transplant and may be administered for up to 100 days. Prophylaxis should be as short as possible depending on the risk for developing invasive fungal infection (IFI) as defined by neutropenia or immunosuppression. It may only be continued up to 180 days after transplantation in case of continuing immunosuppression or graft versus host disease (GvHD) (see section 5.1).

Dosage
The recommended dosing regimen for prophylaxis is the same as for treatment in the respective age groups. Please refer to the treatment tables above.

Duration of prophylaxis
The safety and efficacy of voriconazole use for longer than 180 days has not been adequately studied in clinical trials.

Use of voriconazole in prophylaxis for greater than 180 days (6 months) requires careful assessment of the benefit-risk balance (see sections 4.4 and 5.1).

The following instructions apply to both Treatment and Prophylaxis

Dosage adjustment
For prophylaxis use, dose adjustments are not recommended in the case of lack of efficacy or treatment-related adverse events. In the case of treatment-related adverse events, discontinuation of voriconazole and use of alternative antifungal agents must be considered (see section 4.4 and 4.8).

Dosage adjustments in case of co-administration
Phenytoin may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased from 200 mg to 400 mg orally, twice daily (100 mg to 200 mg orally, twice daily in patients less than 40 kg), see sections 4.4 and 4.5.

The combination of voriconazole with rifabutin should, if possible be avoided. However, if the combination is strictly needed, the maintenance dose of voriconazole may be increased from 200 mg to 350 mg orally, twice daily (100 mg to 200 mg orally, twice daily in patients less than 40 kg), see sections 4.4 and 4.5.

Efavirenz may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased to 400 mg every 12 hours and the efavirenz dose is reduced by 50%, i.e. to 300 mg once daily. When treatment with voriconazole is stopped, the initial dosage of efavirenz should be restored (see sections 4.4 and 4.5).

Elderly patients
No dose adjustment is necessary for elderly patients (see section 5.2).

Patients with renal impairment
The pharmacokinetics of orally administered voriconazole are not affected by renal impairment. Therefore, no adjustment is necessary for oral dosing for patients with mild to severe renal impairment (see section 5.2).

Voriconazole is haemodialysed with a clearance of 121 ml/min. A 4-hour haemodialysis session does not remove a sufficient amount of voriconazole to warrant dose adjustment.

Patients with hepatic impairment
It is recommended that the standard loading dose regimens be used but that the maintenance dose be halved in patients with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh A and B) receiving voriconazole (see section 5.2).

Voriconazole has not been studied in patients with severe chronic hepatic cirrhosis (Child-Pugh C).

There is limited data on the safety of VFEND in patients with abnormal liver function tests (aspartate transaminase [AST], alanine transaminase [ALT], alkaline phosphatase [ALP], or total bilirubin >5 times the upper limit of normal).

Voriconazole has been associated with elevations in liver function tests and clinical signs of liver damage, such as jaundice, and must only be used in patients with severe hepatic impairment if the benefit outweighs the potential risk. Patients with severe hepatic impairment must be carefully monitored for drug toxicity (see section 4.8).

Paediatric population
The safety and efficacy of VFEND in children below 2 years has not been established. Currently available data are described in sections 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration
VFEND film-coated tablets are to be taken at least one hour before, or one hour following, a meal.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Coadministration with CYP3A4 substrates, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide or quinidine since increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to QTc prolongation and rare occurrences of torsades de pointes (see section 4.5).

Coadministration with rifampicin, carbamazepine and phenobarbital since these medicinal products are likely to decrease plasma voriconazole concentrations significantly (see section 4.5).

Coadministration of standard doses of voriconazole with efavirenz doses of 400 mg once daily or higher is contraindicated, because efavirenz significantly decreases plasma voriconazole concentrations in healthy subjects at these doses. Voriconazole also significantly increases efavirenz plasma concentrations (see section 4.5, for lower doses see section 4.4).

Coadministration with high-dose ritonavir (400 mg and above twice daily) because ritonavir significantly decreases plasma voriconazole concentrations in healthy subjects at this dose (see section 4.5, for lower doses see section 4.4).

Coadministration with ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine), which are CYP3A4 substrates, since increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to ergotism (see section 4.5).

Coadministration with sirolimus since voriconazole is likely to increase plasma concentrations of sirolimus significantly (see section 4.5).

Coadministration with St. John's Wort (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity
Caution should be used in prescribing VFEND to patients with hypersensitivity to other azoles (see also section 4.8).

Cardiovascular

Voriconazole has been associated with QTc interval prolongation. There have been rare cases of torsades de pointes in patients taking voriconazole who had risk factors, such as history of cardiotoxic chemotherapy, cardiomyopathy, hypokalaemia and concomitant medicinal products that may have been contributory. Voriconazole should be administered with caution to patients with potentially proarrhythmic conditions, such as:

- Congenital or acquired QTc-prolongation.
- Cardiomyopathy, in particular when heart failure is present.
- Sinus bradycardia.
- Existing symptomatic arrhythmias.
- Concomitant medicinal product that is known to prolong QTc interval. Electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypomagnesaemia and hypocalcaemia should be monitored and corrected, if necessary, prior to initiation and during voriconazole therapy (see section 4.2). A study has been conducted in healthy volunteers which examined the effect on QTc interval of single doses of voriconazole up to 4 times the usual daily dose. No subject experienced an interval exceeding the potentially clinically-relevant threshold of 500 msec (see section 5.1).

Hepatic toxicity

In clinical trials, there have been uncommon cases of serious hepatic reactions during treatment with voriconazole (including clinical hepatitis, cholestasis and fulminant hepatic failure, including fatalities). Instances of hepatic reactions were noted to occur primarily in patients with serious underlying medical conditions (predominantly haematological malignancy). Transient hepatic reactions, including hepatitis and jaundice, have occurred among patients with no other identifiable risk factors. Liver dysfunction has usually been reversible on discontinuation of therapy (see section 4.8).

Monitoring of hepatic function

Patients receiving VFEND must be carefully monitored for hepatic toxicity. Clinical management should include laboratory evaluation of hepatic function (specifically AST and ALT) at the initiation of treatment with VFEND and at least weekly for the first month of treatment. Treatment duration should be as short as possible; however, if based on the benefit-risk assessment the treatment is continued (see section 4.2), monitoring frequency can be reduced to monthly if there are no changes in the liver function tests.

If the liver function tests become markedly elevated, VFEND should be discontinued, unless the medical judgment of the risk-benefit of the treatment for the patient justifies continued use.

Monitoring of hepatic function should be carried out in both children and adults.

Visual adverse reactions

There have been reports of prolonged visual adverse reactions, including blurred vision, optic neuritis and papilloedema (see section 4.8).

Renal adverse reactions

Acute renal failure has been observed in severely ill patients undergoing treatment with VFEND. Patients being treated with voriconazole are likely to be treated concomitantly with nephrotoxic medicinal products and have concurrent conditions that may result in decreased renal function (see section 4.8).

Monitoring of renal function

Patients should be monitored for the development of abnormal renal function. This should include laboratory evaluation, particularly serum creatinine.

Monitoring of pancreatic function

Patients, especially children, with risk factors for acute pancreatitis (e.g., recent chemotherapy, haematopoietic stem cell transplantation [HSCT]), should be monitored closely during VFEND treatment. Monitoring of serum amylase or lipase may be considered in this clinical situation.

Dermatological adverse reactions
Patients have rarely developed exfoliative cutaneous reactions, such as Stevens-Johnson syndrome, during treatment with VFEND. If a patient develops a rash he should be monitored closely and VFEND discontinued if lesions progress.

In addition VFEND has been associated with phototoxicity and pseudoporphyria. It is recommended that all patients, including children, avoid exposure to direct sunlight during VFEND treatment and use measures such as protective clothing and sunscreen with high sun protection factor (SPF).

Long-term treatment
Long term exposure (treatment or prophylaxis) greater than 180 days (6 months) requires careful assessment of the benefit-risk balance and physicians should therefore consider the need to limit the exposure to VFEND (see sections 4.2 and 5.1). The following severe adverse events have been reported in relation with long-term VFEND treatment:

Squamous cell carcinoma of the skin (SCC) has been reported in patients, some of whom have reported prior phototoxic reactions. If phototoxic reactions occur, multidisciplinary advice should be sought and the patient should be referred to a dermatologist. VFEND discontinuation and use of alternative antifungal agents should be considered. Dermatologic evaluation should be performed on a systematic and regular basis, whenever VFEND is continued despite the occurrence of phototoxicity-related lesions, to allow early detection and management of premalignant lesions. VFEND should be discontinued if premalignant skin lesions or squamous cell carcinoma are identified.

Non-infectious periostitis with elevated fluoride and alkaline phosphatase levels has been reported in transplant patients. If a patient develops skeletal pain and radiologic findings compatible with periostitis VFEND discontinuation should be considered after multidisciplinary advice.

Paediatric population
Safety and effectiveness in paediatric subjects below the age of two years has not been established (see sections 4.8 and 5.1). Voriconazole is indicated for paediatric patients aged two years or older. Hepatic function should be monitored in both children and adults. Oral bioavailability may be limited in paediatric patients aged 2 to <12 years with malabsorption and very low body weight for age. In that case, intravenous voriconazole administration is recommended.

The frequency of phototoxicity reactions is higher in the paediatric population. As an evolution towards SCC has been reported, stringent measures for the photoprotection are warranted in this population of patients. In children experiencing photoaging injuries such as lentigines or ephelides, sun avoidance and dermatologic follow-up are recommended even after treatment discontinuation.

Prophylaxis
In case of treatment-related adverse events (hepatotoxicity, severe skin reactions including phototoxicity and SCC, severe or prolonged visual disorders and periostitis), discontinuation of voriconazole and use of alternative antifungal agents must be considered.

Phenytoin (CYP2C9 substrate and potent CYP450 inducer)
Careful monitoring of phenytoin levels is recommended when phenytoin is coadministered with voriconazole. Concomitant use of voriconazole and phenytoin should be avoided unless the benefit outweighs the risk (see section 4.5).

Efavirenz (CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate)
When voriconazole is coadministered with efavirenz the dose of voriconazole should be increased to 400 mg every 12 hours and the dose of efavirenz should be decreased to 300 mg every 24 hours (see sections 4.2, 4.3 and 4.5).

Rifabutin (Potent CYP450 inducer)
Careful monitoring of full blood counts and adverse reactions to rifabutin (e.g., uveitis) is recommended when rifabutin is coadministered with voriconazole. Concomitant use of voriconazole and rifabutin should be avoided unless the benefit outweighs the risk (see section 4.5).

Ritonavir (potent CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate)
Coadministration of voriconazole and low-dose ritonavir (100 mg twice daily) should be avoided unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole (see sections 4.3 and 4.5).

Everolimus (CYP3A4 substrate, P-gp substrate)
Coadministration of voriconazole with everolimus is not recommended because voriconazole is expected to significantly increase everolimus concentrations. Currently there are insufficient data to allow dosing recommendations in this situation (see section 4.5).

Methadone (CYP3A4 substrate)
Frequent monitoring for adverse reactions and toxicity related to methadone, including QTc prolongation, is recommended when coadministered with voriconazole since methadone levels increased following coadministration of voriconazole. Dose reduction of methadone may be needed (see section 4.5).

Short-acting opiates (CYP3A4 substrate)
Reduction in the dose of alfentanil, fentanyl and other short-acting opiates similar in structure to alfentanil and metabolised by CYP3A4 (e.g., sufentanil) should be considered when coadministered with voriconazole (see section 4.5). As the half-life of alfentanil is prolonged in a 4-fold manner when alfentanil is coadministered with voriconazole, and in an independent published study concomitant use of voriconazole with fentanyl resulted in an increase in the mean $AUC_{0-\infty}$ of fentanyl, frequent monitoring for opiate-associated adverse reactions (including a longer respiratory monitoring period) may be necessary.

Long-acting opiates (CYP3A4 substrate)
Reduction in the dose of oxycodone and other long-acting opiates metabolized by CYP3A4 (e.g., hydrocodone) should be considered when coadministered with voriconazole. Frequent monitoring for opiate-associated adverse reactions may be necessary (see section 4.5).

Fluconazole (CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor)
Coadministration of oral voriconazole and oral fluconazole resulted in a significant increase in C_{max} and AUC_{τ} of voriconazole in healthy subjects. The reduced dose and/or frequency of voriconazole and fluconazole that would eliminate this effect have not been established. Monitoring for voriconazole-associated adverse reactions is recommended if voriconazole is used sequentially after fluconazole (see section 4.5).

VFEND tablets contain lactose and should not be given to patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Voriconazole is metabolised by, and inhibits the activity of, cytochrome P450 isoenzymes, CYP2C19, CYP2C9, and CYP3A4. Inhibitors or inducers of these isoenzymes may increase or decrease voriconazole plasma concentrations, respectively, and there is potential for voriconazole to increase the plasma concentrations of substances metabolised by these CYP450 isoenzymes.

Unless otherwise specified, drug interaction studies have been performed in healthy adult male subjects using multiple dosing to steady state with oral voriconazole at 200 mg twice daily (BID). These results are relevant to other populations and routes of administration.

Voriconazole should be administered with caution in patients with concomitant medication that is known to prolong QTc interval. When there is also a potential for voriconazole to increase the plasma concentrations of substances metabolised by CYP3A4 isoenzymes (certain antihistamines, quinidine, cisapride, pimozide), coadministration is contraindicated (see below and section 4.3).

Interaction table
Interactions between voriconazole and other medicinal products are listed in the table below (once daily as “QD”, twice daily as “BID”, three times daily as “TID” and not determined as “ND”). The direction of

the arrow for each pharmacokinetic parameter is based on the 90% confidence interval of the geometric mean ratio being within (↔), below (↓) or above (↑) the 80-125% range. The asterisk (*) indicates a two-way interaction. AUC_{τ}, AUC_{t} and $AUC_{0-\infty}$ represent area under the curve over a dosing interval, from time zero to the time with detectable measurement and from time zero to infinity, respectively.

The interactions in the table are presented in the following order: contraindications, those requiring dose adjustment and careful clinical and/or biological monitoring, and finally those that have no significant pharmacokinetic interaction but may be of clinical interest in this therapeutic field.

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Astemizole, cisapride, pimozide, quinidine and terfenadine *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied, increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to QTc prolongation and rare occurrences of torsades de pointes.	**Contraindicated** (see section 4.3)
Carbamazepine and long-acting barbiturates (e.g., phenobarbital, mephobarbital) *[potent CYP450 inducers]*	Although not studied, carbamazepine and long-acting barbiturates are likely to significantly decrease plasma voriconazole concentrations.	**Contraindicated** (see section 4.3)
Efavirenz (a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) *[CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate]* Efavirenz 400 mg QD, coadministered with voriconazole 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, coadministered with voriconazole 400 mg BID*	 Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUCτ ↑ 44% Voriconazole C_{max} ↓ 61% Voriconazole AUCτ ↓ 77% Compared to efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 23% Voriconazole AUCτ ↓ 7%	 Use of standard doses of voriconazole with efavirenz doses of 400 mg QD or higher is **contraindicated** (see section 4.3). Voriconazole may be coadministered with efavirenz if the voriconazole maintenance dose is increased to 400 mg BID and the efavirenz dose is decreased to 300 mg QD. When voriconazole treatment is stopped, the initial dose of efavirenz should be restored (see section 4.2 and 4.4).
Ergot alkaloids (e.g., ergotamine and dihydroergotamine) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of ergot alkaloids and lead to ergotism.	**Contraindicated** (see section 4.3)

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Rifabutin *[potent CYP450 inducer]* 300 mg QD 300 mg QD (coadministered with voriconazole 350 mg BID)* 300 mg QD (coadministered with voriconazole 400 mg BID)*	 Voriconazole C_{max} ↓ 69% Voriconazole AUCτ ↓ 78% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↓ 4% Voriconazole AUCτ ↓ 32% Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUCτ ↑ 331% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 104% Voriconazole AUCτ ↑ 87%	Concomitant use of voriconazole and rifabutin should be avoided unless the benefit outweighs the risk. The maintenance dose of voriconazole may be increased to 5 mg/kg intravenously BID or from 200 mg to 350 mg orally BID (100 mg to 200 mg orally BID in patients less than 40 kg) (see section 4.2). Careful monitoring of full blood counts and adverse reactions to rifabutin (e.g., uveitis) is recommended when rifabutin is coadministered with voriconazole.
Rifampicin (600 mg QD) *[potent CYP450 inducer]*	Voriconazole C_{max} ↓ 93% Voriconazole AUCτ ↓ 96%	**Contraindicated** (see section 4.3)
Ritonavir (protease inhibitor) *[potent CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate]* High dose (400 mg BID) Low dose (100 mg BID)*	 Ritonavir C_{max} and AUCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66% Voriconazole AUCτ ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUCτ ↓13% Voriconazole C_{max} ↓ 24% Voriconazole AUCτ ↓ 39%	Coadministration of voriconazole and high doses of ritonavir (400 mg and above BID) is **contraindicated** (see section 4.3). Coadministration of voriconazole and low-dose ritonavir (100 mg BID) should be avoided unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole.
St. John's Wort *[CYP450 inducer; P-gp inducer]* 300 mg TID (coadministered with voriconazole 400 mg single dose)	In an independent published study, Voriconazole $AUC_{□□∞}$ ↓ 59%	**Contraindicated** (see section 4.3)
Everolimus *[CYP3A4 substrate, P-gp substrate]*	Although not studied, voriconazole is likely to significantly increase the plasma concentrations of everolimus.	Coadministration of voriconazole with everolimus is not recommended because voriconazole is expected to significantly increase everolimus concentrations (see section 4.4).

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Fluconazole (200 mg QD) *[CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor]*	Voriconazole C_{max} ↑ 57% Voriconazole AUCτ ↑ 79% Fluconazole C_{max} ND Fluconazole AUCτ ND	The reduced dose and/or frequency of voriconazole and fluconazole that would eliminate this effect have not been established. Monitoring for voriconazole-associated adverse reactions is recommended if voriconazole is used sequentially after fluconazole.
Phenytoin *[CYP2C9 substrate and potent CYP450 inducer]* 300 mg QD 300 mg QD (coadministered with voriconazole 400 mg BID)*	 Voriconazole C_{max} ↓ 49% Voriconazole AUCτ ↓ 69% Phenytoin C_{max} ↑ 67% Phenytoin AUCτ ↑ 81% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 34% Voriconazole AUCτ ↑ 39%	Concomitant use of voriconazole and phenytoin should be avoided unless the benefit outweighs the risk. Careful monitoring of phenytoin plasma levels is recommended. Phenytoin may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased to 5 mg/kg IV BID or from 200 mg to 400 mg oral BID (100 mg to 200 mg oral BID in patients less than 40 kg) (see section 4.2).
Anticoagulants Warfarin (30 mg single dose, co- administered with 300 mg BID voriconazole) *[CYP2C9 substrate]* Other oral coumarins (e.g., phenprocoumon, acenocoumarol) *[CYP2C9 and CYP3A4 substrates]*	 Maximum increase in prothrombin time was approximately 2-fold. Although not studied, voriconazole may increase the plasma concentrations of coumarins that may cause an increase in prothrombin time.	 Close monitoring of prothrombin time or other suitable anticoagulation tests is recommended, and the dose of anticoagulants should be adjusted accordingly.
Benzodiazepines (e.g., midazolam, triazolam, alprazolam) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied clinically, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of benzodiazepines that are metabolised by CYP3A4 and lead to a prolonged sedative effect.	Dose reduction of benzodiazepines should be considered.

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Immunosuppressants *[CYP3A4 substrates]* Sirolimus (2 mg single dose)	In an independent published study, Sirolimus C_{max} ↑ 6.6-fold Sirolimus $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 11-fold	Coadministration of voriconazole and sirolimus is **contraindicated** (see section 4.3).
Ciclosporin (in stable renal transplant recipients receiving chronic ciclosporin therapy)	Ciclosporin C_{max} ↑ 13% Ciclosporin AUCτ ↑ 70%	When initiating voriconazole in patients already on ciclosporin it is recommended that the ciclosporin dose be halved and ciclosporin level carefully monitored. Increased ciclosporin levels have been associated with nephrotoxicity. When voriconazole is discontinued, ciclosporin levels must be carefully monitored and the dose increased as necessary.
Tacrolimus (0.1 mg/kg single dose)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_t ↑ 221%	When initiating voriconazole in patients already on tacrolimus, it is recommended that the tacrolimus dose be reduced to a third of the original dose and tacrolimus level carefully monitored. Increased tacrolimus levels have been associated with nephrotoxicity. When voriconazole is discontinued, tacrolimus levels must be carefully monitored and the dose increased as necessary.
Long-Acting Opiates *[CYP3A4 substrates]* Oxycodone (10 mg single dose)	In an independent published study, Oxycodone C_{max} ↑ 1.7-fold Oxycodone $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 3.6-fold	Dose reduction in oxycodone and other long-acting opiates metabolized by CYP3A4 (e.g., hydrocodone) should be considered. Frequent monitoring for opiate-associated adverse reactions may be necessary.
Methadone (32-100 mg QD) *[CYP3A4 substrate]*	R-methadone (active) C_{max} ↑ 31% R-methadone (active) AUCτ ↑ 47% S-methadone C_{max} ↑ 65% S-methadone AUCτ ↑ 103%	Frequent monitoring for adverse reactions and toxicity related to methadone, including QTc prolongation, is recommended. Dose reduction of methadone may be needed.

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) *[CYP2C9 substrates]* Ibuprofen (400 mg single dose) Diclofenac (50 mg single dose)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 78%	Frequent monitoring for adverse reactions and toxicity related to NSAIDs is recommended. Dose reduction of NSAIDs may be needed.
Omeprazole (40 mg QD)* *[CYP2C19 inhibitor; CYP2C19 and CYP3A4 substrate]*	Omeprazole C_{max} ↑ 116% Omeprazole AUCτ ↑ 280% Voriconazole C_{max} ↑ 15% Voriconazole AUCτ ↑ 41% Other proton pump inhibitors that are CYP2C19 substrates may also be inhibited by voriconazole and may result in increased plasma concentrations of these medicinal products.	No dose adjustment of voriconazole is recommended. When initiating voriconazole in patients already receiving omeprazole doses of 40 mg or above, it is recommended that the omeprazole dose be halved.
Oral Contraceptives* *[CYP3A4 substrate; CYP2C19 inhibitor]* Norethisterone/ethinylestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUCτ ↑ 61% Norethisterone C_{max} ↑ 15% Norethisterone AUCτ ↑ 53% Voriconazole C_{max} ↑ 14% Voriconazole AUCτ ↑ 46%	Monitoring for adverse reactions related to oral contraceptives, in addition to those for voriconazole, is recommended.
Short-acting Opiates *[CYP3A4 substrates]* Alfentanil (20 µg/kg single dose, with concomitant naloxone) Fentanyl (5 µg/kg single dose)	In an independent published study, Alfentanil $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 6-fold In an independent published study, Fentanyl $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 1.34-fold	Dose reduction of alfentanil, fentanyl and other short-acting opiates similar in structure to alfentanil and metabolised by CYP3A4 (e.g., sufentanil) should be considered. Extended and frequent monitoring for respiratory depression and other opiate-associated adverse reactions is recommended.
Statins (e.g., lovastatin) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied clinically, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of statins that are metabolised by CYP3A4 and could lead to rhabdomyolysis.	Dose reduction of statins should be considered.
Sulphonylureas (e.g., tolbutamide, glipizide, glyburide) *[CYP2C9 substrates]*	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of sulphonylureas and cause hypoglycaemia.	Careful monitoring of blood glucose is recommended. Dose reduction of sulfonylureas should be considered.
Vinca Alkaloids (e.g., vincristine and vinblastine) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of vinca alkaloids and lead to neurotoxicity.	Dose reduction of vinca alkaloids should be considered.

Medicinal product *[Mechanism of interaction]*	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Other HIV Protease Inhibitors (e.g., saquinavir, amprenavir and nelfinavir)* *[CYP3A4 substrates and inhibitors]*	Not studied clinically. *In vitro* studies show that voriconazole may inhibit the metabolism of HIV protease inhibitors and the metabolism of voriconazole may also be inhibited by HIV protease inhibitors.	Careful monitoring for any occurrence of drug toxicity and/or lack of efficacy, and dose adjustment may be needed.
Other Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) (e.g., delavirdine, nevirapine)* *[CYP3A4 substrates, inhibitors or CYP450 inducers]*	Not studied clinically. *In vitro* studies show that the metabolism of voriconazole may be inhibited by NNRTIs and voriconazole may inhibit the metabolism of NNRTIs. The findings of the effect of efavirenz on voriconazole suggest that the metabolism of voriconazole may be induced by an NNRTI.	Careful monitoring for any occurrence of drug toxicity and/or lack of efficacy, and dose adjustment may be needed.
Cimetidine (400 mg BID) *[non-specific CYP450 inhibitor and increases gastric pH]*	Voriconazole C_{max} ↑ 18% Voriconazole AUCτ ↑ 23%	No dose adjustment
Digoxin (0.25 mg QD) *[P-gp substrate]*	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUCτ ↔	No dose adjustment
Indinavir (800 mg TID) *[CYP3A4 inhibitor and substrate]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole AUCτ ↔	No dose adjustment
Macrolide antibiotics Erythromycin (1 g BID) *[CYP3A4 inhibitor]* Azithromycin (500 mg QD)	 Voriconazole C_{max} and AUCτ ↔ Voriconazole C_{max} and AUCτ ↔ The effect of voriconazole on either erythromycin or azithromycin is unknown.	No dose adjustment
Mycophenolic acid (1 g single dose) *[UDP-glucuronyl transferase substrate]*	Mycophenolic acid C_{max} ↔ Mycophenolic acid AUC_t ↔	No dose adjustment
Prednisolone (60 mg single dose) *[CYP3A4 substrate]*	Prednisolone C_{max} ↑ 11% Prednisolone $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 34%	No dose adjustment
Ranitidine (150 mg BID) *[increases gastric pH]*	Voriconazole C_{max} and AUCτ ↔	No dose adjustment

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no adequate data on the use of VFEND in pregnant women available.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

VFEND must not be used during pregnancy unless the benefit to the mother clearly outweighs the

potential risk to the foetus.

Women of child-bearing potential
Women of child-bearing potential must always use effective contraception during treatment.

Breast-feeding
The excretion of voriconazole into breast milk has not been investigated. Breast-feeding must be stopped on initiation of treatment with VFEND.

Fertility
In an animal study, no impairment of fertility was demonstrated in male and female rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

VFEND has moderate influence on the ability to drive and use machines. It may cause transient and reversible changes to vision, including blurring, altered/enhanced visual perception and/or photophobia. Patients must avoid potentially hazardous tasks, such as driving or operating machinery while experiencing these symptoms.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile
The safety profile of voriconazole is based on an integrated safety database of more than 2,000 subjects (including 1,655 patients in therapeutic trials and 279 in prophylaxis trials). This represents a heterogeneous population, containing patients with haematological malignancy, HIV-infected patients with oesophageal candidiasis and refractory fungal infections, non-neutropenic patients with candidaemia or aspergillosis and healthy volunteers. Seven hundred and five (705) patients had a duration of voriconazole therapy of greater than 12 weeks, with 164 patients receiving voriconazole for over 6 months.

The most commonly reported adverse reactions were visual disturbances, pyrexia, rash, vomiting, nausea, diarrhoea, headache, peripheral oedema, liver function test abnormal, respiratory distress and abdominal pain.

The severity of the adverse reactions was generally mild to moderate. No clinically significant differences were seen when the safety data were analysed by age, race, or gender.

Tabulated list of adverse reactions
In the table below, since the majority of the studies were of an open nature, all causality adverse reactions, by system organ class and frequency, are listed.

Frequency categories are expressed as: Very common (≥1/10); Common (≥1/100 to <1/10); Uncommon (≥1/1,000 to <1/100); Rare (≥1/10,000 to <1/1,000); Very rare (<1/10,000); Not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Undesirable effects reported in subjects receiving voriconazole:

System Organ Class	**Adverse drug reactions**
Infections and Infestation	
Common	Gastroenteritis, sinusitis, gingivitis
Uncommon	Pseudomembranous colitis, lymphangitis, peritonitis
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (including cysts and polyps)	
Not known	Squamous cell carcinoma*
Blood and lymphatic system disorders	

Common	Agranulocytosis, pancytopenia, thrombocytopenia, anaemia
Uncommon	Disseminated intravascular coagulation, bone marrow failure, leukopenia, lymphadenopathy, eosinophilia
Immune system disorders	
Common	Hypersensitivity
Uncommon	Anaphylactoid reaction
Endocrine disorders	
Uncommon	Adrenal insufficiency, hypothyroidism
Rare	Hyperthyroidism
Metabolism and nutrition disorders	
Very common	Oedema peripheral
Common	Hypoglycaemia, hypokalaemia, hyponatraemia
Psychiatric disorders	
Common	Depression, hallucination, anxiety, insomnia, agitation, confusional state
Nervous system disorders	
Very common	Headache
Common	Convulsion, tremor, paraesthesia, hypertonia, somnolence, syncope, dizziness
Uncommon	Brain oedema, encephalopathy, extrapyramidal disorder, neuropathy peripheral, ataxia, hypoaesthesia, dysgeusia, nystagmus
Rare	Hepatic encephalopathy, Guillain-Barre syndrome
Eye disorders	
Very common	Visual impairment (including blurred vision [see section 4.4], chromotopsia and photophobia)
Common	Retinal haemorrhage
Uncommon	Oculogyric crisis, Optic nerve disorder (including optic neuritis, see section 4.4), Papilloedema (see section 4.4), scleritis, blepharitis , diplopia
Rare	Optic atrophy, corneal opacity
Ear and labyrinth disorders	
Uncommon	Hypoacusis, vertigo, tinnitus
Cardiac disorders	
Common	Arrhythmia supraventricular, tachycardia, bradycardia
Uncommon	Ventricular fibrillation, ventricular extrasystoles, supraventricular tachycardia, ventricular tachycardia
Rare	Torsades de pointes, atrioventricular block complete, bundle branch block, nodal rhythm
Vascular disorders	
Common	Hypotension, phlebitis
Uncommon	Thrombophlebitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	

Very common	Respiratory distress
Common	Acute respiratory distress syndrome, pulmonary oedema
Gastrointestinal disorders	
Very common	Abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhoea
Common	Dyspepsia, constipation, cheilitis
Uncommon	Pancreatitis, duodenitis, glossitis, swollen tongue
Hepato-biliary disorders	
Very common	Liver function test abnormal (including AST, ALT, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase [GGT], lactate dehydrogenase [LDH], bilirubin)
Common	Jaundice, jaundice cholestatic, hepatitis
Uncommon	Hepatic failure, hepatomegaly, cholecystitis, cholelithiasis
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	Rash
Common	Dermatitis exfoliative, rash maculo-papular, pruritus, alopecia, erythema
Uncommon	Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, Erythema multiforme, angioedema, psoriasis, urticaria, dermatitis allergic, phototoxicity, rash macular, rash papular, purpura, eczema
Rare	Pseudoporphyria, fixed drug eruption
Not known	Cutaneous lupus erythematosis*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Common	Back pain
Uncommon	Arthritis
Not known	Periostitis*
Renal and urinary disorders	
Common	Renal failure acute, haematuria
Uncommon	Renal tubular necrosis, proteinuria, nephritis
General disorders and administration site conditions	
Very common	Pyrexia
Common	Chest pain, face oedema, asthenia, influenza like illness, chills
Uncommon	Injection site reaction
Investigations	
Common	Blood creatinine increased
Uncommon	Electrocardiogram QTc prolonged, blood urea increased, blood cholesterol increased

*Undesirable events identified during post-approval use

Description of selected adverse reactions

Visual disturbances
In clinical trials, visual impairments with voriconazole were very common. In therapeutic studies, voriconazole treatment-related visual disturbances were very common. In these studies, short-term as well as long-term treatment, approximately 21% of subjects experienced altered/enhanced visual perception, blurred vision, colour vision change or photophobia. These visual disturbances were transient and fully reversible,

with the majority spontaneously resolving within 60 minutes and no clinically significant long-term visual effects were observed. There was evidence of attenuation with repeated doses of voriconazole. The visual disturbances were generally mild, rarely resulted in discontinuation and were not associated with long-term sequelae. Visual disturbances may be associated with higher plasma concentrations and/or doses.

The mechanism of action is unknown, although the site of action is most likely to be within the retina. In a study in healthy volunteers investigating the impact of voriconazole on retinal function, voriconazole caused a decrease in the electroretinogram (ERG) waveform amplitude. The ERG measures electrical currents in the retina. The ERG changes did not progress over 29 days of treatment and were fully reversible on withdrawal of voriconazole.

There have been post-marketing reports of prolonged visual adverse events (see section 4.4).

Dermatological reactions
Dermatological reactions were common in patients treated with voriconazole in clinical trials, but these patients had serious underlying diseases and were receiving multiple concomitant medicinal products. The majority of rashes were of mild to moderate severity. Patients have rarely developed serious cutaneous reactions, including Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme during treatment with VFEND.

If a patient develops a rash they should be monitored closely and VFEND discontinued if lesions progress. Photosensitivity reactions have been reported, especially during long-term therapy (see section 4.4).

There have been reports of squamous cell carcinoma of the skin in patients treated with VFEND for long periods of time; the mechanism has not been established (see section 4.4).

Liver function tests
The overall incidence of clinically significant transaminase abnormalities in the voriconazole clinical programme was 13.5 % (258/1918) of subjects treated with voriconazole. Liver function test abnormalities may be associated with higher plasma concentrations and/or doses.

The majority of abnormal liver function tests either resolved during treatment without dose adjustment or following dose adjustment, including discontinuation of therapy.

Voriconazole has been infrequently associated with cases of serious hepatic toxicity in patients with other serious underlying conditions. This includes cases of jaundice, and rare cases of hepatitis and hepatic failure leading to death (see section 4.4).

Prophylaxis
In an open-label, comparative, multicenter study comparing voriconazole and itraconazole as primary prophylaxis in adult and adolescent allogeneic HSCT recipients without prior proven or probable IFI, permanent discontinuation of voriconazole due to AEs was reported in 39.3% of subjects versus 39.6% of subjects in the itraconazole arm. Treatment-emergent hepatic AEs resulted in permanent discontinuation of study medication for 50 subjects (21.4%) treated with voriconazole and for 18 subjects (7.1%) treated with itraconazole.

Paediatric population
The safety of voriconazole was investigated in 285 paediatric patients aged 2 to <12 years who were treated with voriconazole in pharmacokinetic studies (127 paediatric patients) and in compassionate use programmes (158 paediatric patients). The adverse reaction profile of these 285 paediatric patients was similar to that in adults. Post-marketing data suggest there might be a higher occurrence of skin reactions (especially erythema) in the paediatric population compared to adults. In the 22 patients less than 2 years old who received voriconazole in a compassionate use programme, the following adverse reactions (for which a relationship to voriconazole could not be excluded) were reported: photosensitivity reaction (1), arrhythmia (1), pancreatitis (1), blood bilirubin increased (1), hepatic enzymes increased (1), rash (1) and papilloedema (1). There have been post-marketing reports of pancreatitis in paediatric patients.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In clinical trials there were 3 cases of accidental overdose. All occurred in paediatric patients, who received up to five times the recommended intravenous dose of voriconazole. A single adverse reaction of photophobia of 10 minutes duration was reported.

There is no known antidote to voriconazole.

Voriconazole is haemodialysed with a clearance of 121 ml/min. In an overdose, haemodialysis may assist in the removal of voriconazole from the body.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antimycotics for systemic use, triazole derivatives, ATC code J02 AC03

Mode of Action
Voriconazole is a triazole antifungal agent. The primary mode of action of voriconazole is the inhibition of fungal cytochrome P450-mediated 14 alpha-lanosterol demethylation, an essential step in fungal ergosterol biosynthesis. The accumulation of 14 alpha-methyl sterols correlates with the subsequent loss of ergosterol in the fungal cell membrane and may be responsible for the antifungal activity of voriconazole. Voriconazole has been shown to be more selective for fungal cytochrome P-450 enzymes than for various mammalian cytochrome P-450 enzyme systems.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic Relationship
In 10 therapeutic studies, the median for the average and maximum plasma concentrations in individual subjects across the studies was 2425 ng/ml (inter-quartile range 1193 to 4380 ng/ml) and 3742 ng/ml (inter-quartile range 2027 to 6302 ng/ml), respectively. A positive association between mean, maximum or minimum plasma voriconazole concentration and efficacy in therapeutic studies was not found and this relationship has not been explored in prophylaxis studies.

Pharmacokinetic-Pharmacodynamic analyses of clinical trial data identified positive associations between plasma voriconazole concentrations and both liver function test abnormalities and visual disturbances. Dose adjustments in prophylaxis studies have not been explored.

Clinical efficacy and safety
In vitro, voriconazole displays broad-spectrum antifungal activity with antifungal potency against *Candida* species (including fluconazole-resistant *C. krusei* and resistant strains of *C. glabrata* and *C. albicans*) and fungicidal activity against all *Aspergillus* species tested. In addition voriconazole shows *in vitro* fungicidal activity against emerging fungal pathogens, including those such as *Scedosporium* or *Fusarium* which have limited susceptibility to existing antifungal agents.

Clinical efficacy defined as partial or complete response, has been demonstrated for *Aspergillus* spp. including *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans; Candida* spp., including *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis and C. tropicalis;* and limited numbers of *C. dubliniensis, C. inconspicua,* and *C. guilliermondii, Scedosporium* spp., including *S. apiospermum, S. prolificans;* and *Fusarium* spp.

Other treated fungal infections (often with either partial or complete response) included isolated cases of *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum,*

Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium spp. including P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis and Trichosporon spp. including *T. beigelii* infections.

In vitro activity against clinical isolates has been observed for *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., and *Histoplasma capsulatum,* with most strains being inhibited by concentrations of voriconazole in the range 0.05 to 2 µg/ml.

In vitro activity against the following pathogens has been shown, but the clinical significance is unknown: *Curvularia* spp. and *Sporothrix* spp.

Breakpoints

Specimens for fungal culture and other relevant laboratory studies (serology, histopathology) should be obtained prior to therapy to isolate and identify causative organisms. Therapy may be instituted before the results of the cultures and other laboratory studies are known; however, once these results become available, anti-infective therapy should be adjusted accordingly.

The species most frequently involved in causing human infections include *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* and *C. krusei*, all of which usually exhibit minimal inhibitory concentration (MICs) of less than 1 mg/L for voriconazole.

However, the *in vitro* activity of voriconazole against *Candida* species is not uniform. Specifically, for *C. glabrata,* the MICs of voriconazole for fluconazole-resistant isolates are proportionally higher than are those of fluconazole-susceptible isolates. Therefore, every attempt should be made to identify *Candida* to species level. If antifungal susceptibility testing is available, the MIC results may be interpreted using breakpoint criteria established by European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

EUCAST Breakpoints

Candida species	**MIC breakpoint (mg/L)**	
	≤S (Susceptible)	**>R (Resistant)**
Candida albicans[1]	0.125	0.125
Candida tropicalis[1]	0.125	0.125
Candida parapsilosis[1]	0.125	0.125
Candida glabrata[2]	Insufficient evidence	
Candida krusei[3]	Insufficient evidence	
Other Candida spp.[4]	Insufficient evidence	

[1] Strains with MIC values above the Susceptible (S) breakpoint are rare, or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory.
[2] In clinical studies, response to voriconazole in patients with *C. glabrata* infections was 21% lower compared to *C. albicans, C. parapsilosis and C. tropicalis* . However, this reduced response was not correlated with elevated MICs.
[3] In clinical studies, response to voriconazole in *C. krusei* infections was similar to *C. albicans, C. parapsilosis and C. tropicalis*. However, as there were only 9 cases available for EUCAST analysis, there is currently insufficient evidence to set clinical breakpoints for *C. krusei*.
[4] EUCAST has not determined non-species related breakpoints for voriconazole.

Clinical experience

Successful outcome in this section is defined as complete or partial response.

Aspergillus infections – efficacy in aspergillosis patients with poor prognosis

Voriconazole has *in vitro* fungicidal activity against *Aspergillus* spp. The efficacy and survival benefit of

voriconazole versus conventional amphotericin B in the primary treatment of acute invasive aspergillosis was demonstrated in an open, randomised, multicentre study in 277 immunocompromised patients treated for 12 weeks. Voriconazole was administered intravenously with a loading dose of 6 mg/kg every 12 hours for the first 24 hours followed by a maintenance dose of 4 mg/kg every 12 hours for a minimum of 7 days. Therapy could then be switched to the oral formulation at a dose of 200 mg every 12 hours. Median duration of IV voriconazole therapy was 10 days (range 2-85 days). After IV voriconazole therapy, the median duration of oral voriconazole therapy was 76 days (range 2-232 days).

A satisfactory global response (complete or partial resolution of all attributable symptoms, signs, radiographic/bronchoscopic abnormalities present at baseline) was seen in 53% of voriconazole-treated patients compared to 31% of patients treated with comparator. The 84-day survival rate for voriconazole was statistically significantly higher than that for the comparator and a clinically and statistically significant benefit was shown in favour of voriconazole for both time to death and time to discontinuation due to toxicity.

This study confirmed findings from an earlier, prospectively designed study where there was a positive outcome in subjects with risk factors for a poor prognosis, including graft versus host disease, and, in particular, cerebral infections (normally associated with almost 100% mortality).

The studies included cerebral, sinus, pulmonary and disseminated aspergillosis in patients with bone marrow and solid organ transplants, haematological malignancies, cancer and AIDS.

Candidaemia in non-neutropenic patients

The efficacy of voriconazole compared to the regimen of amphotericin B followed by fluconazole in the primary treatment of candidaemia was demonstrated in an open, comparative study. Three hundred and seventy non-neutropenic patients (above 12 years of age) with documented candidaemia were included in the study, of whom 248 were treated with voriconazole. Nine subjects in the voriconazole group and 5 in the amphotericin B followed by fluconazole group also had mycologically proven infection in deep tissue. Patients with renal failure were excluded from this study. The median treatment duration was 15 days in both treatment arms. In the primary analysis, successful response as assessed by a Data Review Committee (DRC) blinded to study medicinal product was defined as resolution/improvement in all clinical signs and symptoms of infection with eradication of *Candida* from blood and infected deep tissue sites 12 weeks after the end of therapy (EOT). Patients who did not have an assessment 12 weeks after EOT were counted as failures. In this analysis a successful response was seen in 41% of patients in both treatment arms.

In a secondary analysis, which utilised DRC assessments at the latest evaluable time point (EOT, or 2, 6, or 12 weeks after EOT) voriconazole and the regimen of amphotericin B followed by fluconazole had successful response rates of 65% and 71%, respectively.

The Investigator's assessment of successful outcome at each of these time points is shown in the following table.

Timepoint	***Voriconazole*** **(N=248)**	***Amphotericin B → fluconazole*** **(N=122)**
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 weeks after EOT	125 (50%)	62 (51%)
6 weeks after EOT	104 (42%)	55 (45%)
12 weeks after EOT	104 (42%)	51 (42%)

Serious refractory *Candida* infections

The study comprised 55 patients with serious refractory systemic *Candida* infections (including candidaemia, disseminated and other invasive candidiasis) where prior antifungal treatment, particularly with

fluconazole, had been ineffective. Successful response was seen in 24 patients (15 complete, 9 partial responses). In fluconazole-resistant non-*albicans* species, a successful outcome was seen in 3/3 *C. krusei* (complete responses) and 6/8 *C. glabrata* (5 complete, 1 partial response) infections. The clinical efficacy data were supported by limited susceptibility data.

Scedosporium and *Fusarium* infections
Voriconazole was shown to be effective against the following rare fungal pathogens:

Scedosporium spp.: Successful response to voriconazole therapy was seen in 16 (6 complete, 10 partial responses) of 28 patients with *S. apiospermum* and in 2 (both partial responses) of 7 patients with *S. prolificans* infection. In addition, a successful response was seen in 1 of 3 patients with infections caused by more than one organism including *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Seven (3 complete, 4 partial responses) of 17 patients were successfully treated with voriconazole. Of these 7 patients, 3 had eye, 1 had sinus, and 3 had disseminated infection. Four additional patients with fusariosis had an infection caused by several organisms; 2 of them had a successful outcome.

The majority of patients receiving voriconazole treatment of the above mentioned rare infections were intolerant of, or refractory to, prior antifungal therapy.

Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections – Efficacy in HSCT recipients without prior proven or probable IFI
Voriconazole was compared to itraconazole as primary prophylaxis in an open-label, comparative, multicenter study of adult and adolescent allogeneic HSCT recipients without prior proven or probable IFI. Success was defined as the ability to continue study drug prophylaxis for 100 days after HSCT (without stopping for >14 days) and survival with no proven or probable IFI for 180 days after HSCT. The modified intent-to-treat (MITT) group included 465 allogeneic HSCT recipients with 45% of patients having AML. From all patients 58% were subject to myeloablative conditions regimens. Prophylaxis with study drug was started immediately after HSCT: 224 received voriconazole and 241 received itraconazole. The median duration of study drug prophylaxis was 96 days for voriconazole and 68 days for itraconazole in the MITT group.

Success rates and other secondary endpoints are presented in the table below:

Study Endpoints	**Voriconazole N=224**	**Itraconazole N=241**	**Difference in proportions and the 95% confidence interval (CI)**	**P-Value**
Success at day 180*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
Success at day 100	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
Completed at least 100 days of study drug prophylaxis	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
Survived to day 180	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
Developed proven or probable IFI to day 180	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390
Developed proven or probable IFI to day 100	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589
Developed proven or probable IFI while on study drug	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

* Primary endpoint of the study
** Difference in proportions, 95% CI and p-valuesobtained after adjustment for randomization

The breakthrough IFI rate to Day 180 and the primary endpoint of the study, which is Success at Day 180, for patients with AML and myeloablative conditioning regimens respectively, is presented in the table below:

AML

Study endpoints	Voriconazole (N=98)	Itraconazole (N=109)	Difference in proportions and the 95% confidence interval (CI)
Breakthrough IFI – Day 180	1 (1.0%)	2 (1.8%)	-0.8% (-4.0%, 2.4%) **
Success at Day 180*	55 (56.1%)	45 (41.3%)	14.7% (1.7%, 27.7%)***

* Primary endpoint of study
** Using a margin of 5%, non inferiority is demonstrated
***Difference in proportions, 95% CI obtained after adjustment for randomization

Myeloablative conditioning regimens

Study endpoints	Voriconazole (N=125)	Itraconazole (N=143)	Difference in proportions and the 95% confidence interval (CI)
Breakthrough IFI – Day 180	2 (1.6%)	3 (2.1%)	-0.5% (-3.7%, 2.7%) **
Success at Day 180*	70 (56.0%)	53 (37.1%)	20.1% (8.5%, 31.7%)***

* Primary endpoint of study
** Using a margin of 5%, non inferiority is demonstrated
*** Difference in proportions, 95% CI obtained after adjustment for randomization

Secondary Prophylaxis of IFI – Efficacy in HSCT recipients with prior proven or probable IFI
Voriconazole was investigated as secondary prophylaxis in an open-label, non-comparative, multicenter study of adult allogeneic HSCT recipients with prior proven or probable IFI. The primary endpoint was the rate of occurrence of proven and probable IFI during the first year after HSCT. The MITT group included 40 patients with prior IFI, including 31 with aspergillosis, 5 with candidiasis, and 4 with other IFI. The median duration of study drug prophylaxis was 95.5 days in the MITT group.

Proven or probable IFIs developed in 7.5% (3/40) of patients during the first year after HSCT, including one candidemia, one scedosporiosis (both relapses of prior IFI), and one zygomycosis. The survival rate at Day 180 was 80.0% (32/40) and at 1 year was 70.0% (28/40).

Duration of treatment
In clinical trials, 705 patients received voriconazole therapy for greater than 12 weeks, with 164 patients receiving voriconazole for over 6 months.

Paediatric population
Sixty-one paediatric patients aged 9 months up to 15 years who had definite or probable invasive fungal infections were treated with voriconazole. This population included 34 patients 2 to <12 years old and 20 patients 12-15 years of age.

The majority (57/61) had failed previous antifungal therapies. Therapeutic studies included 5 patients aged 12-15 years, the remaining patients received voriconazole in the compassionate use programmes. Underlying diseases in these patients included haematological malignancies (27 patients) and chronic granulomatous disease (14 patients). The most commonly treated fungal infection was aspergillosis (43/61; 70%).

Clinical studies examining QTc interval
A placebo-controlled, randomized, single-dose, crossover study to evaluate the effect on the QTc interval of healthy volunteers was conducted with three oral doses of voriconazole and ketoconazole. The placebo-adjusted mean maximum increases in QTc from baseline after 800, 1200 and 1600 mg of voriconazole were 5.1, 4.8, and 8.2 msec, respectively and 7.0 msec for ketoconazole 800 mg. No subject in any group had an increase in QTc of ≥ 60 msec from baseline. No subject experienced an interval exceeding the potentially clinically-relevant threshold of 500 msec.

5.2 Pharmacokinetic properties

General pharmacokinetic characteristics
The pharmacokinetics of voriconazole have been characterised in healthy subjects, special populations and patients. During oral administration of 200 mg or 300 mg twice daily for 14 days in patients at risk of aspergillosis (mainly patients with malignant neoplasms of lymphatic or haematopoietic tissue), the observed pharmacokinetic characteristics of rapid and consistent absorption, accumulation and non-linear pharmacokinetics were in agreement with those observed in healthy subjects.

The pharmacokinetics of voriconazole are non-linear due to saturation of its metabolism. Greater than proportional increase in exposure is observed with increasing dose. It is estimated that, on average, increasing the oral dose from 200 mg twice daily to 300 mg twice daily leads to a 2.5-fold increase in exposure (AUCτ). The oral maintenance dose of 200 mg (or 100 mg for patients less than 40 kg) achieves a voriconazole exposure similar to 3 mg/kg IV. A 300 mg (or 150 mg for patients less than 40 kg) oral maintenance dose achieves an exposure similar to 4 mg/kg IV. When the recommended intravenous or oral loading dose regimens are administered, plasma concentrations close to steady state are achieved within the first 24 hours of dosing. Without the loading dose, accumulation occurs during twice daily multiple dosing with steady-state plasma voriconazole concentrations being achieved by Day 6 in the majority of subjects.

Absorption
Voriconazole is rapidly and almost completely absorbed following oral administration, with maximum plasma concentrations (C_{max}) achieved 1-2 hours after dosing. The absolute bioavailability of voriconazole after oral administration is estimated to be 96%. When multiple doses of voriconazole are administered with high fat meals, C_{max} and AUCτ are reduced by 34% and 24%, respectively. The absorption of voriconazole is not affected by changes in gastric pH.

Distribution
The volume of distribution at steady state for voriconazole is estimated to be 4.6 L/kg, suggesting extensive distribution into tissues. Plasma protein binding is estimated to be 58%.

Cerebrospinal fluid samples from eight patients in a compassionate programme showed detectable voriconazole concentrations in all patients.

Biotransformation
In vitro studies showed that voriconazole is metabolised by the hepatic cytochrome P450 isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 and CYP3A4.

The inter-individual variability of voriconazole pharmacokinetics is high.

In vivo studies indicated that CYP2C19 is significantly involved in the metabolism of voriconazole. This enzyme exhibits genetic polymorphism. For example, 15-20% of Asian populations may be expected to be poor metabolisers. For Caucasians and Blacks the prevalence of poor metabolisers is 3-5%. Studies conducted in Caucasian and Japanese healthy subjects have shown that poor metabolisers have, on average, 4-fold higher voriconazole exposure (AUCτ) than their homozygous extensive metaboliser counterparts. Subjects who are heterozygous extensive metabolisers have on average 2-fold higher voriconazole exposure than their homozygous extensive metaboliser counterparts.

The major metabolite of voriconazole is the N-oxide, which accounts for 72% of the circulating radiolabelled metabolites in plasma. This metabolite has minimal antifungal activity and does not contribute to the overall efficacy of voriconazole.

Elimination
Voriconazole is eliminated via hepatic metabolism with less than 2% of the dose excreted unchanged in the urine.

After administration of a radiolabelled dose of voriconazole, approximately 80% of the radioactivity is recovered in the urine after multiple intravenous dosing and 83% in the urine after multiple oral dosing. The majority (>94%) of the total radioactivity is excreted in the first 96 hours after both oral and intravenous

dosing.

The terminal half-life of voriconazole depends on dose and is approximately 6 hours at 200 mg (orally). Because of non-linear pharmacokinetics, the terminal half-life is not useful in the prediction of the accumulation or elimination of voriconazole.

Pharmacokinetics in special patient groups

Gender
In an oral multiple-dose study, C_{max} and AUCτ for healthy young females were 83% and 113% higher, respectively, than in healthy young males (18-45 years). In the same study, no significant differences in C_{max} and AUCτ were observed between healthy elderly males and healthy elderly females (≥65 years).

In the clinical programme, no dosage adjustment was made on the basis of gender. The safety profile and plasma concentrations observed in male and female patients were similar. Therefore, no dosage adjustment based on gender is necessary.

Elderly
In an oral multiple-dose study C_{max} and AUCτ in healthy elderly males (≥65 years) were 61% and 86% higher, respectively, than in healthy young males (18-45 years). No significant differences in C_{max} and AUCτ were observed between healthy elderly females (≥65 years) and healthy young females (18-45 years).

In the therapeutic studies no dosage adjustment was made on the basis of age. A relationship between plasma concentrations and age was observed. The safety profile of voriconazole in young and elderly patients was similar and, therefore, no dosage adjustment is necessary for the elderly (see section 4.2).

Paediatric population
The recommended doses in children and adolescent patients are based on a population pharmacokinetic analysis of data obtained from 112 immunocompromised paediatric patients aged 2 to <12 years and 26 immunocompromised adolescent patients aged 12 to <17 years. Multiple intravenous doses of 3, 4, 6, 7 and 8 mg/kg twice daily and multiple oral doses (using the powder for oral suspension) of 4 mg/kg, 6 mg/kg, and 200 mg twice daily were evaluated in 3 paediatric pharmacokinetic studies. Intravenous loading doses of 6 mg/kg IV twice daily on day 1 followed by 4 mg/kg intravenous dose twice daily and 300 mg oral tablets twice daily were evaluated in one adolescent pharmacokinetic study. Larger inter-subject variability was observed in paediatric patients compared to adults.

A comparison of the paediatric and adult population pharmacokinetic data indicated that the predicted total exposure (AUC_{τ}) in children following administration of a 9 mg/kg IV loading dose was comparable to that in adults following a 6 mg/kg IV loading dose. The predicted total exposures in children following IV maintenance doses of 4 and 8 mg/kg twice daily were comparable to those in adults following 3 and 4 mg/kg IV twice daily, respectively. The predicted total exposure in children following an oral maintenance dose of 9 mg/kg (maximum of 350 mg) twice daily was comparable to that in adults following 200 mg oral twice daily. An 8 mg/kg intravenous dose will provide voriconazole exposure approximately 2-fold higher than a 9 mg/kg oral dose.

The higher intravenous maintenance dose in paediatric patients relative to adults reflects the higher elimination capacity in paediatric patients due to a greater liver mass to body mass ratio. Oral bioavailability may, however, be limited in paediatric patients with malabsorption and very low body weight for their age. In that case, intravenous voriconazole administration is recommended.

Voriconazole exposures in the majority of adolescent patients were comparable to those in adults receiving the same dosing regimens. However, lower voriconazole exposure was observed in some young adolescents with low body weight compared to adults. It is likely that these subjects may metabolize voriconazole more similarly to children than to adults. Based on the population pharmacokinetic analysis, 12- to 14-year-old adolescents weighing less than 50 kg should receive children's doses (see section 4.2).

Renal impairment
In an oral single-dose (200 mg) study in subjects with normal renal function and mild (creatinine clearance

41-60 ml/min) to severe (creatinine clearance <20 ml/min) renal impairment, the pharmacokinetics of voriconazole were not significantly affected by renal impairment. The plasma protein binding of voriconazole was similar in subjects with different degrees of renal impairment (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic impairment
After an oral single-dose (200 mg), AUC was 233% higher in subjects with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh A and B) compared with subjects with normal hepatic function. Protein binding of voriconazole was not affected by impaired hepatic function.

In an oral multiple-dose study, AUCτ was similar in subjects with moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh B) given a maintenance dose of 100 mg twice daily and subjects with normal hepatic function given 200 mg twice daily. No pharmacokinetic data are available for patients with severe hepatic cirrhosis (Child-Pugh C) (see sections 4.2 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

Repeated-dose toxicity studies with voriconazole indicated the liver to be the target organ. Hepatotoxicity occurred at plasma exposures similar to those obtained at therapeutic doses in humans, in common with other antifungal agents. In rats, mice and dogs, voriconazole also induced minimal adrenal changes. Conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity or carcinogenic potential did not reveal a special hazard for humans.

In reproduction studies, voriconazole was shown to be teratogenic in rats and embryotoxic in rabbits at systemic exposures equal to those obtained in humans with therapeutic doses. In the pre- and post-natal development study in rats at exposures lower than those obtained in humans with therapeutic doses, voriconazole prolonged the duration of gestation and labour and produced dystocia with consequent maternal mortality and reduced perinatal survival of pups. The effects on parturition are probably mediated by species-specific mechanisms, involving reduction of oestradiol levels, and are consistent with those observed with other azole antifungal agents. Voriconazole administration induced no impairment of male or female fertility in rats at exposures similar to those obtained in humans at therapeutic doses.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:
Lactose monohydrate
Pregelatinised starch
Croscarmellose sodium
Povidone
Magnesium stearate

Film-coating:
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Glycerol triacetate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

HDPE tablet containers containing 2, 30 or 100 film-coated tablets.
PVC / Aluminium blister in cartons of 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 or 100 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/02/212/013-024

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 March 2002
Date of latest renewal: 21 February 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VFEND 200 mg powder for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 200 mg of voriconazole.

After reconstitution each ml contains 10 mg of voriconazole. Once reconstituted further dilution is required before administration.

Excipient with known effect: each vial contains 217.6 mg sodium

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for infusion.
White lyophilised powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Voriconazole, is a broad-spectrum, triazole antifungal agent and is indicated in adults and children aged 2 years and above as follows:

Treatment of invasive aspergillosis.

Treatment of candidaemia in non-neutropenic patients.

Treatment of fluconazole-resistant serious invasive *Candida* infections (including *C. krusei*).

Treatment of serious fungal infections caused by *Scedosporium* spp. and *Fusarium* spp.

VFEND should be administered primarily to patients with progressive, possibly life-threatening infections.

Prophylaxis of invasive fungal infections in high risk allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients.

4.2 Posology and method of administration

Posology
Electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypomagnesaemia and hypocalcaemia should be monitored and corrected, if necessary, prior to initiation and during voriconazole therapy (see section 4.4).

It is recommended that VFEND is administered at a maximum rate of 3 mg/kg per hour over 1 to 3 hours.

VFEND is also available as 50 mg and 200 mg film-coated tablets, 200 mg powder and solvent for solution for infusion and 40 mg/ml powder for oral suspension.

Treatment
Adults
Therapy must be initiated with the specified loading dose regimen of either intravenous or oral VFEND to

achieve plasma concentrations on Day 1 that are close to steady state. On the basis of the high oral bioavailability (96%; see section 5.2), switching between intravenous and oral administration is appropriate when clinically indicated.

Detailed information on dosage recommendations is provided in the following table:

	Intravenous	**Oral**	
		Patients 40 kg and above*	Patients less than 40 kg*
Loading dose regimen (first 24 hours)	6 mg/kg every 12 hours	400 mg every 12 hours	200 mg every 12 hours
Maintenance dose (after first 24 hours)	4 mg/kg twice daily	200 mg twice daily	100 mg twice daily

* This also applies to patients aged 15 years and older

Duration of treatment
Treatment duration should be as short as possible depending on the patient's clinical and mycological response. Long term exposure to voriconazole greater than 180 days (6 months) requires careful assessment of the benefit-risk balance (see sections 4.4 and 5.1).

Dosage adjustment (Adults)
If patient is unable to tolerate intravenous treatment at 4 mg/kg twice daily, reduce the dose to 3 mg/kg twice daily.

If patient response to treatment is inadequate, the maintenance dose may be increased to 300 mg twice daily for oral administration. For patients less than 40 kg the oral dose may be increased to 150 mg twice daily.

If patient is unable to tolerate treatment at a higher dose reduce the oral dose by 50 mg steps to the 200 mg twice daily (or 100 mg twice daily for patients less than 40 kg) maintenance dose.

In case of use as prophylaxis, refer below.

Children (2 to <12 years) and young adolescents with low body weight (12 to 14 years and <50 kg)
Voriconazole should be dosed as children as these young adolescents may metabolize voriconazole more similarly to children than to adults.

The recommended dosing regimen is as follows:

	Intravenous	**Oral**
Loading Dose Regimen (first 24 hours)	9 mg/kg every 12 hours	Not recommended
Maintenance Dose (after first 24 hours)	8 mg/kg twice daily	9 mg/kg twice daily (a maximum dose of 350 mg twice daily)

Note: Based on a population pharmacokinetic analysis in 112 immunocompromised paediatric patients aged 2 to <12 years and 26 immunocompromised adolescents aged 12 to <17 years.

It is recommended to initiate the therapy with intravenous regimen, and oral regimen should be considered only after there is a significant clinical improvement. It should be noted that an 8 mg/kg intravenous dose will provide voriconazole exposure approximately 2-fold higher than a 9 mg/kg oral dose.

All other adolescents (12 to 14 years and ≥50 kg; 15 to 17 years regardless of body weight)
Voriconazole should be dosed as adults.

Dosage adjustment (Children [2 to <12 years] and young adolescents with low body weight [12 to 14 years

and <50 kg])
If patient response to treatment is inadequate, the intravenous dose may be increased by 1 mg/kg steps. If patient is unable to tolerate treatment, reduce the intravenous dose by 1 mg/kg steps.

Use in paediatric patients aged 2 to <12 years with hepatic or renal insufficiency has not been studied (see sections 4.8 and 5.2).

Prophylaxis in Adults and Children
Prophylaxis should be initiated on the day of transplant and may be administered for up to 100 days. Prophylaxis should be as short as possible depending on the risk for developing invasive fungal infection (IFI) as defined by neutropenia or immunosuppression. It may only be continued up to 180 days after transplantation in case of continuing immunosuppression or graft versus host disease (GvHD) (see section 5.1).

Dosage
The recommended dosing regimen for prophylaxis is the same as for treatment in the respective age groups. Please refer to the treatment tables above.

Duration of prophylaxis
The safety and efficacy of voriconazole use for longer than 180 days has not been adequately studied in clinical trials.

Use of voriconazole in prophylaxis for greater than 180 days (6 months) requires careful assessment of the benefit-risk balance (see sections 4.4 and 5.1).

The following instructions apply to both Treatment and Prophylaxis

Dosage adjustment
For prophylaxis use, dose adjustments are not recommended in the case of lack of efficacy or treatment-related adverse events. In the case of treatment-related adverse events, discontinuation of voriconazole and use of alternative antifungal agents must be considered (see section 4.4 and 4.8)

Dosage adjustments in case of co-administration
Rifabutin or phenytoin may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased to 5 mg/kg intravenously twice daily, see sections 4.4 and 4.5.

Efavirenz may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased to 400 mg every 12 hours and the efavirenz dose is reduced by 50%, i.e. to 300 mg once daily. When treatment with voriconazole is stopped, the initial dosage of efavirenz should be restored (see sections 4.4 and 4.5).

Elderly patients
No dose adjustment is necessary for elderly patients (see section 5.2).

Patients with renal impairment
In patients with moderate to severe renal dysfunction (creatinine clearance < 50 ml/min), accumulation of the intravenous vehicle, SBECD, occurs. Oral voriconazole should be administered to these patients, unless an assessment of the risk benefit to the patient justifies the use of intravenous voriconazole. Serum creatinine levels should be closely monitored in these patients and, if increases occur, consideration should be given to changing to oral voriconazole therapy (see section 5.2).

Voriconazole is haemodialysed with a clearance of 121 ml/min. A 4-hour haemodialysis session does not remove a sufficient amount of voriconazole to warrant dose adjustment.

The intravenous vehicle, SBECD, is haemodialysed with a clearance of 55 ml/min.

Patients with hepatic impairment
It is recommended that the standard loading dose regimens be used but that the maintenance dose be halved in patients with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh A and B) receiving voriconazole (see

section 5.2).

Voriconazole has not been studied in patients with severe chronic hepatic cirrhosis (Child-Pugh C).

There is limited data on the safety of VFEND in patients with abnormal liver function tests (aspartate transaminase [AST], alanine transaminase [ALT], alkaline phosphatase [ALP], or total bilirubin >5 times the upper limit of normal).

Voriconazole has been associated with elevations in liver function tests and clinical signs of liver damage, such as jaundice, and must only be used in patients with severe hepatic impairment if the benefit outweighs the potential risk. Patients with severe hepatic impairment must be carefully monitored for drug toxicity (see section 4.8).

Paediatric population
The safety and efficacy of VFEND in children below 2 years has not been established. Currently available data are described in sections 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration
VFEND requires reconstitution and dilution (see section 6.6) prior to administration as an intravenous infusion. Not for bolus injection.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Coadministration with CYP3A4 substrates, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide or quinidine since increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to QTc prolongation and rare occurrences of torsades de pointes (see section 4.5).

Coadministration with rifampicin, carbamazepine and phenobarbital since these medicinal products are likely to decrease plasma voriconazole concentrations significantly (see section 4.5).

Coadministration of standard doses of voriconazole with efavirenz doses of 400 mg once daily or higher is contraindicated, because efavirenz significantly decreases plasma voriconazole concentrations in healthy subjects at these doses. Voriconazole also significantly increases efavirenz plasma concentrations (see section 4.5, for lower doses see section 4.4).

Coadministration with high-dose ritonavir (400 mg and above twice daily) because ritonavir significantly decreases plasma voriconazole concentrations in healthy subjects at this dose (see section 4.5, for lower doses see section 4.4).

Coadministration with ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine), which are CYP3A4 substrates, since increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to ergotism (see section 4.5).

Coadministration with sirolimus since voriconazole is likely to increase plasma concentrations of sirolimus significantly (see section 4.5).

Coadministration with St. John's Wort (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity
Caution should be used in prescribing VFEND to patients with hypersensitivity to other azoles (see also section 4.8).

Duration of treatment
The duration of treatment with the intravenous formulation should be no longer than 6 months (see section 5.3).

Cardiovascular
Voriconazole has been associated with QTc interval prolongation. There have been rare cases of torsades de pointes in patients taking voriconazole who had risk factors, such as history of cardiotoxic chemotherapy, cardiomyopathy, hypokalaemia and concomitant medicinal products that may have been contributory. Voriconazole should be administered with caution to patients with potentially proarrhythmic conditions, such as:

- Congenital or acquired QTc-prolongation.
- Cardiomyopathy, in particular when heart failure is present.
- Sinus bradycardia.
- Existing symptomatic arrhythmias.
- Concomitant medicinal product that is known to prolong QTc interval. Electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypomagnesaemia and hypocalcaemia should be monitored and corrected, if necessary, prior to initiation and during voriconazole therapy (see section 4.2). A study has been conducted in healthy volunteers which examined the effect on QTc interval of single doses of voriconazole up to 4 times the usual daily dose. No subject experienced an interval exceeding the potentially clinically-relevant threshold of 500 msec (see section 5.1).

Infusion-related reactions
Infusion-related reactions, predominantly flushing and nausea, have been observed during administration of the intravenous formulation of voriconazole. Depending on the severity of symptoms, consideration should be given to stopping treatment (see section 4.8).

Hepatic toxicity
In clinical trials, there have been uncommon cases of serious hepatic reactions during treatment with voriconazole (including clinical hepatitis, cholestasis and fulminant hepatic failure, including fatalities). Instances of hepatic reactions were noted to occur primarily in patients with serious underlying medical conditions (predominantly haematological malignancy). Transient hepatic reactions, including hepatitis and jaundice, have occurred among patients with no other identifiable risk factors. Liver dysfunction has usually been reversible on discontinuation of therapy (see section 4.8).

Monitoring of hepatic function
Patients receiving VFEND must be carefully monitored for hepatic toxicity. Clinical management should include laboratory evaluation of hepatic function (specifically AST and ALT) at the initiation of treatment with VFEND and at least weekly for the first month of treatment. Treatment duration should be as short as possible; however, if based on the benefit-risk assessment the treatment is continued (see section 4.2), monitoring frequency can be reduced to monthly if there are no changes in the liver function tests.

If the liver function tests become markedly elevated, VFEND should be discontinued, unless the medical judgment of the risk-benefit of the treatment for the patient justifies continued use.

Monitoring of hepatic function should be carried out in both children and adults.

Visual adverse reactions
There have been reports of prolonged visual adverse reactions, including blurred vision, optic neuritis and papilloedema (see section 4.8).

Renal adverse reactions
Acute renal failure has been observed in severely ill patients undergoing treatment with VFEND. Patients being treated with voriconazole are likely to be treated concomitantly with nephrotoxic medicinal products and have concurrent conditions that may result in decreased renal function (see section 4.8).

Monitoring of renal function
Patients should be monitored for the development of abnormal renal function. This should include laboratory evaluation, particularly serum creatinine.

Monitoring of pancreatic function
Patients, especially children, with risk factors for acute pancreatitis (e.g., recent chemotherapy, haematopoietic stem cell transplantation [HSCT]), should be monitored closely during VFEND treatment. Monitoring of serum amylase or lipase may be considered in this clinical situation.

Dermatological adverse reactions
Patients have rarely developed exfoliative cutaneous reactions, such as Stevens-Johnson syndrome, during treatment with VFEND. If a patient develops a rash he should be monitored closely and VFEND discontinued if lesions progress.

In addition VFEND has been associated with phototoxicity and pseudoporphyria. It is recommended that all patients, including children, avoid exposure to direct sunlight during VFEND treatment and use measures such as protective clothing and sunscreen with high sun protection factor (SPF).

Long-term treatment
Long term exposure (treatment or prophylaxis) greater than 180 days (6 months) requires careful assessment of the benefit-risk balance and physicians should therefore consider the need to limit the exposure to VFEND (see sections 4.2 and 5.1). The following severe adverse events have been reported in relation with long-term VFEND treatment:

Squamous cell carcinoma of the skin (SCC) has been reported in patients, some of whom have reported prior phototoxic reactions. If phototoxic reactions occur, multidisciplinary advice should be sought and the patient should be referred to a dermatologist. VFEND discontinuation and use of alternative antifungal agents should be considered. Dermatologic evaluation should be performed on a systematic and regular basis, whenever VFEND is continued despite the occurrence of phototoxicity-related lesions, to allow early detection and management of premalignant lesions. VFEND should be discontinued if premalignant skin lesions or squamous cell carcinoma are identified.

Non-infectious periostitis with elevated fluoride and alkaline phosphatase levels has been reported in transplant patients. If a patient develops skeletal pain and radiologic findings compatible with periostitis VFEND discontinuation should be considered after multidisciplinary advice.

Paediatric population
Safety and effectiveness in paediatric subjects below the age of two years has not been established (see sections 4.8 and 5.1). Voriconazole is indicated for paediatric patients aged two years or older. Hepatic function should be monitored in both children and adults. Oral bioavailability may be limited in paediatric patients aged 2 to <12 years with malabsorption and very low body weight for age. In that case, intravenous voriconazole administration is recommended.

The frequency of phototoxicity reactions is higher in the paediatric population. As an evolution towards SCC has been reported, stringent measures for the photoprotection are warranted in this population of patients. In children experiencing photoaging injuries such as lentigines or ephelides, sun avoidance and dermatologic follow-up are recommended even after treatment discontinuation.

Prophylaxis
In case of treatment-related adverse events (hepatotoxicity, severe skin reactions including phototoxicity and SCC, severe or prolonged visual disorders and periostitis), discontinuation of voriconazole and use of alternative antifungal agents must be considered.

Phenytoin (CYP2C9 substrate and potent CYP450 inducer)
Careful monitoring of phenytoin levels is recommended when phenytoin is coadministered with voriconazole. Concomitant use of voriconazole and phenytoin should be avoided unless the benefit outweighs the risk (see section 4.5).

Efavirenz (CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate)
When voriconazole is coadministered with efavirenz the dose of voriconazole should be increased to 400 mg every 12 hours and the dose of efavirenz should be decreased to 300 mg every 24 hours (see sections 4.2, 4.3 and 4.5).

Rifabutin (Potent CYP450 inducer)
Careful monitoring of full blood counts and adverse reactions to rifabutin (e.g., uveitis) is recommended when rifabutin is coadministered with voriconazole. Concomitant use of voriconazole and rifabutin should be avoided unless the benefit outweighs the risk (see section 4.5).

Ritonavir (potent CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate)
Coadministration of voriconazole and low-dose ritonavir (100 mg twice daily) should be avoided unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole (see sections 4.3 and 4.5).

Everolimus (CYP3A4 substrate, P-gp substrate)
Coadministration of voriconazole with everolimus is not recommended because voriconazole is expected to significantly increase everolimus concentrations. Currently there are insufficient data to allow dosing recommendations in this situation (see section 4.5).

Methadone (CYP3A4 substrate)
Frequent monitoring for adverse reactions and toxicity related to methadone, including QTc prolongation, is recommended when coadministered with voriconazole since methadone levels increased following coadministration of voriconazole. Dose reduction of methadone may be needed (see section 4.5).

Short-acting opiates (CYP3A4 substrate)
Reduction in the dose of alfentanil, fentanyl and other short-acting opiates similar in structure to alfentanil and metabolised by CYP3A4 (e.g., sufentanil) should be considered when coadministered with voriconazole (see section 4.5). As the half-life of alfentanil is prolonged in a 4-fold manner when alfentanil is coadministered with voriconazole, and in an independent published study concomitant use of voriconazole with fentanyl resulted in an increase in the mean $AUC_{0-\infty}$ of fentanyl, frequent monitoring for opiate-associated adverse reactions (including a longer respiratory monitoring period) may be necessary**.**

Long-acting opiates (CYP3A4 substrate)
Reduction in the dose of oxycodone and other long-acting opiates metabolized by CYP3A4 (e.g., hydrocodone) should be considered when coadministered with voriconazole. Frequent monitoring for opiate-associated adverse reactions may be necessary (see section 4.5).

Fluconazole (CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor)
Coadministration of oral voriconazole and oral fluconazole resulted in a significant increase in C_{max} and AUC_{τ} of voriconazole in healthy subjects. The reduced dose and/or frequency of voriconazole and fluconazole that would eliminate this effect have not been established. Monitoring for voriconazole-associated adverse reactions is recommended if voriconazole is used sequentially after fluconazole (see section 4.5).

Sodium content
Each vial of VFEND contains 217.6 mg of sodium. This should be taken into consideration for patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Voriconazole is metabolised by, and inhibits the activity of, cytochrome P450 isoenzymes, CYP2C19, CYP2C9, and CYP3A4. Inhibitors or inducers of these isoenzymes may increase or decrease voriconazole plasma concentrations, respectively, and there is potential for voriconazole to increase the plasma concentrations of substances metabolised by these CYP450 isoenzymes.

Unless otherwise specified, drug interaction studies have been performed in healthy adult male subjects using multiple dosing to steady state with oral voriconazole at 200 mg twice daily (BID). These results are relevant to other populations and routes of administration.

Voriconazole should be administered with caution in patients with concomitant medication that is known to prolong QTc interval. When there is also a potential for voriconazole to increase the plasma concentrations of substances metabolised by CYP3A4 isoenzymes (certain antihistamines, quinidine,

cisapride, pimozide), coadministration is contraindicated (see below and section 4.3).

Interaction table
Interactions between voriconazole and other medicinal products are listed in the table below (once daily as "QD", twice daily as "BID", three times daily as "TID" and not determined as "ND"). The direction of the arrow for each pharmacokinetic parameter is based on the 90% confidence interval of the geometric mean ratio being within (↔), below (↓) or above (↑) the 80-125% range. The asterisk (*) indicates a two-way interaction. AUC_{τ}, AUC_{t} and $AUC_{0-\infty}$ represent area under the curve over a dosing interval, from time zero to the time with detectable measurement and from time zero to infinity, respectively.

The interactions in the table are presented in the following order: contraindications, those requiring dose adjustment and careful clinical and/or biological monitoring, and finally those that have no significant pharmacokinetic interaction but may be of clinical interest in this therapeutic field.

Medicinal product *[Mechanism of interaction]*	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Astemizole, cisapride, pimozide, quinidine and terfenadine *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied, increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to QTc prolongation and rare occurrences of torsades de pointes.	**Contraindicated** (see section 4.3)
Carbamazepine and long-acting barbiturates (e.g., phenobarbital, mephobarbital) *[potent CYP450 inducers]*	Although not studied, carbamazepine and long-acting barbiturates are likely to significantly decrease plasma voriconazole concentrations.	**Contraindicated** (see section 4.3)
Efavirenz (a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) *[CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate]* Efavirenz 400 mg QD, coadministered with voriconazole 200 mg BID*	Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUCτ ↑ 44% Voriconazole C_{max} ↓ 61% Voriconazole AUCτ ↓ 77%	Use of standard doses of voriconazole with efavirenz doses of 400 mg QD or higher is **contraindicated** (see section 4.3). Voriconazole may be coadministered with efavirenz if the voriconazole maintenance dose is increased to 400 mg BID and the efavirenz dose is decreased to 300 mg QD. When voriconazole treatment is stopped, the initial dose of efavirenz should be restored (see section 4.2 and 4.4).
Efavirenz 300 mg QD, coadministered with voriconazole 400 mg BID*	Compared to efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 23% Voriconazole AUCτ ↓ 7%	
Ergot alkaloids (e.g., ergotamine and dihydroergotamine) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of ergot alkaloids and lead to ergotism.	**Contraindicated** (see section 4.3)

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Rifabutin *[potent CYP450 inducer]* 300 mg QD 300 mg QD (coadministered with voriconazole 350 mg BID)* 300 mg QD (coadministered with voriconazole 400 mg BID)*	 Voriconazole C_{max} ↓ 69% Voriconazole AUCτ ↓ 78% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↓ 4% Voriconazole AUCτ ↓ 32% Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUCτ ↑ 331% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 104% Voriconazole AUCτ ↑ 87%	Concomitant use of voriconazole and rifabutin should be avoided unless the benefit outweighs the risk. The maintenance dose of voriconazole may be increased to 5 mg/kg intravenously BID or from 200 mg to 350 mg orally BID (100 mg to 200 mg orally BID in patients less than 40 kg) (see section 4.2). Careful monitoring of full blood counts and adverse reactions to rifabutin (e.g., uveitis) is recommended when rifabutin is coadministered with voriconazole.
Rifampicin (600 mg QD) *[potent CYP450 inducer]*	Voriconazole C_{max} ↓ 93% Voriconazole AUCτ ↓ 96%	**Contraindicated** (see section 4.3)
Ritonavir (protease inhibitor) *[potent CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate]* High dose (400 mg BID) Low dose (100 mg BID)*	 Ritonavir C_{max} and AUCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66% Voriconazole AUCτ ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUCτ ↓13% Voriconazole C_{max} ↓ 24% Voriconazole AUCτ ↓ 39%	Coadministration of voriconazole and high doses of ritonavir (400 mg and above BID) is **contraindicated** (see section 4.3). Coadministration of voriconazole and low-dose ritonavir (100 mg BID) should be avoided unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole.
St. John's Wort *[CYP450 inducer; P-gp inducer]* 300 mg TID (coadministered with voriconazole 400 mg single dose)	In an independent published study, Voriconazole $AUC_{\square\square\infty}$ ↓ 59%	**Contraindicated** (see section 4.3)
Everolimus *[CYP3A4 substrate, P-gp substrate]*	Although not studied, voriconazole is likely to significantly increase the plasma concentrations of everolimus.	Coadministration of voriconazole with everolimus is not recommended because voriconazole is expected to significantly increase everolimus concentrations (see section 4.4).

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Fluconazole (200 mg QD) *[CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor]*	Voriconazole C_{max} ↑ 57% Voriconazole AUCτ ↑ 79% Fluconazole C_{max} ND Fluconazole AUCτ ND	The reduced dose and/or frequency of voriconazole and fluconazole that would eliminate this effect have not been established. Monitoring for voriconazole-associated adverse reactions is recommended if voriconazole is used sequentially after fluconazole.
Phenytoin *[CYP2C9 substrate and potent CYP450 inducer]* 300 mg QD 300 mg QD (coadministered with voriconazole 400 mg BID)*	 Voriconazole C_{max} ↓ 49% Voriconazole AUCτ ↓ 69% Phenytoin C_{max} ↑ 67% Phenytoin AUCτ ↑ 81% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 34% Voriconazole AUCτ ↑ 39%	Concomitant use of voriconazole and phenytoin should be avoided unless the benefit outweighs the risk. Careful monitoring of phenytoin plasma levels is recommended. Phenytoin may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased to 5 mg/kg IV BID or from 200 mg to 400 mg oral BID (100 mg to 200 mg oral BID in patients less than 40 kg) (see section 4.2).
Anticoagulants Warfarin (30 mg single dose, co- administered with 300 mg BID voriconazole) *[CYP2C9 substrate]* Other oral coumarins (e.g., phenprocoumon, acenocoumarol) *[CYP2C9 and CYP3A4 substrates]*	 Maximum increase in prothrombin time was approximately 2-fold. Although not studied, voriconazole may increase the plasma concentrations of coumarins that may cause an increase in prothrombin time.	 Close monitoring of prothrombin time or other suitable anticoagulation tests is recommended, and the dose of anticoagulants should be adjusted accordingly.
Benzodiazepines (e.g., midazolam, triazolam, alprazolam) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied clinically, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of benzodiazepines that are metabolised by CYP3A4 and lead to a prolonged sedative effect.	Dose reduction of benzodiazepines should be considered.

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Immunosuppressants *[CYP3A4 substrates]* Sirolimus (2 mg single dose)	In an independent published study, Sirolimus C_{max} ↑ 6.6-fold Sirolimus $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 11-fold	Coadministration of voriconazole and sirolimus is **contraindicated** (see section 4.3).
Ciclosporin (in stable renal transplant recipients receiving chronic ciclosporin therapy)	Ciclosporin C_{max} ↑ 13% Ciclosporin AUCτ ↑ 70%	When initiating voriconazole in patients already on ciclosporin it is recommended that the ciclosporin dose be halved and ciclosporin level carefully monitored. Increased ciclosporin levels have been associated with nephrotoxicity. When voriconazole is discontinued, ciclosporin levels must be carefully monitored and the dose increased as necessary.
Tacrolimus (0.1 mg/kg single dose)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_t ↑ 221%	When initiating voriconazole in patients already on tacrolimus, it is recommended that the tacrolimus dose be reduced to a third of the original dose and tacrolimus level carefully monitored. Increased tacrolimus levels have been associated with nephrotoxicity. When voriconazole is discontinued, tacrolimus levels must be carefully monitored and the dose increased as necessary.
Long-Acting Opiates *[CYP3A4 substrates]* Oxycodone (10 mg single dose)	In an independent published study, Oxycodone C_{max} ↑ 1.7-fold Oxycodone $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 3.6-fold	Dose reduction in oxycodone and other long-acting opiates metabolized by CYP3A4 (e.g., hydrocodone) should be considered. Frequent monitoring for opiate-associated adverse reactions may be necessary.
Methadone (32-100 mg QD) *[CYP3A4 substrate]*	R-methadone (active) C_{max} ↑ 31% R-methadone (active) AUCτ ↑ 47% S-methadone C_{max} ↑ 65% S-methadone AUCτ ↑ 103%	Frequent monitoring for adverse reactions and toxicity related to methadone, including QTc prolongation, is recommended. Dose reduction of methadone may be needed.

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) *[CYP2C9 substrates]* Ibuprofen (400 mg single dose) Diclofenac (50 mg single dose)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 78%	Frequent monitoring for adverse reactions and toxicity related to NSAIDs is recommended. Dose reduction of NSAIDs may be needed.
Omeprazole (40 mg QD)* *[CYP2C19 inhibitor; CYP2C19 and CYP3A4 substrate]*	Omeprazole C_{max} ↑ 116% Omeprazole AUCτ ↑ 280% Voriconazole C_{max} ↑ 15% Voriconazole AUCτ ↑ 41% Other proton pump inhibitors that are CYP2C19 substrates may also be inhibited by voriconazole and may result in increased plasma concentrations of these medicinal products.	No dose adjustment of voriconazole is recommended. When initiating voriconazole in patients already receiving omeprazole doses of 40 mg or above, it is recommended that the omeprazole dose be halved.
Oral Contraceptives* *[CYP3A4 substrate; CYP2C19 inhibitor]* Norethisterone/ethinylestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUCτ ↑ 61% Norethisterone C_{max} ↑ 15% Norethisterone AUCτ ↑ 53% Voriconazole C_{max} ↑ 14% Voriconazole AUCτ ↑ 46%	Monitoring for adverse reactions related to oral contraceptives, in addition to those for voriconazole, is recommended.
Short-acting Opiates *[CYP3A4 substrates]* Alfentanil (20 µg/kg single dose, with concomitant naloxone) Fentanyl (5 µg/kg single dose)	In an independent published study, Alfentanil $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 6-fold In an independent published study, Fentanyl $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 1.34-fold	Dose reduction of alfentanil, fentanyl and other short-acting opiates similar in structure to alfentanil and metabolised by CYP3A4 (e.g., sufentanil) should be considered. Extended and frequent monitoring for respiratory depression and other opiate-associated adverse reactions is recommended.
Statins (e.g., lovastatin) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied clinically, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of statins that are metabolised by CYP3A4 and could lead to rhabdomyolysis.	Dose reduction of statins should be considered.
Sulphonylureas (e.g., tolbutamide, glipizide, glyburide) *[CYP2C9 substrates]*	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of sulphonylureas and cause hypoglycaemia.	Careful monitoring of blood glucose is recommended. Dose reduction of sulfonylureas should be considered.
Vinca Alkaloids (e.g., vincristine and vinblastine) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of vinca alkaloids and lead to neurotoxicity.	Dose reduction of vinca alkaloids should be considered.

Medicinal product *[Mechanism of interaction]*	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Other HIV Protease Inhibitors (e.g., saquinavir, amprenavir and nelfinavir)* *[CYP3A4 substrates and inhibitors]*	Not studied clinically. *In vitro* studies show that voriconazole may inhibit the metabolism of HIV protease inhibitors and the metabolism of voriconazole may also be inhibited by HIV protease inhibitors.	Careful monitoring for any occurrence of drug toxicity and/or lack of efficacy, and dose adjustment may be needed.
Other Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) (e.g., delavirdine, nevirapine)* *[CYP3A4 substrates, inhibitors or CYP450 inducers]*	Not studied clinically. *In vitro* studies show that the metabolism of voriconazole may be inhibited by NNRTIs and voriconazole may inhibit the metabolism of NNRTIs. The findings of the effect of efavirenz on voriconazole suggest that the metabolism of voriconazole may be induced by an NNRTI.	Careful monitoring for any occurrence of drug toxicity and/or lack of efficacy, and dose adjustment may be needed.
Cimetidine (400 mg BID) *[non-specific CYP450 inhibitor and increases gastric pH]*	Voriconazole C_{max} ↑ 18% Voriconazole AUCτ ↑ 23%	No dose adjustment
Digoxin (0.25 mg QD) *[P-gp substrate]*	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUCτ ↔	No dose adjustment
Indinavir (800 mg TID) *[CYP3A4 inhibitor and substrate]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole AUCτ ↔	No dose adjustment
Macrolide antibiotics Erythromycin (1 g BID) *[CYP3A4 inhibitor]* Azithromycin (500 mg QD)	 Voriconazole C_{max} and AUCτ ↔ Voriconazole C_{max} and AUCτ ↔ The effect of voriconazole on either erythromycin or azithromycin is unknown.	No dose adjustment
Mycophenolic acid (1 g single dose) *[UDP-glucuronyl transferase substrate]*	Mycophenolic acid C_{max} ↔ Mycophenolic acid AUC_t ↔	No dose adjustment
Prednisolone (60 mg single dose) *[CYP3A4 substrate]*	Prednisolone C_{max} ↑ 11% Prednisolone $AUC_{□□∞}$ ↑ 34%	No dose adjustment
Ranitidine (150 mg BID) *[increases gastric pH]*	Voriconazole C_{max} and AUCτ ↔	No dose adjustment

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data on the use of VFEND in pregnant women available.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

VFEND must not be used during pregnancy unless the benefit to the mother clearly outweighs the

potential risk to the foetus.

Women of child-bearing potential
Women of child-bearing potential must always use effective contraception during treatment.

Breast-feeding
The excretion of voriconazole into breast milk has not been investigated. Breast-feeding must be stopped on initiation of treatment with VFEND.

Fertility
In an animal study, no impairment of fertility was demonstrated in male and female rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

VFEND has moderate influence on the ability to drive and use machines. It may cause transient and reversible changes to vision, including blurring, altered/enhanced visual perception and/or photophobia. Patients must avoid potentially hazardous tasks, such as driving or operating machinery while experiencing these symptoms.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile
The safety profile of voriconazole is based on an integrated safety database of more than 2,000 subjects (including 1,655 patients in therapeutic trials and 279 in prophylaxis trials). This represents a heterogeneous population, containing patients with haematological malignancy, HIV-infected patients with oesophageal candidiasis and refractory fungal infections, non-neutropenic patients with candidaemia or aspergillosis and healthy volunteers. Seven hundred and five (705) patients had a duration of voriconazole therapy of greater than 12 weeks, with 164 patients receiving voriconazole for over 6 months.

The most commonly reported adverse reactions were visual disturbances, pyrexia, rash, vomiting, nausea, diarrhoea, headache, peripheral oedema, liver function test abnormal, respiratory distress and abdominal pain.

The severity of the adverse reactions was generally mild to moderate. No clinically significant differences were seen when the safety data were analysed by age, race, or gender.

Tabulated list of adverse reactions
In the table below, since the majority of the studies were of an open nature, all causality adverse reactions, by system organ class and frequency, are listed.

Frequency categories are expressed as: Very common (≥1/10); Common (≥1/100 to <1/10); Uncommon (≥1/1,000 to <1/100); Rare (≥1/10,000 to <1/1,000); Very rare (<1/10,000); Not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Undesirable effects reported in subjects receiving voriconazole:

System Organ Class	**Adverse drug reactions**
Infections and Infestation	
Common	Gastroenteritis, sinusitis, gingivitis
Uncommon	Pseudomembranous colitis, lymphangitis, peritonitis
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (including cysts and polyps)	
Not known	Squamous cell carcinoma*
Blood and lymphatic system disorders	

Common	Agranulocytosis, pancytopenia, thrombocytopenia, anaemia
Uncommon	Disseminated intravascular coagulation, bone marrow failure, leukopenia, lymphadenopathy, eosinophilia
Immune system disorders	
Common	Hypersensitivity
Uncommon	Anaphylactoid reaction
Endocrine disorders	
Uncommon	Adrenal insufficiency, hypothyroidism
Rare	Hyperthyroidism
Metabolism and nutrition disorders	
Very common	Oedema peripheral
Common	Hypoglycaemia, hypokalaemia, hyponatraemia
Psychiatric disorders	
Common	Depression, hallucination, anxiety, insomnia, agitation, confusional state
Nervous system disorders	
Very common	Headache
Common	Convulsion, tremor, paraesthesia, hypertonia, somnolence, syncope, dizziness
Uncommon	Brain oedema, encephalopathy, extrapyramidal disorder, neuropathy peripheral, ataxia, hypoaesthesia, dysgeusia, nystagmus
Rare	Hepatic encephalopathy, Guillain-Barre syndrome
Eye disorders	
Very common	Visual impairment (including blurred vision [see section 4.4], chromotopsia and photophobia)
Common	Retinal haemorrhage
Uncommon	Oculogyric crisis, Optic nerve disorder (including optic neuritis, see section 4.4), Papilloedema (see section 4.4), scleritis, blepharitis , diplopia
Rare	Optic atrophy, corneal opacity
Ear and labyrinth disorders	
Uncommon	Hypoacusis, vertigo, tinnitus
Cardiac disorders	
Common	Arrhythmia supraventricular, tachycardia, bradycardia
Uncommon	Ventricular fibrillation, ventricular extrasystoles, supraventricular tachycardia, ventricular tachycardia
Rare	Torsades de pointes, atrioventricular block complete, bundle branch block, nodal rhythm
Vascular disorders	
Common	Hypotension, phlebitis
Uncommon	Thrombophlebitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Very common	Respiratory distress

Common	Acute respiratory distress syndrome, pulmonary oedema
Gastrointestinal disorders	
Very common	Abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhoea
Common	Dyspepsia, constipation, cheilitis
Uncommon	Pancreatitis, duodenitis, glossitis, swollen tongue
Hepato-biliary disorders	
Very common	Liver function test abnormal (including AST, ALT, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase [GGT], lactate dehydrogenase [LDH], bilirubin)
Common	Jaundice, jaundice cholestatic, hepatitis
Uncommon	Hepatic failure, hepatomegaly, cholecystitis, cholelithiasis
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	Rash
Common	Dermatitis exfoliative, rash maculo-papular, pruritus, alopecia, erythema
Uncommon	Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, Erythema multiforme, angioedema, psoriasis, urticaria, dermatitis allergic, phototoxicity, rash macular, rash papular, purpura, eczema
Rare	Pseudoporphyria, fixed drug eruption
Not known	Cutaneous lupus erythematosis*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Common	Back pain
Uncommon	Arthritis
Not known	Periostitis*
Renal and urinary disorders	
Common	Renal failure acute, haematuria
Uncommon	Renal tubular necrosis, proteinuria, nephritis
General disorders and administration site conditions	
Very common	Pyrexia
Common	Chest pain, face oedema, asthenia, influenza like illness, chills
Uncommon	Injection site reaction
Investigations	
Common	Blood creatinine increased
Uncommon	Electrocardiogram QTc prolonged, blood urea increased, blood cholesterol increased

*Undesirable events identified during post-approval use

Description of selected adverse reactions

Visual disturbances
In clinical trials, visual impairments with voriconazole were very common. In therapeutic studies, voriconazole treatment-related visual disturbances were very common. In these studies, short-term as well as long-term treatment, approximately 21% of subjects experienced altered/enhanced visual perception, blurred vision, colour vision change or photophobia. These visual disturbances were transient and fully reversible, with the majority spontaneously resolving within 60 minutes and no clinically significant long-term visual effects were observed. There was evidence of attenuation with repeated doses of voriconazole. The visual

disturbances were generally mild, rarely resulted in discontinuation and were not associated with long-term sequelae. Visual disturbances may be associated with higher plasma concentrations and/or doses.

The mechanism of action is unknown, although the site of action is most likely to be within the retina. In a study in healthy volunteers investigating the impact of voriconazole on retinal function, voriconazole caused a decrease in the electroretinogram (ERG) waveform amplitude. The ERG measures electrical currents in the retina. The ERG changes did not progress over 29 days of treatment and were fully reversible on withdrawal of voriconazole.

There have been post-marketing reports of prolonged visual adverse events (see section 4.4).

Dermatological reactions
Dermatological reactions were common in patients treated with voriconazole in clinical trials, but these patients had serious underlying diseases and were receiving multiple concomitant medicinal products. The majority of rashes were of mild to moderate severity. Patients have rarely developed serious cutaneous reactions, including Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme during treatment with VFEND.

If a patient develops a rash they should be monitored closely and VFEND discontinued if lesions progress. Photosensitivity reactions have been reported, especially during long-term therapy (see section 4.4).

There have been reports of squamous cell carcinoma of the skin in patients treated with VFEND for long periods of time; the mechanism has not been established (see section 4.4).

Liver function tests
The overall incidence of clinically significant transaminase abnormalities in the voriconazole clinical programme was 13.5 % (258/1918) of subjects treated with voriconazole. Liver function test abnormalities may be associated with higher plasma concentrations and/or doses. The majority of abnormal liver function tests either resolved during treatment without dose adjustment or following dose adjustment, including discontinuation of therapy. Voriconazole has been infrequently associated with cases of serious hepatic toxicity in patients with other serious underlying conditions. This includes cases of jaundice, and rare cases of hepatitis and hepatic failure leading to death (see section 4.4).

Infusion-related reactions
During infusion of the intravenous formulation of voriconazole in healthy subjects, anaphylactoid-type reactions, including flushing, fever, sweating, tachycardia, chest tightness, dyspnoea, faintness, nausea, pruritus and rash have occurred. Symptoms appeared immediately upon initiating the infusion (see section 4.4).

Prophylaxis
In an open-label, comparative, multicenter study comparing voriconazole and itraconazole as primary prophylaxis in adult and adolescent allogeneic HSCT recipients without prior proven or probable IFI, permanent discontinuation of voriconazole due to AEs was reported in 39.3% of subjects versus 39.6% of subjects in the itraconazole arm. Treatment-emergent hepatic AEs resulted in permanent discontinuation of study medication for 50 subjects (21.4%) treated with voriconazole and for 18 subjects (7.1%) treated with itraconazole.

Paediatric population
The safety of voriconazole was investigated in 285 paediatric patients aged 2 to <12 years who were treated with voriconazole in pharmacokinetic studies (127 paediatric patients) and in compassionate use programmes (158 paediatric patients). The adverse reaction profile of these 285 paediatric patients was similar to that in adults. Post-marketing data suggest there might be a higher occurrence of skin reactions (especially erythema) in the paediatric population compared to adults. In the 22 patients less than 2 years old who received voriconazole in a compassionate use programme, the following adverse reactions (for which a relationship to voriconazole could not be excluded) were reported: photosensitivity reaction (1), arrhythmia (1), pancreatitis (1), blood bilirubin increased (1), hepatic enzymes increased (1), rash (1) and papilloedema (1). There have been post-marketing reports of pancreatitis in paediatric patients.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In clinical trials there were 3 cases of accidental overdose. All occurred in paediatric patients, who received up to five times the recommended intravenous dose of voriconazole. A single adverse reaction of photophobia of 10 minutes duration was reported.

There is no known antidote to voriconazole.

Voriconazole is haemodialysed with a clearance of 121 ml/min. The intravenous vehicle, SBECD, is haemodialysed with a clearance of 55 ml/min. In an overdose, haemodialysis may assist in the removal of voriconazole and SBECD from the body.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties
Pharmacotherapeutic group: Antimycotics for systemic use, triazole derivatives, ATC code: J02A C03

Mode of Action
Voriconazole is a triazole antifungal agent. The primary mode of action of voriconazole is the inhibition of fungal cytochrome P450-mediated 14 alpha-lanosterol demethylation, an essential step in fungal ergosterol biosynthesis. The accumulation of 14 alpha-methyl sterols correlates with the subsequent loss of ergosterol in the fungal cell membrane and may be responsible for the antifungal activity of voriconazole. Voriconazole has been shown to be more selective for fungal cytochrome P-450 enzymes than for various mammalian cytochrome P-450 enzyme systems.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic Relationship
In 10 therapeutic studies, the median for the average and maximum plasma concentrations in individual subjects across the studies was 2425 ng/ml (inter-quartile range 1193 to 4380 ng/ml) and 3742 ng/ml (inter-quartile range 2027 to 6302 ng/ml), respectively. A positive association between mean, maximum or minimum plasma voriconazole concentration and efficacy in therapeutic studies was not found and this relationship has not been explored in prophylaxis studies.

Pharmacokinetic-Pharmacodynamic analyses of clinical trial data identified positive associations between plasma voriconazole concentrations and both liver function test abnormalities and visual disturbances. Dose adjustments in prophylaxis studies have not been explored.

Clinical efficacy and safety
In vitro, voriconazole displays broad-spectrum antifungal activity with antifungal potency against *Candida* species (including fluconazole -resistant *C. krusei* and resistant strains of *C. glabrata* and *C. albicans*) and fungicidal activity against all *Aspergillus* species tested. In addition voriconazole shows *in vitro* fungicidal activity against emerging fungal pathogens, including those such as *Scedosporium* or *Fusarium* which have limited susceptibility to existing antifungal agents.

Clinical efficacy defined as partial or complete response, has been demonstrated for *Aspergillus* spp. including *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans; Candida* spp., including *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis and C. tropicalis;* and limited numbers of *C. dubliniensis, C. inconspicua,* and *C. guilliermondii, Scedosporium* spp., including *S. apiospermum, S. prolificans;* and *Fusarium* spp.

Other treated fungal infections (often with either partial or complete response) included isolated cases of *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium* spp.,

Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium spp. including P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis and Trichosporon spp. including *T. beigelii* infections.

In vitro activity against clinical isolates has been observed for *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., and *Histoplasma capsulatum,* with most strains being inhibited by concentrations of voriconazole in the range 0.05 to 2 µg/ml.

In vitro activity against the following pathogens has been shown, but the clinical significance is unknown: *Curvularia* spp. and *Sporothrix* spp.

Breakpoints

Specimens for fungal culture and other relevant laboratory studies (serology, histopathology) should be obtained prior to therapy to isolate and identify causative organisms. Therapy may be instituted before the results of the cultures and other laboratory studies are known; however, once these results become available, anti-infective therapy should be adjusted accordingly.

The species most frequently involved in causing human infections include *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* and *C. krusei*, all of which usually exhibit minimal inhibitory concentration (MICs) of less than 1 mg/L for voriconazole.

However, the *in vitro* activity of voriconazole against *Candida* species is not uniform. Specifically, for *C. glabrata,* the MICs of voriconazole for fluconazole-resistant isolates are proportionally higher than are those of fluconazole-susceptible isolates. Therefore, every attempt should be made to identify *Candida* to species level. If antifungal susceptibility testing is available, the MIC results may be interpreted using breakpoint criteria established by European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

EUCAST Breakpoints

Candida species	**MIC breakpoint (mg/L)**	
	≤S (Susceptible)	**>R (Resistant)**
Candida albicans[1]	0.125	0.125
Candida tropicalis[1]	0.125	0.125
Candida parapsilosis[1]	0.125	0.125
Candida glabrata[2]	Insufficient evidence	
Candida krusei[3]	Insufficient evidence	
Other Candida spp.[4]	Insufficient evidence	

[1] Strains with MIC values above the Susceptible (S) breakpoint are rare, or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory.
[2] In clinical studies, response to voriconazole in patients with *C. glabrata* infections was 21% lower compared to *C. albicans, C. parapsilosis and C. tropicalis* . However, this reduced response was not correlated with elevated MICs.
[3] In clinical studies, response to voriconazole in *C. krusei* infections was similar to *C. albicans, C. parapsilosis and C. tropicalis.* However, as there were only 9 cases available for EUCAST analysis, there is currently insufficient evidence to set clinical breakpoints for *C. krusei*.
[4] EUCAST has not determined non-species related breakpoints for voriconazole.

Clinical experience

Successful outcome in this section is defined as complete or partial response.

Aspergillus infections – efficacy in aspergillosis patients with poor prognosis

Voriconazole has *in vitro* fungicidal activity against *Aspergillus* spp. The efficacy and survival benefit of voriconazole versus conventional amphotericin B in the primary treatment of acute invasive aspergillosis was demonstrated in an open, randomised, multicentre study in 277 immunocompromised patients treated for 12 weeks. Voriconazole was administered intravenously with a loading dose of 6 mg/kg every 12 hours for the first 24 hours followed by a maintenance dose of 4 mg/kg every 12 hours for a minimum of 7 days. Therapy could then be switched to the oral formulation at a dose of 200 mg every 12 hours. Median duration of IV voriconazole therapy was 10 days (range 2-85 days). After IV voriconazole therapy, the median duration of oral voriconazole therapy was 76 days (range 2-232 days).

A satisfactory global response (complete or partial resolution of all attributable symptoms, signs, radiographic/bronchoscopic abnormalities present at baseline) was seen in 53% of voriconazole-treated patients compared to 31% of patients treated with comparator. The 84-day survival rate for voriconazole was statistically significantly higher than that for the comparator and a clinically and statistically significant benefit was shown in favour of voriconazole for both time to death and time to discontinuation due to toxicity.

This study confirmed findings from an earlier, prospectively designed study where there was a positive outcome in subjects with risk factors for a poor prognosis, including graft versus host disease, and, in particular, cerebral infections (normally associated with almost 100% mortality).

The studies included cerebral, sinus, pulmonary and disseminated aspergillosis in patients with bone marrow and solid organ transplants, haematological malignancies, cancer and AIDS.

Candidaemia in non-neutropenic patients

The efficacy of voriconazole compared to the regimen of amphotericin B followed by fluconazole in the primary treatment of candidaemia was demonstrated in an open, comparative study. Three hundred and seventy non-neutropenic patients (above 12 years of age) with documented candidaemia were included in the study, of whom 248 were treated with voriconazole. Nine subjects in the voriconazole group and 5 in the amphotericin B followed by fluconazole group also had mycologically proven infection in deep tissue. Patients with renal failure were excluded from this study. The median treatment duration was 15 days in both treatment arms. In the primary analysis, successful response as assessed by a Data Review Committee (DRC) blinded to study medicinal product was defined as resolution/improvement in all clinical signs and symptoms of infection with eradication of *Candida* from blood and infected deep tissue sites 12 weeks after the end of therapy (EOT). Patients who did not have an assessment 12 weeks after EOT were counted as failures. In this analysis a successful response was seen in 41% of patients in both treatment arms.

In a secondary analysis, which utilised DRC assessments at the latest evaluable time point (EOT, or 2, 6, or 12 weeks after EOT) voriconazole and the regimen of amphotericin B followed by fluconazole had successful response rates of 65% and 71%, respectively.

The Investigator's assessment of successful outcome at each of these time points is shown in the following table.

Timepoint	***Voriconazole*** (N=248)	***Amphotericin B → fluconazole*** (N=122)
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 weeks after EOT	125 (50%)	62 (51%)
6 weeks after EOT	104 (42%)	55 (45%)
12 weeks after EOT	104 (42%)	51 (42%)

Serious refractory *Candida* infections

The study comprised 55 patients with serious refractory systemic *Candida* infections (including

candidaemia, disseminated and other invasive candidiasis) where prior antifungal treatment, particularly with fluconazole, had been ineffective. Successful response was seen in 24 patients (15 complete, 9 partial responses). In fluconazole-resistant non-*albicans* species, a successful outcome was seen in 3/3 *C. krusei* (complete responses) and 6/8 *C. glabrata* (5 complete, 1 partial response) infections. The clinical efficacy data were supported by limited susceptibility data.

Scedosporium and *Fusarium* infections
Voriconazole was shown to be effective against the following rare fungal pathogens:

Scedosporium spp.: Successful response to voriconazole therapy was seen in 16 (6 complete, 10 partial responses) of 28 patients with *S. apiospermum* and in 2 (both partial responses) of 7 patients with *S. prolificans* infection. In addition, a successful response was seen in 1 of 3 patients with infections caused by more than one organism including *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Seven (3 complete, 4 partial responses) of 17 patients were successfully treated with voriconazole. Of these 7 patients, 3 had eye, 1 had sinus, and 3 had disseminated infection. Four additional patients with fusariosis had an infection caused by several organisms; 2 of them had a successful outcome.

The majority of patients receiving voriconazole treatment of the above mentioned rare infections were intolerant of, or refractory to, prior antifungal therapy.

Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections – Efficacy in HSCT recipients without prior proven or probable IFI
Voriconazole was compared to itraconazole as primary prophylaxis in an open-label, comparative, multicenter study of adult and adolescent allogeneic HSCT recipients without prior proven or probable IFI. Success was defined as the ability to continue study drug prophylaxis for 100 days after HSCT (without stopping for >14 days) and survival with no proven or probable IFI for 180 days after HSCT. The modified intent-to-treat (MITT) group included 465 allogeneic HSCT recipients with 45% of patients having AML. From all patients 58% were subject to myeloablative conditions regimens. Prophylaxis with study drug was started immediately after HSCT: 224 received voriconazole and 241 received itraconazole. The median duration of study drug prophylaxis was 96 days for voriconazole and 68 days for itraconazole in the MITT group.

Success rates and other secondary endpoints are presented in the table below:

Study Endpoints	**Voriconazole N=224**	**Itraconazole N=241**	**Difference in proportions and the 95% confidence interval (CI)**	**P-Value**
Success at day 180*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
Success at day 100	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
Completed at least 100 days of study drug prophylaxis	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
Survived to day 180	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
Developed proven or probable IFI to day 180	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390
Developed proven or probable IFI to day 100	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589
Developed proven or probable IFI while on study drug	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

* Primary endpoint of the study
** Difference in proportions, 95% CI and p-values obtained after adjustment for randomization

The breakthrough IFI rate to Day 180 and the primary endpoint of the study, which is Success at Day 180, for patients with AML and myeloablative conditioning regimens respectively, is presented in the table below:

AML

Study endpoints	Voriconazole (N=98)	Itraconazole (N=109)	Difference in proportions and the 95% confidence interval (CI)
Breakthrough IFI – Day 180	1 (1.0%)	2 (1.8%)	-0.8% (-4.0%, 2.4%) **
Success at Day 180*	55 (56.1%)	45 (41.3%)	14.7% (1.7%, 27.7%)***

* Primary endpoint of study
** Using a margin of 5%, non inferiority is demonstrated
***Difference in proportions, 95% CI obtained after adjustment for randomization

Myeloablative conditioning regimens

Study endpoints	Voriconazole (N=125)	Itraconazole (N=143)	Difference in proportions and the 95% confidence interval (CI)
Breakthrough IFI – Day 180	2 (1.6%)	3 (2.1%)	-0.5% (-3.7%, 2.7%) **
Success at Day 180*	70 (56.0%)	53 (37.1%)	20.1% (8.5%, 31.7%)***

* Primary endpoint of study
** Using a margin of 5%, non inferiority is demonstrated
*** Difference in proportions, 95% CI obtained after adjustment for randomization

Secondary Prophylaxis of IFI – Efficacy in HSCT recipients with prior proven or probable IFI
Voriconazole was investigated as secondary prophylaxis in an open-label, non-comparative, multicenter study of adult allogeneic HSCT recipients with prior proven or probable IFI. The primary endpoint was the rate of occurrence of proven and probable IFI during the first year after HSCT. The MITT group included 40 patients with prior IFI, including 31 with aspergillosis, 5 with candidiasis, and 4 with other IFI. The median duration of study drug prophylaxis was 95.5 days in the MITT group.

Proven or probable IFIs developed in 7.5% (3/40) of patients during the first year after HSCT, including one candidemia, one scedosporiosis (both relapses of prior IFI), and one zygomycosis. The survival rate at Day 180 was 80.0% (32/40) and at 1 year was 70.0% (28/40).

Duration of treatment
In clinical trials, 705 patients received voriconazole therapy for greater than 12 weeks, with 164 patients receiving voriconazole for over 6 months.

Paediatric population
Sixty-one paediatric patients aged 9 months up to 15 years who had definite or probable invasive fungal infections were treated with voriconazole. This population included 34 patients 2 to <12 years old and 20 patients 12-15 years of age.

The majority (57/61) had failed previous antifungal therapies. Therapeutic studies included 5 patients aged 12-15 years, the remaining patients received voriconazole in the compassionate use programmes. Underlying diseases in these patients included haematological malignancies (27 patients) and chronic granulomatous disease (14 patients). The most commonly treated fungal infection was aspergillosis (43/61; 70%).

Clinical studies examining QTc interval
A placebo-controlled, randomized, single-dose, crossover study to evaluate the effect on the QTc interval of healthy volunteers was conducted with three oral doses of voriconazole and ketoconazole. The placebo-adjusted mean maximum increases in QTc from baseline after 800, 1200 and 1600 mg of voriconazole were 5.1, 4.8, and 8.2 msec, respectively and 7.0 msec for ketoconazole 800 mg. No subject in any group had an increase in QTc of ≥ 60 msec from baseline. No subject experienced an interval exceeding the potentially clinically-relevant threshold of 500 msec.

5.2 Pharmacokinetic properties

General pharmacokinetic characteristics
The pharmacokinetics of voriconazole have been characterised in healthy subjects, special populations and patients. During oral administration of 200 mg or 300 mg twice daily for 14 days in patients at risk of aspergillosis (mainly patients with malignant neoplasms of lymphatic or haematopoietic tissue), the observed pharmacokinetic characteristics of rapid and consistent absorption, accumulation and non-linear pharmacokinetics were in agreement with those observed in healthy subjects.

The pharmacokinetics of voriconazole are non-linear due to saturation of its metabolism. Greater than proportional increase in exposure is observed with increasing dose. It is estimated that, on average, increasing the oral dose from 200 mg twice daily to 300 mg twice daily leads to a 2.5-fold increase in exposure (AUCτ). The oral maintenance dose of 200 mg (or 100 mg for patients less than 40 kg) achieves a voriconazole exposure similar to 3 mg/kg IV. A 300 mg (or 150 mg for patients less than 40 kg) oral maintenance dose achieves an exposure similar to 4 mg/kg IV. When the recommended intravenous or oral loading dose regimens are administered, plasma concentrations close to steady state are achieved within the first 24 hours of dosing. Without the loading dose, accumulation occurs during twice daily multiple dosing with steady-state plasma voriconazole concentrations being achieved by Day 6 in the majority of subjects.

Absorption
Voriconazole is rapidly and almost completely absorbed following oral administration, with maximum plasma concentrations (C_{max}) achieved 1-2 hours after dosing. The absolute bioavailability of voriconazole after oral administration is estimated to be 96%. When multiple doses of voriconazole are administered with high fat meals, C_{max} and AUCτ are reduced by 34% and 24%, respectively. The absorption of voriconazole is not affected by changes in gastric pH.

Distribution
The volume of distribution at steady state for voriconazole is estimated to be 4.6 L/kg, suggesting extensive distribution into tissues. Plasma protein binding is estimated to be 58%.

Cerebrospinal fluid samples from eight patients in a compassionate programme showed detectable voriconazole concentrations in all patients.

Biotransformation
In vitro studies showed that voriconazole is metabolised by the hepatic cytochrome P450 isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 and CYP3A4.

The inter-individual variability of voriconazole pharmacokinetics is high.

In vivo studies indicated that CYP2C19 is significantly involved in the metabolism of voriconazole. This enzyme exhibits genetic polymorphism. For example, 15-20% of Asian populations may be expected to be poor metabolisers. For Caucasians and Blacks the prevalence of poor metabolisers is 3-5%. Studies conducted in Caucasian and Japanese healthy subjects have shown that poor metabolisers have, on average, 4-fold higher voriconazole exposure (AUCτ) than their homozygous extensive metaboliser counterparts. Subjects who are heterozygous extensive metabolisers have on average 2-fold higher voriconazole exposure than their homozygous extensive metaboliser counterparts.

The major metabolite of voriconazole is the N-oxide, which accounts for 72% of the circulating radiolabelled metabolites in plasma. This metabolite has minimal antifungal activity and does not contribute to the overall efficacy of voriconazole.

Elimination
Voriconazole is eliminated via hepatic metabolism with less than 2% of the dose excreted unchanged in the urine.

After administration of a radiolabelled dose of voriconazole, approximately 80% of the radioactivity is recovered in the urine after multiple intravenous dosing and 83% in the urine after multiple oral dosing. The

majority (>94%) of the total radioactivity is excreted in the first 96 hours after both oral and intravenous dosing.

The terminal half-life of voriconazole depends on dose and is approximately 6 hours at 200 mg (orally). Because of non-linear pharmacokinetics, the terminal half-life is not useful in the prediction of the accumulation or elimination of voriconazole.

Pharmacokinetics in special patient groups

Gender
In an oral multiple-dose study, C_{max} and AUCτ for healthy young females were 83% and 113% higher, respectively, than in healthy young males (18-45 years). In the same study, no significant differences in C_{max} and AUCτ were observed between healthy elderly males and healthy elderly females (≥65 years).

In the clinical programme, no dosage adjustment was made on the basis of gender. The safety profile and plasma concentrations observed in male and female patients were similar. Therefore, no dosage adjustment based on gender is necessary.

Elderly
In an oral multiple-dose study C_{max} and AUCτ in healthy elderly males (≥65 years) were 61% and 86% higher, respectively, than in healthy young males (18-45 years). No significant differences in C_{max} and AUCτ were observed between healthy elderly females (≥65 years) and healthy young females (18-45 years).

In the therapeutic studies no dosage adjustment was made on the basis of age. A relationship between plasma concentrations and age was observed. The safety profile of voriconazole in young and elderly patients was similar and, therefore, no dosage adjustment is necessary for the elderly (see section 4.2).

Paediatric population
The recommended doses in children and adolescent patients are based on a population pharmacokinetic analysis of data obtained from 112 immunocompromised paediatric patients aged 2 to <12 years and 26 immunocompromised adolescent patients aged 12 to <17 years. Multiple intravenous doses of 3, 4, 6, 7 and 8 mg/kg twice daily and multiple oral doses (using the powder for oral suspension) of 4 mg/kg, 6 mg/kg, and 200 mg twice daily were evaluated in 3 paediatric pharmacokinetic studies. Intravenous loading doses of 6 mg/kg IV twice daily on day 1 followed by 4 mg/kg intravenous dose twice daily and 300 mg oral tablets twice daily were evaluated in one adolescent pharmacokinetic study. Larger inter-subject variability was observed in paediatric patients compared to adults.

A comparison of the paediatric and adult population pharmacokinetic data indicated that the predicted total exposure (AUC_{τ}) in children following administration of a 9 mg/kg IV loading dose was comparable to that in adults following a 6 mg/kg IV loading dose. The predicted total exposures in children following IV maintenance doses of 4 and 8 mg/kg twice daily were comparable to those in adults following 3 and 4 mg/kg IV twice daily, respectively. The predicted total exposure in children following an oral maintenance dose of 9 mg/kg (maximum of 350 mg) twice daily was comparable to that in adults following 200 mg oral twice daily. An 8 mg/kg intravenous dose will provide voriconazole exposure approximately 2-fold higher than a 9 mg/kg oral dose.

The higher intravenous maintenance dose in paediatric patients relative to adults reflects the higher elimination capacity in paediatric patients due to a greater liver mass to body mass ratio. Oral bioavailability may, however, be limited in paediatric patients with malabsorption and very low body weight for their age. In that case, intravenous voriconazole administration is recommended.

Voriconazole exposures in the majority of adolescent patients were comparable to those in adults receiving the same dosing regimens. However, lower voriconazole exposure was observed in some young adolescents with low body weight compared to adults. It is likely that these subjects may metabolize voriconazole more similarly to children than to adolescents/adults. Based on the population pharmacokinetic analysis, 12- to 14-year-old adolescents weighing less than 50 kg should receive children's doses (see section 4.2).

Renal impairment

In patients with moderate to severe renal dysfunction (serum creatinine levels > 2.5 mg/dl), accumulation of the intravenous vehicle, SBECD, occurs (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic impairment
After an oral single-dose (200 mg), AUC was 233% higher in subjects with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh A and B) compared with subjects with normal hepatic function. Protein binding of voriconazole was not affected by impaired hepatic function.

In an oral multiple-dose study, AUCτ was similar in subjects with moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh B) given a maintenance dose of 100 mg twice daily and subjects with normal hepatic function given 200 mg twice daily. No pharmacokinetic data are available for patients with severe hepatic cirrhosis (Child-Pugh C) (see sections 4.2 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

Repeated-dose toxicity studies with voriconazole indicated the liver to be the target organ. Hepatotoxicity occurred at plasma exposures similar to those obtained at therapeutic doses in humans, in common with other antifungal agents. In rats, mice and dogs, voriconazole also induced minimal adrenal changes. Conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity or carcinogenic potential did not reveal a special hazard for humans.

In reproduction studies, voriconazole was shown to be teratogenic in rats and embryotoxic in rabbits at systemic exposures equal to those obtained in humans with therapeutic doses. In the pre- and post-natal development study in rats at exposures lower than those obtained in humans with therapeutic doses, voriconazole prolonged the duration of gestation and labour and produced dystocia with consequent maternal mortality and reduced perinatal survival of pups. The effects on parturition are probably mediated by species-specific mechanisms, involving reduction of oestradiol levels, and are consistent with those observed with other azole antifungal agents. Voriconazole administration induced no impairment of male or female fertility in rats at exposures similar to those obtained in humans at therapeutic doses.

Preclinical data on the intravenous vehicle SBECD indicated that the main effects were vacuolation of urinary tract epithelium and activation of macrophages in the liver and lungs in the repeated-dose toxicity studies. As GPMT (guinea pig maximisation test) result was positive, prescribers should be aware of the hypersensitivity potential of the intravenous formulation. Standard genotoxicity and reproduction studies with the excipient SBECD reveal no special hazard for humans. Carcinogenicity studies were not performed with SBECD. An impurity present in SBECD has been shown to be an alkylating mutagenic agent with evidence for carcinogenicity in rodents. This impurity should be considered a substance with carcinogenic potential in humans. In light of these data the duration of treatment with the intravenous formulation should be no longer than 6 months.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sulphobutylether beta cyclodextrin sodium (SBECD)

6.2 Incompatibilities

VFEND must not be infused into the same line or cannula concomitantly with other intravenous products. When the VFEND infusion is complete, the line may be used for administration of other intravenous products**.**

Blood products and short-term infusion of concentrated solutions of electrolytes: Electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypomagnesaemia and hypocalcaemia should be corrected prior to initiation of voriconazole therapy (see sections 4.2 and 4.4). VFEND must not be administered simultaneously with any blood product or any short-term infusion of concentrated solutions of electrolytes, even if the two infusions are running in separate lines.

Total parenteral nutrition: Total parenteral nutrition (TPN) need *not* be discontinued when prescribed with VFEND, but does need to be infused through a separate line. If infused through a multiple-lumen catheter, TPN needs to be administered using a different port from the one used for VFEND. VFEND must not be diluted with 4.2% Sodium Bicarbonate Infusion. Compatibility with other concentrations is unknown.

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

3 years.

From a microbiological point of view, once reconstituted, the product must be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C to 8°C (in a refrigerator), unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C.

6.4 Special precautions for storage

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

30 ml clear Type I glass vial with rubber stopper and aluminium cap with plastic seal.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

The powder is reconstituted with either 19 ml of water for injections or 19 ml of 9 mg/ml (0.9%) Sodium Chloride for Infusion to obtain an extractable volume of 20 ml of clear concentrate containing 10 mg/ml of voriconazole. Discard the VFEND vial if vacuum does not pull the diluent into the vial. It is recommended that a standard 20 ml (non-automated) syringe be used to ensure that the exact amount (19.0 ml) of water for injections or (9 mg/ml [0.9%]) Sodium Chloride for Infusion is dispensed. This medicinal product is for single use only and any unused solution should be discarded. Only clear solutions without particles should be used.

For administration, the required volume of the reconstituted concentrate is added to a recommended compatible infusion solution (detailed below) to obtain a final voriconazole solution containing 0.5-5 mg/ml.

Required Volumes of 10 mg/ml VFEND Concentrate

Body Weight (kg)	Volume of VFEND Concentrate (10 mg/ml) required for:				
	3 mg/kg dose (number of vials)	4 mg/kg dose (number of vials)	6 mg/kg dose (number of vials)	8 mg/kg dose (number of vials)	9 mg/kg dose (number of vials)
10	-	4.0 ml (1)	-	8.0 ml (1)	9.0 ml (1)
15	-	6.0 ml (1)	-	12.0 ml (1)	13.5 ml (1)
20	-	8.0 ml (1)	-	16.0 ml (1)	18.0 ml (1)
25	-	10.0 ml (1)	-	20.0 ml (1)	22.5 ml (2)
30	9.0 ml (1)	12.0 ml (1)	18.0 ml (1)	24.0 ml (2)	27.0 ml (2)
35	10.5 ml (1)	14.0 ml (1)	21.0 ml (2)	28.0 ml (2)	31.5 ml (2)
40	12.0 ml (1)	16.0 ml (1)	24.0 ml (2)	32.0 ml (2)	36.0 ml (2)

45	13.5 ml (1)	18.0 ml (1)	27.0 ml (2)	36.0 ml (2)	40.5 ml (3)
50	15.0 ml (1)	20.0 ml (1)	30.0 ml (2)	40.0 ml (2)	45.0 ml (3)
55	16.5 ml (1)	22.0 ml (2)	33.0 ml (2)	44.0 ml (3)	49.5 ml (3)
60	18.0 ml (1)	24.0 ml (2)	36.0 ml (2)	48.0 ml (3)	54.0 ml (3)
65	19.5 ml (1)	26.0 ml (2)	39.0 ml (2)	52.0 ml (3)	58.5 ml (3)
70	21.0 ml (2)	28.0 ml (2)	42.0 ml (3)	-	-
75	22.5 ml (2)	30.0 ml (2)	45.0 ml (3)	-	-
80	24.0 ml (2)	32.0 ml (2)	48.0 ml (3)	-	-
85	25.5 ml (2)	34.0 ml (2)	51.0 ml (3)	-	-
90	27.0 ml (2)	36.0 ml (2)	54.0 ml (3)	-	-
95	28.5 ml (2)	38.0 ml (2)	57.0 ml (3)	-	-
100	30.0 ml (2)	40.0 ml (2)	60.0 ml (3)	-	-

The reconstituted solution can be diluted with:

Sodium Chloride 9 mg/ml (0.9%) Solution for Injection
Compound Sodium Lactate Intravenous Infusion
5% Glucose and Lactated Ringer's Intravenous Infusion
5% Glucose and 0.45% Sodium Chloride Intravenous Infusion
5% Glucose Intravenous Infusion
5% Glucose in 20 mEq Potassium Chloride Intravenous Infusion
0.45% Sodium Chloride Intravenous Infusion
5% Glucose and 0.9% Sodium Chloride Intravenous Infusion

The compatibility of voriconazole with diluents other than described above or in section 6.2 is unknown.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/02/212/025

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 March 2002
Date of latest renewal: 21 February 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VFEND 200 mg powder and solvent for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Powder for solution for infusion:
Each vial contains 200 mg of voriconazole.

After reconstitution each ml contains 10 mg of voriconazole. Once reconstituted further dilution is required before administration.

Excipient with known effect: each vial contains 217.6 mg sodium

Solvent for solution for infusion:
Each 50 ml polypropylene bag contains sodium chloride 0.9% in Water for Injections.

Excipient with known effect: each bag contains 177.02 mg sodium

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for infusion

Powder for solution for infusion:
White lyophilised powder.

Solvent for solution for infusion:
Clear diluent solution

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Voriconazole, is a broad-spectrum, triazole antifungal agent and is indicated in adults and children aged 2 years and above as follows:

Treatment of invasive aspergillosis.

Treatment of candidaemia in non-neutropenic patients.

Treatment of fluconazole-resistant serious invasive *Candida* infections (including *C. krusei*).

Treatment of serious fungal infections caused by *Scedosporium* spp. and *Fusarium* spp.

VFEND should be administered primarily to patients with progressive, possibly life-threatening infections.

Prophylaxis of invasive fungal infections in high risk allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients.

4.2 Posology and method of administration

Posology
Electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypomagnesaemia and hypocalcaemia should be monitored

and corrected, if necessary, prior to initiation and during voriconazole therapy (see section 4.4).

It is recommended that VFEND is administered at a maximum rate of 3 mg/kg per hour over 1 to 3 hours.

VFEND is also available as 50 mg and 200 mg film-coated tablets, 200 mg powder for solution for infusion and 40 mg/ml powder for oral suspension.

Treatment
Adults
Therapy must be initiated with the specified loading dose regimen of either intravenous or oral VFEND to achieve plasma concentrations on Day 1 that are close to steady state. On the basis of the high oral bioavailability (96%; see section 5.2), switching between intravenous and oral administration is appropriate when clinically indicated.

Detailed information on dosage recommendations is provided in the following table:

	Intravenous	**Oral**	
		Patients 40 kg and above*	Patients less than 40 kg*
Loading dose regimen (first 24 hours)	6 mg/kg every 12 hours	400 mg every 12 hours	200 mg every 12 hours
Maintenance dose (after first 24 hours)	4 mg/kg twice daily	200 mg twice daily	100 mg twice daily

* This also applies to patients aged 15 years and older

Duration of treatment
Treatment duration should be as short as possible depending on the patient's clinical and mycological response. Long term exposure to voriconazole greater than 180 days (6 months) requires careful assessment of the benefit-risk balance (see sections 4.4 and 5.1).

Dosage adjustment (Adults)
If patient is unable to tolerate intravenous treatment at 4 mg/kg twice daily, reduce the dose to 3 mg/kg twice daily.

If patient response to treatment is inadequate, the maintenance dose may be increased to 300 mg twice daily for oral administration. For patients less than 40 kg the oral dose may be increased to 150 mg twice daily.

If patient is unable to tolerate treatment at a higher dose, reduce the oral dose by 50 mg steps to the 200 mg twice daily (or 100 mg twice daily for patients less than 40 kg) maintenance dose.

In case of use as prophylaxis, refer below.

Children (2 to <12 years) and young adolescents with low body weight (12 to 14 years and <50 kg)
Voriconazole should be dosed as children as these young adolescents may metabolize voriconazole more similarly to children than to adults.

The recommended dosing regimen is as follows:

	Intravenous	Oral
Loading Dose Regimen (first 24 hours)	9 mg/kg every 12 hours	Not recommended
Maintenance Dose (after first 24 hours)	8 mg/kg twice daily	9 mg/kg twice daily (a maximum dose of 350 mg twice daily)

Note: Based on a population pharmacokinetic analysis in 112 immunocompromised paediatric patients aged 2 to <12 years and 26 immunocompromised adolescents aged 12 to <17 years.

It is recommended to initiate the therapy with intravenous regimen, and oral regimen should be considered only after there is a significant clinical improvement. It should be noted that an 8 mg/kg intravenous dose will provide voriconazole exposure approximately 2-fold higher than a 9 mg/kg oral dose.

All other adolescents (12 to 14 years and ≥50 kg; 15 to 17 years regardless of body weight)
Voriconazole should be dosed as adults

Dosage adjustment (Children [2 to <12 years] and young adolescents with low body weight [12 to 14 years and <50 kg])
If patient response to treatment is inadequate, the intravenous dose may be increased by 1 mg/kg steps. If patient is unable to tolerate treatment, reduce the intravenous dose by 1 mg/kg steps.

Use in paediatric patients aged 2 to <12 years with hepatic or renal insufficiency has not been studied (see sections 4.8 and 5.2).

Prophylaxis in Adults and Children
Prophylaxis should be initiated on the day of transplant and may be administered for up to 100 days. Prophylaxis should be as short as possible depending on the risk for developing invasive fungal infection (IFI) as defined by neutropenia or immunosuppression. It may only be continued up to 180 days after transplantation in case of continuing immunosuppression or graft versus host disease (GvHD) (see section 5.1).

Dosage
The recommended dosing regimen for prophylaxis is the same as for treatment in the respective age groups. Please refer to the treatment tables above.

Duration of prophylaxis
The safety and efficacy of voriconazole use for longer than 180 days has not been adequately studied in clinical trials.

Use of voriconazole in prophylaxis for greater than 180 days (6 months) requires careful assessment of the benefit-risk balance (see sections 4.4 and 5.1)
The following instructions apply to both Treatment and Prophylaxis

Dosage adjustment
For prophylaxis use, dose adjustments are not recommended in the case of lack of efficacy or treatment-related adverse events. In the case of treatment-related adverse events, discontinuation of voriconazole and use of alternative antifungal agents must be considered (see section 4.4 and 4.8).

Dosage adjustments in case of co-administration
Rifabutin or phenytoin may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased to 5 mg/kg intravenously twice daily, see sections 4.4 and 4.5.

Efavirenz may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased to 400 mg every 12 hours and the efavirenz dose is reduced by 50%, i.e. to 300 mg once daily. When treatment with voriconazole is stopped, the initial dosage of efavirenz should be restored (see sections 4.4 and 4.5).

Elderly patients

No dose adjustment is necessary for elderly patients (see section 5.2).

Patients with renal impairment
In patients with moderate to severe renal dysfunction (creatinine clearance < 50 ml/min), accumulation of the intravenous vehicle, SBECD, occurs. Oral voriconazole should be administered to these patients, unless an assessment of the risk benefit to the patient justifies the use of intravenous voriconazole. Serum creatinine levels should be closely monitored in these patients and, if increases occur, consideration should be given to changing to oral voriconazole therapy (see section 5.2).

Voriconazole is haemodialysed with a clearance of 121 ml/min. A 4-hour haemodialysis session does not remove a sufficient amount of voriconazole to warrant dose adjustment.

The intravenous vehicle, SBECD, is haemodialysed with a clearance of 55 ml/min.

Patients with hepatic impairment
It is recommended that the standard loading dose regimens be used but that the maintenance dose be halved in patients with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh A and B) receiving voriconazole (see section 5.2).

Voriconazole has not been studied in patients with severe chronic hepatic cirrhosis (Child-Pugh C).

There is limited data on the safety of VFEND in patients with abnormal liver function tests (aspartate transaminase [AST], alanine transaminase [ALT], alkaline phosphatase [ALP], or total bilirubin >5 times the upper limit of normal).

Voriconazole has been associated with elevations in liver function tests and clinical signs of liver damage, such as jaundice, and must only be used in patients with severe hepatic impairment if the benefit outweighs the potential risk. Patients with severe hepatic impairment must be carefully monitored for drug toxicity (see section 4.8).

Paediatric population
The safety and efficacy of VFEND in children below 2 years has not been established. Currently available data are described in sections 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration
VFEND requires reconstitution and dilution (see section 6.6) prior to administration as an intravenous infusion. Not for bolus injection.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Coadministration with CYP3A4 substrates, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide or quinidine since increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to QTc prolongation and rare occurrences of torsades de pointes (see section 4.5).

Coadministration with rifampicin, carbamazepine and phenobarbital since these medicinal products are likely to decrease plasma voriconazole concentrations significantly (see section 4.5).

Coadministration of standard doses of voriconazole with efavirenz doses of 400 mg once daily or higher is contraindicated, because efavirenz significantly decreases plasma voriconazole concentrations in healthy subjects at these doses. Voriconazole also significantly increases efavirenz plasma concentrations (see section 4.5, for lower doses see section 4.4).

Coadministration with high-dose ritonavir (400 mg and above twice daily) because ritonavir significantly decreases plasma voriconazole concentrations in healthy subjects at this dose (see section 4.5, for lower doses see section 4.4).

Coadministration with ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine), which are CYP3A4 substrates, since increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to ergotism (see section 4.5).

Coadministration with sirolimus since voriconazole is likely to increase plasma concentrations of sirolimus significantly (see section 4.5).

Coadministration with St. John's Wort (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity
Caution should be used in prescribing VFEND to patients with hypersensitivity to other azoles (see also section 4.8).

Duration of treatment
The duration of treatment with the intravenous formulation should be no longer than 6 months (see section 5.3).

Cardiovascular
Voriconazole has been associated with QTc interval prolongation. There have been rare cases of torsades de pointes in patients taking voriconazole who had risk factors, such as history of cardiotoxic chemotherapy, cardiomyopathy, hypokalaemia and concomitant medicinal products that may have been contributory. Voriconazole should be administered with caution to patients with potentially proarrhythmic conditions, such as:

- Congenital or acquired QTc-prolongation.
- Cardiomyopathy, in particular when heart failure is present.
- Sinus bradycardia.
- Existing symptomatic arrhythmias.
- Concomitant medicinal product that is known to prolong QTc interval. Electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypomagnesaemia and hypocalcaemia should be monitored and corrected, if necessary, prior to initiation and during voriconazole therapy (see section 4.2). A study has been conducted in healthy volunteers which examined the effect on QTc interval of single doses of voriconazole up to 4 times the usual daily dose. No subject experienced an interval exceeding the potentially clinically-relevant threshold of 500 msec (see section 5.1).

Infusion-related reactions
Infusion-related reactions, predominantly flushing and nausea, have been observed during administration of the intravenous formulation of voriconazole. Depending on the severity of symptoms, consideration should be given to stopping treatment (see section 4.8).

Hepatic toxicity
In clinical trials, there have been uncommon cases of serious hepatic reactions during treatment with voriconazole (including clinical hepatitis, cholestasis and fulminant hepatic failure, including fatalities). Instances of hepatic reactions were noted to occur primarily in patients with serious underlying medical conditions (predominantly haematological malignancy). Transient hepatic reactions, including hepatitis and jaundice, have occurred among patients with no other identifiable risk factors. Liver dysfunction has usually been reversible on discontinuation of therapy (see section 4.8).

Monitoring of hepatic function
Patients receiving VFEND must be carefully monitored for hepatic toxicity. Clinical management should include laboratory evaluation of hepatic function (specifically AST and ALT) at the initiation of treatment with VFEND and at least weekly for the first month of treatment. Treatment duration should be as short as possible; however, if based on the benefit-risk assessment the treatment is continued (see section 4.2), monitoring frequency can be reduced to monthly if there are no changes in the liver function tests.

If the liver function tests become markedly elevated, VFEND should be discontinued, unless the medical judgment of the risk-benefit of the treatment for the patient justifies continued use.

Monitoring of hepatic function should be carried out in both children and adults.

Visual adverse reactions
There have been reports of prolonged visual adverse reactions, including blurred vision, optic neuritis and papilloedema (see section 4.8).

Renal adverse reactions
Acute renal failure has been observed in severely ill patients undergoing treatment with VFEND. Patients being treated with voriconazole are likely to be treated concomitantly with nephrotoxic medicinal products and have concurrent conditions that may result in decreased renal function (see section 4.8).

Monitoring of renal function
Patients should be monitored for the development of abnormal renal function. This should include laboratory evaluation, particularly serum creatinine.

Monitoring of pancreatic function
Patients, especially children, with risk factors for acute pancreatitis (e.g., recent chemotherapy, haematopoietic stem cell transplantation [HSCT]), should be monitored closely during VFEND treatment. Monitoring of serum amylase or lipase may be considered in this clinical situation.

Dermatological adverse reactions
Patients have rarely developed exfoliative cutaneous reactions, such as Stevens-Johnson syndrome, during treatment with VFEND. If a patient develops a rash he should be monitored closely and VFEND discontinued if lesions progress.

In addition VFEND has been associated with phototoxicity and pseudoporphyria. It is recommended that all patients, including children, avoid exposure to direct sunlight during VFEND treatment and use measures such as protective clothing and sunscreen with high sun protection factor (SPF).

Long-term treatment
Long term exposure (treatment or prophylaxis) greater than 180 days (6 months) requires careful assessment of the benefit-risk balance and physicians should therefore consider the need to limit the exposure to VFEND (see sections 4.2 and 5.1). The following severe adverse events have been reported in relation with long-term VFEND treatment:

Squamous cell carcinoma of the skin (SCC) has been reported in patients, some of whom have reported prior phototoxic reactions. If phototoxic reactions occur, multidisciplinary advice should be sought and the patient should be referred to a dermatologist. VFEND discontinuation and use of alternative antifungal agents should be considered. Dermatologic evaluation should be performed on a systematic and regular basis, whenever VFEND is continued despite the occurrence of phototoxicity-related lesions, to allow early detection and management of premalignant lesions. VFEND should be discontinued if premalignant skin lesions or squamous cell carcinoma are identified.

Non-infectious periostitis with elevated fluoride and alkaline phosphatase levels has been reported in transplant patients. If a patient develops skeletal pain and radiologic findings compatible with periostitis VFEND discontinuation should be considered after multidisciplinary advice.

Paediatric population
Safety and effectiveness in paediatric subjects below the age of two years has not been established (see sections 4.8 and 5.1). Voriconazole is indicated for paediatric patients aged two years or older. Hepatic function should be monitored in both children and adults. Oral bioavailability may be limited in paediatric patients aged 2 to <12 years with malabsorption and very low body weight for age. In that case, intravenous voriconazole administration is recommended.

The frequency of phototoxicity reactions is higher in the paediatric population. As an evolution towards SCC has been reported, stringent measures for the photoprotection are warranted in this population of patients. In children experiencing photoaging injuries such as lentigines or ephelides, sun avoidance and dermatologic follow-up are recommended even after treatment discontinuation.

Prophylaxis
In case of treatment-related adverse events (hepatotoxicity, severe skin reactions including phototoxicity and SCC, severe or prolonged visual disorders and periostitis), discontinuation of voriconazole and use of alternative antifungal agents must be considered.

Phenytoin (CYP2C9 substrate and potent CYP450 inducer)
Careful monitoring of phenytoin levels is recommended when phenytoin is coadministered with voriconazole. Concomitant use of voriconazole and phenytoin should be avoided unless the benefit outweighs the risk (see section 4.5).

Efavirenz (CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate)
When voriconazole is coadministered with efavirenz the dose of voriconazole should be increased to 400 mg every 12 hours and the dose of efavirenz should be decreased to 300 mg every 24 hours (see sections 4.2, 4.3 and 4.5).

Rifabutin (Potent CYP450 inducer)
Careful monitoring of full blood counts and adverse reactions to rifabutin (e.g., uveitis) is recommended when rifabutin is coadministered with voriconazole. Concomitant use of voriconazole and rifabutin should be avoided unless the benefit outweighs the risk (see section 4.5).

Ritonavir (potent CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate)
Coadministration of voriconazole and low-dose ritonavir (100 mg twice daily) should be avoided unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole (see sections 4.3 and 4.5).

Everolimus (CYP3A4 substrate, P-gp substrate)
Coadministration of voriconazole with everolimus is not recommended because voriconazole is expected to significantly increase everolimus concentrations. Currently there are insufficient data to allow dosing recommendations in this situation (see section 4.5).

Methadone (CYP3A4 substrate)
Frequent monitoring for adverse reactions and toxicity related to methadone, including QTc prolongation, is recommended when coadministered with voriconazole since methadone levels increased following coadministration of voriconazole. Dose reduction of methadone may be needed (see section 4.5).

Short-acting opiates (CYP3A4 substrate)
Reduction in the dose of alfentanil, fentanyl and other short-acting opiates similar in structure to alfentanil and metabolised by CYP3A4 (e.g., sufentanil) should be considered when coadministered with voriconazole (see section 4.5). As the half-life of alfentanil is prolonged in a 4-fold manner when alfentanil is coadministered with voriconazole, and in an independent published study concomitant use of voriconazole with fentanyl resulted in an increase in the mean $AUC_{0-\infty}$ of fentanyl, frequent monitoring for opiate-associated adverse reactions (including a longer respiratory monitoring period) may be necessary**.**

Long-acting opiates (CYP3A4 substrate)
Reduction in the dose of oxycodone and other long-acting opiates metabolized by CYP3A4 (e.g., hydrocodone) should be considered when coadministered with voriconazole. Frequent monitoring for opiate-associated adverse reactions may be necessary (see section 4.5).

Fluconazole (CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor)
Coadministration of oral voriconazole and oral fluconazole resulted in a significant increase in C_{max} and AUC_{τ} of voriconazole in healthy subjects. The reduced dose and/or frequency of voriconazole and fluconazole that would eliminate this effect have not been established. Monitoring for voriconazole-associated adverse reactions is recommended if voriconazole is used sequentially after fluconazole (see section 4.5).

Sodium content
Each vial of VFEND contains 217.6 mg of sodium. This should be taken into consideration for patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Voriconazole is metabolised by, and inhibits the activity of, cytochrome P450 isoenzymes, CYP2C19, CYP2C9, and CYP3A4. Inhibitors or inducers of these isoenzymes may increase or decrease voriconazole plasma concentrations, respectively, and there is potential for voriconazole to increase the plasma concentrations of substances metabolised by these CYP450 isoenzymes.
Unless otherwise specified, drug interaction studies have been performed in healthy adult male subjects using multiple dosing to steady state with oral voriconazole at 200 mg twice daily (BID). These results are relevant to other populations and routes of administration.

Voriconazole should be administered with caution in patients with concomitant medication that is known to prolong QTc interval. When there is also a potential for voriconazole to increase the plasma concentrations of substances metabolised by CYP3A4 isoenzymes (certain antihistamines, quinidine, cisapride, pimozide), coadministration is contraindicated (see below and section 4.3).

Interaction table
Interactions between voriconazole and other medicinal products are listed in the table below (once daily as "QD", twice daily as "BID", three times daily as "TID" and not determined as "ND"). The direction of the arrow for each pharmacokinetic parameter is based on the 90% confidence interval of the geometric mean ratio being within (↔), below (↓) or above (↑) the 80-125% range. The asterisk (*) indicates a two-way interaction. AUC_{τ}, AUC_{t} and $AUC_{0-\infty}$ represent area under the curve over a dosing interval, from time zero to the time with detectable measurement and from time zero to infinity, respectively.

The interactions in the table are presented in the following order: contraindications, those requiring dose adjustment and careful clinical and/or biological monitoring, and finally those that have no significant pharmacokinetic interaction but may be of clinical interest in this therapeutic field.

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Astemizole, cisapride, pimozide, quinidine and terfenadine *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied, increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to QTc prolongation and rare occurrences of torsades de pointes.	**Contraindicated** (see section 4.3)
Carbamazepine and long-acting barbiturates (e.g., phenobarbital, mephobarbital) *[potent CYP450 inducers]*	Although not studied, carbamazepine and long-acting barbiturates are likely to significantly decrease plasma voriconazole concentrations.	**Contraindicated** (see section 4.3)

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Efavirenz (a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) *[CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate]* Efavirenz 400 mg QD, coadministered with voriconazole 200 mg BID*	Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUCτ ↑ 44% Voriconazole C_{max} ↓ 61% Voriconazole AUCτ ↓ 77%	Use of standard doses of voriconazole with efavirenz doses of 400 mg QD or higher is **contraindicated** (see section 4.3). Voriconazole may be coadministered with efavirenz if the voriconazole maintenance dose is increased to 400 mg BID and the efavirenz dose is decreased to 300 mg QD. When voriconazole treatment is stopped, the initial dose of efavirenz should be restored (see section 4.2 and 4.4).
Efavirenz 300 mg QD, coadministered with voriconazole 400 mg BID*	Compared to efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 23% Voriconazole AUCτ ↓ 7%	
Ergot alkaloids (e.g., ergotamine and dihydroergotamine) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of ergot alkaloids and lead to ergotism.	**Contraindicated** (see section 4.3)
Rifabutin *[potent CYP450 inducer]* 300 mg QD	Voriconazole C_{max} ↓ 69% Voriconazole AUCτ ↓ 78%	Concomitant use of voriconazole and rifabutin should be avoided unless the benefit outweighs the risk. The maintenance dose of voriconazole may be increased to 5 mg/kg intravenously BID or from 200 mg to 350 mg orally BID (100 mg to 200 mg orally BID in patients less than 40 kg) (see section 4.2). Careful monitoring of full blood counts and adverse reactions to rifabutin (e.g., uveitis) is recommended when rifabutin is coadministered with voriconazole.
300 mg QD (coadministered with voriconazole 350 mg BID)*	Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↓ 4% Voriconazole AUCτ ↓ 32%	
300 mg QD (coadministered with voriconazole 400 mg BID)*	Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUCτ ↑ 331% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 104% Voriconazole AUCτ ↑ 87%	
Rifampicin (600 mg QD) *[potent CYP450 inducer]*	Voriconazole C_{max} ↓ 93% Voriconazole AUCτ ↓ 96%	**Contraindicated** (see section 4.3)

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Ritonavir (protease inhibitor) *[potent CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate]* High dose (400 mg BID) Low dose (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} and AUCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66% Voriconazole AUCτ ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUCτ ↓13% Voriconazole C_{max} ↓ 24% Voriconazole AUCτ ↓ 39%	Coadministration of voriconazole and high doses of ritonavir (400 mg and above BID) is **contraindicated** (see section 4.3). Coadministration of voriconazole and low-dose ritonavir (100 mg BID) should be avoided unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole.
St. John's Wort *[CYP450 inducer; P-gp inducer]* 300 mg TID (coadministered with voriconazole 400 mg single dose)	In an independent published study, Voriconazole $AUC_{□□∞}$ ↓ 59%	**Contraindicated** (see section 4.3)
Everolimus *[CYP3A4 substrate, P-gp substrate]*	Although not studied, voriconazole is likely to significantly increase the plasma concentrations of everolimus.	Coadministration of voriconazole with everolimus is not recommended because voriconazole is expected to significantly increase everolimus concentrations (see section 4.4).
Fluconazole (200 mg QD) *[CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor]*	Voriconazole C_{max} ↑ 57% Voriconazole AUCτ ↑ 79% Fluconazole C_{max} ND Fluconazole AUCτ ND	The reduced dose and/or frequency of voriconazole and fluconazole that would eliminate this effect have not been established. Monitoring for voriconazole-associated adverse reactions is recommended if voriconazole is used sequentially after fluconazole.

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Phenytoin *[CYP2C9 substrate and potent CYP450 inducer]* 300 mg QD	Voriconazole C_{max} ↓ 49% Voriconazole AUCτ ↓ 69%	Concomitant use of voriconazole and phenytoin should be avoided unless the benefit outweighs the risk. Careful monitoring of phenytoin plasma levels is recommended.
300 mg QD (coadministered with voriconazole 400 mg BID)*	Phenytoin C_{max} ↑ 67% Phenytoin AUCτ ↑ 81% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 34% Voriconazole AUCτ ↑ 39%	Phenytoin may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased to 5 mg/kg IV BID or from 200 mg to 400 mg oral BID (100 mg to 200 mg oral BID in patients less than 40 kg) (see section 4.2).
Anticoagulants Warfarin (30 mg single dose, co- administered with 300 mg BID voriconazole) *[CYP2C9 substrate]*	Maximum increase in prothrombin time was approximately 2-fold.	Close monitoring of prothrombin time or other suitable anticoagulation tests is recommended, and the dose of anticoagulants should be adjusted accordingly.
Other oral coumarins (e.g., phenprocoumon, acenocoumarol) *[CYP2C9 and CYP3A4 substrates]*	Although not studied, voriconazole may increase the plasma concentrations of coumarins that may cause an increase in prothrombin time.	
Benzodiazepines (e.g., midazolam, triazolam, alprazolam) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied clinically, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of benzodiazepines that are metabolised by CYP3A4 and lead to a prolonged sedative effect.	Dose reduction of benzodiazepines should be considered.

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Immunosuppressants *[CYP3A4 substrates]* Sirolimus (2 mg single dose)	In an independent published study, Sirolimus C_{max} ↑ 6.6-fold Sirolimus $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 11-fold	Coadministration of voriconazole and sirolimus is **contraindicated** (see section 4.3).
Ciclosporin (in stable renal transplant recipients receiving chronic ciclosporin therapy)	Ciclosporin C_{max} ↑ 13% Ciclosporin AUCτ ↑ 70%	When initiating voriconazole in patients already on ciclosporin it is recommended that the ciclosporin dose be halved and ciclosporin level carefully monitored. Increased ciclosporin levels have been associated with nephrotoxicity. When voriconazole is discontinued, ciclosporin levels must be carefully monitored and the dose increased as necessary.
Tacrolimus (0.1 mg/kg single dose)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_t ↑ 221%	When initiating voriconazole in patients already on tacrolimus, it is recommended that the tacrolimus dose be reduced to a third of the original dose and tacrolimus level carefully monitored. Increased tacrolimus levels have been associated with nephrotoxicity. When voriconazole is discontinued, tacrolimus levels must be carefully monitored and the dose increased as necessary.
Long-Acting Opiates *[CYP3A4 substrates]* Oxycodone (10 mg single dose)	In an independent published study, Oxycodone C_{max} ↑ 1.7-fold Oxycodone $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 3.6-fold	Dose reduction in oxycodone and other long-acting opiates metabolized by CYP3A4 (e.g., hydrocodone) should be considered. Frequent monitoring for opiate-associated adverse reactions may be necessary.
Methadone (32-100 mg QD) *[CYP3A4 substrate]*	R-methadone (active) C_{max} ↑ 31% R-methadone (active) AUCτ ↑ 47% S-methadone C_{max} ↑ 65% S-methadone AUCτ ↑ 103%	Frequent monitoring for adverse reactions and toxicity related to methadone, including QTc prolongation, is recommended. Dose reduction of methadone may be needed.

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) *[CYP2C9 substrates]* Ibuprofen (400 mg single dose) Diclofenac (50 mg single dose)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 78%	Frequent monitoring for adverse reactions and toxicity related to NSAIDs is recommended. Dose reduction of NSAIDs may be needed.
Omeprazole (40 mg QD)* *[CYP2C19 inhibitor; CYP2C19 and CYP3A4 substrate]*	Omeprazole C_{max} ↑ 116% Omeprazole AUCτ ↑ 280% Voriconazole C_{max} ↑ 15% Voriconazole AUCτ ↑ 41% Other proton pump inhibitors that are CYP2C19 substrates may also be inhibited by voriconazole and may result in increased plasma concentrations of these medicinal products.	No dose adjustment of voriconazole is recommended. When initiating voriconazole in patients already receiving omeprazole doses of 40 mg or above, it is recommended that the omeprazole dose be halved.
Oral Contraceptives* *[CYP3A4 substrate; CYP2C19 inhibitor]* Norethisterone/ethinylestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUCτ ↑ 61% Norethisterone C_{max} ↑ 15% Norethisterone AUCτ ↑ 53% Voriconazole C_{max} ↑ 14% Voriconazole AUCτ ↑ 46%	Monitoring for adverse reactions related to oral contraceptives, in addition to those for voriconazole, is recommended.
Short-acting Opiates *[CYP3A4 substrates]* Alfentanil (20 µg/kg single dose, with concomitant naloxone) Fentanyl (5 µg/kg single dose)	In an independent published study, Alfentanil $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 6-fold In an independent published study, Fentanyl $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 1.34-fold	Dose reduction of alfentanil, fentanyl and other short-acting opiates similar in structure to alfentanil and metabolised by CYP3A4 (e.g., sufentanil) should be considered. Extended and frequent monitoring for respiratory depression and other opiate-associated adverse reactions is recommended.
Statins (e.g., lovastatin) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied clinically, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of statins that are metabolised by CYP3A4 and could lead to rhabdomyolysis.	Dose reduction of statins should be considered.
Sulphonylureas (e.g., tolbutamide, glipizide, glyburide) *[CYP2C9 substrates]*	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of sulphonylureas and cause hypoglycaemia.	Careful monitoring of blood glucose is recommended. Dose reduction of sulfonylureas should be considered.
Vinca Alkaloids (e.g., vincristine and vinblastine) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of vinca alkaloids and lead to neurotoxicity.	Dose reduction of vinca alkaloids should be considered.

Medicinal product *[Mechanism of interaction]*	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Other HIV Protease Inhibitors (e.g., saquinavir, amprenavir and nelfinavir)* *[CYP3A4 substrates and inhibitors]*	Not studied clinically. *In vitro* studies show that voriconazole may inhibit the metabolism of HIV protease inhibitors and the metabolism of voriconazole may also be inhibited by HIV protease inhibitors.	Careful monitoring for any occurrence of drug toxicity and/or lack of efficacy, and dose adjustment may be needed.
Other Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) (e.g., delavirdine, nevirapine)* *[CYP3A4 substrates, inhibitors or CYP450 inducers]*	Not studied clinically. *In vitro* studies show that the metabolism of voriconazole may be inhibited by NNRTIs and voriconazole may inhibit the metabolism of NNRTIs. The findings of the effect of efavirenz on voriconazole suggest that the metabolism of voriconazole may be induced by an NNRTI.	Careful monitoring for any occurrence of drug toxicity and/or lack of efficacy, and dose adjustment may be needed.
Cimetidine (400 mg BID) *[non-specific CYP450 inhibitor and increases gastric pH]*	Voriconazole C_{max} ↑ 18% Voriconazole AUCτ ↑ 23%	No dose adjustment
Digoxin (0.25 mg QD) *[P-gp substrate]*	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUCτ ↔	No dose adjustment
Indinavir (800 mg TID) *[CYP3A4 inhibitor and substrate]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole AUCτ ↔	No dose adjustment
Macrolide antibiotics Erythromycin (1 g BID) *[CYP3A4 inhibitor]* Azithromycin (500 mg QD)	 Voriconazole C_{max} and AUCτ ↔ Voriconazole C_{max} and AUCτ ↔ The effect of voriconazole on either erythromycin or azithromycin is unknown.	No dose adjustment
Mycophenolic acid (1 g single dose) *[UDP-glucuronyl transferase substrate]*	Mycophenolic acid C_{max} ↔ Mycophenolic acid AUC_t ↔	No dose adjustment
Prednisolone (60 mg single dose) *[CYP3A4 substrate]*	Prednisolone C_{max} ↑ 11% Prednisolone $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 34%	No dose adjustment
Ranitidine (150 mg BID) *[increases gastric pH]*	Voriconazole C_{max} and AUCτ ↔	No dose adjustment

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data on the use of VFEND in pregnant women available.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

VFEND must not be used during pregnancy unless the benefit to the mother clearly outweighs the

potential risk to the foetus.

Women of child-bearing potential
Women of child-bearing potential must always use effective contraception during treatment.

Breast-feeding
The excretion of voriconazole into breast milk has not been investigated. Breast-feeding must be stopped on initiation of treatment with VFEND.

Fertility
In an animal study, no impairment of fertility was demonstrated in male and female rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

VFEND has moderate influence on the ability to drive and use machines. It may cause transient and reversible changes to vision, including blurring, altered/enhanced visual perception and/or photophobia. Patients must avoid potentially hazardous tasks, such as driving or operating machinery while experiencing these symptoms.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile
The safety profile of voriconazole is based on an integrated safety database of more than 2,000 subjects (including 1,655 patients in therapeutic trials and 279 in prophylaxis trials). This represents a heterogeneous population, containing patients with haematological malignancy, HIV-infected patients with oesophageal candidiasis and refractory fungal infections, non-neutropenic patients with candidaemia or aspergillosis and healthy volunteers. Seven hundred and five (705) patients had a duration of voriconazole therapy of greater than 12 weeks, with 164 patients receiving voriconazole for over 6 months.

The most commonly reported adverse reactions were visual disturbances, pyrexia, rash, vomiting, nausea, diarrhoea, headache, peripheral oedema, liver function test abnormal, respiratory distress and abdominal pain.

The severity of the adverse reactions was generally mild to moderate. No clinically significant differences were seen when the safety data were analysed by age, race, or gender.

Tabulated list of adverse reactions
In the table below, since the majority of the studies were of an open nature, all causality adverse reactions, by system organ class and frequency, are listed.

Frequency categories are expressed as: Very common (≥1/10); Common (≥1/100 to <1/10); Uncommon (≥1/1,000 to <1/100); Rare (≥1/10,000 to <1/1,000); Very rare (<1/10,000); Not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Undesirable effects reported in subjects receiving voriconazole:

System Organ Class	**Adverse drug reactions**
Infections and Infestation	
Common	Gastroenteritis, sinusitis, gingivitis
Uncommon	Pseudomembranous colitis, lymphangitis, peritonitis
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (including cysts and polyps)	
Not known	Squamous cell carcinoma*
Blood and lymphatic system disorders	

Common	Agranulocytosis, pancytopenia, thrombocytopenia, anaemia
Uncommon	Disseminated intravascular coagulation, bone marrow failure, leukopenia, lymphadenopathy, eosinophilia
Immune system disorders	
Common	Hypersensitivity
Uncommon	Anaphylactoid reaction
Endocrine disorders	
Uncommon	Adrenal insufficiency, hypothyroidism
Rare	Hyperthyroidism
Metabolism and nutrition disorders	
Very common	Oedema peripheral
Common	Hypoglycaemia, hypokalaemia, hyponatraemia
Psychiatric disorders	
Common	Depression, hallucination, anxiety, insomnia, agitation, confusional state
Nervous system disorders	
Very common	Headache
Common	Convulsion, tremor, paraesthesia, hypertonia, somnolence, syncope, dizziness
Uncommon	Brain oedema, encephalopathy, extrapyramidal disorder, neuropathy peripheral, ataxia, hypoaesthesia, dysgeusia, nystagmus
Rare	Hepatic encephalopathy, Guillain-Barre syndrome
Eye disorders	
Very common	Visual impairment (including blurred vision [see section 4.4], chromotopsia and photophobia)
Common	Retinal haemorrhage
Uncommon	Oculogyric crisis, Optic nerve disorder (including optic neuritis, see section 4.4), Papilloedema (see section 4.4), scleritis, blepharitis , diplopia
Rare	Optic atrophy, corneal opacity
Ear and labyrinth disorders	
Uncommon	Hypoacusis, vertigo, tinnitus
Cardiac disorders	
Common	Arrhythmia supraventricular, tachycardia, bradycardia
Uncommon	Ventricular fibrillation, ventricular extrasystoles, supraventricular tachycardia, ventricular tachycardia
Rare	Torsades de pointes, atrioventricular block complete, bundle branch block, nodal rhythm
Vascular disorders	
Common	Hypotension, phlebitis
Uncommon	Thrombophlebitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Very common	Respiratory distress

Common	Acute respiratory distress syndrome, pulmonary oedema
Gastrointestinal disorders	
Very common	Abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhoea
Common	Dyspepsia, constipation, cheilitis
Uncommon	Pancreatitis, duodenitis, glossitis, swollen tongue
Hepato-biliary disorders	
Very common	Liver function test abnormal (including AST, ALT, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase [GGT], lactate dehydrogenase [LDH], bilirubin)
Common	Jaundice, jaundice cholestatic, hepatitis
Uncommon	Hepatic failure, hepatomegaly, cholecystitis, cholelithiasis
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	Rash
Common	Dermatitis exfoliative, rash maculo-papular, pruritus, alopecia, erythema
Uncommon	Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, Erythema multiforme, angioedema, psoriasis, urticaria, dermatitis allergic, phototoxicity, rash macular, rash papular, purpura, eczema
Rare	Pseudoporphyria, fixed drug eruption
Not known	Cutaneous lupus erythematosis*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Common	Back pain
Uncommon	Arthritis
Not known	Periostitis*
Renal and urinary disorders	
Common	Renal failure acute, haematuria
Uncommon	Renal tubular necrosis, proteinuria, nephritis
General disorders and administration site conditions	
Very common	Pyrexia
Common	Chest pain, face oedema, asthenia, influenza like illness, chills
Uncommon	Injection site reaction
Investigations	
Common	Blood creatinine increased
Uncommon	Electrocardiogram QTc prolonged, blood urea increased, blood cholesterol increased

*Undesirable events identified during post-approval use

Description of selected adverse reactions

Visual disturbances
In clinical trials, visual impairments with voriconazole were very common. In therapeutic studies, voriconazole treatment-related visual disturbances were very common. In these studies, short-term as well as long-term treatment, approximately 21% of subjects experienced altered/enhanced visual perception, blurred vision, colour vision change or photophobia. These visual disturbances were transient and fully reversible, with the majority spontaneously resolving within 60 minutes and no clinically significant long-term visual effects were observed. There was evidence of attenuation with repeated doses of voriconazole. The visual

disturbances were generally mild, rarely resulted in discontinuation and were not associated with long-term sequelae. Visual disturbances may be associated with higher plasma concentrations and/or doses.

The mechanism of action is unknown, although the site of action is most likely to be within the retina. In a study in healthy volunteers investigating the impact of voriconazole on retinal function, voriconazole caused a decrease in the electroretinogram (ERG) waveform amplitude. The ERG measures electrical currents in the retina. The ERG changes did not progress over 29 days of treatment and were fully reversible on withdrawal of voriconazole.

There have been post-marketing reports of prolonged visual adverse events (see section 4.4).

Dermatological reactions
Dermatological reactions were common in patients treated with voriconazole in clinical trials, but these patients had serious underlying diseases and were receiving multiple concomitant medicinal products. The majority of rashes were of mild to moderate severity. Patients have rarely developed serious cutaneous reactions, including Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme during treatment with VFEND.

If a patient develops a rash they should be monitored closely and VFEND discontinued if lesions progress. Photosensitivity reactions have been reported, especially during long-term therapy (see section 4.4).

There have been reports of squamous cell carcinoma of the skin in patients treated with VFEND for long periods of time; the mechanism has not been established (see section 4.4).

Liver function tests
The overall incidence of clinically significant transaminase abnormalities in the voriconazole clinical programme was 13.5 % (258/1918) of subjects treated with voriconazole. Liver function test abnormalities may be associated with higher plasma concentrations and/or doses. The majority of abnormal liver function tests either resolved during treatment without dose adjustment or following dose adjustment, including discontinuation of therapy. Voriconazole has been infrequently associated with cases of serious hepatic toxicity in patients with other serious underlying conditions. This includes cases of jaundice, and rare cases of hepatitis and hepatic failure leading to death (see section 4.4).

Prophylaxis
In an open-label, comparative, multicenter study comparing voriconazole and itraconazole as primary prophylaxis in adult and adolescent allogeneic HSCT recipients without prior proven or probable IFI, permanent discontinuation of voriconazole due to AEs was reported in 39.3% of subjects versus 39.6% of subjects in the itraconazole arm. Treatment-emergent hepatic AEs resulted in permanent discontinuation of study medication for 50 subjects (21.4%) treated with voriconazole and for 18 subjects (7.1%) treated with itraconazole.

Infusion-related reactions
During infusion of the intravenous formulation of voriconazole in healthy subjects, anaphylactoid-type reactions, including flushing, fever, sweating, tachycardia, chest tightness, dyspnoea, faintness, nausea, pruritus and rash have occurred. Symptoms appeared immediately upon initiating the infusion (see section 4.4).

Paediatric population
The safety of voriconazole was investigated in 285 paediatric patients aged 2 to <12 years who were treated with voriconazole in pharmacokinetic studies (127 paediatric patients) and in compassionate use programmes (158 paediatric patients). The adverse reaction profile of these 285 paediatric patients was similar to that in adults. Post-marketing data suggest there might be a higher occurrence of skin reactions (especially erythema) in the paediatric population compared to adults. In the 22 patients less than 2 years old who received voriconazole in a compassionate use programme, the following adverse reactions (for which a relationship to voriconazole could not be excluded) were reported: photosensitivity reaction (1), arrhythmia (1), pancreatitis (1), blood bilirubin increased (1), hepatic enzymes increased (1), rash (1) and papilloedema (1). There have been post-marketing reports of pancreatitis in paediatric patients.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In clinical trials there were 3 cases of accidental overdose. All occurred in paediatric patients, who received up to five times the recommended intravenous dose of voriconazole. A single adverse reaction of photophobia of 10 minutes duration was reported.

There is no known antidote to voriconazole.

Voriconazole is haemodialysed with a clearance of 121 ml/min. The intravenous vehicle, SBECD, is haemodialysed with a clearance of 55 ml/min. In an overdose, haemodialysis may assist in the removal of voriconazole and SBECD from the body.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antimycotics for systemic use, triazole derivatives, ATC code: J02A C03

Mode of Action
Voriconazole is a triazole antifungal agent. The primary mode of action of voriconazole is the inhibition of fungal cytochrome P450-mediated 14 alpha-lanosterol demethylation, an essential step in fungal ergosterol biosynthesis. The accumulation of 14 alpha-methyl sterols correlates with the subsequent loss of ergosterol in the fungal cell membrane and may be responsible for the antifungal activity of voriconazole. Voriconazole has been shown to be more selective for fungal cytochrome P-450 enzymes than for various mammalian cytochrome P-450 enzyme systems.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic Relationship
In 10 therapeutic studies, the median for the average and maximum plasma concentrations in individual subjects across the studies was 2425 ng/ml (inter-quartile range 1193 to 4380 ng/ml) and 3742 ng/ml (inter-quartile range 2027 to 6302 ng/ml), respectively. A positive association between mean, maximum or minimum plasma voriconazole concentration and efficacy in therapeutic studies was not found and this relationship has not been explored in prophylaxis studies.

Pharmacokinetic-Pharmacodynamic analyses of clinical trial data identified positive associations between plasma voriconazole concentrations and both liver function test abnormalities and visual disturbances. Dose adjustments in prophylaxis studies have not been explored.

Clinical efficacy and safety
In vitro, voriconazole displays broad-spectrum antifungal activity with antifungal potency against *Candida* species (including fluconazole-resistant *C. krusei* and resistant strains of *C. glabrata* and *C. albicans*) and fungicidal activity against all *Aspergillus* species tested. In addition voriconazole shows *in vitro* fungicidal activity against emerging fungal pathogens, including those such as *Scedosporium* or *Fusarium* which have limited susceptibility to existing antifungal agents.

Clinical efficacy defined as partial or complete response, has been demonstrated for *Aspergillus* spp. including *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans; Candida* spp., including *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis and C. tropicalis;* and limited numbers of *C. dubliniensis, C. inconspicua,* and *C. guilliermondii, Scedosporium* spp., including *S. apiospermum, S. prolificans;* and *Fusarium* spp.

Other treated fungal infections (often with either partial or complete response) included isolated cases of

Alternaria spp., *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium* spp*., Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium spp. including P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis and Trichosporon* spp. including *T. beigelii* infections.

In vitro activity against clinical isolates has been observed for *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp*., Cladophialophora* spp*.,* and *Histoplasma capsulatum,* with most strains being inhibited by concentrations of voriconazole in the range 0.05 to 2 µg/ml.

In vitro activity against the following pathogens has been shown, but the clinical significance is unknown: *Curvularia* spp. and *Sporothrix* spp.

Breakpoints

Specimens for fungal culture and other relevant laboratory studies (serology, histopathology) should be obtained prior to therapy to isolate and identify causative organisms. Therapy may be instituted before the results of the cultures and other laboratory studies are known; however, once these results become available, anti-infective therapy should be adjusted accordingly.

The species most frequently involved in causing human infections include *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* and *C. krusei*, all of which usually exhibit minimal inhibitory concentration (MICs) of less than 1 mg/L for voriconazole.

However, the *in vitro* activity of voriconazole against *Candida* species is not uniform. Specifically, for *C. glabrata,* the MICs of voriconazole for fluconazole-resistant isolates are proportionally higher than are those of fluconazole-susceptible isolates. Therefore, every attempt should be made to identify *Candida* to species level. If antifungal susceptibility testing is available, the MIC results may be interpreted using breakpoint criteria established by European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

EUCAST Breakpoints

Candida species	**MIC breakpoint (mg/L)**	
	≤S (Susceptible)	**>R (Resistant)**
Candida albicans[1]	0.125	0.125
Candida tropicalis[1]	0.125	0.125
Candida parapsilosis[1]	0.125	0.125
Candida glabrata[2]	Insufficient evidence	
Candida krusei[3]	Insufficient evidence	
Other Candida spp.[4]	Insufficient evidence	

[1] Strains with MIC values above the Susceptible (S) breakpoint are rare, or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory.
[2] In clinical studies, response to voriconazole in patients with *C. glabrata* infections was 21% lower compared to *C. albicans, C. parapsilosis and C. tropicalis* . However, this reduced response was not correlated with elevated MICs.
[3] In clinical studies, response to voriconazole in *C. krusei* infections was similar to *C. albicans, C. parapsilosis and C. tropicalis.* However, as there were only 9 cases available for EUCAST analysis, there is currently insufficient evidence to set clinical breakpoints for *C. krusei*.
[4] EUCAST has not determined non-species related breakpoints for voriconazole.

Clinical experience

Successful outcome in this section is defined as complete or partial response.

Aspergillus infections – efficacy in aspergillosis patients with poor prognosis

Voriconazole has *in vitro* fungicidal activity against *Aspergillus* spp. The efficacy and survival benefit of voriconazole versus conventional amphotericin B in the primary treatment of acute invasive aspergillosis was demonstrated in an open, randomised, multicentre study in 277 immunocompromised patients treated for 12 weeks. Voriconazole was administered intravenously with a loading dose of 6 mg/kg every 12 hours for the first 24 hours followed by a maintenance dose of 4 mg/kg every 12 hours for a minimum of 7 days. Therapy could then be switched to the oral formulation at a dose of 200 mg every 12 hours. Median duration of IV voriconazole therapy was 10 days (range 2-85 days). After IV voriconazole therapy, the median duration of oral voriconazole therapy was 76 days (range 2-232 days).

A satisfactory global response (complete or partial resolution of all attributable symptoms, signs, radiographic/bronchoscopic abnormalities present at baseline) was seen in 53% of voriconazole-treated patients compared to 31% of patients treated with comparator. The 84-day survival rate for voriconazole was statistically significantly higher than that for the comparator and a clinically and statistically significant benefit was shown in favour of voriconazole for both time to death and time to discontinuation due to toxicity.

This study confirmed findings from an earlier, prospectively designed study where there was a positive outcome in subjects with risk factors for a poor prognosis, including graft versus host disease, and, in particular, cerebral infections (normally associated with almost 100% mortality).

The studies included cerebral, sinus, pulmonary and disseminated aspergillosis in patients with bone marrow and solid organ transplants, haematological malignancies, cancer and AIDS.

Candidaemia in non-neutropenic patients

The efficacy of voriconazole compared to the regimen of amphotericin B followed by fluconazole in the primary treatment of candidaemia was demonstrated in an open, comparative study. Three hundred and seventy non-neutropenic patients (above 12 years of age) with documented candidaemia were included in the study, of whom 248 were treated with voriconazole. Nine subjects in the voriconazole group and 5 in the amphotericin B followed by fluconazole group also had mycologically proven infection in deep tissue. Patients with renal failure were excluded from this study. The median treatment duration was 15 days in both treatment arms. In the primary analysis, successful response as assessed by a Data Review Committee (DRC) blinded to study medicinal product was defined as resolution/improvement in all clinical signs and symptoms of infection with eradication of *Candida* from blood and infected deep tissue sites 12 weeks after the end of therapy (EOT). Patients who did not have an assessment 12 weeks after EOT were counted as failures. In this analysis a successful response was seen in 41% of patients in both treatment arms.

In a secondary analysis, which utilised DRC assessments at the latest evaluable time point (EOT, or 2, 6, or 12 weeks after EOT) voriconazole and the regimen of amphotericin B followed by fluconazole had successful response rates of 65% and 71%, respectively.

The Investigator's assessment of successful outcome at each of these time points is shown in the following table.

Timepoint	***Voriconazole*** **(N=248)**	***Amphotericin B → fluconazole*** **(N=122)**
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 weeks after EOT	125 (50%)	62 (51%)
6 weeks after EOT	104 (42%)	55 (45%)
12 weeks after EOT	104 (42%)	51 (42%)

Serious refractory *Candida* infections

The study comprised 55 patients with serious refractory systemic *Candida* infections (including candidaemia, disseminated and other invasive candidiasis) where prior antifungal treatment, particularly with fluconazole, had been ineffective. Successful response was seen in 24 patients (15 complete, 9 partial responses). In fluconazole-resistant non-*albicans* species, a successful outcome was seen in 3/3 *C. krusei* (complete responses) and 6/8 *C. glabrata* (5 complete, 1 partial response) infections. The clinical efficacy data were supported by limited susceptibility data.

Scedosporium and *Fusarium* infections
Voriconazole was shown to be effective against the following rare fungal pathogens:

Scedosporium spp.: Successful response to voriconazole therapy was seen in 16 (6 complete, 10 partial responses) of 28 patients with *S. apiospermum* and in 2 (both partial responses) of 7 patients with *S. prolificans* infection. In addition, a successful response was seen in 1 of 3 patients with infections caused by more than one organism including *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Seven (3 complete, 4 partial responses) of 17 patients were successfully treated with voriconazole. Of these 7 patients, 3 had eye, 1 had sinus, and 3 had disseminated infection. Four additional patients with fusariosis had an infection caused by several organisms; 2 of them had a successful outcome.

The majority of patients receiving voriconazole treatment of the above mentioned rare infections were intolerant of, or refractory to, prior antifungal therapy.

Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections – Efficacy in HSCT recipients without prior proven or probable IFI
Voriconazole was compared to itraconazole as primary prophylaxis in an open-label, comparative, multicenter study of adult and adolescent allogeneic HSCT recipients without prior proven or probable IFI. Success was defined as the ability to continue study drug prophylaxis for 100 days after HSCT (without stopping for >14 days) and survival with no proven or probable IFI for 180 days after HSCT. The modified intent-to-treat (MITT) group included 465 allogeneic HSCT recipients with 45% of patients having AML. From all patients 58% were subject to myeloablative conditions regimens. Prophylaxis with study drug was started immediately after HSCT: 224 received voriconazole and 241 received itraconazole. The median duration of study drug prophylaxis was 96 days for voriconazole and 68 days for itraconazole in the MITT group.

Success rates and other secondary endpoints are presented in the table below:

Study Endpoints	**Voriconazole N=224**	**Itraconazole N=241**	**Difference in proportions and the 95% confidence interval (CI)**	**P-Value**
Success at day 180*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
Success at day 100	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
Completed at least 100 days of study drug prophylaxis	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
Survived to day 180	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
Developed proven or probable IFI to day 180	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390
Developed proven or probable IFI to day 100	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589
Developed proven or probable IFI while on study drug	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

* Primary endpoint of the study
** Difference in proportions, 95% CI and p-values obtained after adjustment for randomization

The breakthrough IFI rate to Day 180 and the primary endpoint of the study, which is Success at Day 180, for patients with AML and myeloablative conditioning regimens respectively, is presented in the table below:

AML

Study endpoints	Voriconazole (N=98)	Itraconazole (N=109)	Difference in proportions and the 95% confidence interval (CI)
Breakthrough IFI – Day 180	1 (1.0%)	2 (1.8%)	-0.8% (-4.0%, 2.4%) **
Success at Day 180*	55 (56.1%)	45 (41.3%)	14.7% (1.7%, 27.7%)***

* Primary endpoint of study
** Using a margin of 5%, non inferiority is demonstrated
***Difference in proportions, 95% CI obtained after adjustment for randomization

Myeloablative conditioning regimens

Study endpoints	Voriconazole (N=125)	Itraconazole (N=143)	Difference in proportions and the 95% confidence interval (CI)
Breakthrough IFI – Day 180	2 (1.6%)	3 (2.1%)	-0.5% (-3.7%, 2.7%) **
Success at Day 180*	70 (56.0%)	53 (37.1%)	20.1% (8.5%, 31.7%)***

* Primary endpoint of study
** Using a margin of 5%, non inferiority is demonstrated
*** Difference in proportions, 95% CI obtained after adjustment for randomization

Secondary Prophylaxis of IFI – Efficacy in HSCT recipients with prior proven or probable IFI
Voriconazole was investigated as secondary prophylaxis in an open-label, non-comparative, multicenter study of adult allogeneic HSCT recipients with prior proven or probable IFI. The primary endpoint was the rate of occurrence of proven and probable IFI during the first year after HSCT. The MITT group included 40 patients with prior IFI, including 31 with aspergillosis, 5 with candidiasis, and 4 with other IFI. The median duration of study drug prophylaxis was 95.5 days in the MITT group.

Proven or probable IFIs developed in 7.5% (3/40) of patients during the first year after HSCT, including one candidemia, one scedosporiosis (both relapses of prior IFI), and one zygomycosis. The survival rate at Day 180 was 80.0% (32/40) and at 1 year was 70.0% (28/40).

Duration of treatment
In clinical trials, 705 patients received voriconazole therapy for greater than 12 weeks, with 164 patients receiving voriconazole for over 6 months.

Paediatric population
Sixty-one paediatric patients aged 9 months up to 15 years who had definite or probable invasive fungal infections were treated with voriconazole. This population included 34 patients 2 to <12 years old and 20 patients 12-15 years of age.

The majority (57/61) had failed previous antifungal therapies. Therapeutic studies included 5 patients aged 12-15 years, the remaining patients received voriconazole in the compassionate use programmes. Underlying diseases in these patients included haematological malignancies (27 patients) and chronic granulomatous disease (14 patients). The most commonly treated fungal infection was aspergillosis (43/61; 70%).

Clinical studies examining QTc interval
A placebo-controlled, randomized, single-dose, crossover study to evaluate the effect on the QTc interval of healthy volunteers was conducted with three oral doses of voriconazole and ketoconazole. The placebo-adjusted mean maximum increases in QTc from baseline after 800, 1200 and 1600 mg of voriconazole were 5.1, 4.8, and 8.2 msec, respectively and 7.0 msec for ketoconazole 800 mg. No subject in any group had an increase in QTc of ≥ 60 msec from baseline. No subject experienced an interval exceeding the potentially clinically-relevant threshold of 500 msec.

5.2 Pharmacokinetic properties

General pharmacokinetic characteristics
The pharmacokinetics of voriconazole have been characterised in healthy subjects, special populations and patients. During oral administration of 200 mg or 300 mg twice daily for 14 days in patients at risk of aspergillosis (mainly patients with malignant neoplasms of lymphatic or haematopoietic tissue), the observed pharmacokinetic characteristics of rapid and consistent absorption, accumulation and non-linear pharmacokinetics were in agreement with those observed in healthy subjects.

The pharmacokinetics of voriconazole are non-linear due to saturation of its metabolism. Greater than proportional increase in exposure is observed with increasing dose. It is estimated that, on average, increasing the oral dose from 200 mg twice daily to 300 mg twice daily leads to a 2.5-fold increase in exposure (AUCτ). The oral maintenance dose of 200 mg (or 100 mg for patients less than 40 kg) achieves a voriconazole exposure similar to 3 mg/kg IV. A 300 mg (or 150 mg for patients less than 40 kg) oral maintenance dose achieves an exposure similar to 4 mg/kg IV. When the recommended intravenous or oral loading dose regimens are administered, plasma concentrations close to steady state are achieved within the first 24 hours of dosing. Without the loading dose, accumulation occurs during twice daily multiple dosing with steady-state plasma voriconazole concentrations being achieved by Day 6 in the majority of subjects.

Absorption
Voriconazole is rapidly and almost completely absorbed following oral administration, with maximum plasma concentrations (C_{max}) achieved 1-2 hours after dosing. The absolute bioavailability of voriconazole after oral administration is estimated to be 96%. When multiple doses of voriconazole are administered with high fat meals, C_{max} and AUCτ are reduced by 34% and 24%, respectively. The absorption of voriconazole is not affected by changes in gastric pH.

Distribution
The volume of distribution at steady state for voriconazole is estimated to be 4.6 L/kg, suggesting extensive distribution into tissues. Plasma protein binding is estimated to be 58%.

Cerebrospinal fluid samples from eight patients in a compassionate programme showed detectable voriconazole concentrations in all patients.

Biotransformation
In vitro studies showed that voriconazole is metabolised by the hepatic cytochrome P450 isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 and CYP3A4.

The inter-individual variability of voriconazole pharmacokinetics is high.

In vivo studies indicated that CYP2C19 is significantly involved in the metabolism of voriconazole. This enzyme exhibits genetic polymorphism. For example, 15-20% of Asian populations may be expected to be poor metabolisers. For Caucasians and Blacks the prevalence of poor metabolisers is 3-5%. Studies conducted in Caucasian and Japanese healthy subjects have shown that poor metabolisers have, on average, 4-fold higher voriconazole exposure (AUCτ) than their homozygous extensive metaboliser counterparts. Subjects who are heterozygous extensive metabolisers have on average 2-fold higher voriconazole exposure than their homozygous extensive metaboliser counterparts.

The major metabolite of voriconazole is the N-oxide, which accounts for 72% of the circulating radiolabelled metabolites in plasma. This metabolite has minimal antifungal activity and does not contribute to the overall efficacy of voriconazole.

Elimination
Voriconazole is eliminated via hepatic metabolism with less than 2% of the dose excreted unchanged in the urine.

After administration of a radiolabelled dose of voriconazole, approximately 80% of the radioactivity is recovered in the urine after multiple intravenous dosing and 83% in the urine after multiple oral dosing. The

majority (>94%) of the total radioactivity is excreted in the first 96 hours after both oral and intravenous dosing.

The terminal half-life of voriconazole depends on dose and is approximately 6 hours at 200 mg (orally). Because of non-linear pharmacokinetics, the terminal half-life is not useful in the prediction of the accumulation or elimination of voriconazole.

Pharmacokinetics in special patient groups

Gender
In an oral multiple-dose study, C_{max} and AUCτ for healthy young females were 83% and 113% higher, respectively, than in healthy young males (18-45 years). In the same study, no significant differences in C_{max} and AUCτ were observed between healthy elderly males and healthy elderly females (≥65 years).

In the clinical programme, no dosage adjustment was made on the basis of gender. The safety profile and plasma concentrations observed in male and female patients were similar. Therefore, no dosage adjustment based on gender is necessary.

Elderly
In an oral multiple-dose study C_{max} and AUCτ in healthy elderly males (≥65 years) were 61% and 86% higher, respectively, than in healthy young males (18-45 years). No significant differences in C_{max} and AUCτ were observed between healthy elderly females (≥65 years) and healthy young females (18-45 years).

In the therapeutic studies no dosage adjustment was made on the basis of age. A relationship between plasma concentrations and age was observed. The safety profile of voriconazole in young and elderly patients was similar and, therefore, no dosage adjustment is necessary for the elderly (see section 4.2).

Paediatric population
The recommended doses in children and adolescent patients are based on a population pharmacokinetic analysis of data obtained from 112 immunocompromised paediatric patients aged 2 to <12 years and 26 immunocompromised adolescent patients aged 12 to <17 years. Multiple intravenous doses of 3, 4, 6, 7 and 8 mg/kg twice daily and multiple oral doses (using the powder for oral suspension) of 4 mg/kg, 6 mg/kg, and 200 mg twice daily were evaluated in 3 paediatric pharmacokinetic studies. Intravenous loading doses of 6 mg/kg IV twice daily on day 1 followed by 4 mg/kg intravenous dose twice daily and 300 mg oral tablets twice daily were evaluated in one adolescent pharmacokinetic study. Larger inter-subject variability was observed in paediatric patients compared to adults.

A comparison of the paediatric and adult population pharmacokinetic data indicated that the predicted total exposure (AUC_{τ}) in children following administration of a 9 mg/kg IV loading dose was comparable to that in adults following a 6 mg/kg IV loading dose. The predicted total exposures in children following IV maintenance doses of 4 and 8 mg/kg twice daily were comparable to those in adults following 3 and 4 mg/kg IV twice daily, respectively. The predicted total exposure in children following an oral maintenance dose of 9 mg/kg (maximum of 350 mg) twice daily was comparable to that in adults following 200 mg oral twice daily. An 8 mg/kg intravenous dose will provide voriconazole exposure approximately 2-fold higher than a 9 mg/kg oral dose.

The higher intravenous maintenance dose in paediatric patients relative to adults reflects the higher elimination capacity in paediatric patients due to a greater liver mass to body mass ratio. Oral bioavailability may, however, be limited in paediatric patients with malabsorption and very low body weight for their age. In that case, intravenous voriconazole administration is recommended.

Voriconazole exposures in the majority of adolescent patients were comparable to those in adults receiving the same dosing regimens. However, lower voriconazole exposure was observed in some young adolescents with low body weight compared to adults. It is likely that these subjects may metabolize voriconazole more similarly to children than to adolescents/adults. Based on the population pharmacokinetic analysis, 12- to 14-year-old adolescents weighing less than 50 kg should receive children's doses (see section 4.2).

Renal impairment

In patients with moderate to severe renal dysfunction (serum creatinine levels > 2.5 mg/dl), accumulation of the intravenous vehicle, SBECD, occurs (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic impairment
After an oral single-dose (200 mg), AUC was 233% higher in subjects with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh A and B) compared with subjects with normal hepatic function. Protein binding of voriconazole was not affected by impaired hepatic function.

In an oral multiple-dose study, AUCτ was similar in subjects with moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh B) given a maintenance dose of 100 mg twice daily and subjects with normal hepatic function given 200 mg twice daily. No pharmacokinetic data are available for patients with severe hepatic cirrhosis (Child-Pugh C) (see sections 4.2 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

Repeated-dose toxicity studies with voriconazole indicated the liver to be the target organ. Hepatotoxicity occurred at plasma exposures similar to those obtained at therapeutic doses in humans, in common with other antifungal agents. In rats, mice and dogs, voriconazole also induced minimal adrenal changes. Conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity or carcinogenic potential did not reveal a special hazard for humans.

In reproduction studies, voriconazole was shown to be teratogenic in rats and embryotoxic in rabbits at systemic exposures equal to those obtained in humans with therapeutic doses. In the pre- and post-natal development study in rats at exposures lower than those obtained in humans with therapeutic doses, voriconazole prolonged the duration of gestation and labour and produced dystocia with consequent maternal mortality and reduced perinatal survival of pups. The effects on parturition are probably mediated by species-specific mechanisms, involving reduction of oestradiol levels, and are consistent with those observed with other azole antifungal agents. Voriconazole administration induced no impairment of male or female fertility in rats at exposures similar to those obtained in humans at therapeutic doses.

Preclinical data on the intravenous vehicle SBECD indicated that the main effects were vacuolation of urinary tract epithelium and activation of macrophages in the liver and lungs in the repeated-dose toxicity studies. As GPMT (guinea pig maximisation test) result was positive, prescribers should be aware of the hypersensitivity potential of the intravenous formulation. Standard genotoxicity and reproduction studies with the excipient SBECD reveal no special hazard for humans. Carcinogenicity studies were not performed with SBECD. An impurity present in SBECD has been shown to be an alkylating mutagenic agent with evidence for carcinogenicity in rodents. This impurity should be considered a substance with carcinogenic potential in humans. In light of these data the duration of treatment with the intravenous formulation should be no longer than 6 months.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder for solution for infusion:
Sulphobutylether beta cyclodextrin sodium (SBECD)

Solvent for solution for infusion:
Sodium chloride 0.9% in Water for Injections

6.2 Incompatibilities

VFEND must not be infused into the same line or cannula concomitantly with other intravenous products. The bag should be checked to ensure that the infusion is complete. When the VFEND infusion is complete, the line may be used for administration of other intravenous products**.**

Blood products and short-term infusion of concentrated solutions of electrolytes: Electrolyte disturbances

such as hypokalaemia, hypomagnesaemia and hypocalcaemia should be corrected prior to initiation of voriconazole therapy (see sections 4.2 and 4.4). VFEND must not be administered simultaneously with any blood product or any short-term infusion of concentrated solutions of electrolytes, even if the two infusions are running in separate lines.

Total parenteral nutrition: Total parenteral nutrition (TPN) need *not* be discontinued when prescribed with VFEND, but does need to be infused through a separate line. If infused through a multiple-lumen catheter, TPN needs to be administered using a different port from the one used for VFEND. VFEND must not be diluted with 4.2% Sodium Bicarbonate Infusion. Compatibility with other concentrations is unknown.

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

3 years.

From a microbiological point of view, once reconstituted, the product must be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C to 8°C (in a refrigerator), unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C.

VFEND solvent for solution for infusion:

VFEND solvent for solution for infusion is a sterile, single use polypropylene infusion bag. Therefore, from a microbiological point of view, once solvent has been removed from the bag to reconstitute the VFEND powder for solution for infusion and then reintroduced into the bag, the product must be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C to 8°C, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

VFEND powder and solvent for solution for infusion is available in a box containing:

1 single use 30 ml clear Type I glass vial with rubber stopper and aluminium cap with plastic seal of VFEND 200 mg, powder for solution.

1 sterile, single use, foil overwrapped, polypropylene bag containing VFEND solvent for solution for infusion in one compartment (50 ml).

1 sterile, single use vial adapter.

1 sterile, single use syringe.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Use only items provided in the box with VFEND powder and solvent for solution for infusion in the preparation of the infusion.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Instructions for reconstitution and use:

- This medicinal product is for single use only and any unused solution should be discarded.
- To prepare the VFEND vial for reconstitution, remove the plastic cap from the vial and wipe the top with an antiseptic swab. Hold the vial adapter over the vial and press down firmly, until the vial locks into place. The spike in the vial adapter will penetrate the vial seal.
- Remove the bag of VFEND solvent for solution for infusion from the foil overwrap (do not use scissors or any other sharp tool). Snap open the blue port of the infusion bag.
- The VFEND powder is reconstituted by using the specially marked syringe provided to remove 19 ml of VFEND solvent for solution for infusion (Sodium Chloride (0.9%) from the blue port of the infusion bag.
- The VFEND solvent for solution for infusion is then added to the vial by unscrewing the syringe from the bag, connecting it to the vial adapter and then emptying the contents from the syringe into the vial.
- This will provide an extractable volume of 20 ml of clear concentrate containing 10 mg/ml of voriconazole. The connected syringe and vial are then gently swirled to ensure that the VFEND powder has completely dissolved and no particulates are visible (do not shake).
- For dilution, gently invert the vial, vial adapter and syringe assembly and withdraw the required volume of the reconstituted concentrate into the syringe (see table below). Only clear solutions without particulates should be used. Do not administer to the patient as a bolus injection.
- Once the syringe is reconnected to the blue port of the infusion bag, the contents are then emptied into the infusion bag from the syringe to provide a final voriconazole solution containing 0.5-5 mg/ml.
- The syringe may then be removed and the contents of the infusion bag mixed gently by inverting the bag several times. The bag should be carefully inspected to ensure that there are no particulates. The syringe, vial and vial adapter can then be discarded.

If the required volume of VFEND concentrate as described in the table below requires the use of multiple vials in order to provide the appropriate dose for a given body weight, then multiple infusion kits should be used. The instructions should be followed for reconstitution, dilution and administration of each kit. Each kit is for single use only.

If multiple vials are required, each individual vial used must be administered using a separate sterile sodium chloride bag.

For administration, the twist-off port at the bottom of the infusion bag should be opened and the infusion line connected and primed. The contents of the infusion bag are now ready for infusion to the patient.

The infusion bag should be checked to ensure that the entire contents of the bag have been infused, especially if the same intravenous line is to be used for sequential infusion of other drugs. Other additives should not be introduced into the infusion bag.

Required Volumes of 10 mg/ml VFEND Concentrate

Body Weight (kg)	Volume of VFEND Concentrate (10 mg/ml) required for:				
	3 mg/kg dose (number of vials)	4 mg/kg dose (number of vials)	6 mg/kg dose (number of vials)	8 mg/kg dose (number of vials)	9 mg/kg dose (number of vials)
10	-	4.0 ml (1)	-	8.0 ml (1)	9.0 ml (1)
15	-	6.0 ml (1)	-	12.0 ml (1)	13.5 ml (1)
20	-	8.0 ml (1)	-	16.0 ml (1)	18.0 ml (1)
25	-	10.0 ml (1)	-	20.0 ml (1)	22.5 ml (2)
30	9.0 ml (1)	12.0 ml (1)	18.0 ml (1)	24.0 ml (2)	27.0 ml (2)
35	10.5 ml (1)	14.0 ml (1)	21.0 ml (2)	28.0 ml (2)	31.5 ml (2)
40	12.0 ml (1)	16.0 ml (1)	24.0 ml (2)	32.0 ml (2)	36.0 ml (2)
45	13.5 ml (1)	18.0 ml (1)	27.0 ml (2)	36.0 ml (2)	40.5 ml (3)
50	15.0 ml (1)	20.0 ml (1)	30.0 ml (2)	40.0 ml (2)	45.0 ml (3)
55	16.5 ml (1)	22.0 ml (2)	33.0 ml (2)	44.0 ml (3)	49.5 ml (3)

60	18.0 ml (1)	24.0 ml (2)	36.0 ml (2)	48.0 ml (3)	54.0 ml (3)
65	19.5 ml (1)	26.0 ml (2)	39.0 ml (2)	52.0 ml (3)	58.5 ml (3)
70	21.0 ml (2)	28.0 ml (2)	42.0 ml (3)	-	-
75	22.5 ml (2)	30.0 ml (2)	45.0 ml (3)	-	-
80	24.0 ml (2)	32.0 ml (2)	48.0 ml (3)	-	-
85	25.5 ml (2)	34.0 ml (2)	51.0 ml (3)	-	-
90	27.0 ml (2)	36.0 ml (2)	54.0 ml (3)	-	-
95	28.5 ml (2)	38.0 ml (2)	57.0 ml (3)	-	-
100	30.0 ml (2)	40.0 ml (2)	60.0 ml (3)		

Further information is provided for medical or healthcare professionals at the end of the Package Leaflet.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/02/212/027

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 March 2002
Date of latest renewal: 21 February 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VFEND 40 mg/ml powder for oral suspension

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of oral suspension contains 40 mg of voriconazole when reconstituted with water.
Each bottle contains 3 g of voriconazole.

Excipient with known effect: each ml of suspension contains 0.54 g sucrose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for oral suspension
White to off-white powder

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Voriconazole, is a broad-spectrum, triazole antifungal agent and is indicated in adults and children aged 2 years and above as follows:

Treatment of invasive aspergillosis

Treatment of candidaemia in non-neutropenic patients.

Treatment of fluconazole-resistant serious invasive *Candida* infections (including *C. krusei*).

Treatment of serious fungal infections caused by *Scedosporium* spp. and *Fusarium* spp.

VFEND should be administered primarily to patients with progressive, possibly life-threatening infections.

Prophylaxis of invasive fungal infections in high risk allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients.

4.2 Posology and method of administration

Posology
Electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypomagnesaemia and hypocalcaemia should be monitored and corrected, if necessary, prior to initiation and during voriconazole therapy (see section 4.4).

VFEND is also available as 50 mg and 200 mg film-coated tablets, 200 mg powder for solution for injection and 200 mg powder and solvent for solution for infusion.

Treatment
Adults
Therapy must be initiated with the specified loading dose regimen of either intravenous or oral VFEND to achieve plasma concentrations on Day 1 that are close to steady state. On the basis of the high oral bioavailability (96%; see section 5.2), switching between intravenous and oral administration is appropriate when clinically indicated.

Detailed information on dosage recommendations is provided in the following table:

	Intravenous	Oral Suspension	
		Patients 40 kg and above*	Patients less than 40 kg*
Loading dose regimen (first 24 hours)	6 mg/kg every 12 hours	400 mg (10 ml) every 12 hours	200 mg (5 ml) every 12 hours
Maintenance dose (after first 24 hours)	4 mg/kg twice daily	200 mg (5 ml) twice daily	100 mg (2.5 ml) twice daily

* This also applies to patients aged 15 years and older

Duration of treatment
Treatment duration should be as short as possible depending on the patient's clinical and mycological response. Long term exposure to voriconazole greater than 180 days (6 months) requires careful assessment of the benefit-risk balance (see sections 4.4 and 5.1).

Dosage adjustment (Adults)
If patient response to treatment is inadequate, the maintenance dose may be increased to 300 mg twice daily for oral administration. For patients less than 40 kg the oral dose may be increased to 150 mg twice daily.

If patient is unable to tolerate treatment at a higher dose, reduce the oral dose by 50 mg steps to the 200 mg twice daily (or 100 mg twice daily for patients less than 40 kg) maintenance dose.

In case of use as prophylaxis, refer below.

Children (2 to <12 years) and young adolescents with low body weight (12 to 14 years and <50 kg)
Voriconazole should be dosed as children as these young adolescents may metabolize voriconazole more similarly to children than to adults.

The recommended dosing regimen is as follows:

	Intravenous	Oral
Loading Dose Regimen (first 24 hours)	9 mg/kg every 12 hours	Not recommended
Maintenance Dose (after first 24 hours)	8 mg/kg twice daily	9 mg/kg twice daily (a maximum dose of 350 mg twice daily)

Note: Based on a population pharmacokinetic analysis in 112 immunocompromised paediatric patients aged 2 to <12 years and 26 immunocompromised adolescents aged 12 to <17 years.

It is recommended to initiate the therapy with intravenous regimen, and oral regimen should be considered only after there is a significant clinical improvement. It should be noted that an 8 mg/kg intravenous dose will provide voriconazole exposure approximately 2-fold higher than a 9 mg/kg oral dose.

These oral dose recommendations for children are based on studies in which voriconazole was administered as the powder for oral suspension. Bioequivalence between the powder for oral suspension and tablets has not been investigated in a paediatric population. Considering the assumed limited gastro-enteric transit time in paediatric patients, the absorption of tablets may be different in paediatric compared to adult patients. It is therefore recommended to use the oral suspension formulation in children aged 2 to <12.

All other adolescents (12 to 14 years and ≥50 kg; 15 to 17 years regardless of body weight)
Voriconazole should be dosed as adults.

Dosage adjustment (Children [2 to <12 years] and young adolescents with low body weight [12 to 14 years and <50 kg])
If patient response to treatment is inadequate, the dose may be increased by 1 mg/kg steps (or by 50 mg steps if the maximum oral dose of 350 mg was used initially). If patient is unable to tolerate treatment, reduce the dose by 1 mg/kg steps (or by 50 mg steps if the maximum oral dose of 350 mg was used initially).

Use in paediatric patients aged 2 to <12 years with hepatic or renal insufficiency has not been studied (see sections 4.8 and 5.2).

Prophylaxis in Adults and Children
Prophylaxis should be initiated on the day of transplant and may be administered for up to 100 days. Prophylaxis should be as short as possible depending on the risk for developing invasive fungal infection (IFI) as defined by neutropenia or immunosuppression. It may only be continued up to 180 days after transplantation in case of continuing immunosuppression or graft versus host disease (GvHD) (see section 5.1).

Dosage
The recommended dosing regimen for prophylaxis is the same as for treatment in the respective age groups. Please refer to the treatment tables above.

Duration of prophylaxis
The safety and efficacy of voriconazole use for longer than 180 days has not been adequately studied in clinical trials.

Use of voriconazole in prophylaxis for greater than 180 days (6 months) requires careful assessment of the benefit-risk balance (see sections 4.4 and 5.1).

The following instructions apply to both Treatment and Prophylaxis

Dosage adjustment
For prophylaxis use, dose adjustments are not recommended in the case of lack of efficacy or treatment-related adverse events. In the case of treatment-related adverse events, discontinuation of voriconazole and use of alternative antifungal agents must be considered (see section 4.4 and 4.8)

Dosage adjustments in case of co-administration
Phenytoin may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased from 200 mg to 400 mg orally, twice daily (100 mg to 200 mg orally, twice daily in patients less than 40 kg), see sections 4.4 and 4.5.

The combination of voriconazole with rifabutin should, if possible be avoided. However, if the combination is strictly needed, the maintenance dose of voriconazole may be increased from 200 mg to 350 mg orally, twice daily (100 mg to 200 mg orally, twice daily in patients less than 40 kg), see sections 4.4 and 4.5.

Efavirenz may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased to 400 mg every 12 hours and the efavirenz dose is reduced by 50%, i.e. to 300 mg once daily. When treatment with voriconazole is stopped, the initial dosage of efavirenz should be restored (see sections 4.4 and 4.5).

Elderly patients
No dose adjustment is necessary for elderly patients (see section 5.2).

Patients with renal impairment
The pharmacokinetics of orally administered voriconazole are not affected by renal impairment. Therefore, no adjustment is necessary for oral dosing for patients with mild to severe renal impairment (see section 5.2).

Voriconazole is haemodialysed with a clearance of 121 ml/min. A 4-hour haemodialysis session does not remove a sufficient amount of voriconazole to warrant dose adjustment.

Patients with hepatic impairment

It is recommended that the standard loading dose regimens be used but that the maintenance dose be halved in patients with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh A and B) receiving voriconazole (see section 5.2).

Voriconazole has not been studied in patients with severe chronic hepatic cirrhosis (Child-Pugh C).

There is limited data on the safety of VFEND in patients with abnormal liver function tests (aspartate transaminase [AST], alanine transaminase [ALT], alkaline phosphatase [ALP], or total bilirubin >5 times the upper limit of normal).

Voriconazole has been associated with elevations in liver function tests and clinical signs of liver damage, such as jaundice, and must only be used in patients with severe hepatic impairment if the benefit outweighs the potential risk. Patients with severe hepatic impairment must be carefully monitored for drug toxicity (see section 4.8).

Paediatric population
The safety and efficacy of VFEND in children below 2 years has not been established. Currently available data are described in sections 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration
VFEND oral suspension is to be taken at least one hour before, or two hours following, a meal.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Coadministration with CYP3A4 substrates, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide or quinidine since increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to QTc prolongation and rare occurrences of torsades de pointes (see section 4.5).

Coadministration with rifampicin, carbamazepine and phenobarbital since these medicinal products are likely to decrease plasma voriconazole concentrations significantly (see section 4.5).

Coadministration of standard doses of voriconazole with efavirenz doses of 400 mg once daily or higher is contraindicated, because efavirenz significantly decreases plasma voriconazole concentrations in healthy subjects at these doses. Voriconazole also significantly increases efavirenz plasma concentrations (see section 4.5, for lower doses see section 4.4).

Coadministration with high-dose ritonavir (400 mg and above twice daily) because ritonavir significantly decreases plasma voriconazole concentrations in healthy subjects at this dose (see section 4.5, for lower doses see section 4.4).

Coadministration with ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine), which are CYP3A4 substrates, since increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to ergotism (see section 4.5).

Coadministration with sirolimus since voriconazole is likely to increase plasma concentrations of sirolimus significantly (see section 4.5).

Coadministration with St. John's Wort (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity
Caution should be used in prescribing VFEND to patients with hypersensitivity to other azoles (see also section 4.8).

Cardiovascular
Voriconazole has been associated with QTc interval prolongation. There have been rare cases of torsades de

pointes in patients taking voriconazole who had risk factors, such as history of cardiotoxic chemotherapy, cardiomyopathy, hypokalaemia and concomitant medicinal products that may have been contributory. Voriconazole should be administered with caution to patients with potentially proarrhythmic conditions, such as:

- Congenital or acquired QTc-prolongation.
- Cardiomyopathy, in particular when heart failure is present.
- Sinus bradycardia.
- Existing symptomatic arrhythmias.
- Concomitant medicinal product that is known to prolong QTc interval. Electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypomagnesaemia and hypocalcaemia should be monitored and corrected, if necessary, prior to initiation and during voriconazole therapy (see section 4.2). A study has been conducted in healthy volunteers which examined the effect on QTc interval of single doses of voriconazole up to 4 times the usual daily dose. No subject experienced an interval exceeding the potentially clinically-relevant threshold of 500 msec (see section 5.1).

Hepatic toxicity
In clinical trials, there have been uncommon cases of serious hepatic reactions during treatment with voriconazole (including clinical hepatitis, cholestasis and fulminant hepatic failure, including fatalities). Instances of hepatic reactions were noted to occur primarily in patients with serious underlying medical conditions (predominantly haematological malignancy). Transient hepatic reactions, including hepatitis and jaundice, have occurred among patients with no other identifiable risk factors. Liver dysfunction has usually been reversible on discontinuation of therapy (see section 4.8).

Monitoring of hepatic function
Patients receiving VFEND must be carefully monitored for hepatic toxicity. Clinical management should include laboratory evaluation of hepatic function (specifically AST and ALT) at the initiation of treatment with VFEND and at least weekly for the first month of treatment. Treatment duration should be as short as possible; however, if based on the benefit-risk assessment the treatment is continued (see section 4.2), monitoring frequency can be reduced to monthly if there are no changes in the liver function tests.

If the liver function tests become markedly elevated, VFEND should be discontinued, unless the medical judgment of the risk-benefit of the treatment for the patient justifies continued use.

Monitoring of hepatic function should be carried out in both children and adults.

Visual adverse reactions
There have been reports of prolonged visual adverse reactions, including blurred vision,optic neuritis and papilloedema (see section 4.8).

Renal adverse reactions
Acute renal failure has been observed in severely ill patients undergoing treatment with VFEND. Patients being treated with voriconazole are likely to be treated concomitantly with nephrotoxic medicinal products and have concurrent conditions that may result in decreased renal function (see section 4.8).

Monitoring of renal function
Patients should be monitored for the development of abnormal renal function. This should include laboratory evaluation, particularly serum creatinine.

Monitoring of pancreatic function
Patients, especially children, with risk factors for acute pancreatitis (e.g., recent chemotherapy, haematopoietic stem cell transplantation [HSCT]), should be monitored closely during VFEND treatment. Monitoring of serum amylase or lipase may be considered in this clinical situation.

Dermatological adverse reactions

Patients have rarely developed exfoliative cutaneous reactions, such as Stevens-Johnson syndrome, during treatment with VFEND. If a patient develops a rash he should be monitored closely and VFEND discontinued if lesions progress.

In addition VFEND has been associated with phototoxicity and pseudoporphyria. It is recommended that all patients, including children, avoid exposure to direct sunlight during VFEND treatment and use measures such as protective clothing and sunscreen with high sun protection factor (SPF).

Long-term treatment
Long term exposure (treatment or prophylaxis) greater than 180 days (6 months) requires careful assessment of the benefit-risk balance and physicians should therefore consider the need to limit the exposure to VFEND (see sections 4.2 and 5.1). The following severe adverse events have been reported in relation with long-term VFEND treatment:

Squamous cell carcinoma of the skin (SCC) has been reported in patients, some of whom have reported prior phototoxic reactions. If phototoxic reactions occur, multidisciplinary advice should be sought and the patient should be referred to a dermatologist. VFEND discontinuation and use of alternative antifungal agents should be considered. Dermatologic evaluation should be performed on a systematic and regular basis, whenever VFEND is continued despite the occurrence of phototoxicity-related lesions, to allow early detection and management of premalignant lesions. VFEND should be discontinued if premalignant skin lesions or squamous cell carcinoma are identified.

Non-infectious periostitis with elevated fluoride and alkaline phosphatase levels has been reported in transplant patients. If a patient develops skeletal pain and radiologic findings compatible with periostitis VFEND discontinuation should be considered after multidisciplinary advice.

Paediatric population
Safety and effectiveness in paediatric subjects below the age of two years has not been established (see sections 4.8 and 5.1). Voriconazole is indicated for paediatric patients aged two years or older. Hepatic function should be monitored in both children and adults. Oral bioavailability may be limited in paediatric patients aged 2 to <12 years with malabsorption and very low body weight for age. In that case, intravenous voriconazole administration is recommended.

The frequency of phototoxicity reactions is higher in the paediatric population. As an evolution towards SCC has been reported, stringent measures for the photoprotection are warranted in this population of patients. In children experiencing photoaging injuries such as lentigines or ephelides, sun avoidance and dermatologic follow-up are recommended even after treatment discontinuation.

Prophylaxis
In case of treatment-related adverse events (hepatotoxicity, severe skin reactions including phototoxicity and SCC, severe or prolonged visual disorders and periostitis), discontinuation of voriconazole and use of alternative antifungal agents must be considered.

Phenytoin (CYP2C9 substrate and potent CYP450 inducer)
Careful monitoring of phenytoin levels is recommended when phenytoin is coadministered with voriconazole. Concomitant use of voriconazole and phenytoin should be avoided unless the benefit outweighs the risk (see section 4.5).

Efavirenz (CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate)
When voriconazole is coadministered with efavirenz the dose of voriconazole should be increased to 400 mg every 12 hours and the dose of efavirenz should be decreased to 300 mg every 24 hours (see sections 4.2, 4.3 and 4.5).

Rifabutin (Potent CYP450 inducer)
Careful monitoring of full blood counts and adverse reactions to rifabutin (e.g., uveitis) is recommended when rifabutin is coadministered with voriconazole. Concomitant use of voriconazole and rifabutin should be avoided unless the benefit outweighs the risk (see section 4.5).

Ritonavir (potent CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate)
Coadministration of voriconazole and low-dose ritonavir (100 mg twice daily) should be avoided unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole (see sections 4.3 and 4.5).

Everolimus (CYP3A4 substrate, P-gp substrate)
Coadministration of voriconazole with everolimus is not recommended because voriconazole is expected to significantly increase everolimus concentrations. Currently there are insufficient data to allow dosing recommendations in this situation (see section 4.5).

Methadone (CYP3A4 substrate)
Frequent monitoring for adverse reactions and toxicity related to methadone, including QTc prolongation, is recommended when coadministered with voriconazole since methadone levels increased following coadministration of voriconazole. Dose reduction of methadone may be needed (see section 4.5).

Short-acting opiates (CYP3A4 substrate)
Reduction in the dose of alfentanil, fentanyl and other short-acting opiates similar in structure to alfentanil and metabolised by CYP3A4 (e.g., sufentanil) should be considered when coadministered with voriconazole (see section 4.5). As the half-life of alfentanil is prolonged in a 4-fold manner when alfentanil is coadministered with voriconazole, and in an independent published study concomitant use of voriconazole with fentanyl resulted in an increase in the mean $AUC_{0-\infty}$ of fentanyl, frequent monitoring for opiate-associated adverse reactions (including a longer respiratory monitoring period) may be necessary.

Long-acting opiates (CYP3A4 substrate)
Reduction in the dose of oxycodone and other long-acting opiates metabolized by CYP3A4 (e.g., hydrocodone) should be considered when coadministered with voriconazole. Frequent monitoring for opiate-associated adverse reactions may be necessary (see section 4.5).

Fluconazole (CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor)
Coadministration of oral voriconazole and oral fluconazole resulted in a significant increase in C_{max} and AUC_{τ} of voriconazole in healthy subjects. The reduced dose and/or frequency of voriconazole and fluconazole that would eliminate this effect have not been established. Monitoring for voriconazole-associated adverse reactions is recommended if voriconazole is used sequentially after fluconazole (see section 4.5).

VFEND oral suspension contains sucrose and should not be given to patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, sucrase-isomaltase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Voriconazole is metabolised by, and inhibits the activity of, cytochrome P450 isoenzymes, CYP2C19, CYP2C9, and CYP3A4. Inhibitors or inducers of these isoenzymes may increase or decrease voriconazole plasma concentrations, respectively, and there is potential for voriconazole to increase the plasma concentrations of substances metabolised by these CYP450 isoenzymes.
Unless otherwise specified, drug interaction studies have been performed in healthy adult male subjects using multiple dosing to steady state with oral voriconazole at 200 mg twice daily (BID). These results are relevant to other populations and routes of administration.

Voriconazole should be administered with caution in patients with concomitant medication that is known to prolong QTc interval. When there is also a potential for voriconazole to increase the plasma concentrations of substances metabolised by CYP3A4 isoenzymes (certain antihistamines, quinidine, cisapride, pimozide), coadministration is contraindicated (see below and section 4.3).

Interaction table
Interactions between voriconazole and other medicinal products are listed in the table below (once daily as “QD”, twice daily as “BID”, three times daily as “TID” and not determined as “ND”). The direction of the arrow for each pharmacokinetic parameter is based on the 90% confidence interval of the geometric mean ratio being within (↔), below (↓) or above (↑) the 80-125% range. The asterisk (*) indicates a two-

way interaction. AUC_{τ}, AUC_t and $AUC_{0-\infty}$ represent area under the curve over a dosing interval, from time zero to the time with detectable measurement and from time zero to infinity, respectively.

The interactions in the table are presented in the following order: contraindications, those requiring dose adjustment and careful clinical and/or biological monitoring, and finally those that have no significant pharmacokinetic interaction but may be of clinical interest in this therapeutic field.

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Astemizole, cisapride, pimozide, quinidine and terfenadine *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied, increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to QTc prolongation and rare occurrences of torsades de pointes.	**Contraindicated** (see section 4.3)
Carbamazepine and long-acting barbiturates (e.g., phenobarbital, mephobarbital) *[potent CYP450 inducers]*	Although not studied, carbamazepine and long-acting barbiturates are likely to significantly decrease plasma voriconazole concentrations.	**Contraindicated** (see section 4.3)
Efavirenz (a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) *[CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate]* Efavirenz 400 mg QD, coadministered with voriconazole 200 mg BID*	Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUCτ ↑ 44% Voriconazole C_{max} ↓ 61% Voriconazole AUCτ ↓ 77%	Use of standard doses of voriconazole with efavirenz doses of 400 mg QD or higher is **contraindicated** (see section 4.3). Voriconazole may be coadministered with efavirenz if the voriconazole maintenance dose is increased to 400 mg BID and the efavirenz dose is decreased to 300 mg QD. When voriconazole treatment is stopped, the initial dose of efavirenz should be restored (see section 4.2 and 4.4).
Efavirenz 300 mg QD, coadministered with voriconazole 400 mg BID*	Compared to efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 23% Voriconazole AUCτ ↓ 7%	
Ergot alkaloids (e.g., ergotamine and dihydroergotamine) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of ergot alkaloids and lead to ergotism.	**Contraindicated** (see section 4.3)

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Rifabutin *[potent CYP450 inducer]* 300 mg QD 300 mg QD (coadministered with voriconazole 350 mg BID)* 300 mg QD (coadministered with voriconazole 400 mg BID)*	 Voriconazole C_{max} ↓ 69% Voriconazole AUCτ ↓ 78% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↓ 4% Voriconazole AUCτ ↓ 32% Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUCτ ↑ 331% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 104% Voriconazole AUCτ ↑ 87%	Concomitant use of voriconazole and rifabutin should be avoided unless the benefit outweighs the risk. The maintenance dose of voriconazole may be increased to 5 mg/kg intravenously BID or from 200 mg to 350 mg orally BID (100 mg to 200 mg orally BID in patients less than 40 kg) (see section 4.2). Careful monitoring of full blood counts and adverse reactions to rifabutin (e.g., uveitis) is recommended when rifabutin is coadministered with voriconazole.
Rifampicin (600 mg QD) *[potent CYP450 inducer]*	Voriconazole C_{max} ↓ 93% Voriconazole AUCτ ↓ 96%	**Contraindicated** (see section 4.3)
Ritonavir (protease inhibitor) *[potent CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate]* High dose (400 mg BID) Low dose (100 mg BID)*	 Ritonavir C_{max} and AUCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66% Voriconazole AUCτ ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUCτ ↓13% Voriconazole C_{max} ↓ 24% Voriconazole AUCτ ↓ 39%	Coadministration of voriconazole and high doses of ritonavir (400 mg and above BID) is **contraindicated** (see section 4.3). Coadministration of voriconazole and low-dose ritonavir (100 mg BID) should be avoided unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole.
St. John's Wort *[CYP450 inducer; P-gp inducer]* 300 mg TID (coadministered with voriconazole 400 mg single dose)	In an independent published study, Voriconazole $AUC_{□□∞}$ ↓ 59%	**Contraindicated** (see section 4.3)
Everolimus *[CYP3A4 substrate, P-gp substrate]*	Although not studied, voriconazole is likely to significantly increase the plasma concentrations of everolimus.	Coadministration of voriconazole with everolimus is not recommended because voriconazole is expected to significantly increase everolimus concentrations (see section 4.4).

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Fluconazole (200 mg QD) *[CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor]*	Voriconazole C_{max} ↑ 57% Voriconazole AUCτ ↑ 79% Fluconazole C_{max} ND Fluconazole AUCτ ND	The reduced dose and/or frequency of voriconazole and fluconazole that would eliminate this effect have not been established. Monitoring for voriconazole-associated adverse reactions is recommended if voriconazole is used sequentially after fluconazole.
Phenytoin *[CYP2C9 substrate and potent CYP450 inducer]* 300 mg QD 300 mg QD (coadministered with voriconazole 400 mg BID)*	 Voriconazole C_{max} ↓ 49% Voriconazole AUCτ ↓ 69% Phenytoin C_{max} ↑ 67% Phenytoin AUCτ ↑ 81% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 34% Voriconazole AUCτ ↑ 39%	Concomitant use of voriconazole and phenytoin should be avoided unless the benefit outweighs the risk. Careful monitoring of phenytoin plasma levels is recommended. Phenytoin may be coadministered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased to 5 mg/kg IV BID or from 200 mg to 400 mg oral BID (100 mg to 200 mg oral BID in patients less than 40 kg) (see section 4.2).
Anticoagulants Warfarin (30 mg single dose, co- administered with 300 mg BID voriconazole) *[CYP2C9 substrate]* Other oral coumarins (e.g., phenprocoumon, acenocoumarol) *[CYP2C9 and CYP3A4 substrates]*	 Maximum increase in prothrombin time was approximately 2-fold. Although not studied, voriconazole may increase the plasma concentrations of coumarins that may cause an increase in prothrombin time.	 Close monitoring of prothrombin time or other suitable anticoagulation tests is recommended, and the dose of anticoagulants should be adjusted accordingly.
Benzodiazepines (e.g., midazolam, triazolam, alprazolam) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied clinically, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of benzodiazepines that are metabolised by CYP3A4 and lead to a prolonged sedative effect.	Dose reduction of benzodiazepines should be considered.

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Immunosuppressants *[CYP3A4 substrates]* Sirolimus (2 mg single dose)	In an independent published study, Sirolimus C_{max} ↑ 6.6-fold Sirolimus $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 11-fold	Coadministration of voriconazole and sirolimus is **contraindicated** (see section 4.3).
Ciclosporin (in stable renal transplant recipients receiving chronic ciclosporin therapy)	Ciclosporin C_{max} ↑ 13% Ciclosporin AUCτ ↑ 70%	When initiating voriconazole in patients already on ciclosporin it is recommended that the ciclosporin dose be halved and ciclosporin level carefully monitored. Increased ciclosporin levels have been associated with nephrotoxicity. When voriconazole is discontinued, ciclosporin levels must be carefully monitored and the dose increased as necessary.
Tacrolimus (0.1 mg/kg single dose)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_t ↑ 221%	When initiating voriconazole in patients already on tacrolimus, it is recommended that the tacrolimus dose be reduced to a third of the original dose and tacrolimus level carefully monitored. Increased tacrolimus levels have been associated with nephrotoxicity. When voriconazole is discontinued, tacrolimus levels must be carefully monitored and the dose increased as necessary.
Long-Acting Opiates *[CYP3A4 substrates]* Oxycodone (10 mg single dose)	In an independent published study, Oxycodone C_{max} ↑ 1.7-fold Oxycodone $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 3.6-fold	Dose reduction in oxycodone and other long-acting opiates metabolized by CYP3A4 (e.g., hydrocodone) should be considered. Frequent monitoring for opiate-associated adverse reactions may be necessary.
Methadone (32-100 mg QD) *[CYP3A4 substrate]*	R-methadone (active) C_{max} ↑ 31% R-methadone (active) AUCτ ↑ 47% S-methadone C_{max} ↑ 65% S-methadone AUCτ ↑ 103%	Frequent monitoring for adverse reactions and toxicity related to methadone, including QTc prolongation, is recommended. Dose reduction of methadone may be needed.

Medicinal product ***[Mechanism of interaction]***	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) *[CYP2C9 substrates]* Ibuprofen (400 mg single dose) Diclofenac (50 mg single dose)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 78%	Frequent monitoring for adverse reactions and toxicity related to NSAIDs is recommended. Dose reduction of NSAIDs may be needed.
Omeprazole (40 mg QD)* *[CYP2C19 inhibitor; CYP2C19 and CYP3A4 substrate]*	Omeprazole C_{max} ↑ 116% Omeprazole AUCτ ↑ 280% Voriconazole C_{max} ↑ 15% Voriconazole AUCτ ↑ 41% Other proton pump inhibitors that are CYP2C19 substrates may also be inhibited by voriconazole and may result in increased plasma concentrations of these medicinal products.	No dose adjustment of voriconazole is recommended. When initiating voriconazole in patients already receiving omeprazole doses of 40 mg or above, it is recommended that the omeprazole dose be halved.
Oral Contraceptives* *[CYP3A4 substrate; CYP2C19 inhibitor]* Norethisterone/ethinylestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUCτ ↑ 61% Norethisterone C_{max} ↑ 15% Norethisterone AUCτ ↑ 53% Voriconazole C_{max} ↑ 14% Voriconazole AUCτ ↑ 46%	Monitoring for adverse reactions related to oral contraceptives, in addition to those for voriconazole, is recommended.
Short-acting Opiates *[CYP3A4 substrates]* Alfentanil (20 µg/kg single dose, with concomitant naloxone) Fentanyl (5 µg/kg single dose)	In an independent published study, Alfentanil $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 6-fold In an independent published study, Fentanyl $AUC_{\square\square\infty}$ ↑ 1.34-fold	Dose reduction of alfentanil, fentanyl and other short-acting opiates similar in structure to alfentanil and metabolised by CYP3A4 (e.g., sufentanil) should be considered. Extended and frequent monitoring for respiratory depression and other opiate-associated adverse reactions is recommended.
Statins (e.g., lovastatin) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied clinically, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of statins that are metabolised by CYP3A4 and could lead to rhabdomyolysis.	Dose reduction of statins should be considered.
Sulphonylureas (e.g., tolbutamide, glipizide, glyburide) *[CYP2C9 substrates]*	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of sulphonylureas and cause hypoglycaemia.	Careful monitoring of blood glucose is recommended. Dose reduction of sulfonylureas should be considered.
Vinca Alkaloids (e.g., vincristine and vinblastine) *[CYP3A4 substrates]*	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of vinca alkaloids and lead to neurotoxicity.	Dose reduction of vinca alkaloids should be considered.

Medicinal product *[Mechanism of interaction]*	**Interaction** **Geometric mean changes (%)**	**Recommendations concerning coadministration**
Other HIV Protease Inhibitors (e.g., saquinavir, amprenavir and nelfinavir)* *[CYP3A4 substrates and inhibitors]*	Not studied clinically. *In vitro* studies show that voriconazole may inhibit the metabolism of HIV protease inhibitors and the metabolism of voriconazole may also be inhibited by HIV protease inhibitors.	Careful monitoring for any occurrence of drug toxicity and/or lack of efficacy, and dose adjustment may be needed.
Other Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) (e.g., delavirdine, nevirapine)* *[CYP3A4 substrates, inhibitors or CYP450 inducers]*	Not studied clinically. *In vitro* studies show that the metabolism of voriconazole may be inhibited by NNRTIs and voriconazole may inhibit the metabolism of NNRTIs. The findings of the effect of efavirenz on voriconazole suggest that the metabolism of voriconazole may be induced by an NNRTI.	Careful monitoring for any occurrence of drug toxicity and/or lack of efficacy, and dose adjustment may be needed.
Cimetidine (400 mg BID) *[non-specific CYP450 inhibitor and increases gastric pH]*	Voriconazole C_{max} ↑ 18% Voriconazole AUCτ ↑ 23%	No dose adjustment
Digoxin (0.25 mg QD) *[P-gp substrate]*	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUCτ ↔	No dose adjustment
Indinavir (800 mg TID) *[CYP3A4 inhibitor and substrate]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole AUCτ ↔	No dose adjustment
Macrolide antibiotics Erythromycin (1 g BID) *[CYP3A4 inhibitor]* Azithromycin (500 mg QD)	 Voriconazole C_{max} and AUCτ ↔ Voriconazole C_{max} and AUCτ ↔ The effect of voriconazole on either erythromycin or azithromycin is unknown.	No dose adjustment
Mycophenolic acid (1 g single dose) *[UDP-glucuronyl transferase substrate]*	Mycophenolic acid C_{max} ↔ Mycophenolic acid AUC_t ↔	No dose adjustment
Prednisolone (60 mg single dose) *[CYP3A4 substrate]*	Prednisolone C_{max} ↑ 11% Prednisolone $AUC_{□□∞}$ ↑ 34%	No dose adjustment
Ranitidine (150 mg BID) *[increases gastric pH]*	Voriconazole C_{max} and AUCτ ↔	No dose adjustment

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no adequate data on the use of VFEND in pregnant women available.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

VFEND must not be used during pregnancy unless the benefit to the mother clearly outweighs the

potential risk to the foetus.

Women of child-bearing potential
Women of child-bearing potential must always use effective contraception during treatment.

Breast-feeding
The excretion of voriconazole into breast milk has not been investigated. Breast-feeding must be stopped on initiation of treatment with VFEND.

Fertility
In an animal study, no impairment of fertility was demonstrated in male and female rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

VFEND has moderate influence on the ability to drive and use machines. It may cause transient and reversible changes to vision, including blurring, altered/enhanced visual perception and/or photophobia. Patients must avoid potentially hazardous tasks, such as driving or operating machinery while experiencing these symptoms.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile
The safety profile of voriconazole is based on an integrated safety database of more than 2,000 subjects (including 1,655 patients in therapeutic trials and 279 in prophylaxis trials). This represents a heterogeneous population, containing patients with haematological malignancy, HIV-infected patients with oesophageal candidiasis and refractory fungal infections, non-neutropenic patients with candidaemia or aspergillosis and healthy volunteers. Seven hundred and five (705) patients had a duration of voriconazole therapy of greater than 12 weeks, with 164 patients receiving voriconazole for over 6 months.

The most commonly reported adverse reactions were visual disturbances, pyrexia, rash, vomiting, nausea, diarrhoea, headache, peripheral oedema, liver function test abnormal, respiratory distress and abdominal pain.

The severity of the adverse reactions was generally mild to moderate. No clinically significant differences were seen when the safety data were analysed by age, race, or gender.

Tabulated list of adverse reactions
In the table below, since the majority of the studies were of an open nature, all causality adverse reactions, by system organ class and frequency, are listed.

Frequency categories are expressed as: Very common (≥1/10); Common (≥1/100 to <1/10); Uncommon (≥1/1,000 to <1/100); Rare (≥1/10,000 to <1/1,000); Very rare (<1/10,000); Not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Undesirable effects reported in subjects receiving voriconazole:

System Organ Class	**Adverse drug reactions**
Infections and Infestation	
Common	Gastroenteritis, sinusitis, gingivitis
Uncommon	Pseudomembranous colitis, lymphangitis, peritonitis
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (including cysts and polyps)	
Not known	Squamous cell carcinoma*
Blood and lymphatic system disorders	

Common	Agranulocytosis, pancytopenia, thrombocytopenia, anaemia
Uncommon	Disseminated intravascular coagulation, bone marrow failure, leukopenia, lymphadenopathy, eosinophilia
Immune system disorders	
Common	Hypersensitivity
Uncommon	Anaphylactoid reaction
Endocrine disorders	
Uncommon	Adrenal insufficiency, hypothyroidism
Rare	Hyperthyroidism
Metabolism and nutrition disorders	
Very common	Oedema peripheral
Common	Hypoglycaemia, hypokalaemia, hyponatraemia
Psychiatric disorders	
Common	Depression, hallucination, anxiety, insomnia, agitation, confusional state
Nervous system disorders	
Very common	Headache
Common	Convulsion, tremor, paraesthesia, hypertonia, somnolence, syncope, dizziness
Uncommon	Brain oedema, encephalopathy, extrapyramidal disorder, neuropathy peripheral, ataxia, hypoaesthesia, dysgeusia, nystagmus
Rare	Hepatic encephalopathy, Guillain-Barre syndrome
Eye disorders	
Very common	Visual impairment (including blurred vision [see section 4.4], chromotopsia and photophobia)
Common	Retinal haemorrhage
Uncommon	Oculogyric crisis, Optic nerve disorder (including optic neuritis, see section 4.4), Papilloedema (see section 4.4), scleritis, blepharitis , diplopia
Rare	Optic atrophy, corneal opacity
Ear and labyrinth disorders	
Uncommon	Hypoacusis, vertigo, tinnitus
Cardiac disorders	
Common	Arrhythmia supraventricular, tachycardia, bradycardia
Uncommon	Ventricular fibrillation, ventricular extrasystoles, supraventricular tachycardia, ventricular tachycardia
Rare	Torsades de pointes, atrioventricular block complete, bundle branch block, nodal rhythm
Vascular disorders	
Common	Hypotension, phlebitis
Uncommon	Thrombophlebitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Very common	Respiratory distress
Common	Acute respiratory distress syndrome, pulmonary oedema

Gastrointestinal disorders	
Very common	Abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhoea
Common	Dyspepsia, constipation, cheilitis
Uncommon	Pancreatitis, duodenitis, glossitis, swollen tongue
Hepato-biliary disorders	
Very common	Liver function test abnormal (including AST, ALT, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase [GGT], lactate dehydrogenase [LDH], bilirubin)
Common	Jaundice, jaundice cholestatic, hepatitis
Uncommon	Hepatic failure, hepatomegaly, cholecystitis, cholelithiasis
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	Rash
Common	Dermatitis exfoliative, rash maculo-papular, pruritus, alopecia, erythema
Uncommon	Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, Erythema multiforme, angioedema, psoriasis, urticaria, dermatitis allergic, phototoxicity, rash macular, rash papular, purpura, eczema
Rare	Pseudoporphyria, fixed drug eruption
Not known	Cutaneous lupus erythematosis*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Common	Back pain
Uncommon	Arthritis
Not known	Periostitis*
Renal and urinary disorders	
Common	Renal failure acute, haematuria
Uncommon	Renal tubular necrosis, proteinuria, nephritis
General disorders and administration site conditions	
Very common	Pyrexia
Common	Chest pain, face oedema, asthenia, influenza like illness, chills
Uncommon	Injection site reaction
Investigations	
Common	Blood creatinine increased
Uncommon	Electrocardiogram QTc prolonged, blood urea increased, blood cholesterol increased

*Undesirable events identified during post-approval use

Description of selected adverse reactions

Altered taste perception
In the combined data from three bioequivalence studies using the powder for oral suspension formulation, treatment-related taste perversion was recorded in 12 (14%) of subjects.

Visual disturbances
In clinical trials, visual impairments with voriconazole were very common. In therapeutic studies, voriconazole treatment-related visual disturbances were very common. In these studies, short-term as well as long-term treatment, approximately 21% of subjects experienced altered/enhanced visual perception, blurred

vision, colour vision change or photophobia. These visual disturbances were transient and fully reversible, with the majority spontaneously resolving within 60 minutes and no clinically significant long-term visual effects were observed. There was evidence of attenuation with repeated doses of voriconazole. The visual disturbances were generally mild, rarely resulted in discontinuation and were not associated with long-term sequelae. Visual disturbances may be associated with higher plasma concentrations and/or doses.

The mechanism of action is unknown, although the site of action is most likely to be within the retina. In a study in healthy volunteers investigating the impact of voriconazole on retinal function, voriconazole caused a decrease in the electroretinogram (ERG) waveform amplitude. The ERG measures electrical currents in the retina. The ERG changes did not progress over 29 days of treatment and were fully reversible on withdrawal of voriconazole.

There have been post-marketing reports of prolonged visual adverse events (see section 4.4).

Dermatological reactions
Dermatological reactions were common in patients treated with voriconazole in clinical trials, but these patients had serious underlying diseases and were receiving multiple concomitant medicinal products. The majority of rashes were of mild to moderate severity. Patients have rarely developed serious cutaneous reactions, including Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme during treatment with VFEND.

If a patient develops a rash they should be monitored closely and VFEND discontinued if lesions progress. Photosensitivity reactions have been reported, especially during long-term therapy (see section 4.4).

There have been reports of squamous cell carcinoma of the skin in patients treated with VFEND for long periods of time; the mechanism has not been established (see section 4.4).

Liver function tests
The overall incidence of clinically significant transaminase abnormalities in the voriconazole clinical programme was 13.5% (258/1918) of subjects treated with voriconazole. Liver function test abnormalities may be associated with higher plasma concentrations and/or doses. The majority of abnormal liver function tests either resolved during treatment without dose adjustment or following dose adjustment, including discontinuation of therapy.

Voriconazole has been infrequently associated with cases of serious hepatic toxicity in patients with other serious underlying conditions. This includes cases of jaundice, and rare cases of hepatitis and hepatic failure leading to death (see section 4.4).

Prophylaxis
In an open-label, comparative, multicenter study comparing voriconazole and itraconazole as primary prophylaxis in adult and adolescent allogeneic HSCT recipients without prior proven or probable IFI, permanent discontinuation of voriconazole due to AEs was reported in 39.3% of subjects versus 39.6% of subjects in the itraconazole arm. Treatment-emergent hepatic AEs resulted in permanent discontinuation of study medication for 50 subjects (21.4%) treated with voriconazole and for 18 subjects (7.1%) treated with itraconazole.

Paediatric population
The safety of voriconazole was investigated in 285 paediatric patients aged 2 to <12 years who were treated with voriconazole in pharmacokinetic studies (127 paediatric patients) and in compassionate use programmes (158 paediatric patients). The adverse reaction profile of these 285 paediatric patients was similar to that in adults. Post-marketing data suggest there might be a higher occurrence of skin reactions (especially erythema) in the paediatric population compared to adults. In the 22 patients less than 2 years old who received voriconazole in a compassionate use programme, the following adverse reactions (for which a relationship to voriconazole could not be excluded) were reported: photosensitivity reaction (1), arrhythmia (1), pancreatitis (1), blood bilirubin increased (1), hepatic enzymes increased (1), rash (1) and papilloedema (1). There have been post-marketing reports of pancreatitis in paediatric patients.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In clinical trials there were 3 cases of accidental overdose. All occurred in paediatric patients, who received up to five times the recommended intravenous dose of voriconazole. A single adverse reaction of photophobia of 10 minutes duration was reported.

There is no known antidote to voriconazole.

Voriconazole is haemodialysed with a clearance of 121 ml/min. In an overdose, haemodialysis may assist in the removal of voriconazole from the body.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antimycotics for systemic use, triazole derivatives, ATC code: J02A C03

Mode of Action
Voriconazole is a triazole antifungal agent. The primary mode of action of voriconazole is the inhibition of fungal cytochrome P450-mediated 14 alpha-lanosterol demethylation, an essential step in fungal ergosterol biosynthesis. The accumulation of 14 alpha-methyl sterols correlates with the subsequent loss of ergosterol in the fungal cell membrane and may be responsible for the antifungal activity of voriconazole. Voriconazole has been shown to be more selective for fungal cytochrome P-450 enzymes than for various mammalian cytochrome P-450 enzyme systems.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic Relationship
In 10 therapeutic studies, the median for the average and maximum plasma concentrations in individual subjects across the studies was 2425 ng/ml (inter-quartile range 1193 to 4380 ng/ml) and 3742 ng/ml (inter-quartile range 2027 to 6302 ng/ml), respectively. A positive association between mean, maximum or minimum plasma voriconazole concentration and efficacy in therapeutic studies was not found and this relationship has not been explored in prophylaxis studies.

Pharmacokinetic-Pharmacodynamic analyses of clinical trial data identified positive associations between plasma voriconazole concentrations and both liver function test abnormalities and visual disturbances. Dose adjustments in prophylaxis studies have not been explored.

Clinical efficacy and safety
In vitro, voriconazole displays broad-spectrum antifungal activity with antifungal potency against *Candida* species (including fluconazole-resistant *C. krusei* and resistant strains of *C. glabrata* and *C. albicans*) and fungicidal activity against all *Aspergillus* species tested. In addition voriconazole shows *in vitro* fungicidal activity against emerging fungal pathogens, including those such as *Scedosporium* or *Fusarium* which have limited susceptibility to existing antifungal agents.

Clinical efficacy defined as partial or complete response, has been demonstrated for *Aspergillus* spp. including *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans; Candida* spp., including *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis and C. tropicalis;* and limited numbers of *C. dubliniensis, C. inconspicua,* and *C. guilliermondii, Scedosporium* spp., including *S. apiospermum, S. prolificans;* and *Fusarium* spp.

Other treated fungal infections (often with either partial or complete response) included isolated cases of *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum,*

Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium spp. including P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis and Trichosporon spp. including *T. beigelii* infections.

In vitro activity against clinical isolates has been observed for *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp*., Cladophialophora* spp*.,* and *Histoplasma capsulatum,* with most strains being inhibited by concentrations of voriconazole in the range 0.05 to 2 µg/ml.

In vitro activity against the following pathogens has been shown, but the clinical significance is unknown: *Curvularia* spp. and *Sporothrix* spp.

Breakpoints

Specimens for fungal culture and other relevant laboratory studies (serology, histopathology) should be obtained prior to therapy to isolate and identify causative organisms. Therapy may be instituted before the results of the cultures and other laboratory studies are known; however, once these results become available, anti-infective therapy should be adjusted accordingly.

The species most frequently involved in causing human infections include *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* and *C. krusei*, all of which usually exhibit minimal inhibitory concentration (MICs) of less than 1 mg/L for voriconazole.

However, the *in vitro* activity of voriconazole against *Candida* species is not uniform. Specifically, for *C. glabrata,* the MICs of voriconazole for fluconazole-resistant isolates are proportionally higher than are those of fluconazole-susceptible isolates. Therefore, every attempt should be made to identify *Candida* to species level. If antifungal susceptibility testing is available, the MIC results may be interpreted using breakpoint criteria established by European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

EUCAST Breakpoints

Candida species	**MIC breakpoint (mg/L)**	
	≤S (Susceptible)	**>R (Resistant)**
Candida albicans[1]	0.125	0.125
Candida tropicalis[1]	0.125	0.125
Candida parapsilosis[1]	0.125	0.125
Candida glabrata[2]	Insufficient evidence	
Candida krusei[3]	Insufficient evidence	
Other Candida spp.[4]	Insufficient evidence	

[1] Strains with MIC values above the Susceptible (S) breakpoint are rare, or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory.
[2] In clinical studies, response to voriconazole in patients with *C. glabrata* infections was 21% lower compared to *C. albicans, C. parapsilosis and C. tropicalis* . However, this reduced response was not correlated with elevated MICs.
[3] In clinical studies, response to voriconazole in *C. krusei* infections was similar to *C. albicans, C. parapsilosis and C. tropicalis*. However, as there were only 9 cases available for EUCAST analysis, there is currently insufficient evidence to set clinical breakpoints for *C. krusei*.
[4] EUCAST has not determined non-species related breakpoints for voriconazole.

Clinical experience

Successful outcome in this section is defined as complete or partial response.

Aspergillus infections – efficacy in aspergillosis patients with poor prognosis

Voriconazole has *in vitro* fungicidal activity against *Aspergillus* spp. The efficacy and survival benefit of

voriconazole versus conventional amphotericin B in the primary treatment of acute invasive aspergillosis was demonstrated in an open, randomised, multicentre study in 277 immunocompromised patients treated for 12 weeks. Voriconazole was administered intravenously with a loading dose of 6 mg/kg every 12 hours for the first 24 hours followed by a maintenance dose of 4 mg/kg every 12 hours for a minimum of 7 days. Therapy could then be switched to the oral formulation at a dose of 200 mg every 12 hours. Median duration of IV voriconazole therapy was 10 days (range 2-85 days). After IV voriconazole therapy, the median duration of oral voriconazole therapy was 76 days (range 2-232 days).

A satisfactory global response (complete or partial resolution of all attributable symptoms, signs, radiographic/bronchoscopic abnormalities present at baseline) was seen in 53% of voriconazole-treated patients compared to 31% of patients treated with comparator. The 84-day survival rate for voriconazole was statistically significantly higher than that for the comparator and a clinically and statistically significant benefit was shown in favour of voriconazole for both time to death and time to discontinuation due to toxicity.

This study confirmed findings from an earlier, prospectively designed study where there was a positive outcome in subjects with risk factors for a poor prognosis, including graft versus host disease, and, in particular, cerebral infections (normally associated with almost 100% mortality).

The studies included cerebral, sinus, pulmonary and disseminated aspergillosis in patients with bone marrow and solid organ transplants, haematological malignancies, cancer and AIDS.

Candidaemia in non-neutropenic patients

The efficacy of voriconazole compared to the regimen of amphotericin B followed by fluconazole in the primary treatment of candidaemia was demonstrated in an open, comparative study. Three hundred and seventy non-neutropenic patients (above 12 years of age) with documented candidaemia were included in the study, of whom 248 were treated with voriconazole. Nine subjects in the voriconazole group and 5 in the amphotericin B followed by fluconazole group also had mycologically proven infection in deep tissue. Patients with renal failure were excluded from this study. The median treatment duration was 15 days in both treatment arms. In the primary analysis, successful response as assessed by a Data Review Committee (DRC) blinded to study medicinal product was defined as resolution/improvement in all clinical signs and symptoms of infection with eradication of *Candida* from blood and infected deep tissue sites 12 weeks after the end of therapy (EOT). Patients who did not have an assessment 12 weeks after EOT were counted as failures. In this analysis a successful response was seen in 41% of patients in both treatment arms.

In a secondary analysis, which utilised DRC assessments at the latest evaluable time point (EOT, or 2, 6, or 12 weeks after EOT) voriconazole and the regimen of amphotericin B followed by fluconazole had successful response rates of 65% and 71%, respectively.

The Investigator's assessment of successful outcome at each of these time points is shown in the following table.

Timepoint	***Voriconazole*** **(N=248)**	***Amphotericin B → fluconazole*** **(N=122)**
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 weeks after EOT	125 (50%)	62 (51%)
6 weeks after EOT	104 (42%)	55 (45%)
12 weeks after EOT	104 (42%)	51 (42%)

Serious refractory *Candida* infections

The study comprised 55 patients with serious refractory systemic *Candida* infections (including candidaemia, disseminated and other invasive candidiasis) where prior antifungal treatment, particularly with

fluconazole, had been ineffective. Successful response was seen in 24 patients (15 complete, 9 partial responses). In fluconazole-resistant non-*albicans* species, a successful outcome was seen in 3/3 *C. krusei* (complete responses) and 6/8 *C. glabrata* (5 complete, 1 partial response) infections. The clinical efficacy data were supported by limited susceptibility data.

Scedosporium and *Fusarium* infections
Voriconazole was shown to be effective against the following rare fungal pathogens:

Scedosporium spp.: Successful response to voriconazole therapy was seen in 16 (6 complete, 10 partial responses) of 28 patients with *S. apiospermum* and in 2 (both partial responses) of 7 patients with *S. prolificans* infection. In addition, a successful response was seen in 1 of 3 patients with infections caused by more than one organism including *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Seven (3 complete, 4 partial responses) of 17 patients were successfully treated with voriconazole. Of these 7 patients, 3 had eye, 1 had sinus, and 3 had disseminated infection. Four additional patients with fusariosis had an infection caused by several organisms; 2 of them had a successful outcome.

The majority of patients receiving voriconazole treatment of the above mentioned rare infections were intolerant of, or refractory to, prior antifungal therapy.

Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections – Efficacy in HSCT recipients without prior proven or probable IFI
Voriconazole was compared to itraconazole as primary prophylaxis in an open-label, comparative, multicenter study of adult and adolescent allogeneic HSCT recipients without prior proven or probable IFI. Success was defined as the ability to continue study drug prophylaxis for 100 days after HSCT (without stopping for >14 days) and survival with no proven or probable IFI for 180 days after HSCT. The modified intent-to-treat (MITT) group included 465 allogeneic HSCT recipients with 45% of patients having AML. From all patients 58% were subject to myeloablative conditions regimens. Prophylaxis with study drug was started immediately after HSCT: 224 received voriconazole and 241 received itraconazole. The median duration of study drug prophylaxis was 96 days for voriconazole and 68 days for itraconazole in the MITT group.

Success rates and other secondary endpoints are presented in the table below:

Study Endpoints	**Voriconazole N=224**	**Itraconazole N=241**	**Difference in proportions and the 95% confidence interval (CI)**	**P-Value**
Success at day 180*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
Success at day 100	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
Completed at least 100 days of study drug prophylaxis	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
Survived to day 180	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
Developed proven or probable IFI to day 180	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390
Developed proven or probable IFI to day 100	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589
Developed proven or probable IFI while on study drug	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

* Primary endpoint of the study
** Difference in proportions, 95% CI and p-values obtained after adjustment for randomization

The breakthrough IFI rate to Day 180 and the primary endpoint of the study, which is Success at Day 180, for patients with AML and myeloablative conditioning regimens respectively, is presented in the table below:

AML

Study endpoints	Voriconazole (N=98)	Itraconazole (N=109)	Difference in proportions and the 95% confidence interval (CI)
Breakthrough IFI – Day 180	1 (1.0%)	2 (1.8%)	-0.8% (-4.0%, 2.4%) **
Success at Day 180*	55 (56.1%)	45 (41.3%)	14.7% (1.7%, 27.7%)***

* Primary endpoint of study
** Using a margin of 5%, non inferiority is demonstrated
***Difference in proportions, 95% CI obtained after adjustment for randomization

Myeloablative conditioning regimens

Study endpoints	Voriconazole (N=125)	Itraconazole (N=143)	Difference in proportions and the 95% confidence interval (CI)
Breakthrough IFI – Day 180	2 (1.6%)	3 (2.1%)	-0.5% (-3.7%, 2.7%) **
Success at Day 180*	70 (56.0%)	53 (37.1%)	20.1% (8.5%, 31.7%)***

* Primary endpoint of study
** Using a margin of 5%, non inferiority is demonstrated
*** Difference in proportions, 95% CI obtained after adjustment for randomization

Secondary Prophylaxis of IFI – Efficacy in HSCT recipients with prior proven or probable IFI
Voriconazole was investigated as secondary prophylaxis in an open-label, non-comparative, multicenter study of adult allogeneic HSCT recipients with prior proven or probable IFI. The primary endpoint was the rate of occurrence of proven and probable IFI during the first year after HSCT. The MITT group included 40 patients with prior IFI, including 31 with aspergillosis, 5 with candidiasis, and 4 with other IFI. The median duration of study drug prophylaxis was 95.5 days in the MITT group.

Proven or probable IFIs developed in 7.5% (3/40) of patients during the first year after HSCT, including one candidemia, one scedosporiosis (both relapses of prior IFI), and one zygomycosis. The survival rate at Day 180 was 80.0% (32/40) and at 1 year was 70.0% (28/40).

Duration of treatment
In clinical trials, 705 patients received voriconazole therapy for greater than 12 weeks, with 164 patients receiving voriconazole for over 6 months.

Paediatric population
Sixty-one paediatric patients aged 9 months up to 15 years who had definite or probable invasive fungal infections were treated with voriconazole. This population included 34 patients 2 to <12 years old and 20 patients 12-15 years of age.

The majority (57/61) had failed previous antifungal therapies. Therapeutic studies included 5 patients aged 12-15 years, the remaining patients received voriconazole in the compassionate use programmes. Underlying diseases in these patients included haematological malignancies (27 patients) and chronic granulomatous disease (14 patients). The most commonly treated fungal infection was aspergillosis (43/61; 70%).

Clinical studies examining QTc interval
A placebo-controlled, randomized, single-dose, crossover study to evaluate the effect on the QTc interval of healthy volunteers was conducted with three oral doses of voriconazole and ketoconazole. The placebo-adjusted mean maximum increases in QTc from baseline after 800, 1200 and 1600 mg of voriconazole were 5.1, 4.8, and 8.2 msec, respectively and 7.0 msec for ketoconazole 800 mg. No subject in any group had an increase in QTc of ≥ 60 msec from baseline. No subject experienced an interval exceeding the potentially clinically-relevant threshold of 500 msec.

5.2 Pharmacokinetic properties

General pharmacokinetic characteristics
The pharmacokinetics of voriconazole have been characterised in healthy subjects, special populations and patients. During oral administration of 200 mg or 300 mg twice daily for 14 days in patients at risk of aspergillosis (mainly patients with malignant neoplasms of lymphatic or haematopoietic tissue), the observed pharmacokinetic characteristics of rapid and consistent absorption, accumulation and non-linear pharmacokinetics were in agreement with those observed in healthy subjects.

The pharmacokinetics of voriconazole are non-linear due to saturation of its metabolism. Greater than proportional increase in exposure is observed with increasing dose. It is estimated that, on average, increasing the oral dose from 200 mg twice daily to 300 mg twice daily leads to a 2.5-fold increase in exposure (AUCτ). The oral maintenance dose of 200 mg (or 100 mg for patients less than 40 kg) achieves a voriconazole exposure similar to 3 mg/kg IV. A 300 mg (or 150 mg for patients less than 40 kg) oral maintenance dose achieves an exposure similar to 4 mg/kg IV. When the recommended intravenous or oral loading dose regimens are administered, plasma concentrations close to steady state are achieved within the first 24 hours of dosing. Without the loading dose, accumulation occurs during twice daily multiple dosing with steady-state plasma voriconazole concentrations being achieved by Day 6 in the majority of subjects.

Absorption
Voriconazole is rapidly and almost completely absorbed following oral administration, with maximum plasma concentrations (C_{max}) achieved 1-2 hours after dosing. The absolute bioavailability of voriconazole after oral administration is estimated to be 96%. Bioequivalence was established between the 200 mg tablet and the 40 mg/ml oral suspension when administered as a 200 mg dose. When multiple doses of voriconazole oral suspension are administered with high fat meals, C_{max} and AUCτ are reduced by 58% and 37% respectively. The absorption of voriconazole is not affected by changes in gastric pH.

Distribution
The volume of distribution at steady state for voriconazole is estimated to be 4.6 L/kg, suggesting extensive distribution into tissues. Plasma protein binding is estimated to be 58%. Cerebrospinal fluid samples from eight patients in a compassionate programme showed detectable voriconazole concentrations in all patients.

Biotransformation
In vitro studies showed that voriconazole is metabolised by the hepatic cytochrome P450 isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 and CYP3A4.

The inter-individual variability of voriconazole pharmacokinetics is high.

In vivo studies indicated that CYP2C19 is significantly involved in the metabolism of voriconazole. This enzyme exhibits genetic polymorphism. For example, 15-20% of Asian populations may be expected to be poor metabolisers. For Caucasians and Blacks the prevalence of poor metabolisers is 3-5%. Studies conducted in Caucasian and Japanese healthy subjects have shown that poor metabolisers have, on average, 4-fold higher voriconazole exposure (AUCτ) than their homozygous extensive metaboliser counterparts. Subjects who are heterozygous extensive metabolisers have on average 2-fold higher voriconazole exposure than their homozygous extensive metaboliser counterparts.

The major metabolite of voriconazole is the N-oxide, which accounts for 72% of the circulating radiolabelled metabolites in plasma. This metabolite has minimal antifungal activity and does not contribute to the overall efficacy of voriconazole.

Elimination
Voriconazole is eliminated via hepatic metabolism with less than 2% of the dose excreted unchanged in the urine.

After administration of a radiolabelled dose of voriconazole, approximately 80% of the radioactivity is recovered in the urine after multiple intravenous dosing and 83% in the urine after multiple oral dosing. The majority (>94%) of the total radioactivity is excreted in the first 96 hours after both oral and intravenous

dosing.

The terminal half-life of voriconazole depends on dose and is approximately 6 hours at 200 mg (orally). Because of non-linear pharmacokinetics, the terminal half-life is not useful in the prediction of the accumulation or elimination of voriconazole.

Pharmacokinetics in special patient groups

Gender
In an oral multiple-dose study, C_{max} and AUCτ for healthy young females were 83% and 113% higher, respectively, than in healthy young males (18-45 years). In the same study, no significant differences in C_{max} and AUCτ were observed between healthy elderly males and healthy elderly females (≥65 years).

In the clinical programme, no dosage adjustment was made on the basis of gender. The safety profile and plasma concentrations observed in male and female patients were similar. Therefore, no dosage adjustment based on gender is necessary.

Elderly
In an oral multiple-dose study C_{max} and AUCτ in healthy elderly males (≥65 years) were 61% and 86% higher, respectively, than in healthy young males (18-45 years). No significant differences in C_{max} and AUCτ were observed between healthy elderly females (≥65 years) and healthy young females (18-45 years).

In the therapeutic studies no dosage adjustment was made on the basis of age. A relationship between plasma concentrations and age was observed.The safety profile of voriconazole in young and elderly patients was similar and, therefore, no dosage adjustment is necessary for the elderly (see section 4.2).

Paediatric population
The recommended doses in children and adolescent patients are based on a population pharmacokinetic analysis of data obtained from 112 immunocompromised paediatric patients aged 2 to <12 years and 26 immunocompromised adolescent patients aged 12 to <17 years. Multiple intravenous doses of 3, 4, 6, 7 and 8 mg/kg twice daily and multiple oral doses (using the powder for oral suspension) of 4 mg/kg, 6 mg/kg, and 200 mg twice daily were evaluated in 3 paediatric pharmacokinetic studies. Intravenous loading doses of 6 mg/kg IV twice daily on day 1 followed by 4 mg/kg intravenous dose twice daily and 300 mg oral tablets twice daily were evaluated in one adolescent pharmacokinetic study. Larger inter-subject variability was observed in paediatric patients compared to adults.

A comparison of the paediatric and adult population pharmacokinetic data indicated that the predicted total exposure (AUC_{τ}) in children following administration of a 9 mg/kg IV loading dose was comparable to that in adults following a 6 mg/kg IV loading dose. The predicted total exposures in children following IV maintenance doses of 4 and 8 mg/kg twice daily were comparable to those in adults following 3 and 4 mg/kg IV twice daily, respectively. The predicted total exposure in children following an oral maintenance dose of 9 mg/kg (maximum of 350 mg) twice daily was comparable to that in adults following 200 mg oral twice daily. An 8 mg/kg intravenous dose will provide voriconazole exposure approximately 2-fold higher than a 9 mg/kg oral dose.

The higher intravenous maintenance dose in paediatric patients relative to adults reflects the higher elimination capacity in paediatric patients due to a greater liver mass to body mass ratio. Oral bioavailability may, however, be limited in paediatric patients with malabsorption and very low body weight for their age. In that case, intravenous voriconazole administration is recommended.

Voriconazole exposures in the majority of adolescent patients were comparable to those in adults receiving the same dosing regimens. However, lower voriconazole exposure was observed in some young adolescents with low body weight compared to adults. It is likely that these subjects may metabolize voriconazole more similarly to children than to adults. Based on the population pharmacokinetic analysis, 12- to 14-year-old adolescents weighing less than 50 kg should receive children's doses (see section 4.2).

Renal impairment
In an oral single-dose (200 mg) study in subjects with normal renal function and mild (creatinine clearance

41-60 ml/min) to severe (creatinine clearance <20 ml/min) renal impairment, the pharmacokinetics of voriconazole were not significantly affected by renal impairment. The plasma protein binding of voriconazole was similar in subjects with different degrees of renal impairment (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic impairment
After an oral single-dose (200 mg), AUC was 233% higher in subjects with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh A and B) compared with subjects with normal hepatic function. Protein binding of voriconazole was not affected by impaired hepatic function.

In an oral multiple-dose study, AUCτ was similar in subjects with moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh B) given a maintenance dose of 100 mg twice daily and subjects with normal hepatic function given 200 mg twice daily. No pharmacokinetic data are available for patients with severe hepatic cirrhosis (Child-Pugh C) (see sections 4.2 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

Repeated-dose toxicity studies with voriconazole indicated the liver to be the target organ. Hepatotoxicity occurred at plasma exposures similar to those obtained at therapeutic doses in humans, in common with other antifungal agents. In rats, mice and dogs, voriconazole also induced minimal adrenal changes. Conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity or carcinogenic potential did not reveal a special hazard for humans.

In reproduction studies, voriconazole was shown to be teratogenic in rats and embryotoxic in rabbits at systemic exposures equal to those obtained in humans with therapeutic doses. In the pre- and post-natal development study in rats at exposures lower than those obtained in humans with therapeutic doses, voriconazole prolonged the duration of gestation and labour and produced dystocia with consequent maternal mortality and reduced perinatal survival of pups. The effects on parturition are probably mediated by species-specific mechanisms, involving reduction of oestradiol levels, and are consistent with those observed with other azole antifungal agents. Voriconazole administration induced no impairment of male or female fertility in rats at exposures similar to those obtained in humans at therapeutic doses.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose
Silica Colloidal Anhydrous
Titanium Dioxide (E171)
Xanthan Gum
Sodium Citrate
Citric Acid Anhydrous
Sodium Benzoate (E211)
Natural Orange Flavour

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

2 years
The shelf life of the constituted suspension is 14 days.
Constituted suspension: Do not store above 30°C; do not refrigerate or freeze.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).
For storage conditions after constitution, see section 6.3.
Keep the container tightly closed.

6.5 Nature and contents of container

One 100 ml high-density polyethylene (HDPE) bottle (with a polypropylene child resistant closure) contains 45 g of powder for oral suspension. A measuring cup (graduated to indicate 23 ml), 5 ml oral syringe and a press-in bottle adaptor are also provided.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Constitution instructions:

1. Tap the bottle to release the powder.
2. Measure 23 ml of water by filling the measuring cup to the top of the marked line. Add the water to the bottle. Using the cup, measure another 23 ml of water and add this to the bottle.
3. Shake the closed bottle vigorously for about 1 minute.
4. Remove child-resistant cap. Press bottle adaptor into the neck of the bottle.
5. Replace the cap.
6. Write the date of expiration of the constituted suspension on the bottle label (the shelf-life of the constituted suspension is 14 days).

Following constitution, the volume of the suspension is 75 ml, providing a usable volume of 70 ml.

Instructions for use:

Shake the closed bottle of constituted suspension for approximately 10 seconds before each use.

Once constituted, VFEND oral suspension should only be administered using the oral syringe supplied with each pack. Refer to the patient leaflet for more detailed instructions for use.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/02/212/026

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 March 2002
Date of latest renewal: 21 February 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu

1. 販売名

ブイフェンド 50 mg フィルムコート錠

2. 組成

1 錠あたりボリコナゾール 50 mg を含有

既知の作用がある添加物：1 錠あたり乳糖水和物 63.42 mg を含有

添加物リストは 6.1 項を参照すること。

3. 剤形

片面に「Pfizer」，他面に「VOR50」と刻印されている白色～灰白色，丸型の錠剤

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

ボリコナゾールは，広い抗菌スペクトルを有するトリアゾール系抗真菌薬であり，成人および 2 歳以上の小児における以下の真菌感染症の治療を適応とする。

侵襲性アスペルギルス症

非好中球減少患者のカンジダ血症

フルコナゾール耐性の重症侵襲性カンジダ感染症（*C. krusei* を含む）

スケドスポリウム属およびフサリウム属による重症真菌感染症

本剤は主に進行性で生命を脅かす可能性のある感染症に罹患している患者に投与する。

高リスクの同種造血幹細胞移植患者における侵襲性真菌感染症の予防

4.2. 用法・用量

用量

低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症などの電解質異常については，ボリコナゾールの投与開始前・投与中に，必要に応じてモニタリングおよび補正を行うこと（4.4 項参照）。

ブイフェンドには，ほかに 200 mg フィルムコート錠，200 mg 注射液用粉末，200 mg 注射液用粉末および溶剤ならびに 40 mg/mL 経口懸濁剤がある。

治療

成人

1 日目に定常状態に近い血漿中濃度を得るには，ブイフェンド静注用または経口製剤の所定の負荷投与法により投与を開始する。経口投与時のバイオアベイラビリティが高いため（96%。5.2 項参照），臨床上必要とされるときに，静脈内投与と経口投与を適宜切り替えることができる。

推奨用量に関する詳細を以下の表に示す。

	静脈内投与	経口投与	
		体重 40 kg 以上の患者*	体重 40 kg 未満の患者*
負荷用量 （投与開始 24 時間）	6 mg/kg を 12 時間ごと	400 mg を 12 時間ごと	200 mg を 12 時間ごと
維持用量 （投与開始 24 時間以降）	4 mg/kg 1 日 2 回	200 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回

* 15 歳以上の患者にも適用される。

投与期間

投与期間は，患者の臨床効果および真菌学的効果に応じて可能な限り短くすること。180 日間（6 ヵ月）を超える長期投与については，ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価すること（4.4 項および 5.1 項参照）。

投与量調整（成人）

効果不十分の場合，経口維持用量を 300 mg 1 日 2 回に増量する。体重が 40 kg 未満の患者では，経口維持用量を 150 mg 1 日 2 回に増量する。

高用量での投与に対する患者の忍容性が良好でない場合は，経口維持用量を 50 mg ずつ減量し，200 mg 1 日 2 回とする（体重が 40 kg 未満の患者では 100 mg 1 日 2 回）。

予防に使用する場合は以下を参照すること。

小児（2 歳～12 歳未満）および体重が軽い若年青少年（12～14 歳で体重 50 kg 未満）

この条件に該当する若年青少年は，ボリコナゾールの薬物動態が成人よりも小児に近いため，小児と同様に投与すること。

推奨用量を以下に示す。

	静脈内投与	経口投与
負荷用量 （投与開始 24 時間）	9 mg/kg を 12 時間ごと	推奨されない
維持用量 （投与開始 24 時間以降）	8 mg/kg 1 日 2 回	9 mg/kg 1 日 2 回 （最大 350 mg 1 日 2 回）

注：2 歳～12 歳未満の小児免疫不全患者 112 例および 12 歳～17 歳未満の青少年免疫不全患者 26 例を対象としたポピュレーション薬物動態解析に基づく。

投与は静脈内投与から開始して，著しい臨床的改善がみられた場合にのみ経口投与を検討することが推奨される。8 mg/kg を静脈内投与したときのボリコナゾール曝露量は，9 mg/kg を経口投与したときの約 2 倍に相当することに留意すること。

上記の小児に対する経口投与の推奨事項は，ボリコナゾールを経口懸濁剤として投与した試験に基づいて決定されたものである。経口懸濁剤と錠剤との生物学的同等性は小児集団においては評価されていない。小児患者の胃腸通過時間は短いという仮定を考慮すると，小児患者における錠剤の吸収は成人患者と異なる可能性がある。したがって，2 歳～12 歳未満の小児には経口懸濁剤を投与することが推奨される。

その他すべての青少年（12～14 歳で体重 50 kg 以上，15～17 歳は体重を問わない）

成人と同様に投与すること。

投与量調整［小児（2 歳～12 歳未満）および体重が軽い若年青少年（12～14 歳で体重 50 kg 未満）］

効果不十分の場合，投与量を 1 mg/kg ずつ増量する（初回に最高経口用量の 350 mg を投与した場合は 50 mg ずつ増量）。患者の忍容性が不良の場合は，投与量を 1 mg/kg ずつ減量する（初回に最高経口用量の 350 mg を投与した場合は 50 mg ずつ減量）。

肝機能不全または腎機能不全を有する 2 歳～12 歳未満の小児患者への投与は検討されていない（4.8 項および 5.2 項参照）。

成人および小児における予防

移植当日に予防投与を開始することとし，投与期間は最長 100 日間とする。投与期間は，侵襲性真菌感染症の危険因子（好中球減少症または免疫抑制）の有無に応じて可能な限り短くすること。免疫抑制状態または移植片対宿主病が持続する場合に限り，移植後 180 日間を上限に投与期間を延長することができる（5.1 項参照）。

用量

予防のための推奨用量は各年齢集団の治療時と同じである。前出の推奨用量の表を参照すること。

予防期間

180 日間を超える期間にわたって投与したときのボリコナゾールの安全性および有効性は，臨床試験で十分に検討されていない。

180 日間（6 ヵ月）を超えるボリコナゾールによる予防については，ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価すること（4.4 項および 5.1 項参照）。

以下の指示は治療と予防の両方に適用される。

投与量調整

ボリコナゾールを予防の目的で使用する場合，効果不十分の患者またはボリコナゾールと関連のある有害事象が認められた患者に対する投与量調整は推奨されない。ボリコナゾールと関連のある有害事象が認められた場合は，本剤の投与中止とともに，別の抗真菌薬の使用を検討すること（4.4 項および 4.8 項参照）。

併用投与時の投与量調整

フェニトインと併用投与する場合は，ボリコナゾールの経口維持用量を 200 mg 1 日 2 回から 400 mg 1 日 2 回（体重が 40 kg 未満の患者では 100 mg 1 日 2 回から 200 mg 1 日 2 回）に増量する（4.4 項および 4.5 項参照）。

リファブチンとの併用投与は可能な限り避けること。しかし，併用投与がやむを得ず必要な場合は，ボリコナゾールの経口維持用量を 200 mg 1 日 2 回から 350 mg 1 日 2 回（体重が 40 kg 未満の患者では 100 mg 1 日 2 回から 200 mg 1 日 2 回）に増量する（4.4 項および 4.5 項参照）。

エファビレンツと併用投与する場合は，ボリコナゾールの維持用量を 400 mg を 12 時間ごとへ増量し，エファビレンツの投与量を 50%（すなわち 300 mg 1 日 1 回へ）減量する。併用投与を中止する場合は，エファビレンツの投与量を初回投与量に戻すこと（4.4 項および 4.5 項参照）。

高齢者

高齢患者に対して投与量を調整する必要はない（5.2 項参照）。

腎機能障害患者

ボリコナゾール経口投与時の薬物動態は腎機能障害の影響を受けない。したがって，軽度～重度の腎機能障害患者に対して経口投与量を調整する必要はない（5.2 項参照）。

ボリコナゾールはクリアランス 121 mL/min で透析される。4 時間の血液透析では，ボリコナゾールは投与量の調整が必要となるほど除去されない。

肝機能障害患者

軽度～中等度の肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A，B）にボリコナゾールを投与する場合は，標準的な負荷投与法を用い，維持用量を半量とすること（5.2 項参照）。

重度肝硬変患者（Child-Pugh 分類 C）を対象としたボリコナゾールの試験は実施されていない。

肝機能検査値が異常な患者［アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST），アラニントランスアミナーゼ（ALT），アルカリホスファターゼまたは総ビリルビン値が基準範囲上限の 5 倍を超える］におけるブイフェンドの安全性については，限られたデータしかない。

ボリコナゾールの投与に伴い，肝機能検査値の上昇および黄疸などの肝障害の臨床徴候が認められている。重度肝機能障害患者には，ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合にのみブイフェンドを投与すること。重度肝機能障害患者は，薬物毒性について慎重に観察すること（4.8 項参照）。

小児集団

ブイフェンドの 2 歳未満の小児における安全性および有効性は確立されていない。現在までに入手されているデータを 4.8 項および 5.1 項に示すが，用量については推奨できない。

用法

ブイフェンドフィルムコート錠は，食事の 1 時間以上前または 1 時間以上後に服用すること。

4.3. 禁忌

本剤の有効成分または 6.1 項に示す添加物に対する過敏症

CYP3A4 の基質であるテルフェナジン，アステミゾール，シサプリド，ピモジドおよびキニジンとの併用投与。これらの薬物の血漿中濃度が上昇し，QTc 延長やまれにトルサード ド ポアントが引き起こされるおそれがある（4.5 項参照）。

リファンピシン，カルバマゼピンおよびフェノバルビタールとの併用投与。これらの薬物により血漿中ボリコナゾール濃度が著しく低下することがある（4.5 項参照）。

標準用量のボリコナゾールと 400 mg 1 日 1 回以上の用量のエファビレンツとの併用投与。健康被験者で，この用量のエファビレンツにより血漿中ボリコナゾール濃度の著しい低下が認められている。また，ボリコナゾールにより血漿中エファビレンツ濃度の著しい上昇が認められている（4.5 項参照。低用量については 4.4 項参照）。

高用量リトナビル（400 mg 以上 1 日 2 回）との併用投与。健康被験者で，この用量のリトナビルにより血漿中ボリコナゾール濃度の著しい低下が認められている（4.5 項参照。低用量については 4.4 項参照）。

CYP3A4 の基質である麦角アルカロイド（エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン）との併用投与。麦角アルカロイドの血漿中濃度が上昇し，麦角中毒が引き起こされるおそれがある（4.5 項参照）。

シロリムスとの併用投与。ボリコナゾールにより血漿中シロリムス濃度が著しく上昇するおそれがある（4.5 項参照）。

セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）との併用投与（4.5 項参照）

4.4. 警告および使用上の注意

過敏症

他のアゾール系抗真菌薬に対して過敏症の既往がある患者にブイフェンドを処方する際には慎重を期すこと（4.8 項参照）。

心血管系

ボリコナゾールにより QTc 間隔が延長することが知られている。心毒性作用のある化学療法，心筋症，低カリウム血症および寄与因子となりうる併用薬使用の既往などの危険因子を有する患者にボリコナゾールを投与したときに，まれにトルサード ド ポアントが認められている。以下のような不整脈を誘発する可能性のある条件がある患者には，ボリコナゾールを慎重に投与すること。

- 先天性または後天性の QTc 延長
- 心筋症（特に心不全の現症がある場合）
- 洞性徐脈
- 既存の症候性不整脈
- QTc 間隔延長作用が認められている併用薬。低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症などの電解質異常については，ボリコナゾールの投与開始前・投与中に必要に応じてモニタリングおよび補正を行うこと（4.2 項参照）。健康被験者を対象とした試験で，通常の 1 日量の最高 4 倍のボリコナゾール単回投与が QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。この結果，臨床的に重大な閾値とされる 500 msec を超える QTc 間隔は認められなかった（5.1 項参照）。

肝障害

臨床試験において，ボリコナゾール投与時に重篤な肝障害がまれに認められている［臨床的肝炎，胆汁うっ滞および劇症肝不全（死亡例を含む）を含む］。肝障害は主に重篤な基礎疾患のある患

者に発現した（主に血液学的悪性腫瘍）。肝炎および黄疸を含む一過性の肝障害は，他の危険因子がない患者に発現した。肝障害は通常は投与中止により回復する（4.8 項参照）。

肝機能の観察

ブイフェンドを投与中の患者は，肝障害について慎重に観察すること。臨床管理として，ブイフェンドの投与開始時と投与開始後 1 ヵ月間は週に 1 回以上，肝機能検査値（特に AST および ALT）を評価すること。投与期間は可能な限り短くする。しかし，ベネフィット・リスク評価に基づいて投与を継続する場合は（4.2 項参照），肝機能検査値に変化がなければ観察の頻度を月 1 回に減らしてもよい。

肝機能検査値が著しく上昇した場合は，患者に対するベネフィット・リスクを医学的に評価して投与の継続が妥当と判断されない限り，ブイフェンドの投与を中止すること。

小児と成人の両方で肝機能を観察すること。

視覚の副作用

霧視，視神経炎，視神経乳頭浮腫などの視覚の副作用が持続するという報告がある（4.8 項参照）。

腎障害

ブイフェンドの投与を受けた重症患者に急性腎不全が認められている。ボリコナゾールの投与を受ける患者は，腎毒性のある薬物の併用投与を受けたり，腎機能の低下を引き起こすおそれのある併存疾患を有したりする可能性が高い（4.8 項参照）。

腎機能の観察

腎機能異常の発現について患者を観察すること。これには臨床検査値の評価（特に血清クレアチニン）が含まれる。

膵機能の観察

ブイフェンドの投与中は，急性膵炎の危険因子（最近の化学療法，造血幹細胞移植など）を有する患者，特に小児を慎重に観察すること。このような状況下では，血清アミラーゼまたはリパーゼのモニタリングを検討する。

皮膚の副作用

ブイフェンド投与時に，スティーブンス・ジョンソン症候群などの剥脱性皮膚反応がまれに認められている。発疹が発現した場合は患者を注意深く観察し，病変が進行する場合はブイフェンドの投与を中止すること。

また，ブイフェンドの投与に伴い，光毒性および偽性ポルフィリン症が認められている。小児を含むすべての患者が，ブイフェンドの投与中は直射日光にあたらないようにし，衣服や紫外線防御指数（SPF）の高い日焼け止めで皮膚を保護することが推奨される。

長期投与

180 日間（6 ヵ月）を超える長期投与（治療か予防かを問わない）については，ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価し，医師はブイフェンドへの曝露を制限する必要性を考慮するこ

と（4.2 項および 5.1 項参照）。ブイフェンドの長期投与に伴い以下の重度の有害事象が報告されている。

皮膚の扁平上皮癌が，光毒性反応の既往を有する患者などで報告されている。光毒性反応が起こった場合は，多くの分野から助言を求め，患者を皮膚科医に紹介すること。また，ブイフェンドの投与中止とともに，別の抗真菌薬の使用を検討すること。光毒性関連の病変部が確認された後もブイフェンドを継続する場合は，前癌病変の早期発見と管理のために，体系的な皮膚科検査を定期的に実施すること。前癌性の皮膚病変または扁平上皮癌が確認された場合はブイフェンドの投与を中止すること。

フッ化物およびアルカリホスファターゼの増加を伴う非感染性骨膜炎が，移植患者で報告されている。患者に骨痛があり，骨膜炎と一致する X 線所見が認められる場合は，多くの分野から助言を求めた上でブイフェンドの投与中止を検討すること。

小児集団

2 歳未満の小児における安全性および有効性は確立されていない（4.8 項および 5.1 項参照）。ボリコナゾールは 2 歳以上の小児患者の治療を適応とする。小児と成人の両方で肝機能を観察すること。吸収不良を有し，年齢に対して体重が極めて軽い 2～12 歳未満の小児患者では，経口投与時のバイオアベイラビリティが低い可能性がある。この場合は，ボリコナゾールの静脈内投与が推奨される。

小児集団は，他の患者集団よりも光毒性反応の発現率が高い。扁平上皮癌への進行が報告されていることから，小児集団に投与する場合は，光曝露に対する防護策を徹底すること。小児に光加齢による障害（黒子，雀卵斑など）が認められた場合は，投与中止後も日光への曝露を最小限にとどめ，皮膚科検査により経過観察することが推奨される。

予防

ボリコナゾールと関連のある有害事象（肝毒性，光毒性反応および扁平上皮癌を含む重度の皮膚反応，重度または遷延性の視覚障害および骨膜炎）が認められた場合，ボリコナゾールの投与中止とともに，別の抗真菌薬の使用を検討すること。

フェニトイン（CYP2C9 の基質および強力な CYP450 誘導物質）

フェニトインとボリコナゾールを併用投与するときは，フェニトイン濃度を慎重にモニタリングすること。ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとフェニトインの併用投与は避けること（4.5 項参照）。

エファビレンツ（CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質）

ボリコナゾールとエファビレンツの併用投与時は，ボリコナゾールの投与量を 400 mg を 12 時間ごとへ増量し，エファビレンツの投与量を 300 mg を 24 時間ごとへ減量する（4.2，4.3 および 4.5 項参照）。

リファブチン（強力な CYP450 誘導物質）

リファブチンとボリコナゾールを併用投与するときは，全血算およびリファブチンの副作用（ぶどう膜炎など）について慎重に観察すること。ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとリファブチンの併用投与は避けること（4.5 項参照）。

リトナビル（強力な CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質）

ベネフィット・リスク評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断されない限り，ボリコナゾールと低用量リトナビル（100 mg 1 日 2 回）の併用投与は避けること（4.3 項および 4.5 項参照）。

エベロリムス（CYP3A4 の基質，P-gp の基質）

ボリコナゾールによりエベロリムスの濃度が著しく上昇することが予測されるため，ボリコナゾールとエベロリムスの併用投与は推奨されない。現時点では十分なデータが得られていないため，この併用投与について推奨できる事項はない（4.5 項参照）。

メサドン（CYP3A4 の基質）

ボリコナゾールとの併用投与後にメサドンの濃度が上昇したため，ボリコナゾールとの併用投与時は，QTc 延長を含むメサドンと関連のある副作用および毒性について頻繁に観察することが推奨される。メサドンの減量が必要となることがある（4.5 項参照）。

短時間作用型オピオイド（CYP3A4 の基質）

ボリコナゾールとの併用投与時は，alfentanil，フェンタニルならびに alfentanil と構造が類似しており CYP3A4 により代謝されるその他の短時間作用型オピオイド（sufentanil など）の減量を検討すること（4.5 項参照）。ボリコナゾールとの併用投与時には alfentanil の半減期が 4 倍に延長し，独立した公表試験ではボリコナゾールとフェンタニルの併用によりフェンタニルの AUC_{inf} の平均値が上昇したことから，オピオイドと関連のある副作用について頻繁な観察が必要となることがある（呼吸観察期間の延長を含む）。

長時間作用型オピオイド（CYP3A4 の基質）

ボリコナゾールとの併用投与時は，オキシコドンおよび CYP3A4 により代謝されるその他の長時間作用型オピオイド（hydrocodone など）の減量を検討すること。オピオイドと関連のある副作用について頻繁な観察が必要となることがある（4.5 項参照）。

フルコナゾール（CYP2C9，CYP2C19 および CYP3A4 阻害薬）

経口ボリコナゾールと経口フルコナゾールの併用投与により，健康被験者においてボリコナゾールの C_{max} および AUC_{τ} が著しく上昇した。ボリコナゾールおよびフルコナゾールの投与量および（または）投与頻度をどの程度減らせばこの作用を防げるかはわかっていない。フルコナゾールの後に続けてボリコナゾールを使用する場合は，ボリコナゾールと関連のある副作用について観察することが推奨される（4.5 項参照）。

ブイフェンド錠は乳糖を含有するため，まれな遺伝疾患であるガラクトース不耐症，Lapp ラクターゼ欠乏症またはグルコース・ガラクトース吸収不全症の患者に投与してはならない。

4.5. 相互作用

ボリコナゾールはチトクローム P450 アイソザイム CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 によって代謝されるとともに，これらのアイソザイムの活性を阻害する。これらのアイソザイムの阻害薬または誘導物質はボリコナゾールの血漿中濃度をそれぞれ上昇または低下させる可能性があり，ボリコナゾールはこれらの CYP450 アイソザイムによって代謝される他の薬物の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。

特に記載しない限り，薬物相互作用試験は，健康成人男性被験者を対象にボリコナゾール 200 mg 1 日 2 回経口反復投与した後の定常状態において実施した。これらの結果は，他の集団および投与経路にも該当する。

QTc 間隔延長作用が認められている併用薬を服用している患者には，ボリコナゾールを慎重に投与すること。また，CYP3A4 により代謝される薬物（抗ヒスタミン薬，キニジン，シサプリド，ピモジド）の血漿中濃度がボリコナゾールにより上昇するおそれがあるため，これらの薬物の併用投与は禁忌である（次の表および 4.3 項参照）。

相互作用の表

ボリコナゾールと他の薬物との相互作用を以下の表に示す(1 日 1 回を「QD」, 1 日 2 回を「BID」, 1 日 3 回を「TID」，未測定を「ND」と表記）。各薬物動態パラメータの矢印の向きは，幾何平均値の比の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲内である（↔），下回る（↓）または上回る（↑）ことを示す。アスタリスク（*）は双方向の相互作用を示す。AUC_{τ}は投与間隔における濃度 - 時間曲線下面積，AUC_tはゼロ時間から最終定量可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積，AUC_{inf}はゼロ時間から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積を示す。

表中では，相互作用を禁忌，投与量の調整と慎重な臨床的および（または）生物学的観察が必要なもの，重大な薬物動態学的相互作用はないが当該治療領域で臨床的に重要なものの順に示す。

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
アステミゾール，シサプリド，ピモジド，キニジンおよびテルフェナジン *［CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，これらの薬物の血漿中濃度上昇により，QTc 延長が引き起こされたり，まれにトルサード ド ポアントが発現したりすることがある。	**禁忌**（4.3 項参照）
カルバマゼピンおよび長時間作用型バルビツール酸誘導体（フェノバルビタール，メホバルビタールなど） *［強力な CYP450 誘導物質］*	試験は実施されていないが，カルバマゼピンおよび長時間作用型バルビツール酸誘導体により血漿中ボリコナゾール濃度が著しく低下するおそれがある。	**禁忌**（4.3 項参照）

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
エファビレンツ（非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬） *［CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質］*		
エファビレンツ 400 mg QD，ボリコナゾール 200 mg BID と併用*	エファビレンツ C_{max} ↑ 38% エファビレンツ AUC_{τ} ↑ 44% ボリコナゾール C_{max} ↓ 61% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 77%	標準用量のボリコナゾールと 400 mg QD 以上の用量のエファビレンツの併用投与は**禁忌**である（4.3 項参照）。
エファビレンツ 300 mg QD，ボリコナゾール 400 mg BID と併用*	エファビレンツ 600 mg QD と比較して， エファビレンツ C_{max} ↔ エファビレンツ AUC_{τ} ↑ 17% ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↑ 23% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 7%	ボリコナゾールをエファビレンツと併用投与するときは，ボリコナゾールの維持用量を 400 mg BID に増量し，エファビレンツを 300 mg QD に減量する。ボリコナゾールの投与を中止するときは，エファビレンツの投与量を初回投与量に戻す（4.2 項および 4.4 項参照）。
麦角アルカロイド（エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミンなど） *［CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールにより麦角アルカロイドの血漿中濃度が上昇し，麦角中毒が引き起こされるおそれがある。	**禁忌**（4.3 項参照）
リファブチン *［強力な CYP450 誘導物質］*		
300 mg QD	ボリコナゾール C_{max} ↓ 69% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 78%	ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとリファブチンの併用投与は避けること。
300 mg QD（ボリコナゾール 350 mg BID と併用）*	ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↓ 4% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 32%	ボリコナゾールの維持用量は，静脈内投与では 5 mg/kg BID に，経口投与では 200 mg から 350 mg BID に（体重 40 kg 未満の患者は 100 mg から 200 mg BID に）増量してよい（4.2 項参照）。
300 mg QD（ボリコナゾール 400 mg BID と併用）*	リファブチン C_{max} ↑ 195% リファブチン AUC_{τ} ↑ 331% ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↑ 104% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 87%	リファブチンとボリコナゾールを併用投与するときは，全血算およびリファブチンの副作用（ぶどう膜炎など）について慎重に観察すること。

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
リファンピシン（600 mg QD） *［強力な CYP450 誘導物質］*	ボリコナゾール C_{max} ↓ 93% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 96%	**禁忌**（4.3 項参照）
リトナビル（プロテアーゼ阻害薬） *［強力な CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質］*		
高用量（400 mg BID）	リトナビル C_{max} および AUC_{τ} ↔ ボリコナゾール C_{max} ↓ 66% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 82%	ボリコナゾールと高用量リトナビル（400 mg 以上 BID）の併用投与は**禁忌**である（4.3 項参照）。
低用量（100 mg BID）*	リトナビル C_{max} ↓ 25% リトナビル AUC_{τ} ↓13% ボリコナゾール C_{max} ↓ 24% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 39%	患者のベネフィット・リスク評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断されない限り，ボリコナゾールと低用量リトナビル（100 mg BID）の併用投与は避けること。
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート） *［CYP450 誘導物質，P-gp 誘導物質］*		
300 mg TID（ボリコナゾール 400 mg 単回投与と併用）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 ボリコナゾール AUC_{inf} ↓ 59%	**禁忌**（4.3 項参照）
エベロリムス *［CYP3A4 の基質，P-gp の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールにより血漿中エベロリムス濃度が著しく上昇するおそれがある。	ボリコナゾールによりエベロリムスの濃度が著しく上昇すると予想されるため，ボリコナゾールとエベロリムスの併用投与は推奨されない（4.4 項参照）。
フルコナゾール（200 mg QD） *［CYP2C9，CYP2C19 および CYP3A4 阻害薬］*	ボリコナゾール C_{max} ↑ 57% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 79% フルコナゾール C_{max} ND フルコナゾール AUC_{τ} ND	ボリコナゾールおよびフルコナゾールの投与量および（または）投与頻度をどの程度減らせばこの作用を防げるかはわかっていない。フルコナゾールの後に続けてボリコナゾールを使用する場合は，ボリコナゾールと関連のある副作用について観察することが推奨される。

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
フェニトイン *［CYP2C9 の基質および強力な CYP450 誘導物質］* 300 mg QD	 ボリコナゾール C_{max} ↓49% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓69%	ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとフェニトインの併用投与は避けること。血漿中フェニトイン濃度の慎重なモニタリングが推奨される。
300 mg QD（ボリコナゾール 400 mg BID と併用）*	フェニトイン C_{max} ↑67% フェニトイン AUC_{τ} ↑81% ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↑34% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑39%	フェニトインをボリコナゾールと併用投与するときは，ボリコナゾールの維持用量を静脈内投与では 5 mg/kg BID に，経口投与では 200 mg から 400 mg BID に（体重 40 kg 未満の患者は 100 mg から 200 mg BID に）増量する（4.2 項参照）。
抗凝固薬		
ワルファリン（30 mg 単回投与，ボリコナゾール 300 mg BID と併用） *［CYP2C9 の基質］*	最大約 2 倍のプロトロンビン時間延長	プロトロンビン時間またはその他の適切な抗凝固検査の結果を慎重にモニタリングすることが推奨される。必要に応じて抗凝固薬の投与量を調整すること。
その他の経口クマリン系抗凝固薬（phenprocoumon, acenocoumarol など） *［CYP2C9 および CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールによりクマリン系抗凝固薬の血漿中濃度が上昇し，プロトロンビン時間が延長するおそれがある。	
ベンゾジアゼピン系薬剤（ミダゾラム，トリアゾラム，アルプラゾラムなど） *［CYP3A4 の基質］*	臨床試験は実施されていないが，CYP3A4 により代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤の血漿中濃度がボリコナゾールにより上昇し，鎮静作用が延長するおそれがある。	ベンゾジアゼピン系薬剤の減量を検討すること。

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
免疫抑制薬 *［CYP3A4 の基質］*		
シロリムス（2 mg 単回投与）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 シロリムス C_{max} ↑6.6 倍 シロリムス AUC_{inf} ↑11 倍	ボリコナゾールとシロリムスの併用投与は**禁忌**である（4.3 項参照）。
シクロスポリン（シクロスポリンの長期投与を受けている安定した腎移植患者）	シクロスポリン C_{max} ↑13% シクロスポリン AUC_{τ} ↑70%	シクロスポリンを投与中の患者に対してボリコナゾールの投与を開始する場合は，シクロスポリンを半量に減量し，シクロスポリン濃度を慎重にモニタリングすることが推奨される。シクロスポリン濃度の上昇に伴い，腎障害が発現している。ボリコナゾールの投与を中止するときは，シクロスポリン濃度を慎重にモニタリングし，必要に応じて投与量を増量すること。
タクロリムス（0.1 mg/kg 単回投与）	タクロリムス C_{max} ↑117% タクロリムス AUC_{t} ↑221%	タクロリムスを投与中の患者に対してボリコナゾールの投与を開始する場合は，タクロリムスを開始用量の 3 分の 1 に減量し，タクロリムス濃度を慎重にモニタリングすることが推奨される。タクロリムス濃度の上昇に伴い，腎障害が発現している。ボリコナゾールの投与を中止するときは，タクロリムス濃度を慎重にモニタリングし，必要に応じて投与量を増量すること。
長時間作用型オピオイド *［CYP3A4 の基質］* オキシコドン（10 mg 単回投与）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 オキシコドン C_{max} ↑1.7 倍 オキシコドン AUC_{inf} ↑3.6 倍	オキシコドンおよび CYP3A4 により代謝されるその他の長時間作用型オピオイド（hydrocodone など）の減量を検討すること。オピオイドと関連のある副作用について頻繁な観察が必要となることがある。
メサドン（32～100 mg QD） *［CYP3A4 の基質］*	R-メサドン（活性）C_{max} ↑31% R-メサドン（活性）AUC_{τ} ↑47% S-メサドン C_{max} ↑65% S-メサドン AUC_{τ} ↑103%	QTc 延長を含むメサドンと関連のある副作用および毒性について頻繁に観察することが推奨される。メサドンの減量が必要となることがある。

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
非ステロイド抗炎症薬（NSAID） *［CYP2C9 の基質］*		
イブプロフェン（400 mg 単回投与）	S-イブプロフェン C_{max} ↑ 20% S-イブプロフェン AUC_{inf} ↑ 100%	NSAID と関連のある副作用および毒性について頻繁に観察することが推奨される。NSAID の減量が必要となることがある。
ジクロフェナク（50 mg 単回投与）	ジクロフェナク C_{max} ↑ 114% ジクロフェナク AUC_{inf} ↑ 78%	
オメプラゾール（40 mg QD）* *［CYP2C19 阻害薬，CYP2C19 および CYP3A4 の基質］*	オメプラゾール C_{max} ↑ 116% オメプラゾール AUC_{τ} ↑ 280% ボリコナゾール C_{max} ↑ 15% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 41% CYP2C19 の基質であるその他のプロトンポンプ阻害薬も，ボリコナゾールにより阻害され，その薬物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールの投与量調整は推奨されない。 40 mg 以上の用量でオメプラゾールを投与中の患者に対してボリコナゾールの投与を開始する場合は，オメプラゾールを半量に減量することが推奨される。
経口避妊薬* *［CYP3A4 の基質，CYP2C19 阻害薬］* ノルエチステロン/エチニルエストラジオール（1 mg/0.035 mg QD）	エチニルエストラジオール C_{max} ↑ 36% エチニルエストラジオール AUC_{τ} ↑ 61% ノルエチステロン C_{max} ↑ 15% ノルエチステロン AUC_{τ} ↑ 53% ボリコナゾール C_{max} ↑ 14% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 46%	ボリコナゾールの副作用に加えて経口避妊薬と関連のある副作用について観察することが推奨される。
短時間作用型オピオイド *［CYP3A4 の基質］*		Alfentanil，フェンタニルならびに alfentanil と構造が類似しており CYP3A4 により代謝されるその他の短時間作用型オピオイド（sufentanil など）の減量を検討すること。呼吸抑制およびオピオイドと関連のあるその他の副作用について，長期間にわたって頻繁に観察することが推奨される。
Alfentanil（20 µg/kg 単回投与，ナロキソンと併用）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 Alfentanil AUC_{inf} ↑ 6 倍	
フェンタニル（5 µg/kg 単回投与）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 フェンタニル AUC_{inf}　↑ 1.34 倍	
スタチン（ロバスタチンなど） *［CYP3A4 の基質］*	臨床試験は実施されていないが，CYP3A4 により代謝されるスタチンの血漿中濃度がボリコナゾールにより上昇し，横紋筋融解症が発現するおそれがある。	スタチンの減量を検討すること。
スルホニル尿素薬（トルブタミド，グリピジド，glyburide など） *［CYP2C9 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールによりスルホニル尿素薬の血漿中濃度が上昇し，低血糖症が発現するおそれがある。	血糖値の慎重なモニタリングが推奨される。スルホニル尿素薬の減量を検討すること。

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
ビンカアルカロイド（ビンクリスチン，ビンブラスチンなど） *［CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールによりビンカアルカロイドの血漿中濃度が上昇し，神経障害が発現するおそれがある。	ビンカアルカロイドの減量を検討すること。
その他の HIV プロテアーゼ阻害薬（サキナビル，アンプレナビル，ネルフィナビルなど）* *［CYP3A4 の基質および阻害薬］*	臨床試験は実施されていない。In vitro 試験から，ボリコナゾールは HIV プロテアーゼ阻害薬の代謝を阻害し，ボリコナゾールの代謝も HIV プロテアーゼ阻害薬に阻害される可能性が示されている。	薬物毒性の発現および（または）効果不十分についての慎重な観察ならびに投与量調整が必要となることがある。
その他の非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI）（デラビルジン，ネビラピンなど）* *［CYP3A4 の基質，阻害薬または CYP450 誘導物質］*	臨床試験は実施されていない。In vitro 試験から，ボリコナゾールの代謝は NNRTI に阻害され，ボリコナゾールは NNRTI の代謝を阻害する可能性が示されている。 エファビレンツのボリコナゾールに対する影響の所見から，ボリコナゾールの代謝が NNRTI により誘導される可能性が示唆される。	薬物毒性の発現および（または）効果不十分についての慎重な観察ならびに投与量調整が必要となることがある。
シメチジン（400 mg BID） *［非特異的 CYP450 阻害薬であり，胃の pH を上昇させる］*	ボリコナゾール C_{max} ↑ 18% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 23%	投与量調整不要
ジゴキシン（0.25 mg QD） *［P-gp の基質］*	ジゴキシン C_{max} ↔ ジゴキシン AUC_{τ} ↔	投与量調整不要
インジナビル（800 mg TID） *［CYP3A4 阻害薬および基質］*	インジナビル C_{max} ↔ インジナビル AUC_{τ} ↔ ボリコナゾール C_{max} ↔ ボリコナゾール AUC_{τ} ↔	投与量調整不要
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン（1 g BID） *［CYP3A4 阻害薬］* アジスロマイシン（500 mg QD）	 ボリコナゾール C_{max} および AUC_{τ} ↔ ボリコナゾール C_{max} および AUC_{τ} ↔ ボリコナゾールがエリスロマイシンおよびアジスロマイシンに及ぼす影響は不明である。	投与量調整不要
ミコフェノール酸（1 g 単回投与） *［UDP-グルクロン酸転移酵素の基質］*	ミコフェノール酸 C_{max} ↔ ミコフェノール酸 AUC_{t} ↔	投与量調整不要
プレドニゾロン（60 mg 単回投与） *［CYP3A4 の基質］*	プレドニゾロン C_{max} ↑ 11% プレドニゾロン AUC_{inf} ↑ 34%	投与量調整不要
ラニチジン（150 mg BID） *［胃の pH を上昇させる］*	ボリコナゾール C_{max} および AUC_{τ} ↔	投与量調整不要

4.6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦

妊婦へのブイフェンド投与に関する十分な情報は得られていない。

動物試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。ヒトに対する潜在的なリスクは明らかになっていない。

妊娠中は，母親に対するベネフィットが胎児に対するリスクを明らかに上回ると判断される場合にのみ，ブイフェンドを使用すること。

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は，ブイフェンドの服用中は必ず効果的な避妊法を用いること。

授乳婦

ボリコナゾールが母乳中に排泄されるかどうかは評価されていない。ブイフェンドの服用を開始する際には授乳を中止すること。

受胎能

動物試験では，雌雄ラットに受胎能障害は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7. 自動車の運転および機械操作に対する影響

ブイフェンドは自動車の運転および機械操作の能力に中等度の影響を及ぼす。ブイフェンドは一過性かつ可逆性の視力の変化（霧視，視覚の変化/増強，羞明など）を引き起こすおそれがある。これらの症状が現れた場合，患者は自動車の運転，機械操作などの危険を伴う作業を避けること。

4.8. 副作用

安全性プロファイルの要約

ボリコナゾールの安全性プロファイルは，2000 例以上（治療試験の被験者 1655 例および予防試験の被験者 279 例）の統合安全性データベースに基づく。この集団は不均質な集団であり，血液学的悪性腫瘍患者，食道カンジダ症および難治性真菌感染症を発症した HIV 感染患者，カンジダ血症またはアスペルギルス症を発症した非好中球減少患者，ならびに健康被験者が含まれる。705 例はボリコナゾールの投与を 12 週間以上受け，そのうち 164 例は 6 ヵ月間以上ボリコナゾールの投与を受けた。

主な副作用は，視覚障害，発熱，発疹，嘔吐，悪心，下痢，頭痛，末梢性浮腫，肝機能検査異常，呼吸窮迫および腹痛であった。

副作用の重症度は，全体的に軽度～中等度であった。安全性データを年齢，人種および性別ごとに解析したが，臨床的に意味のある差は認められなかった。

副作用の一覧表

大部分の試験が非盲検試験であったため，以下の表には因果関係を問わない副作用を器官別分類および発現率ごとに示す。

発現率は，very common（10%以上），common（1%以上 10%未満），uncommon（0.1%以上 1%未満），rare（0.01%以上 0.1%未満），very rare（0.01%未満），not known（入手可能なデータから推測不能）と分類する。

発現率の各分類内では，重篤性の高い順に副作用を記載する。

ボリコナゾールを投与された被験者に認められた副作用は以下のとおりである。

器官別大分類	副作用
感染症および寄生虫症	
Common	胃腸炎，副鼻腔炎，歯肉炎
Uncommon	偽膜性大腸炎，リンパ管炎，腹膜炎
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
Not known	扁平上皮癌*
血液およびリンパ系障害	
Common	無顆粒球症，汎血球減少症，血小板減少症，貧血
Uncommon	播種性血管内凝固，骨髄機能不全，白血球減少症，リンパ節症，好酸球増加症
免疫系障害	
Common	過敏症
Uncommon	アナフィラキシー様反応
内分泌障害	
Uncommon	副腎機能不全，甲状腺機能低下症
Rare	甲状腺機能亢進症
代謝および栄養障害	
Very common	末梢性浮腫
Common	低血糖症，低カリウム血症，低ナトリウム血症
精神障害	
Common	うつ病，幻覚，不安，不眠症，激越，錯乱状態
神経系障害	
Very common	頭痛
Common	痙攣，振戦，錯感覚，筋緊張亢進，傾眠，失神，浮動性めまい
Uncommon	脳浮腫，脳症，錐体外路障害，末梢性ニューロパチー，運動失調，感覚鈍麻，味覚異常，眼振
Rare	肝性脳症，ギラン・バレー症候群
眼障害	
Very common	視力障害［霧視（4.4 項参照），色視症および羞明を含む］
Common	網膜出血
Uncommon	眼球回転発作，視神経障害［視神経炎（4.4 項参照）を含む］，視神経乳頭浮腫（4.4 項参照），強膜炎，眼瞼炎，複視
Rare	視神経萎縮，角膜混濁
耳および迷路障害	
Uncommon	聴力低下，回転性めまい，耳鳴
心臓障害	
Common	上室性不整脈，頻脈，徐脈
Uncommon	心室細動，心室性期外収縮，上室性頻脈，心室性頻脈
Rare	トルサード ド ポアント，完全房室ブロック，脚ブロック，結節性調律
血管障害	
Common	低血圧，静脈炎
Uncommon	血栓性静脈炎

器官別大分類	副作用
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
Very common	呼吸窮迫
Common	急性呼吸窮迫症候群，肺水腫
胃腸障害	
Very common	腹痛，悪心，嘔吐，下痢
Common	消化不良，便秘，口唇炎
Uncommon	膵炎，十二指腸炎，舌炎，舌腫脹
肝胆道系障害	
Very common	肝機能検査異常（AST，ALT，アルカリホスファターゼ，GGT，LDH，ビリルビンを含む）
Common	黄疸，胆汁うっ滞性黄疸，肝炎
Uncommon	肝不全，肝腫大，胆嚢炎，胆石症
皮膚および皮下組織障害	
Very common	発疹
Common	剥脱性皮膚炎，斑状丘疹状皮疹，そう痒症，脱毛症，紅斑
Uncommon	中毒性表皮壊死融解症，スティーブンス・ジョンソン症候群，多形紅斑，血管浮腫，乾癬，蕁麻疹，アレルギー性皮膚炎，光毒性，斑状皮疹，丘疹性皮疹，紫斑，湿疹
Rare	偽性ポルフィリン症，固定薬疹
Not known	皮膚エリテマトーデス*
筋骨格系および結合組織障害	
Common	背部痛
Uncommon	関節炎
Not known	骨膜炎*
腎および尿路障害	
Common	急性腎不全，血尿
Uncommon	腎尿細管壊死，蛋白尿，腎炎
一般・全身障害および投与部位の状態	
Very common	発熱
Common	胸痛，顔面浮腫，無力症，インフルエンザ様疾患，悪寒
Uncommon	注射部位反応
臨床検査	
Common	血中クレアチニン増加
Uncommon	心電図 QTc 延長，血中尿素増加，血中コレステロール増加

*市販後に特定された副作用

副作用の説明

視覚障害

臨床試験では，ボリコナゾールの投与に伴い視力障害が高頻度に発現している。治療試験では，ボリコナゾールと関連のある視覚障害が非常に多く認められた。これらの短期投与および長期投与試験において，約 21%の被験者に視知覚の変化/過剰反応，霧視，色覚変化または羞明が発現した。これらの視覚障害は一過性かつ完全に可逆性であり，大部分が 60 分以内に自然に消失し，臨床的に重大な長期的作用は視覚に認められなかった。ボリコナゾールの反復投与により作用が減弱することが示されている。視覚障害は全体的に軽度で，投与中止に至ることはまれであり，

長期的な後遺症を伴うことはなかった。視覚障害は高い血漿中濃度および（または）投与量に起因する可能性がある。

視覚障害の作用機序は不明であるが，作用部位は網膜内である可能性が高い。健康被験者を対象にボリコナゾールが網膜機能に及ぼす影響を評価した試験において，ボリコナゾールは網膜電図（ERG）波形の振幅低下を引き起こした。ERG は網膜における電流を測定するものである。29 日間の投与期間中は ERG の変化に進行はみられず，ボリコナゾール投与の終了後に完全に回復した。

市販後調査では，遷延性の眼の有害事象が報告されている（4.4 項参照）。

皮膚反応

臨床試験でボリコナゾールを投与された患者には皮膚反応が多く認められたが，これらの患者は重篤な基礎疾患を有し，複数の併用薬を投与されていた。大部分の発疹は軽度～中等度であった。ブイフェンド投与中にスティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，多形性紅斑などの重篤な皮膚反応がまれに発現した。

患者に発疹が発現した場合は，患者を注意深く観察し，病変に進行がみられるときにはブイフェンドの投与を中止すること。特に長期投与時に，光線過敏性反応が認められている（4.4 項参照）。

ブイフェンドの長期投与を受けた患者で皮膚の扁平上皮癌が報告されている。その発現の機序は明らかになっていない（4.4 項参照）。

肝機能検査

ボリコナゾールの臨床試験における臨床上問題となるトランスアミナーゼ異常の全体的な発現率は，ボリコナゾール投与患者で 13.5%（258/1918 例）であった。肝機能検査値異常は，高い血漿中濃度および（または）投与量に起因する可能性がある。大部分の肝機能検査値異常は，投与量の調整を行うことなく投与中に消失したか，投与量の調整（投与中止を含む）後に消失した。

他の重篤な基礎疾患を有する患者で，ボリコナゾールの投与に伴い重篤な肝障害がまれに報告されている。これには黄疸ならびに死亡に至った肝炎および肝不全のまれな症例が含まれる（4.4 項参照）。

予防

過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されたことのない，成人および青少年の同種造血幹細胞移植患者を対象に，ボリコナゾールとイトラコナゾールによる 1 次予防を比較する非盲検，多施設共同試験を実施した。その結果，有害事象による投与中止率は，ボリコナゾール群で 39.3%，イトラコナゾール群で 39.6%であった。また，治験薬投与後に発現した肝臓の有害事象により投与を中止した被験者は，ボリコナゾール群で 50 例（21.4%），イトラコナゾール群で 18 例（7.1%）であった。

小児集団

薬物動態試験（127 例）およびコンパッショネート・ユース・プログラム（158 例）でボリコナゾールの投与を受けた 2 歳～12 歳未満の小児患者 285 例を対象として，ボリコナゾールの安全性を評価した。この 285 例の副作用プロファイルは成人と類似していた。市販後データから，小児

集団では成人に比べて皮膚反応（特に紅斑）の発現率が高い可能性が示唆された。コンパッショネート・ユース・プログラムでボリコナゾールの投与を受けた 2 歳未満の 22 例では，光線過敏性反応（1 例），不整脈（1 例），膵炎（1 例），血中ビリルビン増加（1 例），肝酵素上昇（1 例），発疹（1 例）および視神経乳頭浮腫（1 例）が副作用（ボリコナゾールとの因果関係が否定できなかった事象）として報告された。また，市販後に小児患者で膵炎が報告されている。

副作用の疑いの報告

医薬品の製造販売承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。それにより，医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングできる。医療従事者は付録 V に掲載する各国の報告システムにより副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9. 過量投与

臨床試験では，偶発的な過量投与が 3 例あった。いずれの例も小児患者であり，ボリコナゾールの推奨静脈内投与量の最高 5 倍が投与された。羞明の副作用 1 件（持続時間 10 分）が報告された。

ボリコナゾールに対する解毒剤は知られていない。

ボリコナゾールはクリアランス 121 mL/min で透析される。過量投与の場合，血液透析が体内からのボリコナゾールの除去に役立つことがある。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬効分類：全身用抗真菌薬，トリアゾール誘導体，ATC コード：J02AC03

作用機序

ボリコナゾールはトリアゾール系抗真菌薬である。その主な作用機序は，真菌のエルゴステロール生合成の重要段階である，真菌チトクローム P450 依存性 14α-ラノステロール脱メチル化の阻害である。14α-メチルステロールの蓄積によって，真菌細胞膜のエルゴステロールが欠如する。これがボリコナゾールの抗真菌作用に関与している可能性がある。ボリコナゾールは，種々の哺乳類チトクローム P450 酵素系より真菌チトクローム P450 酵素に対して選択性が高いことが認められている。

薬物動態 - 薬力学の相関

治療試験 10 試験全体の各患者の平均および最高血漿中ボリコナゾール濃度の中央値は，それぞれ 2425 ng/mL（四分位範囲 1193～4380 ng/mL）および 3742 ng/mL（四分位範囲 2027～6302 ng/mL）であった。治療試験では，血漿中ボリコナゾール濃度の平均値，最高値および最低値と有効性との間に正の相関を検出することはできなかった。また，予防試験ではこの相関を検討していない。

臨床試験データの薬物動態 - 薬力学解析では，血漿中ボリコナゾール濃度と肝機能検査値異常および視覚障害の発現率との間に正の相関が認められた。予防試験では投与量調整は検討していない。

臨床における有効性および安全性

In vitro では，ボリコナゾールは広範囲にわたる抗真菌作用を示し，カンジダ属（フルコナゾール耐性 *C. krusei* ならびに *C. glabrata* および *C. albicans* の耐性株を含む）に対する強力な抗真菌作用および評価したすべてのアスペルギルス属に対する殺真菌作用が認められた。さらに，ボリコナゾールは in vitro において，既存の抗真菌薬に対する感受性が低いスケドスポリウム属，フサリウム属などを含む新たな病原性真菌に対して殺真菌作用を示す。

アスペルギルス属（*A. flavus*，*A. fumigatus*，*A. terreus*，*A. niger* および *A. nidulans* を含む），カンジダ属（*C. albicans*，*C. glabrata*，*C. krusei*，*C. parapsilosis* および *C. tropicalis*，ならびに少数の *C. dubliniensis*，*C. inconspicua* および *C. guilliermondii* を含む），スケドスポリウム属（*S. apiospermum* および *S. prolificans* を含む）およびフサリウム属において，臨床効果（有効または著効）が認められている。

その他の治療した真菌感染症（大部分が有効または著効）には，アルテルナリア属，*Blastomyces dermatitidis*，*Blastoschizomyces capitatus*，クラドスポリウム属，*Coccidioides immitis*，*Conidiobolus coronatus*，*Cryptococcus neoformans*，*Exserohilum rostratum*，*Exophiala spinifera*，*Fonsecaea pedrosoi*，*Madurella mycetomatis*，*Paecilomyces lilacinus*，アオカビ属，（*P. marneffei* を含む），*Phialophora richardsiae*，*Scopulariopsis brevicaulis* およびトリコスポロン属（*T. beigelii* 感染症を含む）の孤立した症例があった。

臨床分離株に対する in vitro 活性は，アクレモニウム属，アルテルナリア属，ビポラリス属，クラドフィアロフォラ属および *Histoplasma capsulatum* について認められ，ほとんどの分離株では 0.05～2 μg/mL のボリコナゾール濃度で発育が阻止された。

クルブラリア属およびスポロトリックス属の病原菌に対しても in vitro 活性は認められているが，その臨床的意義は不明である。

ブレイクポイント

治療に先立って，真菌培養およびその他の関連臨床検査（血清検査，病理組織学的検査）用の検体を採取し，原因菌を分離･同定すること。治療は培養およびその他の臨床検査の結果が判明する前に開始してもよい。しかし，結果が判明したら，抗真菌療法を適宜調整すること。

ヒトの感染症に最も頻繁に関与している種には *C. albicans*，*C. parapsilosis*，*C. tropicalis*，*C. glabrata* および *C. krusei* があり，ボリコナゾールの最小発育阻止濃度（MIC）はこれらすべての菌種で通常 1 mg/L 未満である。

しかし，カンジダ属に対するボリコナゾールの in vitro 活性は一様ではない。特に *C. glabrata* は，フルコナゾール感受性分離株に比べてフルコナゾール耐性分離株に対するボリコナゾールの MIC が比例的に高い。したがって，菌種レベルでカンジダ属を同定するために，あらゆる努力をすること。抗真菌薬感受性試験が可能な場合は，欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会（EUCAST）が確立したブレイクポイント基準により MIC の結果を解釈することができる。

EUCAST ブレイクポイント

カンジダ属	MIC ブレイクポイント（mg/L）	
	≤S（感性）	>R（耐性）
Candida albicans[1]	0.125	0.125
Candida tropicalis[1]	0.125	0.125
Candida parapsilosis[1]	0.125	0.125
Candida glabrata[2]	エビデンス不十分	
Candida krusei[3]	エビデンス不十分	
その他のカンジダ属[4]	エビデンス不十分	

1. MIC が感性（S）ブレイクポイントを上回る株はまれであるか，現在までに報告されていない。そのような分離株の同定または抗菌薬感受性試験は反復して実施し，結果が確認された場合はその分離株を参照研究所に送付すること。
2. 臨床試験で，*C glabrata* 感染症患者に対するボリコナゾールの効果は，*C. albicans*，*C. parapsilosis* および *C. tropicalis* に比べて 21%低かった。しかし，この効果の低下は MIC 上昇と相関していなかった。
3. 臨床試験で，*C. krusei* 感染症に対するボリコナゾールの効果は，*C. albicans*，*C. parapsilosis* および *C. tropicalis* と同様であった。しかし，EUCAST 解析の対象となる症例が 9 例しかなかったため，*C. krusei* の臨床ブレイクポイントを設定するためのエビデンスは現時点では不十分である。
4. EUCAST では，ボリコナゾールについて非菌種関連のブレイクポイントを確立していない。

臨床経験

本項では，奏効を有効または著効と定義する。

アスペルギルス感染症―予後が不良なアスペルギルス症患者における有効性

ボリコナゾールは，アスペルギルス属に対して in vitro で殺真菌作用を示す。免疫不全を有する患者 277 例に治験薬を 12 週間投与した非盲検，無作為化，多施設共同試験では，急性侵襲性アスペルギルス症の 1 次治療におけるボリコナゾールの有効性および生存に対する効果がアムホテリシン B と比較して優れていることが示された。投与開始 24 時間は 6 mg/kg を 12 時間ごとの負荷用量でボリコナゾールを静脈内投与し，その後 7 日間以上にわたって 4 mg/kg を 12 時間ごとの維持用量でボリコナゾールを静脈内投与した。その後は，200 mg を 12 時間ごとの用量で経口製剤を投与する治療に切り替え可能とした。ボリコナゾールの静脈内投与期間の中央値は 10 日（範囲：2～85 日）であった。ボリコナゾールの静脈内投与後，ボリコナゾールの経口投与期間の中央値は 76 日（範囲：2～232 日）であった。

総合的な効果が良好（ベースライン時にみられたすべての関連症状，徴候，X 線所見/気管支鏡所見の異常の消失または部分的消失）であった患者は，ボリコナゾール群 53%，対照薬群 31%であった。ボリコナゾール群の 84 日目の生存率は対照薬群より統計学的に有意に高く，死亡までの時間および毒性による中止までの時間の両方について，ボリコナゾールの優越性を示す臨床的および統計学的に有意な効果が認められた。

この試験により，移植片対宿主病および特に脳感染症（通常の死亡率はほぼ 100%）を含む予後不良の危険因子がある被験者において有望な転帰が認められた初期の前向き試験の知見が裏付けられた。

この試験では，骨髄および固形臓器移植患者，血液学的悪性腫瘍患者，がん患者および AIDS 患者における脳，副鼻腔，肺および播種性アスペルギルス症を対象とした。

非好中球減少患者におけるカンジダ血症

非盲検比較試験では，カンジダ血症の 1 次治療において，アムホテリシン B 後のフルコナゾール投与と比較してボリコナゾールの有効性が証明された。この試験はカンジダ血症が確認された非好中球減少患者 370 例（12 歳以上）を対象とし，このうち 248 例がボリコナゾールの投与を受けた。ボリコナゾール群の 9 例およびアムホテリシン B→フルコナゾール群の 5 例では，真菌学的に深部組織感染も確認された。この試験では腎不全患者を除外した。投与期間の中央値は両投与群で 15 日であった。主要解析では，投与終了から 12 週間後に血中および罹患した深部組織部位のカンジダ菌除菌により感染症のすべての臨床徴候および症状が消失または改善した場合に，治験薬について盲検化されたデータ審査委員会が奏効と判定することと定義した。投与終了から 12 週間後に判定を受けなかった患者は無効として数えた。この解析では，両投与群で 41%の患者に奏効が認められた。

副次的解析では，最も遅い評価可能時点（投与終了もしくは投与終了から 2，6 または 12 週間後のいずれか）のデータ審査委員会判定を利用した結果，奏効率はボリコナゾール群 65%，アムホテリシン B→フルコナゾール群 71%であった。

各評価時点の治験責任医師の判定による奏効率を以下の表に示す。

時点	ボリコナゾール (N = 248)	アムホテリシン B→フルコナゾール (N = 122)
投与終了	178 (72 %)	88 (72 %)
投与終了から 2 週間後	125 (50 %)	62 (51 %)
投与終了から 6 週間後	104 (42 %)	55 (45 %)
投与終了から 12 週間後	104 (42 %)	51 (42 %)

重篤かつ難治性のカンジダ感染症

この試験は，以前に使用した抗真菌薬（特にフルコナゾール）が無効であった重篤かつ難治性の全身性カンジダ感染症（カンジダ血症，播種性およびその他の侵襲性カンジダ症を含む）患者 55 例を対象とした。奏効は 24 例で認められた（著効 15 例，有効 9 例）。*C. albicans* 以外のフルコナゾール耐性株では，*C. krusei* 感染症 3 例中 3 例（著効），*C. glabrata* 感染症 8 例中 6 例（著効 5 例，有効 1 例）に奏効が認められた。この臨床効果のデータは，限定的な感受性データによって支持された。

スケドスポリウム感染症およびフサリウム感染症

以下のまれな病原性真菌に対するボリコナゾールの有効性が認められた。

スケドスポリウム属：ボリコナゾール治療は，*S. apiospermum* 感染症 28 例中 16 例（著効 6 例，有効 10 例），*S. prolificans* 感染症 7 例中 2 例（いずれも有効）で奏効した。さらに，スケドスポリウム属を含む複数の微生物が原因の感染症患者 3 例中 1 例で奏効が認められた。

フサリウム属：17 例中 7 例（著効 3 例，有効 4 例）でボリコナゾール治療が有効であった。この 7 例の内訳は，眼感染症 3 例，副鼻腔感染症 1 例，播種性感染症 3 例であった。さらに 4 例のフサリウム症患者には複数の微生物による感染症が認められ，このうち 2 例でボリコナゾール治療が奏効した。

上記のまれな感染症のためボリコナゾールの投与を受けた患者の大部分は，以前に使用した抗真菌薬が忍容性不良または無効であった。

侵襲性真菌感染症の 1 次予防：過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されたことのない造血幹細胞移植患者における有効性

過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されたことのない，成人および青少年の同種造血幹細胞移植患者を対象とした非盲検，多施設共同試験において，ボリコナゾールおよびイトラコナゾールによる 1 次予防を比較した。治験薬による予防を造血幹細胞移植後 100 日間継続でき（14 日を超える休薬期間がないこと），かつ侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されることなく造血幹細胞移植後 180 日間生存できた場合を予防成功と定義した。同種造血幹細胞移植患者 465 例を修正 ITT（MITT）集団とし，このうち 45%が急性骨髄性白血病患者であった。患者全体の 58%が骨髄破壊的移植前治療の対象者であった。造血幹細胞移植の実施直後に治験薬による予防を開始した（ボリコナゾール群 224 例，イトラコナゾール群 241 例）。MITT 集団における予防期間の中央値は，ボリコナゾール群で 96 日，イトラコナゾール群で 68 日であった。

予防成功率およびその他の副次的評価項目を以下の表に示す。

試験の評価項目	**ボリコナゾール N = 224**	**イトラコナゾール N = 241**	**割合の差（95%信頼区間）**	**p 値**
180 日目の予防成功率*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
100 日目の予防成功率	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
治験薬による予防 100 日以上の完了率	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
180 日目までの生存率	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
180 日目までの侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例の診断率	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390
100 日目までの侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例の診断率	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589
治験薬投与中の侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例の診断率	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

* 試験の主要評価項目

** 無作為化について調整済みの割合の差，95%信頼区間および p 値

180 日目までの侵襲性真菌感染症のブレークスルー率および主要評価項目である 180 日目の予防成功率を，急性骨髄性白血病患者および骨髄破壊的移植前治療施行患者に分けて以下の表に示す。

急性骨髄性白血病

試験の評価項目	ボリコナゾール N = 98	イトラコナゾール N = 109	割合の差（95%信頼区間）
180 日目までの侵襲性真菌感染症のブレークスルー率	1 (1.0%)	2 (1.8%)	-0.8% (-4.0%, 2.4%)**
180 日目の予防成功率*	55 (56.1%)	45 (41.3%)	14.7% (1.7%, 27.7%)***

* 試験の主要評価項目
** 限界値を 5%として非劣性を検証した。
*** 無作為化について調整済みの割合の差および 95%信頼区間

骨髄破壊的移植前治療

試験の評価項目	ボリコナゾール N = 125	イトラコナゾール N = 143	割合の差（95%信頼区間）
180 日目までの侵襲性真菌感染症のブレークスルー率	2 (1.6%)	3 (2.1%)	-0.5% (-3.7%, 2.7%)**
180 日目の予防成功率*	70 (56.0%)	53 (37.1%)	20.1% (8.5%, 31.7%)***

* 試験の主要評価項目
** 限界値を 5%として非劣性を検証した。
*** 無作為化について調整済みの割合の差および 95%信頼区間

<u>侵襲性真菌感染症の 2 次予防：過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された造血幹細胞移植患者における有効性</u>

過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された，成人の同種造血幹細胞移植患者を対象とした非盲検，非対照，多施設共同試験において，ボリコナゾールによる 2 次予防を検討した。主要評価項目は，造血幹細胞移植後 1 年間に新たに侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された被験者の割合であった。侵襲性真菌感染症の既往のある患者 40 例を MITT 集団とした。このうち 31 例がアスペルギルス症患者，5 例がカンジダ症患者，4 例がその他の侵襲性真菌感染症患者であった。MITT 集団における予防期間の中央値は 95.5 日であった。

造血幹細胞移植後 1 年間に新たに侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された被験者の割合は 7.5%（3/40 例）であった。このうち 1 例がカンジダ血症，1 例がスケドスポリウム症（いずれも過去の侵襲性真菌感染症の再燃），1 例が接合真菌症であった。180 日目の生存率は 80.0%（32/40 例），1 年後の生存率は 70.0%（28/40 例）であった。

<u>投与期間</u>

臨床試験でのボリコナゾールの投与期間は, 705 例が 12 週間以上, 164 例が 6 ヵ月以上であった。

<u>小児集団</u>

侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例である生後 9 ヵ月～15 歳の小児患者 61 例にボリコナゾールを投与した。この集団の内訳は，2 歳～12 歳未満 34 例，12～15 歳 20 例であった。

大部分の患者（57/61 例）は，以前に使用した抗真菌薬が無効であった。12～15 歳の 5 例は治療試験に組み入れられた患者で，残りの患者はコンパッショネート・ユース・プログラムでボリコナゾールの投与を受けた。これらの患者の基礎疾患には，血液学的悪性腫瘍（27 例）ならびに慢

性肉芽腫症（14 例）があった。治療対象の真菌感染症で最も多かったのはアスペルギルス症であった（43/61 例，70%）。

QTc 間隔を評価した臨床試験

プラセボ対照，無作為化，単回投与，クロスオーバー試験を実施し，3 種類の経口用量のボリコナゾールおよびケトコナゾールを用いて健康被験者の QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。プラセボで調整したベースライン値からの QTc 間隔延長の平均最高値は，ボリコナゾール 800 mg 投与後で 5.1 msec，ボリコナゾール 1200 mg 投与後で 4.8 msec，ボリコナゾール 1600 mg 投与後で 8.2 msec，ケトコナゾール 800 mg 投与後で 7.0 msec であった。いずれの投与群でも，QTc 間隔がベースライン値から 60 msec 以上延長した例はなかった。臨床的に重大な閾値とされる 500 msec を超える QTc 間隔は認められなかった。

5.2. 薬物動態学的特性

薬物動態学的特性の概要

ボリコナゾールの薬物動態は，健康被験者，特別な集団および患者において評価されている。アスペルギルス症のリスクがある患者（主としてリンパ組織または造血組織の悪性新生物を有する患者）に 200 mg または 300 mg を 1 日 2 回，14 日間経口投与したときに認められた薬物動態学的特性（迅速かつほぼ完全な吸収，蓄積性，非線形の薬物動態）は，健康被験者で認められた特性と同様であった。

ボリコナゾールの薬物動態は，代謝に飽和が生じるため非線形を示す。投与量の増量に伴い，用量比例的増加を上回る曝露量の上昇が認められる。経口投与量を 200 mg 1 日 2 回から 300 mg 1 日 2 回に増量すると，曝露量（AUC_{τ}）の平均値は 2.5 倍に上昇すると推定される。200 mg（体重 40 kg 未満の患者は 100 mg）の経口維持用量により，3 mg/kg の静脈内投与時と同様の曝露量が得られる。300 mg（体重 40 kg 未満の患者は 150 mg）の経口維持用量により，4 mg/kg の静脈内投与時と同様の曝露量が得られる。推奨負荷投与法で静脈内または経口投与したところ，投与後 24 時間以内に定常状態に近い血漿中濃度に到達した。負荷投与を行わない場合，1 日 2 回の反復投与で蓄積が認められ，大部分の被験者において 6 日目までに血漿中ボリコナゾール濃度は定常状態に到達した。

吸収

ボリコナゾールは経口投与後，迅速かつほぼ完全に吸収され，投与の 1～2 時間後に C_{max} に到達する。経口投与後の絶対バイオアベイラビリティは 96%と推定されている。ボリコナゾールを高脂肪食とともに反復投与したところ，C_{max} が 34%，AUC_{τ}が 24%低下した。ボリコナゾールの吸収は胃 pH の変化の影響を受けない。

分布

ボリコナゾールの定常状態における分布容積は 4.6 L/kg と推定されており，各組織に広範に分布することが示唆される。血漿蛋白結合率は 58%と推定されている。コンパッショネート・ユース・プログラムに参加した患者 8 例の脳脊髄液では，すべての患者の検体からボリコナゾールが検出された。

代謝

in vitro 試験において，ボリコナゾールは肝チトクローム P450 アイソザイム CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 によって代謝されることが示された。

ボリコナゾールの薬物動態は個体間のばらつきが大きい。

in vivo 試験において，CYP2C19 がボリコナゾールの代謝に大きく関与していることが示唆された。この酵素は遺伝的多形性を示す。アジア人では，15%～20%が poor metabolizer であると予測される。白人および黒人では，poor metabolizer の割合は 3%～5%である。白人および日本人の健康被験者を対象として実施した試験において，poor metabolizer では，ホモ接合体の extensive metabolizer と比べ，ボリコナゾール曝露量（AUC_{τ}）が平均で 4 倍高いことが示されている。ヘテロ接合体の extensive metabolizer では，ホモ接合体の extensive metabolizer と比べ，ボリコナゾール曝露量が平均で 2 倍高い。

ボリコナゾールの主要代謝物は N-オキシド体であり，血漿中の循環放射能標識代謝物の 72%を占める。この代謝物の抗真菌作用は非常に弱いため，ボリコナゾールの全体的な有効性には影響を及ぼさない。

排泄

ボリコナゾールは肝代謝により消失し，尿中に未変化体で排泄されるのは投与量の 2%未満である。

ボリコナゾールの反復静脈内投与後に放射能標識したボリコナゾールを静脈内投与すると放射能の約 80%が尿中から回収され，反復経口投与後に放射能標識したボリコナゾールを経口投与すると放射能の約 83%が尿中から回収される。経口投与および静脈内投与のいずれの場合も，総放射能の大部分（>94%）は投与後 96 時間以内に排泄される。

ボリコナゾールの消失半減期は投与量に依存し，200 mg 投与（経口）時は約 6 時間である。薬物動態が非線形を示すため，消失半減期はボリコナゾールの蓄積および消失を予測する上で有用ではない。

特別な集団における薬物動態

性別

反復経口投与試験において，健康若年女性の C_{max} および AUC_{τ}は健康若年男性よりもそれぞれ 83%および 113%高かった（18～45 歳）。この試験において，健康高齢男性と健康高齢女性の間で C_{max} および AUC_{τ}に有意差は認められなかった（65 歳以上）。

臨床試験では，性別に基づく投与量の調整は行なわなかった。男女被験者において認められた安全性プロファイルおよび血漿中濃度は同様であった。したがって，性別により投与量を調整する必要はない。

高齢者

反復経口投与試験において，健康高齢男性（65 歳以上）の C_{max} および AUC_{τ}は健康若年男性（18～45 歳）よりもそれぞれ 61%および 86%高かった。健康高齢女性（65 歳以上）と健康若年女性（18～45 歳）の間で C_{max} および AUC_{τ}に有意差は認められなかった。

治療試験では，年齢に基づく投与量の調整は行なわなかった。血漿中濃度と年齢の間には相関が認められた。若年患者および高齢患者におけるボリコナゾールの安全性プロファイルは同様であったため，高齢者において投与量を調整する必要はない（4.2 項参照）。

小児集団

小児および青少年患者の推奨用量は，2 歳～12 歳未満の免疫不全小児患者 112 例および 12 歳～17 歳未満の免疫不全青少年患者 26 例から得られたデータのポピュレーション薬物動態解析に基づいて決定されたものである。小児薬物動態試験 3 試験で，3，4，6，7 および 8 mg/kg 1 日 2 回の反復静脈内投与ならびに 4 mg/kg，6 mg/kg および 200 mg 1 日 2 回の反復経口投与（経口懸濁剤を使用）を評価した。青少年薬物動態試験 1 試験では，1 日目に 6 mg/kg 1 日 2 回の負荷用量にて静脈内投与後，4 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与および錠剤 300 mg 1 日 2 回の経口投与を評価した。小児患者では成人に比べて被験者間のばらつきが大きかった。

小児と成人集団の薬物動態データを比較した結果，9 mg/kg の負荷用量で静脈内投与を受けた小児は，6 mg/kg の負荷用量で静脈内投与を受けた成人と推定総曝露量（AUC_{τ}）が類似していた。4 mg/kg および 8 mg/kg 1 日 2 回の維持用量で静脈内投与を受けた小児は，それぞれ 3 mg/kg および 4 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与を受けた成人と推定総曝露量が類似していた。9 mg/kg（最高 350 mg）1 日 2 回の維持用量で経口投与を受けた小児は，200 mg 1 日 2 回の経口投与を受けた成人と推定総曝露量が類似していた。8 mg/kg を静脈内投与した場合，ボリコナゾール曝露量は 9 mg/kg を経口投与した場合に比べて約 2 倍高くなる。

小児患者の静脈内投与の維持用量が成人より高いことは，小児患者の方が肝重量/体重比が高く，そのため排泄能が高いことを反映している。しかし，吸収不良を有し，年齢に対して体重が極めて軽い小児患者では，経口投与時のバイオアベイラビリティが低い可能性がある。この場合は，ボリコナゾールの静脈内投与が推奨される。

大部分の青少年患者で，ボリコナゾール曝露量は同じ用法・用量で投与された成人患者と類似していた。しかし，体重が軽い若年青少年患者の一部では，成人に比べてボリコナゾール曝露量が低かった。これらの被験者では，ボリコナゾールの代謝が成人よりも小児により近い可能性が考えられる。ポピュレーション薬物動態解析に基づくと，体重が 50 kg 未満の 12～14 歳の青少年には，小児の用量を投与するべきである（4.2 項参照）。

腎機能障害

腎機能が正常な被験者と軽度（クレアチニンクリアランス 41～60 mL/min）～重度（クレアチニンクリアランス<20 mL/min）の腎機能障害を有する被験者を対象とした単回経口投与（200 mg）試験では，ボリコナゾールの薬物動態に腎機能障害の重大な影響は認められなかった。ボリコナゾールの血漿蛋白結合率は様々な程度の腎機能障害のある被験者において同様であった（4.2 項および 4.4 項参照）。

肝機能障害

軽度～中等度の肝硬変（Child-Pugh 分類 A，B）を有する被験者では，単回経口投与（200 mg）後の AUC が，肝機能が正常な被験者と比べ 233%大きかった。ボリコナゾールの蛋白結合率は，肝機能障害の影響を受けなかった。

反復経口投与試験では，維持用量 100 mg を 1 日 2 回投与した中等度の肝硬変（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者における AUC_{τ}は，200 mg を 1 日 2 回投与した肝機能が正常な被験者と同様であっ

た。重度肝硬変患者（Child-Pugh 分類 C）における薬物動態データは得られていない（4.2 項および 4.4 項参照）。

5.3. 非臨床安全性データ

ボリコナゾールの反復投与毒性試験から，肝臓が標的臓器であることが示された。他の抗真菌薬と同様に，ヒトに治療用量を投与したときと同様の血漿中曝露量で，肝毒性が報告されている。ラット，マウスおよびイヌでは，ボリコナゾールによる軽微な副腎の変化も報告されている。従来の安全性薬理試験，遺伝毒性試験およびがん原性試験では，ヒトに対する特別な危険は認められなかった。

生殖試験では，ヒトに治療用量を投与したときと同様の全身曝露量で，ラットにおいて催奇形性，ウサギにおいて胎児毒性が報告されている。ラットを用いた出生前および出生後の発生毒性試験では，ボリコナゾールはヒトに治療用量を投与したときよりも低い曝露量で，妊娠・分娩期間の延長，ならびに母動物の死亡および子動物の周産期生存率低下に至る異常分娩を引き起こした。分娩への影響にはおそらく，エストラジオール濃度の低下に関与する種特異的な機序が介在していると考えられ，他のアゾール系抗真菌薬で認められた影響と一致する。ヒトに治療用量を投与したときと同様の曝露量では，ボリコナゾールは雌雄ラットに受胎能障害を引き起こさなかった。

6. 薬剤に関する詳細

6.1. 添加物リスト

錠剤の素錠：

乳糖水和物
部分アルファー化デンプン
クロスカルメロースナトリウム
ポビドン
ステアリン酸マグネシウム

フィルムコート：

ヒプロメロース
酸化チタン（E171）
乳糖水和物
トリアセチン

6.2. 配合禁忌

該当しない。

6.3. 有効期間

3 年

6.4. 貯蔵時の特別な注意

本剤の貯蔵に特別な条件は必要ない。

6.5. 容器の性状と内容物

フィルムコート錠 2，30 または 100 錠入りの HDPE 錠剤容器
PVC/アルミニウムブリスターに入ったフィルムコート錠 2，10，14，20，28，30，50，56 または 100 錠入りの箱

すべての包装単位が市販されるわけではない。

6.6. 廃棄時の特別な注意

特別な要件はない。

7. 医薬品市販承認取得者

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom

8. 医薬品市販承認番号

EU/1/02/212/001-012

9. 初回承認・更新年月日

初回承認日：2002 年 3 月 21 日

最近の承認更新日：2012 年 2 月 21 日

10. 本文改訂年月日

本製品に関する詳細情報は，欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で入手することができる。

1. 販売名

ブイフェンド 200 mg フィルムコート錠

2. 組成

1 錠あたりボリコナゾール 200 mg を含有

既知の作用がある添加物：1 錠あたり乳糖水和物 253.675 mg を含有

添加物リストは 6.1 項を参照すること。

3. 剤形

片面に「Pfizer」，他面に「VOR200」と刻印されている白色～灰白色，カプセル型の錠剤

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

ボリコナゾールは，広い抗菌スペクトルを有するトリアゾール系抗真菌薬であり，成人および 2 歳以上の小児における以下の真菌感染症の治療を適応とする。

侵襲性アスペルギルス症

非好中球減少患者のカンジダ血症

フルコナゾール耐性の重症侵襲性カンジダ感染症（*C. krusei* を含む）

スケドスポリウム属およびフサリウム属による重症真菌感染症

本剤は主に進行性で生命を脅かす可能性のある感染症に罹患している患者に投与する。

高リスクの同種造血幹細胞移植患者における侵襲性真菌感染症の予防

4.2. 用法・用量

用量

低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症などの電解質異常については，ボリコナゾールの投与開始前・投与中に，必要に応じてモニタリングおよび補正を行うこと（4.4 項参照）。

ブイフェンドには，ほかに 50 mg フィルムコート錠，200 mg 注射液用粉末，200 mg 注射液用粉末および溶剤ならびに 40 mg/mL 経口懸濁剤がある。

治療

成人

1 日目に定常状態に近い血漿中濃度を得るには，ブイフェンド静注用または経口製剤の所定の負荷投与法により投与を開始する。経口投与時のバイオアベイラビリティが高いため（96%。5.2 項参照），臨床上必要とされるときに，静脈内投与と経口投与を適宜切り替えることができる。

推奨用量に関する詳細を以下の表に示す。

		経口投与	
	静脈内投与	**体重 40 kg 以上の患者***	**体重 40 kg 未満の患者***
負荷用量 （投与開始 24 時間）	6 mg/kg を 12 時間ごと	400 mg を 12 時間ごと	200 mg を 12 時間ごと
維持用量 （投与開始 24 時間以降）	4 mg/kg 1 日 2 回	200 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回

* 15 歳以上の患者にも適用される。

投与期間

投与期間は，患者の臨床効果および真菌学的効果に応じて可能な限り短くすること。180 日間（6 ヵ月）を超える長期投与については，ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価すること（4.4 項および 5.1 項参照）。

投与量調整（成人）

効果不十分の場合，経口維持用量を 300 mg 1 日 2 回に増量する。体重が 40 kg 未満の患者では，経口維持用量を 150 mg 1 日 2 回に増量する。

高用量での投与に対する患者の忍容性が良好でない場合は，経口維持用量を 50 mg ずつ減量し，200 mg 1 日 2 回とする（体重が 40 kg 未満の患者では 100 mg 1 日 2 回）。

予防に使用する場合は以下を参照すること。

小児（2 歳～12 歳未満）および体重が軽い若年青少年（12～14 歳で体重 50 kg 未満）

この条件に該当する若年青少年は，ボリコナゾールの薬物動態が成人よりも小児に近いため，小児と同様に投与すること。

推奨用量を以下に示す。

	静脈内投与	**経口投与**
負荷用量 （投与開始 24 時間）	9 mg/kg を 12 時間ごと	推奨されない
維持用量 （投与開始 24 時間以降）	8 mg/kg 1 日 2 回	9 mg/kg 1 日 2 回 （最大 350 mg 1 日 2 回）

注：2 歳～12 歳未満の小児免疫不全患者 112 例および 12 歳～17 歳未満の青少年免疫不全患者 26 例を対象としたポピュレーション薬物動態解析に基づく。

投与は静脈内投与から開始して，著しい臨床的改善がみられた場合にのみ経口投与を検討することが推奨される。8 mg/kg を静脈内投与したときのボリコナゾール曝露量は，9 mg/kg を経口投与したときの約 2 倍に相当することに留意すること。

上記の小児に対する経口投与の推奨事項は，ボリコナゾールを経口懸濁剤として投与した試験に基づいて決定されたものである。経口懸濁剤と錠剤との生物学的同等性は小児集団においては評価されていない。小児患者の胃腸通過時間は短いという仮定を考慮すると，小児患者における錠剤の吸収は成人患者と異なる可能性がある。したがって，2 歳～12 歳未満の小児には経口懸濁剤を投与することが推奨される。

その他すべての青少年（12～14 歳で体重 50 kg 以上，15～17 歳は体重を問わない）

成人と同様に投与すること。

投与量調整［小児（2 歳～12 歳未満）および体重が軽い若年青少年（12～14 歳で体重 50 kg 未満）］

効果不十分の場合，投与量を 1 mg/kg ずつ増量する（初回に最高経口用量の 350 mg を投与した場合は 50 mg ずつ増量）。患者の忍容性が不良の場合は，投与量を 1 mg/kg ずつ減量する（初回に最高経口用量の 350 mg を投与した場合は 50 mg ずつ減量）。

肝機能不全または腎機能不全を有する 2 歳～12 歳未満の小児患者への投与は検討されていない（4.8 項および 5.2 項参照）。

成人および小児における予防

移植当日に予防投与を開始することとし，投与期間は最長 100 日間とする。投与期間は，侵襲性真菌感染症の危険因子（好中球減少症または免疫抑制）の有無に応じて可能な限り短くすること。免疫抑制状態または移植片対宿主病が持続する場合に限り，移植後 180 日間を上限に投与期間を延長することができる（5.1 項参照）。

用量

予防のための推奨用量は各年齢集団の治療時と同じである。前出の推奨用量の表を参照すること。

予防期間

180 日間を超える期間にわたって投与したときのボリコナゾールの安全性および有効性は，臨床試験で十分に検討されていない。

180 日間（6 ヵ月）を超えるボリコナゾールによる予防については，ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価すること（4.4 項および 5.1 項参照）。

以下の指示は治療と予防の両方に適用される。

投与量調整

ボリコナゾールを予防の目的で使用する場合，効果不十分の患者またはボリコナゾールと関連のある有害事象が認められた患者に対する投与量調整は推奨されない。ボリコナゾールと関連のある有害事象が認められた場合は，本剤の投与中止とともに，別の抗真菌薬の使用を検討すること（4.4 項および 4.8 項参照）。

併用投与時の投与量調整

フェニトインと併用投与する場合は，ボリコナゾールの経口維持用量を 200 mg 1 日 2 回から 400 mg 1 日 2 回（体重が 40 kg 未満の患者では 100 mg 1 日 2 回から 200 mg 1 日 2 回）に増量する（4.4 項および 4.5 項参照）。

リファブチンとの併用投与は可能な限り避けること。しかし，併用投与がやむを得ず必要な場合は，ボリコナゾールの経口維持用量を 200 mg 1 日 2 回から 350 mg 1 日 2 回（体重が 40 kg 未満の患者では 100 mg 1 日 2 回から 200 mg 1 日 2 回）に増量する（4.4 項および 4.5 項参照）。

エファビレンツと併用投与する場合は，ボリコナゾールの維持用量を 400 mg を 12 時間ごとへ増量し，エファビレンツの投与量を 50%（すなわち 300 mg 1 日 1 回へ）減量する。併用投与を中止する場合は，エファビレンツの投与量を初回投与量に戻すこと（4.4 項および 4.5 項参照）。

高齢者

高齢患者に対して投与量を調整する必要はない（5.2 項参照）。

腎機能障害患者

ボリコナゾール経口投与時の薬物動態は腎機能障害の影響を受けない。したがって，軽度～重度の腎機能障害患者に対して経口投与量を調整する必要はない（5.2 項参照）。

ボリコナゾールはクリアランス 121 mL/min で透析される。4 時間の血液透析では，ボリコナゾールは投与量の調整が必要となるほど除去されない。

肝機能障害患者

軽度～中等度の肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A，B）にボリコナゾールを投与する場合は，標準的な負荷投与法を用い，維持用量を半量とすること（5.2 項参照）。

重度肝硬変患者（Child-Pugh 分類 C）を対象としたボリコナゾールの試験は実施されていない。

肝機能検査値が異常な患者［アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST），アラニントランスアミナーゼ（ALT），アルカリホスファターゼまたは総ビリルビン値が基準範囲上限の 5 倍を超える］におけるブイフェンドの安全性については，限られたデータしかない。

ボリコナゾールの投与に伴い，肝機能検査値の上昇および黄疸などの肝障害の臨床徴候が認められている。重度肝機能障害患者には，ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合にのみブイフェンドを投与すること。重度肝機能障害患者は，薬物毒性について慎重に観察すること（4.8 項参照）。

小児集団

ブイフェンドの 2 歳未満の小児における安全性および有効性は確立されていない。現在までに入手されているデータを 4.8 項および 5.1 項に示すが，用量については推奨できない。

用法

ブイフェンドフィルムコート錠は，食事の 1 時間以上前または 1 時間以上後に服用すること。

4.3. 禁忌

本剤の有効成分または 6.1 項に示す添加物に対する過敏症

CYP3A4 の基質であるテルフェナジン，アステミゾール，シサプリド，ピモジドおよびキニジンとの併用投与。これらの薬物の血漿中濃度が上昇し，QTc 延長やまれにトルサード ド ポアントが引き起こされるおそれがある（4.5 項参照）。

リファンピシン，カルバマゼピンおよびフェノバルビタールとの併用投与。これらの薬物により血漿中ボリコナゾール濃度が著しく低下することがある（4.5 項参照）。

標準用量のボリコナゾールと 400 mg 1 日 1 回以上の用量のエファビレンツとの併用投与。健康被験者で，この用量のエファビレンツにより血漿中ボリコナゾール濃度の著しい低下が認められている。また，ボリコナゾールにより血漿中エファビレンツ濃度の著しい上昇が認められている（4.5 項参照。低用量については 4.4 項参照）。

高用量リトナビル（400 mg 以上 1 日 2 回）との併用投与。健康被験者で，この用量のリトナビルにより血漿中ボリコナゾール濃度の著しい低下が認められている（4.5 項参照。低用量については 4.4 項参照）。

CYP3A4 の基質である麦角アルカロイド（エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン）との併用投与。麦角アルカロイドの血漿中濃度が上昇し，麦角中毒が引き起こされるおそれがある（4.5 項参照）。

シロリムスとの併用投与。ボリコナゾールにより血漿中シロリムス濃度が著しく上昇するおそれがある（4.5 項参照）。

セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）との併用投与（4.5 項参照）

4.4. 警告および使用上の注意

過敏症

他のアゾール系抗真菌薬に対して過敏症の既往がある患者にブイフェンドを処方する際には慎重を期すこと（4.8 項参照）。

心血管系

ボリコナゾールにより QTc 間隔が延長することが知られている。心毒性作用のある化学療法，心筋症，低カリウム血症および寄与因子となりうる併用薬使用の既往などの危険因子を有する患者にボリコナゾールを投与したときに，まれにトルサード ド ポアントが認められている。以下のような不整脈を誘発する可能性のある条件がある患者には，ボリコナゾールを慎重に投与すること。

- 先天性または後天性の QTc 延長
- 心筋症（特に心不全の現症がある場合）
- 洞性徐脈
- 既存の症候性不整脈
- QTc 間隔延長作用が認められている併用薬。低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症などの電解質異常については，ボリコナゾールの投与開始前・投与中に必要に応じてモニタリングおよび補正を行うこと（4.2 項参照）。健康被験者を対象とした試験で，通常の 1 日量の最高 4 倍のボリコナゾール単回投与が QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。この結果，臨床的に重大な閾値とされる 500 msec を超える QTc 間隔は認められなかった（5.1 項参照）。

肝障害

臨床試験において，ボリコナゾール投与時に重篤な肝障害がまれに認められている［臨床的肝炎，胆汁うっ滞および劇症肝不全（死亡例を含む）を含む］。肝障害は主に重篤な基礎疾患のある患

者に発現した（主に血液学的悪性腫瘍）。肝炎および黄疸を含む一過性の肝障害は，他の危険因子がない患者に発現した。肝障害は通常は投与中止により回復する（4.8 項参照）。

肝機能の観察

ブイフェンドを投与中の患者は，肝障害について慎重に観察すること。臨床管理として，ブイフェンドの投与開始時と投与開始後 1 ヵ月間は週に 1 回以上，肝機能検査値（特に AST および ALT）を評価すること。投与期間は可能な限り短くする。しかし，ベネフィット・リスク評価に基づいて投与を継続する場合は（4.2 項参照），肝機能検査値に変化がなければ観察の頻度を月 1 回に減らしてもよい。

肝機能検査値が著しく上昇した場合は，患者に対するベネフィット・リスクを医学的に評価して投与の継続が妥当と判断されない限り，ブイフェンドの投与を中止すること。

小児と成人の両方で肝機能を観察すること。

視覚の副作用

霧視，視神経炎，視神経乳頭浮腫などの視覚の副作用が持続するという報告がある（4.8 項参照）。

腎障害

ブイフェンドの投与を受けた重症患者に急性腎不全が認められている。ボリコナゾールの投与を受ける患者は，腎毒性のある薬物の併用投与を受けたり，腎機能の低下を引き起こすおそれのある併存疾患を有したりする可能性が高い（4.8 項参照）。

腎機能の観察

腎機能異常の発現について患者を観察すること。これには臨床検査値の評価（特に血清クレアチニン）が含まれる。

膵機能の観察

ブイフェンドの投与中は，急性膵炎の危険因子（最近の化学療法，造血幹細胞移植など）を有する患者，特に小児を慎重に観察すること。このような状況下では，血清アミラーゼまたはリパーゼのモニタリングを検討する。

皮膚の副作用

ブイフェンド投与時に，スティーブンス・ジョンソン症候群などの剥脱性皮膚反応がまれに認められている。発疹が発現した場合は患者を注意深く観察し，病変が進行する場合はブイフェンドの投与を中止すること。

また，ブイフェンドの投与に伴い，光毒性および偽性ポルフィリン症が認められている。小児を含むすべての患者が，ブイフェンドの投与中は直射日光にあたらないようにし，衣服や紫外線防御指数（SPF）の高い日焼け止めで皮膚を保護することが推奨される。

長期投与

180 日間（6 ヵ月）を超える長期投与（治療か予防かを問わない）については，ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価し，医師はブイフェンドへの曝露を制限する必要性を考慮するこ

と（4.2 項および 5.1 項参照）。ブイフェンドの長期投与に伴い以下の重度の有害事象が報告されている。

皮膚の扁平上皮癌が，光毒性反応の既往を有する患者などで報告されている。光毒性反応が起こった場合は，多くの分野から助言を求め，患者を皮膚科医に紹介すること。また，ブイフェンドの投与中止とともに，別の抗真菌薬の使用を検討すること。光毒性関連の病変部が確認された後もブイフェンドを継続する場合は，前癌病変の早期発見と管理のために，体系的な皮膚科検査を定期的に実施すること。前癌性の皮膚病変または扁平上皮癌が確認された場合はブイフェンドの投与を中止すること。

フッ化物およびアルカリホスファターゼの増加を伴う非感染性骨膜炎が，移植患者で報告されている。患者に骨痛があり，骨膜炎と一致する X 線所見が認められる場合は，多くの分野から助言を求めた上でブイフェンドの投与中止を検討すること。

小児集団

2 歳未満の小児における安全性および有効性は確立されていない（4.8 項および 5.1 項参照）。ボリコナゾールは 2 歳以上の小児患者の治療を適応とする。小児と成人の両方で肝機能を観察すること。吸収不良を有し，年齢に対して体重が極めて軽い 2～12 歳未満の小児患者では，経口投与時のバイオアベイラビリティが低い可能性がある。この場合は，ボリコナゾールの静脈内投与が推奨される。

小児集団は，他の患者集団よりも光毒性反応の発現率が高い。扁平上皮癌への進行が報告されていることから，小児集団に投与する場合は，光曝露に対する防護策を徹底すること。小児に光加齢による障害（黒子，雀卵斑など）が認められた場合は，投与中止後も日光への曝露を最小限にとどめ，皮膚科検査により経過観察することが推奨される。

予防

ボリコナゾールと関連のある有害事象（肝毒性，光毒性反応および扁平上皮癌を含む重度の皮膚反応，重度または遷延性の視覚障害および骨膜炎）が認められた場合，ボリコナゾールの投与中止とともに，別の抗真菌薬の使用を検討すること。

フェニトイン（CYP2C9 の基質および強力な CYP450 誘導物質）

フェニトインとボリコナゾールを併用投与するときは，フェニトイン濃度を慎重にモニタリングすること。ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとフェニトインの併用投与は避けること（4.5 項参照）。

エファビレンツ（CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質）

ボリコナゾールとエファビレンツの併用投与時は，ボリコナゾールの投与量を 400 mg を 12 時間ごとへ増量し，エファビレンツの投与量を 300 mg を 24 時間ごとへ減量する（4.2，4.3 および 4.5 項参照）。

リファブチン（強力な CYP450 誘導物質）

リファブチンとボリコナゾールを併用投与するときは，全血算およびリファブチンの副作用（ぶどう膜炎など）について慎重に観察すること。ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとリファブチンの併用投与は避けること（4.5 項参照）。

リトナビル（強力な CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質）

ベネフィット・リスク評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断されない限り，ボリコナゾールと低用量リトナビル（100 mg 1 日 2 回）の併用投与は避けること（4.3 項および 4.5 項参照）。

エベロリムス（CYP3A4 の基質，P-gp の基質）

ボリコナゾールによりエベロリムスの濃度が著しく上昇することが予測されるため，ボリコナゾールとエベロリムスの併用投与は推奨されない。現時点では十分なデータが得られていないため，この併用投与について推奨できる事項はない（4.5 項参照）。

メサドン（CYP3A4 の基質）

ボリコナゾールとの併用投与後にメサドンの濃度が上昇したため，ボリコナゾールとの併用投与時は，QTc 延長を含むメサドンと関連のある副作用および毒性について頻繁に観察することが推奨される。メサドンの減量が必要となることがある（4.5 項参照）。

短時間作用型オピオイド（CYP3A4 の基質）

ボリコナゾールとの併用投与時は，alfentanil，フェンタニルならびに alfentanil と構造が類似しており CYP3A4 により代謝されるその他の短時間作用型オピオイド（sufentanil など）の減量を検討すること（4.5 項参照）。ボリコナゾールとの併用投与時には alfentanil の半減期が 4 倍に延長し，独立した公表試験ではボリコナゾールとフェンタニルの併用によりフェンタニルの AUC_{inf} の平均値が上昇したことから，オピオイドと関連のある副作用について頻繁な観察が必要となることがある（呼吸観察期間の延長を含む）。

長時間作用型オピオイド（CYP3A4 の基質）

ボリコナゾールとの併用投与時は，オキシコドンおよび CYP3A4 により代謝されるその他の長時間作用型オピオイド（hydrocodone など）の減量を検討すること。オピオイドと関連のある副作用について頻繁な観察が必要となることがある（4.5 項参照）。

フルコナゾール（CYP2C9，CYP2C19 および CYP3A4 阻害薬）

経口ボリコナゾールと経口フルコナゾールの併用投与により，健康被験者においてボリコナゾールの C_{max} および AUC_{τ} が著しく上昇した。ボリコナゾールおよびフルコナゾールの投与量および（または）投与頻度をどの程度減らせばこの作用を防げるかはわかっていない。フルコナゾールの後に続けてボリコナゾールを使用する場合は，ボリコナゾールと関連のある副作用について観察することが推奨される（4.5 項参照）。

ブイフェンド錠は乳糖を含有するため，まれな遺伝疾患であるガラクトース不耐症，Lapp ラクターゼ欠乏症またはグルコース・ガラクトース吸収不全症の患者に投与してはならない。

4.5. 相互作用

ボリコナゾールはチトクローム P450 アイソザイム CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 によって代謝されるとともに，これらのアイソザイムの活性を阻害する。これらのアイソザイムの阻害薬または誘導物質はボリコナゾールの血漿中濃度をそれぞれ上昇または低下させる可能性があり，ボリコナゾールはこれらの CYP450 アイソザイムによって代謝される他の薬物の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。

特に記載しない限り，薬物相互作用試験は，健康成人男性被験者を対象にボリコナゾール 200 mg 1 日 2 回経口反復投与した後の定常状態において実施した。これらの結果は，他の集団および投与経路にも該当する。

QTc 間隔延長作用が認められている併用薬を服用している患者には，ボリコナゾールを慎重に投与すること。また，CYP3A4 により代謝される薬物（抗ヒスタミン薬，キニジン，シサプリド，ピモジド）の血漿中濃度がボリコナゾールにより上昇するおそれがあるため，これらの薬物の併用投与は禁忌である（次の表および 4.3 項参照）。

相互作用の表

ボリコナゾールと他の薬物との相互作用を以下の表に示す(1 日 1 回を「QD」, 1 日 2 回を「BID」, 1 日 3 回を「TID」，未測定を「ND」と表記）。各薬物動態パラメータの矢印の向きは，幾何平均値の比の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲内である（↔），下回る（↓）または上回る（↑）ことを示す。アスタリスク（*）は双方向の相互作用を示す。AUC_{τ}は投与間隔における濃度 - 時間曲線下面積，AUC_tはゼロ時間から最終定量可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積，AUC_{inf}はゼロ時間から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積を示す。

表中では，相互作用を禁忌，投与量の調整と慎重な臨床的および（または）生物学的観察が必要なもの，重大な薬物動態学的相互作用はないが当該治療領域で臨床的に重要なものの順に示す。

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
アステミゾール，シサプリド，ピモジド，キニジンおよびテルフェナジン *［CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，これらの薬物の血漿中濃度上昇により，QTc 延長が引き起こされたり，まれにトルサード ド ポアントが発現したりすることがある。	**禁忌**（4.3 項参照）
カルバマゼピンおよび長時間作用型バルビツール酸誘導体（フェノバルビタール，メホバルビタールなど） *［強力な CYP450 誘導物質］*	試験は実施されていないが，カルバマゼピンおよび長時間作用型バルビツール酸誘導体により血漿中ボリコナゾール濃度が著しく低下するおそれがある。	**禁忌**（4.3 項参照）

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
エファビレンツ（非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬） *［CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質］*		
エファビレンツ 400 mg QD，ボリコナゾール 200 mg BID と併用*	エファビレンツ C_{max} ↑ 38% エファビレンツ AUC_{τ} ↑ 44% ボリコナゾール C_{max} ↓ 61% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 77%	標準用量のボリコナゾールと 400 mg QD 以上の用量のエファビレンツの併用投与は**禁忌**である（4.3 項参照）。
エファビレンツ 300 mg QD，ボリコナゾール 400 mg BID と併用*	エファビレンツ 600 mg QD と比較して， エファビレンツ C_{max} ↔ エファビレンツ AUC_{τ} ↑ 17% ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↑ 23% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 7%	ボリコナゾールをエファビレンツと併用投与するときは，ボリコナゾールの維持用量を 400 mg BID に増量し，エファビレンツを 300 mg QD に減量する。ボリコナゾールの投与を中止するときは，エファビレンツの投与量を初回投与量に戻す（4.2 項および 4.4 項参照）。
麦角アルカロイド（エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミンなど） *［CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールにより麦角アルカロイドの血漿中濃度が上昇し，麦角中毒が引き起こされるおそれがある。	**禁忌**（4.3 項参照）
リファブチン *［強力な CYP450 誘導物質］*		
300 mg QD	ボリコナゾール C_{max} ↓ 69% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 78%	ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとリファブチンの併用投与は避けること。
300 mg QD（ボリコナゾール 350 mg BID と併用）*	ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↓ 4% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 32%	ボリコナゾールの維持用量は，静脈内投与では 5 mg/kg BID に，経口投与では 200 mg から 350 mg BID に（体重 40 kg 未満の患者は 100 mg から 200 mg BID に）増量してよい（4.2 項参照）。
300 mg QD（ボリコナゾール 400 mg BID と併用）*	リファブチン C_{max} ↑ 195% リファブチン AUC_{τ} ↑ 331% ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↑ 104% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 87%	リファブチンとボリコナゾールを併用投与するときは，全血算およびリファブチンの副作用（ぶどう膜炎など）について慎重に観察すること。

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
リファンピシン（600 mg QD） *［強力な CYP450 誘導物質］*	ボリコナゾール C_{max} ↓ 93% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 96%	**禁忌**（4.3 項参照）
リトナビル（プロテアーゼ阻害薬） *［強力な CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質］*		
高用量（400 mg BID）	リトナビル C_{max} および AUC_{τ} ↔ ボリコナゾール C_{max} ↓ 66% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 82%	ボリコナゾールと高用量リトナビル（400 mg 以上 BID）の併用投与は**禁忌**である（4.3 項参照）。
低用量（100 mg BID）*	リトナビル C_{max} ↓ 25% リトナビル AUC_{τ} ↓13% ボリコナゾール C_{max} ↓ 24% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 39%	患者のベネフィット・リスク評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断されない限り，ボリコナゾールと低用量リトナビル（100 mg BID）の併用投与は避けること。
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート） *［CYP450 誘導物質，P-gp 誘導物質］*		
300 mg TID（ボリコナゾール 400 mg 単回投与と併用）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 ボリコナゾール AUC_{inf} ↓ 59%	**禁忌**（4.3 項参照）
エベロリムス *［CYP3A4 の基質，P-gp の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールにより血漿中エベロリムス濃度が著しく上昇するおそれがある。	ボリコナゾールによりエベロリムスの濃度が著しく上昇すると予想されるため，ボリコナゾールとエベロリムスの併用投与は推奨されない（4.4 項参照）。
フルコナゾール（200 mg QD） *［CYP2C9，CYP2C19 および CYP3A4 阻害薬］*	ボリコナゾール C_{max} ↑ 57% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 79% フルコナゾール C_{max} ND フルコナゾール AUC_{τ} ND	ボリコナゾールおよびフルコナゾールの投与量および（または）投与頻度をどの程度減らせばこの作用を防げるかはわかっていない。フルコナゾールの後に続けてボリコナゾールを使用する場合は，ボリコナゾールと関連のある副作用について観察することが推奨される。

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
フェニトイン *［CYP2C9 の基質および強力な CYP450 誘導物質］* 300 mg QD	 ボリコナゾール C_{max} ↓49% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓69%	ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとフェニトインの併用投与は避けること。血漿中フェニトイン濃度の慎重なモニタリングが推奨される。
300 mg QD（ボリコナゾール 400 mg BID と併用）*	フェニトイン C_{max} ↑67% フェニトイン AUC_{τ} ↑81% ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↑34% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑39%	フェニトインをボリコナゾールと併用投与するときは，ボリコナゾールの維持用量を静脈内投与では 5 mg/kg BID に，経口投与では 200 mg から 400 mg BID に（体重 40 kg 未満の患者は 100 mg から 200 mg BID に）増量する（4.2 項参照）。
抗凝固薬		
ワルファリン（30 mg 単回投与，ボリコナゾール 300 mg BID と併用） *［CYP2C9 の基質］*	最大約 2 倍のプロトロンビン時間延長	プロトロンビン時間またはその他の適切な抗凝固検査の結果を慎重にモニタリングすることが推奨される。必要に応じて抗凝固薬の投与量を調整すること。
その他の経口クマリン系抗凝固薬（phenprocoumon, acenocoumarol など） *［CYP2C9 および CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールによりクマリン系抗凝固薬の血漿中濃度が上昇し，プロトロンビン時間が延長するおそれがある。	
ベンゾジアゼピン系薬剤（ミダゾラム，トリアゾラム，アルプラゾラムなど） *［CYP3A4 の基質］*	臨床試験は実施されていないが，CYP3A4 により代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤の血漿中濃度がボリコナゾールにより上昇し，鎮静作用が延長するおそれがある。	ベンゾジアゼピン系薬剤の減量を検討すること。

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
免疫抑制薬 *［CYP3A4 の基質］*		
シロリムス（2 mg 単回投与）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 シロリムス C_{max} ↑6.6 倍 シロリムス AUC_{inf} ↑11 倍	ボリコナゾールとシロリムスの併用投与は**禁忌**である（4.3 項参照）。
シクロスポリン（シクロスポリンの長期投与を受けている安定した腎移植患者）	シクロスポリン C_{max} ↑13% シクロスポリン AUC_{τ} ↑70%	シクロスポリンを投与中の患者に対してボリコナゾールの投与を開始する場合は，シクロスポリンを半量に減量し，シクロスポリン濃度を慎重にモニタリングすることが推奨される。シクロスポリン濃度の上昇に伴い，腎障害が発現している。ボリコナゾールの投与を中止するときは，シクロスポリン濃度を慎重にモニタリングし，必要に応じて投与量を増量すること。
タクロリムス（0.1 mg/kg 単回投与）	タクロリムス C_{max} ↑117% タクロリムス AUC_{t} ↑221%	タクロリムスを投与中の患者に対してボリコナゾールの投与を開始する場合は，タクロリムスを開始用量の 3 分の 1 に減量し，タクロリムス濃度を慎重にモニタリングすることが推奨される。タクロリムス濃度の上昇に伴い，腎障害が発現している。ボリコナゾールの投与を中止するときは，タクロリムス濃度を慎重にモニタリングし，必要に応じて投与量を増量すること。
長時間作用型オピオイド *［CYP3A4 の基質］* オキシコドン（10 mg 単回投与）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 オキシコドン C_{max} ↑1.7 倍 オキシコドン AUC_{inf} ↑3.6 倍	オキシコドンおよび CYP3A4 により代謝されるその他の長時間作用型オピオイド（hydrocodone など）の減量を検討すること。オピオイドと関連のある副作用について頻繁な観察が必要となることがある。
メサドン（32～100 mg QD） *［CYP3A4 の基質］*	R-メサドン（活性）C_{max} ↑31% R-メサドン（活性）AUC_{τ} ↑47% S-メサドン C_{max} ↑65% S-メサドン AUC_{τ} ↑103%	QTc 延長を含むメサドンと関連のある副作用および毒性について頻繁に観察することが推奨される。メサドンの減量が必要となることがある。

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
非ステロイド抗炎症薬（NSAID） *［CYP2C9 の基質］*		
イブプロフェン（400 mg 単回投与）	S-イブプロフェン C_{max} ↑ 20% S-イブプロフェン AUC_{inf} ↑ 100%	NSAID と関連のある副作用および毒性について頻繁に観察することが推奨される。NSAID の減量が必要となることがある。
ジクロフェナク（50 mg 単回投与）	ジクロフェナク C_{max} ↑ 114% ジクロフェナク AUC_{inf} ↑ 78%	
オメプラゾール（40 mg QD）* *［CYP2C19 阻害薬，CYP2C19 および CYP3A4 の基質］*	オメプラゾール C_{max} ↑ 116% オメプラゾール AUC_{τ} ↑ 280% ボリコナゾール C_{max} ↑ 15% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 41% CYP2C19 の基質であるその他のプロトンポンプ阻害薬も，ボリコナゾールにより阻害され，その薬物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールの投与量調整は推奨されない。 40 mg 以上の用量でオメプラゾールを投与中の患者に対してボリコナゾールの投与を開始する場合は，オメプラゾールを半量に減量することが推奨される。
経口避妊薬* *［CYP3A4 の基質，CYP2C19 阻害薬］* ノルエチステロン/エチニルエストラジオール（1 mg/0.035 mg QD）	エチニルエストラジオール C_{max} ↑ 36% エチニルエストラジオール AUC_{τ} ↑ 61% ノルエチステロン C_{max} ↑ 15% ノルエチステロン AUC_{τ} ↑ 53% ボリコナゾール C_{max} ↑ 14% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 46%	ボリコナゾールの副作用に加えて経口避妊薬と関連のある副作用について観察することが推奨される。
短時間作用型オピオイド *［CYP3A4 の基質］*		Alfentanil，フェンタニルならびに alfentanil と構造が類似しており CYP3A4 により代謝されるその他の短時間作用型オピオイド（sufentanil など）の減量を検討すること。呼吸抑制およびオピオイドと関連のあるその他の副作用について，長期間にわたって頻繁に観察することが推奨される。
Alfentanil（20 µg/kg 単回投与，ナロキソンと併用）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 Alfentanil AUC_{inf} ↑ 6 倍	
フェンタニル（5 µg/kg 単回投与）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 フェンタニル AUC_{inf}　↑ 1.34 倍	
スタチン（ロバスタチンなど） *［CYP3A4 の基質］*	臨床試験は実施されていないが，CYP3A4 により代謝されるスタチンの血漿中濃度がボリコナゾールにより上昇し，横紋筋融解症が発現するおそれがある。	スタチンの減量を検討すること。
スルホニル尿素薬（トルブタミド，グリピジド，glyburide など） *［CYP2C9 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールによりスルホニル尿素薬の血漿中濃度が上昇し，低血糖症が発現するおそれがある。	血糖値の慎重なモニタリングが推奨される。スルホニル尿素薬の減量を検討すること。

薬物 *［相互作用の機序］*	相互作用 変化量の幾何平均値（%）	併用投与に関する推奨事項
ビンカアルカロイド（ビンクリスチン，ビンブラスチンなど） *［CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールによりビンカアルカロイドの血漿中濃度が上昇し，神経障害が発現するおそれがある。	ビンカアルカロイドの減量を検討すること。
その他の HIV プロテアーゼ阻害薬（サキナビル，アンプレナビル，ネルフィナビルなど）* *［CYP3A4 の基質および阻害薬］*	臨床試験は実施されていない。In vitro 試験から，ボリコナゾールは HIV プロテアーゼ阻害薬の代謝を阻害し，ボリコナゾールの代謝も HIV プロテアーゼ阻害薬に阻害される可能性が示されている。	薬物毒性の発現および（または）効果不十分についての慎重な観察ならびに投与量調整が必要となることがある。
その他の非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI）（デラビルジン，ネビラピンなど）* *［CYP3A4 の基質，阻害薬または CYP450 誘導物質］*	臨床試験は実施されていない。In vitro 試験から，ボリコナゾールの代謝は NNRTI に阻害され，ボリコナゾールは NNRTI の代謝を阻害する可能性が示されている。 エファビレンツのボリコナゾールに対する影響の所見から，ボリコナゾールの代謝が NNRTI により誘導される可能性が示唆される。	薬物毒性の発現および（または）効果不十分についての慎重な観察ならびに投与量調整が必要となることがある。
シメチジン（400 mg BID） *［非特異的 CYP450 阻害薬であり，胃の pH を上昇させる］*	ボリコナゾール C_{max} ↑ 18% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 23%	投与量調整不要
ジゴキシン（0.25 mg QD） *［P-gp の基質］*	ジゴキシン C_{max} ↔ ジゴキシン AUC_{τ} ↔	投与量調整不要
インジナビル（800 mg TID） *［CYP3A4 阻害薬および基質］*	インジナビル C_{max} ↔ インジナビル AUC_{τ} ↔ ボリコナゾール C_{max} ↔ ボリコナゾール AUC_{τ} ↔	投与量調整不要
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン（1 g BID） *［CYP3A4 阻害薬］* アジスロマイシン（500 mg QD）	 ボリコナゾール C_{max} および AUC_{τ} ↔ ボリコナゾール C_{max} および AUC_{τ} ↔ ボリコナゾールがエリスロマイシンおよびアジスロマイシンに及ぼす影響は不明である。	投与量調整不要
ミコフェノール酸（1 g 単回投与） *［UDP-グルクロン酸転移酵素の基質］*	ミコフェノール酸 C_{max} ↔ ミコフェノール酸 AUC_{t} ↔	投与量調整不要
プレドニゾロン（60 mg 単回投与） *［CYP3A4 の基質］*	プレドニゾロン C_{max} ↑ 11% プレドニゾロン AUC_{inf} ↑ 34%	投与量調整不要
ラニチジン（150 mg BID） *［胃の pH を上昇させる］*	ボリコナゾール C_{max} および AUC_{τ} ↔	投与量調整不要

4.6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦

妊婦へのブイフェンド投与に関する十分な情報は得られていない。

動物試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。ヒトに対する潜在的なリスクは明らかになっていない。

妊娠中は，母親に対するベネフィットが胎児に対するリスクを明らかに上回ると判断される場合にのみ，ブイフェンドを使用すること。

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は，ブイフェンドの服用中は必ず効果的な避妊法を用いること。

授乳婦

ボリコナゾールが母乳中に排泄されるかどうかは評価されていない。ブイフェンドの服用を開始する際には授乳を中止すること。

受胎能

動物試験では，雌雄ラットに受胎能障害は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7. 自動車の運転および機械操作に対する影響

ブイフェンドは自動車の運転および機械操作の能力に中等度の影響を及ぼす。ブイフェンドは一過性かつ可逆性の視力の変化（霧視，視覚の変化/増強，羞明など）を引き起こすおそれがある。これらの症状が現れた場合，患者は自動車の運転，機械操作などの危険を伴う作業を避けること。

4.8. 副作用

安全性プロファイルの要約

ボリコナゾールの安全性プロファイルは，2000 例以上（治療試験の被験者 1655 例および予防試験の被験者 279 例）の統合安全性データベースに基づく。この集団は不均質な集団であり，血液学的悪性腫瘍患者，食道カンジダ症および難治性真菌感染症を発症した HIV 感染患者，カンジダ血症またはアスペルギルス症を発症した非好中球減少患者，ならびに健康被験者が含まれる。705 例はボリコナゾールの投与を 12 週間以上受け，そのうち 164 例は 6 ヵ月間以上ボリコナゾールの投与を受けた。

主な副作用は，視覚障害，発熱，発疹，嘔吐，悪心，下痢，頭痛，末梢性浮腫，肝機能検査異常，呼吸窮迫および腹痛であった。

副作用の重症度は，全体的に軽度～中等度であった。安全性データを年齢，人種および性別ごとに解析したが，臨床的に意味のある差は認められなかった。

副作用の一覧表

大部分の試験が非盲検試験であったため，以下の表には因果関係を問わない副作用を器官別分類および発現率ごとに示す。

発現率は，very common（10%以上），common（1%以上 10%未満），uncommon（0.1%以上 1%未満），rare（0.01%以上 0.1%未満），very rare（0.01%未満），not known（入手可能なデータから推測不能）と分類する。

発現率の各分類内では，重篤性の高い順に副作用を記載する。

ボリコナゾールを投与された被験者に認められた副作用は以下のとおりである。

器官別大分類	副作用
感染症および寄生虫症	
Common	胃腸炎，副鼻腔炎，歯肉炎
Uncommon	偽膜性大腸炎，リンパ管炎，腹膜炎
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
Not known	扁平上皮癌*
血液およびリンパ系障害	
Common	無顆粒球症，汎血球減少症，血小板減少症，貧血
Uncommon	播種性血管内凝固，骨髄機能不全，白血球減少症，リンパ節症，好酸球増加症
免疫系障害	
Common	過敏症
Uncommon	アナフィラキシー様反応
内分泌障害	
Uncommon	副腎機能不全，甲状腺機能低下症
Rare	甲状腺機能亢進症
代謝および栄養障害	
Very common	末梢性浮腫
Common	低血糖症，低カリウム血症，低ナトリウム血症
精神障害	
Common	うつ病，幻覚，不安，不眠症，激越，錯乱状態
神経系障害	
Very common	頭痛
Common	痙攣，振戦，錯感覚，筋緊張亢進，傾眠，失神，浮動性めまい
Uncommon	脳浮腫，脳症，錐体外路障害，末梢性ニューロパチー，運動失調，感覚鈍麻，味覚異常，眼振
Rare	肝性脳症，ギラン・バレー症候群
眼障害	
Very common	視力障害［霧視（4.4 項参照），色視症および羞明を含む］
Common	網膜出血
Uncommon	眼球回転発作，視神経障害［視神経炎（4.4 項参照）を含む］，視神経乳頭浮腫（4.4 項参照），強膜炎，眼瞼炎，複視
Rare	視神経萎縮，角膜混濁
耳および迷路障害	
Uncommon	聴力低下，回転性めまい，耳鳴
心臓障害	
Common	上室性不整脈，頻脈，徐脈
Uncommon	心室細動，心室性期外収縮，上室性頻脈，心室性頻脈
Rare	トルサード ド ポアント，完全房室ブロック，脚ブロック，結節性調律
血管障害	
Common	低血圧，静脈炎
Uncommon	血栓性静脈炎

器官別大分類	副作用
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
Very common	呼吸窮迫
Common	急性呼吸窮迫症候群，肺水腫
胃腸障害	
Very common	腹痛，悪心，嘔吐，下痢
Common	消化不良，便秘，口唇炎
Uncommon	膵炎，十二指腸炎，舌炎，舌腫脹
肝胆道系障害	
Very common	肝機能検査異常（AST，ALT，アルカリホスファターゼ，GGT，LDH，ビリルビンを含む）
Common	黄疸，胆汁うっ滞性黄疸，肝炎
Uncommon	肝不全，肝腫大，胆嚢炎，胆石症
皮膚および皮下組織障害	
Very common	発疹
Common	剥脱性皮膚炎，斑状丘疹状皮疹，そう痒症，脱毛症，紅斑
Uncommon	中毒性表皮壊死融解症，スティーブンス・ジョンソン症候群，多形紅斑，血管浮腫，乾癬，蕁麻疹，アレルギー性皮膚炎，光毒性，斑状皮疹，丘疹性皮疹，紫斑，湿疹
Rare	偽性ポルフィリン症，固定薬疹
Not known	皮膚エリテマトーデス*
筋骨格系および結合組織障害	
Common	背部痛
Uncommon	関節炎
Not known	骨膜炎*
腎および尿路障害	
Common	急性腎不全，血尿
Uncommon	腎尿細管壊死，蛋白尿，腎炎
一般・全身障害および投与部位の状態	
Very common	発熱
Common	胸痛，顔面浮腫，無力症，インフルエンザ様疾患，悪寒
Uncommon	注射部位反応
臨床検査	
Common	血中クレアチニン増加
Uncommon	心電図 QTc 延長，血中尿素増加，血中コレステロール増加

*市販後に特定された副作用

副作用の説明

視覚障害

臨床試験では，ボリコナゾールの投与に伴い視力障害が高頻度に発現している。治療試験では，ボリコナゾールと関連のある視覚障害が非常に多く認められた。これらの短期投与および長期投与試験において，約 21%の被験者に視知覚の変化/過剰反応，霧視，色覚変化または羞明が発現した。これらの視覚障害は一過性かつ完全に可逆性であり，大部分が 60 分以内に自然に消失し，臨床的に重大な長期的作用は視覚に認められなかった。ボリコナゾールの反復投与により作用が減弱することが示されている。視覚障害は全体的に軽度で，投与中止に至ることはまれであり，

長期的な後遺症を伴うことはなかった。視覚障害は高い血漿中濃度および（または）投与量に起因する可能性がある。

視覚障害の作用機序は不明であるが，作用部位は網膜内である可能性が高い。健康被験者を対象にボリコナゾールが網膜機能に及ぼす影響を評価した試験において，ボリコナゾールは網膜電図（ERG）波形の振幅低下を引き起こした。ERG は網膜における電流を測定するものである。29 日間の投与期間中は ERG の変化に進行はみられず，ボリコナゾール投与の終了後に完全に回復した。

市販後調査では，遷延性の眼の有害事象が報告されている（4.4 項参照）。

皮膚反応

臨床試験でボリコナゾールを投与された患者には皮膚反応が多く認められたが，これらの患者は重篤な基礎疾患を有し，複数の併用薬を投与されていた。大部分の発疹は軽度～中等度であった。ブイフェンド投与中にスティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，多形性紅斑などの重篤な皮膚反応がまれに発現した。

患者に発疹が発現した場合は，患者を注意深く観察し，病変に進行がみられるときにはブイフェンドの投与を中止すること。特に長期投与時に，光線過敏性反応が認められている（4.4 項参照）。

ブイフェンドの長期投与を受けた患者で皮膚の扁平上皮癌が報告されている。その発現の機序は明らかになっていない（4.4 項参照）。

肝機能検査

ボリコナゾールの臨床試験における臨床上問題となるトランスアミナーゼ異常の全体的な発現率は，ボリコナゾール投与患者で 13.5%（258/1918 例）であった。肝機能検査値異常は，高い血漿中濃度および（または）投与量に起因する可能性がある。大部分の肝機能検査値異常は，投与量の調整を行うことなく投与中に消失したか，投与量の調整（投与中止を含む）後に消失した。

他の重篤な基礎疾患を有する患者で，ボリコナゾールの投与に伴い重篤な肝障害がまれに報告されている。これには黄疸ならびに死亡に至った肝炎および肝不全のまれな症例が含まれる（4.4 項参照）。

予防

過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されたことのない，成人および青少年の同種造血幹細胞移植患者を対象に，ボリコナゾールとイトラコナゾールによる 1 次予防を比較する非盲検，多施設共同試験を実施した。その結果，有害事象による投与中止率は，ボリコナゾール群で 39.3%，イトラコナゾール群で 39.6%であった。また，治験薬投与後に発現した肝臓の有害事象により投与を中止した被験者は，ボリコナゾール群で 50 例（21.4%），イトラコナゾール群で 18 例（7.1%）であった。

小児集団

薬物動態試験（127 例）およびコンパッショネート・ユース・プログラム（158 例）でボリコナゾールの投与を受けた 2 歳～12 歳未満の小児患者 285 例を対象として，ボリコナゾールの安全性を評価した。この 285 例の副作用プロファイルは成人と類似していた。市販後データから，小児

集団では成人に比べて皮膚反応（特に紅斑）の発現率が高い可能性が示唆された。コンパッショネート・ユース・プログラムでボリコナゾールの投与を受けた 2 歳未満の 22 例では，光線過敏性反応（1 例），不整脈（1 例），膵炎（1 例），血中ビリルビン増加（1 例），肝酵素上昇（1 例），発疹（1 例）および視神経乳頭浮腫（1 例）が副作用（ボリコナゾールとの因果関係が否定できなかった事象）として報告された。また，市販後に小児患者で膵炎が報告されている。

副作用の疑いの報告

医薬品の製造販売承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。それにより，医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングできる。医療従事者は付録 V に掲載する各国の報告システムにより副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9. 過量投与

臨床試験では，偶発的な過量投与が 3 例あった。いずれの例も小児患者であり，ボリコナゾールの推奨静脈内投与量の最高 5 倍が投与された。羞明の副作用 1 件（持続時間 10 分）が報告された。

ボリコナゾールに対する解毒剤は知られていない。

ボリコナゾールはクリアランス 121 mL/min で透析される。過量投与の場合，血液透析が体内からのボリコナゾールの除去に役立つことがある。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬効分類：全身用抗真菌薬，トリアゾール誘導体，ATC コード：J02AC03

作用機序

ボリコナゾールはトリアゾール系抗真菌薬である。その主な作用機序は，真菌のエルゴステロール生合成の重要段階である，真菌チトクローム P450 依存性 14α-ラノステロール脱メチル化の阻害である。14α-メチルステロールの蓄積によって，真菌細胞膜のエルゴステロールが欠如する。これがボリコナゾールの抗真菌作用に関与している可能性がある。ボリコナゾールは，種々の哺乳類チトクローム P450 酵素系より真菌チトクローム P450 酵素に対して選択性が高いことが認められている。

薬物動態 - 薬力学の相関

治療試験 10 試験全体の各患者の平均および最高血漿中ボリコナゾール濃度の中央値は，それぞれ 2425 ng/mL（四分位範囲 1193～4380 ng/mL）および 3742 ng/mL（四分位範囲 2027～6302 ng/mL）であった。治療試験では，血漿中ボリコナゾール濃度の平均値，最高値および最低値と有効性との間に正の相関を検出することはできなかった。また，予防試験ではこの相関を検討していない。

臨床試験データの薬物動態 - 薬力学解析では，血漿中ボリコナゾール濃度と肝機能検査値異常および視覚障害の発現率との間に正の相関が認められた。予防試験では投与量調整は検討していない。

臨床における有効性および安全性

In vitro では，ボリコナゾールは広範囲にわたる抗真菌作用を示し，カンジダ属（フルコナゾール耐性 *C. krusei* ならびに *C. glabrata* および *C. albicans* の耐性株を含む）に対する強力な抗真菌作用および評価したすべてのアスペルギルス属に対する殺真菌作用が認められた。さらに，ボリコナゾールは in vitro において，既存の抗真菌薬に対する感受性が低いスケドスポリウム属，フサリウム属などを含む新たな病原性真菌に対して殺真菌作用を示す。

アスペルギルス属（*A. flavus*，*A. fumigatus*，*A. terreus*，*A. niger* および *A. nidulans* を含む），カンジダ属（*C. albicans*，*C. glabrata*，*C. krusei*，*C. parapsilosis* および *C. tropicalis*，ならびに少数の *C. dubliniensis*，*C. inconspicua* および *C. guilliermondii* を含む），スケドスポリウム属（*S. apiospermum* および *S. prolificans* を含む）およびフサリウム属において，臨床効果（有効または著効）が認められている。

その他の治療した真菌感染症（大部分が有効または著効）には，アルテルナリア属，*Blastomyces dermatitidis*，*Blastoschizomyces capitatus*，クラドスポリウム属，*Coccidioides immitis*，*Conidiobolus coronatus*，*Cryptococcus neoformans*，*Exserohilum rostratum*，*Exophiala spinifera*，*Fonsecaea pedrosoi*，*Madurella mycetomatis*，*Paecilomyces lilacinus*，アオカビ属，（*P. marneffei* を含む），*Phialophora richardsiae*，*Scopulariopsis brevicaulis* およびトリコスポロン属（*T. beigelii* 感染症を含む）の孤立した症例があった。

臨床分離株に対する in vitro 活性は，アクレモニウム属，アルテルナリア属，ビポラリス属，クラドフィアロフォラ属および *Histoplasma capsulatum* について認められ，ほとんどの分離株では 0.05～2 μg/mL のボリコナゾール濃度で発育が阻止された。

クルブラリア属およびスポロトリックス属の病原菌に対しても in vitro 活性は認められているが，その臨床的意義は不明である。

ブレイクポイント

治療に先立って，真菌培養およびその他の関連臨床検査（血清検査，病理組織学的検査）用の検体を採取し，原因菌を分離･同定すること。治療は培養およびその他の臨床検査の結果が判明する前に開始してもよい。しかし，結果が判明したら，抗真菌療法を適宜調整すること。

ヒトの感染症に最も頻繁に関与している種には *C. albicans*，*C. parapsilosis*，*C. tropicalis*，*C. glabrata* および *C. krusei* があり，ボリコナゾールの最小発育阻止濃度（MIC）はこれらすべての菌種で通常 1 mg/L 未満である。

しかし，カンジダ属に対するボリコナゾールの in vitro 活性は一様ではない。特に *C. glabrata* は，フルコナゾール感受性分離株に比べてフルコナゾール耐性分離株に対するボリコナゾールの MIC が比例的に高い。したがって，菌種レベルでカンジダ属を同定するために，あらゆる努力をすること。抗真菌薬感受性試験が可能な場合は，欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会（EUCAST）が確立したブレイクポイント基準により MIC の結果を解釈することができる。

EUCAST ブレイクポイント

カンジダ属	MIC ブレイクポイント（mg/L）	
	≤S（感性）	>R（耐性）
Candida albicans[1]	0.125	0.125
Candida tropicalis[1]	0.125	0.125
Candida parapsilosis[1]	0.125	0.125
Candida glabrata[2]	エビデンス不十分	
Candida krusei[3]	エビデンス不十分	
その他のカンジダ属[4]	エビデンス不十分	

1. MIC が感性（S）ブレイクポイントを上回る株はまれであるか，現在までに報告されていない。そのような分離株の同定または抗菌薬感受性試験は反復して実施し，結果が確認された場合はその分離株を参照研究所に送付すること。
2. 臨床試験で，*C glabrata* 感染症患者に対するボリコナゾールの効果は，*C. albicans*，*C. parapsilosis* および *C. tropicalis* に比べて 21%低かった。しかし，この効果の低下は MIC 上昇と相関していなかった。
3. 臨床試験で，*C. krusei* 感染症に対するボリコナゾールの効果は，*C. albicans*，*C. parapsilosis* および *C. tropicalis* と同様であった。しかし，EUCAST 解析の対象となる症例が 9 例しかなかったため，*C. krusei* の臨床ブレイクポイントを設定するためのエビデンスは現時点では不十分である。
4. EUCAST では，ボリコナゾールについて非菌種関連のブレイクポイントを確立していない。

臨床経験

本項では，奏効を有効または著効と定義する。

アスペルギルス感染症―予後が不良なアスペルギルス症患者における有効性

ボリコナゾールは，アスペルギルス属に対して in vitro で殺真菌作用を示す。免疫不全を有する患者 277 例に治験薬を 12 週間投与した非盲検，無作為化，多施設共同試験では，急性侵襲性アスペルギルス症の 1 次治療におけるボリコナゾールの有効性および生存に対する効果がアムホテリシン B と比較して優れていることが示された。投与開始 24 時間は 6 mg/kg を 12 時間ごとの負荷用量でボリコナゾールを静脈内投与し，その後 7 日間以上にわたって 4 mg/kg を 12 時間ごとの維持用量でボリコナゾールを静脈内投与した。その後は，200 mg を 12 時間ごとの用量で経口製剤を投与する治療に切り替え可能とした。ボリコナゾールの静脈内投与期間の中央値は 10 日（範囲：2～85 日）であった。ボリコナゾールの静脈内投与後，ボリコナゾールの経口投与期間の中央値は 76 日（範囲：2～232 日）であった。

総合的な効果が良好（ベースライン時にみられたすべての関連症状，徴候，X 線所見/気管支鏡所見の異常の消失または部分的消失）であった患者は，ボリコナゾール群 53%，対照薬群 31%であった。ボリコナゾール群の 84 日目の生存率は対照薬群より統計学的に有意に高く，死亡までの時間および毒性による中止までの時間の両方について，ボリコナゾールの優越性を示す臨床的および統計学的に有意な効果が認められた。

この試験により，移植片対宿主病および特に脳感染症（通常の死亡率はほぼ 100%）を含む予後不良の危険因子がある被験者において有望な転帰が認められた初期の前向き試験の知見が裏付けられた。

この試験では，骨髄および固形臓器移植患者，血液学的悪性腫瘍患者，がん患者および AIDS 患者における脳，副鼻腔，肺および播種性アスペルギルス症を対象とした。

非好中球減少患者におけるカンジダ血症

非盲検比較試験では，カンジダ血症の 1 次治療において，アムホテリシン B 後のフルコナゾール投与と比較してボリコナゾールの有効性が証明された。この試験はカンジダ血症が確認された非好中球減少患者 370 例（12 歳以上）を対象とし，このうち 248 例がボリコナゾールの投与を受けた。ボリコナゾール群の 9 例およびアムホテリシン B→フルコナゾール群の 5 例では，真菌学的に深部組織感染も確認された。この試験では腎不全患者を除外した。投与期間の中央値は両投与群で 15 日であった。主要解析では，投与終了から 12 週間後に血中および罹患した深部組織部位のカンジダ菌除菌により感染症のすべての臨床徴候および症状が消失または改善した場合に，治験薬について盲検化されたデータ審査委員会が奏効と判定することと定義した。投与終了から 12 週間後に判定を受けなかった患者は無効として数えた。この解析では，両投与群で 41%の患者に奏効が認められた。

副次的解析では，最も遅い評価可能時点（投与終了もしくは投与終了から 2，6 または 12 週間後のいずれか）のデータ審査委員会判定を利用した結果，奏効率はボリコナゾール群 65%，アムホテリシン B→フルコナゾール群 71%であった。

各評価時点の治験責任医師の判定による奏効率を以下の表に示す。

時点	ボリコナゾール (N = 248)	アムホテリシン B→フルコナゾール (N = 122)
投与終了	178 (72 %)	88 (72 %)
投与終了から 2 週間後	125 (50 %)	62 (51 %)
投与終了から 6 週間後	104 (42 %)	55 (45 %)
投与終了から 12 週間後	104 (42 %)	51 (42 %)

重篤かつ難治性のカンジダ感染症

この試験は，以前に使用した抗真菌薬（特にフルコナゾール）が無効であった重篤かつ難治性の全身性カンジダ感染症（カンジダ血症，播種性およびその他の侵襲性カンジダ症を含む）患者 55 例を対象とした。奏効は 24 例で認められた（著効 15 例，有効 9 例）。*C. albicans* 以外のフルコナゾール耐性株では，*C. krusei* 感染症 3 例中 3 例（著効），*C. glabrata* 感染症 8 例中 6 例（著効 5 例，有効 1 例）に奏効が認められた。この臨床効果のデータは，限定的な感受性データによって支持された。

スケドスポリウム感染症およびフサリウム感染症

以下のまれな病原性真菌に対するボリコナゾールの有効性が認められた。

スケドスポリウム属：ボリコナゾール治療は，*S. apiospermum* 感染症 28 例中 16 例（著効 6 例，有効 10 例），*S. prolificans* 感染症 7 例中 2 例（いずれも有効）で奏効した。さらに，スケドスポリウム属を含む複数の微生物が原因の感染症患者 3 例中 1 例で奏効が認められた。

フサリウム属：17 例中 7 例（著効 3 例，有効 4 例）でボリコナゾール治療が有効であった。この 7 例の内訳は，眼感染症 3 例，副鼻腔感染症 1 例，播種性感染症 3 例であった。さらに 4 例のフサリウム症患者には複数の微生物による感染症が認められ，このうち 2 例でボリコナゾール治療が奏効した。

上記のまれな感染症のためボリコナゾールの投与を受けた患者の大部分は，以前に使用した抗真菌薬が忍容性不良または無効であった。

侵襲性真菌感染症の 1 次予防：過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されたことのない造血幹細胞移植患者における有効性

過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されたことのない，成人および青少年の同種造血幹細胞移植患者を対象とした非盲検，多施設共同試験において，ボリコナゾールおよびイトラコナゾールによる 1 次予防を比較した。治験薬による予防を造血幹細胞移植後 100 日間継続でき（14 日を超える休薬期間がないこと），かつ侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されることなく造血幹細胞移植後 180 日間生存できた場合を予防成功と定義した。同種造血幹細胞移植患者 465 例を修正 ITT（MITT）集団とし，このうち 45%が急性骨髄性白血病患者であった。患者全体の 58%が骨髄破壊的移植前治療の対象者であった。造血幹細胞移植の実施直後に治験薬による予防を開始した（ボリコナゾール群 224 例，イトラコナゾール群 241 例）。MITT 集団における予防期間の中央値は，ボリコナゾール群で 96 日，イトラコナゾール群で 68 日であった。

予防成功率およびその他の副次的評価項目を以下の表に示す。

試験の評価項目	**ボリコナゾール N = 224**	**イトラコナゾール N = 241**	**割合の差（95%信頼区間）**	**p 値**
180 日目の予防成功率*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
100 日目の予防成功率	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
治験薬による予防 100 日以上の完了率	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
180 日目までの生存率	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
180 日目までの侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例の診断率	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390
100 日目までの侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例の診断率	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589
治験薬投与中の侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例の診断率	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

* 試験の主要評価項目

** 無作為化について調整済みの割合の差，95%信頼区間および p 値

180 日目までの侵襲性真菌感染症のブレークスルー率および主要評価項目である 180 日目の予防成功率を，急性骨髄性白血病患者および骨髄破壊的移植前治療施行患者に分けて以下の表に示す。

急性骨髄性白血病

試験の評価項目	ボリコナゾール N = 98	イトラコナゾール N = 109	割合の差（95%信頼区間）
180 日目までの侵襲性真菌感染症のブレークスルー率	1 (1.0%)	2 (1.8%)	-0.8% (-4.0%, 2.4%)**
180 日目の予防成功率*	55 (56.1%)	45 (41.3%)	14.7% (1.7%, 27.7%)***

* 試験の主要評価項目
** 限界値を 5%として非劣性を検証した。
*** 無作為化について調整済みの割合の差および 95%信頼区間

骨髄破壊的移植前治療

試験の評価項目	ボリコナゾール N = 125	イトラコナゾール N = 143	割合の差（95%信頼区間）
180 日目までの侵襲性真菌感染症のブレークスルー率	2 (1.6%)	3 (2.1%)	-0.5% (-3.7%, 2.7%)**
180 日目の予防成功率*	70 (56.0%)	53 (37.1%)	20.1% (8.5%, 31.7%)***

* 試験の主要評価項目
** 限界値を 5%として非劣性を検証した。
*** 無作為化について調整済みの割合の差および 95%信頼区間

<u>侵襲性真菌感染症の 2 次予防：過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された造血幹細胞移植患者における有効性</u>

過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された，成人の同種造血幹細胞移植患者を対象とした非盲検，非対照，多施設共同試験において，ボリコナゾールによる 2 次予防を検討した。主要評価項目は，造血幹細胞移植後 1 年間に新たに侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された被験者の割合であった。侵襲性真菌感染症の既往のある患者 40 例を MITT 集団とした。このうち 31 例がアスペルギルス症患者，5 例がカンジダ症患者，4 例がその他の侵襲性真菌感染症患者であった。MITT 集団における予防期間の中央値は 95.5 日であった。

造血幹細胞移植後 1 年間に新たに侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された被験者の割合は 7.5%（3/40 例）であった。このうち 1 例がカンジダ血症，1 例がスケドスポリウム症（いずれも過去の侵襲性真菌感染症の再燃），1 例が接合真菌症であった。180 日目の生存率は 80.0%（32/40 例），1 年後の生存率は 70.0%（28/40 例）であった。

<u>投与期間</u>

臨床試験でのボリコナゾールの投与期間は, 705 例が 12 週間以上, 164 例が 6 ヵ月以上であった。

<u>小児集団</u>

侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例である生後 9 ヵ月～15 歳の小児患者 61 例にボリコナゾールを投与した。この集団の内訳は，2 歳～12 歳未満 34 例，12～15 歳 20 例であった。

大部分の患者（57/61 例）は，以前に使用した抗真菌薬が無効であった。12～15 歳の 5 例は治療試験に組み入れられた患者で，残りの患者はコンパッショネート・ユース・プログラムでボリコナゾールの投与を受けた。これらの患者の基礎疾患には，血液学的悪性腫瘍（27 例）ならびに慢

性肉芽腫症（14 例）があった。治療対象の真菌感染症で最も多かったのはアスペルギルス症であった（43/61 例，70%）。

QTc 間隔を評価した臨床試験

プラセボ対照，無作為化，単回投与，クロスオーバー試験を実施し，3 種類の経口用量のボリコナゾールおよびケトコナゾールを用いて健康被験者の QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。プラセボで調整したベースライン値からの QTc 間隔延長の平均最高値は，ボリコナゾール 800 mg 投与後で 5.1 msec，ボリコナゾール 1200 mg 投与後で 4.8 msec，ボリコナゾール 1600 mg 投与後で 8.2 msec，ケトコナゾール 800 mg 投与後で 7.0 msec であった。いずれの投与群でも，QTc 間隔がベースライン値から 60 msec 以上延長した例はなかった。臨床的に重大な閾値とされる 500 msec を超える QTc 間隔は認められなかった。

5.2. 薬物動態学的特性

薬物動態学的特性の概要

ボリコナゾールの薬物動態は，健康被験者，特別な集団および患者において評価されている。アスペルギルス症のリスクがある患者（主としてリンパ組織または造血組織の悪性新生物を有する患者）に 200 mg または 300 mg を 1 日 2 回，14 日間経口投与したときに認められた薬物動態学的特性（迅速かつほぼ完全な吸収，蓄積性，非線形の薬物動態）は，健康被験者で認められた特性と同様であった。

ボリコナゾールの薬物動態は，代謝に飽和が生じるため非線形を示す。投与量の増量に伴い，用量比例的増加を上回る曝露量の上昇が認められる。経口投与量を 200 mg 1 日 2 回から 300 mg 1 日 2 回に増量すると，曝露量（AUC_{τ}）の平均値は 2.5 倍に上昇すると推定される。200 mg（体重 40 kg 未満の患者は 100 mg）の経口維持用量により，3 mg/kg の静脈内投与時と同様の曝露量が得られる。300 mg（体重 40 kg 未満の患者は 150 mg）の経口維持用量により，4 mg/kg の静脈内投与時と同様の曝露量が得られる。推奨負荷投与法で静脈内または経口投与したところ，投与後 24 時間以内に定常状態に近い血漿中濃度に到達した。負荷投与を行わない場合，1 日 2 回の反復投与で蓄積が認められ，大部分の被験者において 6 日目までに血漿中ボリコナゾール濃度は定常状態に到達した。

吸収

ボリコナゾールは経口投与後，迅速かつほぼ完全に吸収され，投与の 1～2 時間後に C_{max} に到達する。経口投与後の絶対バイオアベイラビリティは 96%と推定されている。ボリコナゾールを高脂肪食とともに反復投与したところ，C_{max} が 34%，AUC_{τ}が 24%低下した。ボリコナゾールの吸収は胃 pH の変化の影響を受けない。

分布

ボリコナゾールの定常状態における分布容積は 4.6 L/kg と推定されており，各組織に広範に分布することが示唆される。血漿蛋白結合率は 58%と推定されている。コンパッショネート・ユース・プログラムに参加した患者 8 例の脳脊髄液では，すべての患者の検体からボリコナゾールが検出された。

代謝

in vitro 試験において，ボリコナゾールは肝チトクローム P450 アイソザイム CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 によって代謝されることが示された。

ボリコナゾールの薬物動態は個体間のばらつきが大きい。

in vivo 試験において，CYP2C19 がボリコナゾールの代謝に大きく関与していることが示唆された。この酵素は遺伝的多形性を示す。アジア人では，15%～20%が poor metabolizer であると予測される。白人および黒人では，poor metabolizer の割合は 3%～5%である。白人および日本人の健康被験者を対象として実施した試験において，poor metabolizer では，ホモ接合体の extensive metabolizer と比べ，ボリコナゾール曝露量（AUC_{τ}）が平均で 4 倍高いことが示されている。ヘテロ接合体の extensive metabolizer では，ホモ接合体の extensive metabolizer と比べ，ボリコナゾール曝露量が平均で 2 倍高い。

ボリコナゾールの主要代謝物は N-オキシド体であり，血漿中の循環放射能標識代謝物の 72%を占める。この代謝物の抗真菌作用は非常に弱いため，ボリコナゾールの全体的な有効性には影響を及ぼさない。

排泄

ボリコナゾールは肝代謝により消失し，尿中に未変化体で排泄されるのは投与量の 2%未満である。

ボリコナゾールの反復静脈内投与後に放射能標識したボリコナゾールを静脈内投与すると放射能の約 80%が尿中から回収され，反復経口投与後に放射能標識したボリコナゾールを経口投与すると放射能の約 83%が尿中から回収される。経口投与および静脈内投与のいずれの場合も，総放射能の大部分（>94%）は投与後 96 時間以内に排泄される。

ボリコナゾールの消失半減期は投与量に依存し，200 mg 投与（経口）時は約 6 時間である。薬物動態が非線形を示すため，消失半減期はボリコナゾールの蓄積および消失を予測する上で有用ではない。

特別な集団における薬物動態

性別

反復経口投与試験において，健康若年女性の C_{max} および AUC_{τ}は健康若年男性よりもそれぞれ 83%および 113%高かった（18～45 歳）。この試験において，健康高齢男性と健康高齢女性の間で C_{max} および AUC_{τ}に有意差は認められなかった（65 歳以上）。

臨床試験では，性別に基づく投与量の調整は行なわなかった。男女被験者において認められた安全性プロファイルおよび血漿中濃度は同様であった。したがって，性別により投与量を調整する必要はない。

高齢者

反復経口投与試験において，健康高齢男性（65 歳以上）の C_{max} および AUC_{τ}は健康若年男性（18～45 歳）よりもそれぞれ 61%および 86%高かった。健康高齢女性（65 歳以上）と健康若年女性（18～45 歳）の間で C_{max} および AUC_{τ}に有意差は認められなかった。

治療試験では，年齢に基づく投与量の調整は行なわなかった。血漿中濃度と年齢の間には相関が認められた。若年患者および高齢患者におけるボリコナゾールの安全性プロファイルは同様であったため，高齢者において投与量を調整する必要はない（4.2 項参照）。

小児集団

小児および青少年患者の推奨用量は，2 歳～12 歳未満の免疫不全小児患者 112 例および 12 歳～17 歳未満の免疫不全青少年患者 26 例から得られたデータのポピュレーション薬物動態解析に基づいて決定されたものである。小児薬物動態試験 3 試験で，3，4，6，7 および 8 mg/kg 1 日 2 回の反復静脈内投与ならびに 4 mg/kg，6 mg/kg および 200 mg 1 日 2 回の反復経口投与（経口懸濁剤を使用）を評価した。青少年薬物動態試験 1 試験では，1 日目に 6 mg/kg 1 日 2 回の負荷用量にて静脈内投与後，4 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与および錠剤 300 mg 1 日 2 回の経口投与を評価した。小児患者では成人に比べて被験者間のばらつきが大きかった。

小児と成人集団の薬物動態データを比較した結果，9 mg/kg の負荷用量で静脈内投与を受けた小児は，6 mg/kg の負荷用量で静脈内投与を受けた成人と推定総曝露量（AUC_{τ}）が類似していた。4 mg/kg および 8 mg/kg 1 日 2 回の維持用量で静脈内投与を受けた小児は，それぞれ 3 mg/kg および 4 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与を受けた成人と推定総曝露量が類似していた。9 mg/kg（最高 350 mg）1 日 2 回の維持用量で経口投与を受けた小児は，200 mg 1 日 2 回の経口投与を受けた成人と推定総曝露量が類似していた。8 mg/kg を静脈内投与した場合，ボリコナゾール曝露量は 9 mg/kg を経口投与した場合に比べて約 2 倍高くなる。

小児患者の静脈内投与の維持用量が成人より高いことは，小児患者の方が肝重量/体重比が高く，そのため排泄能が高いことを反映している。しかし，吸収不良を有し，年齢に対して体重が極めて軽い小児患者では，経口投与時のバイオアベイラビリティが低い可能性がある。この場合は，ボリコナゾールの静脈内投与が推奨される。

大部分の青少年患者で，ボリコナゾール曝露量は同じ用法・用量で投与された成人患者と類似していた。しかし，体重が軽い若年青少年患者の一部では，成人に比べてボリコナゾール曝露量が低かった。これらの被験者では，ボリコナゾールの代謝が成人よりも小児により近い可能性が考えられる。ポピュレーション薬物動態解析に基づくと，体重が 50 kg 未満の 12～14 歳の青少年には，小児の用量を投与するべきである（4.2 項参照）。

腎機能障害

腎機能が正常な被験者と軽度（クレアチニンクリアランス 41～60 mL/min）～重度（クレアチニンクリアランス<20 mL/min）の腎機能障害を有する被験者を対象とした単回経口投与（200 mg）試験では，ボリコナゾールの薬物動態に腎機能障害の重大な影響は認められなかった。ボリコナゾールの血漿蛋白結合率は様々な程度の腎機能障害のある被験者において同様であった（4.2 項および 4.4 項参照）。

肝機能障害

軽度～中等度の肝硬変（Child-Pugh 分類 A，B）を有する被験者では，単回経口投与（200 mg）後の AUC が，肝機能が正常な被験者と比べ 233%大きかった。ボリコナゾールの蛋白結合率は，肝機能障害の影響を受けなかった。

反復経口投与試験では，維持用量 100 mg を 1 日 2 回投与した中等度の肝硬変（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者における AUC_{τ}は，200 mg を 1 日 2 回投与した肝機能が正常な被験者と同様であっ

た。重度肝硬変患者（Child-Pugh 分類 C）における薬物動態データは得られていない（4.2 項および 4.4 項参照）。

5.3. 非臨床安全性データ

ボリコナゾールの反復投与毒性試験から，肝臓が標的臓器であることが示された。他の抗真菌薬と同様に，ヒトに治療用量を投与したときと同様の血漿中曝露量で，肝毒性が報告されている。ラット，マウスおよびイヌでは，ボリコナゾールによる軽微な副腎の変化も報告されている。従来の安全性薬理試験，遺伝毒性試験およびがん原性試験では，ヒトに対する特別な危険は認められなかった。

生殖試験では，ヒトに治療用量を投与したときと同様の全身曝露量で，ラットにおいて催奇形性，ウサギにおいて胎児毒性が報告されている。ラットを用いた出生前および出生後の発生毒性試験では，ボリコナゾールはヒトに治療用量を投与したときよりも低い曝露量で，妊娠・分娩期間の延長，ならびに母動物の死亡および子動物の周産期生存率低下に至る異常分娩を引き起こした。分娩への影響にはおそらく，エストラジオール濃度の低下に関与する種特異的な機序が介在していると考えられ，他のアゾール系抗真菌薬で認められた影響と一致する。ヒトに治療用量を投与したときと同様の曝露量では，ボリコナゾールは雌雄ラットに受胎能障害を引き起こさなかった。

6. 薬剤に関する詳細

6.1. 添加物リスト

錠剤の素錠：

乳糖水和物
部分アルファー化デンプン
クロスカルメロースナトリウム
ポビドン
ステアリン酸マグネシウム

フィルムコート：

ヒプロメロース
酸化チタン（E171）
乳糖水和物
トリアセチン

6.2. 配合禁忌

該当しない。

6.3. 有効期間

3 年

6.4. 貯蔵時の特別な注意

貯蔵に関する特別な注意事項はない。

6.5. 容器の性状と内容物

フィルムコート錠 2，30 または 100 錠入りの HDPE 錠剤容器
PVC/アルミニウムブリスターに入ったフィルムコート錠 2，10，14，20，28，30，50，56 または 100 錠入りの箱

すべての包装単位が市販されるわけではない。

6.6. 廃棄時の特別な注意

特別な要件はない。

7. 医薬品市販承認取得者

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom

8. 医薬品市販承認番号

EU/1/02/212/013-024

9. 初回承認・更新年月日

初回承認日：2002 年 3 月 21 日

最近の承認更新日：2012 年 2 月 21 日

10. 本文改訂年月日

本製品に関する詳細情報は，欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で入手することができる。

1. 販売名

ブイフェンド 200 mg 注射液用粉末

2. 組成

1 バイアル中にボリコナゾール 200 mg を含有

溶解後の溶液は 1 mL あたりボリコナゾール 10 mg を含有する。この溶液は投与前にさらに希釈する必要がある。

既知の作用がある添加物：1 バイアル中にナトリウム 217.6 mg を含有

添加物リストは 6.1 項を参照すること。

3. 剤形

注射液用粉末

凍結乾燥した白色の粉末

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

ボリコナゾールは，広い抗菌スペクトルを有するトリアゾール系抗真菌薬であり，成人および 2 歳以上の小児における以下の真菌感染症の治療を適応とする。

侵襲性アスペルギルス症

非好中球減少患者のカンジダ血症

フルコナゾール耐性の重症侵襲性カンジダ感染症（*C. krusei* を含む）

スケドスポリウム属およびフサリウム属による重症真菌感染症

本剤は主に進行性で生命を脅かす可能性のある感染症に罹患している患者に投与する。

高リスクの同種造血幹細胞移植患者における侵襲性真菌感染症の予防

4.2. 用法・用量

用量

低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症などの電解質異常については，ボリコナゾールの投与開始前・投与中に，必要に応じてモニタリングおよび補正を行うこと（4.4 項参照）。

ブイフェンドは最高 1 時間あたり 3 mg/kg を 1～3 時間かけて投与することが推奨される。

ブイフェンドには，ほかに 50 mg および 200 mg フィルムコート錠，200 mg 注射液用粉末および溶剤ならびに 40 mg/mL 経口懸濁剤がある。

治療

成人

1 日目に定常状態に近い血漿中濃度を得るには，ブイフェンド静注用または経口製剤の所定の負荷投与法により投与を開始する。経口投与時のバイオアベイラビリティが高いため（96%。5.2 項参照），臨床上必要とされるときに，静脈内投与と経口投与を適宜切り替えることができる。

推奨用量に関する詳細を以下の表に示す。

		経口投与	
	静脈内投与	**体重 40 kg 以上の患者***	**体重 40 kg 未満の患者***
負荷用量 （投与開始 24 時間）	6 mg/kg を 12 時間ごと	400 mg を 12 時間ごと	200 mg を 12 時間ごと
維持用量 （投与開始 24 時間以降）	4 mg/kg 1 日 2 回	200 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回

* 15 歳以上の患者にも適用される。

投与期間

投与期間は，患者の臨床効果および真菌学的効果に応じて可能な限り短くすること。180 日間（6 ヵ月）を超える長期投与については，ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価すること（4.4 項および 5.1 項参照）。

投与量調整（成人）

4 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与に対する患者の忍容性が良好でない場合は，投与量を 3 mg/kg 1 日 2 回に減量する。

効果不十分の場合，経口維持用量を 300 mg 1 日 2 回に増量する。体重が 40 kg 未満の患者では，経口維持用量を 150 mg 1 日 2 回に増量する。

高用量での投与に対する患者の忍容性が良好でない場合は，経口維持用量を 50 mg ずつ減量し，200 mg 1 日 2 回とする（体重が 40 kg 未満の患者では 100 mg 1 日 2 回）。

予防に使用する場合は以下を参照すること。

小児（2 歳～12 歳未満）および体重が軽い若年青少年（12～14 歳で体重 50 kg 未満）

この条件に該当する若年青少年は，ボリコナゾールの薬物動態が成人よりも小児に近いため，小児と同様に投与すること。

推奨用量を以下に示す。

	静脈内投与	経口投与
負荷用量 （投与開始 24 時間）	9 mg/kg を 12 時間ごと	推奨されない
維持用量 （投与開始 24 時間以降）	8 mg/kg 1 日 2 回	9 mg/kg 1 日 2 回 （最大 350 mg 1 日 2 回）

注：2 歳～12 歳未満の小児免疫不全患者 112 例および 12 歳～17 歳未満の青少年免疫不全患者 26 例を対象としたポピュレーション薬物動態解析に基づく。

投与は静脈内投与から開始して，著しい臨床的改善がみられた場合にのみ経口投与を検討することが推奨される。8 mg/kg を静脈内投与したときのボリコナゾール曝露量は，9 mg/kg を経口投与したときの約 2 倍に相当することに留意すること。

その他すべての青少年（12～14 歳で体重 50 kg 以上，15～17 歳は体重を問わない）

成人と同様に投与すること。

投与量調整［小児（2 歳～12 歳未満）および体重が軽い若年青少年（12～14 歳で体重 50 kg 未満）］

効果不十分の場合，静脈内投与量を 1 mg/kg ずつ増量する。患者の忍容性が不良の場合は，静脈内投与量を 1 mg/kg ずつ減量する。

肝機能不全または腎機能不全を有する 2 歳～12 歳未満の小児患者への投与は検討されていない（4.8 項および 5.2 項参照）。

成人および小児における予防

移植当日に予防投与を開始することとし，投与期間は最長 100 日間とする。投与期間は，侵襲性真菌感染症の危険因子（好中球減少症または免疫抑制）の有無に応じて可能な限り短くすること。免疫抑制状態または移植片対宿主病が持続する場合に限り，移植後 180 日間を上限に投与期間を延長することができる（5.1 項参照）。

用量

予防のための推奨用量は各年齢集団の治療時と同じである。前出の推奨用量の表を参照すること。

予防期間

180 日間を超える期間にわたって投与したときのボリコナゾールの安全性および有効性は，臨床試験で十分に検討されていない。

180 日間（6 ヵ月）を超えるボリコナゾールによる予防については，ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価すること（4.4 項および 5.1 項参照）。

以下の指示は治療と予防の両方に適用される。

投与量調整

ボリコナゾールを予防の目的で使用する場合，効果不十分の患者またはボリコナゾールと関連のある有害事象が認められた患者に対する投与量調整は推奨されない。ボリコナゾールと関連のあ

る有害事象が認められた場合は，本剤の投与中止とともに，別の抗真菌薬の使用を検討すること（4.4 項および 4.8 項参照）。

併用投与時の投与量調整

リファブチンまたはフェニトインと併用投与する場合は，ボリコナゾール静脈内投与の維持用量を 5 mg/kg 1 日 2 回に増量する（4.4 項および 4.5 項参照）。

エファビレンツと併用投与する場合は，ボリコナゾールの維持用量を 400 mg を 12 時間ごとへ増量し，エファビレンツの投与量を 50%（すなわち 300 mg 1 日 1 回へ）減量する。併用投与を中止する場合は，エファビレンツの投与量を初回投与量に戻すこと（4.4 項および 4.5 項参照）。

高齢者

高齢患者に対して投与量を調整する必要はない（5.2 項参照）。

腎機能障害患者

中等度～重度の腎機能障害を有する患者（クレアチニンクリアランス<50 mL/min）では，静注溶媒である SBECD の蓄積が起こる。このような患者には，リスク・ベネフィット評価に基づいてボリコナゾールの静脈内投与が妥当と判断されない限り，ボリコナゾールを経口投与すべきである。これらの患者では血清クレアチニン濃度を十分に観察し，血清クレアチニン濃度が上昇した場合はボリコナゾールの経口投与への切り替えを検討すること（5.2 項参照）。

ボリコナゾールはクリアランス 121 mL/min で透析される。4 時間の血液透析では，ボリコナゾールは投与量の調整が必要となるほど除去されない。

静注溶媒である SBECD はクリアランス 55 mL/min で透析される。

肝機能障害患者

軽度～中等度の肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A，B）にボリコナゾールを投与する場合は，標準的な負荷投与法を用い，維持用量を半量とすること（5.2 項参照）。

重度肝硬変患者（Child-Pugh 分類 C）を対象としたボリコナゾールの試験は実施されていない。

肝機能検査値が異常な患者［アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST），アラニントランスアミナーゼ（ALT），アルカリホスファターゼまたは総ビリルビン値が基準範囲上限の 5 倍を超える］におけるブイフェンドの安全性については，限られたデータしかない。

ボリコナゾールの投与に伴い，肝機能検査値の上昇および黄疸などの肝障害の臨床徴候が認められている。重度肝機能障害患者には，ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合にのみブイフェンドを投与すること。重度の肝機能障害患者は，薬物毒性について慎重に観察すること（4.8 項参照）。

小児集団

2 歳未満の小児におけるブイフェンドの安全性および有効性は確立されていない。現在までに入手されているデータを 4.8 項および 5.1 項に示すが，用量については推奨できない。

用法

ブイフェンドは静注液として投与する前に溶解および希釈が必要である（6.6 項参照）。ボーラス投与はしないこと。

4.3. 禁忌

本剤の有効成分または 6.1 項に示す添加物に対する過敏症

CYP3A4 の基質であるテルフェナジン，アステミゾール，シサプリド，ピモジドおよびキニジンとの併用投与。これらの薬物の血漿中濃度が上昇し，QTc 延長やまれにトルサード ド ポアントが引き起こされるおそれがある（4.5 項参照）。

リファンピシン，カルバマゼピンおよびフェノバルビタールとの併用投与。これらの薬物により血漿中ボリコナゾール濃度が著しく低下することがある（4.5 項参照）。

標準用量のボリコナゾールと 400 mg 1 日 1 回以上の用量のエファビレンツとの併用投与。健康被験者で，この用量のエファビレンツにより血漿中ボリコナゾール濃度の著しい低下が認められている。また，ボリコナゾールにより血漿中エファビレンツ濃度の著しい上昇が認められている（4.5 項参照。低用量については 4.4 項参照）。

高用量リトナビル（400 mg 以上 1 日 2 回）との併用投与。健康被験者で，この用量のリトナビルにより血漿中ボリコナゾール濃度の著しい低下が認められている（4.5 項参照。低用量については 4.4 項参照）。

CYP3A4 の基質である麦角アルカロイド（エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン）との併用投与。麦角アルカロイドの血漿中濃度が上昇し，麦角中毒が引き起こされるおそれがある（4.5 項参照）。

シロリムスとの併用投与。ボリコナゾールにより血漿中シロリムス濃度が著しく上昇するおそれがある（4.5 項参照）。

セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）との併用投与（4.5 項参照）

4.4. 警告および使用上の注意

過敏症

他のアゾール系抗真菌薬に対して過敏症の既往がある患者にブイフェンドを処方する際には慎重を期すこと（4.8 項参照）。

投与期間

静注用製剤の投与期間は 6 ヵ月以内とすること（5.3 項参照）。

心血管系

ボリコナゾールにより QTc 間隔が延長することが知られている。心毒性作用のある化学療法，心筋症，低カリウム血症および寄与因子となりうる併用薬使用の既往などの危険因子を有する患者にボリコナゾールを投与したときに，まれにトルサード ド ポアントが認められている。以下のような不整脈を誘発する可能性のある条件がある患者には，ボリコナゾールを慎重に投与すること。

- 先天性または後天性の QTc 延長
- 心筋症（特に心不全の現症がある場合）
- 洞性徐脈
- 既存の症候性不整脈
- QTc 間隔延長作用が認められている併用薬。低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症などの電解質異常については，ボリコナゾールの投与開始前・投与中に必要に応じてモニタリングおよび補正を行うこと（4.2 項参照）。健康被験者を対象とした試験で，通常の 1 日量の最高 4 倍のボリコナゾール単回投与が QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。この結果，臨床的に重大な閾値とされる 500 msec を超える QTc 間隔は認められなかった（5.1 項参照）。

注入に伴う反応

ボリコナゾールの静注用製剤の投与中に注入に伴う反応（主に潮紅および悪心）が認められている。症状の重症度により，投与の中止を検討すること（4.8 項参照）。

肝障害

臨床試験において，ボリコナゾール投与時に重篤な肝障害がまれに認められている［臨床的肝炎，胆汁うっ滞および劇症肝不全（死亡例を含む）を含む］。肝障害は主に重篤な基礎疾患のある患者に発現した（主に血液学的悪性腫瘍）。肝炎および黄疸を含む一過性の肝障害は，他の危険因子がない患者に発現した。肝障害は通常は投与中止により回復する（4.8 項参照）。

肝機能の観察

ブイフェンドを投与中の患者は，肝障害について慎重に観察すること。臨床管理として，ブイフェンドの投与開始時と投与開始後 1 ヵ月間は週に 1 回以上，肝機能検査値（特に AST および ALT）を評価すること。投与期間は可能な限り短くする。しかし，ベネフィット・リスク評価に基づいて投与を継続する場合は（4.2 項参照），肝機能検査値に変化がなければ観察の頻度を月 1 回に減らしてもよい。

肝機能検査値が著しく上昇した場合は，患者に対するベネフィット・リスクを医学的に評価して投与の継続が妥当と判断されない限り，ブイフェンドの投与を中止すること。

小児と成人の両方で肝機能を観察すること。

視覚の副作用

霧視，視神経炎，視神経乳頭浮腫などの視覚の副作用が持続するという報告がある（4.8 項参照）。

腎障害

ブイフェンドの投与を受けた重症患者に急性腎不全が認められている。ボリコナゾールの投与を受ける患者は，腎毒性のある薬物の併用投与を受けたり，腎機能の低下を引き起こすおそれのある併存疾患を有したりする可能性が高い（4.8 項参照）。

腎機能の観察

腎機能異常の発現について患者を観察すること。これには臨床検査値の評価（特に血清クレアチニン）が含まれる。

膵機能の観察

ブイフェンドの投与中は，急性膵炎の危険因子（最近の化学療法，造血幹細胞移植など）を有する患者，特に小児を慎重に観察すること。このような状況下では，血清アミラーゼまたはリパーゼのモニタリングを検討する。

皮膚の副作用

ブイフェンド投与時に，スティーブンス・ジョンソン症候群などの剥脱性皮膚反応がまれに認められている。発疹が発現した場合は患者を注意深く観察し，病変が進行する場合はブイフェンドの投与を中止すること。

また，ブイフェンドの投与に伴い，光毒性および偽性ポルフィリン症が認められている。小児を含むすべての患者が，ブイフェンドの投与中は直射日光にあたらないようにし，衣服や紫外線防御指数（SPF）の高い日焼け止めで皮膚を保護することが推奨される。

長期投与

180 日間（6 ヵ月）を超える長期投与（治療か予防かを問わない）については，ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価し，医師はブイフェンドへの曝露を制限する必要性を考慮すること（4.2 項および 5.1 項参照）。ブイフェンドの長期投与に伴い以下の重度の有害事象が報告されている。

皮膚の扁平上皮癌が，光毒性反応の既往を有する患者などで報告されている。光毒性反応が起こった場合は，多くの分野から助言を求め，患者を皮膚科医に紹介すること。また，ブイフェンドの投与中止とともに，別の抗真菌薬の使用を検討すること。光毒性関連の病変部が確認された後もブイフェンドを継続する場合は，前癌病変の早期発見と管理のために，体系的な皮膚科検査を定期的に実施すること。前癌性の皮膚病変または扁平上皮癌が確認された場合はブイフェンドの投与を中止すること。

フッ化物およびアルカリホスファターゼの増加を伴う非感染性骨膜炎が，移植患者で報告されている。患者に骨痛があり，骨膜炎と一致する X 線所見が認められる場合は，多くの分野から助言を求めた上でブイフェンドの投与中止を検討すること。

小児集団

2 歳未満の小児における安全性および有効性は確立されていない（4.8 項および 5.1 項参照）。ボリコナゾールは 2 歳以上の小児患者の治療を適応とする。小児と成人の両方で肝機能を観察すること。吸収不良を有し，年齢に対して体重が極めて軽い 2～12 歳未満の小児患者では，経口投与時のバイオアベイラビリティが低い可能性がある。この場合は，ボリコナゾールの静脈内投与が推奨される。

小児集団は，他の患者集団よりも光毒性反応の発現率が高い。扁平上皮癌への進行が報告されていることから，小児集団に投与する場合は，光曝露に対する防護策を徹底すること。小児に光加

齢による障害（黒子，雀卵斑など）が認められた場合は，投与中止後も日光への曝露を最小限にとどめ，皮膚科検査により経過観察することが推奨される。

予防

ボリコナゾールと関連のある有害事象（肝毒性，光毒性反応および扁平上皮癌を含む重度の皮膚反応，重度または遷延性の視覚障害および骨膜炎）が認められた場合，ボリコナゾールの投与中止とともに，別の抗真菌薬の使用を検討すること。

フェニトイン（CYP2C9 の基質および強力な CYP450 誘導物質）

フェニトインとボリコナゾールを併用投与するときは，フェニトイン濃度を慎重にモニタリングすること。ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとフェニトインの併用投与は避けること（4.5 項参照）。

エファビレンツ（CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質）

ボリコナゾールとエファビレンツの併用投与時は，ボリコナゾールの投与量を 400 mg を 12 時間ごとへ増量し，エファビレンツの投与量を 300 mg を 24 時間ごとへ減量する（4.2，4.3 および 4.5 項参照）。

リファブチン（強力な CYP450 誘導物質）

リファブチンとボリコナゾールを併用投与するときは，全血算およびリファブチンの副作用（ぶどう膜炎など）について慎重に観察すること。ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとリファブチンの併用投与は避けること（4.5 項参照）。

リトナビル（強力な CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質）

ベネフィット・リスク評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断されない限り，ボリコナゾールと低用量リトナビル（100 mg 1 日 2 回）の併用投与は避けること（4.3 項および 4.5 項参照）。

エベロリムス（CYP3A4 の基質，P-gp の基質）

ボリコナゾールによりエベロリムスの濃度が著しく上昇することが予測されるため，ボリコナゾールとエベロリムスの併用投与は推奨されない。現時点では十分なデータが得られていないため，この併用投与について推奨できる事項はない（4.5 項参照）。

メサドン（CYP3A4 の基質）

ボリコナゾールとの併用投与後にメサドンの濃度が上昇したため，ボリコナゾールとの併用投与時は，QTc 延長を含むメサドンと関連のある副作用および毒性について頻繁に観察することが推奨される。メサドンの減量が必要となることがある（4.5 項参照）。

短時間作用型オピオイド（CYP3A4 の基質）

ボリコナゾールとの併用投与時は，alfentanil，フェンタニルならびに alfentanil と構造が類似しており CYP3A4 により代謝されるその他の短時間作用型オピオイド（sufentanil など）の減量を検討すること（4.5 項参照）。ボリコナゾールとの併用投与時には alfentanil の半減期が 4 倍に延長し，独立した公表試験ではボリコナゾールとフェンタニルの併用によりフェンタニルの AUC_{inf}

の平均値が上昇したことから，オピオイドと関連のある副作用について頻繁な観察が必要となることがある（呼吸観察期間の延長を含む）。

長時間作用型オピオイド（CYP3A4 の基質）

ボリコナゾールとの併用投与時は，オキシコドンおよび CYP3A4 により代謝されるその他の長時間作用型オピオイド（hydrocodone など）の減量を検討すること。オピオイドと関連のある副作用について頻繁な観察が必要となることがある（4.5 項参照）。

フルコナゾール（CYP2C9，CYP2C19 および CYP3A4 阻害薬）

経口ボリコナゾールと経口フルコナゾールの併用投与により，健康被験者においてボリコナゾールの C_{max} および AUC_{τ} が著しく上昇した。ボリコナゾールおよびフルコナゾールの投与量および（または）投与頻度をどの程度減らせばこの作用を防げるかはわかっていない。フルコナゾールの後に続けてボリコナゾールを使用する場合は，ボリコナゾールと関連のある副作用について観察することが推奨される（4.5 項参照）。

ナトリウム成分

ブイフェンドは 1 バイアル中にナトリウム 217.6 mg を含有する。ナトリウム制限の食事療法を実施中の患者についてはこの点を考慮すること。

4.5. 相互作用

ボリコナゾールはチトクローム P450 アイソザイム CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 によって代謝されるとともに，これらのアイソザイムの活性を阻害する。これらのアイソザイムの阻害薬または誘導物質はボリコナゾールの血漿中濃度をそれぞれ上昇または低下させる可能性があり，ボリコナゾールはこれらの CYP450 アイソザイムによって代謝される他の薬物の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。

特に記載しない限り，薬物相互作用試験は，健康成人男性被験者を対象にボリコナゾール 200 mg 1 日 2 回経口反復投与した後の定常状態において実施した。これらの結果は，他の集団および投与経路にも該当する。

QTc 間隔延長作用が認められている併用薬を服用している患者には，ボリコナゾールを慎重に投与すること。また，CYP3A4 により代謝される薬物（抗ヒスタミン薬，キニジン，シサプリド，ピモジド）の血漿中濃度がボリコナゾールにより上昇するおそれがあるため，これらの薬物の併用投与は禁忌である（次の表および 4.3 項参照）。

相互作用の表

ボリコナゾールと他の薬物との相互作用を以下の表に示す（1 日 1 回を「QD」，1 日 2 回を「BID」，1 日 3 回を「TID」，未測定を「ND」と表記）。各薬物動態パラメータの矢印の向きは，幾何平均値の比の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲内である（↔），下回る（↓）または上回る（↑）ことを示す。アスタリスク（*）は双方向の相互作用を示す。AUC_{τ}は投与間隔における濃度 - 時間曲線下面積，AUC_t はゼロ時間から最終定量可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積，AUC_{inf} はゼロ時間から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積を示す。

表中では，相互作用を禁忌，投与量の調整と慎重な臨床的および（または）生物学的観察が必要なもの，重大な薬物動態学的相互作用はないが当該治療領域で臨床的に重要なものの順に示す。

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
アステミゾール，シサプリド，ピモジド，キニジンおよびテルフェナジン *［CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，これらの薬物の血漿中濃度上昇により，QTc 延長が引き起こされたり，まれにトルサード ド ポアントが発現したりすることがある。	**禁忌**（4.3 項参照）
カルバマゼピンおよび長時間作用型バルビツール酸誘導体（フェノバルビタール，メホバルビタールなど） *［強力な CYP450 誘導物質］*	試験は実施されていないが，カルバマゼピンおよび長時間作用型バルビツール酸誘導体により血漿中ボリコナゾール濃度が著しく低下するおそれがある。	**禁忌**（4.3 項参照）
エファビレンツ（非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬） *［CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質］*		
エファビレンツ 400 mg QD，ボリコナゾール 200 mg BID と併用*	エファビレンツ C_{max} ↑ 38% エファビレンツ AUC_{τ} ↑ 44% ボリコナゾール C_{max} ↓ 61% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 77%	標準用量のボリコナゾールと 400 mg QD 以上の用量のエファビレンツの併用投与は**禁忌**である（4.3 項参照）。
エファビレンツ 300 mg QD，ボリコナゾール 400 mg BID と併用*	エファビレンツ 600 mg QD と比較して， エファビレンツ C_{max} ↔ エファビレンツ AUC_{τ} ↑ 17% ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↑ 23% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 7%	ボリコナゾールをエファビレンツと併用投与するときは，ボリコナゾールの維持用量を 400 mg BID に増量し，エファビレンツを 300 mg QD に減量する。ボリコナゾールの投与を中止するときは，エファビレンツの投与量を初回投与量に戻す（4.2 項および 4.4 項参照）。
麦角アルカロイド（エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミンなど） *［CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールにより麦角アルカロイドの血漿中濃度が上昇し，麦角中毒が引き起こされるおそれがある。	**禁忌**（4.3 項参照）

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
リファブチン *［強力な CYP450 誘導物質］*		
300 mg QD	ボリコナゾール C_{max} ↓ 69% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 78%	ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとリファブチンの併用投与は避けること。
300 mg QD（ボリコナゾール 350 mg BID と併用）*	ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↓ 4% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 32%	ボリコナゾールの維持用量は，静脈内投与では 5 mg/kg BID に，経口投与では 200 mg から 350 mg BID に（体重 40 kg 未満の患者は 100 mg から 200 mg BID に）増量してよい（4.2 項参照）。
300 mg QD（ボリコナゾール 400 mg BID と併用）*	リファブチン C_{max} ↑ 195% リファブチン AUC_{τ} ↑ 331% ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↑ 104% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 87%	リファブチンとボリコナゾールを併用投与するときは，全血算およびリファブチンの副作用（ぶどう膜炎など）について慎重に観察すること。
リファンピシン（600 mg QD） *［強力な CYP450 誘導物質］*	ボリコナゾール C_{max} ↓ 93% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 96%	**禁忌**（4.3 項参照）
リトナビル（プロテアーゼ阻害薬） *［強力な CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質］*		
高用量（400 mg BID）	リトナビル C_{max} および AUC_{τ} ↔ ボリコナゾール C_{max} ↓ 66% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 82%	ボリコナゾールと高用量リトナビル（400 mg 以上 BID）の併用投与は**禁忌**である（4.3 項参照）。
低用量（100 mg BID）*	リトナビル C_{max} ↓ 25% リトナビル AUC_{τ} ↓13% ボリコナゾール C_{max} ↓ 24% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 39%	患者のベネフィット・リスク評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断されない限り，ボリコナゾールと低用量リトナビル（100 mg BID）の併用投与は避けること。
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート） *［CYP450 誘導物質，P-gp 誘導物質］*		
300 mg TID（ボリコナゾール 400 mg 単回投与と併用）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 ボリコナゾール AUC_{inf} ↓ 59%	**禁忌**（4.3 項参照）

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
エベロリムス *［CYP3A4 の基質，P-gp の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールにより血漿中エベロリムス濃度が著しく上昇するおそれがある。	ボリコナゾールによりエベロリムスの濃度が著しく上昇すると予想されるため，ボリコナゾールとエベロリムスの併用投与は推奨されない（4.4 項参照）。
フルコナゾール（200 mg QD） *［CYP2C9，CYP2C19 および CYP3A4 阻害薬］*	ボリコナゾール C_{max} ↑ 57% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 79% フルコナゾール C_{max} ND フルコナゾール AUC_{τ} ND	ボリコナゾールおよびフルコナゾールの投与量および（または）投与頻度をどの程度減らせばこの作用を防げるかはわかっていない。フルコナゾールの後に続けてボリコナゾールを使用する場合は，ボリコナゾールと関連のある副作用について観察することが推奨される。
フェニトイン *［CYP2C9 の基質および強力な CYP450 誘導物質］*		ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとフェニトインの併用投与は避けること。血漿中フェニトイン濃度の慎重なモニタリングが推奨される。
300 mg QD	ボリコナゾール C_{max} ↓ 49% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 69%	
300 mg QD（ボリコナゾール 400 mg BID と併用）*	フェニトイン C_{max} ↑ 67% フェニトイン AUC_{τ} ↑ 81% ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↑ 34% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 39%	フェニトインをボリコナゾールと併用投与するときは，ボリコナゾールの維持用量を静脈内投与では 5 mg/kg BID に，経口投与では 200 mg から 400 mg BID に（体重 40 kg 未満の患者は 100 mg から 200 mg BID に）増量する（4.2 項参照）。
抗凝固薬		
ワルファリン（30 mg 単回投与，ボリコナゾール 300 mg BID と併用） *［CYP2C9 の基質］*	最大約 2 倍のプロトロンビン時間延長	プロトロンビン時間またはその他の適切な抗凝固検査の結果を慎重にモニタリングすることが推奨される。必要に応じて抗凝固薬の投与量を調整すること。
その他の経口クマリン系抗凝固薬（phenprocoumon，acenocoumarol など） *［CYP2C9 および CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールによりクマリン系抗凝固薬の血漿中濃度が上昇し，プロトロンビン時間が延長するおそれがある。	

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
ベンゾジアゼピン系薬剤（ミダゾラム，トリアゾラム，アルプラゾラムなど） *［CYP3A4 の基質］*	臨床試験は実施されていないが，CYP3A4 により代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤の血漿中濃度がボリコナゾールにより上昇し，鎮静作用が延長するおそれがある。	ベンゾジアゼピン系薬剤の減量を検討すること。
免疫抑制薬 *［CYP3A4 の基質］*		
シロリムス（2 mg 単回投与）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 シロリムス C_{max} ↑ 6.6 倍 シロリムス AUC_{inf} ↑ 11 倍	ボリコナゾールとシロリムスの併用投与は**禁忌**である（4.3 項参照）。
シクロスポリン（シクロスポリンの長期投与を受けている安定した腎移植患者）	シクロスポリン C_{max} ↑ 13% シクロスポリン AUC_{τ} ↑ 70%	シクロスポリンを投与中の患者に対してボリコナゾールの投与を開始する場合は，シクロスポリンを半量に減量し，シクロスポリン濃度を慎重にモニタリングすることが推奨される。シクロスポリン濃度の上昇に伴い，腎障害が発現している。ボリコナゾールの投与を中止するときは，シクロスポリン濃度を慎重にモニタリングし，必要に応じて投与量を増量すること。
タクロリムス（0.1 mg/kg 単回投与）	タクロリムス C_{max} ↑ 117% タクロリムス AUC_{t} ↑ 221%	タクロリムスを投与中の患者に対してボリコナゾールの投与を開始する場合は，タクロリムスを開始用量の 3 分の 1 に減量し，タクロリムス濃度を慎重にモニタリングすることが推奨される。タクロリムス濃度の上昇に伴い，腎障害が発現している。ボリコナゾールの投与を中止するときは，タクロリムス濃度を慎重にモニタリングし，必要に応じて投与量を増量すること。
長時間作用型オピオイド *［CYP3A4 の基質］*		オキシコドンおよび CYP3A4 により代謝されるその他の長時間作用型オピオイド（hydrocodone など）の減量を検討すること。オピオイドと関連のある副作用について頻繁な観察が必要となることがある。
オキシコドン（10 mg 単回投与）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 オキシコドン C_{max} ↑ 1.7 倍 オキシコドン AUC_{inf} ↑ 3.6 倍	

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
メサドン（32～100 mg QD） *［CYP3A4 の基質］*	R-メサドン（活性）C_{max}↑31% R-メサドン（活性）AUC_{τ}↑47% S-メサドン C_{max}↑65% S-メサドン AUC_{τ}↑103%	QTc 延長を含むメサドンと関連のある副作用および毒性について頻繁に観察することが推奨される。メサドンの減量が必要となることがある。
非ステロイド抗炎症薬（NSAID） *［CYP2C9 の基質］*		
イブプロフェン（400 mg 単回投与）	S-イブプロフェン C_{max}↑20% S-イブプロフェン AUC_{inf}↑100%	NSAID と関連のある副作用および毒性について頻繁に観察することが推奨される。NSAID の減量が必要となることがある。
ジクロフェナク（50 mg 単回投与）	ジクロフェナク C_{max}↑114% ジクロフェナク AUC_{inf}↑78%	
オメプラゾール（40 mg QD）* *［CYP2C19 阻害薬，CYP2C19 および CYP3A4 の基質］*	オメプラゾール C_{max}↑116% オメプラゾール AUC_{τ}↑280% ボリコナゾール C_{max}↑15% ボリコナゾール AUC_{τ}↑41% CYP2C19 の基質であるその他のプロトンポンプ阻害薬も，ボリコナゾールにより阻害され，その薬物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールの投与量調整は推奨されない。 40 mg 以上の用量でオメプラゾールを投与中の患者に対してボリコナゾールの投与を開始する場合は，オメプラゾールを半量に減量することが推奨される。
経口避妊薬* *［CYP3A4 の基質，CYP2C19 阻害薬］* ノルエチステロン/エチニルエストラジオール（1 mg/0.035 mg QD）	エチニルエストラジオール C_{max}↑36% エチニルエストラジオール AUC_{τ}↑61% ノルエチステロン C_{max}↑15% ノルエチステロン AUC_{τ}↑53% ボリコナゾール C_{max}↑14% ボリコナゾール AUC_{τ}↑46%	ボリコナゾールの副作用に加えて経口避妊薬と関連のある副作用について観察することが推奨される。
短時間作用型オピオイド *［CYP3A4 の基質］*		Alfentanil，フェンタニルならびに alfentanil と構造が類似しており CYP3A4 により代謝されるその他の短時間作用型オピオイド（sufentanil など）の減量を検討すること。呼吸抑制およびオピオイドと関連のあるその他の副作用について，長期間にわたって頻繁に観察することが推奨される。
Alfentanil（20 µg/kg 単回投与，ナロキソンと併用）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 Alfentanil AUC_{inf}↑6 倍	
フェンタニル（5 µg/kg 単回投与）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 フェンタニル AUC_{inf}　↑1.34 倍	
スタチン（ロバスタチンなど） *［CYP3A4 の基質］*	臨床試験は実施されていないが，CYP3A4 により代謝されるスタチンの血漿中濃度がボリコナゾールにより上昇し，横紋筋融解症が発現するおそれがある。	スタチンの減量を検討すること。

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
スルホニル尿素薬（トルブタミド，グリピジド，glyburide など） *［CYP2C9 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールによりスルホニル尿素薬の血漿中濃度が上昇し，低血糖症が発現するおそれがある。	血糖値の慎重なモニタリングが推奨される。スルホニル尿素薬の減量を検討すること。
ビンカアルカロイド（ビンクリスチン，ビンブラスチンなど） *［CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールによりビンカアルカロイドの血漿中濃度が上昇し，神経障害が発現するおそれがある。	ビンカアルカロイドの減量を検討すること。
その他の HIV プロテアーゼ阻害薬（サキナビル，アンプレナビル，ネルフィナビルなど）* *［CYP3A4 の基質および阻害薬］*	臨床試験は実施されていない。In vitro 試験から，ボリコナゾールは HIV プロテアーゼ阻害薬の代謝を阻害し，ボリコナゾールの代謝も HIV プロテアーゼ阻害薬に阻害される可能性が示されている。	薬物毒性の発現および（または）効果不十分についての慎重な観察ならびに投与量調整が必要となることがある。
その他の非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI）（デラビルジン，ネビラピンなど）* *［CYP3A4 の基質，阻害薬または CYP450 誘導物質］*	臨床試験は実施されていない。In vitro 試験から，ボリコナゾールの代謝は NNRTI に阻害され，ボリコナゾールは NNRTI の代謝を阻害する可能性が示されている。 エファビレンツのボリコナゾールに対する影響の所見から，ボリコナゾールの代謝が NNRTI により誘導される可能性が示唆される。	薬物毒性の発現および（または）効果不十分についての慎重な観察ならびに投与量調整が必要となることがある。
シメチジン（400 mg BID） *［非特異的 CYP450 阻害薬であり，胃の pH を上昇させる］*	ボリコナゾール C_{max} ↑ 18% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 23%	投与量調整不要
ジゴキシン（0.25 mg QD） *［P-gp の基質］*	ジゴキシン C_{max} ↔ ジゴキシン AUC_{τ} ↔	投与量調整不要
インジナビル（800 mg TID） *［CYP3A4 阻害薬および基質］*	インジナビル C_{max} ↔ インジナビル AUC_{τ} ↔ ボリコナゾール C_{max} ↔ ボリコナゾール AUC_{τ} ↔	投与量調整不要
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン（1 g BID） *［CYP3A4 阻害薬］* アジスロマイシン（500 mg QD）	 ボリコナゾール C_{max} および AUC_{τ} ↔ ボリコナゾール C_{max} および AUC_{τ} ↔ ボリコナゾールがエリスロマイシンおよびアジスロマイシンに及ぼす影響は不明である。	投与量調整不要
ミコフェノール酸（1 g 単回投与） *［UDP-グルクロン酸転移酵素の基質］*	ミコフェノール酸 C_{max} ↔ ミコフェノール酸 AUC_{t} ↔	投与量調整不要

薬物 *［相互作用の機序］*	相互作用 変化量の幾何平均値（%）	併用投与に関する推奨事項
プレドニゾロン（60 mg 単回投与） *［CYP3A4 の基質］*	プレドニゾロン C_{max} ↑ 11% プレドニゾロン AUC_{inf} ↑ 34%	投与量調整不要
ラニチジン（150 mg BID） *［胃の pH を上昇させる］*	ボリコナゾール C_{max} および AUC_{τ} ↔	投与量調整不要

4.6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦

妊婦へのブイフェンド投与に関する十分な情報は得られていない。

動物試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。ヒトに対する潜在的なリスクは明らかになっていない。

妊娠中は，母親に対するベネフィットが胎児に対するリスクを明らかに上回ると判断される場合にのみ，ブイフェンドを使用すること。

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は，ブイフェンドの服用中は必ず効果的な避妊法を用いること。

授乳婦

ボリコナゾールが母乳中に排泄されるかどうかは評価されていない。ブイフェンドの服用を開始する際には授乳を中止すること。

受胎能

動物試験では，雌雄ラットに受胎能障害は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7. 自動車の運転および機械操作に対する影響

ブイフェンドは自動車の運転および機械操作の能力に中等度の影響を及ぼす。ブイフェンドは一過性かつ可逆性の視力の変化（霧視，視覚の変化/増強，羞明など）を引き起こすおそれがある。これらの症状が現れた場合，患者は自動車の運転，機械操作などの危険を伴う作業を避けること。

4.8. 副作用

安全性プロファイルの要約

ボリコナゾールの安全性プロファイルは，2000 例以上（治療試験の被験者 1655 例および予防試験の被験者 279 例）の統合安全性データベースに基づく。この集団は不均質な集団であり，血液学的悪性腫瘍患者，食道カンジダ症および難治性真菌感染症を発症した HIV 感染患者，カンジダ血症またはアスペルギルス症を発症した非好中球減少患者，ならびに健康被験者が含まれる。705 例はボリコナゾールの投与を 12 週間以上受け，そのうち 164 例は 6 ヵ月間以上ボリコナゾールの投与を受けた。

主な副作用は，視覚障害，発熱，発疹，嘔吐，悪心，下痢，頭痛，末梢性浮腫，肝機能検査異常，呼吸窮迫および腹痛であった。

副作用の重症度は，全体的に軽度～中等度であった。安全性データを年齢，人種および性別ごとに解析したが，臨床的に意味のある差は認められなかった。

副作用の一覧表

大部分の試験が非盲検試験であったため，以下の表には因果関係を問わない副作用を器官別分類および発現率ごとに示す。

発現率は，very common（10%以上），common（1%以上 10%未満），uncommon（0.1%以上 1%未満），rare（0.01%以上 0.1%未満），very rare（0.01%未満），not known（入手可能なデータから推測不能）と分類する。

発現率の各分類内では，重篤性の高い順に副作用を記載する。

ボリコナゾールを投与された被験者に認められた副作用は以下のとおりである。

器官別大分類	副作用
感染症および寄生虫症	
Common	胃腸炎，副鼻腔炎，歯肉炎
Uncommon	偽膜性大腸炎，リンパ管炎，腹膜炎
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
Not known	扁平上皮癌*
血液およびリンパ系障害	
Common	無顆粒球症，汎血球減少症，血小板減少症，貧血
Uncommon	播種性血管内凝固，骨髄機能不全，白血球減少症，リンパ節症，好酸球増加症
免疫系障害	
Common	過敏症
Uncommon	アナフィラキシー様反応
内分泌障害	
Uncommon	副腎機能不全，甲状腺機能低下症
Rare	甲状腺機能亢進症
代謝および栄養障害	
Very common	末梢性浮腫
Common	低血糖症，低カリウム血症，低ナトリウム血症
精神障害	
Common	うつ病，幻覚，不安，不眠症，激越，錯乱状態
神経系障害	
Very common	頭痛
Common	痙攣，振戦，錯感覚，筋緊張亢進，傾眠，失神，浮動性めまい
Uncommon	脳浮腫，脳症，錐体外路障害，末梢性ニューロパチー，運動失調，感覚鈍麻，味覚異常，眼振
Rare	肝性脳症，ギラン・バレー症候群
眼障害	
Very common	視力障害［霧視（4.4 項参照），色視症および羞明を含む］
Common	網膜出血
Uncommon	眼球回転発作，視神経障害［視神経炎（4.4 項参照）を含む］，視神経乳頭浮腫（4.4 項参照），強膜炎，眼瞼炎，複視

器官別大分類	副作用
Rare	視神経萎縮，角膜混濁
耳および迷路障害	
Uncommon	聴力低下，回転性めまい，耳鳴
心臓障害	
Common	上室性不整脈，頻脈，徐脈
Uncommon	心室細動，心室性期外収縮，上室性頻脈，心室性頻脈
Rare	トルサード ド ポアント，完全房室ブロック，脚ブロック，結節性調律
血管障害	
Common	低血圧，静脈炎
Uncommon	血栓性静脈炎
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
Very common	呼吸窮迫
Common	急性呼吸窮迫症候群，肺水腫
胃腸障害	
Very common	腹痛，悪心，嘔吐，下痢
Common	消化不良，便秘，口唇炎
Uncommon	膵炎，十二指腸炎，舌炎，舌腫脹
肝胆道系障害	
Very common	肝機能検査異常（AST，ALT，アルカリホスファターゼ，GGT，LDH，ビリルビンを含む）
Common	黄疸，胆汁うっ滞性黄疸，肝炎
Uncommon	肝不全，肝腫大，胆嚢炎，胆石症
皮膚および皮下組織障害	
Very common	発疹
Common	剥脱性皮膚炎，斑状丘疹状皮疹，そう痒症，脱毛症，紅斑
Uncommon	中毒性表皮壊死融解症，スティーブンス・ジョンソン症候群，多形紅斑，血管浮腫，乾癬，蕁麻疹，アレルギー性皮膚炎，光毒性，斑状皮疹，丘疹性皮疹，紫斑，湿疹
Rare	偽性ポルフィリン症，固定薬疹
Not known	皮膚エリテマトーデス*
筋骨格系および結合組織障害	
Common	背部痛
Uncommon	関節炎
Not known	骨膜炎*
腎および尿路障害	
Common	急性腎不全，血尿
Uncommon	腎尿細管壊死，蛋白尿，腎炎
一般・全身障害および投与部位の状態	
Very common	発熱
Common	胸痛，顔面浮腫，無力症，インフルエンザ様疾患，悪寒
Uncommon	注射部位反応
臨床検査	
Common	血中クレアチニン増加
Uncommon	心電図 QTc 延長，血中尿素増加，血中コレステロール増加

*市販後に特定された副作用

副作用の説明

視覚障害

臨床試験では，ボリコナゾールの投与に伴い視力障害が高頻度に発現している。治療試験では，ボリコナゾールと関連のある視覚障害が非常に多く認められた。これらの短期投与および長期投与試験において，約 21%の被験者に視知覚の変化/過剰反応，霧視，色覚変化または羞明が発現した。これらの視覚障害は一過性かつ完全に可逆性であり，大部分が 60 分以内に自然に消失し，臨床的に重大な長期的作用は視覚に認められなかった。ボリコナゾールの反復投与により作用が減弱することが示されている。視覚障害は全体的に軽度で，投与中止に至ることはまれであり，長期的な後遺症を伴うことはなかった。視覚障害は高い血漿中濃度および（または）投与量に起因する可能性がある。

視覚障害の作用機序は不明であるが，作用部位は網膜内である可能性が高い。健康被験者を対象にボリコナゾールが網膜機能に及ぼす影響を評価した試験において，ボリコナゾールは網膜電図（ERG）波形の振幅低下を引き起こした。ERG は網膜における電流を測定するものである。29 日間の投与期間中は ERG の変化に進行はみられず，ボリコナゾール投与の終了後に完全に回復した。

市販後調査では，遷延性の眼の有害事象が報告されている（4.4 項参照）。

皮膚反応

臨床試験でボリコナゾールを投与された患者には皮膚反応が多く認められたが，これらの患者は重篤な基礎疾患を有し，複数の併用薬を投与されていた。大部分の発疹は軽度～中等度であった。ブイフェンド投与中にスティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，多形性紅斑などの重篤な皮膚反応がまれに発現した。

患者に発疹が発現した場合は，患者を注意深く観察し，病変に進行がみられるときにはブイフェンドの投与を中止すること。特に長期投与時に，光線過敏性反応が認められている（4.4 項参照）。

ブイフェンドの長期投与を受けた患者で皮膚の扁平上皮癌が報告されている。その発現の機序は明らかになっていない（4.4 項参照）。

肝機能検査

ボリコナゾールの臨床試験における臨床上問題となるトランスアミナーゼ異常の全体的な発現率は，ボリコナゾール投与患者で 13.5%（258/1918 例）であった。肝機能検査値異常は，高い血漿中濃度および（または）投与量に起因する可能性がある。大部分の肝機能検査値異常は，投与量の調整を行うことなく投与中に消失したか，投与量の調整（投与中止を含む）後に消失した。

他の重篤な基礎疾患を有する患者で，ボリコナゾールの投与に伴い重篤な肝障害がまれに報告されている。これには黄疸ならびに死亡に至った肝炎および肝不全のまれな症例が含まれる（4.4 項参照）。

注入に伴う反応

健康被験者にボリコナゾールの静注用製剤を投与した際に，潮紅，発熱，発汗，頻脈，胸部絞扼感，呼吸困難，浮動性めまい感，悪心，そう痒症および発疹のアナフィラキシー様反応が発現している。これらの症状は点滴静注の開始直後に現れた（4.4 項参照）。

予防

過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されたことのない，成人および青少年の同種造血幹細胞移植患者を対象に，ボリコナゾールとイトラコナゾールによる 1 次予防を比較する非盲検，多施設共同試験を実施した。その結果，有害事象による投与中止率は，ボリコナゾール群で 39.3%，イトラコナゾール群で 39.6%であった。また，治験薬投与後に発現した肝臓の有害事象により投与を中止した被験者は，ボリコナゾール群で 50 例（21.4%），イトラコナゾール群で 18 例（7.1%）であった。

小児集団

薬物動態試験（127 例）およびコンパッショネート・ユース・プログラム（158 例）でボリコナゾールの投与を受けた 2 歳～12 歳未満の小児患者 285 例を対象として，ボリコナゾールの安全性を評価した。この 285 例の副作用プロファイルは成人と類似していた。市販後データから，小児集団では成人に比べて皮膚反応（特に紅斑）の発現率が高い可能性が示唆された。コンパッショネート・ユース・プログラムでボリコナゾールの投与を受けた 2 歳未満の 22 例では，光線過敏性反応（1 例），不整脈（1 例），膵炎（1 例），血中ビリルビン増加（1 例），肝酵素上昇（1 例），発疹（1 例）および視神経乳頭浮腫（1 例）が副作用（ボリコナゾールとの因果関係が否定できなかった事象）として報告された。また，市販後に小児患者で膵炎が報告されている。

副作用の疑いの報告

医薬品の製造販売承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。それにより，医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングできる。医療従事者は付録 V に掲載する各国の報告システムにより副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9. 過量投与

臨床試験では，偶発的な過量投与が 3 例あった。いずれの例も小児患者であり，ボリコナゾールの推奨静脈内投与量の最高 5 倍が投与された。羞明の副作用 1 件（持続時間 10 分）が報告された。

ボリコナゾールに対する解毒剤は知られていない。

ボリコナゾールはクリアランス 121 mL/min で透析される。静注溶媒である SBECD はクリアランス 55 mL/min で透析される。過量投与の場合，血液透析が体内からのボリコナゾールおよび SBECD の除去に役立つことがある。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬効分類：全身用抗真菌薬，トリアゾール誘導体，ATC コード：J02AC03

作用機序

ボリコナゾールはトリアゾール系抗真菌薬である。その主な作用機序は，真菌のエルゴステロール生合成の重要段階である，真菌チトクローム P450 依存性 14α-ラノステロール脱メチル化の阻害である。14α-メチルステロールの蓄積によって，真菌細胞膜のエルゴステロールが欠如する。これがボリコナゾールの抗真菌作用に関与している可能性がある。ボリコナゾールは，種々の哺乳類チトクローム P450 酵素系より真菌チトクローム P450 酵素に対して選択性が高いことが認められている。

薬物動態 - 薬力学の相関

治療試験 10 試験全体の各患者の平均および最高血漿中ボリコナゾール濃度の中央値は，それぞれ 2425 ng/mL（四分位範囲 1193～4380 ng/mL）および 3742 ng/mL（四分位範囲 2027～6302 ng/mL）であった。治療試験では，血漿中ボリコナゾール濃度の平均値，最高値および最低値と有効性との間に正の相関を検出することはできなかった。また，予防試験ではこの相関を検討していない。

臨床試験データの薬物動態 - 薬力学解析では，血漿中ボリコナゾール濃度と肝機能検査値異常および視覚障害の発現率との間に正の相関が認められた。予防試験では投与量調整は検討していない。

臨床における有効性および安全性

In vitro では，ボリコナゾールは広範囲にわたる抗真菌作用を示し，カンジダ属（フルコナゾール耐性 *C. krusei* ならびに *C. glabrata* および *C. albicans* の耐性株を含む）に対する強力な抗真菌作用および評価したすべてのアスペルギルス属に対する殺真菌作用が認められた。さらに，ボリコナゾールは in vitro において，既存の抗真菌薬に対する感受性が低いスケドスポリウム属，フサリウム属などを含む新たな病原性真菌に対して殺真菌作用を示す。

アスペルギルス属（*A. flavus*，*A. fumigatus*，*A. terreus*，*A. niger* および *A. nidulans* を含む），カンジダ属（*C. albicans*，*C. glabrata*，*C. krusei*，*C. parapsilosis* および *C. tropicalis*，ならびに少数の *C. dubliniensis*，*C. inconspicua* および *C. guilliermondii* を含む），スケドスポリウム属（*S. apiospermum* および *S. prolificans* を含む）およびフサリウム属において，臨床効果（有効または著効）が認められている。

その他の治療した真菌感染症（大部分が有効または著効）には，アルテルナリア属，*Blastomyces dermatitidis*，*Blastoschizomyces capitatus*，クラドスポリウム属，*Coccidioides immitis*，*Conidiobolus coronatus*，*Cryptococcus neoformans*，*Exserohilum rostratum*，*Exophiala spinifera*，*Fonsecaea pedrosoi*，*Madurella mycetomatis*，*Paecilomyces lilacinus*，アオカビ属，（*P. marneffei* を含む），*Phialophora richardsiae*，*Scopulariopsis brevicaulis* およびトリコスポロン属（*T. beigelii* 感染症を含む）の孤立した症例があった。

臨床分離株に対する in vitro 活性は，アクレモニウム属，アルテルナリア属，ビポラリス属，クラドフィアロフォラ属および *Histoplasma capsulatum* について認められ，ほとんどの分離株では 0.05～2 μg/mL のボリコナゾール濃度で発育が阻止された。

クルブラリア属およびスポロトリックス属の病原菌に対しても in vitro 活性は認められているが，その臨床的意義は不明である。

ブレイクポイント

治療に先立って，真菌培養およびその他の関連臨床検査（血清検査，病理組織学的検査）用の検体を採取し，原因菌を分離･同定すること。治療は培養およびその他の臨床検査の結果が判明する前に開始してもよい。しかし，結果が判明したら，抗真菌療法を適宜調整すること。

ヒトの感染症に最も頻繁に関与している種には*C. albicans*，*C. parapsilosis*，*C. tropicalis*，*C. glabrata* および *C. krusei* があり，ボリコナゾールの最小発育阻止濃度（MIC）はこれらすべての菌種で通常 1 mg/L 未満である。

しかし，カンジダ属に対するボリコナゾールの in vitro 活性は一様ではない。特に *C. glabrata* は，フルコナゾール感受性分離株に比べてフルコナゾール耐性分離株に対するボリコナゾールの MIC が比例的に高い。したがって，菌種レベルでカンジダ属を同定するために，あらゆる努力をすること。抗真菌薬感受性試験が可能な場合は，欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会（EUCAST）が確立したブレイクポイント基準により MIC の結果を解釈することができる。

EUCAST ブレイクポイント

	MIC ブレイクポイント（mg/L）	
カンジダ属	**≤S（感性）**	**>R（耐性）**
Candida albicans[1]	0.125	0.125
Candida tropicalis[1]	0.125	0.125
Candida parapsilosis[1]	0.125	0.125
Candida glabrata[2]	エビデンス不十分	
Candida krusei[3]	エビデンス不十分	
その他のカンジダ属[4]	エビデンス不十分	

1. MIC が感性（S）ブレイクポイントを上回る株はまれであるか，現在までに報告されていない。そのような分離株の同定または抗菌薬感受性試験は反復して実施し，結果が確認された場合はその分離株を参照研究所に送付すること。
2. 臨床試験で，*C glabrata* 感染症患者に対するボリコナゾールの効果は，*C. albicans*，*C. parapsilosis* および *C. tropicalis* に比べて 21%低かった。しかし，この効果の低下は MIC 上昇と相関していなかった。
3. 臨床試験で，*C. krusei* 感染症に対するボリコナゾールの効果は，*C. albicans*，*C. parapsilosis* および *C. tropicalis* と同様であった。しかし，EUCAST 解析の対象となる症例が 9 例しかなかったため，*C. krusei* の臨床ブレイクポイントを設定するためのエビデンスは現時点では不十分である。
4. EUCAST では，ボリコナゾールについて非菌種関連のブレイクポイントを確立していない。

臨床経験

本項では，奏効を有効または著効と定義する。

アスペルギルス感染症―予後が不良なアスペルギルス症患者における有効性

ボリコナゾールは，アスペルギルス属に対して in vitro で殺真菌作用を示す。免疫不全を有する患者 277 例に治験薬を 12 週間投与した非盲検，無作為化，多施設共同試験では，急性侵襲性アスペルギルス症の 1 次治療におけるボリコナゾールの有効性および生存に対する効果がアムホテリシン B と比較して優れていることが示された。投与開始 24 時間は 6 mg/kg を 12 時間ごとの負荷用量でボリコナゾールを静脈内投与し，その後 7 日間以上にわたって 4 mg/kg を 12 時間ごとの維持用量でボリコナゾールを静脈内投与した。その後は，200 mg を 12 時間ごとの用量で経口製剤を投与する治療に切り替え可能とした。ボリコナゾールの静脈内投与期間の中央値は 10 日（範

囲：2～85 日）であった。ボリコナゾールの静脈内投与後，ボリコナゾールの経口投与期間の中央値は 76 日（範囲：2～232 日）であった。

総合的な効果が良好（ベースライン時にみられたすべての関連症状，徴候，X 線所見/気管支鏡所見の異常の消失または部分的消失）であった患者は，ボリコナゾール群 53%，対照薬群 31%であった。ボリコナゾール群の 84 日目の生存率は対照薬群より統計学的に有意に高く，死亡までの時間および毒性による中止までの時間の両方について，ボリコナゾールの優越性を示す臨床的および統計学的に有意な効果が認められた。

この試験により，移植片対宿主病および特に脳感染症（通常の死亡率はほぼ 100%）を含む予後不良の危険因子がある被験者において有望な転帰が認められた初期の前向き試験の知見が裏付けられた。

この試験では，骨髄および固形臓器移植患者，血液学的悪性腫瘍患者，がん患者および AIDS 患者における脳，副鼻腔，肺および播種性アスペルギルス症を対象とした。

非好中球減少患者におけるカンジダ血症

非盲検比較試験では，カンジダ血症の 1 次治療において，アムホテリシン B 後のフルコナゾール投与と比較してボリコナゾールの有効性が証明された。この試験はカンジダ血症が確認された非好中球減少患者 370 例（12 歳以上）を対象とし，このうち 248 例がボリコナゾールの投与を受けた。ボリコナゾール群の 9 例およびアムホテリシン B→フルコナゾール群の 5 例では，真菌学的に深部組織感染も確認された。この試験では腎不全患者を除外した。投与期間の中央値は両投与群で 15 日であった。主要解析では，投与終了から 12 週間後に血中および罹患した深部組織部位のカンジダ菌除菌により感染症のすべての臨床徴候および症状が消失または改善した場合に，治験薬について盲検化されたデータ審査委員会が奏効と判定することと定義した。投与終了から 12 週間後に判定を受けなかった患者は無効として数えた。この解析では，両投与群で 41%の患者に奏効が認められた。

副次的解析では，最も遅い評価可能時点（投与終了もしくは投与終了から 2，6 または 12 週間後のいずれか）のデータ審査委員会判定を利用した結果，奏効率はボリコナゾール群 65%，アムホテリシン B→フルコナゾール群 71%であった。

各評価時点の治験責任医師の判定による奏効率を以下の表に示す。

時点	ボリコナゾール (N = 248)	アムホテリシン B→フルコナゾール (N = 122)
投与終了	178 (72 %)	88 (72 %)
投与終了から 2 週間後	125 (50 %)	62 (51 %)
投与終了から 6 週間後	104 (42 %)	55 (45 %)
投与終了から 12 週間後	104 (42 %)	51 (42 %)

重篤かつ難治性のカンジダ感染症

この試験は，以前に使用した抗真菌薬（特にフルコナゾール）が無効であった重篤かつ難治性の全身性カンジダ感染症（カンジダ血症，播種性およびその他の侵襲性カンジダ症を含む）患者 55 例を対象とした。奏効は 24 例で認められた（著効 15 例，有効 9 例）。*C. albicans* 以外のフルコナゾール耐性株では，*C. krusei* 感染症 3 例中 3 例（著効），*C. glabrata* 感染症 8 例中 6 例（著効

5 例，有効 1 例）に奏効が認められた。この臨床効果のデータは，限定的な感受性データによって支持された。

スケドスポリウム感染症およびフサリウム感染症

以下のまれな病原性真菌に対するボリコナゾールの有効性が認められた。

スケドスポリウム属：ボリコナゾール治療は，*S. apiospermum* 感染症 28 例中 16 例（著効 6 例，有効 10 例），*S. prolificans* 感染症 7 例中 2 例（いずれも有効）で奏効した。さらに，スケドスポリウム属を含む複数の微生物が原因の感染症患者 3 例中 1 例で奏効が認められた。

フサリウム属：17 例中 7 例（著効 3 例，有効 4 例）でボリコナゾール治療が有効であった。この 7 例の内訳は，眼感染症 3 例，副鼻腔感染症 1 例，播種性感染症 3 例であった。さらに 4 例のフサリウム症患者には複数の微生物による感染症が認められ，このうち 2 例でボリコナゾール治療が奏効した。

上記のまれな感染症のためボリコナゾールの投与を受けた患者の大部分は，以前に使用した抗真菌薬が忍容性不良または無効であった。

侵襲性真菌感染症の 1 次予防：過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されたことのない造血幹細胞移植患者における有効性

過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されたことのない，成人および青少年の同種造血幹細胞移植患者を対象とした非盲検，多施設共同試験において，ボリコナゾールおよびイトラコナゾールによる 1 次予防を比較した。治験薬による予防を造血幹細胞移植後 100 日間継続でき（14 日を超える休薬期間がないこと），かつ侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されることなく造血幹細胞移植後 180 日間生存できた場合を予防成功と定義した。同種造血幹細胞移植患者 465 例を修正 ITT（MITT）集団とし，このうち 45%が急性骨髄性白血病患者であった。患者全体の 58%が骨髄破壊的移植前治療の対象者であった。造血幹細胞移植の実施直後に治験薬による予防を開始した（ボリコナゾール群 224 例，イトラコナゾール群 241 例）。MITT 集団における予防期間の中央値は，ボリコナゾール群で 96 日，イトラコナゾール群で 68 日であった。

予防成功率およびその他の副次的評価項目を以下の表に示す。

試験の評価項目	ボリコナゾール N = 224	イトラコナゾール N = 241	割合の差（95%信頼区間）	p 値
180 日目の予防成功率*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
100 日目の予防成功率	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
治験薬による予防	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
100 日以上の完了率				
180 日目までの生存率	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
180 日目までの侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例の診断率	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390
100 日目までの侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例の診断率	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589
治験薬投与中の侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例の診断率	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

* 試験の主要評価項目
** 無作為化について調整済みの割合の差，95%信頼区間および p 値

180 日目までの侵襲性真菌感染症のブレークスルー率および主要評価項目である 180 日目の予防成功率を，急性骨髄性白血病患者および骨髄破壊的移植前治療施行患者に分けて以下の表に示す。

急性骨髄性白血病

試験の評価項目	ボリコナゾール N = 98	イトラコナゾール N = 109	割合の差（95%信頼区間）
180 日目までの侵襲性真菌感染症のブレークスルー率	1 (1.0%)	2 (1.8%)	-0.8% (-4.0%, 2.4%)**
180 日目の予防成功率*	55 (56.1%)	45 (41.3%)	14.7% (1.7%, 27.7%)***

* 試験の主要評価項目
** 限界値を 5%として非劣性を検証した。
*** 無作為化について調整済みの割合の差および 95%信頼区間

骨髄破壊的移植前治療

試験の評価項目	ボリコナゾール N = 125	イトラコナゾール N = 143	割合の差（95%信頼区間）
180 日目までの侵襲性真菌感染症のブレークスルー率	2 (1.6%)	3 (2.1%)	-0.5% (-3.7%, 2.7%)**
180 日目の予防成功率*	70 (56.0%)	53 (37.1%)	20.1% (8.5%, 31.7%)***

* 試験の主要評価項目
** 限界値を 5%として非劣性を検証した。
*** 無作為化について調整済みの割合の差および 95%信頼区間

侵襲性真菌感染症の 2 次予防：過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された造血幹細胞移植患者における有効性

過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された，成人の同種造血幹細胞移植患者を対象とした非盲検，非対照，多施設共同試験において，ボリコナゾールによる 2 次予防を検討した。主要評価項目は，造血幹細胞移植後 1 年間に新たに侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された被験者の割合であった。侵襲性真菌感染症の既往のある患者 40 例を MITT 集団とした。このうち 31 例がアスペルギルス症患者，5 例がカンジダ症患者，4 例がその他の侵襲性真菌感染症患者であった。MITT 集団における予防期間の中央値は 95.5 日であった。

造血幹細胞移植後 1 年間に新たに侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された被験者の割合は 7.5%（3/40 例）であった。このうち 1 例がカンジダ血症，1 例がスケドスポリウム症（いずれも過去の侵襲性真菌感染症の再燃），1 例が接合真菌症であった。180 日目の生存率は 80.0%（32/40 例），1 年後の生存率は 70.0%（28/40 例）であった。

投与期間

臨床試験でのボリコナゾールの投与期間は, 705 例が 12 週間以上, 164 例が 6 ヵ月以上であった。

小児集団

侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例である生後 9 ヵ月～15 歳の小児患者 61 例にボリコナゾールを投与した。この集団の内訳は，2 歳～12 歳未満 34 例，12～15 歳 20 例であった。

大部分の患者（57/61 例）は，以前に使用した抗真菌薬が無効であった。12～15 歳の 5 例は治療試験に組み入れられた患者で，残りの患者はコンパッショネート・ユース・プログラムでボリコナゾールの投与を受けた。これらの患者の基礎疾患には，血液学的悪性腫瘍（27 例）ならびに慢性肉芽腫症（14 例）があった。治療対象の真菌感染症で最も多かったのはアスペルギルス症であった（43/61 例，70%）。

QTc 間隔を評価した臨床試験

プラセボ対照，無作為化，単回投与，クロスオーバー試験を実施し，3 種類の経口用量のボリコナゾールおよびケトコナゾールを用いて健康被験者の QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。プラセボで調整したベースライン値からの QTc 間隔延長の平均最高値は，ボリコナゾール 800 mg 投与後で 5.1 msec，ボリコナゾール 1200 mg 投与後で 4.8 msec，ボリコナゾール 1600 mg 投与後で 8.2 msec，ケトコナゾール 800 mg 投与後で 7.0 msec であった。いずれの投与群でも，QTc 間隔がベースライン値から 60 msec 以上延長した例はなかった。臨床的に重大な閾値とされる 500 msec を超える QTc 間隔は認められなかった。

5.2. 薬物動態学的特性

薬物動態学的特性の概要

ボリコナゾールの薬物動態は，健康被験者，特別な集団および患者において評価されている。アスペルギルス症のリスクがある患者（主としてリンパ組織または造血組織の悪性新生物を有する患者）に 200 mg または 300 mg を 1 日 2 回，14 日間経口投与したときに認められた薬物動態学的特性（迅速かつほぼ完全な吸収，蓄積性，非線形の薬物動態）は，健康被験者で認められた特性と同様であった。

ボリコナゾールの薬物動態は，代謝に飽和が生じるため非線形を示す。投与量の増量に伴い，用量比例的増加を上回る曝露量の上昇が認められる。経口投与量を 200 mg 1 日 2 回から 300 mg 1 日 2 回に増量すると，曝露量（AUC_{τ}）の平均値は 2.5 倍に上昇すると推定される。200 mg（体重 40 kg 未満の患者は 100 mg）の経口維持用量により，3 mg/kg の静脈内投与時と同様の曝露量が得られる。300 mg（体重 40 kg 未満の患者は 150 mg）の経口維持用量により，4 mg/kg の静脈内投与時と同様の曝露量が得られる。推奨負荷投与法で静脈内または経口投与したところ，投与後 24 時間以内に定常状態に近い血漿中濃度に到達した。負荷投与を行わない場合，1 日 2 回の反復投与で蓄積が認められ，大部分の被験者において 6 日目までに血漿中ボリコナゾール濃度は定常状態に到達した。

吸収

ボリコナゾールは経口投与後，迅速かつほぼ完全に吸収され，投与の 1～2 時間後に C_{max} に到達する。経口投与後の絶対バイオアベイラビリティは 96%と推定されている。ボリコナゾールを高脂肪食とともに反復投与したところ，C_{max} が 34%，AUC_{τ}が 24%低下した。ボリコナゾールの吸収は胃 pH の変化の影響を受けない。

分布

ボリコナゾールの定常状態における分布容積は 4.6 L/kg と推定されており，各組織に広範に分布することが示唆される。血漿蛋白結合率は 58%と推定されている。コンパッショネート・ユース・プログラムに参加した患者 8 例の脳脊髄液では，すべての患者の検体からボリコナゾールが検出された。

代謝

in vitro 試験において，ボリコナゾールは肝チトクローム P450 アイソザイム CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 によって代謝されることが示された。

ボリコナゾールの薬物動態は個体間のばらつきが大きい。

in vivo 試験において，CYP2C19 がボリコナゾールの代謝に大きく関与していることが示唆された。この酵素は遺伝的多形性を示す。アジア人では，15%～20%が poor metabolizer であると予測される。白人および黒人では，poor metabolizer の割合は 3%～5%である。白人および日本人の健康被験者を対象として実施した試験において，poor metabolizer では，ホモ接合体の extensive metabolizer と比べ，ボリコナゾール曝露量（AUC_{τ}）が平均で 4 倍高いことが示されている。ヘテロ接合体の extensive metabolizer では，ホモ接合体の extensive metabolizer と比べ，ボリコナゾール曝露量が平均で 2 倍高い。

ボリコナゾールの主要代謝物は N-オキシド体であり，血漿中の循環放射能標識代謝物の 72%を占める。この代謝物の抗真菌作用は非常に弱いため，ボリコナゾールの全体的な有効性には影響を及ぼさない。

排泄

ボリコナゾールは肝代謝により消失し，尿中に未変化体で排泄されるのは投与量の 2%未満である。

ボリコナゾールの反復静脈内投与後に放射能標識したボリコナゾールを静脈内投与すると放射能の約 80%が尿中から回収され，反復経口投与後に放射能標識したボリコナゾールを経口投与す

ると放射能の約 83%が尿中から回収される。経口投与および静脈内投与のいずれの場合も，総放射能の大部分（>94%）は投与後 96 時間以内に排泄される。

ボリコナゾールの消失半減期は投与量に依存し，200 mg 投与（経口）時は約 6 時間である。薬物動態が非線形を示すため，消失半減期はボリコナゾールの蓄積および消失を予測する上で有用ではない。

特別な集団における薬物動態

性別

反復経口投与試験において，健康若年女性の C_{max} および AUC_{τ}は健康若年男性よりもそれぞれ 83%および 113%高かった（18～45 歳）。この試験において，健康高齢男性と健康高齢女性の間で C_{max} および AUC_{τ}に有意差は認められなかった（65 歳以上）。

臨床試験では，性別に基づく投与量の調整は行なわなかった。男女被験者において認められた安全性プロファイルおよび血漿中濃度は同様であった。したがって，性別により投与量を調整する必要はない。

高齢者

反復経口投与試験において，健康高齢男性（65 歳以上）の C_{max} および AUC_{τ}は健康若年男性（18～45 歳）よりもそれぞれ 61%および 86%高かった。健康高齢女性（65 歳以上）と健康若年女性（18～45 歳）の間で C_{max} および AUC_{τ}に有意差は認められなかった。

治療試験では，年齢に基づく投与量の調整は行なわなかった。血漿中濃度と年齢の間には相関が認められた。若年患者および高齢患者におけるボリコナゾールの安全性プロファイルは同様であったため，高齢者において投与量を調整する必要はない（4.2 項参照）。

小児集団

小児および青少年患者の推奨用量は，2 歳～12 歳未満の免疫不全小児患者 112 例および 12 歳～17 歳未満の免疫不全青少年患者 26 例から得られたデータのポピュレーション薬物動態解析に基づいて決定されたものである。小児薬物動態試験 3 試験で，3，4，6，7 および 8 mg/kg 1 日 2 回の反復静脈内投与ならびに 4 mg/kg，6 mg/kg および 200 mg 1 日 2 回の反復経口投与（経口懸濁剤を使用）を評価した。青少年薬物動態試験 1 試験では，1 日目に 6 mg/kg 1 日 2 回の負荷用量にて静脈内投与後，4 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与および錠剤 300 mg 1 日 2 回の経口投与を評価した。小児患者では成人に比べて被験者間のばらつきが大きかった。

小児と成人集団の薬物動態データを比較した結果，9 mg/kg の負荷用量で静脈内投与を受けた小児は，6 mg/kg の負荷用量で静脈内投与を受けた成人と推定総曝露量（AUC_{τ}）が類似していた。4 mg/kg および 8 mg/kg 1 日 2 回の維持用量で静脈内投与を受けた小児は，それぞれ 3 mg/kg および 4 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与を受けた成人と推定総曝露量が類似していた。9 mg/kg（最高 350 mg）1 日 2 回の維持用量で経口投与を受けた小児は，200 mg 1 日 2 回の経口投与を受けた成人と推定総曝露量が類似していた。8 mg/kg を静脈内投与した場合，ボリコナゾール曝露量は 9 mg/kg を経口投与した場合に比べて約 2 倍高くなる。

小児患者の静脈内投与の維持用量が成人より高いことは，小児患者の方が肝重量/体重比が高く，そのため排泄能が高いことを反映している。しかし，吸収不良を有し，年齢に対して体重が極め

て軽い小児患者では，経口投与時のバイオアベイラビリティが低い可能性がある。この場合は，ボリコナゾールの静脈内投与が推奨される。

大部分の青少年患者で，ボリコナゾール曝露量は同じ用法・用量で投与された成人患者と類似していた。しかし，体重が軽い若年青少年患者の一部では，成人に比べてボリコナゾール曝露量が低かった。これらの被験者では，ボリコナゾールの代謝が青少年/成人よりも小児により近い可能性が考えられる。ポピュレーション薬物動態解析に基づくと，体重が 50 kg 未満の 12～14 歳の青少年には，小児の用量を投与するべきである（4.2 項参照）。

腎機能障害

中等度～重度の腎機能障害を有する患者（血清クレアチニン濃度>2.5 mg/dL）では，静注溶媒である SBECD の蓄積が起こる（4.2 項および 4.4 項参照）。

肝機能障害

軽度～中等度の肝硬変（Child-Pugh 分類 A，B）を有する被験者では，単回経口投与（200 mg）後の AUC が，肝機能が正常な被験者と比べ 233%大きかった。ボリコナゾールの蛋白結合率は，肝機能障害の影響を受けなかった。

反復経口投与試験では，維持用量 100 mg を 1 日 2 回投与した中等度の肝硬変（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者における AUC_{τ}は，200 mg を 1 日 2 回投与した肝機能が正常な被験者と同様であった。重度肝硬変患者（Child-Pugh 分類 C）における薬物動態データは得られていない（4.2 項および 4.4 項参照）。

5.3. 非臨床安全性データ

ボリコナゾールの反復投与毒性試験から，肝臓が標的臓器であることが示された。他の抗真菌薬と同様に，ヒトに治療用量を投与したときと同様の血漿中曝露量で，肝毒性が報告されている。ラット，マウスおよびイヌでは，ボリコナゾールによる軽微な副腎の変化も報告されている。従来の安全性薬理試験，遺伝毒性試験およびがん原性試験では，ヒトに対する特別な危険は認められなかった。

生殖試験では，ヒトに治療用量を投与したときと同様の全身曝露量で，ラットにおいて催奇形性，ウサギにおいて胎児毒性が報告されている。ラットを用いた出生前および出生後の発生毒性試験では，ボリコナゾールはヒトに治療用量を投与したときよりも低い曝露量で，妊娠・分娩期間の延長，ならびに母動物の死亡および子動物の周産期生存率低下に至る異常分娩を引き起こした。分娩への影響にはおそらく，エストラジオール濃度の低下に関与する種特異的な機序が介在していると考えられ，他のアゾール系抗真菌薬で認められた影響と一致する。ヒトに治療用量を投与したときと同様の曝露量では，ボリコナゾールは雌雄ラットに受胎能障害を引き起こさなかった。

静注溶媒 SBECD に関する非臨床データから，反復投与毒性試験での主な作用が尿路上皮の空胞化ならびに肝臓および肺のマクロファージの活性化であることが示された。GPMT（モルモットマキシマイゼーション試験）結果は陽性であったため，処方者は静注用製剤に伴う過敏症の可能性について認識しておくこと。添加物 SBECD に関する標準的な遺伝毒性試験および生殖発生毒性試験では，ヒトへの特別な有害作用は認められていない。SBECD についてがん原性試験は実施されなかった。SBECD 中に存在する不純物は，げっ歯類でがん原性が認められている変異原性アルキル化剤であることが判明している。この不純物はヒトにおけるがん原性物質とみなすこと。これらのデータを踏まえて，静注用製剤の投与期間は 6 ヵ月を超えないようにすること。

6. 薬剤に関する詳細

6.1. 添加物リスト

スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）

6.2. 配合禁忌

ブイフェンドは他の静注用製剤と同じラインまたはカニューレで同時に点滴静注してはならない。ブイフェンドの点滴静注が終了してから，そのラインを他の静注用製剤の投与に使用することは可能である。

血液製剤および濃厚電解質溶液（短期投与）：ボリコナゾールの投与を開始する前に，低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症などの電解質異常を補正しておくこと（4.2 項および 4.4 項参照）。別のラインで 2 つの点滴静注を行う場合でも，ブイフェンドを血液製剤または濃厚電解質溶液（短期投与）と同時に投与しないこと。

完全非経口栄養法：ブイフェンドを併用するときに完全非経口栄養法を中止する必要はないが，別のラインから点滴静注する必要がある。マルチルーメンカテーテルを使用する場合は，ブイフェンドの投与に使用するポートとは別のポートから完全非経口栄養法を行う必要がある。ブイフェンドを 4.2%重炭酸ナトリウム輸液で希釈しないこと。他の濃度での配合適性はわかっていない。

本剤は，6.6 項に記載されているものを除き，他の医薬品と混合してはならない。

6.3. 有効期間

3 年

微生物学的観点から，本剤は溶解したら直ちに使用すること。直ちに使用しない場合，使用中の保存期間および使用前の保存条件は使用者が責任を負い，管理・バリデートされた無菌条件下で調製した場合を除き，2～8°C（冷蔵）で 24 時間を超えないようにすること。

2～8°C で 24 時間，使用中の化学的および物理学的安定性が実証されている。

6.4. 貯蔵時の特別な注意

本剤の溶解後の貯蔵条件については 6.3 項を参照すること。

6.5. 容器の性状と内容物

ゴム栓，アルミニウムキャップおよびプラスチックシールで密封されている 30 mL 透明 Type I ガラスバイアル

6.6. 廃棄時およびその他の取扱い上の特別な注意

未使用の薬剤や廃棄物は地域の要件に従って処分すること。

注射用水 19 mL または 9 mg/mL（0.9%）注射用塩化ナトリウム溶液 19 mL で粉末を溶解し，ボリコナゾール 10 mg/mL を含有する澄明な原液 20 mL を調製する。真空状態によりバイアルに希釈剤が入らない場合は，そのバイアルを廃棄すること。標準的な 20 mL の（手動）注射筒を用いて，正確な量（19.0 mL）の注射用水または 9 mg/mL（0.9%）注射用塩化ナトリウム溶液を添加することが推奨される。本剤は単回使用であり，未使用の溶液は廃棄すること。微粒子のない澄明な溶液のみを使用すること。

投与時には，必要な量の溶解原液を推奨される配合適性のある注射用液（以下の表を参照）に添加して，最終ボリコナゾール液の濃度が 0.5～5 mg/mL となるようにする。

10 mg/mL ブイフェンド原液の必要量

	以下の溶液を調製するために必要なブイフェンド原液（10 mg/mL）の容量				
体重 (kg)	3 mg/kg（バイアル数）	4 mg/kg（バイアル数）	6 mg/kg（バイアル数）	8 mg/kg（バイアル数）	9 mg/kg（バイアル数）
10	-	4.0 mL (1)	-	8.0 mL (1)	9.0 mL (1)
15	-	6.0 mL (1)	-	12.0 mL (1)	13.5 mL (1)
20	-	8.0 mL (1)	-	16.0 mL (1)	18.0 mL (1)
25	-	10.0 mL (1)	-	20.0 mL (1)	22.5 mL (2)
30	9.0 mL (1)	12.0 mL (1)	18.0 mL (1)	24.0 mL (2)	27.0 mL (2)
35	10.5 mL (1)	14.0 mL (1)	21.0 mL (2)	28.0 mL (2)	31.5 mL (2)
40	12.0 mL (1)	16.0 mL (1)	24.0 mL (2)	32.0 mL (2)	36.0 mL (2)
45	13.5 mL (1)	18.0 mL (1)	27.0 mL (2)	36.0 mL (2)	40.5 mL (3)
50	15.0 mL (1)	20.0 mL (1)	30.0 mL (2)	40.0 mL (2)	45.0 mL (3)
55	16.5 mL (1)	22.0 mL (2)	33.0 mL (2)	44.0 mL (3)	49.5 mL (3)
60	18.0 mL (1)	24.0 mL (2)	36.0 mL (2)	48.0 mL (3)	54.0 mL (3)
65	19.5 mL (1)	26.0 mL (2)	39.0 mL (2)	52.0 mL (3)	58.5 mL (3)
70	21.0 mL (2)	28.0 mL (2)	42.0 mL (3)	-	-
75	22.5 mL (2)	30.0 mL (2)	45.0 mL (3)	-	-
80	24.0 mL (2)	32.0 mL (2)	48.0 mL (3)	-	-
85	25.5 mL (2)	34.0 mL (2)	51.0 mL (3)	-	-
90	27.0 mL (2)	36.0 mL (2)	54.0 mL (3)	-	-
95	28.5 mL (2)	38.0 mL (2)	57.0 mL (3)	-	-
100	30.0 mL (2)	40.0 mL (2)	60.0 mL (3)	-	-

溶解後の溶液は以下の希釈剤で希釈できる。

9 mg/mL（0.9%）注射用塩化ナトリウム溶液
複合乳酸ナトリウム静注用液
5%グルコース・乳酸リンゲル静注用液
5%グルコース・0.45%塩化ナトリウム静注用液
5%グルコース静注用液
20 mEq 塩化カリウム中 5%グルコース静注用液
0.45%塩化ナトリウム静注用液
5%グルコース・0.9%塩化ナトリウム静注用液

ボリコナゾールと上記または 6.2 項に記載した希釈剤以外の配合適性は不明である。

7. 医薬品市販承認取得者

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom

8. 医薬品市販承認番号

EU/1/02/212/025

9. 初回承認・更新年月日

初回承認日：2002 年 3 月 21 日

最近の承認更新日：2012 年 2 月 21 日

10. 本文改訂年月日

本製品に関する詳細情報は, 欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で入手することができる。

1. 販売名

ブイフェンド 200 mg 注射液用粉末および溶剤

2. 組成

注射液用粉末：

1 バイアル中にボリコナゾール 200 mg を含有

溶解後の溶液は 1 mL あたりボリコナゾール 10 mg を含有する。この溶液は投与前にさらに希釈する必要がある。

既知の作用がある添加物：1 バイアル中にナトリウム 217.6 mg を含有

注射液用溶剤：

注射用水で調製した 0.9%塩化ナトリウム溶液の入った 50 mL ポリプロピレンバッグ

既知の作用がある添加物：バッグ 1 個あたりナトリウム 177.02 mg を含有

添加物リストは 6.1 項を参照すること。

3. 剤形

注射液用粉末および溶剤

注射液用粉末：

凍結乾燥した白色の粉末

注射液用溶剤：

澄明な希釈用の液

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

ボリコナゾールは，広い抗菌スペクトルを有するトリアゾール系抗真菌薬であり，成人および 2 歳以上の小児における以下の真菌感染症の治療を適応とする。

侵襲性アスペルギルス症

非好中球減少患者のカンジダ血症

フルコナゾール耐性の重症侵襲性カンジダ感染症（*C. krusei* を含む）

スケドスポリウム属およびフサリウム属による重症真菌感染症

本剤は主に進行性で生命を脅かす可能性のある感染症に罹患している患者に投与する。

高リスクの同種造血幹細胞移植患者における侵襲性真菌感染症の予防

4.2. 用法・用量

用量

低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症などの電解質異常については，ボリコナゾールの投与開始前・投与中に，必要に応じてモニタリングおよび補正を行うこと（4.4 項参照）。

ブイフェンドは最高 1 時間あたり 3 mg/kg を 1～3 時間かけて投与することが推奨される。

ブイフェンドには，ほかに 50 mg および 200 mg フィルムコート錠，200 mg 注射液用粉末ならびに 40 mg/mL 経口懸濁剤がある。

治療

成人

1 日目に定常状態に近い血漿中濃度を得るには，ブイフェンド静注用または経口製剤の所定の負荷投与法により投与を開始する。経口投与時のバイオアベイラビリティが高いため（96%。5.2 項参照），臨床上必要とされるときに，静脈内投与と経口投与を適宜切り替えることができる。

推奨用量に関する詳細を以下の表に示す。

		経口投与	
	静脈内投与	**体重 40 kg 以上の患者***	**体重 40 kg 未満の患者***
負荷用量 （投与開始 24 時間）	6 mg/kg を 12 時間ごと	400 mg を 12 時間ごと	200 mg を 12 時間ごと
維持用量 （投与開始 24 時間以降）	4 mg/kg 1 日 2 回	200 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回

* 15 歳以上の患者にも適用される。

投与期間

投与期間は，患者の臨床効果および真菌学的効果に応じて可能な限り短くすること。180 日間（6 ヵ月）を超える長期投与については，ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価すること（4.4 項および 5.1 項参照）。

投与量調整（成人）

4 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与に対する患者の忍容性が良好でない場合は，投与量を 3 mg/kg 1 日 2 回に減量する。

効果不十分の場合，経口維持用量を 300 mg 1 日 2 回に増量する。体重が 40 kg 未満の患者では，経口維持用量を 150 mg 1 日 2 回に増量する。

高用量での投与に対する患者の忍容性が良好でない場合は，経口維持用量を 50 mg ずつ減量し，200 mg 1 日 2 回とする（体重が 40 kg 未満の患者では 100 mg 1 日 2 回）。

予防に使用する場合は以下を参照すること。

小児（2 歳～12 歳未満）および体重が軽い若年青少年（12～14 歳で体重 50 kg 未満）

この条件に該当する若年青少年は，ボリコナゾールの薬物動態が成人よりも小児に近いため，小児と同様に投与すること。

推奨用量を以下に示す。

	静脈内投与	**経口投与**
負荷用量 （投与開始 24 時間）	9 mg/kg を 12 時間ごと	推奨されない
維持用量 （投与開始 24 時間以降）	8 mg/kg 1 日 2 回	9 mg/kg 1 日 2 回 （最大 350 mg 1 日 2 回）

注：2 歳～12 歳未満の小児免疫不全患者 112 例および 12 歳～17 歳未満の青少年免疫不全患者 26 例を対象としたポピュレーション薬物動態解析に基づく。

投与は静脈内投与から開始して，著しい臨床的改善がみられた場合にのみ経口投与を検討することが推奨される。8 mg/kg を静脈内投与したときのボリコナゾール曝露量は，9 mg/kg を経口投与したときの約 2 倍に相当することに留意すること。

その他すべての青少年（12～14 歳で体重 50 kg 以上，15～17 歳は体重を問わない）

成人と同様に投与すること。

投与量調整［小児（2 歳～12 歳未満）および体重が軽い若年青少年（12～14 歳で体重 50 kg 未満）］

効果不十分の場合，静脈内投与量を 1 mg/kg ずつ増量する。患者の忍容性が不良の場合は，静脈内投与量を 1 mg/kg ずつ減量する。

肝機能不全または腎機能不全を有する 2 歳～12 歳未満の小児患者への投与は検討されていない（4.8 項および 5.2 項参照）。

成人および小児における予防

移植当日に予防投与を開始することとし，投与期間は最長 100 日間とする。投与期間は，侵襲性真菌感染症の危険因子（好中球減少症または免疫抑制）の有無に応じて可能な限り短くすること。免疫抑制状態または移植片対宿主病が持続する場合に限り，移植後 180 日間を上限に投与期間を延長することができる（5.1 項参照）。

用量

予防のための推奨用量は各年齢集団の治療時と同じである。前出の推奨用量の表を参照すること。

予防期間

180 日間を超える期間にわたって投与したときのボリコナゾールの安全性および有効性は，臨床試験で十分に検討されていない。

180 日間（6 ヵ月）を超えるボリコナゾールによる予防については，ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価すること（4.4 項および 5.1 項参照）。

以下の指示は治療と予防の両方に適用される。

投与量調整

ボリコナゾールを予防の目的で使用する場合，効果不十分の患者またはボリコナゾールと関連のある有害事象が認められた患者に対する投与量調整は推奨されない。ボリコナゾールと関連のある有害事象が認められた場合は，本剤の投与中止とともに，別の抗真菌薬の使用を検討すること（4.4 項および 4.8 項参照）。

併用投与時の投与量調整

リファブチンまたはフェニトインと併用投与する場合は，ボリコナゾール静脈内維持用量を 5 mg/kg 1 日 2 回に増量する（4.4 項および 4.5 項参照）。

エファビレンツと併用投与する場合は，ボリコナゾールの維持用量を 400 mg を 12 時間ごとへ増量し，エファビレンツの投与量を 50%（すなわち 300 mg 1 日 1 回へ）減量する。併用投与を中止する場合は，エファビレンツの投与量を初回投与量に戻すこと（4.4 項および 4.5 項参照）。

高齢者

高齢患者に対して投与量を調整する必要はない（5.2 項参照）。

腎機能障害患者

中等度～重度の腎機能障害を有する患者（クレアチニンクリアランス<50 mL/min）では，静注溶媒である SBECD の蓄積が起こる。このような患者には，リスク・ベネフィット評価に基づいてボリコナゾールの静脈内投与が妥当と判断されない限り，ボリコナゾールを経口投与すべきである。これらの患者では血清クレアチニン濃度を十分に観察し，血清クレアチニン濃度が上昇した場合はボリコナゾールの経口投与への切り替えを検討すること（5.2 項参照）。

ボリコナゾールはクリアランス 121 mL/min で透析される。4 時間の血液透析では，ボリコナゾールは投与量の調整が必要となるほど除去されない。

静注溶媒である SBECD はクリアランス 55 mL/min で透析される。

肝機能障害患者

軽度～中等度の肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A，B）にボリコナゾールを投与する場合は，標準的な負荷投与法を用い，維持用量を半量とすること（5.2 項参照）。

重度肝硬変患者（Child-Pugh 分類 C）を対象としたボリコナゾールの試験は実施されていない。

肝機能検査値が異常な患者［アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST），アラニントランスアミナーゼ（ALT），アルカリホスファターゼまたは総ビリルビン値が基準範囲上限の 5 倍を超える］におけるブイフェンドの安全性については，限られたデータしかない。

ボリコナゾールの投与に伴い，肝機能検査値の上昇および黄疸などの肝障害の臨床徴候が認められている。重度肝機能障害患者には，ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合にのみブイフェンドを投与すること。重度の肝機能障害患者は，薬物毒性について慎重に観察すること（4.8 項参照）。

小児集団

2 歳未満の小児におけるブイフェンドの安全性および有効性は確立されていない。現在までに入手されているデータを 4.8 項および 5.1 項に示すが，用量については推奨できない。

用法

ブイフェンドは静注液として投与する前に溶解および希釈が必要である（6.6 項参照）。ボーラス投与はしないこと。

4.3. 禁忌

本剤の有効成分または 6.1 項に示す添加物に対する過敏症

CYP3A4 の基質であるテルフェナジン，アステミゾール，シサプリド，ピモジドおよびキニジンとの併用投与。これらの薬物の血漿中濃度が上昇し，QTc 延長やまれにトルサード ド ポアントが引き起こされるおそれがある（4.5 項参照）。

リファンピシン，カルバマゼピンおよびフェノバルビタールとの併用投与。これらの薬物により血漿中ボリコナゾール濃度が著しく低下することがある（4.5 項参照）。

標準用量のボリコナゾールと 400 mg 1 日 1 回以上の用量のエファビレンツとの併用投与。健康被験者で，この用量のエファビレンツにより血漿中ボリコナゾール濃度の著しい低下が認められている。また，ボリコナゾールにより血漿中エファビレンツ濃度の著しい上昇が認められている（4.5 項参照。低用量については 4.4 項参照）。

高用量リトナビル（400 mg 以上 1 日 2 回）との併用投与。健康被験者で，この用量のリトナビルにより血漿中ボリコナゾール濃度の著しい低下が認められている（4.5 項参照。低用量については 4.4 項参照）。

CYP3A4 の基質である麦角アルカロイド（エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン）との併用投与。麦角アルカロイドの血漿中濃度が上昇し，麦角中毒が引き起こされるおそれがある（4.5 項参照）。

シロリムスとの併用投与。ボリコナゾールにより血漿中シロリムス濃度が著しく上昇するおそれがある（4.5 項参照）。

セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）との併用投与（4.5 項参照）

4.4. 警告および使用上の注意

過敏症

他のアゾール系抗真菌薬に対して過敏症の既往がある患者にブイフェンドを処方する際には慎重を期すこと（4.8 項参照）。

投与期間

静注用製剤の投与期間は 6 ヵ月以内とすること（5.3 項参照）。

心血管系

ボリコナゾールにより QTc 間隔が延長することが知られている。心毒性作用のある化学療法，心筋症，低カリウム血症および寄与因子となりうる併用薬使用の既往などの危険因子を有する患者にボリコナゾールを投与したときに，まれにトルサード ド ポアントが認められている。以下のような不整脈を誘発する可能性のある条件がある患者には，ボリコナゾールを慎重に投与すること。

- 先天性または後天性の QTc 延長
- 心筋症（特に心不全の現症がある場合）
- 洞性徐脈
- 既存の症候性不整脈
- QTc 間隔延長作用が認められている併用薬。低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症などの電解質異常については，ボリコナゾールの投与開始前・投与中に必要に応じてモニタリングおよび補正を行うこと（4.2 項参照）。健康被験者を対象とした試験で，通常の 1 日量の最高 4 倍のボリコナゾール単回投与が QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。この結果，臨床的に重大な閾値とされる 500 msec を超える QTc 間隔は認められなかった（5.1 項参照）。

注入に伴う反応

ボリコナゾールの静注用製剤の投与中に注入に伴う反応（主に潮紅および悪心）が認められている。症状の重症度により，投与の中止を検討すること（4.8 項参照）。

肝障害

臨床試験において，ボリコナゾール投与時に重篤な肝障害がまれに認められている［臨床的肝炎，胆汁うっ滞および劇症肝不全（死亡例を含む）を含む］。肝障害は主に重篤な基礎疾患のある患者に発現した（主に血液学的悪性腫瘍）。肝炎および黄疸を含む一過性の肝障害は，他の危険因子がない患者に発現した。肝障害は通常は投与中止により回復する（4.8 項参照）。

肝機能の観察

ブイフェンドを投与中の患者は，肝障害について慎重に観察すること。臨床管理として，ブイフェンドの投与開始時と投与開始後 1 ヵ月間は週に 1 回以上，肝機能検査値（特に AST および ALT）を評価すること。投与期間は可能な限り短くする。しかし，ベネフィット・リスク評価に基づいて投与を継続する場合は（4.2 項参照），肝機能検査値に変化がなければ観察の頻度を月 1 回に減らしてもよい。

肝機能検査値が著しく上昇した場合は，患者に対するベネフィット・リスクを医学的に評価して投与の継続が妥当と判断されない限り，ブイフェンドの投与を中止すること。

小児と成人の両方で肝機能を観察すること。

視覚の副作用

霧視，視神経炎，視神経乳頭浮腫などの視覚の副作用が持続するという報告がある（4.8 項参照）。

腎障害

ブイフェンドの投与を受けた重症患者に急性腎不全が認められている。ボリコナゾールの投与を受ける患者は，腎毒性のある薬物の併用投与を受けたり，腎機能の低下を引き起こすおそれのある併存疾患を有したりする可能性が高い（4.8 項参照）。

腎機能の観察

腎機能異常の発現について患者を観察すること。これには臨床検査値の評価（特に血清クレアチニン）が含まれる。

膵機能の観察

ブイフェンドの投与中は，急性膵炎の危険因子（最近の化学療法，造血幹細胞移植など）を有する患者，特に小児を慎重に観察すること。このような状況下では，血清アミラーゼまたはリパーゼのモニタリングを検討する。

皮膚の副作用

ブイフェンド投与時に，スティーブンス・ジョンソン症候群などの剥脱性皮膚反応がまれに認められている。発疹が発現した場合は患者を注意深く観察し，病変が進行する場合はブイフェンドの投与を中止すること。

また，ブイフェンドの投与に伴い，光毒性および偽性ポルフィリン症が認められている。小児を含むすべての患者が，ブイフェンドの投与中は直射日光にあたらないようにし，衣服や紫外線防御指数（SPF）の高い日焼け止めで皮膚を保護することが推奨される。

長期投与

180 日間（6 ヵ月）を超える長期投与（治療か予防かを問わない）については，ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価し，医師はブイフェンドへの曝露を制限する必要性を考慮すること（4.2 項および 5.1 項参照）。ブイフェンドの長期投与に伴い以下の重度の有害事象が報告されている。

皮膚の扁平上皮癌が，光毒性反応の既往を有する患者などで報告されている。光毒性反応が起こった場合は，多くの分野から助言を求め，患者を皮膚科医に紹介すること。また，ブイフェンドの投与中止とともに，別の抗真菌薬の使用を検討すること。光毒性関連の病変部が確認された後もブイフェンドを継続する場合は，前癌病変の早期発見と管理のために，体系的な皮膚科検査を定期的に実施すること。前癌性の皮膚病変または扁平上皮癌が確認された場合はブイフェンドの投与を中止すること。

フッ化物およびアルカリホスファターゼの増加を伴う非感染性骨膜炎が，移植患者で報告されている。患者に骨痛があり，骨膜炎と一致する X 線所見が認められる場合は，多くの分野から助言を求めた上でブイフェンドの投与中止を検討すること。

小児集団

2 歳未満の小児における安全性および有効性は確立されていない（4.8 項および 5.1 項参照）。ボリコナゾールは 2 歳以上の小児患者の治療を適応とする。小児と成人の両方で肝機能を観察すること。吸収不良を有し，年齢に対して体重が極めて軽い 2～12 歳未満の小児患者では，経口投与

時のバイオアベイラビリティが低い可能性がある。この場合は，ボリコナゾールの静脈内投与が推奨される。

小児集団は，他の患者集団よりも光毒性反応の発現率が高い。扁平上皮癌への進行が報告されていることから，小児集団に投与する場合は，光曝露に対する防護策を徹底すること。小児に光加齢による障害（黒子，雀卵斑など）が認められた場合は，投与中止後も日光への曝露を最小限にとどめ，皮膚科検査により経過観察することが推奨される。

予防

ボリコナゾールと関連のある有害事象（肝毒性，光毒性反応および扁平上皮癌を含む重度の皮膚反応，重度または遷延性の視覚障害および骨膜炎）が認められた場合，ボリコナゾールの投与中止とともに，別の抗真菌薬の使用を検討すること。

フェニトイン（CYP2C9 の基質および強力な CYP450 誘導物質）

フェニトインとボリコナゾールを併用投与するときは，フェニトイン濃度を慎重にモニタリングすること。ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとフェニトインの併用投与は避けること（4.5 項参照）。

エファビレンツ（CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質）

ボリコナゾールとエファビレンツの併用投与時は，ボリコナゾールの投与量を 400 mg を 12 時間ごとへ増量し，エファビレンツの投与量を 300 mg を 24 時間ごとへ減量する（4.2，4.3 および 4.5 項参照）。

リファブチン（強力な CYP450 誘導物質）

リファブチンとボリコナゾールを併用投与するときは，全血算およびリファブチンの副作用（ぶどう膜炎など）について慎重に観察すること。ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとリファブチンの併用投与は避けること（4.5 項参照）。

リトナビル（強力な CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質）

ベネフィット・リスク評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断されない限り，ボリコナゾールと低用量リトナビル（100 mg 1 日 2 回）の併用投与は避けること（4.3 項および 4.5 項参照）。

エベロリムス（CYP3A4 の基質，P-gp の基質）

ボリコナゾールによりエベロリムスの濃度が著しく上昇することが予測されるため，ボリコナゾールとエベロリムスの併用投与は推奨されない。現時点では十分なデータが得られていないため，この併用投与について推奨できる事項はない（4.5 項参照）。

メサドン（CYP3A4 の基質）

ボリコナゾールとの併用投与後にメサドンの濃度が上昇したため，ボリコナゾールとの併用投与時は，QTc 延長を含むメサドンと関連のある副作用および毒性について頻繁に観察することが推奨される。メサドンの減量が必要となることがある（4.5 項参照）。

短時間作用型オピオイド（CYP3A4 の基質）

ボリコナゾールとの併用投与時は，alfentanil，フェンタニルならびに alfentanil と構造が類似しており CYP3A4 により代謝されるその他の短時間作用型オピオイド（sufentanil など）の減量を検討すること（4.5 項参照）。ボリコナゾールとの併用投与時には alfentanil の半減期が 4 倍に延長し，独立した公表試験ではボリコナゾールとフェンタニルの併用によりフェンタニルの AUC_{inf} の平均値が上昇したことから，オピオイドと関連のある副作用について頻繁な観察が必要となることがある（呼吸観察期間の延長を含む）。

長時間作用型オピオイド（CYP3A4 の基質）

ボリコナゾールとの併用投与時は，オキシコドンおよび CYP3A4 により代謝されるその他の長時間作用型オピオイド（hydrocodone など）の減量を検討すること。オピオイドと関連のある副作用について頻繁な観察が必要となることがある（4.5 項参照）。

フルコナゾール（CYP2C9，CYP2C19 および CYP3A4 阻害薬）

経口ボリコナゾールと経口フルコナゾールの併用投与により，健康被験者においてボリコナゾールの C_{max} および AUC_{τ} が著しく上昇した。ボリコナゾールおよびフルコナゾールの投与量および（または）投与頻度をどの程度減らせばこの作用を防げるかはわかっていない。フルコナゾールの後に続けてボリコナゾールを使用する場合は，ボリコナゾールと関連のある副作用について観察することが推奨される（4.5 項参照）。

ナトリウム成分

ブイフェンドは 1 バイアル中にナトリウム 217.6 mg を含有する。ナトリウム制限の食事療法を実施中の患者についてはこの点を考慮すること。

4.5. 相互作用

ボリコナゾールはチトクローム P450 アイソザイム CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 によって代謝されるとともに，これらのアイソザイムの活性を阻害する。これらのアイソザイムの阻害薬または誘導物質はボリコナゾールの血漿中濃度をそれぞれ上昇または低下させる可能性があり，ボリコナゾールはこれらの CYP450 アイソザイムによって代謝される他の薬物の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。

特に記載しない限り，薬物相互作用試験は，健康成人男性被験者を対象にボリコナゾール 200 mg 1 日 2 回経口反復投与した後の定常状態において実施した。これらの結果は，他の集団および投与経路にも該当する。

QTc 間隔延長作用が認められている併用薬を服用している患者には，ボリコナゾールを慎重に投与すること。また，CYP3A4 により代謝される薬物（抗ヒスタミン薬，キニジン，シサプリド，ピモジド）の血漿中濃度がボリコナゾールにより上昇するおそれがあるため，これらの薬物の併用投与は禁忌である（次の表および 4.3 項参照）。

相互作用の表

ボリコナゾールと他の薬物との相互作用を以下の表に示す（1 日 1 回を「QD」，1 日 2 回を「BID」，1 日 3 回を「TID」，未測定を「ND」と表記）。各薬物動態パラメータの矢印の向きは，幾何平均値の比の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲内である（↔），下回る（↓）または上回る（↑）

ことを示す。アスタリスク（*）は双方向の相互作用を示す。AUC_{τ}は投与間隔における濃度 - 時間曲線下面積，AUC_tはゼロ時間から最終定量可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積，AUC_{inf}はゼロ時間から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積を示す。

表中では，相互作用を禁忌，投与量の調整と慎重な臨床的および（または）生物学的観察が必要なもの，重大な薬物動態学的相互作用はないが当該治療領域で臨床的に重要なものの順に示す。

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
アステミゾール，シサプリド，ピモジド，キニジンおよびテルフェナジン *［CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，これらの薬物の血漿中濃度上昇により，QTc 延長が引き起こされたり，まれにトルサード ド ポアントが発現したりすることがある。	**禁忌**（4.3 項参照）
カルバマゼピンおよび長時間作用型バルビツール酸誘導体（フェノバルビタール，メホバルビタールなど） *［強力な CYP450 誘導物質］*	試験は実施されていないが，カルバマゼピンおよび長時間作用型バルビツール酸誘導体により血漿中ボリコナゾール濃度が著しく低下するおそれがある。	**禁忌**（4.3 項参照）
エファビレンツ（非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬） *［CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質］*		
エファビレンツ 400 mg QD，ボリコナゾール 200 mg BID と併用*	エファビレンツ C_{max} ↑ 38% エファビレンツ AUC_{τ} ↑ 44% ボリコナゾール C_{max} ↓ 61% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 77%	標準用量のボリコナゾールと 400 mg QD 以上の用量のエファビレンツの併用投与は**禁忌**である（4.3 項参照）。
エファビレンツ 300 mg QD，ボリコナゾール 400 mg BID と併用*	エファビレンツ 600 mg QD と比較して， エファビレンツ C_{max} ↔ エファビレンツ AUC_{τ} ↑ 17% ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↑ 23% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 7%	ボリコナゾールをエファビレンツと併用投与するときは，ボリコナゾールの維持用量を 400 mg BID に増量し，エファビレンツを 300 mg QD に減量する。ボリコナゾールの投与を中止するときは，エファビレンツの投与量を初回投与量に戻す（4.2 項および 4.4 項参照）。
麦角アルカロイド（エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミンなど） *［CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールにより麦角アルカロイドの血漿中濃度が上昇し，麦角中毒が引き起こされるおそれがある。	**禁忌**（4.3 項参照）

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
リファブチン *［強力な CYP450 誘導物質］*		
300 mg QD	ボリコナゾール C_{max} ↓ 69% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 78%	ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとリファブチンの併用投与は避けること。
300 mg QD（ボリコナゾール 350 mg BID と併用）*	ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↓ 4% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 32%	ボリコナゾールの維持用量は，静脈内投与では 5 mg/kg BID に，経口投与では 200 mg から 350 mg BID に（体重 40 kg 未満の患者は 100 mg から 200 mg BID に）増量してよい（4.2 項参照）。
300 mg QD（ボリコナゾール 400 mg BID と併用）*	リファブチン C_{max} ↑ 195% リファブチン AUC_{τ} ↑ 331% ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↑ 104% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 87%	リファブチンとボリコナゾールを併用投与するときは，全血算およびリファブチンの副作用（ぶどう膜炎など）について慎重に観察すること。
リファンピシン（600 mg QD） *［強力な CYP450 誘導物質］*	ボリコナゾール C_{max} ↓ 93% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 96%	**禁忌**（4.3 項参照）
リトナビル（プロテアーゼ阻害薬） *［強力な CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質］*		
高用量（400 mg BID）	リトナビル C_{max} および AUC_{τ} ↔ ボリコナゾール C_{max} ↓ 66% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 82%	ボリコナゾールと高用量リトナビル（400 mg 以上 BID）の併用投与は**禁忌**である（4.3 項参照）。
低用量（100 mg BID）*	リトナビル C_{max} ↓ 25% リトナビル AUC_{τ} ↓13% ボリコナゾール C_{max} ↓ 24% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 39%	患者のベネフィット・リスク評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断されない限り，ボリコナゾールと低用量リトナビル（100 mg BID）の併用投与は避けること。
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート） *［CYP450 誘導物質，P-gp 誘導物質］*		
300 mg TID（ボリコナゾール 400 mg 単回投与と併用）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 ボリコナゾール AUC_{inf} ↓ 59%	**禁忌**（4.3 項参照）

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
エベロリムス *［CYP3A4 の基質，P-gp の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールにより血漿中エベロリムス濃度が著しく上昇するおそれがある。	ボリコナゾールによりエベロリムスの濃度が著しく上昇すると予想されるため，ボリコナゾールとエベロリムスの併用投与は推奨されない（4.4 項参照）。
フルコナゾール（200 mg QD） *［CYP2C9，CYP2C19 および CYP3A4 阻害薬］*	ボリコナゾール C_{max} ↑ 57% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 79% フルコナゾール C_{max} ND フルコナゾール AUC_{τ} ND	ボリコナゾールおよびフルコナゾールの投与量および（または）投与頻度をどの程度減らせばこの作用を防げるかはわかっていない。フルコナゾールの後に続けてボリコナゾールを使用する場合は，ボリコナゾールと関連のある副作用について観察することが推奨される。
フェニトイン *［CYP2C9 の基質および強力な CYP450 誘導物質］*		ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとフェニトインの併用投与は避けること。血漿中フェニトイン濃度の慎重なモニタリングが推奨される。
300 mg QD	ボリコナゾール C_{max} ↓ 49% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 69%	
300 mg QD（ボリコナゾール 400 mg BID と併用）*	フェニトイン C_{max} ↑ 67% フェニトイン AUC_{τ} ↑ 81% ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↑ 34% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 39%	フェニトインをボリコナゾールと併用投与するときは，ボリコナゾールの維持用量を静脈内投与では 5 mg/kg BID に，経口投与では 200 mg から 400 mg BID に（体重 40 kg 未満の患者は 100 mg から 200 mg BID に）増量する（4.2 項参照）。
抗凝固薬		
ワルファリン（30 mg 単回投与，ボリコナゾール 300 mg BID と併用） *［CYP2C9 の基質］*	最大約 2 倍のプロトロンビン時間延長	プロトロンビン時間またはその他の適切な抗凝固検査の結果を慎重にモニタリングすることが推奨される。必要に応じて抗凝固薬の投与量を調整すること。
その他の経口クマリン系抗凝固薬（phenprocoumon，acenocoumarol など） *［CYP2C9 および CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールによりクマリン系抗凝固薬の血漿中濃度が上昇し，プロトロンビン時間が延長するおそれがある。	

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
ベンゾジアゼピン系薬剤（ミダゾラム，トリアゾラム，アルプラゾラムなど） *［CYP3A4 の基質］*	臨床試験は実施されていないが，CYP3A4 により代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤の血漿中濃度がボリコナゾールにより上昇し，鎮静作用が延長するおそれがある。	ベンゾジアゼピン系薬剤の減量を検討すること。
免疫抑制薬 *［CYP3A4 の基質］*		
シロリムス（2 mg 単回投与）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 シロリムス C_{max} ↑ 6.6 倍 シロリムス AUC_{inf} ↑ 11 倍	ボリコナゾールとシロリムスの併用投与は**禁忌**である（4.3 項参照）。
シクロスポリン（シクロスポリンの長期投与を受けている安定した腎移植患者）	シクロスポリン C_{max} ↑ 13% シクロスポリン AUC_{τ} ↑ 70%	シクロスポリンを投与中の患者に対してボリコナゾールの投与を開始する場合は，シクロスポリンを半量に減量し，シクロスポリン濃度を慎重にモニタリングすることが推奨される。シクロスポリン濃度の上昇に伴い，腎障害が発現している。ボリコナゾールの投与を中止するときは，シクロスポリン濃度を慎重にモニタリングし，必要に応じて投与量を増量すること。
タクロリムス（0.1 mg/kg 単回投与）	タクロリムス C_{max} ↑ 117% タクロリムス AUC_{t} ↑ 221%	タクロリムスを投与中の患者に対してボリコナゾールの投与を開始する場合は，タクロリムスを開始用量の 3 分の 1 に減量し，タクロリムス濃度を慎重にモニタリングすることが推奨される。タクロリムス濃度の上昇に伴い，腎障害が発現している。ボリコナゾールの投与を中止するときは，タクロリムス濃度を慎重にモニタリングし，必要に応じて投与量を増量すること。
長時間作用型オピオイド *［CYP3A4 の基質］*		オキシコドンおよび CYP3A4 により代謝されるその他の長時間作用型オピオイド（hydrocodone など）の減量を検討すること。オピオイドと関連のある副作用について頻繁な観察が必要となることがある。
オキシコドン（10 mg 単回投与）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 オキシコドン C_{max} ↑ 1.7 倍 オキシコドン AUC_{inf} ↑ 3.6 倍	

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
メサドン（32～100 mg QD） *［CYP3A4 の基質］*	R-メサドン（活性）C_{max}↑31% R-メサドン（活性）AUC_{τ}↑47% S-メサドン C_{max}↑65% S-メサドン AUC_{τ}↑103%	QTc 延長を含むメサドンと関連のある副作用および毒性について頻繁に観察することが推奨される。メサドンの減量が必要となることがある。
非ステロイド抗炎症薬（NSAID） *［CYP2C9 の基質］*		
イブプロフェン（400 mg 単回投与）	S-イブプロフェン C_{max}↑20% S-イブプロフェン AUC_{inf}↑100%	NSAID と関連のある副作用および毒性について頻繁に観察することが推奨される。NSAID の減量が必要となることがある。
ジクロフェナク（50 mg 単回投与）	ジクロフェナク C_{max}↑114% ジクロフェナク AUC_{inf}↑78%	
オメプラゾール（40 mg QD）* *［CYP2C19 阻害薬，CYP2C19 および CYP3A4 の基質］*	オメプラゾール C_{max}↑116% オメプラゾール AUC_{τ}↑280% ボリコナゾール C_{max}↑15% ボリコナゾール AUC_{τ}↑41% CYP2C19 の基質であるその他のプロトンポンプ阻害薬も，ボリコナゾールにより阻害され，その薬物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールの投与量調整は推奨されない。 40 mg 以上の用量でオメプラゾールを投与中の患者に対してボリコナゾールの投与を開始する場合は，オメプラゾールを半量に減量することが推奨される。
経口避妊薬* *［CYP3A4 の基質，CYP2C19 阻害薬］* ノルエチステロン/エチニルエストラジオール（1 mg/0.035 mg QD）	エチニルエストラジオール C_{max}↑36% エチニルエストラジオール AUC_{τ}↑61% ノルエチステロン C_{max}↑15% ノルエチステロン AUC_{τ}↑53% ボリコナゾール C_{max}↑14% ボリコナゾール AUC_{τ}↑46%	ボリコナゾールの副作用に加えて経口避妊薬と関連のある副作用について観察することが推奨される。
短時間作用型オピオイド *［CYP3A4 の基質］*		Alfentanil，フェンタニルならびに alfentanil と構造が類似しており CYP3A4 により代謝されるその他の短時間作用型オピオイド（sufentanil など）の減量を検討すること。呼吸抑制およびオピオイドと関連のあるその他の副作用について，長期間にわたって頻繁に観察することが推奨される。
Alfentanil（20 µg/kg 単回投与，ナロキソンと併用）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 Alfentanil AUC_{inf}↑6 倍	
フェンタニル（5 µg/kg 単回投与）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 フェンタニル AUC_{inf}　↑1.34 倍	
スタチン（ロバスタチンなど） *［CYP3A4 の基質］*	臨床試験は実施されていないが，CYP3A4 により代謝されるスタチンの血漿中濃度がボリコナゾールにより上昇し，横紋筋融解症が発現するおそれがある。	スタチンの減量を検討すること。

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
スルホニル尿素薬（トルブタミド，グリピジド，glyburide など） *［CYP2C9 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールによりスルホニル尿素薬の血漿中濃度が上昇し，低血糖症が発現するおそれがある。	血糖値の慎重なモニタリングが推奨される。スルホニル尿素薬の減量を検討すること。
ビンカアルカロイド（ビンクリスチン，ビンブラスチンなど） *［CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールによりビンカアルカロイドの血漿中濃度が上昇し，神経障害が発現するおそれがある。	ビンカアルカロイドの減量を検討すること。
その他の HIV プロテアーゼ阻害薬（サキナビル，アンプレナビル，ネルフィナビルなど）* *［CYP3A4 の基質および阻害薬］*	臨床試験は実施されていない。In vitro 試験から，ボリコナゾールは HIV プロテアーゼ阻害薬の代謝を阻害し，ボリコナゾールの代謝も HIV プロテアーゼ阻害薬に阻害される可能性が示されている。	薬物毒性の発現および（または）効果不十分についての慎重な観察ならびに投与量調整が必要となることがある。
その他の非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI）（デラビルジン，ネビラピンなど）* *［CYP3A4 の基質，阻害薬または CYP450 誘導物質］*	臨床試験は実施されていない。In vitro 試験から，ボリコナゾールの代謝は NNRTI に阻害され，ボリコナゾールは NNRTI の代謝を阻害する可能性が示されている。 エファビレンツのボリコナゾールに対する影響の所見から，ボリコナゾールの代謝が NNRTI により誘導される可能性が示唆される。	薬物毒性の発現および（または）効果不十分についての慎重な観察ならびに投与量調整が必要となることがある。
シメチジン（400 mg BID） *［非特異的 CYP450 阻害薬であり，胃の pH を上昇させる］*	ボリコナゾール C_{max} ↑ 18% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 23%	投与量調整不要
ジゴキシン（0.25 mg QD） *［P-gp の基質］*	ジゴキシン C_{max} ↔ ジゴキシン AUC_{τ} ↔	投与量調整不要
インジナビル（800 mg TID） *［CYP3A4 阻害薬および基質］*	インジナビル C_{max} ↔ インジナビル AUC_{τ} ↔ ボリコナゾール C_{max} ↔ ボリコナゾール AUC_{τ} ↔	投与量調整不要
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン（1 g BID） *［CYP3A4 阻害薬］* アジスロマイシン（500 mg QD）	 ボリコナゾール C_{max} および AUC_{τ} ↔ ボリコナゾール C_{max} および AUC_{τ} ↔ ボリコナゾールがエリスロマイシンおよびアジスロマイシンに及ぼす影響は不明である。	投与量調整不要
ミコフェノール酸（1 g 単回投与） *［UDP-グルクロン酸転移酵素の基質］*	ミコフェノール酸 C_{max} ↔ ミコフェノール酸 AUC_{t} ↔	投与量調整不要

薬物 *［相互作用の機序］*	相互作用 変化量の幾何平均値（%）	併用投与に関する推奨事項
プレドニゾロン（60 mg 単回投与） *［CYP3A4 の基質］*	プレドニゾロン C_{max} ↑ 11% プレドニゾロン AUC_{inf} ↑ 34%	投与量調整不要
ラニチジン（150 mg BID） *［胃の pH を上昇させる］*	ボリコナゾール C_{max} および AUC_{τ} ↔	投与量調整不要

4.6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦

妊婦へのブイフェンド投与に関する十分な情報は得られていない。

動物試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。ヒトに対する潜在的なリスクは明らかになっていない。

妊娠中は，母親に対するベネフィットが胎児に対するリスクを明らかに上回ると判断される場合にのみ，ブイフェンドを使用すること。

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は，ブイフェンドの服用中は必ず効果的な避妊法を用いること。

授乳婦

ボリコナゾールが母乳中に排泄されるかどうかは評価されていない。ブイフェンドの服用を開始する際には授乳を中止すること。

受胎能

動物試験では，雌雄ラットに受胎能障害は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7. 自動車の運転および機械操作に対する影響

ブイフェンドは自動車の運転および機械操作の能力に中等度の影響を及ぼす。ブイフェンドは一過性かつ可逆性の視力の変化（霧視，視覚の変化/増強，羞明など）を引き起こすおそれがある。これらの症状が現れた場合，患者は自動車の運転，機械操作などの危険を伴う作業を避けること。

4.8. 副作用

安全性プロファイルの要約

ボリコナゾールの安全性プロファイルは，2000 例以上（治療試験の被験者 1655 例および予防試験の被験者 279 例）の統合安全性データベースに基づく。この集団は不均質な集団であり，血液学的悪性腫瘍患者，食道カンジダ症および難治性真菌感染症を発症した HIV 感染患者，カンジダ血症またはアスペルギルス症を発症した非好中球減少患者，ならびに健康被験者が含まれる。705 例はボリコナゾールの投与を 12 週間以上受け，そのうち 164 例は 6 ヵ月間以上ボリコナゾールの投与を受けた。

主な副作用は，視覚障害，発熱，発疹，嘔吐，悪心，下痢，頭痛，末梢性浮腫，肝機能検査異常，呼吸窮迫および腹痛であった。

副作用の重症度は，全体的に軽度～中等度であった。安全性データを年齢，人種および性別ごとに解析したが，臨床的に意味のある差は認められなかった。

副作用の一覧表

大部分の試験が非盲検試験であったため，以下の表には因果関係を問わない副作用を器官別分類および発現率ごとに示す。

発現率は，very common（10%以上），common（1%以上 10%未満），uncommon（0.1%以上 1%未満），rare（0.01%以上 0.1%未満），very rare（0.01%未満），not known（入手可能なデータから推測不能）と分類する。

発現率の各分類内では，重篤性の高い順に副作用を記載する。

ボリコナゾールを投与された被験者に認められた副作用は以下のとおりである。

器官別大分類	副作用
感染症および寄生虫症	
Common	胃腸炎，副鼻腔炎，歯肉炎
Uncommon	偽膜性大腸炎，リンパ管炎，腹膜炎
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
Not known	扁平上皮癌*
血液およびリンパ系障害	
Common	無顆粒球症，汎血球減少症，血小板減少症，貧血
Uncommon	播種性血管内凝固，骨髄機能不全，白血球減少症，リンパ節症，好酸球増加症
免疫系障害	
Common	過敏症
Uncommon	アナフィラキシー様反応
内分泌障害	
Uncommon	副腎機能不全，甲状腺機能低下症
Rare	甲状腺機能亢進症
代謝および栄養障害	
Very common	末梢性浮腫
Common	低血糖症，低カリウム血症，低ナトリウム血症
精神障害	
Common	うつ病，幻覚，不安，不眠症，激越，錯乱状態
神経系障害	
Very common	頭痛
Common	痙攣，振戦，錯感覚，筋緊張亢進，傾眠，失神，浮動性めまい
Uncommon	脳浮腫，脳症，錐体外路障害，末梢性ニューロパチー，運動失調，感覚鈍麻，味覚異常，眼振
Rare	肝性脳症，ギラン・バレー症候群
眼障害	
Very common	視力障害［霧視（4.4 項参照），色視症および羞明を含む］
Common	網膜出血
Uncommon	眼球回転発作，視神経障害［視神経炎（4.4 項参照）を含む］，視神経乳頭浮腫（4.4 項参照），強膜炎，眼瞼炎，複視

器官別大分類	副作用
Rare	視神経萎縮，角膜混濁
耳および迷路障害	
Uncommon	聴力低下，回転性めまい，耳鳴
心臓障害	
Common	上室性不整脈，頻脈，徐脈
Uncommon	心室細動，心室性期外収縮，上室性頻脈，心室性頻脈
Rare	トルサード ド ポアント，完全房室ブロック，脚ブロック，結節性調律
血管障害	
Common	低血圧，静脈炎
Uncommon	血栓性静脈炎
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
Very common	呼吸窮迫
Common	急性呼吸窮迫症候群，肺水腫
胃腸障害	
Very common	腹痛，悪心，嘔吐，下痢
Common	消化不良，便秘，口唇炎
Uncommon	膵炎，十二指腸炎，舌炎，舌腫脹
肝胆道系障害	
Very common	肝機能検査異常（AST，ALT，アルカリホスファターゼ，GGT，LDH，ビリルビンを含む）
Common	黄疸，胆汁うっ滞性黄疸，肝炎
Uncommon	肝不全，肝腫大，胆嚢炎，胆石症
皮膚および皮下組織障害	
Very common	発疹
Common	剥脱性皮膚炎，斑状丘疹状皮疹，そう痒症，脱毛症，紅斑
Uncommon	中毒性表皮壊死融解症，スティーブンス・ジョンソン症候群，多形紅斑，血管浮腫，乾癬，蕁麻疹，アレルギー性皮膚炎，光毒性，斑状皮疹，丘疹性皮疹，紫斑，湿疹
Rare	偽性ポルフィリン症，固定薬疹
Not known	皮膚エリテマトーデス*
筋骨格系および結合組織障害	
Common	背部痛
Uncommon	関節炎
Not known	骨膜炎*
腎および尿路障害	
Common	急性腎不全，血尿
Uncommon	腎尿細管壊死，蛋白尿，腎炎
一般・全身障害および投与部位の状態	
Very common	発熱
Common	胸痛，顔面浮腫，無力症，インフルエンザ様疾患，悪寒
Uncommon	注射部位反応
臨床検査	
Common	血中クレアチニン増加
Uncommon	心電図 QTc 延長，血中尿素増加，血中コレステロール増加

*市販後に特定された副作用

副作用の説明

視覚障害

臨床試験では，ボリコナゾールの投与に伴い視力障害が高頻度に発現している。治療試験では，ボリコナゾールと関連のある視覚障害が非常に多く認められた。これらの短期投与および長期投与試験において，約 21%の被験者に視知覚の変化/過剰反応，霧視，色覚変化または羞明が発現した。これらの視覚障害は一過性かつ完全に可逆性であり，大部分が 60 分以内に自然に消失し，臨床的に重大な長期的作用は視覚に認められなかった。ボリコナゾールの反復投与により作用が減弱することが示されている。視覚障害は全体的に軽度で，投与中止に至ることはまれであり，長期的な後遺症を伴うことはなかった。視覚障害は高い血漿中濃度および（または）投与量に起因する可能性がある。

視覚障害の作用機序は不明であるが，作用部位は網膜内である可能性が高い。健康被験者を対象にボリコナゾールが網膜機能に及ぼす影響を評価した試験において，ボリコナゾールは網膜電図（ERG）波形の振幅低下を引き起こした。ERG は網膜における電流を測定するものである。29 日間の投与期間中は ERG の変化に進行はみられず，ボリコナゾール投与の終了後に完全に回復した。

市販後調査では，遷延性の眼の有害事象が報告されている（4.4 項参照）。

皮膚反応

臨床試験でボリコナゾールを投与された患者には皮膚反応が多く認められたが，これらの患者は重篤な基礎疾患を有し，複数の併用薬を投与されていた。大部分の発疹は軽度～中等度であった。ブイフェンド投与中にスティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，多形性紅斑などの重篤な皮膚反応がまれに発現した。

患者に発疹が発現した場合は，患者を注意深く観察し，病変に進行がみられるときにはブイフェンドの投与を中止すること。特に長期投与時に，光線過敏性反応が認められている（4.4 項参照）。

ブイフェンドの長期投与を受けた患者で皮膚の扁平上皮癌が報告されている。その発現の機序は明らかになっていない（4.4 項参照）。

肝機能検査

ボリコナゾールの臨床試験における臨床上問題となるトランスアミナーゼ異常の全体的な発現率は，ボリコナゾール投与患者で 13.5%（258/1918 例）であった。肝機能検査値異常は，高い血漿中濃度および（または）投与量に起因する可能性がある。大部分の肝機能検査値異常は，投与量の調整を行うことなく投与中に消失したか，投与量の調整（投与中止を含む）後に消失した。

他の重篤な基礎疾患を有する患者で，ボリコナゾールの投与に伴い重篤な肝障害がまれに報告されている。これには黄疸ならびに死亡に至った肝炎および肝不全のまれな症例が含まれる（4.4 項参照）。

予防

過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されたことのない，成人および青少年の同種造血幹細胞移植患者を対象に，ボリコナゾールとイトラコナゾールによる 1 次予防を比較

する非盲検，多施設共同試験を実施した。その結果，有害事象による投与中止率は，ボリコナゾール群で 39.3%，イトラコナゾール群で 39.6%であった。また，治験薬投与後に発現した肝臓の有害事象により投与を中止した被験者は，ボリコナゾール群で 50 例（21.4%），イトラコナゾール群で 18 例（7.1%）であった。

注入に伴う反応

健康被験者にボリコナゾールの静注用製剤を投与した際に，潮紅，発熱，発汗，頻脈，胸部絞扼感，呼吸困難，浮動性めまい感，悪心，そう痒症および発疹のアナフィラキシー様反応が発現している。これらの症状は点滴静注の開始直後に現れた（4.4 項参照）。

小児集団

薬物動態試験（127 例）およびコンパッショネート・ユース・プログラム（158 例）でボリコナゾールの投与を受けた 2 歳～12 歳未満の小児患者 285 例を対象として，ボリコナゾールの安全性を評価した。この 285 例の副作用プロファイルは成人と類似していた。市販後データから，小児集団では成人に比べて皮膚反応（特に紅斑）の発現率が高い可能性が示唆された。コンパッショネート・ユース・プログラムでボリコナゾールの投与を受けた 2 歳未満の 22 例では，光線過敏性反応（1 例），不整脈（1 例），膵炎（1 例），血中ビリルビン増加（1 例），肝酵素上昇（1 例），発疹（1 例）および視神経乳頭浮腫（1 例）が副作用（ボリコナゾールとの因果関係が否定できなかった事象）として報告された。また，市販後に小児患者で膵炎が報告されている。

副作用の疑いの報告

医薬品の製造販売承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。それにより，医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングできる。医療従事者は付録 V に掲載する各国の報告システムにより副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9. 過量投与

臨床試験では，偶発的な過量投与が 3 例あった。いずれの例も小児患者であり，ボリコナゾールの推奨静脈内投与量の最高 5 倍が投与された。羞明の副作用 1 件（持続時間 10 分）が報告された。

ボリコナゾールに対する解毒剤は知られていない。

ボリコナゾールはクリアランス 121 mL/min で透析される。静注溶媒である SBECD はクリアランス 55 mL/min で透析される。過量投与の場合，血液透析が体内からのボリコナゾールおよび SBECD の除去に役立つことがある。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬効分類：全身用抗真菌薬，トリアゾール誘導体，ATC コード：J02AC03

作用機序

ボリコナゾールはトリアゾール系抗真菌薬である。その主な作用機序は，真菌のエルゴステロール生合成の重要段階である，真菌チトクローム P450 依存性 14α-ラノステロール脱メチル化の阻害である。14α-メチルステロールの蓄積によって，真菌細胞膜のエルゴステロールが欠如する。これがボリコナゾールの抗真菌作用に関与している可能性がある。ボリコナゾールは，種々の哺

乳類チトクロームP450酵素系より真菌チトクロームP450酵素に対して選択性が高いことが認められている。

薬物動態 - 薬力学の相関

治療試験10試験全体の各患者の平均および最高血漿中ボリコナゾール濃度の中央値は，それぞれ2425 ng/mL（四分位範囲1193～4380 ng/mL）および3742 ng/mL（四分位範囲2027～6302 ng/mL）であった。治療試験では，血漿中ボリコナゾール濃度の平均値，最高値および最低値と有効性との間に正の相関を検出することはできなかった。また，予防試験ではこの相関を検討していない。

臨床試験データの薬物動態 - 薬力学解析では，血漿中ボリコナゾール濃度と肝機能検査値異常および視覚障害の発現率との間に正の相関が認められた。予防試験では投与量調整は検討していない。

臨床における有効性および安全性

In vitroでは，ボリコナゾールは広範囲にわたる抗真菌作用を示し，カンジダ属（フルコナゾール耐性*C. krusei*ならびに*C. glabrata*および*C. albicans*の耐性株を含む）に対する強力な抗真菌作用および評価したすべてのアスペルギルス属に対する殺真菌作用が認められた。さらに，ボリコナゾールはin vitroにおいて，既存の抗真菌薬に対する感受性が低いスケドスポリウム属，フサリウム属などを含む新たな病原性真菌に対して殺真菌作用を示す。

アスペルギルス属（*A. flavus*，*A. fumigatus*，*A. terreus*，*A. niger*および*A. nidulans*を含む），カンジダ属（*C. albicans*，*C. glabrata*，*C. krusei*，*C. parapsilosis*および*C. tropicalis*，ならびに少数の*C. dubliniensis*，*C. inconspicua*および*C. guilliermondii*を含む），スケドスポリウム属（*S. apiospermum*および*S. prolificans*を含む）およびフサリウム属において，臨床効果（有効または著効）が認められている。

その他の治療した真菌感染症（大部分が有効または著効）には，アルテルナリア属，*Blastomyces dermatitidis*，*Blastoschizomyces capitatus*，クラドスポリウム属，*Coccidioides immitis*，*Conidiobolus coronatus*，*Cryptococcus neoformans*，*Exserohilum rostratum*，*Exophiala spinifera*，*Fonsecaea pedrosoi*，*Madurella mycetomatis*，*Paecilomyces lilacinus*，アオカビ属，（*P. marneffei*を含む），*Phialophora richardsiae*，*Scopulariopsis brevicaulis*およびトリコスポロン属（*T. beigelii*感染症を含む）の孤立した症例があった。

臨床分離株に対するin vitro活性は，アクレモニウム属，アルテルナリア属，ビポラリス属，クラドフィアロフォラ属および*Histoplasma capsulatum*について認められ，ほとんどの分離株では0.05～2 μg/mLのボリコナゾール濃度で発育が阻止された。

クルブラリア属およびスポロトリックス属の病原菌に対してもin vitro活性は認められているが，その臨床的意義は不明である。

ブレイクポイント

治療に先立って，真菌培養およびその他の関連臨床検査（血清検査，病理組織学的検査）用の検体を採取し，原因菌を分離･同定すること。治療は培養およびその他の臨床検査の結果が判明する前に開始してもよい。しかし，結果が判明したら，抗真菌療法を適宜調整すること。

ヒトの感染症に最も頻繁に関与している種には*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* および *C. krusei* があり，ボリコナゾールの最小発育阻止濃度（MIC）はこれらすべての菌種で通常 1 mg/L 未満である。

しかし，カンジダ属に対するボリコナゾールの in vitro 活性は一様ではない。特に *C. glabrata* は，フルコナゾール感受性分離株に比べてフルコナゾール耐性分離株に対するボリコナゾールの MIC が比例的に高い。したがって，菌種レベルでカンジダ属を同定するために，あらゆる努力をすること。抗真菌薬感受性試験が可能な場合は，欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会（EUCAST）が確立したブレイクポイント基準により MIC の結果を解釈することができる。

EUCAST ブレイクポイント

	MIC ブレイクポイント（mg/L）	
カンジダ属	**≤S（感性）**	**>R（耐性）**
Candida albicans[1]	0.125	0.125
Candida tropicalis[1]	0.125	0.125
Candida parapsilosis[1]	0.125	0.125
Candida glabrata[2]	エビデンス不十分	
Candida krusei[3]	エビデンス不十分	
その他のカンジダ属[4]	エビデンス不十分	

1. MIC が感性（S）ブレイクポイントを上回る株はまれであるか，現在までに報告されていない。そのような分離株の同定または抗菌薬感受性試験は反復して実施し，結果が確認された場合はその分離株を参照研究所に送付すること。
2. 臨床試験で，*C glabrata* 感染症患者に対するボリコナゾールの効果は，*C. albicans*，*C. parapsilosis* および *C. tropicalis* に比べて 21%低かった。しかし，この効果の低下は MIC 上昇と相関していなかった。
3. 臨床試験で，*C. krusei* 感染症に対するボリコナゾールの効果は，*C. albicans*，*C. parapsilosis* および *C. tropicalis* と同様であった。しかし，EUCAST 解析の対象となる症例が 9 例しかなかったため，*C. krusei* の臨床ブレイクポイントを設定するためのエビデンスは現時点では不十分である。
4. EUCAST では，ボリコナゾールについて非菌種関連のブレイクポイントを確立していない。

臨床経験

本項では，奏効を有効または著効と定義する。

アスペルギルス感染症―予後が不良なアスペルギルス症患者における有効性

ボリコナゾールは，アスペルギルス属に対して in vitro で殺真菌作用を示す。免疫不全を有する患者 277 例に治験薬を 12 週間投与した非盲検，無作為化，多施設共同試験では，急性侵襲性アスペルギルス症の 1 次治療におけるボリコナゾールの有効性および生存に対する効果がアムホテリシン B と比較して優れていることが示された。投与開始 24 時間は 6 mg/kg を 12 時間ごとの負荷用量でボリコナゾールを静脈内投与し，その後 7 日間以上にわたって 4 mg/kg を 12 時間ごとの維持用量でボリコナゾールを静脈内投与した。その後は，200 mg を 12 時間ごとの用量で経口製剤を投与する治療に切り替え可能とした。ボリコナゾールの静脈内投与期間の中央値は 10 日（範囲：2～85 日）であった。ボリコナゾールの静脈内投与後，ボリコナゾールの経口投与期間の中央値は 76 日（範囲：2～232 日）であった。

総合的な効果が良好（ベースライン時にみられたすべての関連症状，徴候，X 線所見/気管支鏡所見の異常の消失または部分的消失）であった患者は，ボリコナゾール群 53%，対照薬群 31%であった。ボリコナゾール群の 84 日目の生存率は対照薬群より統計学的に有意に高く，死亡までの時

間および毒性による中止までの時間の両方について，ボリコナゾールの優越性を示す臨床的および統計学的に有意な効果が認められた。

この試験により，移植片対宿主病および特に脳感染症（通常の死亡率はほぼ 100%）を含む予後不良の危険因子がある被験者において有望な転帰が認められた初期の前向き試験の知見が裏付けられた。

この試験では，骨髄および固形臓器移植患者，血液学的悪性腫瘍患者，がん患者および AIDS 患者における脳，副鼻腔，肺および播種性アスペルギルス症を対象とした。

非好中球減少患者におけるカンジダ血症

非盲検比較試験では，カンジダ血症の 1 次治療において，アムホテリシン B 後のフルコナゾール投与と比較してボリコナゾールの有効性が証明された。この試験はカンジダ血症が確認された非好中球減少患者 370 例（12 歳以上）を対象とし，このうち 248 例がボリコナゾールの投与を受けた。ボリコナゾール群の 9 例およびアムホテリシン B→フルコナゾール群の 5 例では，真菌学的に深部組織感染も確認された。この試験では腎不全患者を除外した。投与期間の中央値は両投与群で 15 日であった。主要解析では，投与終了から 12 週間後に血中および罹患した深部組織部位のカンジダ菌除菌により感染症のすべての臨床徴候および症状が消失または改善した場合に，治験薬について盲検化されたデータ審査委員会が奏効と判定することと定義した。投与終了から 12 週間後に判定を受けなかった患者は無効として数えた。この解析では，両投与群で 41%の患者に奏効が認められた。

副次的解析では，最も遅い評価可能時点（投与終了もしくは投与終了から 2，6 または 12 週間後のいずれか）のデータ審査委員会判定を利用した結果，奏効率はボリコナゾール群 65%，アムホテリシン B→フルコナゾール群 71%であった。

各評価時点の治験責任医師の判定による奏効率を以下の表に示す。

時点	ボリコナゾール（N = 248）	アムホテリシン B→フルコナゾール（N = 122）
投与終了	178 (72 %)	88 (72 %)
投与終了から 2 週間後	125 (50 %)	62 (51 %)
投与終了から 6 週間後	104 (42 %)	55 (45 %)
投与終了から 12 週間後	104 (42 %)	51 (42 %)

重篤かつ難治性のカンジダ感染症

この試験は，以前に使用した抗真菌薬（特にフルコナゾール）が無効であった重篤かつ難治性の全身性カンジダ感染症（カンジダ血症，播種性およびその他の侵襲性カンジダ症を含む）患者 55 例を対象とした。奏効は 24 例で認められた（著効 15 例，有効 9 例）。*C. albicans* 以外のフルコナゾール耐性株では，*C. krusei* 感染症 3 例中 3 例（著効），*C. glabrata* 感染症 8 例中 6 例（著効 5 例，有効 1 例）に奏効が認められた。この臨床効果のデータは，限定的な感受性データによって支持された。

スケドスポリウム感染症およびフサリウム感染症

以下のまれな病原性真菌に対するボリコナゾールの有効性が認められた。

スケドスポリウム属：ボリコナゾール治療は，*S. apiospermum* 感染症 28 例中 16 例（著効 6 例，有効 10 例），*S. prolificans* 感染症 7 例中 2 例（いずれも有効）で奏効した。さらに，スケドスポリウム属を含む複数の微生物が原因の感染症患者 3 例中 1 例で奏効が認められた。

フサリウム属：17 例中 7 例（著効 3 例，有効 4 例）でボリコナゾール治療が有効であった。この 7 例の内訳は，眼感染症 3 例，副鼻腔感染症 1 例，播種性感染症 3 例であった。さらに 4 例のフサリウム症患者には複数の微生物による感染症が認められ，このうち 2 例でボリコナゾール治療が奏効した。

上記のまれな感染症のためボリコナゾールの投与を受けた患者の大部分は，以前に使用した抗真菌薬が忍容性不良または無効であった。

侵襲性真菌感染症の 1 次予防：過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されたことのない造血幹細胞移植患者における有効性

過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されたことのない，成人および青少年の同種造血幹細胞移植患者を対象とした非盲検，多施設共同試験において，ボリコナゾールおよびイトラコナゾールによる 1 次予防を比較した。治験薬による予防を造血幹細胞移植後 100 日間継続でき（14 日を超える休薬期間がないこと），かつ侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されることなく造血幹細胞移植後 180 日間生存できた場合を予防成功と定義した。同種造血幹細胞移植患者 465 例を修正 ITT（MITT）集団とし，このうち 45%が急性骨髄性白血病患者であった。患者全体の 58%が骨髄破壊的移植前治療の対象者であった。造血幹細胞移植の実施直後に治験薬による予防を開始した（ボリコナゾール群 224 例，イトラコナゾール群 241 例）。MITT 集団における予防期間の中央値は，ボリコナゾール群で 96 日，イトラコナゾール群で 68 日であった。

予防成功率およびその他の副次的評価項目を以下の表に示す。

試験の評価項目	**ボリコナゾール N = 224**	**イトラコナゾール N = 241**	**割合の差（95%信頼区間）**	**p 値**
180 日目の予防成功率*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
100 日目の予防成功率	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
治験薬による予防 100 日以上の完了率	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
180 日目までの生存率	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
180 日目までの侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例の診断率	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390
100 日目までの侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例の診断率	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589
治験薬投与中の侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例の診断率	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

* 試験の主要評価項目
** 無作為化について調整済みの割合の差，95%信頼区間および p 値

180 日目までの侵襲性真菌感染症のブレークスルー率および主要評価項目である 180 日目の予防成功率を，急性骨髄性白血病患者および骨髄破壊的移植前治療施行患者に分けて以下の表に示す。

急性骨髄性白血病

試験の評価項目	ボリコナゾール N = 98	イトラコナゾール N = 109	割合の差（95%信頼区間）
180 日目までの侵襲性真菌感染症のブレークスルー率	1 (1.0%)	2 (1.8%)	-0.8% (-4.0%, 2.4%)**
180 日目の予防成功率*	55 (56.1%)	45 (41.3%)	14.7% (1.7%, 27.7%)***

* 試験の主要評価項目
** 限界値を 5%として非劣性を検証した。
*** 無作為化について調整済みの割合の差および 95%信頼区間

骨髄破壊的移植前治療

試験の評価項目	ボリコナゾール N = 125	イトラコナゾール N = 143	割合の差（95%信頼区間）
180 日目までの侵襲性真菌感染症のブレークスルー率	2 (1.6%)	3 (2.1%)	-0.5% (-3.7%, 2.7%)**
180 日目の予防成功率*	70 (56.0%)	53 (37.1%)	20.1% (8.5%, 31.7%)***

* 試験の主要評価項目
** 限界値を 5%として非劣性を検証した。
*** 無作為化について調整済みの割合の差および 95%信頼区間

侵襲性真菌感染症の 2 次予防：過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された造血幹細胞移植患者における有効性

過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された，成人の同種造血幹細胞移植患者を対象とした非盲検，非対照，多施設共同試験において，ボリコナゾールによる 2 次予防を検討した。主要評価項目は，造血幹細胞移植後 1 年間に新たに侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された被験者の割合であった。侵襲性真菌感染症の既往のある患者 40 例を MITT 集団とした。このうち 31 例がアスペルギルス症患者，5 例がカンジダ症患者，4 例がその他の侵襲性真菌感染症患者であった。MITT 集団における予防期間の中央値は 95.5 日であった。

造血幹細胞移植後 1 年間に新たに侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された被験者の割合は 7.5%（3/40 例）であった。このうち 1 例がカンジダ血症，1 例がスケドスポリウム症（いずれも過去の侵襲性真菌感染症の再燃），1 例が接合真菌症であった。180 日目の生存率は 80.0%（32/40 例），1 年後の生存率は 70.0%（28/40 例）であった。

投与期間

臨床試験でのボリコナゾールの投与期間は, 705 例が 12 週間以上, 164 例が 6 ヵ月以上であった。

小児集団

侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例である生後 9 ヵ月～15 歳の小児患者 61 例にボリコナゾールを投与した。この集団の内訳は，2 歳～12 歳未満 34 例，12～15 歳 20 例であった。

大部分の患者（57/61 例）は，以前に使用した抗真菌薬が無効であった。12～15 歳の 5 例は治療試験に組み入れられた患者で，残りの患者はコンパッショネート・ユース・プログラムでボリコナゾールの投与を受けた。これらの患者の基礎疾患には，血液学的悪性腫瘍（27 例）ならびに慢性肉芽腫症（14 例）があった。治療対象の真菌感染症で最も多かったのはアスペルギルス症であった（43/61 例，70%）。

QTc 間隔を評価した臨床試験

プラセボ対照，無作為化，単回投与，クロスオーバー試験を実施し，3 種類の経口用量のボリコナゾールおよびケトコナゾールを用いて健康被験者の QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。プラセボで調整したベースライン値からの QTc 間隔延長の平均最高値は，ボリコナゾール 800 mg 投与後で 5.1 msec，ボリコナゾール 1200 mg 投与後で 4.8 msec，ボリコナゾール 1600 mg 投与後で 8.2 msec，ケトコナゾール 800 mg 投与後で 7.0 msec であった。いずれの投与群でも，QTc 間隔がベースライン値から 60 msec 以上延長した例はなかった。臨床的に重大な閾値とされる 500 msec を超える QTc 間隔は認められなかった。

5.2. 薬物動態学的特性

薬物動態学的特性の概要

ボリコナゾールの薬物動態は，健康被験者，特別な集団および患者において評価されている。アスペルギルス症のリスクがある患者（主としてリンパ組織または造血組織の悪性新生物を有する患者）に 200 mg または 300 mg を 1 日 2 回，14 日間経口投与したときに認められた薬物動態学的特性（迅速かつほぼ完全な吸収，蓄積性，非線形の薬物動態）は，健康被験者で認められた特性と同様であった。

ボリコナゾールの薬物動態は，代謝に飽和が生じるため非線形を示す。投与量の増量に伴い，用量比例的増加を上回る曝露量の上昇が認められる。経口投与量を 200 mg 1 日 2 回から 300 mg 1 日 2 回に増量すると，曝露量（AUC_τ）の平均値は 2.5 倍に上昇すると推定される。200 mg（体重 40 kg 未満の患者は 100 mg）の経口維持用量により，3 mg/kg の静脈内投与時と同様の曝露量が得られる。300 mg（体重 40 kg 未満の患者は 150 mg）の経口維持用量により，4 mg/kg の静脈内投与時と同様の曝露量が得られる。推奨負荷投与法で静脈内または経口投与したところ，投与後 24 時間以内に定常状態に近い血漿中濃度に到達した。負荷投与を行わない場合，1 日 2 回の反復投与で蓄積が認められ，大部分の被験者において 6 日目までに血漿中ボリコナゾール濃度は定常状態に到達した。

吸収

ボリコナゾールは経口投与後，迅速かつほぼ完全に吸収され，投与の 1～2 時間後に C_{max} に到達する。経口投与後の絶対バイオアベイラビリティは 96%と推定されている。ボリコナゾールを高脂肪食とともに反復投与したところ，C_{max} が 34%，AUC_τが 24%低下した。ボリコナゾールの吸収は胃 pH の変化の影響を受けない。

分布

ボリコナゾールの定常状態における分布容積は 4.6 L/kg と推定されており，各組織に広範に分布することが示唆される。血漿蛋白結合率は 58%と推定されている。コンパッショネート・ユース・プログラムに参加した患者 8 例の脳脊髄液では，すべての患者の検体からボリコナゾールが検出された。

代謝

in vitro 試験において，ボリコナゾールは肝チトクローム P450 アイソザイム CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 によって代謝されることが示された。

ボリコナゾールの薬物動態は個体間のばらつきが大きい。

in vivo 試験において，CYP2C19 がボリコナゾールの代謝に大きく関与していることが示唆された。この酵素は遺伝的多形性を示す。アジア人では，15%～20%が poor metabolizer であると予測される。白人および黒人では，poor metabolizer の割合は 3%～5%である。白人および日本人の健康被験者を対象として実施した試験において，poor metabolizer では，ホモ接合体の extensive metabolizer と比べ，ボリコナゾール曝露量（AUC_{τ}）が平均で 4 倍高いことが示されている。ヘテロ接合体の extensive metabolizer では，ホモ接合体の extensive metabolizer と比べ，ボリコナゾール曝露量が平均で 2 倍高い。

ボリコナゾールの主要代謝物は N-オキシド体であり，血漿中の循環放射能標識代謝物の 72%を占める。この代謝物の抗真菌作用は非常に弱いため，ボリコナゾールの全体的な有効性には影響を及ぼさない。

排泄

ボリコナゾールは肝代謝により消失し，尿中に未変化体で排泄されるのは投与量の 2%未満である。

ボリコナゾールの反復静脈内投与後に放射能標識したボリコナゾールを静脈内投与すると放射能の約 80%が尿中から回収され，反復経口投与後に放射能標識したボリコナゾールを経口投与すると放射能の約 83%が尿中から回収される。経口投与および静脈内投与のいずれの場合も，総放射能の大部分（>94%）は投与後 96 時間以内に排泄される。

ボリコナゾールの消失半減期は投与量に依存し，200 mg 投与（経口）時は約 6 時間である。薬物動態が非線形を示すため，消失半減期はボリコナゾールの蓄積および消失を予測する上で有用ではない。

特別な集団における薬物動態

性別

反復経口投与試験において，健康若年女性の C_{max} および AUC_{τ}は健康若年男性よりもそれぞれ 83%および 113%高かった（18～45 歳）。この試験において，健康高齢男性と健康高齢女性の間で C_{max} および AUC_{τ}に有意差は認められなかった（65 歳以上）。

臨床試験では，性別に基づく投与量の調整は行なわなかった。男女被験者において認められた安全性プロファイルおよび血漿中濃度は同様であった。したがって，性別により投与量を調整する必要はない。

高齢者

反復経口投与試験において，健康高齢男性（65 歳以上）の C_{max} および AUC_{τ}は健康若年男性（18～45 歳）よりもそれぞれ 61%および 86%高かった。健康高齢女性（65 歳以上）と健康若年女性（18～45 歳）の間で C_{max} および AUC_{τ}に有意差は認められなかった。

治療試験では，年齢に基づく投与量の調整は行なわなかった。血漿中濃度と年齢の間には相関が認められた。若年患者および高齢患者におけるボリコナゾールの安全性プロファイルは同様であったため，高齢者において投与量を調整する必要はない（4.2 項参照）。

小児集団

小児および青少年患者の推奨用量は，2 歳～12 歳未満の免疫不全小児患者 112 例および 12 歳～17 歳未満の免疫不全青少年患者 26 例から得られたデータのポピュレーション薬物動態解析に基づいて決定されたものである。小児薬物動態試験 3 試験で，3，4，6，7 および 8 mg/kg 1 日 2 回の反復静脈内投与ならびに 4 mg/kg，6 mg/kg および 200 mg 1 日 2 回の反復経口投与（経口懸濁剤を使用）を評価した。青少年薬物動態試験 1 試験では，1 日目に 6 mg/kg 1 日 2 回の負荷用量にて静脈内投与後，4 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与および錠剤 300 mg 1 日 2 回の経口投与を評価した。小児患者では成人に比べて被験者間のばらつきが大きかった。

小児と成人集団の薬物動態データを比較した結果，9 mg/kg の負荷用量で静脈内投与を受けた小児は，6 mg/kg の負荷用量で静脈内投与を受けた成人と推定総曝露量（AUC_{τ}）が類似していた。4 mg/kg および 8 mg/kg 1 日 2 回の維持用量で静脈内投与を受けた小児は，それぞれ 3 mg/kg および 4 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与を受けた成人と推定総曝露量が類似していた。9 mg/kg（最高 350 mg）1 日 2 回の維持用量で経口投与を受けた小児は，200 mg 1 日 2 回の経口投与を受けた成人と推定総曝露量が類似していた。8 mg/kg を静脈内投与した場合，ボリコナゾール曝露量は 9 mg/kg を経口投与した場合に比べて約 2 倍高くなる。

小児患者の静脈内投与の維持用量が成人より高いことは，小児患者の方が肝重量/体重比が高く，そのため排泄能が高いことを反映している。しかし，吸収不良を有し，年齢に対して体重が極めて軽い小児患者では，経口投与時のバイオアベイラビリティが低い可能性がある。この場合は，ボリコナゾールの静脈内投与が推奨される。

大部分の青少年患者で，ボリコナゾール曝露量は同じ用法・用量で投与された成人患者と類似していた。しかし，体重が軽い若年青少年患者の一部では，成人に比べてボリコナゾール曝露量が低かった。これらの被験者では，ボリコナゾールの代謝が青少年/成人よりも小児により近い可能性が考えられる。ポピュレーション薬物動態解析に基づくと，体重が 50 kg 未満の 12～14 歳の青少年には，小児の用量を投与するべきである（4.2 項参照）。

腎機能障害

中等度～重度の腎機能障害を有する患者（血清クレアチニン濃度>2.5 mg/dL）では，静注溶媒である SBECD の蓄積が起こる（4.2 項および 4.4 項参照）。

肝機能障害

軽度～中等度の肝硬変（Child-Pugh 分類 A，B）を有する被験者では，単回経口投与（200 mg）後の AUC が，肝機能が正常な被験者と比べ 233%大きかった。ボリコナゾールの蛋白結合率は，肝機能障害の影響を受けなかった。

反復経口投与試験では，維持用量 100 mg を 1 日 2 回投与した中等度の肝硬変（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者における AUC_{τ}は，200 mg を 1 日 2 回投与した肝機能が正常な被験者と同様であった。重度肝硬変患者（Child-Pugh 分類 C）における薬物動態データは得られていない（4.2 項および 4.4 項参照）。

5.3. 非臨床安全性データ

ボリコナゾールの反復投与毒性試験から，肝臓が標的臓器であることが示された。他の抗真菌薬と同様に，ヒトに治療用量を投与したときと同様の血漿中曝露量で，肝毒性が報告されている。ラット，マウスおよびイヌでは，ボリコナゾールによる軽微な副腎の変化も報告されている。従来の安全性薬理試験，遺伝毒性試験およびがん原性試験では，ヒトに対する特別な危険は認められなかった。

生殖試験では，ヒトに治療用量を投与したときと同様の全身曝露量で，ラットにおいて催奇形性，ウサギにおいて胎児毒性が報告されている。ラットを用いた出生前および出生後の発生毒性試験では，ボリコナゾールはヒトに治療用量を投与したときよりも低い曝露量で，妊娠・分娩期間の延長，ならびに母動物の死亡および子動物の周産期生存率低下に至る異常分娩を引き起こした。分娩への影響にはおそらく，エストラジオール濃度の低下に関与する種特異的な機序が介在していると考えられ，他のアゾール系抗真菌薬で認められた影響と一致する。ヒトに治療用量を投与したときと同様の曝露量では，ボリコナゾールは雌雄ラットに受胎能障害を引き起こさなかった。

静注溶媒 SBECD に関する非臨床データから，反復投与毒性試験での主な作用が尿路上皮の空胞化ならびに肝臓および肺のマクロファージの活性化であることが示された。GPMT（モルモットマキシマイゼーション試験）結果は陽性であったため，処方者は静注用製剤に伴う過敏症の可能性について認識しておくこと。添加物 SBECD に関する標準的な遺伝毒性試験および生殖発生毒性試験では，ヒトへの特別な有害作用は認められていない。SBECD についてがん原性試験は実施されなかった。SBECD 中に存在する不純物は，げっ歯類でがん原性が認められている変異原性アルキル化剤であることが判明している。この不純物はヒトにおけるがん原性物質とみなすこと。これらのデータを踏まえて，静注用製剤の投与期間は 6 ヵ月を超えないようにすること。

6. 薬剤に関する詳細

6.1. 添加物リスト

注射液用粉末：

スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）

注射液用溶剤：

塩化ナトリウム（注射用水に溶解した 0.9%の溶液）

6.2. 配合禁忌

ブイフェンドは他の静注用製剤と同じラインまたはカニューレで同時に点滴静注してはならない。点滴静注が終了しているかバッグを確認すること。ブイフェンドの点滴静注が終了してから，そのラインを他の静注用製剤の投与に使用することは可能である。

血液製剤および濃厚電解質溶液（短期投与）：ボリコナゾールの投与を開始する前に，低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症などの電解質異常を補正しておくこと（4.2 項および 4.4 項参照）。別のラインで 2 つの点滴静注を行う場合でも，ブイフェンドを血液製剤または濃厚電解質溶液（短期投与）と同時に投与しないこと。

完全非経口栄養法：ブイフェンドを併用するときに完全非経口栄養法を中止する必要はないが，別のラインから点滴静注する必要がある。マルチルーメンカテーテルを使用する場合は，ブイフェンドの投与に使用するポートとは別のポートから完全非経口栄養法を行う必要がある。ブイ

フェンドを 4.2%重炭酸ナトリウム輸液で希釈しないこと。他の濃度での配合適性はわかっていない。

本剤は，6.6 項に記載されているものを除き，他の医薬品と混合してはならない。

6.3. 有効期間

3 年

微生物学的観点から，本剤は溶解したら直ちに使用すること。直ちに使用しない場合，使用中の保存期間および使用前の保存条件は使用者が責任を負い，管理・バリデートされた無菌条件下で調製した場合を除き，2～8°C（冷蔵）で 24 時間を超えないようにすること。

2～8°C で 24 時間，使用中の化学的および物理学的安定性が実証されている。

ブイフェンド注射液用溶剤：

ブイフェンド注射液用溶剤は，単回使用の滅菌ポリプロピレン静注用バッグである。したがって，微生物学的観点から，ブイフェンド注射液用粉末を溶解するために溶剤をバッグから一度出して再びバッグに戻した後は，直ちに使用すること。直ちに使用しない場合，使用中の保存期間および使用前の保存条件は使用者が責任を負い，管理・バリデートされた無菌条件下で調製した場合を除き，2～8°C で 24 時間を超えないようにすること。

6.4. 貯蔵時の特別な注意

本剤の溶解後の貯蔵条件については 6.3 項を参照すること。

6.5. 容器の性状と内容物

ブイフェンド注射液用粉末および溶剤は，以下を梱包した箱として提供される。

ブイフェンド 200 mg 注射液用粉末の単回使用の 30 mL 透明 Type I ガラスバイアル 1 本。バイアルはゴム栓，アルミニウムキャップおよびプラスチックシールで密封されている。

ブイフェンド注射液用溶剤（50 mL）を充填した単回使用のアルミ包装滅菌ポリプロピレンバッグ 1 個

単回使用の滅菌バイアルアダプター1 個

単回使用の滅菌シリンジ 1 本

6.6. 廃棄時およびその他の取扱い上の特別な注意

注射液の調製には，ブイフェンド注射液用粉末および溶剤と共に箱に入っている器具のみを使用すること。

未使用の薬剤や廃棄物は地域の要件に従って処分すること。

溶解および使用に関する指示：

- 本剤は単回使用であり，未使用の溶液は廃棄すること。

- ブイフェンドバイアルの溶解の準備として，プラスチックキャップをバイアルから取り外し，先端を滅菌済み綿棒で拭く。バイアルアダプターをバイアルに被せて持ち，バイアルが固定されるまでしっかりと押し下げる。このときに，バイアルアダプターのスパイクがバイアルシールを貫通する。

- ブイフェンド注射液用溶剤のバッグをアルミ包装から取り出す（はさみなどの鋭利な道具は使用しないこと）。静注用バッグの青いポートを開ける。このとき，カチッと音がする。

- 付属のシリンジを使用してブイフェンド粉末を溶解する。このシリンジには，静注用バッグの青いポートからブイフェンド注射液用溶剤（塩化ナトリウム 0.9%）19 mL を吸入するための印が付いている。

- ブイフェンド注射液用溶剤をバイアルに注入する。シリンジをバッグから取り外してバイアルアダプターに接続し，内容物をすべてシリンジからバイアルへ移す。

- これにより，ボリコナゾール 10 mg/mL を含有する澄明な原液 20 mL が調製される。その後，接続されたシリンジとバイアルを静かに回転させ，微粒子が見えなくなるまでブイフェンド粉末を完全に溶解する（シリンジとバイアルは振らないこと）。

- 希釈の準備として，バイアル，バイアルアダプターおよびシリンジアセンブリーを静かに反転させ，必要量の原液をシリンジに入れる（下表参照）。微粒子のない澄明な原液のみを使用すること。患者にボーラス投与しないこと。

- シリンジを静注用バッグの青いポートに再び接続して，内容物をすべてシリンジから静注用バッグに移す。これにより，0.5～5 mg/mL を含有するボリコナゾール溶液が完成する。

- シリンジを取り外し，静注用バッグを数回反転させて内容物を静かに混ぜ合わせる。このときに，バッグを注意深く目視して，微粒子がないことを確認する。その後，シリンジ，バイアルおよびバイアルアダプターを廃棄する。

下表に示した必要量のブイフェンド原液を得るために複数のバイアルを使用する必要がある場合は，体重に対して適切な投与量を準備するために，複数の静注キットを使用すること。各キットの溶解，希釈および投与については指示事項に従うこと。いずれのキットも単回使用である。

複数のバイアルが必要な場合は，各バイアルにつき別々の滅菌塩化ナトリウムバッグを使用して投与すること。

投与の準備として，静注用バッグの底にあるねじ切りポートを開け，静注ラインを接続および準備する。これにより，静注用バッグの内容物を患者に投与する準備が整う。

特に同一の静注ラインを用いて他の薬剤を連続して投与する場合は，静注用バッグの内容物がすべて投与されたことを確認する。静注用バッグに他の添加物を入れないこと。

10 mg/mL ブイフェンド原液の必要量

	以下の溶液を調製するために必要なブイフェンド原液（10 mg/mL）の容量				
体重 (kg)	3 mg/kg（バイアル数）	4 mg/kg（バイアル数）	6 mg/kg（バイアル数）	8 mg/kg（バイアル数）	9 mg/kg（バイアル数）
10	-	4.0 mL (1)	-	8.0 mL (1)	9.0 mL (1)
15	-	6.0 mL (1)	-	12.0 mL (1)	13.5 mL (1)
20	-	8.0 mL (1)	-	16.0 mL (1)	18.0 mL (1)
25	-	10.0 mL (1)	-	20.0 mL (1)	22.5 mL (2)
30	9.0 mL (1)	12.0 mL (1)	18.0 mL (1)	24.0 mL (2)	27.0 mL (2)
35	10.5 mL (1)	14.0 mL (1)	21.0 mL (2)	28.0 mL (2)	31.5 mL (2)
40	12.0 mL (1)	16.0 mL (1)	24.0 mL (2)	32.0 mL (2)	36.0 mL (2)
45	13.5 mL (1)	18.0 mL (1)	27.0 mL (2)	36.0 mL (2)	40.5 mL (3)
50	15.0 mL (1)	20.0 mL (1)	30.0 mL (2)	40.0 mL (2)	45.0 mL (3)
55	16.5 mL (1)	22.0 mL (2)	33.0 mL (2)	44.0 mL (3)	49.5 mL (3)
60	18.0 mL (1)	24.0 mL (2)	36.0 mL (2)	48.0 mL (3)	54.0 mL (3)
65	19.5 mL (1)	26.0 mL (2)	39.0 mL (2)	52.0 mL (3)	58.5 mL (3)
70	21.0 mL (2)	28.0 mL (2)	42.0 mL (3)	-	-
75	22.5 mL (2)	30.0 mL (2)	45.0 mL (3)	-	-
80	24.0 mL (2)	32.0 mL (2)	48.0 mL (3)	-	-
85	25.5 mL (2)	34.0 mL (2)	51.0 mL (3)	-	-
90	27.0 mL (2)	36.0 mL (2)	54.0 mL (3)	-	-
95	28.5 mL (2)	38.0 mL (2)	57.0 mL (3)	-	-
100	30.0 mL (2)	40.0 mL (2)	60.0 mL (3)	-	-

医療従事者向けの詳細な情報は添付文書の末尾に記載してある。

7. 医薬品市販承認取得者

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom

8. 医薬品市販承認番号

EU/1/02/212/027

9. 初回承認・更新年月日

初回承認日：2002 年 3 月 21 日

最近の承認更新日：2012 年 2 月 21 日

10. 本文改訂年月日

本製品に関する詳細情報は, 欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で入手することができる。

1. 販売名

ブイフェンド 40 mg/mL 経口懸濁剤

2. 組成

水に溶解した経口懸濁剤 1 mL あたりボリコナゾール 40 mg を含有

1 ボトル中にボリコナゾール 3 g を含む

既知の作用がある添加物：懸濁液 1 mL あたり精製白糖 0.54 g を含有

添加物リストは 6.1 項を参照すること。

3. 剤形

経口懸濁剤

白色～灰白色の粉末

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

ボリコナゾールは，広い抗菌スペクトルを有するトリアゾール系抗真菌薬であり，成人および 2 歳以上の小児における以下の真菌感染症の治療を適応とする。

侵襲性アスペルギルス症

非好中球減少患者のカンジダ血症

フルコナゾール耐性の重症侵襲性カンジダ感染症（*C. krusei* を含む）

スケドスポリウム属およびフサリウム属による重症真菌感染症

本剤は主に進行性で生命を脅かす可能性のある感染症に罹患している患者に投与する。

高リスクの同種造血幹細胞移植患者における侵襲性真菌感染症の予防

4.2. 用法・用量

用量

低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症などの電解質異常については，ボリコナゾールの投与開始前・投与中に，必要に応じてモニタリングおよび補正を行うこと（4.4 項参照）。

ブイフェンドには，ほかに 50 mg および 200 mg フィルムコート錠，200 mg 注射液用粉末ならびに 200 mg 注射液用粉末および溶剤がある。

治療

成人

1 日目に定常状態に近い血漿中濃度を得るには，ブイフェンド静注用または経口製剤の所定の負荷投与法により投与を開始する。経口投与時のバイオアベイラビリティが高いため（96%。5.2 項参照），臨床上必要とされるときに，静脈内投与と経口投与を適宜切り替えることができる。

推奨用量に関する詳細を以下の表に示す。

		経口懸濁剤	
	静注用製剤	**体重 40 kg 以上の患者***	**体重 40 kg 未満の患者***
負荷用量 （投与開始 24 時間）	6 mg/kg を 12 時間ごと	400 mg を 12 時間ごと （10 mL）	200 mg を 12 時間ごと （5 mL）
維持用量 （投与開始 24 時間以降）	4 mg/kg 1 日 2 回	200 mg（5 mL） 1 日 2 回	100 mg（2.5 mL） 1 日 2 回

* 15 歳以上の患者にも適用される。

投与期間

投与期間は，患者の臨床効果および真菌学的効果に応じて可能な限り短くすること。180 日間（6 ヵ月）を超える長期投与については，ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価すること（4.4 項および 5.1 項参照）。

投与量調整（成人）

効果不十分の場合，経口維持用量を 300 mg 1 日 2 回に増量する。体重が 40 kg 未満の患者では，経口維持用量を 150 mg 1 日 2 回に増量する。

高用量での投与に対する患者の忍容性が良好でない場合は，経口維持用量を 50 mg ずつ減量し，200 mg 1 日 2 回とする（体重が 40 kg 未満の患者では 100 mg 1 日 2 回）。

予防に使用する場合は以下を参照すること。

小児（2 歳～12 歳未満）および体重が軽い若年青少年（12～14 歳で体重 50 kg 未満）

この条件に該当する若年青少年は，ボリコナゾールの薬物動態が成人よりも小児に近いため，小児と同様に投与すること。

推奨用量を以下に示す。

	静脈内投与	**経口投与**
負荷用量 （投与開始 24 時間）	9 mg/kg を 12 時間ごと	推奨されない
維持用量 （投与開始 24 時間以降）	8 mg/kg 1 日 2 回	9 mg/kg 1 日 2 回 （最大 350 mg 1 日 2 回）

注：2 歳～12 歳未満の小児免疫不全患者 112 例および 12 歳～17 歳未満の青少年免疫不全患者 26 例を対象としたポピュレーション薬物動態解析に基づく。

投与は静脈内投与から開始して，著しい臨床的改善がみられた場合にのみ経口投与を検討することが推奨される。8 mg/kg を静脈内投与したときのボリコナゾール曝露量は，9 mg/kg を経口投与したときの約 2 倍に相当することに留意すること。

上記の小児に対する経口投与の推奨事項は，ボリコナゾールを経口懸濁剤として投与した試験に基づいて決定されたものである。経口懸濁剤と錠剤との生物学的同等性は小児集団においては評価されていない。小児患者の胃腸通過時間は短いという仮定を考慮すると，小児患者における錠剤の吸収は成人患者と異なる可能性がある。したがって，2 歳～12 歳未満の小児には経口懸濁剤を投与することが推奨される。

その他すべての青少年（12～14 歳で体重 50 kg 以上，15～17 歳は体重を問わない）

成人と同様に投与すること。

投与量調整［小児（2 歳～12 歳未満）および体重が軽い若年青少年（12～14 歳で体重 50 kg 未満）］

効果不十分の場合，投与量を 1 mg/kg ずつ増量する（初回に最高経口用量の 350 mg を投与した場合は 50 mg ずつ増量）。患者の忍容性が不良の場合は，投与量を 1 mg/kg ずつ減量する（初回に最高経口用量の 350 mg を投与した場合は 50 mg ずつ減量）。

肝機能不全または腎機能不全を有する 2 歳～12 歳未満の小児患者への投与は検討されていない（4.8 項および 5.2 項参照）。

成人および小児における予防

移植当日に予防投与を開始することとし，投与期間は最長 100 日間とする。投与期間は，侵襲性真菌感染症の危険因子（好中球減少症または免疫抑制）の有無に応じて可能な限り短くすること。免疫抑制状態または移植片対宿主病が持続する場合に限り，移植後 180 日間を上限に投与期間を延長することができる（5.1 項参照）。

用量

予防のための推奨用量は各年齢集団の治療時と同じである。前出の推奨用量の表を参照すること。

予防期間

180 日間を超える期間にわたって投与したときのボリコナゾールの安全性および有効性は，臨床試験で十分に検討されていない。

180 日間（6 ヵ月）を超えるボリコナゾールによる予防については，ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価すること（4.4 項および 5.1 項参照）。

以下の指示は治療と予防の両方に適用される。

投与量調整

ボリコナゾールを予防の目的で使用する場合，効果不十分の患者またはボリコナゾールと関連のある有害事象が認められた患者に対する投与量調整は推奨されない。ボリコナゾールと関連のある有害事象が認められた場合は，本剤の投与中止とともに，別の抗真菌薬の使用を検討すること（4.4 項および 4.8 項参照）。

併用投与時の投与量調整

フェニトインと併用投与する場合は，ボリコナゾールの経口維持用量を 200 mg 1 日 2 回から 400 mg 1 日 2 回（体重が 40 kg 未満の患者では 100 mg 1 日 2 回から 200 mg 1 日 2 回）に増量する（4.4 項および 4.5 項参照）。

リファブチンとの併用投与は可能な限り避けること。しかし，併用投与がやむを得ず必要な場合は，ボリコナゾールの経口維持用量を 200 mg 1 日 2 回から 350 mg 1 日 2 回（体重が 40 kg 未満の患者では 100 mg 1 日 2 回から 200 mg 1 日 2 回）に増量する（4.4 項および 4.5 項参照）。

エファビレンツと併用投与する場合は，ボリコナゾールの維持用量を 400 mg を 12 時間ごとへ増量し，エファビレンツの投与量を 50%（すなわち 300 mg 1 日 1 回へ）減量する。併用投与を中止する場合は，エファビレンツの投与量を初回投与量に戻すこと（4.4 項および 4.5 項参照）。

高齢者

高齢患者に対して投与量を調整する必要はない（5.2 項参照）。

腎機能障害患者

ボリコナゾール経口投与時の薬物動態は腎機能障害の影響を受けない。したがって，軽度～重度の腎機能障害患者に対して経口投与量を調整する必要はない（5.2 項参照）。

ボリコナゾールはクリアランス 121 mL/min で透析される。4 時間の血液透析では，ボリコナゾールは投与量の調整が必要となるほど除去されない。

肝機能障害患者

軽度～中等度の肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A，B）にボリコナゾールを投与する場合は，標準的な負荷投与法を用い，維持用量を半量とすること（5.2 項参照）。

重度肝硬変患者（Child-Pugh 分類 C）を対象としたボリコナゾールの試験は実施されていない。

肝機能検査値が異常な患者［アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST），アラニントランスアミナーゼ（ALT），アルカリホスファターゼまたは総ビリルビン値が基準範囲上限の 5 倍を超える］におけるブイフェンドの安全性については，限られたデータしかない。

ボリコナゾールの投与に伴い，肝機能検査値の上昇および黄疸などの肝障害の臨床徴候が認められている。重度肝機能障害患者には，ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合にのみブイフェンドを投与すること。重度肝機能障害患者は，薬物毒性について慎重に観察すること（4.8 項参照）。

小児

ブイフェンドの 2 歳未満の小児における安全性および有効性は確立されていない。現在までに入手されているデータを 4.8 項および 5.1 項に示すが，用量については推奨できない。

<u>用法</u>

ブイフェンド経口懸濁剤は，食事の 1 時間以上前または 2 時間以上後に服用すること。

4.3. 禁忌

本剤の有効成分または 6.1 項に示す添加物に対する過敏症

CYP3A4 の基質であるテルフェナジン，アステミゾール，シサプリド，ピモジドおよびキニジンとの併用投与。これらの薬物の血漿中濃度が上昇し，QTc 延長やまれにトルサード ド ポアントが引き起こされるおそれがある（4.5 項参照）。

リファンピシン，カルバマゼピンおよびフェノバルビタールとの併用投与。これらの薬物により血漿中ボリコナゾール濃度が著しく低下することがある（4.5 項参照）。

標準用量のボリコナゾールと 400 mg 1 日 1 回以上の用量のエファビレンツとの併用投与。健康被験者で，この用量のエファビレンツにより血漿中ボリコナゾール濃度の著しい低下が認められている。また，ボリコナゾールにより血漿中エファビレンツ濃度の著しい上昇が認められている（4.5 項参照。低用量については 4.4 項参照）。

高用量リトナビル（400 mg 以上 1 日 2 回）との併用投与。健康被験者で，この用量のリトナビルにより血漿中ボリコナゾール濃度の著しい低下が認められている（4.5 項参照。低用量については 4.4 項参照）。

CYP3A4 の基質である麦角アルカロイド（エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン）との併用投与。麦角アルカロイドの血漿中濃度が上昇し，麦角中毒が引き起こされるおそれがある（4.5 項参照）。

シロリムスとの併用投与。ボリコナゾールにより血漿中シロリムス濃度が著しく上昇するおそれがある（4.5 項参照）。

セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）との併用投与（4.5 項参照）

4.4. 警告および使用上の注意

過敏症

他のアゾール系抗真菌薬に対して過敏症の既往がある患者にブイフェンドを処方する際には慎重を期すこと（4.8 項参照）。

心血管系

ボリコナゾールにより QTc 間隔が延長することが知られている。心毒性作用のある化学療法，心筋症，低カリウム血症および寄与因子となりうる併用薬使用の既往などの危険因子を有する患者にボリコナゾールを投与したときに，まれにトルサード ド ポアントが認められている。以下のような不整脈を誘発する可能性のある条件がある患者には，ボリコナゾールを慎重に投与すること。

- 先天性または後天性の QTc 延長
- 心筋症（特に心不全の現症がある場合）
- 洞性徐脈
- 既存の症候性不整脈

- QTc 間隔延長作用が認められている併用薬。低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症などの電解質異常については，ボリコナゾールの投与開始前・投与中に必要に応じてモニタリングおよび補正を行うこと（4.2 項参照）。健康被験者を対象とした試験で，通常の 1 日量の最高 4 倍のボリコナゾール単回投与が QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。この結果，臨床的に重大な閾値とされる 500 msec を超える QTc 間隔は認められなかった（5.1 項参照）。

肝障害

臨床試験において，ボリコナゾール投与時に重篤な肝障害がまれに認められている［臨床的肝炎，胆汁うっ滞および劇症肝不全（死亡例を含む）を含む］。肝障害は主に重篤な基礎疾患のある患者に発現した（主に血液学的悪性腫瘍）。肝炎および黄疸を含む一過性の肝障害は，他の危険因子がない患者に発現した。肝障害は通常は投与中止により回復する（4.8 項参照）。

肝機能の観察

ブイフェンドを投与中の患者は，肝障害について慎重に観察すること。臨床管理として，ブイフェンドの投与開始時と投与開始後 1 ヵ月間は週に 1 回以上，肝機能検査値（特に AST および ALT）を評価すること。投与期間は可能な限り短くする。しかし，ベネフィット・リスク評価に基づいて投与を継続する場合は（4.2 項参照），肝機能検査値に変化がなければ観察の頻度を月 1 回に減らしてもよい。

肝機能検査値が著しく上昇した場合は，患者に対するベネフィット・リスクを医学的に評価して投与の継続が妥当と判断されない限り，ブイフェンドの投与を中止すること。

小児と成人の両方で肝機能を観察すること。

視覚の副作用

霧視，視神経炎，視神経乳頭浮腫などの視覚の副作用が持続するという報告がある（4.8 項参照）。

腎障害

ブイフェンドの投与を受けた重症患者に急性腎不全が認められている。ボリコナゾールの投与を受ける患者は，腎毒性のある薬物の併用投与を受けたり，腎機能の低下を引き起こすおそれのある併存疾患を有したりする可能性が高い（4.8 項参照）。

腎機能の観察

腎機能異常の発現について患者を観察すること。これには臨床検査値の評価（特に血清クレアチニン）が含まれる。

膵機能の観察

ブイフェンドの投与中は，急性膵炎の危険因子（最近の化学療法，造血幹細胞移植など）を有する患者，特に小児を慎重に観察すること。このような状況下では，血清アミラーゼまたはリパーゼのモニタリングを検討する。

皮膚の副作用

ブイフェンド投与時に，スティーブンス・ジョンソン症候群などの剥脱性皮膚反応がまれに認められている。発疹が発現した場合は患者を注意深く観察し，病変が進行する場合はブイフェンドの投与を中止すること。

また，ブイフェンドの投与に伴い，光毒性および偽性ポルフィリン症が認められている。小児を含むすべての患者が，ブイフェンドの投与中は直射日光にあたらないようにし，衣服や紫外線防御指数（SPF）の高い日焼け止めで皮膚を保護することが推奨される。

長期投与

180 日間（6 ヵ月）を超える長期投与（治療か予防かを問わない）については，ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価し，医師はブイフェンドへの曝露を制限する必要性を考慮すること（4.2 項および 5.1 項参照）。ブイフェンドの長期投与に伴い以下の重度の有害事象が報告されている。

皮膚の扁平上皮癌が，光毒性反応の既往を有する患者などで報告されている。光毒性反応が起こった場合は，多くの分野から助言を求め，患者を皮膚科医に紹介すること。また，ブイフェンドの投与中止とともに，別の抗真菌薬の使用を検討すること。光毒性関連の病変部が確認された後もブイフェンドを継続する場合は，前癌病変の早期発見と管理のために，体系的な皮膚科検査を定期的に実施すること。前癌性の皮膚病変または扁平上皮癌が確認された場合はブイフェンドの投与を中止すること。

フッ化物およびアルカリホスファターゼの増加を伴う非感染性骨膜炎が，移植患者で報告されている。患者に骨痛があり，骨膜炎と一致する X 線所見が認められる場合は，多くの分野から助言を求めた上でブイフェンドの投与中止を検討すること。

小児集団

2 歳未満の小児における安全性および有効性は確立されていない（4.8 項および 5.1 項参照）。ボリコナゾールは 2 歳以上の小児患者の治療を適応とする。小児と成人の両方で肝機能を観察すること。吸収不良を有し，年齢に対して体重が極めて軽い 2～12 歳未満の小児患者では，経口投与時のバイオアベイラビリティが低い可能性がある。この場合は，ボリコナゾールの静脈内投与が推奨される。

小児集団は，他の患者集団よりも光毒性反応の発現率が高い。扁平上皮癌への進行が報告されていることから，小児集団に投与する場合は，光曝露に対する防護策を徹底すること。小児に光加齢による障害（黒子，雀卵斑など）が認められた場合は，投与中止後も日光への曝露を最小限にとどめ，皮膚科検査により経過観察することが推奨される。

予防

ボリコナゾールと関連のある有害事象（肝毒性，光毒性反応および扁平上皮癌を含む重度の皮膚反応，重度または遷延性の視覚障害および骨膜炎）が認められた場合，ボリコナゾールの投与中止とともに，別の抗真菌薬の使用を検討すること。

フェニトイン（CYP2C9 の基質および強力な CYP450 誘導物質）

フェニトインとボリコナゾールを併用投与するときは，フェニトイン濃度を慎重にモニタリングすること。ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとフェニトインの併用投与は避けること（4.5 項参照）。

エファビレンツ（CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質）

ボリコナゾールとエファビレンツの併用投与時は，ボリコナゾールの投与量を 400 mg を 12 時間ごとへ増量し，エファビレンツの投与量を 300 mg を 24 時間ごとへ減量する（4.2，4.3 および 4.5 項参照）。

リファブチン（強力な CYP450 誘導物質）

リファブチンとボリコナゾールを併用投与するときは，全血算およびリファブチンの副作用（ぶどう膜炎など）について慎重に観察すること。ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとリファブチンの併用投与は避けること（4.5 項参照）。

リトナビル（強力な CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質）

ベネフィット・リスク評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断されない限り，ボリコナゾールと低用量リトナビル（100 mg 1 日 2 回）の併用投与は避けること（4.3 項および 4.5 項参照）。

エベロリムス（CYP3A4 の基質，P-gp の基質）

ボリコナゾールによりエベロリムスの濃度が著しく上昇することが予測されるため，ボリコナゾールとエベロリムスの併用投与は推奨されない。現時点では十分なデータが得られていないため，この併用投与について推奨できる事項はない（4.5 項参照）。

メサドン（CYP3A4 の基質）

ボリコナゾールとの併用投与後にメサドンの濃度が上昇したため，ボリコナゾールとの併用投与時は，QTc 延長を含むメサドンと関連のある副作用および毒性について頻繁に観察することが推奨される。メサドンの減量が必要となることがある（4.5 項参照）。

短時間作用型オピオイド（CYP3A4 の基質）

ボリコナゾールとの併用投与時は，alfentanil，フェンタニルならびに alfentanil と構造が類似しており CYP3A4 により代謝されるその他の短時間作用型オピオイド（sufentanil など）の減量を検討すること（4.5 項参照）。ボリコナゾールとの併用投与時には alfentanil の半減期が 4 倍に延長し，独立した公表試験ではボリコナゾールとフェンタニルの併用によりフェンタニルの AUC_{inf} の平均値が上昇したことから，オピオイドと関連のある副作用について頻繁な観察が必要となることがある（呼吸観察期間の延長を含む）。

長時間作用型オピオイド（CYP3A4 の基質）

ボリコナゾールとの併用投与時は，オキシコドンおよび CYP3A4 により代謝されるその他の長時間作用型オピオイド（hydrocodone など）の減量を検討すること。オピオイドと関連のある副作用について頻繁な観察が必要となることがある（4.5 項参照）。

フルコナゾール（CYP2C9，CYP2C19 および CYP3A4 阻害薬）

経口ボリコナゾールと経口フルコナゾールの併用投与により，健康被験者においてボリコナゾールの C_{max} および AUC_{τ} が著しく上昇した。ボリコナゾールおよびフルコナゾールの投与量および（または）投与頻度をどの程度減らせばこの作用を防げるかはわかっていない。フルコナゾールの後に続けてボリコナゾールを使用する場合は，ボリコナゾールと関連のある副作用について観察することが推奨される（4.5 項参照）。

ブイフェンド経口懸濁剤は精製白糖を含有するため，まれな遺伝疾患であるフルクトース不耐症，スクラーゼ・イソマルターゼ欠損症またはグルコース・ガラクトース吸収不全症の患者に投与してはならない。

4.5. 相互作用

ボリコナゾールはチトクローム P450 アイソザイム CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 によって代謝されるとともに，これらのアイソザイムの活性を阻害する。これらのアイソザイムの阻害薬または誘導物質はボリコナゾールの血漿中濃度をそれぞれ上昇または低下させる可能性があり，ボリコナゾールはこれらの CYP450 アイソザイムによって代謝される他の薬物の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。

特に記載しない限り，薬物相互作用試験は，健康成人男性被験者を対象にボリコナゾール 200 mg 1 日 2 回経口反復投与した後の定常状態において実施した。これらの結果は，他の集団および投与経路にも該当する。

QTc 間隔延長作用が認められている併用薬を服用している患者には，ボリコナゾールを慎重に投与すること。また，CYP3A4 により代謝される薬物（抗ヒスタミン薬，キニジン，シサプリド，ピモジド）の血漿中濃度がボリコナゾールにより上昇するおそれがあるため，これらの薬物の併用投与は禁忌である（次の表および 4.3 項参照）。

相互作用の表

ボリコナゾールと他の薬物との相互作用を以下の表に示す（1 日 1 回を「QD」，1 日 2 回を「BID」，1 日 3 回を「TID」，未測定を「ND」と表記）。各薬物動態パラメータの矢印の向きは，幾何平均値の比の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲内である（↔），下回る（↓）または上回る（↑）ことを示す。アスタリスク（*）は双方向の相互作用を示す。AUC_{τ} は投与間隔における濃度 - 時間曲線下面積，AUC_t はゼロ時間から最終定量可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積，AUC_{inf} はゼロ時間から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積を示す。

表中では，相互作用を禁忌，投与量の調整と慎重な臨床的および（または）生物学的観察が必要なもの，重大な薬物動態学的相互作用はないが当該治療領域で臨床的に重要なものの順に示す。

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
アステミゾール，シサプリド，ピモジド，キニジンおよびテルフェナジン *［CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，これらの薬物の血漿中濃度上昇により，QTc 延長が引き起こされたり，まれにトルサード ド ポアントが発現したりすることがある。	**禁忌**（4.3 項参照）

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
カルバマゼピンおよび長時間作用型バルビツール酸誘導体（フェノバルビタール，メホバルビタールなど） *［強力な CYP450 誘導物質］*	試験は実施されていないが，カルバマゼピンおよび長時間作用型バルビツール酸誘導体により血漿中ボリコナゾール濃度が著しく低下するおそれがある。	**禁忌**（4.3 項参照）
エファビレンツ（非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬） *［CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質］*		
エファビレンツ 400 mg QD，ボリコナゾール 200 mg BID と併用*	エファビレンツ C_{max} ↑ 38% エファビレンツ AUC_{τ} ↑ 44% ボリコナゾール C_{max} ↓ 61% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 77%	標準用量のボリコナゾールと 400 mg QD 以上の用量のエファビレンツの併用投与は**禁忌**である（4.3 項参照）。
エファビレンツ 300 mg QD，ボリコナゾール 400 mg BID と併用*	エファビレンツ 600 mg QD と比較して， エファビレンツ C_{max} ↔ エファビレンツ AUC_{τ} ↑ 17% ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↑ 23% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 7%	ボリコナゾールをエファビレンツと併用投与するときは，ボリコナゾールの維持用量を 400 mg BID に増量し，エファビレンツを 300 mg QD に減量する。ボリコナゾールの投与を中止するときは，エファビレンツの投与量を初回投与量に戻す（4.2 項および 4.4 項参照）。
麦角アルカロイド（エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミンなど） *［CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールにより麦角アルカロイドの血漿中濃度が上昇し，麦角中毒が引き起こされるおそれがある。	**禁忌**（4.3 項参照）

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
リファブチン *［強力な CYP450 誘導物質］*		
300 mg QD	ボリコナゾール C_{max} ↓ 69% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 78%	ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとリファブチンの併用投与は避けること。
300 mg QD（ボリコナゾール 350 mg BID と併用）*	ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↓ 4% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 32%	ボリコナゾールの維持用量は，静脈内投与では 5 mg/kg BID に，経口投与では 200 mg から 350 mg BID に（体重 40 kg 未満の患者は 100 mg から 200 mg BID に）増量してよい（4.2 項参照）。
300 mg QD（ボリコナゾール 400 mg BID と併用）*	リファブチン C_{max} ↑ 195% リファブチン AUC_{τ} ↑ 331% ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↑ 104% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 87%	リファブチンとボリコナゾールを併用投与するときは，全血算およびリファブチンの副作用（ぶどう膜炎など）について慎重に観察すること。
リファンピシン（600 mg QD） *［強力な CYP450 誘導物質］*	ボリコナゾール C_{max} ↓ 93% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 96%	**禁忌**（4.3 項参照）
リトナビル（プロテアーゼ阻害薬） *［強力な CYP450 誘導物質，CYP3A4 阻害薬および基質］*		
高用量（400 mg BID）	リトナビル C_{max} および AUC_{τ} ↔ ボリコナゾール C_{max} ↓ 66% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 82%	ボリコナゾールと高用量リトナビル（400 mg 以上 BID）の併用投与は**禁忌**である（4.3 項参照）。
低用量（100 mg BID）*	リトナビル C_{max} ↓ 25% リトナビル AUC_{τ} ↓13% ボリコナゾール C_{max} ↓ 24% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 39%	患者のベネフィット・リスク評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断されない限り，ボリコナゾールと低用量リトナビル（100 mg BID）の併用投与は避けること。
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート） *［CYP450 誘導物質，P-gp 誘導物質］*		
300 mg TID（ボリコナゾール 400 mg 単回投与と併用）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 ボリコナゾール AUC_{inf} ↓ 59%	**禁忌**（4.3 項参照）

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
エベロリムス *［CYP3A4 の基質，P-gp の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールにより血漿中エベロリムス濃度が著しく上昇するおそれがある。	ボリコナゾールによりエベロリムスの濃度が著しく上昇すると予想されるため，ボリコナゾールとエベロリムスの併用投与は推奨されない（4.4 項参照）。
フルコナゾール（200 mg QD） *［CYP2C9，CYP2C19 および CYP3A4 阻害薬］*	ボリコナゾール C_{max} ↑ 57% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 79% フルコナゾール C_{max} ND フルコナゾール AUC_{τ} ND	ボリコナゾールおよびフルコナゾールの投与量および（または）投与頻度をどの程度減らせばこの作用を防げるかはわかっていない。フルコナゾールの後に続けてボリコナゾールを使用する場合は，ボリコナゾールと関連のある副作用について観察することが推奨される。
フェニトイン *［CYP2C9 の基質および強力な CYP450 誘導物質］*		ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合を除き，ボリコナゾールとフェニトインの併用投与は避けること。血漿中フェニトイン濃度の慎重なモニタリングが推奨される。
300 mg QD	ボリコナゾール C_{max} ↓ 49% ボリコナゾール AUC_{τ} ↓ 69%	
300 mg QD（ボリコナゾール 400 mg BID と併用）*	フェニトイン C_{max} ↑ 67% フェニトイン AUC_{τ} ↑ 81% ボリコナゾール 200 mg BID と比較して， ボリコナゾール C_{max} ↑ 34% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 39%	フェニトインをボリコナゾールと併用投与するときは，ボリコナゾールの維持用量を静脈内投与では 5 mg/kg BID に，経口投与では 200 mg から 400 mg BID に（体重 40 kg 未満の患者は 100 mg から 200 mg BID に）増量する（4.2 項参照）。
抗凝固薬		
ワルファリン（30 mg 単回投与，ボリコナゾール 300 mg BID と併用） *［CYP2C9 の基質］*	最大約 2 倍のプロトロンビン時間延長	プロトロンビン時間またはその他の適切な抗凝固検査の結果を慎重にモニタリングすることが推奨される。必要に応じて抗凝固薬の投与量を調整すること。
その他の経口クマリン系抗凝固薬（phenprocoumon，acenocoumarol など） *［CYP2C9 および CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールによりクマリン系抗凝固薬の血漿中濃度が上昇し，プロトロンビン時間が延長するおそれがある。	

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
ベンゾジアゼピン系薬剤（ミダゾラム，トリアゾラム，アルプラゾラムなど） *［CYP3A4 の基質］*	臨床試験は実施されていないが，CYP3A4 により代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤の血漿中濃度がボリコナゾールにより上昇し，鎮静作用が延長するおそれがある。	ベンゾジアゼピン系薬剤の減量を検討すること。
免疫抑制薬 *［CYP3A4 の基質］*		
シロリムス（2 mg 単回投与）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 シロリムス C_{max} ↑ 6.6 倍 シロリムス AUC_{inf} ↑ 11 倍	ボリコナゾールとシロリムスの併用投与は**禁忌**である（4.3 項参照）。
シクロスポリン（シクロスポリンの長期投与を受けている安定した腎移植患者）	シクロスポリン C_{max} ↑ 13% シクロスポリン AUC_{τ} ↑ 70%	シクロスポリンを投与中の患者に対してボリコナゾールの投与を開始する場合は，シクロスポリンを半量に減量し，シクロスポリン濃度を慎重にモニタリングすることが推奨される。シクロスポリン濃度の上昇に伴い，腎障害が発現している。ボリコナゾールの投与を中止するときは，シクロスポリン濃度を慎重にモニタリングし，必要に応じて投与量を増量すること。
タクロリムス（0.1 mg/kg 単回投与）	タクロリムス C_{max} ↑ 117% タクロリムス AUC_{t} ↑ 221%	タクロリムスを投与中の患者に対してボリコナゾールの投与を開始する場合は，タクロリムスを開始用量の 3 分の 1 に減量し，タクロリムス濃度を慎重にモニタリングすることが推奨される。タクロリムス濃度の上昇に伴い，腎障害が発現している。ボリコナゾールの投与を中止するときは，タクロリムス濃度を慎重にモニタリングし，必要に応じて投与量を増量すること。
長時間作用型オピオイド *［CYP3A4 の基質］*		オキシコドンおよび CYP3A4 により代謝されるその他の長時間作用型オピオイド（hydrocodone など）の減量を検討すること。オピオイドと関連のある副作用について頻繁な観察が必要となることがある。
オキシコドン（10 mg 単回投与）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 オキシコドン C_{max} ↑ 1.7 倍 オキシコドン AUC_{inf} ↑ 3.6 倍	

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
メサドン（32～100 mg QD） *［CYP3A4 の基質］*	R-メサドン（活性）C_{max}↑31% R-メサドン（活性）AUC_{τ}↑47% S-メサドン C_{max}↑65% S-メサドン AUC_{τ}↑103%	QTc 延長を含むメサドンと関連のある副作用および毒性について頻繁に観察することが推奨される。メサドンの減量が必要となることがある。
非ステロイド抗炎症薬（NSAID） *［CYP2C9 の基質］*		
イブプロフェン（400 mg 単回投与）	S-イブプロフェン C_{max}↑20% S-イブプロフェン AUC_{inf}↑100%	NSAID と関連のある副作用および毒性について頻繁に観察することが推奨される。NSAID の減量が必要となることがある。
ジクロフェナク（50 mg 単回投与）	ジクロフェナク C_{max}↑114% ジクロフェナク AUC_{inf}↑78%	
オメプラゾール（40 mg QD）* *［CYP2C19 阻害薬，CYP2C19 および CYP3A4 の基質］*	オメプラゾール C_{max}↑116% オメプラゾール AUC_{τ}↑280% ボリコナゾール C_{max}↑15% ボリコナゾール AUC_{τ}↑41% CYP2C19 の基質であるその他のプロトンポンプ阻害薬も，ボリコナゾールにより阻害され，その薬物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールの投与量調整は推奨されない。 40 mg 以上の用量でオメプラゾールを投与中の患者に対してボリコナゾールの投与を開始する場合は，オメプラゾールを半量に減量することが推奨される。
経口避妊薬* *［CYP3A4 の基質，CYP2C19 阻害薬］* ノルエチステロン/エチニルエストラジオール（1 mg/0.035 mg QD）	エチニルエストラジオール C_{max}↑36% エチニルエストラジオール AUC_{τ}↑61% ノルエチステロン C_{max}↑15% ノルエチステロン AUC_{τ}↑53% ボリコナゾール C_{max}↑14% ボリコナゾール AUC_{τ}↑46%	ボリコナゾールの副作用に加えて経口避妊薬と関連のある副作用について観察することが推奨される。
短時間作用型オピオイド *［CYP3A4 の基質］*		Alfentanil，フェンタニルならびに alfentanil と構造が類似しており CYP3A4 により代謝されるその他の短時間作用型オピオイド（sufentanil など）の減量を検討すること。呼吸抑制およびオピオイドと関連のあるその他の副作用について，長期間にわたって頻繁に観察することが推奨される。
Alfentanil（20 μg/kg 単回投与，ナロキソンと併用）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 Alfentanil AUC_{inf}↑6 倍	
フェンタニル（5 μg/kg 単回投与）	独立した公表試験では以下のデータが得られている。 フェンタニル AUC_{inf}　↑1.34 倍	
スタチン（ロバスタチンなど） *［CYP3A4 の基質］*	臨床試験は実施されていないが，CYP3A4 により代謝されるスタチンの血漿中濃度がボリコナゾールにより上昇し，横紋筋融解症が発現するおそれがある。	スタチンの減量を検討すること。

薬物 ***［相互作用の機序］***	**相互作用** **変化量の幾何平均値（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
スルホニル尿素薬（トルブタミド，グリピジド，glyburide など） *［CYP2C9 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールによりスルホニル尿素薬の血漿中濃度が上昇し，低血糖症が発現するおそれがある。	血糖値の慎重なモニタリングが推奨される。スルホニル尿素薬の減量を検討すること。
ビンカアルカロイド（ビンクリスチン，ビンブラスチンなど） *［CYP3A4 の基質］*	試験は実施されていないが，ボリコナゾールによりビンカアルカロイドの血漿中濃度が上昇し，神経障害が発現するおそれがある。	ビンカアルカロイドの減量を検討すること。
その他の HIV プロテアーゼ阻害薬（サキナビル，アンプレナビル，ネルフィナビルなど）* *［CYP3A4 の基質および阻害薬］*	臨床試験は実施されていない。In vitro 試験から，ボリコナゾールは HIV プロテアーゼ阻害薬の代謝を阻害し，ボリコナゾールの代謝も HIV プロテアーゼ阻害薬に阻害される可能性が示されている。	薬物毒性の発現および（または）効果不十分についての慎重な観察ならびに投与量調整が必要となることがある。
その他の非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI）（デラビルジン，ネビラピンなど）* *［CYP3A4 の基質，阻害薬または CYP450 誘導物質］*	臨床試験は実施されていない。In vitro 試験から，ボリコナゾールの代謝は NNRTI に阻害され，ボリコナゾールは NNRTI の代謝を阻害する可能性が示されている。 エファビレンツのボリコナゾールに対する影響の所見から，ボリコナゾールの代謝が NNRTI により誘導される可能性が示唆される。	薬物毒性の発現および（または）効果不十分についての慎重な観察ならびに投与量調整が必要となることがある。
シメチジン（400 mg BID） *［非特異的 CYP450 阻害薬であり，胃の pH を上昇させる］*	ボリコナゾール C_{max} ↑ 18% ボリコナゾール AUC_{τ} ↑ 23%	投与量調整不要
ジゴキシン（0.25 mg QD） *［P-gp の基質］*	ジゴキシン C_{max} ↔ ジゴキシン AUC_{τ} ↔	投与量調整不要
インジナビル（800 mg TID） *［CYP3A4 阻害薬および基質］*	インジナビル C_{max} ↔ インジナビル AUC_{τ} ↔ ボリコナゾール C_{max} ↔ ボリコナゾール AUC_{τ} ↔	投与量調整不要
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン（1 g BID） *［CYP3A4 阻害薬］* アジスロマイシン（500 mg QD）	 ボリコナゾール C_{max} および AUC_{τ} ↔ ボリコナゾール C_{max} および AUC_{τ} ↔ ボリコナゾールがエリスロマイシンおよびアジスロマイシンに及ぼす影響は不明である。	投与量調整不要
ミコフェノール酸（1 g 単回投与） *［UDP-グルクロン酸転移酵素の基質］*	ミコフェノール酸 C_{max} ↔ ミコフェノール酸 AUC_{t} ↔	投与量調整不要

薬物 *［相互作用の機序］*	相互作用 変化量の幾何平均値（%）	併用投与に関する推奨事項
プレドニゾロン（60 mg 単回投与） *［CYP3A4 の基質］*	プレドニゾロン C_{max} ↑ 11% プレドニゾロン AUC_{inf} ↑ 34%	投与量調整不要
ラニチジン（150 mg BID） *［胃の pH を上昇させる］*	ボリコナゾール C_{max} および AUC_{τ} ↔	投与量調整不要

4.6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦

妊婦へのブイフェンド投与に関する十分な情報は得られていない。

動物試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。ヒトに対する潜在的なリスクは明らかになっていない。

妊娠中は，母親に対するベネフィットが胎児に対するリスクを明らかに上回ると判断される場合にのみ，ブイフェンドを使用すること。

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は，ブイフェンドの服用中は必ず効果的な避妊法を用いること。

授乳婦

ボリコナゾールが母乳中に排泄されるかどうかは評価されていない。ブイフェンドの服用を開始する際には授乳を中止すること。

受胎能

動物試験では，雌雄ラットに受胎能障害は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7. 自動車の運転および機械操作に対する影響

ブイフェンドは自動車の運転および機械操作の能力に中等度の影響を及ぼす。ブイフェンドは一過性かつ可逆性の視力の変化（霧視，視覚の変化/増強，羞明など）を引き起こすおそれがある。これらの症状が現れた場合，患者は自動車の運転，機械操作などの危険を伴う作業を避けること。

4.8. 副作用

安全性プロファイルの要約

ボリコナゾールの安全性プロファイルは，2000 例以上（治療試験の被験者 1655 例および予防試験の被験者 279 例）の統合安全性データベースに基づく。この集団は不均質な集団であり，血液学的悪性腫瘍患者，食道カンジダ症および難治性真菌感染症を発症した HIV 感染患者，カンジダ血症またはアスペルギルス症を発症した非好中球減少患者，ならびに健康被験者が含まれる。705 例はボリコナゾールの投与を 12 週間以上受け，そのうち 164 例は 6 ヵ月間以上ボリコナゾールの投与を受けた。

主な副作用は，視覚障害，発熱，発疹，嘔吐，悪心，下痢，頭痛，末梢性浮腫，肝機能検査異常，呼吸窮迫および腹痛であった。

副作用の重症度は，全体的に軽度～中等度であった。安全性データを年齢，人種および性別ごとに解析したが，臨床的に意味のある差は認められなかった。

副作用の一覧表

大部分の試験が非盲検試験であったため，以下の表には因果関係を問わない副作用を器官別分類および発現率ごとに示す。

発現率は，very common（10%以上），common（1%以上 10%未満），uncommon（0.1%以上 1%未満），rare（0.01%以上 0.1%未満），very rare（0.01%未満），not known（入手可能なデータから推測不能）と分類する。

発現率の各分類内では，重篤性の高い順に副作用を記載する。

ボリコナゾールを投与された被験者に認められた副作用は以下のとおりである。

器官別大分類	副作用
感染症および寄生虫症	
Common	胃腸炎，副鼻腔炎，歯肉炎
Uncommon	偽膜性大腸炎，リンパ管炎，腹膜炎
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
Not known	扁平上皮癌*
血液およびリンパ系障害	
Common	無顆粒球症，汎血球減少症，血小板減少症，貧血
Uncommon	播種性血管内凝固，骨髄機能不全，白血球減少症，リンパ節症，好酸球増加症
免疫系障害	
Common	過敏症
Uncommon	アナフィラキシー様反応
内分泌障害	
Uncommon	副腎機能不全，甲状腺機能低下症
Rare	甲状腺機能亢進症
代謝および栄養障害	
Very common	末梢性浮腫
Common	低血糖症，低カリウム血症，低ナトリウム血症
精神障害	
Common	うつ病，幻覚，不安，不眠症，激越，錯乱状態
神経系障害	
Very common	頭痛
Common	痙攣，振戦，錯感覚，筋緊張亢進，傾眠，失神，浮動性めまい
Uncommon	脳浮腫，脳症，錐体外路障害，末梢性ニューロパチー，運動失調，感覚鈍麻，味覚異常，眼振
Rare	肝性脳症，ギラン・バレー症候群
眼障害	
Very common	視力障害［霧視（4.4 項参照），色視症および羞明を含む］
Common	網膜出血
Uncommon	眼球回転発作，視神経障害［視神経炎（4.4 項参照）を含む］，視神経乳頭浮腫（4.4 項参照），強膜炎，眼瞼炎，複視

器官別大分類	副作用
Rare	視神経萎縮，角膜混濁
耳および迷路障害	
Uncommon	聴力低下，回転性めまい，耳鳴
心臓障害	
Common	上室性不整脈，頻脈，徐脈
Uncommon	心室細動，心室性期外収縮，上室性頻脈，心室性頻脈
Rare	トルサード ド ポアント，完全房室ブロック，脚ブロック，結節性調律
血管障害	
Common	低血圧，静脈炎
Uncommon	血栓性静脈炎
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
Very common	呼吸窮迫
Common	急性呼吸窮迫症候群，肺水腫
胃腸障害	
Very common	腹痛，悪心，嘔吐，下痢
Common	消化不良，便秘，口唇炎
Uncommon	膵炎，十二指腸炎，舌炎，舌腫脹
肝胆道系障害	
Very common	肝機能検査異常（AST，ALT，アルカリホスファターゼ，GGT，LDH，ビリルビンを含む）
Common	黄疸，胆汁うっ滞性黄疸，肝炎
Uncommon	肝不全，肝腫大，胆嚢炎，胆石症
皮膚および皮下組織障害	
Very common	発疹
Common	剥脱性皮膚炎，斑状丘疹状皮疹，そう痒症，脱毛症，紅斑
Uncommon	中毒性表皮壊死融解症，スティーブンス・ジョンソン症候群，多形紅斑，血管浮腫，乾癬，蕁麻疹，アレルギー性皮膚炎，光毒性，斑状皮疹，丘疹性皮疹，紫斑，湿疹
Rare	偽性ポルフィリン症，固定薬疹
Not known	皮膚エリテマトーデス*
筋骨格系および結合組織障害	
Common	背部痛
Uncommon	関節炎
Not known	骨膜炎*
腎および尿路障害	
Common	急性腎不全，血尿
Uncommon	腎尿細管壊死，蛋白尿，腎炎
一般・全身障害および投与部位の状態	
Very common	発熱
Common	胸痛，顔面浮腫，無力症，インフルエンザ様疾患，悪寒
Uncommon	注射部位反応
臨床検査	
Common	血中クレアチニン増加
Uncommon	心電図 QTc 延長，血中尿素増加，血中コレステロール増加

*市販後に特定された副作用

副作用の説明

味覚変化

経口懸濁剤を用いた生物学的同等性試験 3 試験の併合データによると，治験薬と関連のある味覚倒錯が 12 例（14%）に発現した。

視覚障害

臨床試験では，ボリコナゾールの投与に伴い視力障害が高頻度に発現している。治療試験では，ボリコナゾールと関連のある視覚障害が非常に多く認められた。これらの短期投与および長期投与試験において，約 21%の被験者に視知覚の変化/過剰反応，霧視，色覚変化または羞明が発現した。これらの視覚障害は一過性かつ完全に可逆性であり，大部分が 60 分以内に自然に消失し，臨床的に重大な長期的作用は視覚に認められなかった。ボリコナゾールの反復投与により作用が減弱することが示されている。視覚障害は全体的に軽度で，投与中止に至ることはまれであり，長期的な後遺症を伴うことはなかった。視覚障害は高い血漿中濃度および（または）投与量に起因する可能性がある。

視覚障害の作用機序は不明であるが，作用部位は網膜内である可能性が高い。健康被験者を対象にボリコナゾールが網膜機能に及ぼす影響を評価した試験において，ボリコナゾールは網膜電図（ERG）波形の振幅低下を引き起こした。ERG は網膜における電流を測定するものである。29 日間の投与期間中は ERG の変化に進行はみられず，ボリコナゾール投与の終了後に完全に回復した。

市販後調査では，遷延性の眼の有害事象が報告されている（4.4 項参照）。

皮膚反応

臨床試験でボリコナゾールを投与された患者には皮膚反応が多く認められたが，これらの患者は重篤な基礎疾患を有し，複数の併用薬を投与されていた。大部分の発疹は軽度～中等度であった。ブイフェンド投与中にスティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，多形性紅斑などの重篤な皮膚反応がまれに発現した。

患者に発疹が発現した場合は，患者を注意深く観察し，病変に進行がみられるときにはブイフェンドの投与を中止すること。特に長期投与時に，光線過敏性反応が認められている（4.4 項参照）。

ブイフェンドの長期投与を受けた患者で皮膚の扁平上皮癌が報告されている。その発現の機序は明らかになっていない（4.4 項参照）。

肝機能検査

ボリコナゾールの臨床試験における臨床上問題となるトランスアミナーゼ異常の全体的な発現率は，ボリコナゾール投与患者で 13.5%（258/1918 例）であった。肝機能検査値異常は，高い血漿中濃度および（または）投与量に起因する可能性がある。大部分の肝機能検査値異常は，投与量の調整を行うことなく投与中に消失したか，投与量の調整（投与中止を含む）後に消失した。

他の重篤な基礎疾患を有する患者で，ボリコナゾールの投与に伴い重篤な肝障害がまれに報告されている。これには黄疸ならびに死亡に至った肝炎および肝不全のまれな症例が含まれる（4.4 項参照）。

予防

過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されたことのない，成人および青少年の同種造血幹細胞移植患者を対象に，ボリコナゾールとイトラコナゾールによる 1 次予防を比較する非盲検，多施設共同試験を実施した。その結果，有害事象による投与中止率は，ボリコナゾール群で 39.3%，イトラコナゾール群で 39.6%であった。また，治験薬投与後に発現した肝臓の有害事象により投与を中止した被験者は，ボリコナゾール群で 50 例（21.4%），イトラコナゾール群で 18 例（7.1%）であった。

小児集団

薬物動態試験（127 例）およびコンパッショネート・ユース・プログラム（158 例）でボリコナゾールの投与を受けた 2 歳～12 歳未満の小児患者 285 例を対象として，ボリコナゾールの安全性を評価した。この 285 例の副作用プロファイルは成人と類似していた。市販後データから，小児集団では成人に比べて皮膚反応（特に紅斑）の発現率が高い可能性が示唆された。コンパッショネート・ユース・プログラムでボリコナゾールの投与を受けた 2 歳未満の 22 例では，光線過敏性反応（1 例），不整脈（1 例），膵炎（1 例），血中ビリルビン増加（1 例），肝酵素上昇（1 例），発疹（1 例）および視神経乳頭浮腫（1 例）が副作用（ボリコナゾールとの因果関係が否定できなかった事象）として報告された。また，市販後に小児患者で膵炎が報告されている。

副作用の疑いの報告

医薬品の製造販売承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。それにより，医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングできる。医療従事者は付録 V に掲載する各国の報告システムにより副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9. 過量投与

臨床試験では，偶発的な過量投与が 3 例あった。いずれの例も小児患者であり，ボリコナゾールの推奨静脈内投与量の最高 5 倍が投与された。羞明の副作用 1 件（持続時間 10 分）が報告された。

ボリコナゾールに対する解毒剤は知られていない。

ボリコナゾールはクリアランス 121 mL/min で透析される。過量投与の場合，血液透析が体内からのボリコナゾールの除去に役立つことがある。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬効分類：全身用抗真菌薬，トリアゾール誘導体，ATC コード：J02AC03

作用機序

ボリコナゾールはトリアゾール系抗真菌薬である。その主な作用機序は，真菌のエルゴステロール生合成の重要段階である，真菌チトクローム P450 依存性 14α-ラノステロール脱メチル化の阻害である。14α-メチルステロールの蓄積によって，真菌細胞膜のエルゴステロールが欠如する。これがボリコナゾールの抗真菌作用に関与している可能性がある。ボリコナゾールは，種々の哺乳類チトクローム P450 酵素系より真菌チトクローム P450 酵素に対して選択性が高いことが認められている。

薬物動態 - 薬力学の相関

治療試験 10 試験全体の各患者の平均および最高血漿中ボリコナゾール濃度の中央値は，それぞれ 2425 ng/mL（四分位範囲 1193～4380 ng/mL）および 3742 ng/mL（四分位範囲 2027～6302 ng/mL）であった。治療試験では，血漿中ボリコナゾール濃度の平均値，最高値および最低値と有効性との間に正の相関を検出することはできなかった。また，予防試験ではこの相関を検討していない。

臨床試験データの薬物動態 - 薬力学解析では，血漿中ボリコナゾール濃度と肝機能検査値異常および視覚障害の発現率との間に正の相関が認められた。予防試験では投与量調整は検討していない。

臨床における有効性および安全性

In vitro では，ボリコナゾールは広範囲にわたる抗真菌作用を示し，カンジダ属（フルコナゾール耐性 *C. krusei* ならびに *C. glabrata* および *C. albicans* の耐性株を含む）に対する強力な抗真菌作用および評価したすべてのアスペルギルス属に対する殺真菌作用が認められた。さらに，ボリコナゾールは in vitro において，既存の抗真菌薬に対する感受性が低いスケドスポリウム属，フサリウム属などを含む新たな病原性真菌に対して殺真菌作用を示す。

アスペルギルス属（*A. flavus*，*A. fumigatus*，*A. terreus*，*A. niger* および *A. nidulans* を含む），カンジダ属（*C. albicans*，*C. glabrata*，*C. krusei*，*C. parapsilosis* および *C. tropicalis*，ならびに少数の *C. dubliniensis*，*C. inconspicua* および *C. guilliermondii* を含む），スケドスポリウム属（*S. apiospermum* および *S. prolificans* を含む）およびフサリウム属において，臨床効果（有効または著効）が認められている。

その他の治療した真菌感染症（大部分が有効または著効）には，アルテルナリア属，*Blastomyces dermatitidis*，*Blastoschizomyces capitatus*，クラドスポリウム属，*Coccidioides immitis*，*Conidiobolus coronatus*，*Cryptococcus neoformans*，*Exserohilum rostratum*，*Exophiala spinifera*，*Fonsecaea pedrosoi*，*Madurella mycetomatis*，*Paecilomyces lilacinus*，アオカビ属，（*P. marneffei* を含む），*Phialophora richardsiae*，*Scopulariopsis brevicaulis* およびトリコスポロン属（*T. beigelii* 感染症を含む）の孤立した症例があった。

臨床分離株に対する in vitro 活性は，アクレモニウム属，アルテルナリア属，ビポラリス属，クラドフィアロフォラ属および *Histoplasma capsulatum* について認められ，ほとんどの分離株では 0.05～2 μg/mL のボリコナゾール濃度で発育が阻止された。

クルブラリア属およびスポロトリックス属の病原菌に対しても in vitro 活性は認められているが，その臨床的意義は不明である。

ブレイクポイント

治療に先立って，真菌培養およびその他の関連臨床検査（血清検査，病理組織学的検査）用の検体を採取し，原因菌を分離･同定すること。治療は培養およびその他の臨床検査の結果が判明する前に開始してもよい。しかし，結果が判明したら，抗真菌療法を適宜調整すること。

ヒトの感染症に最も頻繁に関与している種には *C. albicans*，*C. parapsilosis*，*C. tropicalis*，*C. glabrata* および *C. krusei* があり，ボリコナゾールの最小発育阻止濃度（MIC）はこれらすべての菌種で通常 1 mg/L 未満である。

しかし，カンジダ属に対するボリコナゾールの in vitro 活性は一様ではない。特に *C. glabrata* は，フルコナゾール感受性分離株に比べてフルコナゾール耐性分離株に対するボリコナゾールの MIC が比例的に高い。したがって，菌種レベルでカンジダ属を同定するために，あらゆる努力をすること。抗真菌薬感受性試験が可能な場合は，欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会（EUCAST）が確立したブレイクポイント基準により MIC の結果を解釈することができる。

EUCAST ブレイクポイント

	MIC ブレイクポイント（mg/L）	
カンジダ属	**≤S（感性）**	**>R（耐性）**
Candida albicans[1]	0.125	0.125
Candida tropicalis[1]	0.125	0.125
Candida parapsilosis[1]	0.125	0.125
Candida glabrata[2]	エビデンス不十分	
Candida krusei[3]	エビデンス不十分	
その他のカンジダ属[4]	エビデンス不十分	

1. MIC が感性（S）ブレイクポイントを上回る株はまれであるか，現在までに報告されていない。そのような分離株の同定または抗菌薬感受性試験は反復して実施し，結果が確認された場合はその分離株を参照研究所に送付すること。
2. 臨床試験で，*C glabrata* 感染症患者に対するボリコナゾールの効果は，*C. albicans*，*C. parapsilosis* および *C. tropicalis* に比べて 21%低かった。しかし，この効果の低下は MIC 上昇と相関していなかった。
3. 臨床試験で，*C. krusei* 感染症に対するボリコナゾールの効果は，*C. albicans*，*C. parapsilosis* および *C. tropicalis* と同様であった。しかし，EUCAST 解析の対象となる症例が 9 例しかなかったため，*C. krusei* の臨床ブレイクポイントを設定するためのエビデンスは現時点では不十分である。
4. EUCAST では，ボリコナゾールについて非菌種関連のブレイクポイントを確立していない。

臨床経験

本項では，奏効を有効または著効と定義する。

アスペルギルス感染症―予後が不良なアスペルギルス症患者における有効性

ボリコナゾールは，アスペルギルス属に対して in vitro で殺真菌作用を示す。免疫不全を有する患者 277 例に治験薬を 12 週間投与した非盲検，無作為化，多施設共同試験では，急性侵襲性アスペルギルス症の 1 次治療におけるボリコナゾールの有効性および生存に対する効果がアムホテリシン B と比較して優れていることが示された。投与開始 24 時間は 6 mg/kg を 12 時間ごとの負荷用量でボリコナゾールを静脈内投与し，その後 7 日間以上にわたって 4 mg/kg を 12 時間ごとの維持用量でボリコナゾールを静脈内投与した。その後は，200 mg を 12 時間ごとの用量で経口製剤を投与する治療に切り替え可能とした。ボリコナゾールの静脈内投与期間の中央値は 10 日（範囲：2～85 日）であった。ボリコナゾールの静脈内投与後，ボリコナゾールの経口投与期間の中央値は 76 日（範囲：2～232 日）であった。

総合的な効果が良好（ベースライン時にみられたすべての関連症状，徴候，X 線所見/気管支鏡所見の異常の消失または部分的消失）であった患者は，ボリコナゾール群 53%，対照薬群 31%であった。ボリコナゾール群の 84 日目の生存率は対照薬群より統計学的に有意に高く，死亡までの時間および毒性による中止までの時間の両方について，ボリコナゾールの優越性を示す臨床的および統計学的に有意な効果が認められた。

この試験により，移植片対宿主病および特に脳感染症（通常の死亡率はほぼ 100%）を含む予後不良の危険因子がある被験者において有望な転帰が認められた初期の前向き試験の知見が裏付けられた。

この試験では，骨髄および固形臓器移植患者，血液学的悪性腫瘍患者，がん患者および AIDS 患者における脳，副鼻腔，肺および播種性アスペルギルス症を対象とした。

非好中球減少患者におけるカンジダ血症

非盲検比較試験では，カンジダ血症の 1 次治療において，アムホテリシン B 後のフルコナゾール投与と比較してボリコナゾールの有効性が証明された。この試験はカンジダ血症が確認された非好中球減少患者 370 例（12 歳以上）を対象とし，このうち 248 例がボリコナゾールの投与を受けた。ボリコナゾール群の 9 例およびアムホテリシン B→フルコナゾール群の 5 例では，真菌学的に深部組織感染も確認された。この試験では腎不全患者を除外した。投与期間の中央値は両投与群で 15 日であった。主要解析では，投与終了から 12 週間後に血中および罹患した深部組織部位のカンジダ菌除菌により感染症のすべての臨床徴候および症状が消失または改善した場合に，治験薬について盲検化されたデータ審査委員会が奏効と判定することと定義した。投与終了から 12 週間後に判定を受けなかった患者は無効として数えた。この解析では，両投与群で 41%の患者に奏効が認められた。

副次的解析では，最も遅い評価可能時点（投与終了もしくは投与終了から 2，6 または 12 週間後のいずれか）のデータ審査委員会判定を利用した結果，奏効率はボリコナゾール群 65%，アムホテリシン B→フルコナゾール群 71%であった。

各評価時点の治験責任医師の判定による奏効率を以下の表に示す。

時点	ボリコナゾール（N = 248）	アムホテリシン B→フルコナゾール（N = 122）
投与終了	178 (72 %)	88 (72 %)
投与終了から 2 週間後	125 (50 %)	62 (51 %)
投与終了から 6 週間後	104 (42 %)	55 (45 %)
投与終了から 12 週間後	104 (42 %)	51 (42 %)

重篤かつ難治性のカンジダ感染症

この試験は，以前に使用した抗真菌薬（特にフルコナゾール）が無効であった重篤かつ難治性の全身性カンジダ感染症（カンジダ血症，播種性およびその他の侵襲性カンジダ症を含む）患者 55 例を対象とした。奏効は 24 例で認められた（著効 15 例，有効 9 例）。*C. albicans* 以外のフルコナゾール耐性株では，*C. krusei* 感染症 3 例中 3 例（著効），*C. glabrata* 感染症 8 例中 6 例（著効 5 例，有効 1 例）に奏効が認められた。この臨床効果のデータは，限定的な感受性データによって支持された。

スケドスポリウム感染症およびフサリウム感染症

以下のまれな病原性真菌に対するボリコナゾールの有効性が認められた。

スケドスポリウム属：ボリコナゾール治療は，*S. apiospermum* 感染症 28 例中 16 例（著効 6 例，有効 10 例），*S. prolificans* 感染症 7 例中 2 例（いずれも有効）で奏効した。さらに，スケドスポリウム属を含む複数の微生物が原因の感染症患者 3 例中 1 例で奏効が認められた。

フサリウム属：17 例中 7 例（著効 3 例，有効 4 例）でボリコナゾール治療が有効であった。この 7 例の内訳は，眼感染症 3 例，副鼻腔感染症 1 例，播種性感染症 3 例であった。さらに 4 例のフサリウム症患者には複数の微生物による感染症が認められ，このうち 2 例でボリコナゾール治療が奏効した。

上記のまれな感染症のためボリコナゾールの投与を受けた患者の大部分は，以前に使用した抗真菌薬が忍容性不良または無効であった。

侵襲性真菌感染症の 1 次予防：過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されたことのない造血幹細胞移植患者における有効性

過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されたことのない，成人および青少年の同種造血幹細胞移植患者を対象とした非盲検，多施設共同試験において，ボリコナゾールおよびイトラコナゾールによる 1 次予防を比較した。治験薬による予防を造血幹細胞移植後 100 日間継続でき（14 日を超える休薬期間がないこと），かつ侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断されることなく造血幹細胞移植後 180 日間生存できた場合を予防成功と定義した。同種造血幹細胞移植患者 465 例を修正 ITT（MITT）集団とし，このうち 45%が急性骨髄性白血病患者であった。患者全体の 58%が骨髄破壊的移植前治療の対象者であった。造血幹細胞移植の実施直後に治験薬による予防を開始した（ボリコナゾール群 224 例，イトラコナゾール群 241 例）。MITT 集団における予防期間の中央値は，ボリコナゾール群で 96 日，イトラコナゾール群で 68 日であった。

予防成功率およびその他の副次的評価項目を以下の表に示す。

試験の評価項目	**ボリコナゾール N = 224**	**イトラコナゾール N = 241**	**割合の差（95%信頼区間）**	**p 値**
180 日目の予防成功率*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
100 日目の予防成功率	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
治験薬による予防	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
100 日以上の完了率				
180 日目までの生存率	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
180 日目までの侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例の診断率	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390
100 日目までの侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例の診断率	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589
治験薬投与中の侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例の診断率	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

* 試験の主要評価項目

** 無作為化について調整済みの割合の差，95%信頼区間および p 値

180 日目までの侵襲性真菌感染症のブレークスルー率および主要評価項目である 180 日目の予防成功率を，急性骨髄性白血病患者および骨髄破壊的移植前治療施行患者に分けて以下の表に示す。

急性骨髄性白血病

試験の評価項目	ボリコナゾール N = 98	イトラコナゾール N = 109	割合の差（95%信頼区間）
180 日目までの侵襲性真菌感染症のブレークスルー率	1 (1.0%)	2 (1.8%)	-0.8% (-4.0%, 2.4%)**
180 日目の予防成功率*	55 (56.1%)	45 (41.3%)	14.7% (1.7%, 27.7%)***

* 試験の主要評価項目
** 限界値を 5%として非劣性を検証した。
*** 無作為化について調整済みの割合の差および 95%信頼区間

骨髄破壊的移植前治療

試験の評価項目	ボリコナゾール N = 125	イトラコナゾール N = 143	割合の差（95%信頼区間）
180 日目までの侵襲性真菌感染症のブレークスルー率	2 (1.6%)	3 (2.1%)	-0.5% (-3.7%, 2.7%)**
180 日目の予防成功率*	70 (56.0%)	53 (37.1%)	20.1% (8.5%, 31.7%)***

* 試験の主要評価項目
** 限界値を 5%として非劣性を検証した。
*** 無作為化について調整済みの割合の差および 95%信頼区間

<u>侵襲性真菌感染症の 2 次予防：過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された造血幹細胞移植患者における有効性</u>

過去に侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された，成人の同種造血幹細胞移植患者を対象とした非盲検，非対照，多施設共同試験において，ボリコナゾールによる 2 次予防を検討した。主要評価項目は，造血幹細胞移植後 1 年間に新たに侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された被験者の割合であった。侵襲性真菌感染症の既往のある患者 40 例を MITT 集団とした。このうち 31 例がアスペルギルス症患者，5 例がカンジダ症患者，4 例がその他の侵襲性真菌感染症患者であった。MITT 集団における予防期間の中央値は 95.5 日であった。

造血幹細胞移植後 1 年間に新たに侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例と診断された被験者の割合は 7.5%（3/40 例）であった。このうち 1 例がカンジダ血症，1 例がスケドスポリウム症（いずれも過去の侵襲性真菌感染症の再燃），1 例が接合真菌症であった。180 日目の生存率は 80.0%（32/40 例），1 年後の生存率は 70.0%（28/40 例）であった。

<u>投与期間</u>

臨床試験でのボリコナゾールの投与期間は, 705 例が 12 週間以上, 164 例が 6 ヵ月以上であった。

<u>小児集団</u>

侵襲性真菌感染症の確定症例または被疑症例である生後 9 ヵ月～15 歳の小児患者 61 例にボリコナゾールを投与した。この集団の内訳は，2 歳～12 歳未満 34 例，12～15 歳 20 例であった。

大部分の患者（57/61 例）は，以前に使用した抗真菌薬が無効であった。12～15 歳の 5 例は治療試験に組み入れられた患者で，残りの患者はコンパッショネート・ユース・プログラムでボリコナゾールの投与を受けた。これらの患者の基礎疾患には，血液学的悪性腫瘍（27 例）ならびに慢

性肉芽腫症（14 例）があった。治療対象の真菌感染症で最も多かったのはアスペルギルス症であった（43/61 例，70%）。

QTc 間隔を評価した臨床試験

プラセボ対照，無作為化，単回投与，クロスオーバー試験を実施し，3 種類の経口用量のボリコナゾールおよびケトコナゾールを用いて健康被験者の QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。プラセボで調整したベースライン値からの QTc 間隔延長の平均最高値は，ボリコナゾール 800 mg 投与後で 5.1 msec，ボリコナゾール 1200 mg 投与後で 4.8 msec，ボリコナゾール 1600 mg 投与後で 8.2 msec，ケトコナゾール 800 mg 投与後で 7.0 msec であった。いずれの投与群でも，QTc 間隔がベースライン値から 60 msec 以上延長した例はなかった。臨床的に重大な閾値とされる 500 msec を超える QTc 間隔は認められなかった。

5.2. 薬物動態学的特性

薬物動態学的特性の概要

ボリコナゾールの薬物動態は，健康被験者，特別な集団および患者において評価されている。アスペルギルス症のリスクがある患者（主としてリンパ組織または造血組織の悪性新生物を有する患者）に 200 mg または 300 mg を 1 日 2 回，14 日間経口投与したときに認められた薬物動態学的特性（迅速かつほぼ完全な吸収，蓄積性，非線形の薬物動態）は，健康被験者で認められた特性と同様であった。

ボリコナゾールの薬物動態は，代謝に飽和が生じるため非線形を示す。投与量の増量に伴い，用量比例的増加を上回る曝露量の上昇が認められる。経口投与量を 200 mg 1 日 2 回から 300 mg 1 日 2 回に増量すると，曝露量（AUC_{τ}）の平均値は 2.5 倍に上昇すると推定される。200 mg（体重 40 kg 未満の患者は 100 mg）の経口維持用量により，3 mg/kg の静脈内投与時と同様の曝露量が得られる。300 mg（体重 40 kg 未満の患者は 150 mg）の経口維持用量により，4 mg/kg の静脈内投与時と同様の曝露量が得られる。推奨負荷投与法で静脈内または経口投与したところ，投与後 24 時間以内に定常状態に近い血漿中濃度に到達した。負荷投与を行わない場合，1 日 2 回の反復投与で蓄積が認められ，大部分の被験者において 6 日目までに血漿中ボリコナゾール濃度は定常状態に到達した。

吸収

ボリコナゾールは経口投与後，迅速かつほぼ完全に吸収され，投与の 1～2 時間後に C_{max} に到達する。経口投与後の絶対バイオアベイラビリティは 96%と推定されている。200 mg の用量で投与したときに，200 mg 錠と 40 mg/mL 経口懸濁剤の生物学的同等性が確認された。ボリコナゾール経口懸濁剤を高脂肪食とともに反復投与したところ，C_{max} が 58%，AUC_{τ}が 37%低下した。ボリコナゾールの吸収は胃 pH の変化の影響を受けない。

分布

ボリコナゾールの定常状態における分布容積は 4.6 L/kg と推定されており，各組織に広範に分布することが示唆される。血漿蛋白結合率は 58%と推定されている。コンパッショネート・ユース・プログラムに参加した患者 8 例の脳脊髄液では，すべての患者の検体からボリコナゾールが検出された。

代謝

in vitro 試験において，ボリコナゾールは肝チトクローム P450 アイソザイム CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 によって代謝されることが示された。

ボリコナゾールの薬物動態は個体間のばらつきが大きい。

in vivo 試験において，CYP2C19 がボリコナゾールの代謝に大きく関与していることが示唆された。この酵素は遺伝的多形性を示す。アジア人では，15%～20%が poor metabolizer であると予測される。白人および黒人では，poor metabolizer の割合は 3%～5%である。白人および日本人の健康被験者を対象として実施した試験において，poor metabolizer では，ホモ接合体の extensive metabolizer と比べ，ボリコナゾール曝露量（AUC_{τ}）が平均で 4 倍高いことが示されている。ヘテロ接合体の extensive metabolizer では，ホモ接合体の extensive metabolizer と比べ，ボリコナゾール曝露量が平均で 2 倍高い。

ボリコナゾールの主要代謝物は N-オキシド体であり，血漿中の循環放射能標識代謝物の 72%を占める。この代謝物の抗真菌作用は非常に弱いため，ボリコナゾールの全体的な有効性には影響を及ぼさない。

排泄

ボリコナゾールは肝代謝により消失し，尿中に未変化体で排泄されるのは投与量の 2%未満である。

ボリコナゾールの反復静脈内投与後に放射能標識したボリコナゾールを静脈内投与すると放射能の約 80%が尿中から回収され，反復経口投与後に放射能標識したボリコナゾールを経口投与すると放射能の約 83%が尿中から回収される。経口投与および静脈内投与のいずれの場合も，総放射能の大部分（>94%）は投与後 96 時間以内に排泄される。

ボリコナゾールの消失半減期は投与量に依存し，200 mg 投与（経口）時は約 6 時間である。薬物動態が非線形を示すため，消失半減期はボリコナゾールの蓄積および消失を予測する上で有用ではない。

特別な集団における薬物動態

性別

反復経口投与試験において，健康若年女性の C_{max} および AUC_{τ}は健康若年男性よりもそれぞれ 83%および 113%高かった（18～45 歳）。この試験において，健康高齢男性と健康高齢女性の間で C_{max} および AUC_{τ}に有意差は認められなかった（65 歳以上）。

臨床試験では，性別に基づく投与量の調整は行なわなかった。男女被験者において認められた安全性プロファイルおよび血漿中濃度は同様であった。したがって，性別により投与量を調整する必要はない。

高齢者

反復経口投与試験において，健康高齢男性（65 歳以上）の C_{max} および AUC_{τ}は健康若年男性（18～45 歳）よりもそれぞれ 61%および 86%高かった。健康高齢女性（65 歳以上）と健康若年女性（18～45 歳）の間で C_{max} および AUC_{τ}に有意差は認められなかった。

治療試験では，年齢に基づく投与量の調整は行なわなかった。血漿中濃度と年齢の間には相関が認められた。若年患者および高齢患者におけるボリコナゾールの安全性プロファイルは同様であったため，高齢者において投与量を調整する必要はない（4.2 項参照）。

小児集団

小児および青少年患者の推奨用量は，2 歳～12 歳未満の免疫不全小児患者 112 例および 12 歳～17 歳未満の免疫不全青少年患者 26 例から得られたデータのポピュレーション薬物動態解析に基づいて決定されたものである。小児薬物動態試験 3 試験で，3，4，6，7 および 8 mg/kg 1 日 2 回の反復静脈内投与ならびに 4 mg/kg，6 mg/kg および 200 mg 1 日 2 回の反復経口投与（経口懸濁剤を使用）を評価した。青少年薬物動態試験 1 試験では，1 日目に 6 mg/kg 1 日 2 回の負荷用量にて静脈内投与後，4 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与および錠剤 300 mg 1 日 2 回の経口投与を評価した。小児患者では成人に比べて被験者間のばらつきが大きかった。

小児と成人集団の薬物動態データを比較した結果，9 mg/kg の負荷用量で静脈内投与を受けた小児は，6 mg/kg の負荷用量で静脈内投与を受けた成人と推定総曝露量（AUC_{τ}）が類似していた。4 mg/kg および 8 mg/kg 1 日 2 回の維持用量で静脈内投与を受けた小児は，それぞれ 3 mg/kg および 4 mg/kg 1 日 2 回の静脈内投与を受けた成人と推定総曝露量が類似していた。9 mg/kg（最高 350 mg）1 日 2 回の維持用量で経口投与を受けた小児は，200 mg 1 日 2 回の経口投与を受けた成人と推定総曝露量が類似していた。8 mg/kg を静脈内投与した場合，ボリコナゾール曝露量は 9 mg/kg を経口投与した場合に比べて約 2 倍高くなる。

小児患者の静脈内投与の維持用量が成人より高いことは，小児患者の方が肝重量/体重比が高く，そのため排泄能が高いことを反映している。しかし，吸収不良を有し，年齢に対して体重が極めて軽い小児患者では，経口投与時のバイオアベイラビリティが低い可能性がある。この場合は，ボリコナゾールの静脈内投与が推奨される。

大部分の青少年患者で，ボリコナゾール曝露量は同じ用法・用量で投与された成人患者と類似していた。しかし，体重が軽い若年青少年患者の一部では，成人に比べてボリコナゾール曝露量が低かった。これらの被験者では，ボリコナゾールの代謝が成人よりも小児により近い可能性が考えられる。ポピュレーション薬物動態解析に基づくと，体重が 50 kg 未満の 12～14 歳の青少年には，小児の用量を投与するべきである（4.2 項参照）。

腎機能障害

腎機能が正常な被験者と軽度（クレアチニンクリアランス 41～60 mL/min）～重度（クレアチニンクリアランス<20 mL/min）の腎機能障害を有する被験者を対象とした単回経口投与（200 mg）試験では，ボリコナゾールの薬物動態に腎機能障害の重大な影響は認められなかった。ボリコナゾールの血漿蛋白結合率は様々な程度の腎機能障害のある被験者において同様であった（4.2 項および 4.4 項参照）。

肝機能障害

軽度～中等度の肝硬変（Child-Pugh 分類 A，B）を有する被験者では，単回経口投与（200 mg）後の AUC が，肝機能が正常な被験者と比べ 233%大きかった。ボリコナゾールの蛋白結合率は，肝機能障害の影響を受けなかった。

反復経口投与試験では，維持用量 100 mg を 1 日 2 回投与した中等度の肝硬変（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者における AUC_{τ}は，200 mg を 1 日 2 回投与した肝機能が正常な被験者と同様であっ

た。重度肝硬変患者（Child-Pugh 分類 C）における薬物動態データは得られていない（4.2 項および 4.4 項参照）。

5.3. 非臨床安全性データ

ボリコナゾールの反復投与毒性試験から，肝臓が標的臓器であることが示された。他の抗真菌薬と同様に，ヒトに治療用量を投与したときと同様の血漿中曝露量で，肝毒性が報告されている。ラット，マウスおよびイヌでは，ボリコナゾールによる軽微な副腎の変化も報告されている。従来の安全性薬理試験，遺伝毒性試験およびがん原性試験では，ヒトに対する特別な危険は認められなかった。

生殖試験では，ヒトに治療用量を投与したときと同様の全身曝露量で，ラットにおいて催奇形性，ウサギにおいて胎児毒性が報告されている。ラットを用いた出生前および出生後の発生毒性試験では，ボリコナゾールはヒトに治療用量を投与したときよりも低い曝露量で，妊娠・分娩期間の延長，ならびに母動物の死亡および子動物の周産期生存率低下に至る異常分娩を引き起こした。分娩への影響にはおそらく，エストラジオール濃度の低下に関与する種特異的な機序が介在していると考えられ，他のアゾール系抗真菌薬で認められた影響と一致する。ヒトに治療用量を投与したときと同様の曝露量では，ボリコナゾールは雌雄ラットに受胎能障害を引き起こさなかった。

6. 薬剤に関する詳細

6.1. 添加物リスト

精製白糖
軽質無水ケイ酸
酸化チタン（E171）
キサンタンガム
クエン酸ナトリウム
無水クエン酸
安息香酸ナトリウム（E211）
オレンジフレーバー

6.2. 配合禁忌

本剤は，6.6 項に記載されているものを除き，他の医薬品と混合してはならない。

6.3. 有効期間

2 年

溶解後の経口懸濁剤の有効期間は 14 日である。

溶解後の経口懸濁剤は 30°C 以下で保存し，冷蔵および冷凍を避けること。

6.4. 貯蔵時の特別な注意

冷蔵（2～8°C）すること。

本剤の溶解後の貯蔵条件については 6.3 項を参照すること。

容器はきつく閉めること。

6.5. 容器の性状と内容物

100 mL 高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル（ポリプロピレン製の小児用安全キャップ付き）1 本に，経口懸濁剤 45 g が充填されている。計量カップ（23 mL を示す目盛りがある），5 mL 経口シリンジおよび挿入式ボトルアダプターが付属する。

6.6. 廃棄時およびその他の取扱い上の特別な注意

未使用の薬剤や廃棄物は地域の要件に従って処分すること。

溶解時の注意事項：

1. 粉末を取り出しやすくするためにボトルを軽く叩く。
2. 計量カップで水 23 mL を量り（カップの目盛りまで水を入れる），ボトルに加える。計量カップで再度水 23 mL を量り，ボトルに加える。
3. 密閉したボトルを約 1 分間強く振る。
4. 小児用安全キャップを取り外す。ボトルの首にボトルアダプターを挿入する。
5. キャップを交換する。
6. 溶解した懸濁剤の使用期限をボトルのラベルに記入する（溶解した懸濁剤の有効期間は 14 日である）。

溶解後の経口懸濁剤の容量は 75 mL であり，使用可能な容量として 70 mL が得られる。

使用時の注意事項：

各使用前に，溶解した懸濁剤を入れて密閉したボトルを約 10 秒間振る。

溶解後のブイフェンド経口懸濁剤は必ず，各パックに付属している経口シリンジを用いて投与する。使用時の注意事項の詳細については，患者用冊子を参照すること。

7. 医薬品市販承認取得者

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom

8. 医薬品市販承認番号

EU/1/02/212/026

9. 初回承認・更新年月日

初回承認日：2002 年 3 月 21 日

最近の承認更新日：2012 年 2 月 21 日

10. 本文改訂年月日

本製品に関する詳細情報は，欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で入手することができる。

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [redacted]

Date of Superseded CDS: [redacted]

VORICONAZOLE

CORE DATA SHEET

VERSION [redacted]

[redacted]

＊以下，非開示のため，CDS 3～41頁を削除

1. i 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品として，イトラコナゾール，フルコナゾールおよびミカファンギンの情報をTable 1およびTable 2に示す。

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

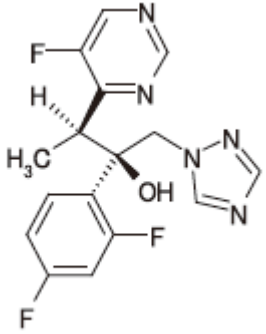
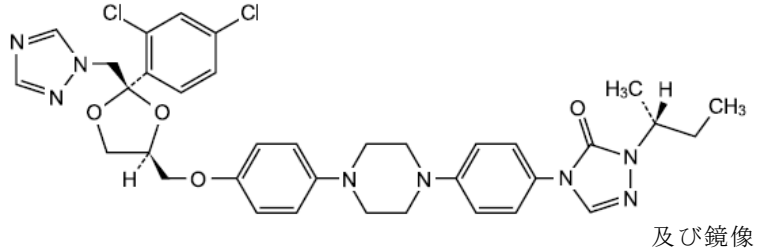
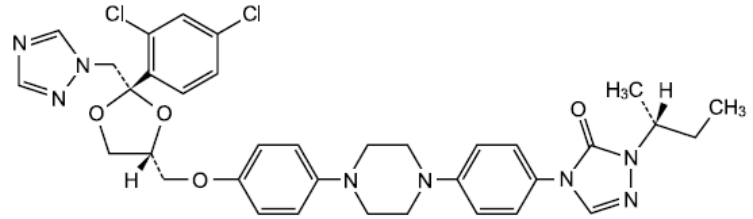
一般的名称	ボリコナゾール	イトラコナゾール
販売名	ブイフェンド®錠 50 mg ブイフェンド®錠 200 mg ブイフェンド®200 mg 静注用 ブイフェンド®ドライシロップ 2800 mg	イトリゾール®内用液 1%
会社名	ファイザー株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日	ブイフェンド®錠 50 mg：2005 年 4 月 11 日 ブイフェンド®錠 200 mg：2005 年 4 月 11 日 ブイフェンド®200 mg 静注用：2005 年 4 月 11 日 ブイフェンド®ドライシロップ 2800 mg：2014 年 9 月 26 日	2006 年 7 月 26 日
再審査年月日 再評価年月日	— —	2012 年 6 月 29 日 —
規制区分	劇薬，処方箋医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		 及び鏡像異性体  及び鏡像異性体
剤形・含量	錠剤 ブイフェンド®錠 50 mg 1 錠中：ボリコナゾール 50.000 mg	シロップ剤 イトリゾール®内用液 1% 1 mL 中：イトラコナゾール 10 mg

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一般的名称	ボリコナゾール	イトラコナゾール
	ブイフェンド®錠 200 mg 1 錠中：ボリコナゾール 200.000 mg 注射剤 ブイフェンド®200 mg 静注用 1 バイアル中：ボリコナゾール 200 mg ドライシロップ ブイフェンド®ドライシロップ 2800 mg 1 瓶中：ボリコナゾール 2800 mg	
効能・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	1. 真菌感染症 ［適応菌種］ アスペルギルス属，カンジダ属，クリプトコックス属，ブラストミセス属，ヒストプラスマ属 ［適応症］ 真菌血症，呼吸器真菌症，消化器真菌症，尿路真菌症，真菌髄膜炎，口腔咽頭カンジダ症，食道カンジダ症，ブラストミセス症，ヒストプラスマ症 2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 3. 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
効能・効果に関連する使用上の注意	［効能・効果に関連する使用上の注意］ (1) カンジダ感染の治療については，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。 (2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用については，真菌感染に高リスクの患者（好中球数が 500/mm^3 未満に減少することが予測される患者など）を対象に行うこと。	［効能・効果に関連する使用上の注意］ 1) 発熱性好中球減少症の患者への投与は，発熱性好中球減少症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。 2) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に投与する場合には，投与前に適切な培養検査等を行い，起炎菌を明らかにする努力を行うこと。起炎菌が判明した際には，本剤投与継続の必要性を検討すること。 3) 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に対しては，好中球数が 500/mm^3 未満に減少することが予測される場合に本剤を投与すること。

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

<table>
<tr><td>一 般 的 名 称</td><td>ボリコナゾール</td><td>イトラコナゾール</td></tr>
<tr><td>用 法 ・ 用 量</td><td>［錠剤，ドライシロップ］
<table>
<tr><td>成人（体重40 kg以上）</td><td>通常，ボリコナゾールとして初日は1回300 mgを1日2回，2日目以降は1回150 mg又は1回200 mg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400 mg 1日2回，2日目以降投与量の上限は1回300 mg 1日2回までとする。</td></tr>
<tr><td>成人（体重40 kg未満）</td><td>通常，ボリコナゾールとして初日は1回150 mgを1日2回，2日目以降は1回100 mg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150 mg 1日2回まで増量できる。</td></tr>
<tr><td>小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50 kg未満）</td><td>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9 mg/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1 mg/kgずつ増量し，忍容性が不十分の場合には1 mg/kgずつ減量する（最大投与量として350 mgを用いた場合は50 mgずつ減量する）。
ただし，1回350 mg 1日2回を上限とする。</td></tr>
<tr><td>小児（12歳以上で体重50 kg以上）</td><td>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200 mg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300 mg 1日2回まで増量できる。</td></tr>
</table></td><td>1. 真菌感染症
●真菌血症，呼吸器真菌症，消化器真菌症，尿路真菌症，真菌髄膜炎，ブラストミセス症，ヒストプラスマ症
通常，成人には 20 mL（イトラコナゾールとして 200 mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。ただし，1 回量の最大は 20 mL，1 日量の最大は 40 mL とする。
●口腔咽頭カンジダ症，食道カンジダ症
通常，成人には 20 mL（イトラコナゾールとして 200 mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。
2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症
通常，成人には，イトラコナゾール注射剤からの切り替え投与として，20 mL（イトラコナゾールとして 200 mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。ただし，1 回量の最大は 20 mL，1 日量の最大は 40 mL とする。
3. 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
通常，成人には 20 mL（イトラコナゾールとして 200 mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお，患者の状態などにより適宜増減する。ただし，1 回量の最大は 20 mL，1 日量の最大は 40 mL とする。</td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

<table>
<tr><td>一 般 的 名 称</td><td>ボリコナゾール</td><td>イトラコナゾール</td></tr>
<tr><td></td><td>［注射剤］
<table><tr><td>成人</td><td>通常，ボリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回，2日目以降は1回3 mg/kg又は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。</td></tr><tr><td>小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50 kg 未満）</td><td>通常，ボリコナゾールとして初日は 1 回 9 mg/kg を 1 日 2 回，2 日目以降は 1 回 8 mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。なお，患者の状態に応じて，又は効果不十分の場合には 1 mg/kg ずつ増量し，忍容性が不十分の場合には 1 mg/kg ずつ減量する。</td></tr><tr><td>小児（12 歳以上で体重 50 kg 以上）</td><td>通常，ボリコナゾールとして初日は 1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回，2 日目以降は 1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。</td></tr></table></td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>［用法・用量に関連する使用上の注意］
［錠剤］
(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。
(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。[「薬物動態」の項参照］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。
(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</td><td>［用法・用量に関連する使用上の注意］
1) 真菌感染症
・ブラストミセス症，ヒストプラスマ症：
ブラストミセス症及びヒストプラスマ症の初期治療又は重症の患者に対して本剤を使用する場合は，イトラコナゾール注射剤から切り替えて投与すること。
・口腔咽頭カンジダ症：
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こと。なお，本剤は，主として消化管から吸収され作用を発現する。
2) 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：
・好中球数が 1,000/mm^3 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。
・患者の状態（服薬コンプライアンス，併用薬及び消化管障害など）により血中濃度が上昇しないと予測される場合，血中濃度</td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一　般　的　名　称	ボリコナゾール	イトラコナゾール
	者に対しては，錠剤又はドライシロップを使用すること。 (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。[「薬物動態」の項参照] (5)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。[「その他の注意」の項参照] (6)小児で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。 (7)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については，好中球数が500/mm^{3}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。]	モニタリングを行うことが望ましい［「相互作用」，「その他の注意」の項参照］。 3) 本剤はイトリゾールカプセル 50 と生物学的に同等ではなく，バイオアベイラビリティが向上しているため，イトリゾールカプセル 50 から本剤に切り替える際には，イトラコナゾールの血中濃度（AUC，C_{max}）の上昇による副作用の発現に注意すること［【薬物動態】の項参照］。また，本剤の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害（下痢，軟便等）及び腎機能障害の発現に注意すること［「重要な基本的注意」の項参照］。 一方，本剤からイトリゾールカプセル 50 への切り替えについては，イトラコナゾールの血中濃度が低下することがあるので，本剤の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害（下痢，軟便等）及び腎機能障害による異常を認めた場合などを除き，原則として切り替えを行わないこと［【薬物動態】の項参照］。
	［注射剤］ (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。 (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。[「薬物動態」の項参照] (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。 (4) 軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA，B	

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一 般 的 名 称	ボリコナゾール	イトラコナゾール
	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。[「薬物動態」の項参照] (5) 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。[「その他の注意」の項参照] (6) 小児で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。 (7) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については，好中球数が500/mm^{3}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。]	
	[ドライシロップ] (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。 (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。[「薬物動態」の項参照]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。 (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。 (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	

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一　般　的　名　称	ボリコナゾール	イトラコナゾール
	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。[「薬物動態」の項参照] (5)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。[「その他の注意」の項参照] (6)小児で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。 (7)懸濁液調製法：本剤は 1 瓶について 46 mL の水を加えて懸濁すると濃度は 40 mg/mL となる。[「適用上の注意」の項参照] (8)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については，好中球数が 500/mm^3 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。］	
禁　　忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） (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，カルバマゼピン，長時間作用型バルビツール酸誘導体，ピモジド，キニジン硫酸塩水和物，麦角アルカロイド（エルゴタミン含有製剤），トリアゾラム［「相互作用」の項参照］ (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1) ピモジド，キニジン，ベプリジル，トリアゾラム，シンバスタチン，アゼルニジピン，ニソルジピン，エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン，エルゴメトリン，メチルエルゴメトリン，バルデナフィル，エプレレノン，ブロナンセリン，シルデナフィル（レバチオ），タダラフィル（アドシルカ），アリスキレン，ダビガトラン，リバーロキサバン，リオシグアトを投与中の患者［「相互作用」の項参照］ 2) 肝臓又は腎臓に障害のある患者で，コルヒチンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］ 3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 4) 重篤な肝疾患の現症，既往歴のある患者 ［不可逆的な肝障害におちいるおそれがある。］ 5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 ［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一　般　的　名　称	ボリコナゾール	イトラコナゾール
使　用　上　の　注　意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） ［錠剤］ (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度の肝機能低下のある患者［重度の肝機能低下（Child Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当）のある患者での薬物動態，安全性は検討されていないため，重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は，定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。］ (3) 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［「重要な基本的注意」,「副作用」の項参照］ ［注射剤］ (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度の肝機能低下のある患者［重度の肝機能低下（Child Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当）のある患者での薬物動態，安全性は検討されていないため，重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は，定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。］ (3) 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［「重要な基本的注意」,「副作用」の項参照］ (4) 中等度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min～50 mL/min）［腎排泄である注射剤の添加物スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがある。中等度の腎障害のある患者への注射剤投与は治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとし，血清クレアチニン値を観察し，上昇が認められた場合には錠剤又はドライシロップへの切り替えを考慮すること。［「原則禁忌」の項及び「薬物動態」の項参照］］ ［ドライシロップ］ (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 薬物過敏症の既往歴，アレルギー既往歴のある患者 2) 肝障害のある患者［肝障害を悪化させるおそれがある。］ 3) 腎障害のある患者［本剤及び代謝物等の排泄が遅延し，副作用があらわれやすくなるおそれがある。］ 4) うっ血性心不全又はその既往歴のある患者［うっ血性心不全の悪化又は再発を来すおそれがある(「重要な基本的注意」,「重大な副作用」の項参照）。］ 5) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一 般 的 名 称	ボリコナゾール	イトラコナゾール
	(2) 重度の肝機能低下のある患者［重度の肝機能低下（Child Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当）のある患者での薬物動態，安全性は検討されていないため，重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は，定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。］ (3) 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［「重要な基本的注意」,「副作用」の項参照］ (4) 遺伝性フルクトース不耐症，グルコース・ガラクトース吸収不全症又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症の患者	
	2. 重要な基本的注意 ［錠剤，ドライシロップ］ (1) 電解質異常のため，不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は，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。 (2) 本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査，腎機能検査を行い，異常が認められた場合は，減量あるいは投与中止を考慮すること。 (3) 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。 (4) 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。 (5) 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発現した場合は，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，前癌病変の早期発見に留意すること。［「その他の注意」の	2. 重要な基本的注意 1) 本剤の投与に際しては，肝疾患の既往歴，薬物過敏症，アレルギー既往歴等について十分な問診を行い，これらの現症又は既往歴のある患者については，投与中止又は慎重投与について考慮すること。 2) 本剤の高用量又は長期にわたる使用の場合には，血液検査，肝機能・腎機能検査, 血中電解質検査等を定期的に行うことが望ましい。 3) 虚血性心疾患，基礎心疾患（弁膜症等），慢性閉塞性肺疾患，腎不全, その他の浮腫性疾患等うっ血性心不全を起こすおそれのある患者に対して本剤を投与する場合には，その危険性について十分に説明するとともに，下肢浮腫，呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［「慎重投与」,「重大な副作用」の項参照］ 4) 添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害（下痢，軟便等）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適切な処置を行うこと。 5) 添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは浸透圧性腎症を引き起こす可能性があることが知られているため，高用量又は長期にわたる使用の場合には，血清クレアチニン値を測定するなど観察を十分に行い，腎機能障害がみられた場合には他の抗真菌剤への切り替えも考慮すること。［「その他の注意」の項参照］ 6) 本剤で効果が認められない場合は，漫然と投与を継続しないこと。 7) 国内において，内用液としては 400 mg/日を超える用量での有効性及び安全性は十分に検討されていないことから，400 mg/日を超え

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一 般 的 名 称	ボリコナゾール	イトラコナゾール
	項参照］ (6) 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（「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。［「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照］ ［注射剤］ (1) 電解質異常のため，不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は，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。 (2) 本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査，腎機能検査を行い，異常が認められた場合は，減量あるいは投与中止を考慮すること。 (3) 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。 (4) 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。 (5) 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発現した場合は，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，前癌病変の早期発見に留意すること。［「その他の注意」の項参照］ (6) 本剤はCYP3Aに対する強い阻害作用を有するため，患者	て使用しないこと。 8) 食道カンジダ症を疑う場合は，内視鏡検査を実施するなど確定診断後に本剤を投与すること。

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

<table>
<tr><th>一 般 的 名 称</th><th>ボリコナゾール</th><th>イトラコナゾール</th></tr>
<tr><td></td><td>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（「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。［「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照］
(7) 本剤の投与にあたっては，添加物 SBECD の血漿中濃度の急激な上昇に伴い，ショック，アナフィラキシーを起こすことがあるので，投与速度は 1 時間あたり 3 mg/kg を超えない速度で投与すること。［「重大な副作用」の項参照］</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>3. 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。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>リファンピシン（リマクタン，アプテシン，リファジン）</td><td>リファンピシンとの併用により，本剤の C_{max} は 93%，AUC は，96%減少した [1]。</td><td>リファンピシンは，本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。</td></tr>
<tr><td>リファブチン（ミコブティン）</td><td>リファブチンとの併用により，本剤の C_{max} は 69%，AUC は 78%減少した [1]。

本剤との併用によりリファブチンの C_{max} は 3.0 倍，AUC は 4.3 倍増加した [2]。</td><td>リファブチンは，本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。

本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。</td></tr>
<tr><td>エファビレンツ（ストックリン）</td><td>エファビレンツとの併用により，本剤の C_{max} は 61%，AUC は</td><td>エファビレンツは，本剤の代謝酵素（CYP2C19 及び</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
本剤は，主に肝チトクローム P450 3A4（CYP3A4）によって代謝される。また，本剤は，CYP3A4 及び P 糖蛋白に対して阻害作用を示す。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので，他剤による治療中に新たに本剤を併用したり，本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には，患者の状態を十分観察し，慎重に投与すること。また，本剤空腹時投与のバイオアベイラビリティは，同用量のイトラコナゾールカプセル剤食直後投与時に比べて高くなると考えられるので，カプセル剤と同用量の本剤を投与する場合には薬物相互作用の増強の可能性を考慮し，慎重に投与すること。本剤投与終了後の血漿中薬物濃度は，本剤の投与量及び投与期間に応じて徐々に低下するため，本剤によって代謝が影響される薬剤の投与開始に際しては患者の状態を十分に観察し，慎重に投与すること。
1) 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ピモジド
オーラップ
キニジン [1),2)]
硫酸キニジン
ベプリジル [3)]
ベプリコール</td><td>これらの薬剤の血中濃度上昇により，QT 延長が発現する可能性がある。</td><td rowspan="2">本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr>
<tr><td>トリアゾラム [4)]
ハルシオン</td><td>トリアゾラムの血中濃度上昇，作用の増強，作</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一　般　的　名　称	ボリコナゾール			イトラコナゾール	
		77%減少した [3]。 本剤との併用によりエファビレンツの C_{max} は 1.4 倍，AUC は 1.4 倍増加した [3]。	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。		用時間の延長があらわれることがある。
	リトナビル （ノービア） リトナビル含有製剤 （カレトラ）	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 [4]。	リトナビルは，本剤の代謝酵素（CYP2C19 及び CYP2C9）を誘導する。	シンバスタチン [5] リポバス	シンバスタチンの血中濃度上昇により，横紋筋融解症があらわれやすくなる。
	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	これらの薬剤との併用により，本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	これらの薬剤は，本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。	アゼルニジピン カルブロック レザルタス配合錠 ニソルジピン [6] バイミカード	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。
	ピモジド （オーラップ） キニジン硫酸塩水和物 （硫酸キニジン）	本剤との併用により，これらの薬剤の血中濃度が増加し，QT 延長，心室性不整脈（torsades 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ある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。	エルゴタミン クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット エルゴメトリン エルゴメトリン マレイン酸塩注 メチルエルゴメトリン メテルギン	これらの薬剤の血中濃度上昇により，血管攣縮等の副作用が発現するおそれがある。
	麦角アルカロイド エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩，ジヒドロエ	本剤との併用により，これらの薬剤の血中濃度が増加し，麦角中毒を引き起こ	本剤はこれら薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。	バルデナフィル レビトラ	バルデナフィルの AUC が増加し C_{max} が上昇するとの報告がある。
				エプレレノン [7] セララ	エプレレノンの血中濃度を上昇させるおそれがある。
				ブロナンセリン ロナセン	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。
				シルデナフィル [8] レバチオ	シルデナフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（シルデナフィルとリトナビルの併用により，シルデナフィルの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 3.9 倍及び 10.5 倍に増加したとの報告があ

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一般的名称	ボリコナゾール			イトラコナゾール		
	ルゴタミンメシル酸塩）含有製剤（クリアミン配合錠，ジヒデルゴット）	すおそれがある。			る）。	
	トリアゾラム（ハルシオン）	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。	タダラフィル アドシルカ	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（タダラフィルとケトコナゾールの併用により，タダラフィルの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 312%及び 22%増加したとの報告がある）。	
				アリスキレン [9] ラジレス	イトラコナゾールカプセルの併用投与（空腹時）により，アリスキレンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 5.8 倍及び約 6.5 倍に上昇したとの報告がある。	本剤の P 糖蛋白阻害作用により，アリスキレンの排泄が阻害されると考えられる。
				ダビガトラン プラザキサ	ダビガトランの血中濃度が上昇し，出血の危険性が増大することがある。	本剤の P 糖蛋白阻害作用により，ダビガトランの排泄が阻害されると考えられる。
				リバーロキサバン イグザレルト	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し，出血の危険性が増大するおそれがある（リバーロキサバンとケトコナゾールの併用により，リバーロキサバンの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 158%及び 72%増加したとの報告がある）。	本剤の CYP3A4 及び P 糖蛋白阻害作用により，リバーロキサバンの代謝及び排泄が阻害され，抗凝固作用が増強されると考えられる。
				リオシグアト アデムパス	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある（リオシグアトとケトコナゾールの併用により，リオシグアトの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 150%及び 46%増加	本剤の CYP3A4 及び P 糖蛋白阻害作用により，リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により，本剤の C_{max} は 49%，AUC は 69%減少した [5]。	フェニトインは，本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
	本剤との併用により，フェニトインの C_{max} は 1.7 倍，AUC は 1.8 倍増加した [5]。	本剤はフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
HIV プロテアーゼ阻害薬（インジナビルを除く） サキナビルメシル酸塩，アンプレナビル，ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により，これらの薬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，本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した [6]。
	これらの薬剤との併用により，本剤の血中濃度が増加するお	*In vitro* 試験において，これらの薬剤は本剤の代謝酵素

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一　般　的　名　称	ボリコナゾール			イトラコナゾール
		それがある。	（CYP3A4）を阻害した[6]。	
	非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI） デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により，本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 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。 本剤との併用により，これらの薬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[7]。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導するおそれがある。 *In vitro* 試験結果において，本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7]。	
	免疫抑制剤 シクロスポリン，タクロリムス水和物	本剤との併用により，シクロスポリンの C_{max} は 1.1 倍，AUC は 1.7 倍増加した[8]。 本剤との併用により，タクロリムスの C_{max} は 2.2 倍，AUC は 3.2 倍増加した[9]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。	
	クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により，プロトロンビン時間が 1.9 倍延長した[10]。	本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。	
				し，また，消失半減期が延長し，クリアランスも低下したとの報告がある）。

2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
併用により，下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので，併用する場合には，必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
アトルバスタチン[10]	横紋筋融解症があらわれやすくなる。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤（ビンクリスチン[11]等）	ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。	
メチルプレドニゾロン[12] デキサメタゾン[13] ブデソニド[14]	これらの薬剤の副作用が増強されることがある。	
コルヒチン	コルヒチンの作用が増強されることがある。なお，肝臓又は腎臓に障害のある患者で，コルヒチンを投与中の患者には，本剤を併用しないこと。	
ジソピラミド	ジソピラミドの血中濃度上昇により，QT 延長が発現する可能性がある。	
ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム[15] ブロチゾラム アルプラゾラム[16]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	
抗精神病薬 ハロペリドール アリピプラゾール[17]	・本剤とアリピプラゾールの併用により，アリピプラゾールの C_{max}，	

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一　般　的　名　称	ボリコナゾール			イトラコナゾール		
	プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により，オメプラゾールの C_{max} は 2.2 倍，AUC は 3.8 倍増加した [11]。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素（CYP2C19 及び CYP3A4）を阻害する。	ペロスピロン [18] クエチアピン	AUC，$t_{½}$がそれぞれ 19.4%，48.0%，18.6%増加したとの報告がある。 ・本剤とペロスピロンの併用により，ペロスピロンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 5.7 倍及び 6.8 倍増加したとの報告がある。	
	ミダゾラム HMG-CoA 還元酵素阻害薬	本剤との併用により，これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro* 試験において，本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した [7), 12)]。	免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス水和物 [19]		
	ジアゼパム	本剤との併用により，ジアゼパムの AUC は増加し，血中濃度半減期は延長した [13]。	本剤はジアゼパムの代謝酵素（CYP3A4 及び CYP2C19）を阻害する。	抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル水和物 [20] エベロリムス テムシロリムス ゲフィチニブ ダサチニブ エルロチニブ ラパチニブ ボルテゾミブ		
	ゾルピデム	本剤との併用により，ゾルピデムの C_{max} は 1.2 倍，AUC は 1.5 倍増加した [14]。	本剤はゾルピデムの代謝酵素（CYP3A4 及び CYP2C9）を阻害する。	オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル オキシコドン [21] メサドン	・本剤とオキシコドンの併用により，オキシコドンのクリアランスが 32%減少し，AUC が 51%増加したとの報告がある（オキシコドン注射剤）。また，オキシコドンの AUC が 144%上昇したとの報告がある（オキシコドン経口剤）。	
	スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により，これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。	ブプレノルフィン セレギリン [22]	・本剤とイミダフェナシンの併用により，イ	
	ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	本剤との併用により，これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。			
	メサドン塩酸塩	本剤との併用により，メサドンの C_{max} が 30.7%，AUC が				

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一　般　的　名　称	ボリコナゾール			イトラコナゾール		
		47.2%増加した。		ガランタミン モザバプタン トルバプタン エレトリプタン サルメテロール シクレソニド フルチカゾン アプレピタント イミダフェナシン [23] ソリフェナシン トルテロジン シロスタゾール シナカルセト エバスチン サキナビル ダルナビル マラビロク	ミダフェナシンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 1.32 倍及び 1.78 倍増加したとの報告がある。	
	オキシコドン	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 [15]。				
	フェンタニル	本剤との併用により，フェンタニルの AUC が増加した [16]。				
	イブプロフェン，ジクロフェナク	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 [17), 18)]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。			
	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	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 [19]。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP2C19）を阻害する。	シルデナフィル バイアグラ	シルデナフィルとエリスロマイシンの併用によりシルデナフィルの C_{max}，AUC の増加が認められたとの報告がある。	
		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%増加し，ノルエチステロンの C_{max} は 15%，AUC は 53%増加した [19]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。	タダラフィル シアリス ザルティア	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（タダラフィルとケトコナゾールの併用により，タダラフィルの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 312%及び 22%増加したとの報告がある）。	
				ワルファリン [24]	ワルファリンの作用を増強することがある。	
	セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により，本剤の AUC は 59%減少した [20]。本剤投与時はセイヨウオト	セイヨウオトギリソウは，本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。	シメプレビル	シメプレビルの血中濃度が上昇し，副作用が発現するおそれがあるので，本剤とシメプレビルを併用する場合は，患者	

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一　般　的　名　称	ボリコナゾール			イトラコナゾール		
		ギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。			の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること。	
				ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤（ニフェジピン[25]，ニルバジピン，フェロジピン[26]等） ベラパミル[27]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。また，心機能が低下する可能性がある。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により，これらの薬剤の代謝が阻害される。また，両剤の心抑制作用が増強する可能性がある。
				イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	本剤の CYP3A4 阻害作用により，イリノテカンの活性代謝物の無毒化が阻害されると考えられる。
				ニロチニブ	ニロチニブの血中濃度が上昇し，QT 延長があらわれることがある。	本剤の CYP3A4 及び P 糖蛋白阻害作用により，ニロチニブの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
				アピキサバン	アピキサバンの血中濃度を上昇させることがある。	本剤の CYP3A4 及び P 糖蛋白阻害作用により，アピキサバンの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
				ジゴキシン[28] ブスルファン[29]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。本剤とブスルファンの併用により，ブスルファンのクリアランスが 20%減少したとの報告がある。	機序不明
				併用により，本剤の血中濃度が上昇することがあるので，併用する場合には，必要に応じて本剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
				クラリスロマイシン[30] リトナビル ホスアンプレナビル/リトナビル	本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とシプロフロキサシンの併用により，イト	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により，本剤の代謝が阻害される。

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一　般　的　名　称	ボリコナゾール	イトラコナゾール		
		エリスロマイシン シプロフロキサシン [31]	ラコナゾールの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 53.13%及び 82.46%増加したとの報告がある。	
		併用により，相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので，併用する場合には，必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。		
		インジナビル	本剤又はインジナビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により，血中濃度の変化が起こる場合がある。
		ダルナビル/リトナビル	本剤又はダルナビルの血中濃度が上昇する可能性がある（ダルナビル/リトナビルとケトコナゾールの併用により，ダルナビルとケトコナゾールの血中濃度の上昇が認められたとの報告がある）。	
		カルバマゼピン [32),33)] エトラビリン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがある。また，これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により，本剤の肝代謝が促進される。また，本剤の CYP3A4 に対する阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。
		併用により，本剤の血中濃度が低下することがあるので，併用する場合には，必要に応じて本剤の投与量，両剤の投与間隔を調節するなど注意すること。		
		リファンピシン フェニトイン イソニアジド [34)] フェノバルビタール エファビレンツ ネビラピン [35)]	本剤の血中濃度が低下することがある。 本剤とネビラピンの併用により，本剤の C_{max}，AUC 及び $t_{½}$がそれぞれ 38%，61%及び 31%減少したとの報告がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により，本剤の肝代謝が促進される。
		併用により，下記の薬剤の血中濃度が低下することがあるので，併用する場合には，必要に応じて下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。		

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一　般　的　名　称	ボリコナゾール	イトラコナゾール		
		メロキシカム [36]	本剤とメロキシカムの併用により，メロキシカムの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 64%及び 37%減少したとの報告がある。	本剤がメロキシカムの消化管からの吸収を抑制すると考えられる。
	4. 副作用 [21)~24)] 重症又は難治性真菌感染症 成人の承認時（錠及び静注用）における国内臨床試験での副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は，総症例 100 例中 80 例（80.0%）であった。主な副作用は，羞明（25.0%），視覚障害（24.0%），γ-GTP 増加（11.0%），悪心（8.0%），嘔吐（8.0%），肝機能異常（8.0%），頭痛（8.0%），AST（GOT）増加（7.0%），ALP 増加（7.0%），ALT（GPT）増加（6.0%），霧視（5.0%），肝障害（5.0%），食欲不振（5.0%），不眠症（5.0%）等であった。 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 承認時の造血幹細胞移植患者を対象とした 2 つの海外臨床試験における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は，53.6%（149 例/278 例）であった。主な副作用は，肝毒性（7.6%），悪心（6.5%），視力障害（5.8%），肝機能検査異常（5.0%），頭痛（5.0%）等であった。 (1) 重大な副作用 1) ショック，アナフィラキシー（頻度不明[注)]）：ショック，アナフィラキシー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し，適切な処置を行うこと。 2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明[注)]），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明[注)]），多形紅斑（頻度不明[注)]）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑等があらわれることがあるので，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。	4. 副作用 ＜承認時＞ 口腔咽頭カンジダ症：国内で実施した臨床試験における副作用（臨床検査値異常を含む）は，125 例中 44 例（35.2%）に認められた。その主なものは軟便 14 例（11.2%），下痢 10 例（8.0%），悪心 6 例（4.8%）であった。 真菌感染症，真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症：国内で実施した臨床試験における副作用（臨床検査値異常を含む）は，55 例中 54 例（98.2%）に認められた。その主なものは下痢・軟便 24 例（43.6%），腎機能検査値異常 23 例（41.8%），低カリウム血症 22 例（40.0%），肝障害 18 例（32.7%）であった。 ＜再審査終了時＞ 使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）は，2290 例中 245 例（10.7%）に認められた。その主なものは下痢・軟便 100 例（4.4%），悪心 20 例（0.9%）であった。 1) 重大な副作用 (1) ショック，アナフィラキシー（頻度不明）[注 1)]：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，チアノーゼ，冷汗，血圧低下，呼吸困難，胸内苦悶等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 (2) うっ血性心不全（0.12%），肺水腫（頻度不明）[注 1)]：うっ血性心不全，肺水腫があらわれることがあるので，観察を十分に行い，下肢浮腫，呼吸困難等の症状に注意し，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (3) 肝障害（0.8%），胆汁うっ滞（0.04%），黄疸（0.08%）：肝障害，胆汁うっ滞，黄疸等があらわれることがあるので，食欲不振，嘔気，嘔吐，倦怠感，腹痛，褐色尿等の症状に注意し，定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。異常が認められた場合には投与		

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一 般 的 名 称	ボリコナゾール	イトラコナゾール
	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ので，投与にあたっては，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。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。 4) 心電図 QT 延長（頻度不明[注)]），心室頻拍（1.0%），心室細動（頻度不明[注)]），不整脈（頻度不明[注)]），完全房室ブロック（頻度不明[注)]）：心電図 QT 延長，心室頻拍（torsades 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い，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。 5) 心不全（3.0%）：心不全があらわれることがあるので，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。 6) 腎障害（1.0%）：重篤な腎障害（急性腎不全，腎炎，腎尿細管壊死等）があらわれることがあるので，定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 7) 呼吸窮迫症候群（頻度不明[注)]）：呼吸窮迫症候群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し，適切な処置を行うこと。 8) ギラン・バレー症候群（頻度不明[注)]）：ギラン・バレー症候群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し，適切な処置を行うこと。 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ので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を	を中止するなど適切な処置を行うこと。 (4) 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（頻度不明）[注 1)]：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，急性汎発性発疹性膿疱症，剥脱性皮膚炎（紅皮症），多形紅斑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。 2) その他の副作用

	0.1%以上[注 2)]	0.1%未満	頻度不明[注 1)]
感染症			鼻炎
過敏症			血管浮腫
代謝･栄養	低カリウム血症，高トリグリセリド血症		
循環器	血圧上昇	不整脈，心電図異常，狭心症発作，動悸，徐脈	心室性期外収縮，房室ブロック，血管障害，頻脈，高血圧，低血圧
消化器	下痢・軟便（6.0%），悪心（1.2%），腹部不快感，食欲不振，嘔吐，腹痛，腹部膨満，便秘，上腹部痛，消化不良，口内炎，口腔内痛	胃炎，舌炎，歯周炎	おくび，腹部腰背部痛，胃十二指腸潰瘍，食道炎
肝臓	肝機能異常，高ビリルビン血症，γ-GTP 増加，ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加	Al-P 増加，LDH 増加	LAP 増加
呼吸器		発声障害，咽喉頭	呼吸困難，咳嗽

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

<table>
<tr><td>一 般 的 名 称</td><td>ボリコナゾール</td><td>イトラコナゾール</td></tr>
<tr><td></td><td>中止し，適切な処置を行うこと。
10) 偽膜性大腸炎（頻度不明注））：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) 痙攣（頻度不明注））：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので，このような症状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。
12) 横紋筋融解症（頻度不明注））：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）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，投与を中止し，適切な処置を行うこと。
13) 間質性肺炎（頻度不明注））：間質性肺炎があらわれることがあるので，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。
14) 低血糖（頻度不明注））：重篤な低血糖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し，適切な処置を行うこと。
15) 意識障害（頻度不明注））：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し，適切な処置を行うこと。
注）：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。</td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>疼痛</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹，紅斑，そう痒症</td><td>脱毛，湿疹，蕁麻疹</td><td>光線過敏性反応，白血球破砕性血管炎，紅斑性発疹，皮膚乾燥，皮膚腫脹，多汗症，皮膚障害</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>めまい，味覚異常</td><td>感覚鈍麻，頭痛，不眠，傾眠</td><td>末梢神経障害，錯感覚，倦怠感，肩こり，眠気，不安，失神，うつ病，錯乱状態，振戦</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>腎機能検査値異常注 3)，腎障害，腎尿細管障害，蛋白尿</td><td>尿量減少，血尿</td><td>頻尿，尿失禁，BUN 上昇，尿検査異常，尿円柱</td></tr>
<tr><td>生殖器</td><td></td><td></td><td>月経異常，勃起不全</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球減少，血小板減少，貧血</td><td>好酸球増多，白血球増多</td><td>赤血球減少，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，顆粒球減少，好中球減少</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>末梢性浮腫，浮腫，発熱，異常感</td><td>潮紅，ほてり，無力症，体重増加</td><td>血清病，視覚障害（霧視，複視を含む），筋痛，関節痛，耳鳴，難聴，胸痛，悪寒，筋硬直，腫脹，自傷，脱水，高血糖，多汗症，顔面浮腫</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>血中コレステロール減少，CRP 増加</td><td>血中ナトリウム減少，血中リン増加</td><td>血清尿酸上昇，血清カリウム上昇，血中アミラーゼ増加，総蛋白増加，総コレステロール増加，尿糖陽性，CK（CPK）増加</td></tr>
</table>
注 1) 国内自発報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。
注 2) 1%以上発現した副作用について頻度を記載した。
注 3) 尿中β_2ミクログロブリン増加，β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加，</td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

<table>
<tr><td>一 般 的 名 称</td><td>ボリコナゾール</td><td>イトラコナゾール</td></tr>
<tr><td></td><td>(2) その他の副作用
次のような副作用が認められた場合は，必要に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td>白血球減少症，血小板減少症</td><td>貧血，リンパ節症</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸，心嚢液貯留</td><td>肺水腫，脚ブロック</td></tr>
<tr><td>耳・迷路障害</td><td></td><td>聴覚過敏，耳鳴，回転性眩暈</td><td></td></tr>
<tr><td>内分泌障害</td><td></td><td>ADH 不適合分泌</td><td>副腎皮質機能不全，甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td>羞明，霧視，視覚障害</td><td>眼の異常感，調節障害，色覚異常，複視，眼瞼浮腫，流涙増加，縮瞳，視神経乳頭浮腫，光視症，網膜滲出物，網膜出血，網膜毛細血管瘤，網膜裂孔，網膜血管炎，黄視症</td><td>眼瞼炎，視神経炎，強膜炎，角膜混濁，視神経萎縮</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心，嘔吐</td><td>腹部膨満，口唇のひび割</td><td>腹痛，胃腸炎，十二指腸炎，</td></tr>
</table></td><td>尿中α_1ミクログロブリン増加，尿検査異常</td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一　般　的　名　称	ボリコナゾール				イトラコナゾール
			れ，便秘，下痢，消化不良，胃潰瘍，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	歯肉炎，舌炎，膵炎，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，高カリウム血症，低カリウム血症	高コレステロール血症，低ナトリウム血症	
	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，末梢性ニューロパ	

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一　般　的　名　称	ボリコナゾール				イトラコナゾール
				チー	
	精神障害	不眠症	錯乱状態，幻覚，幻聴，幻視	うつ病，不安，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，毛髪変色，光線過敏性反応，多汗，そう痒症，丘疹，皮膚落屑	顔面浮腫，斑状丘疹状皮疹，脱毛症，剥脱性皮膚炎，紫斑，固定薬疹，乾癬，蕁麻疹，血管浮腫，皮膚エリテマトーデス，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（GPT）増加, AST（GOT）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，血中カリウム減少，血中カ	BUN 増加	

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一　般　的　名　称	ボリコナゾール	イトラコナゾール
	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，血小板数減少 注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。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。	
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，用量に留意するなど慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 高齢者では生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，消化器症状等副作用（副作用の項参照）があらわれた場合は休薬するなど慎重に投与すること。
	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 [25), 26)] (1) 動物実験で催奇形性作用が報告されているので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［ラット 10 mg/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 100 mg/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) 授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので，授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること（母乳中への移行は不明であるため，授乳中の婦人には授乳を避けさせること）。	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［動物実験（ラット [37)]，マウス [38)]）で催奇形性が報告されている。］ 2) 授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を避けさせること。［ヒトで母乳中へ移行することが報告されている [39)]。］
	7. 小児等への投与 (1) 未熟児，新生児，乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（本剤の使用経験はない）。 (2) 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もあるので，日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一 般 的 名 称	ボリコナゾール	イトラコナゾール
	低下，色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は，日光の照射を避け，投与中止後も観察を行うことが望ましい。	
	8. 過量投与 [27), 28)] ［錠剤，ドライシロップ］ 外国で健康成人に本剤（錠剤）を 1600 mg 単回投与した際，視覚異常，色視症，頭痛，浮動性めまい，幻覚，不眠症，羞明等が認められた。本剤に対する解毒剤は明らかでないため，本剤の過量投与時には，患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。必要に応じて，胃洗浄等を行うなどして未吸収の薬剤を除去すること。 ［注射剤］ 外国で健康成人に本剤（錠剤）を 1600 mg 単回投与した際，視覚異常，色視症，頭痛，浮動性めまい，幻覚，不眠症，羞明等が認められた。本剤に対する解毒剤は明らかでないため，本剤の過量投与時には，患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。	8. 過量投与 徴候，症状： 高用量のイトラコナゾールを服用した患者の転帰に関するデータは限られている。イトラコナゾールカプセル剤においては，1000 mg から 3000 mg までを投与した場合に認められた有害事象は推奨用量を投与した場合と類似している。 処置： 過量投与した場合には応急措置を取ること。特別な解毒剤はないが，必要に応じて胃洗浄や活性炭の投与など適切な処置を行うこと。なお，本剤は血液透析によって除去できない。
	9. 適用上の注意 ［錠剤］ 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。 ［注射剤］ (1) 調製時：本剤を注射用水 19 mL に溶解した液（濃度 10 mg/mL）は，通常「日局」生理食塩水を用いて希釈して，点滴静脈内投与する（希釈後の点滴静脈内注射溶液濃度 0.5～5 mg/mL）。 この他に現在まで配合変化がないことが確認されてい	9. 適用上の注意 1) 投与経路：経口的にのみ使用すること（注射には使用しないこと）。 2) 薬剤交付時：本剤は個々の患者の投与期間に基づいた必要量を交付し，計量カップを用い，正確に本剤 1 回服用量を量り取って服用するよう患者に指導すること。また，飲み忘れ等による服薬期間後の残薬については，服用しないよう指導すること。

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一 般 的 名 称	ボリコナゾール	イトラコナゾール
	る輸液は，以下のとおりである。 5%ブドウ糖注射液，乳酸リンゲル液，ソリタ-T1 号，ソリタ-T3 号，ソリタ-T3 号 G，ソリタ-T4 号，ヴィーン F 注，ヴィーン D 注，ソルデム 3，フィジオゾール・3 号，アクチット注，ラクテック G 注，ポタコール R 上記以外の輸液及び薬剤を溶解させた輸液との混合は避けること。 本剤の使用にあたっては，完全に溶解したことを確認し，溶解後は速やかに使用すること。 (2) 本瓶は内容が減圧になっているので，容易に注射用水 19 mL を注入することができる。万一，通常の操作で溶解液が入らない場合は，外気が入っている可能性があるので使用しないこと。 ［ドライシロップ］ (1) 調製方法 固まりがないように，粒子がばらばらになるまで瓶を軽くたたき，46 mL の水を瓶に加えよく振り混ぜること。濃度は 40 mg/mL となる。 (2) 投与時 十分に振り混ぜてから，正確に 1 回量を測り取ること。 (3) 保存時 懸濁液に調製後は，凍結を避け，30°C 以下で保存し，2 週間以内に使用すること。処方された服用期間後の残液は，廃棄すること。	
	10.その他の注意 (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	10.その他の注意 1) 類似化合物（ミコナゾール）では血糖降下剤との併用により，著しい血糖低下が認められたとの報告がある。 2) ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの混餌投与によるラットがん原性試験において，膵臓腫瘍及び大腸腫瘍の発生率増加が認められた。しかしながら，膵臓腫瘍はラットのみに種特異的に生じる所見であり，大腸腫瘍は大量（ヒトの約 15 倍）のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを長期間経口投与した

Table 1.　同種同効品一覧表（ボリコナゾールおよびイトラコナゾール）

一 般 的 名 称	ボリコナゾール	イトラコナゾール
	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。 (2) 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。	ことで生じた所見であり，他の難吸収性多糖類の長期間大量経口投与でも同様に生じる所見である [40]。 3) ラット及びイヌの 3 ヵ月静脈内投与試験において，添加物のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは，腎機能には影響を与えないが，腎臓及び膀胱において，高張な物質を排泄する過程で生じる適応性変化と考えられる浸透圧性腎症がみられている。この所見は 3 ヵ月の休薬後も軽度に残存していたものの，回復性が認められた。また，同様の所見がラット及びイヌの 12 ヵ月経口投与試験においても認められた。 4) 海外で実施された真菌感染予防の臨床試験では，予防効果を期待する血中イトラコナゾールのトラフ値として 250 ng/mL を目安として実施し，その結果，投与開始 10～14 日に 80%以上の患者で血中イトラコナゾールのトラフ値が 250 ng/mL に達した [41]。また，アスペルギルスに感染する可能性がある場合には血中イトラコナゾールのトラフ値の目安として 500 ng/mL を推奨する文献報告もある [42]。
作成・改訂年月	ブイフェンド®錠：　201●年●月改訂（第●版） ブイフェンド®静注用：　201●年●月改訂（第●版） ブイフェンド®ドライシロップ：201●年●月改訂（第●版）	2014 年 6 月改訂（第 15 版）
備　　考	—	—

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

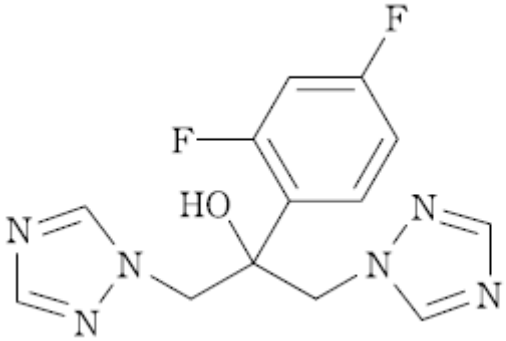
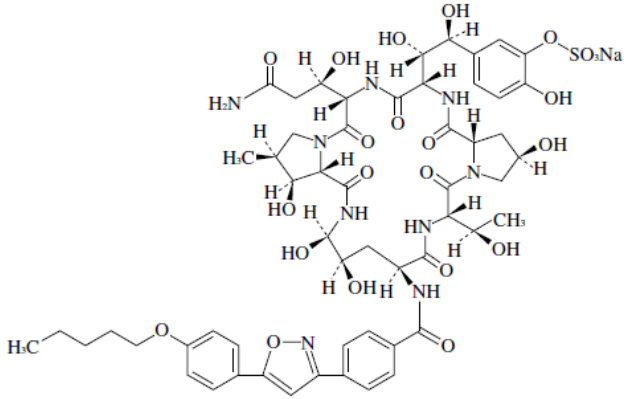
一般的名称	フルコナゾール	ミカファンギン
販売名	ジフルカン®カプセル 50 mg ジフルカン®カプセル 100 mg ジフルカン®静注液 50 mg ジフルカン®静注液 100 mg ジフルカン®静注液 200 mg ジフルカン®ドライシロップ 350 mg ジフルカン®ドライシロップ 1400 mg	ファンガード®点滴用 25 mg ファンガード®点滴用 50 mg ファンガード®点滴用 75 mg
会社名	ファイザー株式会社	アステラス製薬株式会社
承認年月日	ジフルカン®カプセル 50 mg，100 mg：1989 年 3 月 31 日 ジフルカン®静注液 50 mg，100 mg，200 mg：2006 年 3 月 1 日 ジフルカン®ドライシロップ 350 mg，1400 mg：2012 年 2 月 14 日	ファンガード®点滴用 25 mg：2006 年 4 月 20 日 ファンガード®点滴用 50 mg：2002 年 10 月 8 日 ファンガード®点滴用 75 mg：2002 年 10 月 8 日
再審査年月日 再評価年月日	1998 年 3 月 12 日 —	2013 年 6 月 13 日 —
規制区分	処方せん医薬品	劇薬，処方せん医薬品
化学構造式		
剤形・含量	カプセル ジフルカン®カプセル 50 mg 1 カプセル中：日局フルコナゾール 50 mg ジフルカン®カプセル 100 mg 1 カプセル中：日局フルコナゾール 100 mg	注射剤 ファンガード®点滴用 25 mg 1 バイアル中：ミカファンギンナトリウム 25 mg（力価） ファンガード®点滴用 50 mg 1 バイアル中：ミカファンギンナトリウム 50 mg（力価）

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

一般的名称	フルコナゾール	ミカファンギン
	注射剤 ジフルカン®静注液 50 mg 1 バイアル（50 mL）中：日局フルコナゾール 50 mg ジフルカン®静注液 100 mg 1 バイアル（50 mL）中：日局フルコナゾール 100 mg ジフルカン®静注液 200 mg 1 バイアル（100 mL）中：日局フルコナゾール 200 mg ドライシロップ ジフルカン®ドライシロップ 350 mg 1 瓶中：日局フルコナゾール 0.350 g ジフルカン®ドライシロップ 1400 mg 1 瓶中：日局フルコナゾール 1.400 g	ファンガード® 点滴用 75 mg 1 バイアル中：ミカファンギンナトリウム 75 mg（力価）
効能・効果	カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症 　真菌血症，呼吸器真菌症，消化管真菌症，尿路真菌症，真菌髄膜炎 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	アスペルギルス属及びカンジダ属による下記感染症 　真菌血症，呼吸器真菌症，消化管真菌症 造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防
効能･効果に関連する使用上の注意	—	—
用法・用量	［カプセル，ドライシロップ］ 成人 カンジダ症：通常，成人にはフルコナゾールとして 50～100 mg を 1 日 1 回経口投与する。 クリプトコッカス症：通常，成人にはフルコナゾールとして 50～200 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお，重症又は難治性真菌感染症の場合には，1 日量として 400 mg まで増量できる。 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には，フルコナゾールとして 400 mg を 1 日 1 回経口投与する。 小児 カンジダ症：通常，小児にはフルコナゾールとして 3 mg/kg を 1 日 1	1. 成人 アスペルギルス症： 　通常，成人にはミカファンギンナトリウムとして 50～150 mg（力価）を 1 日 1 回点滴静注する。 　重症又は難治性アスペルギルス症には症状に応じて増量できるが，1 日 300 mg（力価）を上限とする。 カンジダ症： 　通常，成人にはミカファンギンナトリウムとして 50 mg（力価）を 1 日 1 回点滴静注する。 　重症又は難治性カンジダ症には症状に応じて増量できるが，1 日 300 mg（力価）を上限とする。 造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防： 　成人にはミカファンギンナトリウムとして 50 mg（力価）を 1 日 1 回点

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

一般的名称	フルコナゾール	ミカファンギン
	回経口投与する。 クリプトコッカス症：通常，小児にはフルコナゾールとして 3～6 mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。 なお，重症又は難治性真菌感染症の場合には，1 日量として 12 mg/kg まで増量できる。 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には，フルコナゾールとして 12 mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。 なお，患者の状態に応じて適宜減量する。 ただし，1 日量として 400 mg を超えないこと。 新生児 生後 14 日までの新生児には，フルコナゾールとして小児と同じ用量を 72 時間毎に投与する。 生後 15 日以降の新生児には，フルコナゾールとして小児と同じ用量を 48 時間毎に投与する。 ［注射剤］ 成人 カンジダ症：通常，成人にはフルコナゾールとして 50～100 mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。 クリプトコッカス症：通常，成人にはフルコナゾールとして 50～200 mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。 なお，重症又は難治性真菌感染症の場合には，1 日量として 400 mg まで増量できる。 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には，フルコナゾールとして 400 mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。 小児 カンジダ症：通常，小児にはフルコナゾールとして 3 mg/kg を 1 日 1 回静脈内に投与する。 クリプトコッカス症：通常，小児にはフルコナゾールとして 3～6 mg/kg を 1 日 1 回静脈内に投与する。	滴静注する。 点滴静注に際しては，生理食塩液，ブドウ糖注射液又は補液に溶解し，75 mg（力価）以下では 30 分以上，75 mg（力価）を超えて投与する場合は 1 時間以上かけて行う。 溶解にあたっては，注射用水を使用しないこと。［溶液が等張とならないため。］ 2. 小児 アスペルギルス症： 通常，小児にはミカファンギンナトリウムとして 1～3 mg（力価）/kg を 1 日 1 回点滴静注する。 重症又は難治性アスペルギルス症には症状に応じて増量できるが，1 日 6 mg（力価）/kg を上限とする。 カンジダ症： 通常，小児にはミカファンギンナトリウムとして 1 mg（力価）/kg を 1 日 1 回点滴静注する。 重症又は難治性カンジダ症には症状に応じて増量できるが，1 日 6 mg（力価）/kg を上限とする。 造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防： 小児にはミカファンギンナトリウムとして 1 mg（力価）/kg を 1 日 1 回点滴静注する。 点滴静注に際しては，生理食塩液，ブドウ糖注射液又は補液に溶解し，1 時間以上かけて行う。 溶解にあたっては，注射用水を使用しないこと。［溶液が等張とならないため。］

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>フルコナゾール</th><th>ミカファンギン</th></tr>
<tr><td></td><td>なお，重症又は難治性真菌感染症の場合には，1 日量として 12 mg/kg まで増量できる。
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には，フルコナゾールとして 12 mg/kg を 1 日 1 回静脈内に投与する。
なお，患者の状態に応じて適宜減量する。
ただし，1 日量として 400 mg を超えないこと。

新生児
生後 14 日までの新生児には，フルコナゾールとして小児と同じ用量を 72 時間毎に投与する。
生後 15 日以降の新生児には，フルコナゾールとして小児と同じ用量を 48 時間毎に投与する。</td><td></td></tr>
<tr><td>用法･用量に関連する使用上の注意</td><td>［用法・用量に関連する使用上の注意］
［カプセル，注射剤］
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：
(1) 好中球減少症が予想される数日前から投与を開始することが望ましい。
(2) 好中球数が 1000/mm^3 を超えてから 7 日間投与することが望ましい。

［ドライシロップ］
1. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：
(1) 好中球減少症が予想される数日前から投与を開始することが望ましい。
(2) 好中球数が 1000/mm^3 を超えてから 7 日間投与することが望ましい。
2. 懸濁液調製法：
本剤は 1 瓶について 24 mL の水を加えて懸濁すると，それぞれの濃度は以下の通りとなる。［「適用上の注意」の項参照］
<table>
<tr><th>フルコナゾール/瓶</th><th>懸濁液の濃度</th></tr>
<tr><td>350 mg</td><td>10 mg/mL</td></tr>
<tr><td>1400 mg</td><td>40 mg/mL</td></tr>
</table></td><td>［用法・用量に関連する使用上の注意］
(1)本剤の使用に際しては，疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
(2)成人に対しては，下記の点に注意すること。
アスペルギルス症及びカンジダ症：体重 50 kg 以下の患者に対しては，体重換算で 1 日あたり 6 mg（力価）/kg を超えないこと。
造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防：
1) 好中球数が 500 個/mm^3 以上に回復するなど，適切な時期に投与を終了すること。
2) 体重 50 kg 以下の患者に対しては，体重換算で 1 日あたり 1 mg（力価）/kg を超えないこと。
(3) 小児に対しては，下記の点に注意すること。
アスペルギルス症及びカンジダ症：体重 50 kg 以上の患者に対しては，1 日あたり 300 mg（力価）を超えないこと。
造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防：
1) 好中球数が 500 個/mm^3 以上に回復するなど，適切な時期に投与を終了すること。
2) 体重 50 kg 以上の患者に対しては，1 日あたり 50 mg（力価）を</td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

一般的名称	フルコナゾール	ミカファンギン
		超えないこと。
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 次の薬剤を投与中の患者：トリアゾラム，エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン，キニジン，ピモジド［「相互作用」の項参照］ 2. 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］	禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） ［カプセル，注射剤］ (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (2) 腎障害のある患者［血中濃度が持続するので，投与量を減ずるか，投与間隔をあけて使用すること。（「薬物動態」の項参照）］ (3) 肝障害のある患者［肝障害を悪化させることがある。］ (4) 心疾患又は電解質異常のある患者［心室頻拍（torsades de pointesを含む），QT 延長，心室細動，房室ブロック，徐脈等があらわれることがある。（「重大な副作用」の項参照）］ ［ドライシロップ］ (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (2) 腎障害のある患者［血中濃度が持続するので，投与量を減ずるか，投与間隔をあけて使用すること。（「薬物動態」の項参照）］ (3) 肝障害のある患者［肝障害を悪化させることがある。］ (4) 心疾患又は電解質異常のある患者［心室頻拍（torsades de pointesを含む），QT 延長，心室細動，房室ブロック，徐脈等があらわれることがある。（「重大な副作用」の項参照）］ (5) 遺伝性フルクトース不耐症，グルコース・ガラクトース吸収不全症又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症の患者	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者。特に他のキャンディン系抗真菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者には注意すること。 (2) 肝障害のある患者［肝障害を悪化させることがある。］
	2. 重要な基本的注意 (1) 腎障害のある患者に投与する場合は，投与前にクレアチニン・クリアランス試験を行い，投与量及び投与間隔に十分注意すること。［「薬物動態」の項参照］ (2) 本剤の投与に際しては適宜，血液検査，腎機能・肝機能検査，	2. 重要な基本的注意 (1) 定期的に肝機能検査を行うなど，患者の状態を十分観察し，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［本剤投与中の患者で肝機能障害，黄疸があらわれることがある。（「重大な副作用」の項参照）また，動物試験において肝変異細胞

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

<table>
<tr><td>一 般 的 名 称</td><td>フルコナゾール</td><td>ミカファンギン</td></tr>
<tr><td></td><td>血中電解質検査等を行うことが望ましい。
(3) 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。</td><td>巣の発生とその一部の腫瘍化が認められている。(「その他の注意」の項参照)］
(2) 小児では，臨床試験において，成人に比べ肝機能障害の頻度が高いことが観察されているので，十分配慮すること。
(3) 本剤の予防投与開始後においてアスペルギルス症又はカンジダ症が発症した場合は，漫然と使用せず，他の薬剤に変更する，又は本剤を増量するなど適切な処置を行うこと。
(4) 本剤投与開始後において，原因菌がアスペルギルス属又はカンジダ属でないことが明確になった場合，又は本剤投与で効果が認められない場合は，漫然と使用せず，他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
本剤は，チトクローム P450 2C9，2C19 及び 3A4 を阻害する [1]。
(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>トリアゾラム
（ハルシオン等）</td><td>トリアゾラムの代謝遅滞による血中濃度の上昇，作用の増強及び作用時間延長の報告がある [2]。</td><td rowspan="3">本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので，併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。</td></tr>
<tr><td>エルゴタミン
（クリアミン配合錠）
ジヒドロエルゴタミン
（ジヒデルゴット等）</td><td>アゾール系抗真菌剤等のCYP 3A4を阻害する薬剤とエルゴタミンとの併用により，エルゴタミンの血中濃度が上昇し，血管攣縮等の副作用を起こすおそれがある。</td></tr>
<tr><td>キニジン（硫酸キニジン）
ピモジド（オーラップ）</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより，QT延長，torsades de pointesを発現するおそれがある。</td></tr>
</table></td><td>相互作用
該当しない</td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

<table>
<tr><td>一 般 的 名 称</td><td>フルコナゾール</td><td>ミカファンギン</td></tr>
<tr><td></td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ワルファリン</td><td>プロトロンビン時間の延長[3]及び出血傾向（挫傷，鼻出血，消化管出血，血尿，下血等）の報告がある。</td><td rowspan="3">本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので，併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。</td></tr>
<tr><td>フェニトイン
イブプロフェン
フルルビプロフェン</td><td>これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある[4~7]。</td></tr>
<tr><td>セレコキシブ</td><td>セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。</td></tr>
<tr><td>ロサルタン</td><td>ロサルタンの血中濃度上昇，及び活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度減少の報告がある[8]。</td><td>本剤はロサルタンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので，併用により活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度が減少することがある。</td></tr>
<tr><td>HMG-CoA 還元酵素阻害薬
フルバスタチン</td><td rowspan="2">これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある[9~11]。</td><td>本剤はフルバスタチンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので，併用によりフルバスタチンの血中濃度が上昇することがある。</td></tr>
<tr><td>アトルバスタチン
シンバスタチン等</td><td>本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチ</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

一般的名称	フルコナゾール			ミカファンギン
			トクロームP450 3A4を阻害するので，併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	
	カルバマゼピン	カルバマゼピンの血中濃度が上昇し，悪心・嘔吐，めまい，複視等が発現したとの報告がある[12), 13)]。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので，併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	
	ミダゾラム エプレレノン メサドン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある[14), 15)]。		
	カルシウム拮抗薬 　ニフェジピン等 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 エリスロマイシン	これらの薬剤の血中濃度上昇のおそれがある[16)]。		
	タクロリムス水和物[17)]，シクロスポリン[18)]	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。 また，併用により腎障害の報告がある。		
	リファブチン	リファブチンのAUC上昇の報告があり，リファブチンの作用が増強するおそれがある[19)]。		
	リトナビル サキナビル オキシコドン	これらの薬剤のAUC上昇の報告がある[20)]。		
	フェンタニル	フェンタニルの血中濃度上昇のおそれがある[21)]。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4	
	リバーロキサバン	リバーロキサバンの血		

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

一般的名称	フルコナゾール			ミカファンギン
		中濃度が上昇したとの報告がある。	を阻害するので，併用によりこれらの薬剤の代謝が遅れることがある。	
	テオフィリン	テオフィリンの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450を阻害するので，併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	
	経口避妊薬	エチニルエストラジオール[22]，レボノルゲストレルの血中濃度上昇の報告がある。		
	スルホニル尿素系血糖降下薬（クロルプロパミド，グリベンクラミド，トルブタミド等）	スルホニル尿素系血糖降下薬の血中濃度上昇の報告がある[23]。 また，併用により低血糖の報告がある。		
	ナテグリニド	ナテグリニドのAUC上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある[24]。		
	トレチノイン	中枢神経系の副作用が発現するおそれがある[25]。		
	ジアゼパム	ジアゼパムのAUC上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある[26]。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4及び2C19を阻害するので，併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	
	トファシチニブ	トファシチニブのAUCが79%，C_{max}が27%増加したとの報告がある。		
	シクロホスファミド	ビリルビンの上昇，クレアチニンの上昇の報告がある[27]。	本剤はシクロホスファミドの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4及び2C9を阻害するので，併用によ	

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

<table>
<tr><td>一 般 的 名 称</td><td>フルコナゾール</td><td>ミカファンギン</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>りシクロホスファミドの血中濃度が上昇することがある。</td></tr>
<tr><td>アミトリプチリン
ノルトリプチリン</td><td>これらの薬剤の作用が増強するおそれがある[28~31]。</td><td rowspan="2">本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害するので，これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。</td></tr>
<tr><td>ジドブジン</td><td>ジドブジンの血中濃度上昇の報告がある[32]。</td></tr>
<tr><td>リファンピシン</td><td>本剤の血中濃度の低下及び血中濃度半減期の減少の報告がある[33]。</td><td>リファンピシンは代謝酵素であるチトクロームP450を誘導する。その結果，本剤の肝代謝が増加すると考えられる。</td></tr>
<tr><td>三酸化ヒ素</td><td>QT 延長，心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こすおそれがある。</td><td>本剤及び三酸化ヒ素は，いずれもQT延長，心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こすことがある。</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>4. 副作用 [34]
［カプセル］
開発時及び承認後 6 年間（平成元年 3 月 31 日～平成 7 年 3 月 30 日）の調査（再審査終了時）において，989 例中 63 例（6.37%）に副作用又は臨床検査値異常が認められた。
副作用の主なものは，嘔気（0.30%），下痢（0.30%），発疹（0.20%），頭痛（0.20%），浮腫（0.20%）等であった。
臨床検査値異常の主なものは，ALT（GPT）上昇（1.52%），AST（GOT）上昇（1.21%），Al-P 上昇（1.01%）等であった。

［注射剤］
開発時及び承認後 6 年間（平成元年 3 月 31 日～平成 7 年 3 月 30 日）の調査（再審査終了時）において，2,473 例中 279 例（11.28%）に副作用又は臨床検査値異常が認められた。
副作用の主なものは，発熱（0.20%），嘔気（0.16%），食欲不振（0.16%），発疹（0.12%）等であった。臨床検査値異常の主なもの</td><td>3. 副作用
○アスペルギルス症及びカンジダ症
成人を対象とした国内臨床試験において，副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が 67 例中 21 例（31.3%）に 33 件報告された。その内訳は，静脈炎 2 件（3.0%），関節炎，血管痛，悪寒，頭痛，高血圧，動悸，下痢，軟便，発疹，丘疹性皮疹各 1 件（1.5%），Al-P 上昇 4.5%（3/67），BUN 上昇 4.5%（3/67），γ-GTP 上昇 3.0%（2/66），ALT（GPT）上昇 3.0%（2/67），クレアチニン上昇 3.0%（2/67）等であった。
小児を対象とした国内臨床試験において，副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が 20 例中 6 例（30.0%）に 14 件報告された。その内訳は，アナフィラキシー様反応 1 件（5.0%），AST（GOT）上昇 15.0%（3/20），ALT（GPT）上昇 15.0%（3/20），γ-GTP 上昇 10.5%（2/19）等であった。
成人を対象とした市販後の使用成績調査では，1,074 例中 306 例（28.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められ，主なものは肝機能障害 79 件（7.4%），AST（GOT）上昇 47 件（4.4%），ALT（GPT）上昇 43 件（4.0%），Al-P 上昇 36 件（3.4%），γ-GTP 上昇，腎障害各 23 件（2.1%）</td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

一般的名称	フルコナゾール	ミカファンギン
	は，ALT（GPT）上昇（3.92%），AST（GOT）上昇（3.68%），Al-P 上昇（2.55%），BUN 上昇（1.74%）等であった。 ［ドライシロップ］ 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 フルコナゾール（カプセル）開発時及び承認後 6 年間（平成元年 3 月 31 日～平成 7 年 3 月 30 日）の調査（再審査終了時）において，989 例中 63 例（6.37%）に副作用又は臨床検査値異常が認められた。 副作用の主なものは，嘔気（0.30%），下痢（0.30%），発疹（0.20%），頭痛（0.20%），浮腫（0.20%）等であった。 臨床検査値異常の主なものは，ALT（GPT）上昇（1.52%），AST（GOT）上昇（1.21%），Al-P 上昇（1.01%）等であった。 (1) 重大な副作用 ［カプセル，ドライシロップ］ 1) ショック，アナフィラキシー（頻度不明[注)]）：ショック，アナフィラキシー（血管浮腫，顔面浮腫，そう痒等）を起こすことがあるので，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し，適切な処置を行うこと。 2) 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）（頻度不明[注)]）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので，このような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。 3) 血液障害（頻度不明[注)]）：無顆粒球症，汎血球減少症，血小板減少，白血球減少，貧血等の重篤な血液障害があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 4) 急性腎不全（頻度不明[注)]）：急性腎不全等の重篤な腎障害が報	等であった。 小児を対象とした市販後の特定使用成績調査では，191 例中 42 例（22.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められ，主なものは肝機能障害 26 件（13.6%），AST（GOT）上昇 5 件（2.6%），ALT（GPT）上昇，黄疸各 4 件（2.1%），Al-P 上昇 3 件（1.6%）等であった。なお，低出生体重児 12 例，新生児 18 例のうち，低出生体重児の 1 例にシュードモナス感染が認められた。 （再審査結果通知：2013 年 6 月） ○造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防 造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防を対象とした市販後の特定使用成績調査では，241 例中 86 例（35.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められ，主なものは肝機能障害 46 件（19.1%），ALT（GPT）上昇 14 件（5.8%），γ-GTP 上昇 10 件（4.1%），AST（GOT）上昇，発熱各 9 件（3.7%），下痢 8 件（3.3%）等であった。 （再審査結果通知：2013 年 6 月） (1) 重大な副作用 1) 血液障害：白血球減少（0.6%），好中球減少（0.2%），溶血性貧血（血管内溶血を含む）（0.1%），血小板減少（0.8%）があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，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。なお，溶血性貧血については，投与開始直後にあらわれることもあるので，溶血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。 2) ショック，アナフィラキシー：ショック（頻度不明[注)]），アナフィラキシー（0.2%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，口内異常感，呼吸困難，全身潮紅，血管浮腫，蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し，必要に応じて気道の確保，アドレナリン，ステロイド，抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 3) 肝機能障害，黄疸：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，Al-P の上昇等を伴う肝機能障害（9.5%），黄疸（1.8%）があらわれることがあ

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

<table>
<tr><th>一 般 的 名 称</th><th>フルコナゾール</th><th>ミカファンギン</th></tr>
<tr><td></td><td>告されているので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，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。
5) 肝障害（頻度不明注)）：黄疸，肝炎，胆汁うっ滞性肝炎，肝壊死，肝不全等の肝障害が報告されており，これらの症例のうち死亡に至った例も報告されている。これらの発症と 1 日投与量，治療期間，患者の性別・年齢との関連性は明らかではない。本剤による肝障害は通常，投与中止により回復している。投与にあたっては，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し，適切な処置を行うこと。
6) 意識障害（頻度不明注)）：錯乱，見当識障害等の意識障害があらわれることがあるので，このような症状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。
7) 痙攣（頻度不明注)）：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので，このような症状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。
8) 高カリウム血症（頻度不明注)）：高カリウム血症があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，電解質補正等の適切な処置を行うこと。
9) 心室頻拍，QT 延長，不整脈（頻度不明注)）：心室頻拍（torsades de pointes を含む），QT 延長，心室細動，房室ブロック，徐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い，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。
10) 間質性肺炎（頻度不明注)）：間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難，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) 偽膜性大腸炎（頻度不明注)）：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎（初期症状：発熱，腹痛，頻回の下痢）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</td><td>るので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，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。
4) 急性腎不全：急性腎不全等の重篤な腎障害（1.6%）があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，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。
5) 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），多形紅斑：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑（いずれも頻度不明注)）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。
注）頻度不明：自発報告のため頻度が算出できない。

(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，Al-P上昇，LDH上昇，γ-GTP上昇</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>代謝異常</td><td>カリウム上昇，カリウム低下</td><td></td><td>低カルシウム血症，低マグネシウム血症</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>好酸球増多</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>動悸</td><td>高血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢，悪心，嘔吐</td><td>軟便</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>BUN上昇，クレアチニン上昇</td><td>クレアチニンクリアランス低下</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>静脈炎，関節炎，悪寒，頭痛，CK（CPK）上昇，発熱</td><td>血管痛，ミオグロビン上昇</td><td></td></tr>
</table>
注）頻度不明：臨床検査の実施例数が少ない，自発報告，あるいは海外のみで認められた副作用のため頻度が算出できない。
上記の副作用の発現頻度は，承認時までの臨床試験及び市販後の調査の結果に</td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>フルコナゾール</th><th>ミカファンギン</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>止し，適切な処置を行うこと。
注：自発報告のため頻度不明

［注射剤］
1) ショック，アナフィラキシー（頻度不明注）：ショック，アナフィラキシー（血管浮腫，顔面浮腫，そう痒等）を起こすことがあるので，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し，適切な処置を行うこと。
2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明注），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.04%）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので，このような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。
3) 血液障害（頻度不明注）：無顆粒球症，汎血球減少症，血小板減少，白血球減少，貧血等の重篤な血液障害があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
4) 急性腎不全（頻度不明注）：急性腎不全等の重篤な腎障害が報告されているので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，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。
5) 肝障害（頻度不明注）：黄疸，肝炎，胆汁うっ滞性肝炎，肝壊死，肝不全等の肝障害が報告されており，これらの症例のうち死亡に至った例も報告されている。これらの発症と 1 日投与量，治療期間，患者の性別・年齢との関連性は明らかではない。本剤による肝障害は通常，投与中止により回復している。投与にあたっては，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し，適切な処置を行うこと。
6) 意識障害（頻度不明注）：錯乱，見当識障害等の意識障害があらわれることがあるので，このような症状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。
7) 痙攣（頻度不明注）：痙攣等の神経障害があらわれることがあ</td>
<td>基づいている。
［参考］海外臨床試験
1) アスペルギルス症及びカンジダ症注）
真菌感染症患者で安全性が評価された症例 799 例（成人 676 例，小児 123 例）中 289 例（36.2%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は，AST（GOT）上昇 41 件（5.1%），ALT（GPT）上昇 38 件（4.8%），Al-P 上昇 35 件（4.4%），嘔吐 31 件（3.9%），嘔気 29 件（3.6%），白血球減少 26 件（3.3%），低マグネシウム血症 26 件（3.3%）等であった。
注）最小有効用量検討試験，侵襲性アスペルギルス症を対象とした試験，カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症を対象とした試験。下表は，これらの試験において 1%以上の頻度で認められた副作用を記載した。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）上昇</td><td>ALT（GPT）上昇，Al-P 上昇，高ビリルビン血症</td></tr>
<tr><td>代謝異常</td><td></td><td>低マグネシウム血症，低カルシウム血症，高クロール血症，低カリウム血症</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>白血球減少，血小板減少，貧血</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>血管拡張，高血圧</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>嘔吐，嘔気，下痢</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>クレアチニン上昇，BUN 上昇</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>発熱，腹痛，無力症，さむけ，静脈炎，頭痛</td></tr>
</table>
2) 造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防注）
造血幹細胞移植患者で安全性が評価された症例 425 例（成人 386 例，小児 39 例）中 64 例（15.1%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は，高ビリルビン血症 14 件（3.3%），嘔気 10 件（2.4%），下痢 9 件（2.1%），低カリウム血症</td>
</tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

<table>
<tr><td>一 般 的 名 称</td><td>フルコナゾール</td><td>ミカファンギン</td></tr>
<tr><td></td><td>
るので，このような症状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。
8) 高カリウム血症（頻度不明注)）：高カリウム血症があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，電解質補正等の適切な処置を行うこと。
9) 心室頻拍，QT 延長，不整脈（頻度不明注)）：心室頻拍（torsades de pointes を含む），QT 延長，心室細動，房室ブロック，徐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い，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。
10) 間質性肺炎（頻度不明注)）：間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難，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) 偽膜性大腸炎（頻度不明注)）：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎（初期症状：発熱，腹痛，頻回の下痢）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し，適切な処置を行うこと。
注：自発報告のため頻度不明

(2) その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと。
［カプセル，ドライシロップ］
<table>
<tr><td></td><td>1%以上</td><td>0.1～1%未満</td><td>頻度不明注 1)</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT），ALT（GPT），Al-Pの上昇</td><td>LDH，ビリルビンの上昇</td><td>黄疸</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹注2)</td><td>剥脱性皮膚炎</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>嘔気，しゃっくり，食欲不振，下</td><td>口渇，嘔吐，消化不良，鼓</td></tr>
</table>
</td><td>
8 件（1.9%），発疹 8 件（1.9%）等であった。
注）米国第 III 相予防投与試験。下表は，本試験において 1%以上の頻度で認められた副作用を記載した。
<table>
<tr><td></td><td>1～5%未満</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>高ビリルビン血症</td></tr>
<tr><td>代謝異常</td><td>低マグネシウム血症，低カリウム血症，低リン酸塩血症</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球減少</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>嘔吐，嘔気，下痢</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>腹痛</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

<table>
<tr><td>一 般 的 名 称</td><td>フルコナゾール</td><td>ミカファンギン</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>痢，腹部不快感，腹痛</td><td>腸放屁</td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td></td><td>頭痛，手指のこわばり</td><td>めまい，傾眠，振戦</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>BUN，クレアチニンの上昇，乏尿</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝異常</td><td></td><td>低カリウム血症</td><td>高コレステロール血症，高トリグリセリド血症，高血糖</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>好酸球増多，好中球減少</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>浮腫，発熱注2)，倦怠感</td><td>熱感，脱毛，味覚倒錯</td></tr>
</table>
注 1：自発報告のため頻度不明。
注 2：発現した場合には投与を中止すること。

［注射剤］
<table>
<tr><td></td><td>1%以上</td><td>0.1～1%未満</td><td>0.1%未満</td><td>頻度不明注 1)</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT），ALT（GPT），Al-P，LDH，ビリルビンの上昇</td><td></td><td>黄疸</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹注2)</td><td></td><td>剥脱性皮膚炎</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>嘔気，食欲不振</td><td>下痢，腹痛，嘔吐</td><td>口渇，しゃっくり，腹部不快感，消化不良，鼓腸放屁</td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td></td><td></td><td></td><td>頭痛，手指のこわばり，めまい，傾眠，振戦</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>BUNの上昇</td><td>クレアチニン</td><td>乏尿</td><td></td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

<table>
<tr><th>一 般 的 名 称</th><th>フルコナゾール</th><th>ミカファンギン</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>の上昇</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>代謝異常</td><td></td><td>低カリウム血症</td><td></td><td>高コレステロール血症，高トリグリセリド血症，高血糖</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>好酸球増多</td><td>好中球減少</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>発熱[注2)]</td><td>浮腫，脱毛，倦怠感</td><td>熱感，血管痛，味覚倒錯</td></tr>
</table>
注1：自発報告のため頻度不明。
注2：発現した場合には投与を中止すること。</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>5. 高齢者への投与
本剤は主として腎臓から排泄される［「薬物動態」の項参照］が，高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので，用量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。</td><td>4. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので，用量に留意するなど慎重に投与すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与[35~37)]
(1) 催奇形性を疑う症例報告があるので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
(2) 母乳中に移行することが認められているので，授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。</td><td>5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］
(2) 授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）において母乳中に移行することが報告されている。(「薬物動態」の項参照)］</td></tr>
<tr><td></td><td>7. 小児等への投与
新生児においては，腎機能が未熟なため血中濃度半減期が延長することから，投与間隔に留意すること。［「薬物動態」の項参照］</td><td>6. 小児等への投与
(1) 小児では，臨床試験において，成人に比べ肝機能障害の頻度が高いことが観察されているので，十分配慮すること。
(2) 低出生体重児，新生児に対する使用経験は少ない。(「副作用」の項参照)
(3) 海外臨床試験では，低出生体重児において血漿中濃度が低くなる傾向がみられている。(「薬物動態」の項参照)</td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>フルコナゾール</th><th>ミカファンギン</th></tr>
<tr><td></td><td>8. 過量投与 [38)]
症状：
(1) 外国の癌患者での過量投与（フルコナゾール 1200～2000 mg/日，経口投与）の症例報告では，フルコナゾール 1600 mg/日投与例において，肝機能検査値上昇がみられた。また，2000 mg/日投与例において，中枢神経系障害（錯乱，嗜眠，見当識障害，不眠，悪夢，幻覚），多形性紅斑，悪心・嘔吐，肝機能検査値上昇等がみられたとの報告がある。
(2) フルコナゾール 8200 mg 経口摂取後，幻覚，妄想行動の症状があらわれ，48 時間の経過観察が行われた結果，症状は回復したとの報告がある。（自殺企図例）
処置：
(1)，(2)とも対症療法を行う。フルコナゾールは，大部分が腎から排泄される。3 時間の血液透析により，約 50%が血清より除去される。</td><td>過量投与
該当しない</td></tr>
<tr><td></td><td>9. 適用上の注意
［カプセル］
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

［注射剤］
(1) 調製時：本剤は生理食塩液に溶解してあるため，注射用アムホテリシン B と併用すると白濁を生ずるので混注を避けること。
(2) 投与速度：静注する場合は，1 分間に 10 mL を超えない速度で投与することが望ましい。

［ドライシロップ］
(1) 調製方法：粉末の固まりがないように，粒子がばらばらになるまで瓶を軽くたたき，24 mL の水を瓶に加えよく振り混ぜること。それぞれの濃度は以下の通りとなる。</td><td>7. 適用上の注意
(1) 調製方法：本剤は溶解時，泡立ちやすく，泡が消えにくいので強く振り混ぜないこと。
(2) 投与時：光により徐々に分解するので直射日光を避けて使用すること。また，調製後，点滴終了までに 6 時間を超える場合には点滴容器を遮光すること。［点滴チューブを遮光する必要はない。］

溶解後の光安定性
<table><tr><th>含量/溶解液量</th><th>試験項目</th><th>溶解直後</th><th>6 時間後</th><th>24 時間後</th></tr><tr><td rowspan="2">50 mg（力価）/100 mL 生理食塩液</td><td>光分解物（%）</td><td>0.05 未満</td><td>2.61</td><td>6.58</td></tr><tr><td>力価 残存率（%）</td><td>100</td><td>96.6</td><td>88.8</td></tr><tr><td rowspan="2">300 mg（力価）/100 mL 生理食塩液</td><td>光分解物（%）</td><td>0.05 未満</td><td>0.70</td><td>2.52</td></tr><tr><td>力価</td><td>100</td><td>98.7</td><td>96.7</td></tr></table></td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

<table>
<tr><td>一 般 的 名 称</td><td>フルコナゾール</td><td>ミカファンギン</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>フルコナゾール/瓶</th><th>懸濁液の濃度</th></tr>
<tr><td>350 mg</td><td>10 mg/mL</td></tr>
<tr><td>1400 mg</td><td>40 mg/mL</td></tr>
</table>
(2) 投与時：十分に振り混ぜてから，正確に 1 回量を測り取ること。
(3) 保存時：懸濁液に調製後の保存は，凍結を避け，5°C～30°C で保存し，2 週間以内に使用すること。処方された服用期間後の残液は，廃棄すること。
(4) 薬剤交付時：本剤を懸濁液に調製後，瓶ごと患者に交付し，服用方法，保管方法，残液の廃棄など十分に説明すること。
</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>残存率（%）</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">50 mg（力価）/100 mL ブドウ糖注射液（5w/v%）</td><td>光分解物（%）</td><td>0.05 未満</td><td>1.14</td><td>4.46</td></tr>
<tr><td>力価残存率（%）</td><td>100</td><td>98.0</td><td>93.6</td></tr>
</table>
保存条件：遮光なし，室温，室内散光下（3,000 ルクス）

(3) 配合禁忌：本剤は他剤と配合したとき，濁りが生じることがある。また，本剤は塩基性溶液中で不安定であるため，力価の低下が生じることがある。表 1 に配合直後に濁りが生じる主な薬剤を，表 2 に配合直後に力価低下が生じる主な薬剤を示す。

表 1　配合直後に濁りが生じる主な薬剤
バンコマイシン塩酸塩，アルベカシン硫酸塩，ゲンタマイシン硫酸塩，トブラマイシン，ジベカシン硫酸塩，ミノサイクリン塩酸塩，シプロフロキサシン，パズフロキサシンメシル酸塩，シメチジン，ドブタミン塩酸塩，ドキサプラム塩酸塩水和物，ペンタゾシン，ナファモスタットメシル酸塩，ガベキサートメシル酸塩，チアミンジスルフィド・ピリドキシン塩酸塩・ヒドロキソコバラミン酢酸塩，メナテトレノン，乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン，ドキソルビシン塩酸塩

表 2　配合直後に力価低下が生じる主な薬剤
アンピシリン，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，アシクロビル，ガンシクロビル，アセタゾラミド
</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>8. その他の注意
(1) ラットに 4 週間反復静脈内投与した試験において，高用量群の 32 mg/kg 投与群に血中 AST（GOT）及び ALT（GPT）などの上昇と単細胞壊死などの肝障害像が認められた [1)]。なお，3 カ月間反復静脈内投与試験の 32 mg/kg 投与群及び 6 カ月間反復静脈内投与試験の 20 及び 32 mg/kg 投与群では，これら所見に加え，肝変異細胞巣の増加も認められたが，3 カ月間反復静脈内投与試験の 20 mg/kg 投与群では肝変異細胞巣は認められなかった [2)~6)]。また，ラットに</td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（フルコナゾールおよびミカファンギン）

一般的名称	フルコナゾール	ミカファンギン
		32 mg/kg を 6 カ月間反復静脈内投与し，その後 18 カ月間休薬した試験[5]及び 3 カ月間反復静脈内投与し，その後 21 カ月間休薬した試験[6]において，対照群に比べ肝細胞腫瘍の有意な増加が認められた。また，ラットに 6 カ月間反復静脈内投与した試験において，高用量群である 32 mg/kg 投与群に尿量，尿中 Na 及び尿中 Cl の増加が認められた。一方，10 mg/kg 投与群にこれらの所見は認められなかった。なお，ラットに 20 及び 32 mg/kg を 3 カ月及び 6 カ月間反復静脈内投与したときの平均 AUC は，ヒトに 300 mg/日を投与したときの AUC のそれぞれ 2.2 倍及び 3.5 倍に相当する。 (2) イヌに長期間反復静脈内投与した試験（3.2，10 及び 32 mg/kg，9 カ月間）において，中及び高用量群に精子細胞及び精母細胞の障害による精細管萎縮あるいは精巣上体中精子数の減少が認められ，高用量群ではこれら所見に加え精細管上皮（セルトリ細胞）の空胞化が認められた[7]。また，ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（3.2，10 及び 32 mg/kg）における全ての用量群で，雌雄親動物の受胎能及び初期胚発生は正常であったが，中及び高用量群に精巣上体頭部管上皮の空胞化，また高用量群には精巣上体中精子数の減少が認められた[8]。 (3) *In vitro* 試験において，本剤はイトラコナゾールとの併用によりイトラコナゾールのクリプトコックス・ネオフォルマンス[注)]に対する作用を減弱させた[9]。 注）クリプトコックス属は本剤の適応外菌種である。
作成・改訂年月	ジフルカン®カプセル：　2014 年 11 月改訂（第 18 版） ジフルカン®静注液：　2013 年 6 月改訂（第 10 版） ジフルカン®ドライシロップ：　2013 年 6 月改訂（第 3 版）	2014 年 4 月改訂（第 16 版）
備考	—	—

ブイフェンド静注用

添付文書案

ファイザー株式会社

深在性真菌症治療剤

日本標準商品分類番号
876179

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

劇薬、処方箋医薬品注）

ブイフェンド®200mg静注用

VFEND® for Intravenous Use

注射用ボリコナゾール

現行添付文書（2014年10月改訂（第14版））からの変更点は下線で示した。

承認番号	21700AMY00173
薬価収載	2005年6月
販売開始	2005年6月
効能追加	201●年●月
国際誕生	2002年3月

貯　　法：室温保存
使用期限：最終年月をラベル・外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【警　告】

(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。

(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。［「副作用」の項参照］

(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。［「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照］

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

(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、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、麦角アルカロイド（エルゴタミン含有製剤）、トリアゾラム［「相互作用」の項参照］

(2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス<30 mL/min）

［重度の腎機能障害者への使用経験は少ない。腎排泄である注射剤の添加物スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがあるので、経口剤の投与を考慮すること。］

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル中：

成分＼販売名	ブイフェンド200mg静注用
有効成分	ボリコナゾール200 mg
添加物	スルホブチルエーテル　β-シクロデキストリンナトリウム3200 mg

2. 性状

本剤は白色の固形物で、白色の粉末を含むことがある（凍結乾燥品）。

pH	5.5～7.0（19 mL注射用水にて溶解した濃度10 mg/mLの溶液）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約2（19 mL注射用水にて溶解した濃度10 mg/mLの溶液）

【効能・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、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

［効能・効果に関連する使用上の注意］

(1) カンジダ感染の治療については、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。

(2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用については、真菌感染に高リスクの患者（好中球数が500/mm^{3}未満に減少することが予測される患者など）を対象に行うこと。

【用法・用量】

成人	通常、ボリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3 mg/kg又は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。
小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）	通常、ボリコナゾールとして初日は1回9 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回8 mg/kgを1日2回点滴静注する。 なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1 mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1 mg/kgずつ減量する。
小児（12歳以上で体重50kg以上）	通常、ボリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

(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。
(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。[「薬物動態」の項参照]
(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。
(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。[「薬物動態」の項参照]
(5) 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。[「その他の注意」の項参照]
(6) 小児で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。
(7) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については、好中球数が500/mm^{3}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。]

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
(2) 重度の肝機能低下のある患者［重度の肝機能低下（Child Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当）のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。］
(3) 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［「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照］
(4) 中等度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス30mL/min～50mL/min）［腎排泄である注射剤の添加物スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがある。中等度の腎障害のある患者への注射剤投与は治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとし、血清クレアチニン値を観察し，上昇が認められた場合には錠剤又はドライシロップへの切り替えを考慮すること。[「原則禁忌」の項及び「薬物動態」の項参照]］

2. 重要な基本的注意

(1) 電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、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。
(2) 本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。
(3) 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。
(4) 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。
(5) 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発現した場合は、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、前癌病変の早期発見に留意すること。[「その他の注意」の項参照]
(6) 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（「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。[「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照]
(7) 本剤の投与にあたっては、添加物SBECDの血漿中濃度の急激な上昇に伴い、ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、投与速度は1時間あたり3 mg/kgを超えない速度で投与すること。[「重大な副作用」の項参照]

3. 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。

(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（リマクタン、アプテシン、リファジン）	リファンピシンとの併用により、本剤のC_{max}は93%、AUCは、96%減少した[1]。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
リファブチン（ミコブティン）	リファブチンとの併用により、本剤のC_{max}は69%、AUCは78%減少した[1]。 本剤との併用によりリファブチンのC_{max}は3.0倍、AUCは4.3倍増加した[2]。	リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
エファビレンツ（ストックリン）	エファビレンツとの併用により、本剤のC_{max}は61%、AUCは77%減少した[3]。 本剤との併用によりエファビレンツのC_{max}は1.4倍、AUCは1.4倍増加した[3]。	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） リトナビル含有製剤（カレトラ）	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[4]。	リトナビルは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。
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	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	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） キニジン硫酸塩水和物（硫酸キニジン）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT延長、心室性不整脈（torsades 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ある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
麦角アルカロイド エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤（クリアミン配合錠、ジヒデルゴット）	本剤との併用により、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。	本剤はこれら薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
トリアゾラム（ハルシオン）	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。

(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
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のC_{max}は49%、AUCは69%減少した[5]。 本剤との併用により、フェニトインのC_{max}は1.7倍、AUCは1.8倍増加した[5]。	フェニトインは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。

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（インジナビルを除く） サキナビルメシル酸塩、アンプレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、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、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。 *In vitro*試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。
非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI） デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 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。 本剤との併用により、これらの薬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[7]。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導するおそれがある。 *In vitro*試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7]。
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンの C_{max} は 1.1 倍、AUC は 1.7 倍増加した[8]。 本剤との併用により、タクロリムスの C_{max} は 2.2 倍、AUC は 3.2 倍増加した[9]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍延長した[10]。	本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールのC_{max}は2.2倍、AUCは3.8倍増加した[11]。	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 HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7、12]。
ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムのAUCは増加し、血中濃度半減期は延長した[13]。	本剤はジアゼパムの代謝酵素（CYP3A4 及びCYP2C19）を阻害する。
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムのC_{max}は1.2倍、AUCは1.5倍増加した[14]。	本剤はゾルピデムの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C9）を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	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 ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
メサドン塩酸塩	本剤との併用により、メサドンの C_{max} が 30.7%、AUC が 47.2%増加した。	
オキシコドン	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[15]。	
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した[16]。	
イブプロフェン、ジクロフェナク	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[17、18]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
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	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[19]。 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%増加し、ノルエチステロンの C_{max} は15%、AUCは53%増加した[19]。	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。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59%減少した[20]。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。

4. 副作用[21～24)]

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時（錠及び静注用）における国内臨床試験での副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、総症例100例中80例（80.0%）であった。主な副作用は、羞明（25.0%）、視覚障害（24.0%）、γ-GTP増加（11.0%）、悪心（8.0%）、嘔吐（8.0%）、肝機能異常（8.0%）、頭痛（8.0%）、AST（GOT）増加（7.0%）、ALP増加（7.0%）、ALT（GPT）増加（6.0%）、霧視（5.0%）、肝障害（5.0%）、食欲不振（5.0%）、不眠症（5.0%）等であった。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

承認時の造血幹細胞移植患者を対象とした2つの海外臨床試験における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、53.6％（149例/278例）であった。主な副作用は、肝毒性（7.6％）、悪心（6.5％）、視力障害（5.8％）肝機能検査異常（5.0%）、頭痛（5.0%）等であった。

(1) **重大な副作用**

1)**ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注)]）**：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、点滴静注時の投与速度に注意すること。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し、適切な処置を行うこと。

2)**中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明[注)]）、皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson**症候群**）**（頻度不明[注)]）、多形紅斑（頻度不明[注)]）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあるので、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。

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ので、投与にあたっては、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。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。

4)**心電図QT延長（頻度不明[注)]）、心室頻拍**（1.0%）**、心室細動（頻度不明[注)]）、不整脈（頻度不明[注)]）、完全房室ブロック（頻度不明[注)]）**：心電図QT延長、心室頻拍（torsades 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い、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。

5)**心不全**（3.0%）：心不全があらわれることがあるので、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。

6)**腎障害**（1.0%）：重篤な腎障害（急性腎不全、腎炎、腎尿細管壊死等）があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7)**呼吸窮迫症候群（頻度不明[注)]）**：呼吸窮迫症候群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し、適切な処置を行うこと。

8)**ギラン・バレー症候群（頻度不明[注)]）**：ギラン・バレー症候群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し、適切な処置を行うこと。

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ので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) **偽膜性大腸炎（頻度不明[注)]）**：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) **痙攣（頻度不明[注)]）**：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状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。

12) **横紋筋融解症（頻度不明[注)]）**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) **間質性肺炎（頻度不明[注)]）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、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。

14) **低血糖（頻度不明[注)]）**：重篤な低血糖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し、適切な処置を行うこと。

15) **意識障害（頻度不明[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し、適切な処置を行うこと。

注）：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	頻度不明[注)]
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、霧視、視覚障害	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症	眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、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	腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、膵炎、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、高カリウム血症、低カリウム血症	高コレステロール血症、低ナトリウム血症
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、末梢性ニューロパチー
精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	うつ病、不安、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、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、蕁麻疹、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、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（GPT）増加、AST（GOT）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、血中カリウム減少、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、血小板数減少	BUN増加

注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与[25, 26)]

(1) 動物実験で催奇形性作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［ラット10 mg/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100 mg/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) 授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること（母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること）。

7. 小児等への投与

(1) 未熟児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（本剤の使用経験はない）。

(2) 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もあるので、日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、日光の照射を避け、投与中止後も観察を行うことが望ましい。

8. 過量投与[27, 28)]

外国で健康成人に本剤（錠剤）を1600 mg単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) **調製時**：本剤を注射用水19mLに溶解した液（濃度10 mg/mL）は、通常「日局」生理食塩水を用いて希釈して、点滴静脈内投与する（希釈後の点滴静脈内注射溶液濃度0.5～5 mg/mL）。

この他に現在まで配合変化がないことが確認されている輸液は、以下のとおりである。

5%ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液、ソリタ-T1号、ソリタ-T3号、ソリタ-T3号G、ソリタ-T4号、ヴィーンF注、ヴィーンD注、ソルデム3 、フィジオゾール・3号、アクチット注、ラクテックG注、ポタコールR

上記以外の輸液及び薬剤を溶解させた輸液との混合は避けること。

本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認し、溶解後は速やかに使用すること。

(2) 本瓶は内容が減圧になっているので、容易に注射用水19 mLを注入することができる。万一、通常の操作で溶解液が入らない場合は、外気が入っている可能性があるので使用しないこと。

10. その他の注意

(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。

(2) 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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

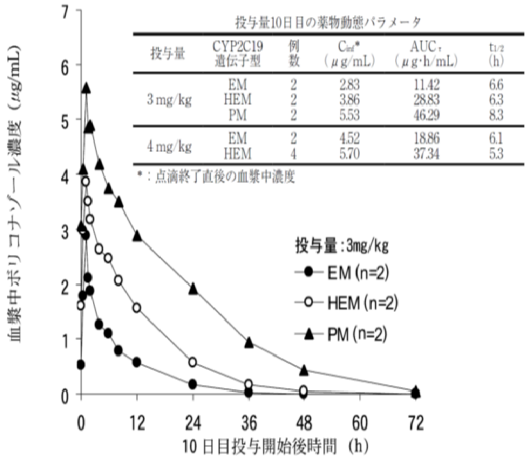
(1) 健康成人における単回投与時の血漿中濃度[29)]

日本人健康成人男性（各用量6例）に、ボリコナゾールを1.5、3及び6 mg/kg単回静脈内点滴投与したとき、点滴終了直後のボリコナゾールの血漿中濃度の平均値はそれぞれ0.89、2.11及び4.53 μg/mL、消失半減期の平均値はそれぞれ3.2、4.4及び6.4時間であった。AUCの平均値は2.39、6.41及び18.14 μg・h/mLであり、用量に対して非線形の増加を示した。

(2) 健康成人における反復投与時の血漿中濃度[30)]

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、反復投与初日に負荷用量としてボリコナゾールを6 mg/kg 1日2回静脈内点滴投与した後、3又は4 mg/kg 1日2回を10日間反復静脈内点滴投与したとき、ボリコナゾールの血漿中濃度は反復投与の開始後速やかに定常状態に達した。



投与量10日目の薬物動態パラメータ

投与量	CYP2C19遺伝子型	例数	C_{ss}* (μg/mL)	AUC_τ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
3 mg/kg	EM	2	2.83	11.42	6.6
	HEM	2	3.86	28.83	6.3
	PM	2	5.53	46.29	8.3
4 mg/kg	EM	2	4.52	18.86	6.1
	HEM	4	5.70	37.34	5.3

*：点滴終了直後の血漿中濃度

(3) 小児患者における反復投与時の血漿中濃度[31)]

日本人小児患者（3～14歳、20例）に、反復投与初日に負荷用量としてボリコナゾール9 mg/kgを1日2回静脈内点滴投与した後、8 mg/kgを1日2回6日間静脈内点滴投与したとき、最終投与後のC_{max}及びAUC_τの幾何平均値（範囲）はそれぞれ7.32（2.32～19.6）μg/mL及び51.1（14.2～177）μg·h/mLであった。

CYP2C19 遺伝子型	例数	C_{max} (μg/mL)[注1)]	AUC_τ (μg•h/mL)[注1)]
EM	8	5.32 (2.32-8.31)	36.0 (14.2-70.0)
HEM	10	8.12 (4.62-12.5)	56.4 (23.0-103)
PM	2	15.7 (12.6, 19.6)	127.5 (91.8, 177)
全例	20	7.32 (2.32-19.6)	51.1 (14.2-177)

注1：幾何平均値（範囲）又は幾何平均値（個々の値）で示した。

12 歳以上 15 歳未満で体重 50 kg 以上の小児 2 例には、成人と同様に反復投与初日に負荷用量としてボリコナゾール 6 mg/kg を 1 日 2 回静脈内点滴投与した後、4 mg/kg を 1 日 2 回 6 日間静脈内点滴投与した。

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

2. 生物学的利用率[32, 33)]

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生物学的利用率は96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者の生物学的利用率は、ほぼ100%であった。

3. 分布[32)]

日本人及び外国人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4.6 L/kgと推定された。

(1) 組織内移行（外国データ）[34)]

ボリコナゾール投与後1～10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0.22～1.0（中央値0.46）であった。

(2) 蛋白結合率[35)]

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。

4. 代謝[35, 36)]

*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。本剤の主要代謝物はN-オキシドである。

5. 排泄[35)]

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。

6. 特別な集団における薬物動態

(1) 肝機能の低下した被験者（外国データ）[37)]

健康成人にボリコナゾール1回200 mg 1日2回（負荷投与1回400 mg 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100 mg 1日2回（負荷投与1回200 mg 1日2回）を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。

(2) 腎機能の低下した被験者（外国データ）[38)]

中等度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス30～50 mL/min）にボリコナゾールを反復静脈内投与（1回6 mg/kg 1日2回の負荷投与後、3 mg/kg 5.5日間投与）したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及びC_{max}に有意差は認められなかった。

(3) SBECD［スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム（添加物）］[38)]

SBECDは、未変化体として尿中に排泄され、全身クリアランスは糸球体ろ過速度と一致した。反復投与により、腎機能が正常な被験者においてSBECDの蓄積はみられなかったが、中等度（クレアチニンクリアランス：30～50mL/min）の腎機能低下者では、蓄積がみられ、AUCτ及びC_{max}は腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ約5及び1.5倍上昇した。

(4) 血液透析[39)]

4時間の血液透析により血漿中ボリコナゾール及びSBECD量のそれぞれ8%及び46%が除去された。

【臨床成績】

1. 臨床効果[21～23), 40～42)]

(1) 重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時における国内60例及び外国541例の臨床試験成績は以下のとおりであった。

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	開発相（治験No.）有効例/症例			
		国内第Ⅲ相（1501001）	外国第Ⅲ相（150－307/602）	外国第Ⅲ相（150－309/604）	外国第Ⅲ相（150－608）
カンジダ属	カンジダ血症	1/2	－	11/21	162/248
	カンジダ腹膜炎	4/4	－	－	－
	気管支・肺カンジダ症	1/1	－	1/2	－
	小計	6/7（85.7%）	－	12/23（52.2%）	162/248（65.3%）
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	10/16	67/119	40/86	－
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	3/5	－	－	－
	肺アスペルギローマ	14/18	－	－	－
	小計	27/39（69.2%）	67/119（56.3%）	40/86（46.5%）	－
クリプトコックス属	クリプトコックス髄膜炎	1/1	－	1/4	－
	肺クリプトコックス症	7/7	－	－	－
	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	－
	小計	8/8（100%）	－	2/6（33.3%）	－
フサリウム属	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	－
	肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発	－	－	0/1	－
	その他のフサリウム症	0/1	－	1/3	－
	小計	0/1	－	5/11（45.5%）	－
スケドスポリウム属	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	－
	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	－	－	0/1	－
	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	41/55（74.5%）	67/119（56.3%）	62/136（45.6%）	162/248（65.3%）

(2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）の成績は，以下のとおりであった。

予防成功率[1]		群間差 [95% 信頼区間][2]
ボリコナゾール群	イトラコナゾール群	
48.9%（109/223）	33.5%（80/239）	16.3 [7.6, 25.0]%

1) 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。

2) 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

また，侵襲性真菌感染症の既往のある造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）において，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。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用[43~53)]

(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。

(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。

(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。

2. 作用機序[54)]

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。

【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)

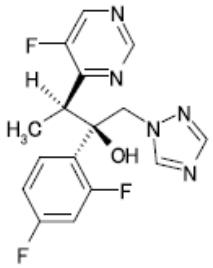
略号：VRCZ

化学名：(2*R*, 3*S*)-2-(2, 4-difluorophenyl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1, 2, 4-triazol-1-yl)butan-2-ol

分子式：$C_{16}H_{14}F_3N_5O$

分子量：349.31

構造式：



性　状：ボリコナゾールは、白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリル又はジメチルアセトアミドに溶けやすく、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 mol/L塩酸試液に溶ける。

分配係数（logD）：1.69（pH7.4、1-オクタノール/水系）

【承認条件】

安全性･有効性の観点から、本剤の血中濃度に関する情報を集積し、至適血中濃度について検討を行うこと。その上で、必要があれば、用法・用量について見直しをすること。

【包　　装】

ブイフェンド200mg静注用：10バイアル

【主要文献】

1) 社内資料：薬物動態に及ぼすリファンピシン及びrifabutinの影響 [L20050310037]

2) 社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響（海外薬物動態試験） [L20050310038]

3) 社内資料：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） [L20050310039]

4) 社内資料：薬物動態に及ぼすリトナビルの影響（海外薬物動態試験） [L20050310040]

5) Purkins, L.et al.：Br J Clin Pharmacol 56（Suppl.1）：37,2003 [L20040707053]

6) 社内資料：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） [L20050310041]

7) 社内資料：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） [L20050310042]

8) Romero, A.J.et al.：Clin Pharmacol Ther 71（4）：226,2002 [L20040707176]

9) 社内資料：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）
[L20050310043]
10) Purkins, L.et al.：Br J Clin Pharmacol 56（Suppl. 1）：24, 2003 [L20040707054]
11) 社内資料：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）
[L20050310044]
12) 社内資料：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） [L20050310045]
13) Saari, T.I.et al.：Eur J Clin Pharmacol 63（10）：941,2007 [L20071002034]
14) Saari, T.I.et al.：Br J Clin Pharmacol 63（1）：116,2007 [L20070313251]
15) Hagelberg, N.M.et al.：Eur J Clin Pharmacol 65（3）：263,2009 [L20090225001]
16) Saari, T.I.et al.：Eur J Clin Pharmacol 64（1）：25,2008 [L20080117022]
17) Hynninen, V.V.et al.：Antimicrob Agents Chemother 50（6）：1967,2006
[L20060606012]
18) Hynninen, V.V.et al.：Fundam Clin Pharmacol 21（6）：651,2007
[L20071203097]
19) 社内資料：健康成人女性における経口避妊薬併用時の体内動態
[L20070115007]
20) Rengelshausen, J.et al.：Clin Pharmacol Ther 78（1）：25,2005 [L20050812016]
21) 社内資料：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）
[L20041124004]
22) 社内資料：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） [L20150615074]
23) 社内資料：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） [L20150615075]
24) 社内資料：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） [L20150615076]
25) 社内資料：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） [L20050310046]
26) 社内資料: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） [L20050310047]
27) 社内資料：健康成人における単回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） [L20050310048]
28) 社内資料：健常成人に単回投与したときのQTc間隔に及ぼす影響（海外試験） [L20050310049]
29) 社内資料：健常成人における単回静脈内投与時の薬物動態及び安全性（国内第Ⅰ相試験） [L20050310050]
30) 社内資料：健常成人における反復静脈内投与時の薬物動態及び安全性（国内第Ⅰ相試験） [L20050310051]
31) 社内資料：小児患者における薬物動態 ［L20140815038］
32) 社内資料：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
[L20050310052]
33) 社内資料：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 [L20050310053]
34) Lutsar, I.et al.：Clin Infect Dis 37（5）：728,2003 ［L20040707110］
35) Roffey, S.J.et al.：Drug Metab Dispos 31（6）：731,2003 ［L20040707072］
36) Hyland, R.et al.：Drug Metab Dispos 31（5）：540,2003 ［L20040707074］
37) 社内資料：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） ［L20050310055］
38) 社内資料：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） ［L20050310056］
39) 社内資料：薬物動態と安全性に及ぼす血液透析の影響（海外薬物動態試験）
［L20050310057］
40) Herbrecht, R.et al.：N Engl J Med 347（6）：408,2002 ［L20020909325］
41) Perfect,J. R.et al.：Clin Infect Dis 36（9）：1122,2003 ［L20040707126］
42) 社内資料：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） ［L20050310058］
43) 社内資料：*in vitro*における抗真菌活性（海外*in vitro*試験）
［L20041124005］
44) 社内資料：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） ［L20050310059］
45) 社内資料：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） ［L20050310060］
46) 社内資料：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） ［L20050310061］
47) 社内資料：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） ［L20050310062］
48) 社内資料：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） ［L20050310063］
49) 社内資料：免疫正常及び免疫抑制モルモットにおけるCandida non-albicans全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） ［L20050310064］
50) 社内資料：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） ［L20050310065］
51) 社内資料：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） ［L20050310066］
52) 社内資料：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） ［L20050310067］
53) 社内資料：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） ［L20050310068］
54) 社内資料：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） ［L20050310069］

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても以下にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル0120-664-467
FAX　03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

ブイフェンド錠

添付文書案

ファイザー株式会社

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
876179

深在性真菌症治療剤

劇薬、処方箋医薬品注）

ブイフェンド®錠50mg
ブイフェンド®錠200mg

VFEND® Tablets

ボリコナゾール錠

貯　　法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

現行添付文書（2014年10月改訂（第14版））からの変更点は下線で示した。

	50 mg	200 mg
承認番号	21700AMY00171	21700AMY00172
薬価収載	2005年6月	
販売開始	2005年6月	
効能追加	201●年●月	
国際誕生	2002年3月	

【警　告】

(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。

(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。［「副作用」の項参照］

(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。［「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照］

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

(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、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、麦角アルカロイド（エルゴタミン含有製剤）、トリアゾラム［「相互作用」の項参照］

(2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

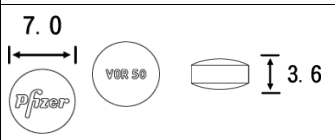
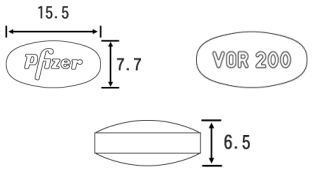
【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

成分＼販売名	ブイフェンド錠50mg	ブイフェンド錠200mg
有効成分	ボリコナゾール 50.000 mg	ボリコナゾール 200.000 mg
添加物	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン

2. 性状

販売名	外形(mm)	識別コード	色調等
ブイフェンド錠50mg		Pfizer VOR50	白色フィルムコート錠
ブイフェンド錠200mg		Pfizer VOR200	白色フィルムコート錠

【効能・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

［効能・効果に関連する使用上の注意］

(1) カンジダ感染の治療については、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。

(2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用については、真菌感染に高リスクの患者（好中球数が 500/mm^3 未満に減少することが予測される患者など）を対象に行うこと。

【用法・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 400 mg 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 150mg 1 日 2 回まで増量できる。
小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 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 9 mg/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 1 mg/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 350mg 1 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。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

(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。

(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。［「薬物動態」の項参照］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。

(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。

(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。［「薬物動態」の項参照］

(5) 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。［「その他の注意」の項参照］

(6) 小児で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。

(7) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については、好中球数が500/mm^{3}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。］

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者

(2) 重度の肝機能低下のある患者［重度の肝機能低下（Child Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当）のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。］

(3) 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［「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照］

2. 重要な基本的注意

(1) 電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、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。

(2) 本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。

(3) 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。

(4) 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。

(5) 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発現した場合は、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、前癌病変の早期発見に留意すること。［「その他の注意」の項参照］

(6) 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（「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。［「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照］

3. 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。

(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（リマクタン、アプテシン、リファジン）	リファンピシンとの併用により、本剤のC_{max}は93%、AUCは、96%減少した[1]。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
リファブチン（ミコブティン）	リファブチンとの併用により、本剤のC_{max}は69%、AUCは78%減少した[1]。 本剤との併用によりリファブチンのC_{max}は3.0倍、AUCは4.3倍増加した[2]。	リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
エファビレンツ（ストックリン）	エファビレンツとの併用により、本剤のC_{max}は61%、AUCは77%減少した[3]。 本剤との併用によりエファビレンツのC_{max}は1.4倍、AUCは1.4倍増加した[3]。	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） リトナビル含有製剤（カレトラ）	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[4]。	リトナビルは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。
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	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	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） キニジン硫酸塩水和物（硫酸キニジン）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT延長、心室性不整脈（torsades 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ある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
麦角アルカロイド エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤（クリアミン配合錠、ジヒデルゴット）	本剤との併用により、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。	本剤はこれら薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
トリアゾラム（ハルシオン）	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。

(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
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のC_{max}は49%、AUCは69%減少した[5]。 本剤との併用により、フェニトインのC_{max}は1.7倍、AUCは1.8倍増加した[5]	フェニトインは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
HIVプロテアーゼ阻害薬（インジナビルを除く） サキナビルメシル酸塩、アンプレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、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、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。 *In vitro*試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。

非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI） デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 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。 本剤との併用により、これらの薬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[7)]。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導するおそれがある。 *In vitro*試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7)]。
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンの C_{max} は 1.1 倍、AUC は 1.7 倍増加した[8)]。 本剤との併用により、タクロリムスの C_{max} は 2.2 倍、AUC は 3.2 倍増加した[9)]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍延長した[10)]。	本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールのC_{max}は2.2倍、AUCは3.8倍増加した[11)]。	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 HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7)、12)]。
ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムのAUCは増加し、血中濃度半減期は延長した[13)]。	本剤はジアゼパムの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C19）を阻害する。
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムのC_{max}は1.2倍、AUCは1.5倍増加した[14)]。	本剤はゾルピデムの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C9）を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	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 ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
メサドン塩酸塩	本剤との併用により、メサドンの C_{max} が 30.7%、AUC が 47.2%増加した。	
オキシコドン	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[15)]。	
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した[16)]。	
イブプロフェン、ジクロフェナク	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[17)、18)]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
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	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[19)]。 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%増加し、ノルエチステロンのC_{max}は15%、AUCは53%増加した[19)]。	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。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59%減少した[20)]。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。

4. 副作用[21)～24)]

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時（錠及び静注用）における国内臨床試験での副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、総症例100例中80例（80.0%）であった。主な副作用は、羞明（25.0%）、視覚障害（24.0%）、γ-GTP増加（11.0%）、悪心（8.0%）、嘔吐（8.0%）、肝機能異常（8.0%）、頭痛（8.0%）、AST（GOT）増加（7.0%）、ALP増加（7.0%）、ALT（GPT）増加（6.0%）、霧視（5.0%）、肝障害（5.0%）、食欲不振（5.0%）、不眠症（5.0%）等であった。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

承認時の造血幹細胞移植患者を対象とした2つの海外臨床試験における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、53.6 %（149例/278例）であった。主な副作用は、肝毒性（7.6 %）、悪心（6.5 %）、視力障害（5.8 %）肝機能検査異常（5.0%）、頭痛（5.0%）等であった。

(1) **重大な副作用**

1) **ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注)]）**：ショック、アナフィラキシー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し、適切な処置を行うこと。
2) **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明[注)]）、皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson**症候群**）**（頻度不明[注)]）、多形紅斑（頻度不明[注)]）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあるので、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。
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ので、投与にあたっては、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。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。
4) **心電図QT延長（頻度不明[注)]）、心室頻拍**（1.0%）**、心室細動（頻度不明[注)]）、不整脈（頻度不明[注)]）、完全房室ブロック（頻度不明[注)]）**：心電図QT延長、心室頻拍（torsades 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い、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。
5) **心不全**（3.0%）：心不全があらわれることがあるので、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。
6) **腎障害**（1.0%）：重篤な腎障害（急性腎不全、腎炎、腎尿細管壊死等）があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7) **呼吸窮迫症候群（頻度不明[注)]）**：呼吸窮迫症候群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し、適切な処置を行うこと。
8) **ギラン・バレー症候群（頻度不明[注)]）**：ギラン・バレー症候群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し、適切な処置を行うこと。
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ので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
10) **偽膜性大腸炎（頻度不明[注)]）**：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) **痙攣（頻度不明[注)]）**：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状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。
12) **横紋筋融解症（頻度不明[注)]）**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
13) **間質性肺炎（頻度不明[注)]）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、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。

14) **低血糖（頻度不明[注)]）**：重篤な低血糖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し、適切な処置を行うこと。

15) **意識障害（頻度不明[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し、適切な処置を行うこと。

注）：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

(2) **その他の副作用**

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	頻度不明[注)]
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、霧視、視覚障害	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症	眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、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	腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、膵炎、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、高カリウム血症、低カリウム血症	高コレステロール血症、低ナトリウム血症
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、末梢性ニューロパチー
精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	うつ病、不安、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、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、蕁麻疹、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、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（GPT）増加、AST（GOT）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、血中カリウム減少、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、血小板数減少	BUN増加

注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与[25, 26)]

(1) 動物実験で催奇形性作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［ラット10 mg/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100 mg/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) 授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること（母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること）。

7. 小児等への投与

(1) 未熟児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（本剤の使用経験はない）。

(2) 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もあるので、日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、日光の照射を避け、投与中止後も観察を行うことが望ましい。

8. 過量投与[27, 28)]

外国で健康成人に本剤（錠剤）を1600 mg単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。必要に応じて、胃洗浄等を行うなどして未吸収の薬剤を除去すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

10. その他の注意

(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。

(2) 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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) **健康成人における単回投与時の血漿中濃度[29)]**

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400 mg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。

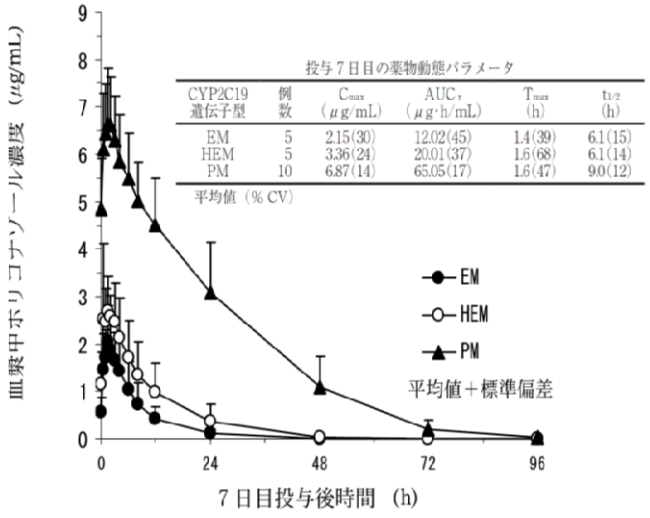
投与量 (mg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
100	0.39 (54)	1.2 (33)	1.82 (101)	4.8 (42)
200	0.91 (41)	1.6 (44)	5.12 (70)	6.1 (41)
300	1.80 (8)	1.3 (23)	11.58 (41)	6.8 (31)
400	2.88 (26)	2.0 (0)	31.01 (62)	11.9 (51)

各用量6例、平均値（%CV）

(2) **健康成人における反復投与時の血漿中濃度**[30]

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、本剤1回200 mg 1日2回反復投与（負荷投与：初日に1回400 mg 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。



(3) **小児患者における反復投与時の血漿中濃度**[31]

日本人小児患者（3～14歳、18例）にボリコナゾール1回8 mg/kg 1日2回（負荷投与：初日に1回9 mg/kg 1日2回）を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 1日2回を7日間反復経口投与したときの最終投与後のC_{max}及びAUC_{τ}の幾何平均値（範囲）はそれぞれ7.22（2.03～18.3）μg/mL及び45.8（10.0～156）μg•h/mLであった。

CYP2C19 遺伝子型	例数	C_{max} (μg/mL)[注1)]	AUC_{τ} (μg•h/mL)[注1)]	T_{max} (h)[注2)]
EM	6	5.49 (2.03-11.0)	31.2 (10.0-80.8)	1.5 (0.95-3.8)
HEM	10	7.66 (4.45-18.3)	49.3 (14.5-156)	1.1 (0.92-2.2)
PM	2	12.3 (11.6, 13.0)	99.1 (84.0, 117)	1.0 (0.95, 1.1)
全例	18	7.22 (2.03-18.3)	45.8 (10.0-156)	1.0 (0.92-3.8)

注1：幾何平均値（範囲）又は幾何平均値（個々の値）で示した。
注2：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50 kg以上の小児1例には、成人と同様にボリコナゾール1回4 mg/kg 1日2回（負荷投与：初日に1回6 mg/kg 1日2回）を7日間静脈内投与した後、1回200 mg 1日2回を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

2. **生物学的利用率**[32, 33]

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生物学的利用率は96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者の生物学的利用率は、ほぼ100%であった。

3. **食事の影響（外国データ）**[34]

外国人健康成人男性（37例）において、高脂肪食（約1000 kcal）を取った直後にボリコナゾールを200 mg 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。

4. **分布**[32]

日本人及び外国人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4.6 L/kgと推定された。

(1) **組織内移行（外国データ）**[35]

ボリコナゾール投与後1～10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0.22～1.0（中央値0.46）であった。

(2) **蛋白結合率**[36]

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。

5. **代謝**[36, 37]

*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。本剤の主要代謝物はN-オキシドである。

6. **排泄**[36]

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。

7. **特別な集団における薬物動態**

(1) **肝機能の低下した被験者（外国データ）**[38]

健康成人にボリコナゾール1回200 mg 1日2回（負荷投与1回400 mg 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100 mg 1日2回（負荷投与1回200 mg 1日2回）を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。

(2) **腎機能の低下した被験者（外国データ）**[39]

中等度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス30～50 mL/min）にボリコナゾールを反復静脈内投与（1回6 mg/kg 1日2 回の負荷投与後、3 mg/kg 5.5日間投与）したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及びC_{max}に有意差は認められなかった。

(3) **血液透析**[40]

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。

【臨床成績】

1. **臨床効果**[21～23), 41～43)]

(1) **重症又は難治性真菌感染症**

成人の承認時における国内60例及び外国541例の臨床試験成績は以下のとおりであった。

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	開発相（治験No.）有効例/症例			
		国内第Ⅲ相（1501001）	外国第Ⅲ相（150－307/602）	外国第Ⅲ相（150－309/604）	外国第Ⅲ相（150－608）
カンジダ属	カンジダ血症	1/2	－	11/21	162/248
	食道カンジダ症	5/5	－	23/38	－
	カンジダ腹膜炎	4/4	－	－	－
	気管支・肺カンジダ症	1/1	－	1/2	－
	小計	11/12（91.7%）	－	35/61（57.4%）	162/248（65.3%）
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	10/16	67/119	40/86	－
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	3/5	－	－	－
	肺アスペルギローマ	14/18	－	－	－
	小計	27/39（69.2%）	67/119（56.3%）	40/86（46.5%）	－
クリプトコックス属	クリプトコックス髄膜炎	1/1	－	1/4	－
	肺クリプトコックス症	7/7	－	－	－
	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	－
	小計	8/8（100%）	－	2/6（33.3%）	－
フサリウム属	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	－
	肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発	－	－	0/1	－
	その他のフサリウム症	0/1	－	1/3	－
	小計	0/1	－	5/11（45.5%）	－
スケドスポリウム属	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	－
	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	－	－	0/1	－
	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	46/60（76.7%）	67/119（56.3%）	85/174（48.9%）	162/248（65.3%）

(2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）の成績は，以下のとおりであった。

予防成功率[1]		群間差 [95% 信頼区間][2]
ボリコナゾール群	イトラコナゾール群	
48.9%（109/223）	33.5%（80/239）	16.3 [7.6, 25.0] %

1) 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。

2) 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

また，侵襲性真菌感染症の既往のある造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）において，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。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用[44～54)]

(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。

(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。

(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。

2. 作用機序[55)]

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。

【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)

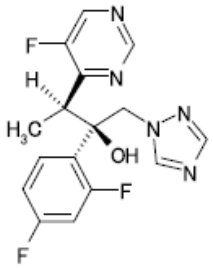
略号：VRCZ

化学名：(2*R*, 3*S*) -2-(2, 4-difluorophenyl) -3-(5-fluoropyrimidin-4-yl) -1-(1, 2, 4-triazol-1-yl) butan-2-ol

分子式：$C_{16}H_{14}F_3N_5O$

分子量：349.31

構造式：



性　状：ボリコナゾールは、白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリル又はジメチルアセトアミドに溶けやすく、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 mol/L塩酸試液に溶ける。

分配係数（logD）：1.69（pH7.4、1-オクタノール/水系）

【承認条件】

安全性・有効性の観点から、本剤の血中濃度に関する情報を集積し、至適血中濃度について検討を行うこと。その上で、必要があれば、用法・用量について見直しをすること。

【包　　装】

ブイフェンド錠50 mg：50錠（PTP）

ブイフェンド錠200 mg：50錠（PTP）

【主要文献】

1) 社内資料：薬物動態に及ぼすリファンピシン及びrifabutinの影響 [L20050310037]

2) 社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響（海外薬物動態試験） [L20050310038]

3) 社内資料：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） [L20050310039]

4) 社内資料：薬物動態に及ぼすリトナビルの影響（海外薬物動態試験） [L20050310040]

5) Purkins, L.et al.：Br J Clin Pharmacol 56（Suppl.1）：37, 2003 [L20040707053]

6) 社内資料：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） [L20050310041]

7) 社内資料：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） [L20050310042]

8) Romero, A.J.et al.：Clin Pharmacol Ther 71（4）：226, 2002 [L20040707176]
9) 社内資料：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）[L20050310043]
10) Purkins, L.et al.：Br J Clin Pharmacol 56（Suppl. 1）：24, 2003 [L20040707054]
11) 社内資料：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）[L20050310044]
12) 社内資料：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） [L20050310045]
13) Saari, T.I.et al.：Eur J Clin Pharmacol 63（10）：941, 2007 [L20071002034]
14) Saari, T.I.et al.：Br J Clin Pharmacol 63（1）：116, 2007 [L20070313251]
15) Hagelberg ,N.M.et al.：Eur J Clin Pharmacol 65（3）：263, 2009[L20090225001]
16) Saari, T.I.et al.：Eur J Clin Pharmacol 64（1）：25、2008 [L20080117022]
17) Hynninen, V.V.et al.：Antimicrob Agents Chemother 50（6）：1967、2006 [L20060606012]
18) Hynninen, V.V.et al.：Fundam Clin Pharmacol 21（6）：651、2007 [L20071203097]
19) 社内資料：健康成人女性における経口避妊薬併用時の体内動態 [L20070115007]
20) Rengelshausen, J.et al.：Clin Pharmacol Ther 78（1）：25、2005 [L20050812016]
21) 社内資料：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）[L20041124004]
22) 社内資料：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） [L20150615074]
23) 社内資料：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） [L20150615075]
24) 社内資料：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） [L20150615076]
25) 社内資料：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） [L20050310046]
26) 社内資料: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）[L20050310047]
27) 社内資料：健康成人における単回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） [L20050310048]
28) 社内資料：健常成人に単回投与したときのQTc間隔に及ぼす影響（海外試験） [L20050310049]
29) 社内資料：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）[L20050317019]
30) 社内資料：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） [L20050317020]
31) 社内資料：小児患者における薬物動態 [L20140815038]
32) 社内資料：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 [L20050310052]
33) 社内資料：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 [L20050310053]
34) 社内資料：薬物動態におよぼす食事の影響 [L20050310054]
35) Lutsar, I.et al.：Clin Infect Dis 37（5）：728、2003 [L20040707110]
36) Roffey, S.J.et al.：Drug Metab Dispos 31（6）：731、2003 [L20040707072]
37) Hyland、R.et al.：Drug Metab Dispos 31（5）：540、2003 [L20040707074]
38) 社内資料：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） [L20050310055]
39) 社内資料：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） [L20050310056]
40) 社内資料：薬物動態と安全性に及ぼす血液透析の影響（海外薬物動態試験）[L20050310057]
41) Herbrecht, R.et al.：N Engl J Med 347（6）：408、2002 [L20020909325]
42) Perfect, J.R.et al.：Clin Infect Dis 36（9）：1122、2003 [L20040707126]
43) 社内資料：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） [L20050310058]
44) 社内資料：*in vitro*における抗真菌活性（海外*in vitro*試験）[L20041124005]
45) 社内資料：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） [L20050310059]
46) 社内資料：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） [L20050310060]
47) 社内資料：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） [L20050310061]
48) 社内資料：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） [L20050310062]
49) 社内資料：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） [L20050310063]
50) 社内資料：免疫正常及び免疫抑制モルモットにおけるCandida non-albicans全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310064]
51) 社内資料：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） [L20050310065]
52) 社内資料：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） [L20050310066]
53) 社内資料：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） [L20050310067]
54) 社内資料：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） [L20050310068]
55) 社内資料：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） [L20050310069]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても以下にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル0120-664-467
FAX　03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

ブイフェンドドライシロップ

添付文書案

ファイザー株式会社

201●年●月作成（第●版）

深在性真菌症治療剤

日本標準商品分類番号
876179

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

劇薬、処方箋医薬品注）

ブイフェンド®ドライシロップ2800mg

VFEND® Dry Syrup

ボリコナゾールドライシロップ

貯　　法：2～8℃で保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

添付文書（第1版）からの変更点は下線で示した。

承認番号	22600AMX01311
薬価収載	2014年11月
販売開始	2014年12月
効能追加	201●年●月
国際誕生	2002年3月

【警　告】

(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。

(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。［「副作用」の項参照］

(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。［「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照］

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

(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、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、麦角アルカロイド（エルゴタミン含有製剤）、トリアゾラム［「相互作用」の項参照］

(2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【組成・性状】

1. 組成

1瓶中：

成分＼販売名	ブイフェンドドライシロップ2800mg
有効成分	ボリコナゾール 2800 mg
添加物	精製白糖、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、キサンタンガム、クエン酸ナトリウム水和物、無水クエン酸、安息香酸ナトリウム、香料

2. 性状

白色の粉末又は塊（懸濁して用いるシロップ剤）

【効能・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

［効能・効果に関連する使用上の注意］

(1) カンジダ感染の治療については、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。

(2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用については、真菌感染に高リスクの患者（好中球数が500/mm^{3}未満に減少することが予測される患者など）を対象に行うこと。

【用法・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 400 mg 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 150mg 1 日 2 回まで増量できる。
小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 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 9 mg/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 1 mg/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 350mg 1 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。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

(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。

(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。［「薬物動態」の項参照］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。

(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。

(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。[「薬物動態」の項参照]

(5) 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。[「その他の注意」の項参照]

(6) 小児で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。

(7) 懸濁液調製法：本剤は1瓶について46 mLの水を加えて懸濁すると濃度は40 mg/mLとなる。[「適用上の注意」の項参照]

(8) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については、好中球数が500/mm^{3}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。]

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者

(2) 重度の肝機能低下のある患者［重度の肝機能低下（Child Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当）のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。］

(3) 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［「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照］

(4) 遺伝性フルクトース不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不全症又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症の患者

2. 重要な基本的注意

(1) 電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、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。

(2) 本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。

(3) 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。

(4) 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。

(5) 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発現した場合は、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、前癌病変の早期発見に留意すること。[「その他の注意」の項参照]

(6) 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（「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。[「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照]

3. 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。

(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（リマクタン、アプテシン、リファジン）	リファンピシンとの併用により、本剤のC_{max}は93%、AUCは、96%減少した[1]。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
リファブチン（ミコブティン）	リファブチンとの併用により、本剤のC_{max}は69%、AUCは78%減少した[1]。 本剤との併用によりリファブチンのCmaxは3.0倍、AUCは4.3倍増加した[2]。	リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
エファビレンツ（ストックリン）	エファビレンツとの併用により、本剤のC_{max}は61%、AUCは77%減少した[3]。 本剤との併用によりエファビレンツのC_{max}は1.4倍、AUCは1.4倍増加した[3]。	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） リトナビル含有製剤（カレトラ）	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[4]。	リトナビルは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。
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	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	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） キニジン硫酸塩水和物（硫酸キニジン）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT延長、心室性不整脈（torsades 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ある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
麦角アルカロイド エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤（クリアミン配合錠、ジヒデルゴット）	本剤との併用により、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。	本剤はこれら薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
トリアゾラム（ハルシオン）	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。

(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
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のC_{max}は49%、AUCは69%減少した[5]。 本剤との併用により、フェニトインのC_{max}は1.7倍、AUCは1.8倍増加した[5]。	フェニトインは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
HIVプロテアーゼ阻害薬（インジナビルを除く） サキナビルメシル酸塩、アンプレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、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、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。 *In vitro*試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI） デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 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。 本剤との併用により、これらの薬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[7]。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導するおそれがある。 *In vitro*試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7]。
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンの C_{max} は 1.1 倍、AUC は 1.7 倍増加した[8]。 本剤との併用により、タクロリムスの C_{max} は 2.2 倍、AUC は 3.2 倍増加した[9]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍延長した[10]。	本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールのC_{max}は2.2倍、AUCは3.8倍増加した[11]。	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 HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7)、12)]。
ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムのAUCは増加し、血中濃度半減期は延長した[13]。	本剤はジアゼパムの代謝酵素（CYP3A4 及びCYP2C19）を阻害する。
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムのC_{max}は1.2倍、AUCは1.5倍増加した[14]。	本剤はゾルピデムの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C9）を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	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 ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
メサドン塩酸塩	本剤との併用により、メサドンの C_{max} が 30.7%、AUC が 47.2%増加した。	
オキシコドン	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[15]。	
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した[16]。	
イブプロフェン、ジクロフェナク	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[17),18)]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
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	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[19]。 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%増加し、ノルエチステロンの C_{max} は15%、AUCは53%増加した[19]。	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。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59%減少した[20]。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。

4. 副作用[21)~24)]

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時（錠及び静注用）における国内臨床試験での副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、総症例100例中80例（80.0%）であった。主な副作用は、羞明（25.0%）、視覚障害（24.0%）、γ-GTP増加（11.0%）、悪心（8.0%）、嘔吐（8.0%）、肝機能異常（8.0%）、頭痛（8.0%）、AST（GOT）増加（7.0%）、ALP増加（7.0%）、ALT（GPT）増加（6.0%）、霧視（5.0%）、肝障害（5.0%）、食欲不振（5.0%）、不眠症（5.0%）等であった。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

承認時の造血幹細胞移植患者を対象とした2つの海外臨床試験における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、53.6 %（149例/278例）であった。主な副作用は、肝毒性（7.6 %）、悪心（6.5 %）、視力障害（5.8 %）肝機能検査異常（5.0%）、頭痛（5.0%）等であった。

(1) **重大な副作用**

1) **ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注)]）**：ショック、アナフィラキシー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し、適切な処置を行うこと。
2) **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明[注)]）、皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson**症候群**）**（頻度不明[注)]）、多形紅斑（頻度不明[注)]）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあるので、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。
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ので、投与にあたっては、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。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。
4) **心電図QT延長（頻度不明[注)]）、心室頻拍**（1.0%）**、心室細動（頻度不明[注)]）、不整脈（頻度不明[注)]）、完全房室ブロック（頻度不明[注)]）**：心電図QT延長、心室頻拍（torsades 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い、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。
5) **心不全**（3.0%）：心不全があらわれることがあるので、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。
6) **腎障害**（1.0%）：重篤な腎障害（急性腎不全、腎炎、腎尿細管壊死等）があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7) **呼吸窮迫症候群（頻度不明[注)]）**：呼吸窮迫症候群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し、適切な処置を行うこと。
8) **ギラン・バレー症候群（頻度不明[注)]）**：ギラン・バレー症候群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し、適切な処置を行うこと。
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ので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
10) **偽膜性大腸炎（頻度不明[注)]）**：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) **痙攣（頻度不明[注)]）**：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状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。
12) **横紋筋融解症（頻度不明[注)]）**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
13) **間質性肺炎（頻度不明[注)]）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、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。

14) **低血糖（頻度不明注)）**：重篤な低血糖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し、適切な処置を行うこと。

15) **意識障害（頻度不明注)）**：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し、適切な処置を行うこと。

注）：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	頻度不明注)
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、霧視、視覚障害	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症	眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、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	腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、膵炎、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、高カリウム血症、低カリウム血症	高コレステロール血症、低ナトリウム血症
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、末梢性ニューロパチー
精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	うつ病、不安、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、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、蕁麻疹、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、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（GPT）増加、AST（GOT）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、血中カリウム減少、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、血小板数減少	BUN増加

注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与[25, 26]

(1) 動物実験で催奇形性作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［ラット10 mg/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100 mg/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) 授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること（母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること）。

7. 小児等への投与

(1) 未熟児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（本剤の使用経験はない）。

(2) 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もあるので、日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、日光の照射を避け、投与中止後も観察を行うことが望ましい。

8. 過量投与[27, 28]

外国で健康成人に本剤（錠剤）を1600 mg単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。必要に応じて、胃洗浄等を行うなどして未吸収の薬剤を除去すること。

9. 適用上の注意

(1) 調製方法

固まりがないように、粒子がばらばらになるまで瓶を軽くたたき、46 mLの水を瓶に加えよく振り混ぜること。濃度は40 mg/mLとなる。

(2) 投与時

十分に振り混ぜてから、正確に1回量を測り取ること。

(3) 保存時

懸濁液に調製後は、凍結を避け、30℃以下で保存し、2週間以内に使用すること。処方された服用期間後の残液は、廃棄すること。

10. その他の注意

(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。

(2) 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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人における単回投与時の血漿中濃度[29)]

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400 mg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。

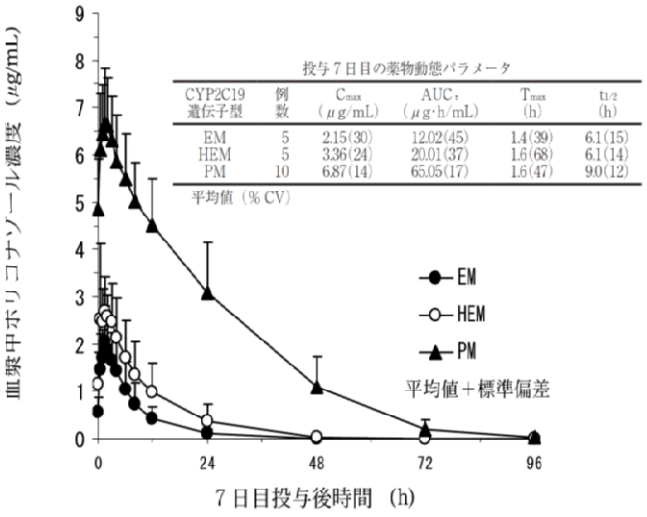
投与量 (mg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
100	0.39 (54)	1.2 (33)	1.82 (101)	4.8 (42)
200	0.91 (41)	1.6 (44)	5.12 (70)	6.1 (41)
300	1.80 (8)	1.3 (23)	11.58 (41)	6.8 (31)
400	2.88 (26)	2.0 (0)	31.01 (62)	11.9 (51)

各用量6例、平均値（%CV）

(2) 健康成人における反復投与時の血漿中濃度[30)]

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200 mg 1日2回反復投与（負荷投与：初日に1回400 mg 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。



(3) 小児患者における反復投与時の血漿中濃度[31)]

日本人小児患者（3～14歳、18例）にボリコナゾール1回8 mg/kg 1日2回（負荷投与：初日に1回9 mg/kg 1日2回）を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 1日2回を7日間反復経口投与したときの最終投与後のC_{max}及びAUC_{τ}の幾何平均値（範囲）はそれぞれ7.22（2.03～18.3）μg/mL及び45.8（10.0～156）μg·h/mLであった。

CYP2C19 遺伝子型	例数	C_{max} (μg/mL)[注1)]	AUC_{τ} (μg•h/mL)[注1)]	T_{max} (h)[注2)]
EM	6	5.49 (2.03-11.0)	31.2 (10.0-80.8)	1.5 (0.95-3.8)
HEM	10	7.66 (4.45-18.3)	49.3 (14.5-156)	1.1 (0.92-2.2)
PM	2	12.3 (11.6, 13.0)	99.1 (84.0, 117)	1.0 (0.95, 1.1)
全例	18	7.22 (2.03-18.3)	45.8 (10.0-156)	1.0 (0.92-3.8)

注1：幾何平均値（範囲）又は幾何平均値（個々の値）で示した。
注2：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50 kg以上の小児1例には、成人と同様にボリコナゾール1回4 mg/kg 1日2回（負荷投与：初日に1回6 mg/kg 1日2回）を7日間静脈内投与した後、1回200 mg 1日2回を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

2. 生物学的利用率[32～34)]

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生物学的利用率は96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者の生物学的利用率は、ほぼ100%であった。

外国人健康成人に、ボリコナゾール200 mg錠又はドライシロップを40 mg/mLの経口懸濁液としてボリコナゾール1回200 mg 1日2回（負荷投与：初日に1回400 mg 1日2回）を7日間反復投与したときの薬物動態成績から、200 mg錠とドライシロップが生物学的に同等であることが示された。

3. 食事の影響（外国データ）[35)]

外国人健康成人に、高脂肪食（約1000 kcal）を取った直後にボリコナゾールを錠剤又はドライシロップとして200 mg 1日2回7日間反復経口投与した。定常状態におけるC_{max}及びAUC_{τ}は空腹時投与と比較し、錠剤ではそれぞれ34%及び24%低下し、ドライシロップではそれぞれ58%及び37%低下した。T_{max}は食事により錠剤では1.4時間遅延し、ドライシロップでは1.5時間遅延した。

4. 分布[32)]

日本人及び外国人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4.6 L/kgと推定された。

(1) 組織内移行（外国データ）[36)]

ボリコナゾール投与後1～10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0.22～1.0（中央値0.46）であった。

(2) 蛋白結合率[37)]

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。

5. 代謝[37,38)]

*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。本剤の主要代謝物はN-オキシドである。

6. 排泄[37)]

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。

7. 特別な集団における薬物動態

(1) 肝機能の低下した被験者（外国データ）[39)]

健康成人にボリコナゾール1回200 mg 1日2回（負荷投与1回400 mg 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100 mg 1日2回（負荷投与1回200 mg 1日2回）を反復経口投与したときの最終投与後のAUCτ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。

(2) 腎機能の低下した被験者（外国データ）[40)]

中等度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス30～50 mL/min）にボリコナゾールを反復静脈内投与（1回6 mg/kg 1日2回の負荷投与後、3 mg/kg 5.5日間投与）したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及びC_{max}に有意差は認められなかった。

(3) 血液透析[41)]

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。

【臨床成績】

1. 臨床効果[21～23), 42～44)]

(1) 重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時における国内60例及び外国541例の臨床試験成績は以下のとおりであった。

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	開発相（治験No.）有効例/症例			
		国内第Ⅲ相（1501001）	外国第Ⅲ相（150－307/602）	外国第Ⅲ相（150－309/604）	外国第Ⅲ相（150－608）
カンジダ属	カンジダ血症	1/2	－	11/21	162/248
	食道カンジダ症	5/5	－	23/38	－
	カンジダ腹膜炎	4/4	－	－	－
	気管支・肺カンジダ症	1/1	－	1/2	－
	小計	11/12（91.7%）	－	35/61（57.4%）	162/248（65.3%）
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	10/16	67/119	40/86	－
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	3/5	－	－	－
	肺アスペルギローマ	14/18	－	－	－
	小計	27/39（69.2%）	67/119（56.3%）	40/86（46.5%）	－

菌種	疾患名	開発相（治験No.）有効例/症例			
		国内第Ⅲ相（1501001）	外国第Ⅲ相（150－307/602）	外国第Ⅲ相（150－309/604）	外国第Ⅲ相（150－608）
クリプトコックス属	クリプトコックス髄膜炎	1/1	－	1/4	－
	肺クリプトコックス症	7/7	－	－	－
	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	－
	小計	8/8（100%）	－	2/6（33.3%）	－
フサリウム属	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	－
	肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発	－	－	0/1	－
	その他のフサリウム症	0/1	－	1/3	－
	小計	0/1	－	5/11（45.5%）	－
スケドスポリウム属	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	－
	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	－	－	0/1	－
	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	46/60（76.7%）	67/119（56.3%）	85/174（48.9%）	162/248（65.3%）

(2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）の成績は、以下のとおりであった。

予防成功率[1]		群間差 [95% 信頼区間][2]
ボリコナゾール群	イトラコナゾール群	
48.9%（109 /223）	33.5%（80/239）	16.3 [7.6, 25.0] %

1) 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。

2) 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

また、侵襲性真菌感染症の既往のある造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）において、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。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用[45~55]

(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。

(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。

(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。

2. 作用機序[56]

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。

【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)

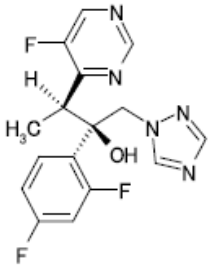
略号：VRCZ

化学名：(2*R*, 3*S*)-2-(2, 4-difluorophenyl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1, 2, 4-triazol-1-yl)butan-2-ol

分子式：$C_{16}H_{14}F_3N_5O$

分子量：349.31

構造式：



性　状：ボリコナゾールは、白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリル又はジメチルアセトアミドに溶けやすく、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 mol/L塩酸試液に溶ける。

分配係数（logD）：1.69（pH7.4、1-オクタノール/水系）

【包　　装】

ブイフェンドドライシロップ2800mg：1瓶

【主要文献】

1) 社内資料：薬物動態に及ぼすリファンピシン及びrifabutinの影響 [L20050310037]

2) 社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響（海外薬物動態試験） [L20050310038]

3) 社内資料：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） [L20050310039]

4) 社内資料：薬物動態に及ぼすリトナビルの影響（海外薬物動態試験） [L20050310040]

5) Purkins, L.et al.：Br J Clin Pharmacol 56（Suppl.1）：37,2003 [L20040707053]

6) 社内資料：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） [L20050310041]

7) 社内資料：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） [L20050310042]
8) Romero, A.J.et al.：Clin Pharmacol Ther 71（4）：226,2002 [L20040707176]
9) 社内資料：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） [L20050310043]
10) Purkins, L.et al.：Br J Clin Pharmacol 56（Suppl. 1）：24, 2003 [L20040707054]
11) 社内資料：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） [L20050310044]
12) 社内資料：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） [L20050310045]
13) Saari, T.I.et al.：Eur J Clin Pharmacol 63（10）：941,2007 [L20071002034]
14) Saari, T.I.et al.：Br J Clin Pharmacol 63（1）：116,2007 [L20070313251]
15) Hagelberg, N.M.et al.：Eur J Clin Pharmacol 65（3）：263,2009 [L20090225001]
16) Saari, T.I.et al.：Eur J Clin Pharmacol 64（1）：25,2008 [L20080117022]
17) Hynninen, V.V.et al.：Antimicrob Agents Chemother 50（6）：1967,2006 [L20060606012]
18) Hynninen, V.V.et al.：Fundam Clin Pharmacol 21（6）：651,2007 [L20071203097]
19) 社内資料：健康成人女性における経口避妊薬併用時の体内動態 [L20070115007]
20) Rengelshausen, J.et al.：Clin Pharmacol Ther 78（1）：25,2005 [L20050812016]
21) 社内資料：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） [L20041124004]
22) 社内資料：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） [L20150615074]
23) 社内資料：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） [L20150615075]
24) 社内資料：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） [L20150615076]
25) 社内資料：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） [L20050310046]
26) 社内資料: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) [L20050310047]
27) 社内資料：健康成人における単回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） [L20050310048]
28) 社内資料：健常成人に単回投与したときのQTc間隔に及ぼす影響（海外試験） [L20050310049]
29) 社内資料：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） [L20050317019]
30) 社内資料：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） [L20050317020]
31) 社内資料：小児患者における薬物動態 [L20140815038]
32) 社内資料：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 [L20050310052]
33) 社内資料：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 [L20050310053]
34) 社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性 [L20140815039]
35) 社内資料：薬物動態におよぼす食事の影響 [L20050310054]
36) Lutsar, I.et al.：Clin Infect Dis 37（5）：728,2003 [L20040707110]
37) Roffey, S.J.et al.：Drug Metab Dispos 31（6）：731,2003 [L20040707072]
38) Hyland, R.et al.：Drug Metab Dispos 31（5）：540,2003 [L20040707074]
39) 社内資料：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） [L20050310055]
40) 社内資料：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） [L20050310056]
41) 社内資料：薬物動態と安全性に及ぼす血液透析の影響（海外薬物動態試験） [L20050310057]
42) Herbrecht, R.et al.：N Engl J Med 347（6）：408,2002 [L20020909325]
43) Perfect, J.R.et al.：Clin Infect Dis 36（9）：1122,2003 [L20040707126]
44) 社内資料：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） [L20050310058]
45) 社内資料：*in vitro*における抗真菌活性（海外*in vitro*試験） [L20041124005]
46) 社内資料：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） [L20050310059]
47) 社内資料：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） [L20050310060]
48) 社内資料：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） [L20050310061]
49) 社内資料：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） [L20050310062]
50) 社内資料：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） [L20050310063]
51) 社内資料：免疫正常及び免疫抑制モルモットにおけるCandida non-albicans全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310064]
52) 社内資料：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） [L20050310065]
53) 社内資料：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） [L20050310066]
54) 社内資料：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） [L20050310067]
55) 社内資料：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） [L20050310068]
56) 社内資料：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） [L20050310069]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても以下にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

【製造販売（輸入）】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
1. 効能・効果（案）および用法・用量（案）設定根拠 2
1.1. 効能・効果（案）および用法・用量（案） 2
1.2. 効能・効果（案）の設定根拠 4
1.2.1. 外国第 3 相予防投与試験（A1501073 試験） 4
1.2.2. 外国第 3 相 2 次予防投与試験（A1501038 試験） 4
1.2.3. 日本人小児患者を対象とした薬物動態・安全性試験（A1501096 試験） 5
1.2.4. 効能・効果（案）の結論 5
1.3. 用法・用量（案）の設定根拠 5
1.3.1. 外国第 3 相予防投与試験（A1501073 試験） 5
1.3.2. 外国第 3 相 2 次予防投与試験（A1501038 試験） 6
1.3.3. 日本人小児患者を対象とした薬物動態・安全性試験（A1501096 試験） 6
1.3.4. 国内成人における予防投与の臨床使用実態 7
1.3.5. HSCT 患者に対する深在性真菌症の予防投与における用法・用量の結論 7
2. 使用上の注意（案）設定根拠 8

LIST OF TABLES

Table 1　予防成功の要約（第 180 日, MITT 集団） 4
Table 2　ボリコナゾール予防投与開始から 12 ヵ月追跡調査来院までの IFI 発症率（MITT 集団）（A1501038 試験） 5
Table 3　A1501073 試験　用法・用量 6
Table 4　A1501038 試験　用法・用量 6
Table 5　A1501096 試験　用法・用量 7

1. 効能・効果（案）および用法・用量（案）設定根拠

1.1. 効能・効果（案）および用法・用量（案）

以下に，本剤における効能・効果（案），用法・用量（案）を記載する。「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の用法・用量（案）は，治療投与の用法・用量と同様である。

【効能・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[注]，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

注:食道カンジダ症は経口剤のみ

【用法・用量】

下線部：予防投与に関する記載の変更箇所

＜注射剤＞

成人	通常，ボリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回，2日目以降は1回3 mg/kg又は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。
小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）	通常, ボリコナゾールとして初日は 1 回 9 mg/kg を 1 日 2 回, 2 日目以降は 1 回 8 mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。 なお，患者の状態に応じて，又は効果不十分の場合には 1 mg/kg ずつ増量し，忍容性が不十分の場合には 1 mg/kg ずつ減量する。
小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）	通常, ボリコナゾールとして初日は 1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回, 2 日目以降は 1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

＜錠剤＞

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 400 mg 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 150mg 1 日 2 回まで増量できる。
小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 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 9 mg/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 1 mg/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 350mg 1 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。

＜ドライシロップ＞

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400 mg 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 150mg 1 日 2 回まで増量できる。
小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 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 9 mg/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 1 mg/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 350mg 1 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。

1.2. 効能・効果（案）の設定根拠

国内外での医療環境や日本人と外国人の薬物動態に大きな違いはないことから，本申請では外国第 3 相予防投与試験（A1501073 試験）および外国第 3 相 2 次予防投与試験（A1501038 試験）を主たる評価資料とした。

1.2.1. 外国第 3 相予防投与試験（A1501073 試験）

本試験では，同種造血幹細胞移植（HSCT）が必要な患者を対象とし，移植後 180 日における予防成功の割合の群間差（ボリコナゾール群－イトラコナゾール群）の両側 95%信頼区間（CI：confidence interval）の下限が−10%を上回る場合に非劣性であることとした。また，95% CI の下限値が 0 より大きい場合，ボリコナゾールはイトラコナゾールに対して優越性を示したとした。予防の成功は，移植後 180 日において生存していること，ブレイクスルー侵襲性真菌感染症（IFI）の発症を認めないこと，および最初の 100 日間の予防投与期間において 15 日間以上の治験薬投与中止・中断がないことと定義した。

主要評価項目である移植後180日で抗真菌薬による予防投与の成功例と判定された被験者数（割合）は，ボリコナゾール群で109/223例（48.9%），イトラコナゾール群で80/239例（33.5%）であった。このように，無作為化割り付け時の層で調整した場合（主要解析）の2群間の予防成功率の差は16.3%（95% CI：7.6%～25.0%）であり，ボリコナゾール群の予防成功率はイトラコナゾール群に対し非劣性および優越性を示すことが確認された。（Table 1）

Table 1　予防成功の要約（第 180 日, MITT 集団）

予防成功被験者数／症例（割合）		割合の差（95% 信頼区間）[a]
ボリコナゾール	イトラコナゾール	ボリコナゾール − イトラコナゾール
109 /223 (48.9%)	80/239 (33.5%)	16.3% (7.6%, 25.0%)

a）移植前処置（骨髄破壊的処置または骨髄非破壊的処置）ならびに、ドナー適合性および血縁関係（適合かつ血縁と、不適合又は非血縁）を層とした Fleiss 法

1.2.2. 外国第 3 相 2 次予防投与試験（A1501038 試験）

本試験では，血液疾患に対する同種幹細胞移植（SCT）を受け，過去 12 ヵ月間に IFI の既往がある患者を対象とし，二次予防としてボリコナゾール投与開始から 12 ヵ月追跡調査来院までの IFI 発症率（12 ヵ月追跡調査来院までに IFI を発症したか，または 12 ヵ月追跡調査来院時に IFI の評価を受けた被験者の割合）を主要評価項目とした。

本試験の被験者（評価可能例）における IFI 発症率は 10.7%であった（Table 2）。

Table 2　ボリコナゾール予防投与開始から 12 ヵ月追跡調査来院までの IFI 発症率（MITT 集団）（A1501038 試験）

ボリコナゾール (N=40)	評価可能被験者数	IFI 発症例（%）	95% CI[a]
IFI（確定例または臨床診断例）	28	3 (10.7)	2, 28

注：発症率は，第 12 ヵ月の追跡調査来院までに IFI を発症した被験者または第 12 ヵ月追跡調査来院時に IFI の評価を受けた被験者について算出した。
CI = 信頼区間，IFI = 侵襲性真菌感染症，MITT = modified intent-to-treat
a.　割合に対する正確な 95%CI，%表示

1.2.3. 日本人小児患者を対象とした薬物動態・安全性試験（A1501096 試験）

本邦においては，小児（2 歳以上 12 歳未満）の治療に対する適応は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」からの開発要請を受けて，2014 年 9 月に承認を取得した。当該承認時の易感染状態の日本人小児患者で実施した薬物動態・安全性試験（A1501096 試験）成績は日本人および外国人の成人での薬物動態・安全性プロファイルと同様であった。ボリコナゾールの有効性に関する薬物動態・薬力学（PK-PD）パラメータは AUC/MIC であり，ボリコナゾールの有効性は AUC に依存することから，成人に対する有効性を小児に対しても利用できるものと考えた。

以上のことから，A1501073 試験および A1501038 試験の予防成績は，日本人小児に対する予防の有効性を説明できるものと考える。

1.2.4. 効能・効果（案）の結論

A1501073 試験で対象とした患者および評価方法は，本邦の評価指針に合致し，対照薬も本邦において適切なものと考えられ，日本人においても，外国予防試験と同様の有効性が期待できると考えることから，効能・効果（案）は「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」と設定した。

1.3. 用法・用量（案）の設定根拠

国内外での医療環境や日本人と外国人の薬物動態に大きな違いはないことから，本申請では外国第 3 相予防投与試験（A1501073 試験）および外国第 3 相 2 次予防投与試験（A1501038 試験）を主たる評価資料とした。併せて，国内第 3 相臨床試験（A1501001 試験）の移植症例（14 例），市販後使用成績調査の安全性データ（予防投与例：52 例など）および国内成人における予防投与の臨床使用実態として公表された文献を参考資料とし，推奨用法・用量（案）について，以下に基づき設定した。

1.3.1. 外国第 3 相予防投与試験（A1501073 試験）

本試験は，外国人 HSCT 患者（12 歳以上）を対象に，Table 3 に示す用法・用量で実施した。

Table 3　A1501073 試験　用法・用量

治験 No（開発相，国内外の別）	治験デザイン	対象患者	用法・用量
A1501073（第 3 相，外国）	非盲検，無作為化，比較対照，多施設共同	IFI の発症を認めていない同種 HSCT を受けた 12 歳以上の患者	1～2 日目（負荷投与）： 被験薬（VRCZ）6 mg/kg IV q12h 対照薬（ITCZ）200 mg IV q12h 3 日目～少なくとも移植後 100 日目（維持投与）： 被験薬（VRCZ）4mg/kg IV q12h もしくは 200mg PO q12h（体重 40 kg 以上の患者） 100mg PO q12h（体重 40 kg 未満の患者） 対照薬（ITCZ）200 mg 内用液 q12h

IFI = 侵襲性真菌感染症，HSCT = 造血幹細胞移植，VRCZ = ボリコナゾール，ITCZ = イトラコナゾール
IV = 静脈内投与，PO= 経口投与，q12h = 12 時間間隔

主要評価項目である移植後 180 日で抗真菌薬による予防投与の成功例と判定された被験者数（割合）は，ボリコナゾール群の予防成功率はイトラコナゾール群に対し非劣性および優越性を示すことが確認された（Table 1）。

因果関係を否定できない有害事象は，ボリコナゾール群では肝機能障害および視覚障害の発現がより多く認められ，既知の安全性プロファイルと同様の結果が示された。

1.3.2. 外国第 3 相 2 次予防投与試験（A1501038 試験）

本試験は，外国人 HSCT 患者（18 歳以上）を対象に，Table 4 に示す用法・用量で実施した。

Table 4　A1501038 試験　用法・用量

治験 No（開発相，国内外の別）	治験デザイン	対象患者	用法・用量
A1501038（第 3 相，外国）	非盲検，非比較対照，多施設共同	IFI の発症の既往があり同種 HSCT を受けた 18 歳以上の患者	1 日目（負荷投与）： 6 mg/kg IV q12h もしくは 400 mg PO q12h（体重 40 kg 以上の患者） 200 mg PO q12h（体重 40 kg 未満の患者） 2 日目～少なくとも移植後 100 日目（維持投与）： 4 mg/kg IV q12h もしくは 200 mg PO q12h（体重 40 kg 以上の患者），100 mg PO q12h（体重 40 kg 未満の患者）

IFI = 侵襲性真菌感染症，HSCT = 造血幹細胞移植，IV = 静脈内投与，PO= 経口投与，q12h = 12 時間間隔

本剤との因果関係を否定できない主な有害事象は，肝毒性（4 例），幻覚（3 例）および頭痛（3 例）であった。安全性結果は，ほとんどの被験者が急性骨髄性白血病を基礎疾患として有していたことおよび HSCT の合併症を伴う状態を反映したものであった。

1.3.3. 日本人小児患者を対象とした薬物動態・安全性試験（A1501096 試験）

本試験は，易感染状態で深在性真菌症に対してハイリスクの日本人小児患者（2 歳以上 15 歳未満）を対象に，Table 5 に示す用法・用量で実施した。

Table 5　A1501096 試験　用法・用量

治験 No	治験デザイン	対象患者	用法・用量
A1501096（第 2 相，国内）	非盲検，非対照，多施設共同	易感染状態で深在性真菌症に対してハイリスクの日本人小児患者（2 歳以上 15 歳未満）	2 歳以上 12 歳未満および 12 歳以上 15 歳未満で体重 50 kg 未満の小児 静脈内反復投与 1 日目（負荷投与）：9 mg/kg IV q12h 2～7 日目（維持投与）：8 mg/kg IV q12h 経口反復投与 1～7 日目（維持投与）：9 mg/kg PO q12h （最大 350 mg PO q12h を上限） 12 歳以上 15 歳未満で体重 50 kg 以上 静脈内反復投与 1 日目（負荷投与）：6 mg/kg IV q12h 2～7 日目（維持投与）：4 mg/kg IV q12h 経口反復投与 1～7 日目（維持投与）：200 mg PO q12h

IV = 静脈内投与，PO= 経口投与，q12h = 12 時間間隔

本試験成績は，日本人および外国人の成人での薬物動態・安全性プロファイルと同様であった。ボリコナゾールの有効性に関する薬物動態・薬力学（PK-PD）パラメータは AUC/MIC であり，ボリコナゾールの有効性は AUC に依存することから，Table 5 に示す用法・用量において，成人における有効性が小児に対しても期待できるものと考えた。

A1501073 試験から，12 歳以上の患者において，予防においても治療投与で有効性を発揮できる用量と同様の用量が必要と考えられた。

以上のことから，日本人小児患者に対する予防の用法・用量は，Table 5 に示す用法・用量が必要と考える。

1.3.4. 国内成人における予防投与の臨床使用実態

2.7.3.3.2.5 項 Table19 に示した文献［13（5.4.38）～ 18（5.4.43）参照］のボリコナゾールの予防投与の用法・用量は，添付文書に準じたものであった。

1.3.5. HSCT 患者に対する深在性真菌症の予防投与における用法・用量の結論

以上のことから，日本人においても，現在本邦で承認されている用法・用量で，外国予防試験での有効性と同様なものが期待でき，予防投与での安全性プロファイルは治療投与と大きな違いはなく，HSCT 患者への予防投与により安全性のリスクは増大しないと考えることから，推奨用法・用量（案）を 1.1 項のとおりに設定した。

2. 使用上の注意（案）設定根拠

今回は一部変更承認申請であるため，申請使用上の注意（案）は現在市販されているブイフェンド錠 50mg，同錠 200mg，同 200mg 静注用，ならびに同ドライシロップ 2800mg の添付文書を基に，本申請における臨床試験成績および平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」，同日付薬発第 607 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し，オーストラリアの添付文書，欧州製品特性概要および他剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 (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。 (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。［「副作用」の項参照］ (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。［「重要な基本的注意」，「副作用」の項参照］	現行ブイフェンド錠 50mg，同錠 200mg，同 200mg 静注用ならびに，同ドライシロップ 2800mg 添付文書と同様。（下線部分は記載整備）
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (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，カルバマゼピン，長時間作用型バルビツール酸誘導体，ピモジド，キニジン硫酸塩水和物，麦角アルカロイド（エルゴタミン含有製剤），トリアゾラム［「相互作用」の項参照］ (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］	現行ブイフェンド錠 50mg，同錠 200mg，同 200mg 静注用ならびに，同ドライシロップ 2800mg 添付文書と同様。
（静注用のみ） **【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）】** 重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス<30mL/min）［重度の腎機能障害者への使用経験は少ない。腎排泄である注射剤の添加物スルホブチルエーテル　β-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがあるので，経口剤の投与を考慮すること。］	現行ブイフェンド 200mg 静注用添付文書と同様。
［効能・効果に関連する使用上の注意］ (1) カンジダ感染の治療については，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。 (2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用については、真菌感染に高リスクの患者（好中球数が 500/mm^3 未満に減少することが予測される患者など）を対象に行うこと。	(1)現行ブイフェンド錠 50mg，同錠 200mg，同 200mg 静注用ならびに，同ドライシロップ 2800mg 添付文書と同様。 (2) 海外臨床試験のプロトコールの記載を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
［用法・用量に関連する使用上の注意］ (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。 (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。［「薬物動態」の項参照］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。 静注用には「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。」の記載なし。	(1)成人患者において，現行ブイフェンド錠 50mg，同錠 200mg，同 200mg 静注用ならびに，同ドライシロップ 2800mg 添付文書と同様。 (2)小児食道カンジダ症にボリコナゾールを経口投与から治療を開始した際の有効性および安全性に関する直接的かつ十分な評価成績は得られていないことから，注意喚起を設定した。
(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。 (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。［「薬物動態」の項参照］ (5) 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。［「その他の注意」の項参照］ (6) 小児で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。 (7) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については，好中球数が500個/mm^3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日間を超えた投与の有効性及び安全性は検討されていない。］ (7)：ドライシロップでは(8)。	(3)~(6)現行ブイフェンド錠 50mg，同錠 200mg，同 200mg 静注用ならびに，同ドライシロップ 2800mg 添付文書と同様。なお、(6)については，予防投与に対応し，一部記載整備した。 (7)海外臨床試験のプロトコール及び類薬の記載を参考に設定した。
（ドライシロップのみ） (7)　懸濁液調製法：本剤は1瓶について46 mLの水を加えて懸濁すると濃度は40 mg/mLとなる。［「適用上の注意」の項参照］	現行ブイフェンドドライシロップ 2800mg 添付文書と同様。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度の肝機能低下のある患者［重度の肝機能低下（Child Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当）のある患者での薬物動態，安全性は検討されていないため，重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は，定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。］ (3) 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 ［「重要な基本的注意」，「副作用」の項参照］	現行ブイフェンド錠 50mg，同錠 200mg，同 200mg 静注用ならびに，同ドライシロップ 2800mg 添付文書と同様。
（静注用のみ） (4) 中等度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min～50mL/min）［腎排泄である注射剤の添加物スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）の蓄積により	現行ブイフェンド 200mg 静注用添付文書と同様。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>腎機能障害が悪化するおそれがある。中等度の腎障害のある患者への注射剤投与は治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとし，血清クレアチニン値を観察し，上昇が認められた場合には錠剤又はドライシロップへの切り替えを考慮すること。［「原則禁忌」の項及び「薬物動態」の項参照］］</td><td></td></tr>
<tr><td>（ドライシロップのみ）
(4) 遺伝性フルクトース不耐症，グルコース・ガラクトース吸収不全症又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症の患者</td><td>現行ブイフェンドドライシロップ 2800mg 添付文書と同様。</td></tr>
<tr><td>2. 重要な基本的注意
(1) 電解質異常のため，不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は，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。
(2) 本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査，腎機能検査を行い，異常が認められた場合は，減量あるいは投与中止を考慮すること。
(3) 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。
(4) 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。
(5) 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発現した場合は，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，前癌病変の早期発見に留意すること。［「その他の注意」の項参照］
(6) 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（「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。［「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照］</td><td>現行ブイフェンド錠 50mg，同錠 200mg，同 200mg 静注用ならびに，同ドライシロップ 2800mg 添付文書と同様。</td></tr>
<tr><td>（静注用のみ）
(7) 本剤の投与にあたっては，添加物 SBECD の血漿中濃度の急激な上昇に伴い，ショック，アナフィラキシーを起こすことがあるので，投与速度は 1 時間あたり 3mg/kg を超えない速度で投与すること。［「重大な副作用」の項参照］</td><td>現行ブイフェンド 200mg 静注用添付文書と同様。</td></tr>
<tr><td>3. 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。
(1) 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
</table></td><td>現行ブイフェンド錠 50mg，同錠 200mg，同 200mg 静注用ならびに，同ドライシロップ 2800mg 添付文書と同様。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
リファンピシン （リマクタン，アプテシン，リファジン）	リファンピシンとの併用により，本剤の C_{max} は 93%，AUC は，96%減少した。	リファンピシンは，本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。	
リファブチン （ミコブティン）	リファブチンとの併用により，本剤の C_{max} は 69 %，AUC は 78%減少した。 本剤との併用によりリファブチンの C_{max} は 3.0 倍，AUC は 4.3 倍増加した。	リファブチンは，本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。	
エファビレンツ （ストックリン）	エファビレンツとの併用により，本剤の C_{max} は 61%，AUC は 77%減少した。 本剤との併用によりエファビレンツの C_{max} は 1.4 倍，AUC は 1.4 倍増加した。	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） リトナビル含有製剤 （カレトラ）	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。	リトナビルは，本剤の代謝酵素（CYP2C19 及び CYP2C9）を誘導する。	
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	これらの薬剤との併用により，本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	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） キニジン硫酸塩水和物 （硫酸キニジン）	本剤との併用により，これらの薬剤の血中濃度が増加し，QT 延長，心室性不整脈（torsades 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ある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。	
麦角アルカロイド エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤（クリアミン配合錠，ジヒデルゴット）	本剤との併用により，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。	本剤はこれら薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。	

使用上の注意（案）

トリアゾラム （ハルシオン）	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。

(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
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により，本剤の C_{max} は 49%，AUC は 69%減少した。 本剤との併用により，フェニトインの C_{max} は 1.7 倍，AUC は 1.8 倍増加した。	フェニトインは，本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
HIVプロテアーゼ阻害薬（インジナビルを除く） サキナビルメシル酸塩，アンプレナビル，ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により，これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により，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，本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した。 *In vitro* 試験において，これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した。
非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI） デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により，本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 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。 本剤との併用により，これらの薬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。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導するおそれがある。 *In vitro* 試験結果において，本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した。
免疫抑制剤 シクロスポリン，タクロリムス水和物	本剤との併用により，シクロスポリンの C_{max} は 1.1 倍，AUC は 1.7 倍増加した。 本剤との併用により，タクロリムスの C_{max} は 2.2 倍，AUC は 3.2 倍増加した。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。

設定根拠

使用上の注意（案）			設定根拠
クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により，プロトロンビン時間が 1.9 倍延長した。	本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。	
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により，オメプラゾールの C_{max} は 2.2 倍，AUC は 3.8 倍増加した。	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 HMG-CoA 還元酵素阻害薬	本剤との併用により，これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	In vitro 試験において，本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した。	
ジアゼパム	本剤との併用により，ジアゼパムの AUC は増加し，血中濃度半減期は延長した。	本剤はジアゼパムの代謝酵素（CYP3A4 及び CYP2C19）を阻害する。	
ゾルピデム	本剤との併用により，ゾルピデムの C_{max} は 1.2 倍，AUC は 1.5 倍増加した。	本剤はゾルピデムの代謝酵素（CYP3A4 及び CYP2C9）を阻害する。	
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により，これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	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 ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	本剤との併用により，これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。	
メサドン塩酸塩	本剤との併用により，メサドンの C_{max} が 30.7%，AUC が 47.2%増加した。		
オキシコドン	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。		
フェンタニル	本剤との併用により，フェンタニルの AUC が増加した。		
イブプロフェン，ジクロフェナク	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。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。	

使用上の注意（案）			設定根拠
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	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。 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%増加し，ノルエチステロンの C_{max} は 15 %，AUC は 53%増加した。	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。	
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント･ジョーンズ･ワート）含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により，本剤の AUC は 59%減少した。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは，本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。	
4. 副作用			
重症又は難治性真菌感染症 成人の承認時（錠及び静注用）における国内臨床試験での副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は，総症例 100 例中 80 例（80.0%）であった。主な副作用は，羞明（25.0%），視覚障害（24.0%），γ-GTP 増加（11.0%），悪心（8.0%），嘔吐（8.0%），肝機能異常（8.0%），頭痛（8.0%），AST（GOT）増加（7.0%），ALP 増加（7.0%），ALT（GPT）増加（6.0%），霧視（5.0%），肝障害（5.0%），食欲不振（5.0%），不眠症（5.0%）等であった。 **造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防** 承認時の造血幹細胞移植患者を対象とした 2 つの海外臨床試験における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、53.6 %（149 例/278 例）であった。主な副作用は、肝毒性（7.6 %）、悪心（6.5 %）、視力障害（5.8 %）肝機能検査異常（5.0%）、頭痛（5.0%）等であった。			**重症又は難治性真菌感染症**： 現行ブイフェンド錠 50mg，同錠 200mg，同 200mg 静注用添付文書と同様 **造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防**： 海外で実施された第 3 相予防試験（治験 No. A1501073 試験および No. A1501038 試験）の成績に基づき記載した。
(1) **重大な副作用** 1) **ショック，アナフィラキシー（頻度不明[注)]）**：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，点滴静注時の投与速度に注意すること。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し，適切な処置を行うこと。 錠剤には「点滴静注時の投与速度に注意すること。」の記載なし。 2) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明[注)]），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明[注)]），多形紅斑（頻度不明[注)]）**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑等があらわれることがあるので，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。			現行ブイフェンド錠 50mg，同錠 200mg，同 200mg 静注用ならびに，同ドライシロップ 2800mg 添付文書と同様。

使用上の注意（案）	設定根拠
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ので，投与にあたっては，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。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。 4) **心電図QT延長（頻度不明[注)]）**，**心室頻拍（1.0%）**，**心室細動（頻度不明[注)]）**，**不整脈（頻度不明[注)]）**，**完全房室ブロック（頻度不明[注)]）**：心電図QT延長，心室頻拍（torsades 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い，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。 5) **心不全（3.0%）**：心不全があらわれることがあるので，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。 6) **腎障害（1.0%）**：重篤な腎障害（急性腎不全，腎炎，腎尿細管壊死等）があらわれることがあるので，定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 7) **呼吸窮迫症候群（頻度不明[注)]）**：呼吸窮迫症候群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し，適切な処置を行うこと。 8) **ギラン・バレー症候群（頻度不明[注)]）**：ギラン・バレー症候群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し，適切な処置を行うこと。 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ので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 10) **偽膜性大腸炎（頻度不明[注)]）**：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) **痙攣（頻度不明[注)]）**：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので，このような症状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。 12) **横紋筋融解症（頻度不明[注)]）**：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）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，投与を中止し，適切な処置を行うこと。 13) **間質性肺炎（頻度不明[注)]）**：間質性肺炎があらわれることがあるので，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。 14) **低血糖（頻度不明[注)]）**：重篤な低血糖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	

使用上の注意（案）	設定根拠

止し，適切な処置を行うこと。

15) **意識障害（頻度不明[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し，適切な処置を行うこと。

注）：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は，必要に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	頻度不明[注)]
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，霧視，視覚障害	眼の異常感，調節障害，色覚異常，複視，眼瞼浮腫，流涙増加，縮瞳，視神経乳頭浮腫，光視症，網膜滲出物，網膜出血，網膜毛細血管瘤，網膜裂孔，網膜血管炎，黄視症	眼瞼炎，視神経炎，強膜炎，角膜混濁，視神経萎縮
胃腸障害	悪心，嘔吐	腹部膨満，口唇のひび割れ，便秘，下痢，消化不良, 胃潰瘍, 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	腹痛，胃腸炎，十二指腸炎，歯肉炎，舌炎，膵炎，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，高カリウム血症，低カリウム血症	高コレステロール血症, 低ナトリウム血症
筋骨格及び結合組織障害		背部痛，四肢痛	関節炎，骨膜炎

使用上の注意（案）	設定根拠

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，末梢性ニューロパチー
精神障害	不眠症	錯乱状態，幻覚，幻聴，幻視	うつ病，不安，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，毛髪変色，光線過敏性反応，多汗，そう痒症，丘疹，皮膚落屑	顔面浮腫，斑状丘疹状皮疹，脱毛症，剥脱性皮膚炎，紫斑，固定薬疹，乾癬，蕁麻疹，血管浮腫，皮膚エリテマトーデス，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（GPT）増加，AST（GOT）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，血中カリウム減少，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，血小板数減少	BUN 増加

注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。
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。

5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，用量に留意するなど慎重に投与すること。	現行ブイフェンド錠 50mg，同錠 200mg，同 200mg 静注用ならびに，同ドライシロップ 2800mg 添付文書と同様。
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 動物実験で催奇形性作用が報告されているので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［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) 授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので，授	現行ブイフェンド錠 50mg，同錠 200mg，同 200mg 静注用ならびに，同ドライシロップ 2800mg 添付文書と同様。

使用上の注意（案）	設定根拠
乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること（母乳中への移行は不明であるため，授乳中の婦人には授乳を避けさせること）。	
7. 小児等への投与 (1) 未熟児，新生児，乳児又は 2 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（本剤の使用経験はない）。 (2) 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もあるので，日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下，色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は，日光の照射を避け，投与中止後も観察を行うことが望ましい。	現行ブイフェンド錠 50mg，同錠 200mg，同 200mg 静注用ならびに，同ドライシロップ 2800mg 添付文書と同様。
8. 過量投与	
（静注用） 外国で健康成人に本剤（錠剤）を 1600mg 単回投与した際，視覚異常，色視症，頭痛，浮動性めまい，幻覚，不眠症，羞明等が認められた。 本剤に対する解毒剤は明らかでないため，本剤の過量投与時には，患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。	現行ブイフェンド 200mg 静注用添付文書と同様。
（錠およびドライシロップ） 外国で健康成人に本剤（錠剤）を 1600mg 単回投与した際，視覚異常，色視症，頭痛，浮動性めまい，幻覚，不眠症，羞明等が認められた。 本剤に対する解毒剤は明らかでないため，本剤の過量投与時には，患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。 必要に応じて，胃洗浄等を行うなどして未吸収の薬剤を除去すること。	現行ブイフェンド錠 50mg，同錠 200mg ならびに，同ドライシロップ 2800mg 添付文書と同様。
9. 適用上の注意	
（錠） **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。	現行ブイフェンド錠 50mg，同錠 200mg 添付文書と同様。
（静注用） (1) **調製時**：本剤を注射用水 19mL に溶解した液（濃度 10mg/mL）は，通常「日局」生理食塩水を用いて希釈して，点滴静脈内投与する（希釈後の点滴静脈内注射溶液濃度 0.5～5mg/mL）。 この他に現在まで配合変化がないことが確認されている輸液は，以下のとおりである。 5%ブドウ糖注射液，乳酸リンゲル液，ソリタ-T1 号，ソリタ-T3 号，ソリタ-T3 号 G，ソリタ-T4 号，ヴィーン F 注，ヴィーン D 注，ソル　デム 3，フィジオゾール・3 号，アクチット注，ラクテック G 注，ポタコール R 上記以外の輸液及び薬剤を溶解させた輸液との混合は避けること。 本剤の使用にあたっては，完全に溶解したことを確認し，溶解後は速やかに使用すること。 (2) 本瓶は内容が減圧になっているので，容易に注射用水 19mL を注入することができる。万一，通常の操作で溶解液が入らない場合は，外気が入っている可能性があるので使用しないこと。	現行ブイフェンド 200mg 静注用添付文書と同様。

使用上の注意（案）	設定根拠
（ドライシロップ） (1) 調製方法 固まりがないように，粒子がばらばらになるまで瓶を軽くたたき，46 mL の水を瓶に加えよく振り混ぜること。濃度は 40 mg/mL となる。 (2) 投与時 十分に振り混ぜてから，正確に 1 回量を測り取ること。 (3) 保存時 懸濁液に調製後は，凍結を避け，30℃以下で保存し，2 週間以内に使用すること。処方された服用期間後の残液は，廃棄すること。	現行ブイフェンドドライシロップ 2800mg 添付文書と同様。
10. その他の注意 (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 4.5μg/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 4.5μg/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。 (2) 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。	現行ブイフェンド錠 50mg，同錠 200mg，同 200mg 静注用ならびに，同ドライシロップ 2800mg 添付文書と同様。

1. 一般的名称に係る文書

1.1. JAN

本薬は平成14年4月11日付け医薬審発第0411001号により，以下のように通知された。

一般的名称：

（日本名）ボリコナゾール

（英　名）Voriconazole

1.2. INN

本薬はr-INNとしてWHO Drug Information, Vol. 10, No. 3, 1996 (List 36)に収載されている。

一般的名称：

（英　名）voriconazole

写

医薬審発第 0411001 号
平成１４年４月１１日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

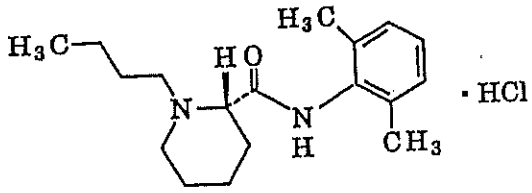
厚生労働省医薬局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

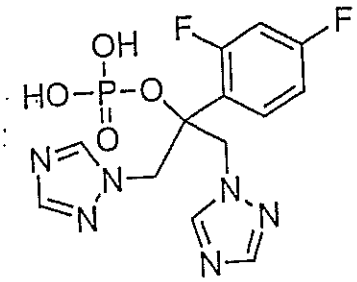
今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のあった物質につき、新たに一般的名称を別表１及び別表２のとおり定めたので、御了知の上、別表３の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。

別表１は、医薬品名称調査会においてＪＡＮが決定されたが、まだＩＮＮとの整合が図られる可能性のある物質について、別表２は、本体若しくは遊離体についてｒ－ＩＮＮが決定しているもの又はＩＳＯ規格として採択されたもので、届出内容について医薬品名称調査会において検討し、ＪＡＮに収載された物質についてまとめたものである。

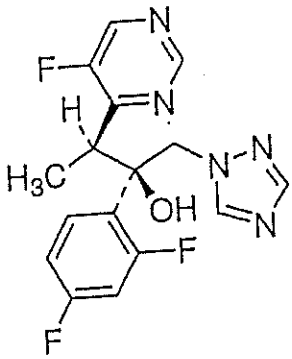
１３－３－Ｂ２
塩酸レボブピバカイン
Levobupivacaine Hydrochloride



１３－３－Ｂ３
ホスフルコナゾール
Fosfluconazole



１３－３－Ｂ４
ボリコナゾール
Voriconazole



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 36

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–73) and Recommended (1–35) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 9, 1996.*

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec): Liste 36

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont mises à l'étude par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales proposées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI proposées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–73) et recommandées (1–35) dans la *Liste récapitulative No. 9, 1996.*

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 36

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–73) y Recomendadas (1–35) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 9, 1996.*

voriconazolum

voriconazole	(α*R*,β*S*)-α-(2,4-difluorophenyl)-5-fluoro-β-methyl-α-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-pyrimidineethanol
voriconazole	(2*R*,3*S*)-2-(2,4-difluorophényl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol
voriconazol	(α*R*,β*S*)-α-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-β-metil-α-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-4-pirimidinetanol
	$C_{16}H_{14}F_3N_5O$

xemilofibanum

xemilofiban	ethyl (3*S*)-3-[3-[(*p*-amidinophenyl)carbamoyl]propionamido]-4-pentynoate
xémilofiban	(3*S*)-3-[[4-[(4-carbamimidoylphényl)amino]-4-oxobutanoyl]amino]pent-4-ynoate d'éthyle
xemilofibán	(3*S*)-3-[3-[(*p*-amidinofenil)carbamoil]propionamido]-4-pentinoato de etilo
	$C_{18}H_{22}N_4O_4$

zinostatinum stimalamerum

zinostatin stimalamer	substance produced by combining two parts of styrene-*alt*-maleic acid copolymer that is partially butyl esterized with one part of zinostatin (neocarzinostatin)
zinostatine stimalamère	substance obtenue par combinaison de deux parties d'un copolymère alterné de styrène et d'acide maléique partiellement estérifié par de l'alcool butylique avec une partie de zinostatine (néocarzinostatine)
zinostatina estimalámero	sustancia producida por combinacion de una parte de zinostatina y los partes de copolímero de estireno-*alt*-ácido maléico parcialmente esterficado con butilio

zolmitriptanum

zolmitriptan	(*S*)-4-[[3-[2-(dimethylamino)ethyl]indol-5-yl]methyl]-2-oxazolidinone
zolmitriptan	(4*S*)-4-[[3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1*H*-indol-5-yl]méthyl]oxazolidin-2-one
zolmitriptán	(*S*)-4-[[3-[2-(dimetilamino)etil]indol-5-il]metil]-2-oxazolidinona
	$C_{16}H_{21}N_3O_2$

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS

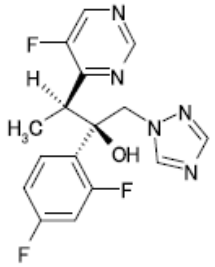
Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 19

(WHO Chronicle Vol. 33, No. 10, 1979)

p. 8	zinostatinum	*replace the description by the following:*
	zinostatin	(4*S*, 6*R*,11*R*,12*R*)-11-[(α-D-2,6-dideoxy-2-methylaminogalactopyranosyl)oxy]-12-[[(2-hydroxy-7-methoxy-5-methyl-1-naphtyl)carbonyl]oxy]-4-((4*R*)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-5-oxatricyclo[8.3.0.$0^{4,6}$]tridec-9,13-dien-2,7-diyne and apoprotein

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(2R, 3S) -2-(2, 4-difluorophenyl) -3-(5-fluoropyrimidin-4-yl) -1-(1, 2, 4-triazol-1-yl) butan-2-ol（別名：ボリコナゾール）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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，食道カンジダ症注，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
注：食道カンジダ症は錠剤のみ</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>＜錠剤＞
<table>
<tr><td>成人（体重40 kg以上）</td><td>通常，ボリコナゾールとして初日は1回300 mgを1日2回，2日目以降は1回150 mg又は1回200 mgを1日2回食間に経口投与する。なお，症状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400 mg 1日2回，2日目以降投与量の上限は1回300 mg 1日2回までとする。</td></tr>
<tr><td>成人（体重40 kg未満）</td><td>通常，ボリコナゾールとして初日は1回150 mgを1日2回，2日目以降は1回100 mgを1日2回食間に経口投与する。なお，症状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150 mg 1日2回まで増量できる。</td></tr>
<tr><td>小児(2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50 kg未満）</td><td>ボリコナゾール注射剤による治療を行った後，通常，ボリコナゾールとして1回9 mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお，効果不十分の場合には1 mg/kgずつ増量し，忍容性が不十分の場合には1 mg/kgずつ減量する（最大投与量として350 mgを用いた場合は50 mgずつ減量する）。
ただし，1回350 mg 1日2回を上限とする。</td></tr>
<tr><td>小児（12歳以上で体重50 kg以上）</td><td>ボリコナゾール注射剤による治療を行った後，通常，ボリコナゾールとして1回200 mgを1日2回食間に経口投与する。なお，効果不十分の場合には1回300 mg 1日2回まで増量できる。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

＜注射剤＞

成人	通常，ボリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回，2日目以降は1回3 mg/kg又は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。
小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50 kg 未満）	通常，ボリコナゾールとして初日は 1 回 9 mg/kg を 1 日 2 回，2 日目以降は 1 回 8 mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。なお，効果不十分の場合には 1 mg/kg ずつ増量し，忍容性が不十分の場合には 1 mg/kg ずつ減量する。
小児（12 歳以上で体重 50 kg 以上）	通常，ボリコナゾールとして初日は 1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回，2 日目以降は 1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

＜ドライシロップ＞

成人（体重40 kg以上）	通常，ボリコナゾールとして初日は1回300 mgを1日2回，2日目以降は1回150 mg又は1回200 mgを1日2回食間に経口投与する。なお，症状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400 mg 1日2回，2日目以降投与量の上限は1回300 mg 1日2回までとする。
成人（体重40 kg未満）	通常，ボリコナゾールとして初日は1回150 mgを1日2回，2日目以降は1回100 mgを1日2回食間に経口投与する。なお，症状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150 mg 1日2回まで増量できる。
小児(2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50 kg未満)	ボリコナゾール注射剤による治療を行った後，通常，ボリコナゾールとして1回9 mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお，効果不十分の場合には1 mg/kg ずつ増量し，忍容性が不十分の場合には1 mg/kgずつ減量する（最大投与量として350 mgを用いた場合は50 mgずつ減量する）。 ただし，1回350 mg 1日2回を上限とする。
小児（12歳以上で体重50 kg以上）	ボリコナゾール注射剤による治療を行った後，通常，ボリコナゾールとして1回200 mgを1日2回食間に経口投与する。なお，効果不十分の場合には1回300 mg 1日2回まで増量できる。

劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ボリコナゾール 製剤：ブイフェンド錠 50 mg（1 錠中ボリコナゾール 50 mg 含有） ブイフェンド錠 200 mg（1 錠中ボリコナゾール 200 mg 含有） ブイフェンド 200 mg 静注用（1 バイアル中ボリコナゾール 200 mg 含有） ブイフェンドドライシロップ 2800 mg（1 瓶中ボリコナゾール 2800 mg 含有）

毒性

単回投与毒性

概略の致死量 (mg/kg)	経口	静脈内
マウス♂	100～300	>100
♀	100～300	>100
ラット♂	100～300	>100
♀	100～300	>100
イヌ　♂	>100	
♀	>100	

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	1ヵ月	経口	3, 10, 30, 80	<3	3 mg/kg以上で腎尿細管硝子滴。10 mg/kg以上で肝臓における適応性変化（肝臓重量の増加，小葉中心性肝細胞肥大，滑面小胞体の増生，チトクロムP450の誘導）。30 mg/kg以上で赤血球系パラメータの変化，副腎重量の増加。80 mg/kgでコレステロールの増加，軽度な多巣性の肝細胞壊死。
	6ヵ月	経口	3, 10, 50 10 (回復性)	3	10 mg/kg以上で肝臓における回復性のある適応性変化，赤血球系パラメータの変化，雌で慢性腎症の増加。50 mg/kgでコレステロールの増加，副腎重量の増加。
	1ヵ月	静脈内	2, 5, 10 10 (回復性)	10	5 mg/kg以上で肝臓における回復性のある適応性変化。
	3ヵ月	静脈内	50, 75, 100	<50	50 mg/kg以上でコレステロールの増加，単細胞壊死。75 mg/kg以上で重度の臨床徴候（痙攣，自発運動の減少，協調運動障害），赤血球系パラメータの変化。
	6ヵ月	静脈内	2, 5, 10	10	10 mg/kgで肝臓における適応性変化。
イヌ	1ヵ月	経口	3, 6, 12, 24	12	3 mg/kg以上で肝臓における適応性変化。24 mg/kgで3/6例が死亡又は切迫屠殺，体重減少，無摂餌，心拍数減少，心電図の変化（期外収縮），ALP，ALT，ASTの増加，肝細胞の高度～重度な脂肪沈着，骨髄の萎縮。
	6ヵ月	経口	4, 8, 15→12, 8 (回復性)	8	4 mg/kg以上で肝臓における回復性のある適応性変化。12 mg/kgでALP及びALTの増加，肝臓の単細胞壊死。15 mg/kgは，体重減少，無摂餌などがみられたため12 mg/kgに用量を下げた。
	12ヵ月	経口	4, 8, 12	<4	4 mg/kg以上で副腎束状帯の空胞化，肝臓における適応性変化。12 mg/kgでALP及びALTの増加，肝臓の単細胞壊死。
	1ヵ月	静脈内	1, 3, 6 6 (回復性)	<1	1 mg/kg以上で一過性の縮瞳及び流涎，肝臓における回復性のある適応性変化。6 mg/kgの1/6例で痙攣（投与速度を下げることにより消失）。

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>3ヵ月</td><td>静脈内</td><td>8, 10, 12, 14, 16</td><td>8</td><td>8 mg/kg以上で肝臓における回復性のある適応性変化。10 mg/kg以上でALP, ALT，ASTの増加。12 mg/kg以上で各1/10例が死亡又は切迫屠殺，心血管系変化（心拍数減少，QT間隔の増加，T波の異常）。14 mg/kg以上で重度の臨床徴候（痙攣，よろめき），無摂餌，体重減少，不整脈，肝細胞脂肪沈着。</td></tr>
<tr><td></td><td>6ヵ月</td><td>静脈内</td><td>1, 3, 6</td><td><1</td><td>1 mg/kg以上で一過性の縮瞳。3 mg/kg以上で肝臓における適応性変化。</td></tr>
<tr><td>幼若ラット</td><td>36日間</td><td>経口</td><td>10</td><td>-</td><td>肝臓重量の増加，GGTの上昇</td></tr>
<tr><td>幼若ラット</td><td>2週間および5週間</td><td>経口</td><td>10，30，50</td><td>50</td><td>10 mg/kg以上で肝臓重量の増加，GGTの上昇。30 mg/kg以上で甲状腺ろ胞上皮の肥大。50 mg/kgで甲状腺重量の増加。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>
副作用発現率　78／100 ＝ 78.0%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>羞明</td><td>25</td></tr>
<tr><td>視覚障害NOS</td><td>24</td></tr>
<tr><td>肝機能異常NOS</td><td>8</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>8</td></tr>
<tr><td>嘔吐NOS</td><td>8</td></tr>
<tr><td>γ-GTP増加</td><td>7</td></tr>
</table>
臨床検査値異常発現率　97／100 ＝ 97.0%
<table>
<tr><th>臨床検査値異常の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>リンパ球減少</td><td>55</td></tr>
<tr><td>アルブミン減少</td><td>43</td></tr>
<tr><td>単求増加</td><td>37</td></tr>
<tr><td>血小板数減少</td><td>36</td></tr>
<tr><td>尿潜血陽性化</td><td>35</td></tr>
</table>
小児（2~15 歳未満）を対象とした国内第 2 相試験
副作用[a]発現率　12／21 ＝ 57.1%
<table>
<tr><th>副作用[a]の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>羞明</td><td>9</td></tr>
<tr><td>肝機能異常</td><td>3</td></tr>
<tr><td>皮膚炎</td><td>2</td></tr>
<tr><td>発疹</td><td>1</td></tr>
</table>
a 臨床検査値の異常変動を含む。
</td></tr>
<tr><td>会　社</td><td>ファイザー株式会社</td></tr>
</table>

（追加）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>（下線部を追加）

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，食道カンジダ症注，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
注：食道カンジダ症は経口剤のみ</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>（下線部を追加または修正）
＜錠剤＞
<table>
<tr><td>成人（体重40 kg以上）</td><td>通常，ボリコナゾールとして初日は1回300 mgを1日2回，2日目以降は1回150 mg又は1回200 mg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400 mg 1日2回，2日目以降投与量の上限は1回300 mg 1日2回までとする。</td></tr>
<tr><td>成人（体重40 kg未満）</td><td>通常，ボリコナゾールとして初日は1回150 mgを1日2回，2日目以降は1回100 mg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150 mg 1日2回まで増量できる。</td></tr>
<tr><td>小児(2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50 kg未満)</td><td>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9 mg/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1 mg/kg ずつ増量し，忍容性が不十分の場合には1 mg/kgずつ減量する（最大投与量として350 mgを用いた場合は50 mgずつ減量する）。
ただし，1回350 mg 1日2回を上限とする。</td></tr>
<tr><td>小児（12歳以上で体重50 kg以上）</td><td>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200 mg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300 mg 1日2回まで増量できる。</td></tr>
</table>
＜注射剤＞
<table>
<tr><td>成人</td><td>通常，ボリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回，2日目以降は1回3 mg/kg又は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50 kg 未満）：通常，ボリコナゾールとして初日は 1 回 9 mg/kg を 1 日 2 回，2 日目以降は 1 回 8 mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。なお，患者の状態に応じて，又は効果不十分の場合には 1 mg/kg ずつ増量し，忍容性が不十分の場合には 1 mg/kg ずつ減量する。 小児（12 歳以上で体重 50 kg 以上）：通常，ボリコナゾールとして初日は 1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回，2 日目以降は 1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。 ＜ドライシロップ＞ 成人（体重40 kg以上）：通常，ボリコナゾールとして初日は1回300 mgを1日2回，2日目以降は1回150 mg又は1回200 mg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400 mg 1日2回，2日目以降投与量の上限は1回300 mg 1日2回までとする。 成人（体重40 kg未満）：通常，ボリコナゾールとして初日は1回150 mgを1日2回，2日目以降は1回100 mg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150 mg 1日2回まで増量できる。 小児(2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50 kg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9 mg/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1 mg/kg ずつ増量し，忍容性が不十分の場合には1 mg/kg ずつ減量する（最大投与量として350 mgを用いた場合は50 mgずつ減量する）。 ただし，1回350 mg 1日2回を上限とする。 小児（12歳以上で体重50 kg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200 mg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300 mg 1日2回まで増量できる。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ボリコナゾール 製剤：ブイフェンド錠 50 mg（1 錠中ボリコナゾール 50 mg 含有） ブイフェンド錠 200 mg（1 錠中ボリコナゾール 200 mg 含有） ブイフェンド 200 mg 静注用（1 バイアル中ボリコナゾール 200 mg 含有） ブイフェンドドライシロップ 2800 mg（1 瓶中ボリコナゾール 2800 mg 含有）
毒性	
副作用	同種造血幹細胞移植（HSCT）患者を対象とした侵襲性真菌感染症（IFI）の発症の一次予防 外国第 3 相試験 副作用[a]発現率　123/233 ＝ 52.8% 副作用[a]の種類 / 件数 悪心 18 肝毒性 17

	視力障害 14 肝機能検査異常 12 肝細胞融解性肝炎 11 頭痛 11 発疹 10 下痢 10 a 臨床検査値の異常変動を含む。 同種幹細胞移植（SCT）患者を対象とした, ボリコナゾールによる IFI の二次予防 外国第 3 相試験 副作用[a]発現率　26/45 ＝ 57.8% 副作用[a]の種類 件数 肝毒性 4 幻覚 3 頭痛 3 a 臨床検査値の異常変動を含む。
会　社	ファイザー株式会社

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
第 3 部　品質に関する文書								
		該当資料なし						
第 4 部　非臨床試験報告書								
		該当資料なし						
第5部　臨床試験報告書								
5.2　全臨床試験一覧表								
5.2	—	全臨床試験一覧表	ファイザー社	—	—	—	—	—
5.3.1　生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.3　In Vitro－In Vivoの関連を検討した試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
		該当資料なし						
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
5.3.2.2.1	—	SimCYP® Simulation of Voriconazole Oral Exposure upon Cyclosporine Coadministration	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考
5.3.2.2.2	—	SimCYP® Simulation of Voriconazole Oral Exposure upon Tacrolimus Coadministration	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	参考
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.2.1	試験番号 A1501096	深在性真菌感染症を発現するリスクの高い易感染状態の小児（2～15歳未満）を対象としたボリコナゾールの静脈内投与および静脈内から経口投与へ切り替えたときの薬物動態，安全性および忍容性を評価する多施設共同，非盲検，非対照，第2相試験	ファイザー社	2011年9月20日～2013年5月11日	日本	国内	社内資料 総括報告書 （国内試験）	参考
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.3.5.1.1	試験番号 A1501073	Prospective, open-label, comparative multicenter study of voriconazole compared to itraconazole for the primary prophylaxis of invasive fungal infections (IFI) in subjects with allogeneic hematopoietic stem cell transplants (HSCT)	ファイザー社	2006年3月8日～2009年2月10日	カナダ，チェコ，エジプト，フランス，ギリシャ，ヨルダン，ポルトガル，ロシア，スペイン，スイス，トルコ，英国	外国	社内資料 総括報告書 （外国試験）	評価
5.3.5.1.2	試験番号 A1501073	Additional summaries and listings for A1501073	ファイザー社	2006年3月8日～2009年2月10日	カナダ，チェコ，エジプト，フランス，ギリシャ，ヨルダン，ポルトガル，ロシア，スペイン，スイス，トルコ，英国	外国	社内資料 総括報告書 （外国試験）	評価
5.3.5.2　非対照試験報告書								
5.3.5.2.1	試験番号 A1501038	Prospective, Open-Label, Non-Comparative, Multicenter Study for the Secondary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections (IFI) with Voriconazole in Patients with Allogeneic Stem Cell Transplants	ファイザー社	2005年2月7日～2008年4月4日	ベルギー，フランス，ドイツ，ポルトガル，スペイン，スウェーデン，スイス，英国	外国	社内資料 総括報告書 （外国試験）	評価
5.3.5.2.2	試験番号 A1501038	Additional summaries and listings for A1501038	ファイザー社	2005年2月7日～2008年4月4日	ベルギー，フランス，ドイツ、ポルトガル，スペイン，スウェーデン，スイス，英国	外国	社内資料 総括報告書 （外国試験）	評価
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書								
		該当資料なし						
5.3.5.4　その他の試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6.1	—	Periodic Safety Update Report	ファイザー社	調査単位期間：2012年3月1日～2013年2月28日	—	国内/外国	社内資料	参考
5.3.6.2	—	再審査申請資料	ファイザー株式会社	—	日本	国内	社内資料	参考
5.3.6.3.	—	特定使用成績調査に関する資料．添付資料(2)－2　特定使用成績調査「適応真菌の薬剤感受性調査」に関する資料	ファイザー株式会社	—	日本	国内	社内資料	参考
5.3.6.4	—	ボリコナゾール使用成績調査における予防投与	ファイザー株式会社	—	日本	国内	社内資料	参考
5.3.6.5	—	国内成人におけるタクロリムス及びシクロスポリン併用投与の市販後安全性報告	ファイザー株式会社	—	日本	国内	社内資料	参考
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1	試験番号 A1501073	症例一覧表	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.2	試験番号 A1501073	有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.3	試験番号 A1501073	重篤な有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.4	試験番号 A1501073	臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.1-2	試験番号 A1501038	症例一覧表	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.2-2	試験番号 A1501038	有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.3-2	試験番号 A1501038	重篤な有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.4-2	試験番号 A1501038	臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価
5.4　参考文献								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4.1	—	Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: the data from 1989 to 2009 in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan.	Suzuki Y, Kume H, Togano T, et al.	—	—	国内	Med Mycol 2013;51(5):522-6.	参考
5.4.2	—	Estimated numbers of visceral mycoses in case of leukemia and MDS in Japan: analysis of the data from the annual of the pathological autopsy cases and vital statics in Japan.	Togano T, Shibuya K, Kume H.	—	—	国内	Med Mycol J 2012;53(1):53-8.	参考
5.4.3	—	Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database.	Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al.	—	—	外国	Clin Infect Dis 2010;50(8):1091-100.	参考
5.4.4	—	Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital.	Lehrnbecher T, Frank C, Engels K, et al.	—	—	外国	J Infect 2010;61(3):259-65.	参考
5.4.5	—	Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: comparison of the data from 1989, 1993, 1997, 2001, 2005 and 2007 in Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan.	Kume H, Yamazaki T, Togano T, et al.	—	—	国内	Med Mycol J 2011;52(2):117-27.	参考
5.4.6	—	Incidence of invasive aspergillosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a reduced-intensity regimen compared with transplantation with a conventional regimen.	Kojima R, Kami M, Nannya Y, et al.	—	—	国内	Biol Blood Marrow Transplant 2004;10(9):645-52.	参考
5.4.7	—	Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality.	Upton A, Kirby KA, Carpenter P, et al.	—	—	外国	Clin Infect Dis 2007;44(4):531-40.	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4.8	—	造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理 第2版. 2012. http://www.jshct.com/guideline/pdf/kansenkanri.pdf	日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会.	—	—	国内	造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理 第2版. 2012.	参考
5.4.9	—	A pilot study of targeted itraconazole prophylaxis in patients with graft-versus-host disease at high risk of invasive mould infections following allogeneic stem cell transplantation.	Grigg AP, Brown M, Roberts AW, et al.	—	—	外国	Bone Marrow Transplant 2004;34(5):447-53.	参考
5.4.10	—	Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial.	Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al.	—	—	外国	Ann Intern Med 2003;138(9):705-13.	参考
5.4.11	—	A prospective randomized trial of itraconazole vs fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients.	Oren I, Rowe JM, Sprecher H, et al.	—	—	外国	Bone Marrow Transplant 2006;38(2):127-34.	参考
5.4.12	—	Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants.	Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al.	—	—	外国	Blood 2004;103(4):1527-33.	参考
5.4.13	—	深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014．第1章　深在性真菌症の診断と治療のフローチャート.	深在性真菌症のガイドライン作成委員会.	—	—	国内	深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 東京. 協和企画. 2014, 2-47.	参考
5.4.14	—	Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America.	Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al.	—	—	外国	Clin Infect Dis 2008;46(3):327-60.	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4.15	—	Treatment of fungal infections in hematology and oncology: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO).	Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al.	—	—	外国	Ann Hematol 2003;82(Suppl 2):S133-40.	参考
5.4.16	—	European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update.	Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al.	—	—	外国	Bone Marrow Transplant 2011;46(5):709-18.	参考
5.4.17	—	Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america.	Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al.	—	—	外国	Clin Infect Dis 2011;52(4):e56-93.	参考
5.4.18	—	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Version 2.2011. (2011) http://www.medicine.wisc.edu/~williams/infections.pdf	National Comprehensive Cancer Network (NCCN).	—	—	外国	National Comprehensive Cancer Network (NCCN).	参考
5.4.19	—	Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective.	Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al.	—	—	外国	Biol Blood Marrow Transplant 2009;15(10):1143-238	参考
5.4.20	—	Introduction to the updated Australian and New Zealand consensus guidelines for the use of antifungal agents in the haematology/oncology setting, 2008.	Slavin MA.	—	—	外国	Intern Med J 2008;38(6b):457-67.	参考
5.4.21	—	深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014．第1章　深在性真菌症の診断と治療のフローチャート，血液疾患領域フローチャート.	深在性真菌症のガイドライン作成委員会.	—	—	国内	深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 東京. 協和企画. 2014, 2-9.	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4.22	—	平成24年度 全国報告調査書.　表10.1 疾患大分類別の移植件数の年次推移. http://www.jshct.com/report_recent/2-10-1.pdf	日本造血細胞移植学会 JSHCTデータセンター.	—	—	国内	日本造血細胞移植学会 JSHCTデータセンター. 平成24年度 全国報告調査書 2013.	参考
5.4.23	—	平成24年度 全国報告調査書.　I. 全国調査の実施方法の概要. http://www.jshct.com/report_recent/1.pdf	日本造血細胞移植学会 JSHCTデータセンター.	—	—	国内	日本造血細胞移植学会 JSHCTデータセンター.　平成24年度 全国報告調査書 2013.	参考
5.4.24	—	平成24年度 全国報告調査書.　表2.1 2011年に実施された移植の診療科別報告件数. http://www.jshct.com/report_recent/2-2-1.pdf	日本造血細胞移植学会 JSHCTデータセンター.	—	—	国内	日本造血細胞移植学会 JSHCTデータセンター. 平成24年度 全国報告調査書 2013.	参考
5.4.25	—	平成24年度 全国報告調査書.　表9.1年齢階級別移植総数の推移. http://www.jshct.com/report_recent/2-9-1.pdf	日本造血細胞移植学会 JSHCTデータセンター.	—	—	国内	日本造血細胞移植学会 JSHCTデータセンター. 平成24年度 全国報告調査書 2013.	参考
5.4.26	—	造血幹細胞移植の適応ガイドライン. 2002. http://www.jshct.com/guideline/pdf/2002.pdf	日本造血細胞移植学会 ガイドライン委員会 移植の適応 作業部会.	—	—	国内	日本造血細胞移植学会 ガイドライン委員会.	参考
5.4.27	—	造血細胞移植ガイドライン 急性骨髄性白血病2009. http://www.jshct.com/guideline/pdf/2009AML.pdf（わが国におけるHSCTの適応のガイドラインは2002年，日本造血細胞移植学会より提案され，2009年に改定された。http://www.jshct.com/guideline/）	日本造血細胞移植学会 ガイドライン委員会.	—	—	国内	日本造血細胞移植学会 ガイドライン委員会.	参考
5.4.28	—	造血細胞移植ガイドライン 骨髄異形成症候群（成人）2009. http://www.jshct.com/guideline/pdf/2009MDS.pdf（わが国におけるHSCTの適応のガイドラインは2002年，日本造血細胞移植学会より提案され，2009年に改定された。http://www.jshct.com/guideline/）	日本造血細胞移植学会 ガイドライン委員会.	—	—	国内	日本造血細胞移植学会 ガイドライン委員会.	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4.29	—	Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009.	Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al.	—	—	外国	Bone Marrow Transplant 2010;45(2):219-34	参考
5.4.30	—	Recommended timing for transplant consultation. https://www.bethematchclinical.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=3545	The American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT).	—	—	外国	Referral guidelines. Minneapolis, MN. National Marrow Donor Program (NMDP); 2013.	参考
5.4.31	—	造血細胞移植ガイドラインGVHD. 2008. http://www.jshct.com/guideline/pdf/2009gvhd.pdf	日本造血細胞移植学会.	—	—	国内	日本造血細胞移植学会 ガイドライン委員会.	参考
5.4.32	—	同種造血幹細胞移植後早期の至適エネルギー投与量に関する研究.	神谷 しげみ, 藤 重夫, 松原 弘樹 他.	—	—	国内	静脈経腸栄養 2011;26(2):737-45.	参考
5.4.33	—	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for primary and secondary myelofibrosis: a retrospective, multicenter study of the Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT).	Takeuchi M, Nakaseko C, Ohwada C, et al.	—	—	国内	J Hematopoietic Cell Transplant 2012;1(1):15-23.	参考
5.4.34	—	Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation.	Ruutu T, van Biezen A, Hertenstein B, et al.	—	—	外国	Bone Marrow Transplant 2012;47(11):1459-64.	参考
5.4.35	—	Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation.	Centers for Disease Control, Infectious Disease Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation.	—	—	外国	Cytotherapy 2001;3(1):41-54.	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4.36	—	日本化学療法学会抗真菌薬臨床評価委員会　指針.	河野 茂, 網谷 良一, 亀井 克彦 他.	—	—	国内	日本化学療法学会雑誌 2012;60(3):347-353.	参考
5.4.37	—	In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new triazole, voriconazole, in a murine candidiasis model.	Andes D, Marchillo K, Stamstad T, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2003;47(10):3165-9.	参考
5.4.38	—	Voriconazole vs. itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with GVHD: A randomized tial.	Hayashi Y, Kanda Y, Nakamae H, et al.	—	—	国内	Jpn J Clin Hematol 2013;54(9):1200.	参考
5.4.39	—	同種造血幹細胞移植後の侵襲性真菌症に対する新規アゾール系抗真菌薬の予防効果と血中濃度モニタリングの有用性.	森 有紀, 太田 光, 西田 彩 他.	—	—	国内	臨床薬理の進歩, 2012;33:122-9.	参考
5.4.40	—	臍帯血ミニ移植患者におけるボリコナゾールの真菌感染症の予防効果の検討.	山本 久史.	—	—	国内	厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業, 平成20年度総括・分担研究報告書. 2009年：57-9.	参考
5.4.41	—	Drug interaction between voriconazole and tacrolimus and its association with the bioavailability of oral voriconazole in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Mori T, Kato J, Yamane A, et al.	—	—	国内	Int. J. Hematol 2012;95(5):564-9.	参考
5.4.42	—	Voriconazole is effective as secondary antifungal prophylaxis in leukemia patients with prior pulmonary fungal disease: case series and review of literature.	Masamoto Y, Nannya Y, Kurokawa M.	—	—	国内	J Chemother 2011;23(1):17-23.	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4.43	—	A prospective feasibility study of primary prophylaxis against invasive fungal disease with voriconazole following umbilical cord blood transplantation with fludarabine-based conditioning.	Takagi S, Araoka H, Uchida N, et al.	—	—	国内	Int J Hematol 2014; 99(5):652-8, 676.	参考
5.4.44	—	4. 重要な副作用等に関する情報1. ボリコナゾール. http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/file/PMDSI284.pdf#page=15	厚生労働省医薬食品局.	—	—	国内	医薬品・医療機器等安全性情報No.284. 2011 年10 月.	参考
5.4.45	—	ボリコナゾールの「使用上の注意」の改訂について. 2011年9 月20 日. http://www.info.pmda.go.jp/kaitei/kaitei20110920frepno1.pdf	独立行政法人医薬品医療機器総合機構.	—	—	国内	ボリコナゾールの「使用上の注意」の改訂について. 2011年9 月20 日.	参考
5.4.46	—	Pfizer Clinical Overview (Fluconazole DDI, Everolimus DDI, Rifabutin DDI, EUCAST CSLI Breakpoints, DDI Table Format, Periostitis, Adult Dosing Clarification, and Pediatric Dosing update) January 2012.	ファイザー社	—	—	外国	—	参考
5.4.47	—	Review of SOC skin and subcutaneous disorders in children_final. Response to final assessment report 24 July 2008.	ファイザー社	—	—	外国	—	参考
5.4.48	—	Japan Antifungal Surveillance Programによる真菌臨床分離株の抗真菌薬感受性に関する調査(3)：2005年度報告.	山口英世，西山彌生，内田勝久 他.	—	—	国内	日本臨床微生物学会雑誌2009;19(3):128-41.	参考