2023年9月改訂(第16版)　　日本標準商品分類番号：876179

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

深在性真菌症治療剤

日本薬局方ボリコナゾール錠

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

Voriconazole Tablets 「AMEL」

剤　　形	ボリコナゾール錠50mg「アメル」： フィルムコーティング錠 ボリコナゾール錠100mg、錠200mg「アメル」： 割線入りフィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規　格・含　量	ボリコナゾール錠50mg「アメル」： 1錠中、日局ボリコナゾール50.000mgを含有する。 ボリコナゾール錠100mg「アメル」： 1錠中、日局ボリコナゾール100.000mgを含有する。 ボリコナゾール錠200mg「アメル」： 1錠中、日局ボリコナゾール200.000mgを含有する。
一　般　名	和名：ボリコナゾール（JAN） 洋名：Voriconazole（JAN、INN）
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年2月15日 薬価基準収載年月日：2016年6月17日 販売開始年月日：2016年6月17日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社　お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル)　FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2023年9月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は，独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領 2008 以降，ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「ＩＦ記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２. ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたＩＦは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

ＩＦの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，ＩＦの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，ＩＦが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，ＩＦの使用にあたっては，最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目……1
1. 開発の経緯……1
2. 製品の治療学的特性……1
3. 製品の製剤学的特性……1
4. 適正使用に関して周知すべき特性……1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……1
6. ＲＭＰの概要……2

Ⅱ. 名称に関する項目……3
1. 販売名……3
2. 一般名……3
3. 構造式又は示性式……3
4. 分子式及び分子量……3
5. 化学名（命名法）又は本質……4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……4

Ⅲ. 有効成分に関する項目……5
1. 物理化学的性質……5
2. 有効成分の各種条件下における安定性……5
3. 有効成分の確認試験法、定量法……5

Ⅳ. 製剤に関する項目……6
1. 剤　形……6
2. 製剤の組成……7
3. 添付溶解液の組成及び容量……7
4. 力価……7
5. 混入する可能性のある夾雑物……7
6. 製剤の各種条件下における安定性……7
7. 調製法及び溶解後の安定性……9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……9
9. 溶出性……10
10. 容器・包装……19
11. 別途提供される資材類……19
12. その他……19

Ⅴ. 治療に関する項目……20
1. 効能又は効果……20
2. 効能又は効果に関連する注意……20
3. 用法及び用量……20
4. 用法及び用量に関連する注意……21
5. 臨床成績……21

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目……23
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……23
2. 薬理作用……23

Ⅶ. 薬物動態に関する項目……24
1. 血中濃度の推移……24
2. 薬物速度論的パラメータ……26
3. 母集団（ポピュレーション）解析……26
4. 吸収……26
5. 分布……26
6. 代謝……27
7. 排泄……27
8. トランスポーターに関する情報……27
9. 透析等による除去率……27
10. 特定の背景を有する患者……28
11. その他……28

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目……29
1. 警告内容とその理由……29
2. 禁忌内容とその理由……29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……29
5. 重要な基本的注意とその理由……30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……31
7. 相互作用……32
8. 副作用……37
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……40
10. 過量投与……40
11. 適用上の注意……41
12. その他の注意……41

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目……42
1. 薬理試験……42
2. 毒性試験……42

Ⅹ. 管理的事項に関する項目……43
1. 規制区分……43
2. 有効期間……43
3. 包装状態での貯法……43
4. 取扱い上の注意……43
5. 患者向け資材……43
6. 同一成分・同効薬……43
7. 国際誕生年月日……43
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……43
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……44
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……44
11. 再審査期間……44
12. 投薬期間制限に関する情報……44
13. 各種コード……44
14. 保険給付上の注意……44

ⅩⅠ. 文献……45
1. 引用文献……45
2. その他の参考文献……46

ⅩⅡ. 参考資料……47
1. 主な外国での発売状況……47
2. 海外における臨床支援情報……47

ⅩⅢ. 備考……48
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報……48
2. その他の関連資料……50

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボリコナゾール錠 50mg「アメル」、錠 100mg「アメル」、錠 200mg「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成 17 年 3 月 31 日薬食発第 0331015 号）」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 28 年 2 月に承認を取得して同年 6 月に上市した。

平成 31 年 3 月に「重症又は難治性真菌感染症」における小児適応を追加取得した。

令和元年 12 月に「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の適応を追加取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) アゾール系抗真菌薬で、真菌細胞膜の主成分であるエルゴステロールの合成を阻害し膜機能を障害するが、作用機序はラノステロール $C14_{\alpha}$ 脱メチル化酵素の阻害である[1)]。（「Ⅵ.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、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、肝障害、心電図 QT 延長、心室頻拍、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心不全、腎障害、呼吸窮迫症候群、ギラン・バレー症候群、血液障害、偽膜性大腸炎、痙攣、横紋筋融解症、間質性肺炎、低血糖、意識障害が現れることがある。（「Ⅷ.8.副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
ＲＭＰ	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

Voriconazole Tablets 「AMEL」

(3) 名称の由来

本剤の一般名「ボリコナゾール」、共和薬品工業㈱の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ボリコナゾール(JAN)

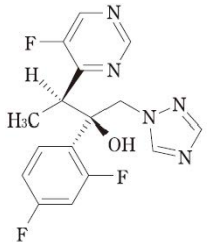
(2) 洋名(命名法)

Voriconazole (JAN、INN)

(3) ステム(ｓｔｅｍ)

全身性抗真菌薬、ミコナゾール誘導体：-conazole

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{16}H_{14}F_3N_5O$
分子量：349.31

5. 化学名（命名法）又は本質

（2*R*, 3*S*）-2-（2, 4-Difluorophenyl）-3-（5-fluoropyrimidin-4-yl）-1-（1*H*-1, 2, 4-triazol-1-yl）butan-2-ol(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：VRCZ（日本化学療法学会）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶　媒	日局表現
メタノール、アセトニトリル	溶けやすい
エタノール(99.5)	やや溶けやすい
水	極めて溶けにくい
1 mol/L 塩酸試液	溶ける

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度[α] $^{25}_{365}$: -374 ～-404°（脱水物に換算したもの 50 mg、メタノール、25 mL、100 mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：日本薬局方「ボリコナゾール」による
(1)紫外可視吸光度測定法
(2)赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

有効成分の定量法　　：日本薬局方「ボリコナゾール」による
液体クロマトグラフィー

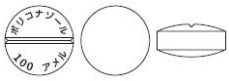
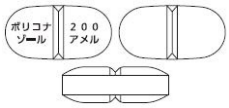
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤　形

(1) 剤形の区別

錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
ボリコナゾール錠 50mg「アメル」	フィルムコーティング錠 白色	 直径：約　7.1mm 厚さ：約　3.5mm 質量：約　144.0mg	ボリコナゾール 50 アメル
ボリコナゾール錠 100mg「アメル」	割線入りフィルムコーティング錠 白色	 直径：約　9.1mm 厚さ：約　4.3mm 質量：約　286.0mg	ボリコナゾール 100 アメル
ボリコナゾール錠 200mg「アメル」	割線入りフィルムコーティング錠 白色	 長径：約　14.2mm 短径：約　7.1mm 厚さ：約　4.7mm 質量：約　410.0mg	ボリコナゾール 200 アメル

(3) 識別コード

Ⅳ. 1 .(2)の項参照

錠本体に表示。

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ボリコナゾール錠 50mg「アメル」	ボリコナゾール錠 100mg「アメル」	ボリコナゾール錠 200mg「アメル」
有効成分	1 錠中、日局ボリコナゾール 50.000mg を含有する。	1 錠中、日局ボリコナゾール 100.000mg を含有する。	1 錠中、日局ボリコナゾール 200.000mg を含有する。
添加剤	乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、カルナウバロウ	乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、カルナウバロウ	乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性 [2)]

<u>ボリコナゾール錠「アメル」(50mg、100mg、200mg)</u>

保存条件	保存形態※	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃、75±5%RH	PTP 包装	6 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

※PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム＋アルミニウム箔

(2) 無包装下の安定性 [3)]

ボリコナゾール錠「アメル」(50mg、100mg、200mg)

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±2℃、 60±5%RH、 120 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 50 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	ポリセロ分包		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

(3) 分割品の安定性

ボリコナゾール錠 100mg「アメル」

分割状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、90 日)、光(120 万 lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性　　状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠の分割品	変化なし	変化なし	変化なし
定量法※1	95.0 ～ 105.0%	100.8	99.8	99.2	99.6

※1. 3 回の平均値(%)

光(25±2℃、60±5%RH、120 万 lx・hr※1、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性　　状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠の分割品	変化なし	変化なし
定量法※2	95.0 ～ 105.0%	100.8	98.3	100.3

※1. 1000 lx、50 日間
※2. 3 回の平均値(%)

ボリコナゾール錠 200mg「アメル」

分割状態における安定性は、湿度（25℃75％RH、90 日）、光（120 万 lx・hr）の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度（25±2℃、75±5％RH、遮光・ポリセロ分包）

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性　　状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠の分割品	変化なし	変化なし	変化なし
定量法※1	95.0 ～ 105.0%	100.6	97.8	101.6	100.3

※1. 3 回の平均値（%）

光（25±2℃、60±5％RH、120 万 lx・hr※1、ポリセロ分包）

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性　　状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠の分割品	変化なし	変化なし
定量法※2	95.0 ～ 105.0%	100.6	99.0	99.8

※1. 1000 lx、50 日間
※2. 3 回の平均値（%）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

(1)溶出挙動における同等性[4)]

<u>ボリコナゾール錠 50mg「アメル」</u>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、ボリコナゾール錠 50mg「アメル」及びボリコナゾール錠 200mg「アメル」の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方　一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回 転 数	50 回転	
試 験 液	pH1.2	日本薬局方　溶出試験第 1 液
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方　溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方　精製水

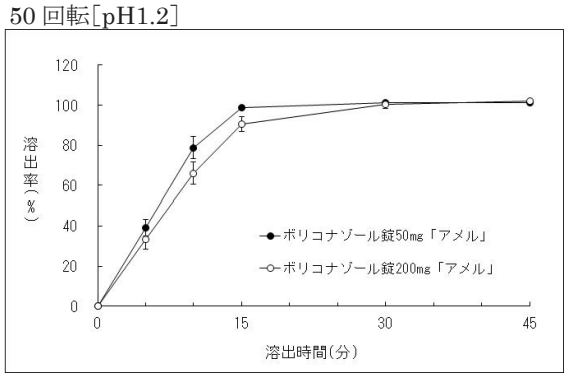
判定基準：

回転数	試験液	判　定
50	pH1.2 pH5.0 pH6.8 水	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

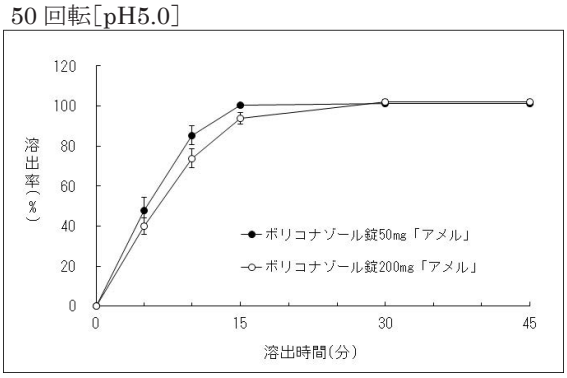
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線(n=12；mean±S.D.)

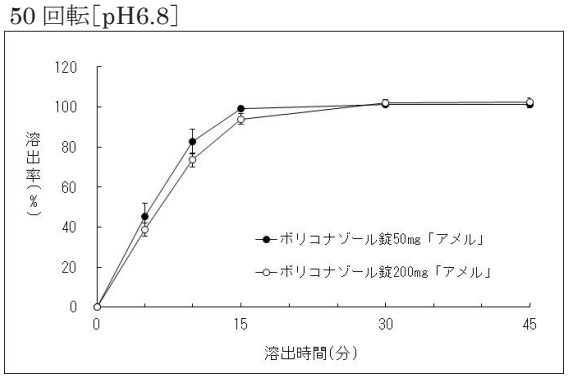
50 回転[pH1.2]



50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]

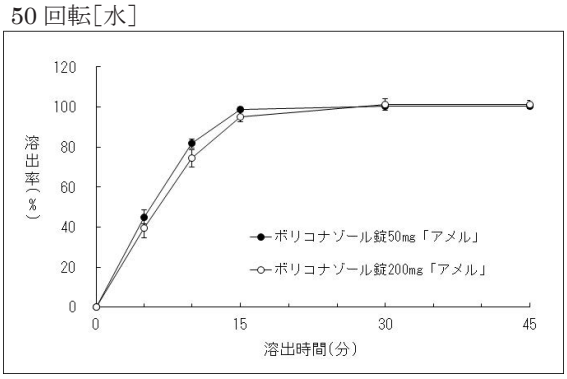


表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15 分	90.5	98.9	適合
		pH5.0	85%以上	15 分	93.7	100.3	適合
		pH6.8	85%以上	15 分	94.0	99.3	適合
		水	85%以上	15 分	95.1	99.0	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

50rpm、pH1.2

判定時点(分)	試験製剤		差(%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	98.9	97.9	-1.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適
		98.3	-0.6		
		100.4	1.5		
		98.0	-0.9		
		99.7	0.8		
		98.2	-0.7		
		99.9	1.0		
		99.0	0.1		
		100.0	1.1		
		97.7	-1.2		
		98.4	-0.5		
		99.2	0.3		

50rpm、pH5.0

判定時点(分)	試験製剤		差(%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	100.3	102.2	1.9	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		101.3	1.0		
		100.2	−0.1		
		100.7	0.4		
		99.7	−0.6		
		99.4	−0.9		
		99.7	−0.6		
		99.0	−1.3		
		100.9	0.6		
		99.9	−0.4		
		98.9	−1.4		
		102.0	1.7		

50rpm、pH6.8

判定時点(分)	試験製剤		差(%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	99.3	98.7	−0.6	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		101.5	2.2		
		97.1	−2.2		
		100.0	0.7		
		98.9	−0.4		
		99.8	0.5		
		98.6	−0.7		
		99.8	0.5		
		100.2	0.9		
		99.3	0.0		
		98.8	−0.5		
		99.3	0.0		

50rpm、水

判定時点(分)	試験製剤		差(%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	99.0	99.3	0.3	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		98.2	−0.8		
		97.8	−1.2		
		98.3	−0.7		
		98.8	−0.2		
		99.6	0.6		
		100.9	1.9		
		98.3	−0.7		
		99.2	0.2		
		100.4	1.4		
		99.0	0.0		
		98.5	−0.5		

ボリコナゾール錠 100mg「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、ボリコナゾール錠 100mg「アメル」及びボリコナゾール錠 200mg「アメル」の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方　一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回 転 数	50 回転	
試 験 液	pH1.2	日本薬局方　溶出試験第 1 液
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方　溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方　精製水

判定基準：

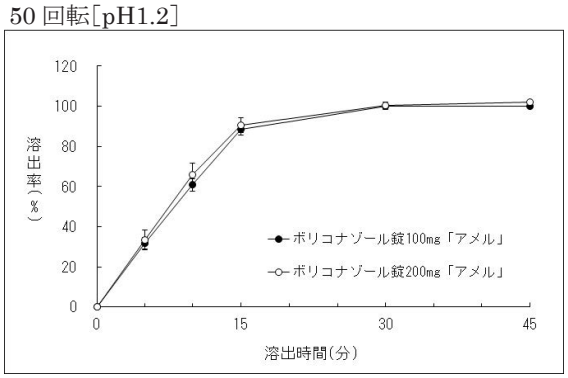
回転数	試験液	判　定
50	pH1.2 pH5.0 pH6.8 水	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

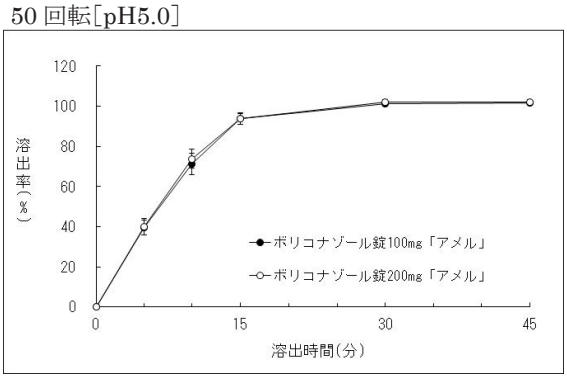
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線（n=12；mean±S.D.）

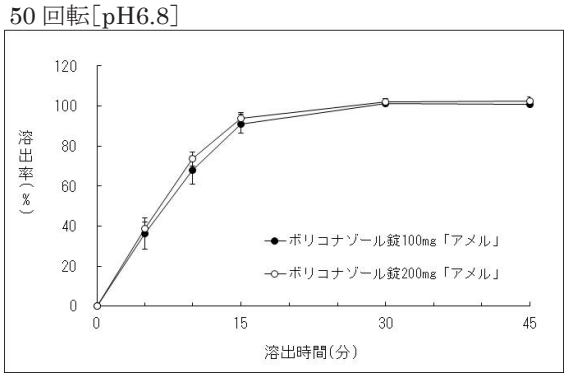
50 回転［pH1.2］



50 回転［pH5.0］



50 回転［pH6.8］



50 回転［水］

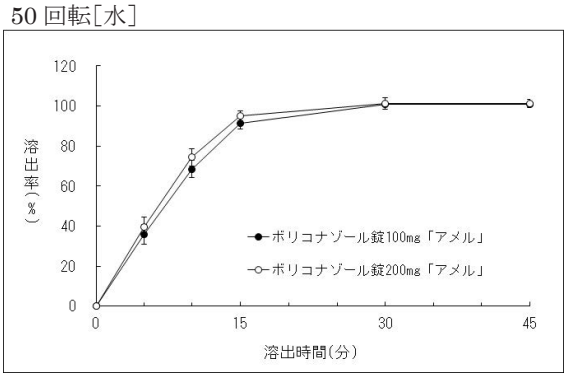


表 1. 溶出挙動における同等性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15 分	90.5	88.5	適合
		pH5.0	85%以上	15 分	93.7	93.7	適合
		pH6.8	85%以上	15 分	94.0	91.1	適合
		水	85%以上	15 分	95.1	91.4	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定（個々の溶出率）

50rpm、pH1.2

判定時点(分)	試験製剤		差(%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	88.5	86.7	−1.8	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適
		93.1	4.6		
		90.0	1.5		
		86.4	−2.1		
		89.1	0.6		
		87.1	−1.4		
		84.5	−4.0		
		86.3	−2.2		
		88.7	0.2		
		93.5	5.0		
		85.3	−3.2		
		91.4	2.9		

50rpm、pH5.0

判定時点(分)	試験製剤		差(%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	93.7	90.3	−3.4	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適
		94.3	0.6		
		98.4	4.7		
		92.0	−1.7		
		92.9	−0.8		
		97.4	3.7		
		94.3	0.6		
		90.2	−3.5		
		94.3	0.6		
		90.4	−3.3		
		93.0	−0.7		
		96.4	2.7		

50rpm、pH6.8

判定時点(分)	試験製剤		差(%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	91.1	87.1	−4.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		84.0	−7.1		
		87.2	−3.9		
		84.9	−6.2		
		90.8	−0.3		
		95.0	3.9		
		87.2	−3.9		
		95.2	4.1		
		95.0	3.9		
		96.2	5.1		
		94.4	3.3		
		96.7	5.6		

50rpm、水

判定時点(分)	試験製剤		差(%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	91.4	87.6	−3.8	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		90.5	−0.9		
		90.2	−1.2		
		91.0	−0.4		
		92.1	0.7		
		97.7	6.3		
		89.3	−2.1		
		92.0	0.6		
		89.7	−1.7		
		89.0	−2.4		
		92.5	1.1		
		95.3	3.9		

ボリコナゾール錠 200mg「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、ボリコナゾール錠 200mg「アメル」(試験製剤)及びブイフェンド錠 200mg (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方　一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回 転 数	50 回転	
試 験 液	pH1.2	日本薬局方　溶出試験第 1 液
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方　溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方　精製水

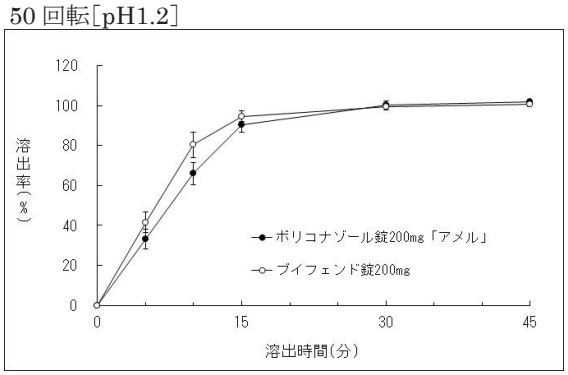
判定基準：

回転数	試験液	判　定
50	pH1.2 pH3.0 pH6.8 水	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

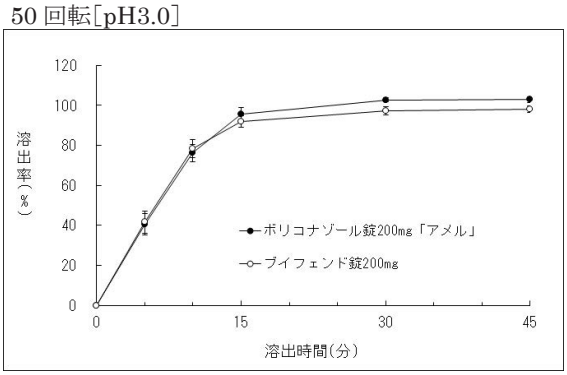
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線(n=12；mean±S.D.)

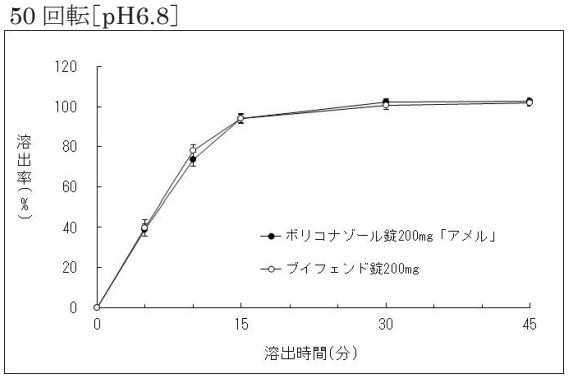
50 回転[pH1.2]



50 回転[pH3.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]

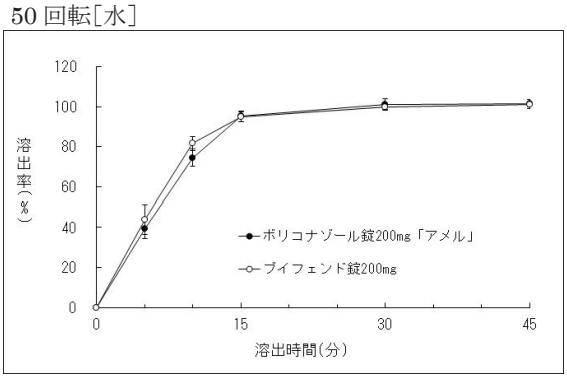


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15 分	94.7	90.5	適合
		pH3.0	85%以上	15 分	91.9	95.7	適合
		pH6.8	85%以上	15 分	94.1	94.0	適合
		水	85%以上	15 分	94.7	95.1	適合

(2) 溶出規格

日本薬局方医薬品各条定められたボリコナゾール錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

販売名	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
ボリコナゾール錠 50mg「アメル」	50 mg	50 rpm	日本薬局方 溶出試験 第 1 液	30 分	80%以上*
ボリコナゾール錠 100mg「アメル」	100 mg	50 rpm	日本薬局方 溶出試験 第 1 液	30 分	80%以上*
ボリコナゾール錠 200mg「アメル」	200 mg	50 rpm	日本薬局方 溶出試験 第 1 液	30 分	80%以上*

＊Q 値：日本薬局方溶出試験法判定法 1 による。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ボリコナゾール錠 50mg「アメル」〉

50 錠[10 錠(PTP)×5]

〈ボリコナゾール錠 100mg「アメル」〉

50 錠[10 錠(PTP)×5]

〈ボリコナゾール錠 200mg「アメル」〉

50 錠[10 錠(PTP)×5]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム＋アルミニウム箔

PTP サイズ：10 錠シート

ボリコナゾール錠 50mg「アメル」　：35×88(mm)

ボリコナゾール錠 100mg「アメル」：42×98(mm)

ボリコナゾール錠 200mg「アメル」：51×99(mm)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○下記の重症又は難治性真菌感染症

・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
・フサリウム症
・スケドスポリウム症

○造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈カンジダ感染の治療〉

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

〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

5.2 真菌感染に高リスクの患者(好中球数が 500/mm^3 未満に減少することが予測される患者など)を対象とすること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

成人(体重 40kg 以上)	通常、ボリコナゾールとして初日は 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg 又は 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は 1 回 400mg1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg 1 日 2 回までとする。
成人(体重 40kg 未満)	通常、ボリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg1 日 2 回まで増量できる。
小児(2 歳以上 12 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 9mg/kg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する(最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ減量する)。ただし、1 回 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 注射剤からボリコナゾールの投与を開始した成人患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠剤又はドライシロップに切り替えることができる。

7.2 小児においては、注射剤からボリコナゾールの投与を開始すること。患者の状態に応じて、経口投与可能であると医師が判断した場合に、錠剤又はドライシロップに切り替えることができるが、投与開始から 1 週間未満で注射剤から経口剤に変更した際の有効性及び安全性は検討されていないため慎重に判断すること。なお、ボリコナゾール注射剤では食道カンジダ症の適応はないため、小児の食道カンジダ症に対する本剤の使用は推奨されない。[16.1.1 参照]

7.3 腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。

7.4 軽度～中等度の肝機能低下(Child Pugh 分類クラス A、B の肝硬変に相当)がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、2 日目以降は通常の 2 日目以降投与量の半量とすること。[9.3.2、15.1.1、16.6.1 参照]

〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

7.5 好中球数が 500/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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

トリアゾール系化合物、イミダゾール系化合物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アゾール系抗真菌薬で、真菌細胞膜の主成分であるエルゴステロールの合成を阻害し膜機能を障害するが、作用機序はラノステロール $C14_{\alpha}$ 脱メチル化酵素の阻害である[1)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 反復投与

健康成人

ボリコナゾールは、主に CYP2C19 により代謝される。CYP2C19 には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的(EM：Extensive Metabolizer)及びやや低い(HEM：Heterozygous Extensive 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 を 1 日 2 回反復経口投与(負荷投与：初日に 1 回 400 mg を 1 日 2 回)したところ、EM 及び HEM で 2 日目にほぼ定常状態に達した[5)]。

2) 生物学的同等性試験

<u>ボリコナゾール錠 200mg「アメル」</u>

ボリコナゾール錠 200mg「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、ボリコナゾール錠 200mg「アメル」又はブイフェンド錠 200mg（標準製剤）を健康成人男子 23 例(1 群 12 例、11 例)に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した[6)]。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。初めの 2 泊 3 日の入院期間を第Ⅰ期とし、2 回目の入院期間を第Ⅱ期とした。 なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間は 3 日間以上とした。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にボリコナゾールとして 200mg 含有するボリコナゾール錠 200mg「アメル」1 錠又はブイフェンド錠 200mg 1 錠を、150 mL の水とともに単回経口投与した。 投与後 4 時間までは、絶食かつ、安静にさせた。飲水については、投与後より投与 4 時間後までは絶飲水とした。
採血時点	第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、12、24 及び 30 時間後の 13 時点とした。 採血量は 1 回につき 5 mL とした。
分 析 法	LC/MS/MS 法

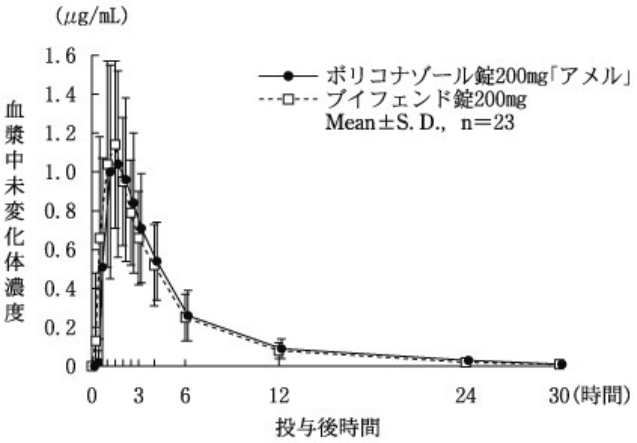
＜薬物動態パラメータ＞

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{(0\to30)}$ (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ボリコナゾール錠 200mg「アメル」	5.57±1.98	1.31±0.48	1.65±0.98	6.27±0.92
ブイフェンド錠 200mg	5.52±1.86	1.33±0.39	1.49±0.91	6.11±1.19

(Mean±S.D.,n=23)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、AUC は log（0.80)～ log（1.25)の範囲内であり、Cmax については判定パラメータの対数値の平均値の差が log（0.90)～ log（1.11)で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出挙動が類似していたことから、両剤の生物学的同等性が確認された。

	$AUC_{(0\to30)}$	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.01)	log(0.97)
90%信頼区間	log(0.92)～ log(1.10)	log(0.797)～ log(1.18)



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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数 [6)]

0.11290±0.01738（hr^{-1}）

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積 [7)]

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。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ [1)]：96%

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：動物〉

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。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

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。(外国データ）[8)]

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率 [9)]

58%

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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。[9, 10)]

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄 [9)]

肝代謝により消失する。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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 小児患者

血中濃度〈反復投与〉

日本人小児患者（18 例）にボリコナゾール 1 回 8 mg/kg を 1 日 2 回（負荷投与：初日に 1 回 9 mg/kg を 1 日 2 回）7 日間静脈内投与した後、ドライシロップとして 1 回 9 mg/kg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの最終投与後の Cmax 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[11]。

CYP2C19 遺伝子型	例数	Cmax （μg/mL）[a]	AUC τ （μg・h/mL）[a]	Tmax （h）[b]
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）

a：幾何平均値（範囲）又は幾何平均値（個々の値）で示した。
b：中央値（範囲）又は中央値（個々の値）で示した。

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

CYP2C19 遺伝子型は、以下の遺伝子型より予測される表現型である。
EM：CYP2C19 *1/*1 又は CYP2C19 *1/*17
HEM：CYP2C19 *1/*2 又は CYP2C19 *1/*3
PM：CYP2C19 *2/*2、CYP2C19 *2/*3 又は CYP2C19 *3/*3

2) 肝機能の低下した被験者

健康成人にボリコナゾール 1 回 200 mg を 1 日 2 回（負荷投与 1 回 400 mg を 1 日 2 回）及び中等度の肝機能低下者（Child-Pugh 分類クラス B）にボリコナゾール 1 回 100mg を 1 日 2 回（負荷投与 1 回 200mg を 1 日 2 回）反復経口投与したときの最終投与後の AUC τ は両群で同じであった。このとき血漿中ボリコナゾール濃度は、健康成人では投与 2 日目にはほぼ定常状態に達したが、中等度肝機能低下者では 6 日目まで定常状態に達しなかった[12]（外国人データ）。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤による治療にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。

1.2 重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2、11.1.3 参照]

1.3 羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。[8.5、11.2 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、ロピナビル・リトナビル、ニルマトレルビル・リトナビル、カルバマゼピン、バルビタール、フェノバルビタール、ピモジド、キニジン、イバブラジン、麦角アルカロイド(エルゴタミン・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン)、トリアゾラム、チカグレロル、アスナプレビル、ロミタピド、ブロナンセリン、スボレキサント、リバーロキサバン、リオシグアト、アゼルニジピン、オルメサルタン　メドキソミル・アゼルニジピン、ベネトクラクス(再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期)、アナモレリン、ルラシドン、イサブコナゾニウム[10.1 参照]

2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある患者[9.5 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 重篤な血液障害、重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては定期的に血液検査、腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.6、11.1.9 参照]

8.2 重篤な肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的(月に 1 ～ 2 回)に行うこと。[1.2、11.1.3 参照]

8.3 心電図 QT 延長、心室頻拍(torsade de pointes を含む)、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。[9.1.2、11.1.4 参照]

8.4 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

8.5 視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。また、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。[1.3、11.2 参照]

8.6 光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応があらわれた場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投与を継続する場合は、皮膚科医を定期的に受診するよう指導し、日光角化症などの前癌病変の早期発見に留意すること。[15.1.3 参照]

8.7 投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。[15.1.1 参照]

8.8 本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。[10.2 参照]

8.9 本剤は CYP3A に対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬に CYP3A により薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤(「10.2 併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。)が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること。[10.、16.4 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者(ただし、本剤に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと)

9.1.2 不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者

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

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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

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

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

[7.4、16.6.1 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット 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。[2.3 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行は不明である[13, 14]。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 日光の照射を避けること。皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、投与中止後も観察を行うことが望ましい。小児で光線過敏性反応及び皮膚扁平上皮癌が発現した報告がある。

9.7.3 投与に際しては観察を十分に行うこと。小児を対象とした海外臨床試験では、成人と比べ肝酵素上昇の発現頻度が高いことが報告されている。

9.7.4 用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、必要最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも3日間は増量しないこと。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量に留意するなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP2C19、2C9及び3A4で代謝され、CYP2C19、2C9及び3A4の阻害作用を有する(*in vitro*)。

CYP3Aに対する阻害作用は強い。[8.9、16.4参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン (リマクタン、アプテシン、リファジン) [2.1参照]	リファンピシンとの併用により、本剤のCmaxは93%、AUCは、96%減少した[15]。	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) [2.1参照]	リファブチンとの併用により、本剤のCmaxは69%、AUCは78%減少した[15]。 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[16]。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファビレンツ （ストックリン） ［2.1 参照］	エファビレンツとの併用により、本剤の Cmax は 61%、AUC は 77%減少した [17]。 本剤との併用によりエファビレンツの Cmax は 1.4 倍、AUC は1.4 倍増加した [17]。	エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19 及び CYP2C9）を誘導する。 本剤はエファビレンツの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
リトナビル （ノービア） ロピナビル・リトナビル （カレトラ） ニルマトレルビル・リトナビル （パキロビッドパック） ［2.1 参照］	リトナビルとの併用により、本剤の Cmax は 66%、AUC は 82%減少した [18]。	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 （フェノバール） ［2.1 参照］	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 ［2.1 参照］	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（torsade de pointes を含む）などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
イバブラジン （コララン） ［2.1 参照］	本剤との併用により、イバブラジンの血中濃度が増加し、過度の徐脈があらわれるおそれがある。	本剤はイバブラジンの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
麦角アルカロイド エルゴタミン・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン （クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミン エルゴメトリン メチルエルゴメトリン （パルタンM） ［2.1 参照］	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） ［2.1 参照］	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。	本剤はトリアゾラムの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チカグレロル （ブリリンタ） ［2.1 参照］	本剤との併用により、チカグレロルの血中濃度が上昇し、血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。	本剤はチカグレロルの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
アスナプレビル （スンベプラ） ［2.1 参照］	本剤との併用により、アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現、又は重症化するおそれがある。	本剤はアスナプレビルの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
ロミタピド （ジャクスタピッド） ［2.1 参照］	本剤との併用により、ロミタピドの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はロミタピドの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
ブロナンセリン （ロナセン） ［2.1 参照］	本剤との併用により、ブロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤はブロナンセリンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
スボレキサント （ベルソムラ） ［2.1 参照］	本剤との併用により、スボレキサントの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤はスボレキサントの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
リバーロキサバン （イグザレルト） ［2.1 参照］	本剤との併用により、リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤はリバーロキサバンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
リオシグアト （アデムパス） ［2.1 参照］	本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はリオシグアトの代謝酵素である複数の CYP 分子種（CYP1A1、CYP3A 等）を阻害する。
アゼルニジピン （カルブロック） オルメサルタン　メドキソミル・アゼルニジピン （レザルタス） ［2.1 参照］	本剤との併用により、アゼルニジピンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はアゼルニジピンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期） （ベネクレクスタ） ［2.1 参照］	本剤との併用により、ベネトクラクスの血中濃度が増加し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	本剤はベネトクラクスの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
アナモレリン （エドルミズ） ［2.1 参照］	本剤との併用により、アナモレリンの血中濃度が増加し、副作用の発現が増強されるおそれがある。	本剤はアナモレリンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
ルラシドン （ラツーダ） ［2.1 参照］	本剤との併用により、ルラシドンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤はルラシドンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イサブコナゾニウム （クレセンバ） ［2.1 参照］	本剤との併用により、イサブコナゾールの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤はイサブコナゾールの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。

（2）併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髄性白血病）	本剤との併用により、ベネトクラクスの血中濃度が増加するおそれがある。 ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤はベネトクラクスの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
バレメトスタット	本剤との併用により、バレメトスタットの血中濃度が増加するおそれがある。 バレメトスタットを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤はバレメトスタットの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤の Cmax は 49%、AUC は 69%減少した [19]。 本剤との併用により、フェニトインの Cmax は 1.7 倍、AUC は 1.8 倍増加した [19]。	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。
レテルモビル	レテルモビルとの併用により、本剤の Cmax は 39%、$AUC_{0\text{-}12}$ は 44%減少した。 レテルモビルとの併用により、作用が減弱するおそれがある。	レテルモビルは本剤の代謝酵素（CYP2C19 及び CYP2C9）を誘導すると考えられる。
チロシンキナーゼ阻害剤 ボスチニブ、ニロチニブ、イブルチニブ、ラロトレクチニブ、ロルラチニブ	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ため、代替薬への変更を考慮すること。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
HIV プロテアーゼ阻害薬 ホスアンプレナビル	本剤との併用により、ホスアンプレナビルの活性代謝物であるアンプレナビルの血中濃度が増加するおそれがある。 ホスアンプレナビルとの併用により、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、本剤はアンプレナビルの代謝酵素（CYP3A4）を阻害した [20]。 *In vitro* 試験において、アンプレナビルは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した [20]。

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	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[21]。 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[21]。
トレチノイン	本剤との併用により、トレチノインの血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はトレチノインの代謝酵素(CYP)を阻害する。
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス、エベロリムス	本剤との併用により、シクロスポリンの Cmax は 1.1 倍に、AUC は 1.7 倍に増加した[22]。 本剤との併用により、タクロリムスの Cmax は 2.2 倍に、AUC は 3.2 倍に増加した[23]。 本剤との併用により、エベロリムスの血中濃度が増加するおそれがある。	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 [8.8 参照]	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[24]。また、ワルファリンの作用が増強し、著しい INR 上昇を来した症例が報告されている。	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 Cmax は 2.2 倍、AUC は 3.8 倍増加した[25]。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素(CYP2C19 及び CYP3A4)を阻害する。
ミダゾラム	本剤との併用により、ミダゾラム 0.05mg/kg 単回静脈内投与時のミダゾラムの AUC は 3.7 倍に増加し、ミダゾラム 7.5mg 単回経口投与時(本邦未承認)のミダゾラムの Cmax は 3.8 倍に、AUC は 10.3 倍に増加した[26]。	本剤はミダゾラムの代謝酵素(CYP3A4)を阻害する[27]。
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	本剤との併用により、HMG-CoA 還元酵素阻害薬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 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の代謝酵素(CYP3A4)を阻害した[21]。
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[28]。	本剤はジアゼパムの代謝酵素(CYP3A4 及び CYP2C19)を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムの Cmax は 1.2 倍、AUC は 1.5 倍増加した[29]。	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 ビンブラスチン	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	本剤との併用により、メサドンの Cmax が 30.7%、AUC が 47.2%増加した。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
オキシコドン	本剤との併用により、オキシコドンの Cmax と AUC が増加した[30]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルの AUC が増加した[31]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
イブプロフェン、ジクロフェナク	本剤との併用により、これらの薬剤の Cmax と AUC が増加した[32, 33]。	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 Cmax 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 Cmax は 36%、AUC は 61%増加し、ノルエチステロンの Cmax 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[34]。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。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **ショック**(頻度不明)、**アナフィラキシー**(頻度不明)

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

皮疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 **肝障害**(5.0%)

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

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

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

11.1.5 **心不全**(3.0%)

心機能に関する異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 **腎障害**(1.0%)

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

11.1.7 **呼吸窮迫症候群**(頻度不明)

11.1.8 **ギラン・バレー症候群**(頻度不明)

11.1.9 **血液障害**(2.0%)

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

11.1.10 **偽膜性大腸炎**(頻度不明)

偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.11 **痙攣**(頻度不明)

痙攣等の神経障害があらわれることがある。

11.1.12 **横紋筋融解症**(頻度不明)

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

11.1.13 **間質性肺炎**(0.2%注))

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.14 **低血糖**(頻度不明)

重篤な低血糖があらわれることがある。

11.1.15 **意識障害**(0.1%注))

意識消失、意識レベルの低下等の意識障害があらわれることがある。

注：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満 a)	頻度不明
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、血小板減少症		貧血、リンパ節症
心臓障害		動悸、心嚢液貯留		肺水腫、脚ブロック
耳・迷路障害		聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈		
内分泌障害		ADH 不適合分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
眼障害	羞明 b)、霧視 b)、視覚障害 b)	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	低ナトリウム血症	高コレステロール血症
筋骨格及び結合組織障害		背部痛、四肢痛	関節炎	骨膜炎
神経系障害	頭痛	認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損	末梢性ニューロパチー	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

	5%以上	1～5%未満	1%未満 a)	頻度不明
精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	不安	うつ病、激越
腎及び尿路障害				血尿、アルブミン尿
呼吸器、気管支及び縦隔障害		喀血		
皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑	蕁麻疹	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、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 増加、AST 増加、ALP 増加、γ-GTP 増加	血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、LDH 増加、血中カリウム減少、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	

発現頻度は重症又は難治性真菌感染症の承認時の国内臨床試験の結果に基づいている。
a：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。
b：［1.3、8.5 参照］

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11.適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12.その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国人患者において、ボリコナゾールの血漿中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血漿中濃度が測定されていた症例の血漿中濃度トラフ値はいずれも 4.5 μg/mL 以上であった。また、国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え、目安としてトラフ血漿中濃度が 4.5 μg/mL 以上の場合、必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。[7.4、8.7 参照]

15.1.2 肺移植あるいは心肺移植患者を対象とした海外の観察研究において、本剤曝露患者では皮膚扁平上皮癌の発生リスクがアゾール系抗真菌薬非曝露患者と比較して有意に高く(ハザード比：2.39、95%信頼区間 1.31-4.37)、この発生リスクは 180 日を超える長期曝露の患者で高い(ハザード比：3.52、95%信頼区間 1.59-7.79)との報告がある[35]。

15.1.3 本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。また、本剤長期投与中に、光線過敏性反応を発現している患者で皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。[8.6 参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤　　：劇薬
　　処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：ボリコナゾール　劇薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり　　：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：ブイフェンド錠 50mg、錠 200mg、200mg 静注用、ドライシロップ 2800mg
同効薬　　：ミコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、イトラコナゾール等

7. 国際誕生年月日

2002 年 3 月 19 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ボリコナゾール錠 50mg「アメル」	2016 年 2 月 15 日	22800AMX00309	2016 年 6 月 17 日	2016 年 6 月 17 日
ボリコナゾール錠 100mg「アメル」	2016 年 2 月 15 日	22800AMX00310	2016 年 6 月 17 日	2016 年 6 月 17 日
ボリコナゾール錠 200mg「アメル」	2016 年 2 月 15 日	22800AMX00311	2016 年 6 月 17 日	2016 年 6 月 17 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2019 年 3 月 27 日　:「重症又は難治性真菌感染症」における小児に対する用法用量の追加
2019 年 12 月 18 日 :「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の適応を追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ボリコナゾール錠50mg「アメル」	6179001F1058	6179001F1058	124996501	622499601
ボリコナゾール錠100mg「アメル」	6179001F3034	6179001F3034	124997201	622499701
ボリコナゾール錠200mg「アメル」	6179001F2054	6179001F2054	124998901	622499801

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

ＸＩ. 文献

1. 引用文献

1) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021；C-5436
2) 社内資料：安定性試験（加速試験）
3) 社内資料：安定性試験（無包装）
4) 社内資料：生物学的同等性試験（溶出挙動比較）
5) 健常成人における単回及び負荷投与を伴う反復経口投与時の薬物動態（国内第Ⅰ相試験）（ブイフェンド錠：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）（D-002147）
6) 社内資料：生物学的同等性試験［錠 200mg］
7) ブイフェンド®錠 50mg、ブイフェンド®錠 200mg、ブイフェンド®200mg 静注用：臨床薬理に関する概括評価（承認年月日： 2005.4.11、申請資料概要 2.5.3（2））（D-002152）
8) Lutsar I, et al.：Clin Infect Dis. 2003；37（5）：728-732（PMID：12942409）（D-002153）
9) Roffey SJ, et al.：Drug Metab Dispos. 2003；31（6）：731-741（PMID：12756205）（D-002149）
10) Hyland R, et al.：Drug Metab Dispos. 2003；31（5）：540-547（PMID：12695341）（D-002150）
11) 小児患者における薬物動態（ブイフェンド錠：2014 年 9 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.2.3）（D-002148）
12) 中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験）（ブイフェンド錠：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）（D-002151）
13) 生殖発生毒性試験　ラット胎児の器官形成期投与試験（海外 in vivo 試験）（ブイフェンド錠：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.6.7.13）（D-002128）
14) 生殖発生毒性試験　ウサギ胚・胎児発生に関する試験（国内 in vivo 試験）（ブイフェンド錠：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.6.7.13）（D-002128）
15) 薬物動態に及ぼすリファンピシン及び rifabutin の影響（ブイフェンド錠：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）（D-002129）
16) 薬物動態に及ぼす rifabutin の影響（海外薬物動態試験）（ブイフェンド錠：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）（D-002130）
17) 薬物動態に及ぼすエファビレンツの影響（海外薬物動態試験）（ブイフェンド錠：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）（D-002131）
18) 薬物動態に及ぼすリトナビルの影響（海外薬物動態試験）（ブイフェンド錠：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）（D-002132）
19) Purkins L, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2003；56（Suppl.1）：37-44（PMID：14616412）（D-002133）
20) HIV プロテアーゼ阻害薬におけるチトクローム P450 に関連した薬物相互作用（海外 in vitro 試験）（ブイフェンド錠：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.6.5.15）（D-002134）

21) CYP3A4 モジュレーターにおけるチトクローム P450 に関連した薬物相互作用（海外 in vitro 試験）（ブイフェンド錠：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.6.5.15）（D-002134）
22) Romero AJ, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 71 （4）: 226-234 （PMID : 11956505）（D-002135）
23) タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験）（ブイフェンド錠：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）（D-002136）
24) Purkins L, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003 ; 56 （Suppl.1）: 24-29 （PMID : 14616410）（D-002137）
25) オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験）（ブイフェンド錠：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）（D-002136）
26) Saari TI, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2006 ; 79 : 362-370 （PMID : 16580904）（D-002138）
27) テストステロン、ミダゾラムにおけるチトクローム P450 に関連した薬物相互作用（海外 in vitro 試験）（ブイフェンド錠：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要 2.6.5.15）（D-002134）
28) Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 （10）: 941-949 （PMID : 17676319）（D-002139）
29) Saari TI, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 （1）: 116-120 （PMID : 16822278）（D-002140）
30) Hagelberg NM, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2009 ; 65 （3）: 263-271 （PMID : 18836708）（D-002141）
31) Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2008 ; 64 （1）: 25-30 （PMID : 17987285）（D-002142）
32) Hynninen VV, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2006 ; 50 （6）: 1967-1972 （PMID : 16723553）（D-002143）
33) Hynninen VV, et al. : Fundam Clin Pharmacol. 2007 ; 21 （6）: 651-656 （PMID : 18034666）（D-002144）
34) Rengelshausen J, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2005 ; 78 （1）: 25-33 （PMID : 16003289）（D-002145）
35) Hamandi B, et al. : Am J Transplant. 2018 ; 18 （1）: 113-124 （PMID : 28898527）（D-002146）

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

ボリコナゾール錠 50mg「アメル」

粉砕状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、90 日)、光(120 万 lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性　　状	白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法※1	95.0 ～ 105.0%	100.3	97.8	97.0	97.9

※1. 3 回の平均値(%)

光(25±2℃、60±5%RH、120 万 lx・hr※1、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性　　状	白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし
定量法※2	95.0 ～ 105.0%	100.3	96.5	97.2

※1. 1000 lx、50 日間
※2. 3 回の平均値(%)

ボリコナゾール錠 100mg「アメル」

粉砕状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、90 日)、光(120 万 lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性　　状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法※1	95.0 ～ 105.0%	100.8	98.2	97.7	97.9

※1. 3 回の平均値(%)

光(25±2℃、60±5%RH、120 万 lx・hr※1、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性　　状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし
定量法※2	95.0 ～ 105.0%	100.8	96.1	98.4

※1. 1000 lx、50 日間
※2. 3 回の平均値(%)

ボリコナゾール錠 200mg「アメル」

粉砕状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、90 日)、光(120 万 lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性　　状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法※1	95.0 ～ 105.0%	100.6	99.0	99.8	99.1

※1. 3 回の平均値(%)

光(25±2℃、60±5%RH、120 万 lx・hr※1、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性　　状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし
定量法※2	95.0 ～ 105.0%	100.6	97.0	98.8

※1. 1000 lx、50 日間
※2. 3 回の平均値(%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第 2 版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、㈱じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL)(ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm)(日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま 1 個入れてピストンを戻し、シリンジに 55℃の湯 20 mL を吸い取り放置し、5 分及び 10 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約 2 ～ 3 mL/sec の速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端(注入端)を 30 cm の高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

ボリコナゾール錠 50mg「アメル」：水(約 55℃)、10 分、8 Fr.チューブを通過した。

ボリコナゾール錠 100mg「アメル」：水(約 55℃)、10 分、8 Fr.チューブを通過した。

ボリコナゾール錠 200mg「アメル」：水(約 55℃)、10 分、8 Fr.チューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし