

※2024年1月改訂(第3版)  
※2022年9月改訂(第2版)

貯法：室温保存  
有効期間：36ヵ月

可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤  
リオシグアト錠  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# アデムパス<sup>®</sup>錠0.5mg アデムパス<sup>®</sup>錠1.0mg アデムパス<sup>®</sup>錠2.5mg

Adempas tablets 0.5mg/1.0mg/2.5mg

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

令和7年4月25日  
令和7年度第2回 医薬品等  
安全対策部会安全対策調査会  
資料1－3

|        | 承認番号             | 販売開始    |
|--------|------------------|---------|
| 錠0.5mg | 22600AMX00013000 | 2014年4月 |
| 錠1.0mg | 22600AMX00014000 | 2014年4月 |
| 錠2.5mg | 22600AMX00015000 | 2014年4月 |



## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
- 2.3 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者[9.3.1参照]
- 2.4 重度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス15mL/min未満)のある又は透析中の患者[9.2.1、16.6.2参照]
- 2.5 硝酸剤又は一酸化窒素(NO)供与剤(ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等)を投与中の患者[10.1、16.7.1参照]
- 2.6 ホスホジエステラーゼ(PDE)5阻害剤を投与中の患者[10.1、16.7.2参照]
- 2.7 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ボリコナゾール)を投与中の患者[10.1、16.7.3参照]
- 2.8 可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬(ベルシグアト)を投与中の患者[10.1参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名  | アデムパス錠<br>0.5mg                                                                        | アデムパス錠<br>1.0mg  | アデムパス錠<br>2.5mg  |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| 有効成分 | 1錠中リオシグアト0.5mg含有                                                                       | 1錠中リオシグアト1.0mg含有 | 1錠中リオシグアト2.5mg含有 |
| 添加剤  | 結晶セルロース、クロスポビドン、ヒプロメロース、乳糖水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、酸化チタン |                  |                  |
|      | －                                                                                      | 黄色三二酸化鉄          | 黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄    |

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | アデムパス錠<br>0.5mg | アデムパス錠<br>1.0mg | アデムパス錠<br>2.5mg |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------|
| 剤形  | フィルムコーティング錠     |                 |                 |
| 色調  | 白色              | 微黄色             | 赤橙色             |
| 外形  |                 |                 |                 |
| 直径  | 6mm             | 6mm             | 6mm             |
| 厚さ  | 2.8mm           | 2.8mm           | 2.8mm           |
| 質量  | 87.5mg          | 87.5mg          | 87.5mg          |

| 販売名   | アデムパス錠<br>0.5mg | アデムパス錠<br>1.0mg | アデムパス錠<br>2.5mg |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 識別コード | R 0.5           | R 1             | R 2.5           |

## 4. 効能又は効果

- 外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症
- 肺動脈性肺高血圧症

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤の使用にあたっては、最新の慢性血栓塞栓性肺高血圧症又は肺動脈性肺高血圧症に対する治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。

〈肺動脈性肺高血圧症〉

5.2 肺動脈性肺高血圧症のWHO機能分類クラスⅣにおける有効性及び安全性は確立していない。

## 6. 用法及び用量

### 用量調節期

通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0mg1日3回経口投与から開始する。2週間継続して収縮期血圧が95mmHg以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で1回用量を0.5mgずつ増量するが、最高用量は1回2.5mg1日3回までとする。収縮期血圧が95mmHg未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。

### 用量維持期

用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は1回2.5mg1日3回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- \*7.1 患者の状態に応じて1回1.0mg1日3回より低用量からの開始も考慮すること。[9.1.2、9.2.2、9.3.2、9.8、10.2参照]
- 7.2 投与間隔は約6～8時間間隔とすることが望ましい。ただし、1回の服用を忘れた場合には、次の服用時刻に1回用量を服用させる。
- 7.3 3日間以上投与が中断した場合、再開時には、開始時の用量を考慮し、「6.用法及び用量」に従い用量調節を行う。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合には、肺静脈閉塞性疾患との関連性を疑い、投与を中止すること。[9.1.3参照]
- 8.2 本剤は血管を拡張して血圧を低下させる作用を有している。本剤の投与に際しては、血管拡張作用により

患者が有害な影響を受ける状態(降圧剤投与中、安静時低血圧、血流量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等)にあるかどうかを十分検討すること。

8.3 臨床試験において、めまい等が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

8.4 特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症を対象とした国際共同試験において、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して重篤な有害事象及び死亡が多く認められた。間質性肺病変を伴う肺動脈性肺高血圧症の患者に本剤を投与する場合は、間質性肺疾患の治療に精通した専門医に相談するなど、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。[15.1参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 抗凝固療法中の患者

気道出血が起こる可能性が高くなるため、咯血が起こりやすく、重篤で致死的な咯血の危険性が高まる可能性がある。患者ごとに本剤投与のリスク・ベネフィットを定期的に評価すること。[11.1参照]

#### \*9.1.2 投与前の収縮期血圧が95mmHg未満の患者

過度の血圧低下が起こるおそれがある。本剤の投与に際しては、患者における治療上のリスク・ベネフィットを考慮して慎重に判断すること。国際共同第Ⅲ相試験では除外されている。[7.1参照]

#### 9.1.3 肺静脈閉塞性疾患の患者

本剤を投与しないことが望ましい。心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。[8.1参照]

#### 9.1.4 喫煙者

禁煙させることが望ましい。非喫煙者に比べて本剤の血漿中濃度が低下する。[16.6.1参照]

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 重度の腎機能障害患者又は透析中の患者

クレアチニン・クリアランス15mL/min未満の患者又は透析中の患者には投与しないこと。血中濃度が著しく上昇するおそれがある。国際共同第Ⅲ相試験では除外されている。[2.4、16.6.2参照]

#### \*9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害患者

1回0.5mg1日3回からの開始も考慮すること。クレアチニン・クリアランス15～80mL/min未満の患者では血中濃度が上昇する。[7.1、16.6.2参照]

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害患者

Child-Pugh分類Cの患者には投与しないこと。血中濃度が著しく上昇するおそれがある。国際共同第Ⅲ相試験では除外されている。[2.3参照]

#### \*9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害患者

Child-Pugh分類A又はBの患者では血中濃度が上昇する。[7.1、16.6.3参照]

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に以下について説明及び指導し、必要に応じて妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。[9.5参照]

- ・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼす危険性があること。
- ・本剤の服用開始後は確実な避妊法を用いること。
- ・妊娠した場合若しくはその疑いがある場合には、直ちに医師に連絡すること。

### 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。動物実験において、ラットで心室中隔欠損、骨化遅延(胸骨分節)及び全胚吸収がヒトの8.1倍の全身

曝露量で発現することが報告されている<sup>1)</sup>。また、ウサギで流産及び全胚吸収がそれぞれヒトの3.8倍及び12.6倍の全身曝露量で発現することが報告されている<sup>2)</sup>。[2.2、9.4参照]

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット、経口投与)で乳汁中に投与量の2.2%が移行することが報告されている<sup>3)</sup>。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### \*9.8 高齢者

血中濃度の上昇が認められている。[7.1、16.6.4参照]

## 10. 相互作用

\*本剤は、主にCYP1A1、CYP2C8、CYP2J2及びCYP3Aにより代謝される。本剤はP-糖タンパク/乳癌耐性タンパク(P-gp/BCRP)の基質であるため、これらの阻害薬若しくは誘導薬により血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。また、本剤及び主代謝物M-1はCYP1A1阻害作用がある(*in vitro*)。

### \*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                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 硝酸剤及びNO供与剤<br>ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコラシジル等<br>[2.5、16.7.1参照]                                   | 本剤単回投与後にニトログリセリンを舌下投与したときに、プラセボ投与に比べて有意な収縮期血圧の低下が認められている。                      | 細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強する。                                |
| PDE5阻害剤<br>シルデナフィルクエン酸塩(バイアグラ、レバチオ)<br>タダラフィル(シアリス、アドシルカ、ザルティア)<br>バルデナフィル塩酸塩水和物<br>[2.6、16.7.2参照] | 症候性低血圧を起こすことがある。                                                               | 細胞内cGMP濃度が増加し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。                    |
| アゾール系抗真菌剤<br>イトラコナゾール(イトリゾール)<br>ボリコナゾール(ブイフェンド)<br>[2.7、16.7.3参照]                                 | ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)との併用により本剤のAUCが150%増加し、Cmaxは46%上昇した。また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下した。 | 複数のCYP分子種(CYP1A1、CYP3A等)及びP-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。 |
| 可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬<br>ベリシグアト(ベリキューボ)<br>[2.8参照]                                                 | 症候性低血圧を起こすおそれがある。                                                              | 細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。                          |

## 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                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| * CYP1A1阻害剤<br>エルロチニブ、<br>ゲフィチニブ<br>[7.1参照]                                                                        | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いCYP1A1阻害薬との併用には注意すること。                                              | CYP1A1阻害により本剤のクリアランスが低下する。                 |
| * リトナビル含有製剤<br>* アタザナビル<br>* リルピビリン含有製剤<br>* コビシスタット含有製剤<br>* アバカビル含有製剤<br>* ダルナビル含有製剤<br>* ホスアンプレナビル<br>* [7.1参照] | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある <sup>4)</sup> 。<br>これらの薬剤を投与中の患者に本剤の投与を開始する場合は、1回0.5mg/日3回からの開始も考慮すること。 | これら薬剤のCYP1A1及び/又はCYP3A阻害により本剤のクリアランスが低下する。 |
| CYP1A1で代謝される薬剤<br>イストラデフィリン、グラニセトロン、エルロチニブ                                                                         | これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。                                                                     | 本剤及びM-1のCYP1A1阻害によりこれら薬剤のクリアランスが低下する。      |
| * シクロスポリン<br>[7.1参照]                                                                                               | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いP-gp/BCRP阻害薬との併用には注意すること。                                           | P-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。              |
| 制酸剤<br>水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤等<br>[16.7.4参照]                                                                        | 水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤との併用により本剤のAUCが34%減少し、Cmaxは56%低下した。<br>制酸剤は本剤投与後1時間以上経過してから服用させること。    | 消化管内pHの上昇により本剤のバイオアベイラビリティが低下する。           |
| * CYP3A阻害剤<br>クラリスロマイシン、エリスロマイシン等<br>* [7.1、16.7.7参照]                                                              | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いCYP3A阻害薬との併用には注意すること。                                               | CYP3A阻害により本剤のクリアランスが低下する。                  |
| ボセンタン<br>[16.7.5参照]                                                                                                | ボセンタンを併用した肺動脈性肺高血圧症患者において、本剤のAUCが27%減少した。                                                  | CYP3Aの誘導により本剤のクリアランスが上昇する。                 |

| 薬剤名等                                                                                | 臨床症状・措置方法                            | 機序・危険因子                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| CYP3A誘導薬<br>フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、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)含有食品等 | 強いCYP3A誘導薬との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。 | CYP3A誘導により本剤のクリアランスが上昇する。 |

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 咯血(0.2%)、肺出血(頻度不明)

[9.1.1参照]

### 11.2 その他の副作用

|       | 10%以上     | 1~10%<br>未満                          | 1%<br>未満 | 頻度不明 |
|-------|-----------|--------------------------------------|----------|------|
| 精神神経系 | 頭痛、浮動性めまい |                                      |          |      |
| 感覚器   |           | 鼻閉                                   | 鼻出血      |      |
| 消化器   | 消化不良      | 悪心、胃・腹部痛、下痢、嘔吐、胃食道逆流、便秘、嚥下障害、胃炎、腹部膨満 |          | 胃腸炎  |
| 循環器   |           | 低血圧、動悸、潮紅、失神                         |          |      |
| 呼吸器   |           | 呼吸困難                                 |          |      |
| 血液    |           | 貧血                                   |          |      |
| その他   |           | 末梢性浮腫、疲労、顔面浮腫                        |          |      |

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

過度の血圧低下等が起こる可能性がある。

### 13.2 処置

特異的な解毒薬はない。また、本剤はタンパク結合率が高いので、血液透析による除去は期待できない。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

適応外であるが、特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症患者147例を対象とした国際共同プラセボ対照比較試験において、プラセボ投与群に比較して本剤投与群では重篤な有害事象及び死亡が多く認められ、試験が早期に中止された。主要投与期(二重盲検下)では、重篤な有害事象は本剤投与群で73例中27例(37.0%)、プラセボ投与群で74例中17例(23.0%)、死亡は本剤投与群で73例中8例(11.0%)、プラセボ投与群で74例中3例

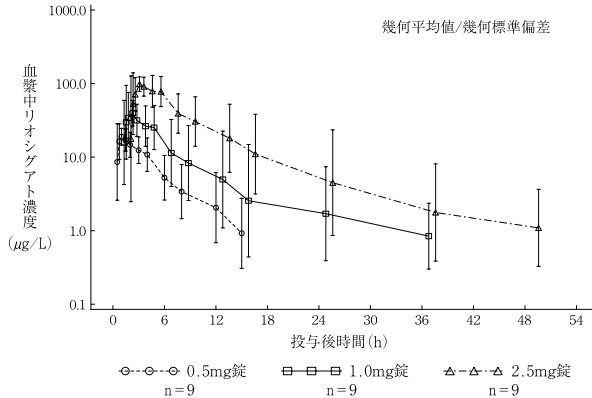
(4.1%)認められた。長期継続投与期(二重盲検期及び非盲検期)では、重篤な有害事象は本剤投与継続群で32例中12例(37.5%)、プラセボから本剤への切替え群で38例中21例(55.3%)、死亡は本剤投与継続群で32例中1例(3.1%)、プラセボから本剤への切替え群で38例中8例(21.1%)認められた。[8.4参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性27例に本剤0.5、1.0及び2.5mgを空腹時単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、血漿中リオシグアト濃度は投与1～1.5時間後にピークに達し、Cmax及びAUCは用量に応じて増加した<sup>5)</sup>。

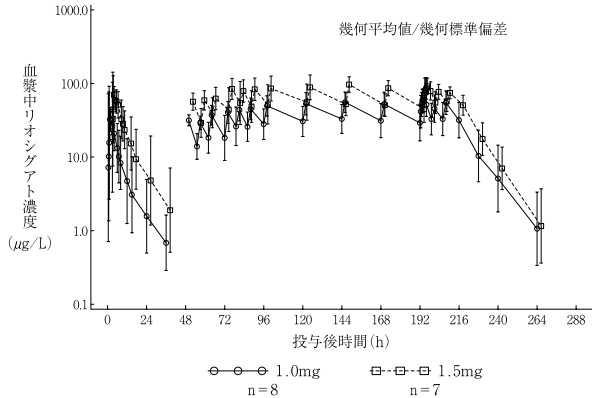


| 投与量   | Cmax<br>(µg/L) | tmax <sup>*</sup><br>(h) | AUC<br>(µg・h/L) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-------|----------------|--------------------------|-----------------|-------------------------|
| 0.5mg | 22.9/31.5      | 1.0<br>(0.5-1.5)         | 106/56.4        | 4.15/46.1               |
| 1.0mg | 49.7/23.6      | 1.0<br>(0.5-1.5)         | 272/101         | 6.33/86.4               |
| 2.5mg | 126/17.1       | 1.5<br>(0.75-4.0)        | 824/70.9        | 7.59/47.2               |

幾何平均値/幾何CV% ※：中央値(範囲)

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男性15例に本剤1.0及び1.5mgを1日3回7日間反復投与したとき、血漿中リオシグアト濃度は、投与開始7日後までに定常状態に達した。定常状態におけるCmaxは初回投与に比べて1.18～1.25倍増加したが、AUCはほとんど変動しなかった<sup>6)</sup>。



| 投与量           | Cmax<br>(µg/L) | tmax <sup>*</sup><br>(h) | AUC(0-7)<br>(µg・h/L) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|---------------|----------------|--------------------------|----------------------|-------------------------|
| 1.0mg<br>1日3回 | 59.9/35.8      | 1.50<br>(0.5-4.0)        | 325/40.3             | 9.69/28.7               |
| 1.5mg<br>1日3回 | 101/27.6       | 1.50<br>(0.5-4.0)        | 516/29.3             | 9.17/25.7               |

幾何平均値/幾何CV% ※：中央値(範囲)

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態の結果、国際共同第Ⅲ相試験に組み入れられた慢性血栓性肺高血圧症患者及び肺動脈性

肺高血圧症患者における定常状態のAUCは、健康成人の約3倍と推定された。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

本剤の絶対的バイオアベイラビリティは94%であった(外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

健康成人男性23例に本剤2.5mgを高脂肪食・高カロリー食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、本剤のCmaxはおよそ35%低下したが、AUCは低下しなかった(外国人データ)。

16.3 分布

本剤の定常状態での分布容積は30Lである。本剤の血漿タンパク結合率は約95%であり、主に血清アルブミン及びα1-酸性糖タンパクと結合した(in vitro)。

16.4 代謝

本剤は、主にCYP1A1、CYP2C8、CYP2J2及びCYP3A1によって脱メチル化され、主代謝物M-1が生成される(in vitro)。その後、薬理活性のないN-グルクロン酸抱合体に代謝される。肝臓及び肺において主代謝物の生成に関わるCYP1A1は、タバコの煙等に含まれる多環芳香族炭化水素によって誘導されることが報告されている。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 喫煙者

喫煙者では本剤の血漿中濃度が50～60%低下する。喫煙によって、本剤の代謝酵素であるCYP1A1が誘導されるためと考えられる<sup>7)</sup>(外国人データ)。[9.1.4参照]

\* 16.6.2 腎機能障害患者

軽度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス50～80mL/min未満)、中等度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス30～50mL/min未満)、重度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス30mL/min未満)の非喫煙者では、本剤のAUCは健康成人と比べてそれぞれ98%、128%、72%増加した<sup>8)</sup>(外国人データ)。[2.4、9.2.1、9.2.2参照]

16.6.3 肝機能障害患者

軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)及び中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)の非喫煙者では、本剤のAUCは健康成人と比べてそれぞれ72%及び62%増加した<sup>9)</sup>(外国人データ)。[9.3.2参照]

16.6.4 高齢者

高齢者(65歳以上)では、全身及び腎クリアランスの低下により、若年者よりもAUCが約40%高かった<sup>10)</sup>(外国人データ)。[9.8参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ニトログリセリン

健康成人6例を対象としたプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験により本剤2.5mg又はプラセボ投与8及び24時間後の各時点でニトログリセリン0.4mgを舌下投与したときの薬力学的相互作用を検討した。相加的な血管拡張作用がみられ、本剤投与8時間後のニトログリセリン舌下投与時でも、プラセボ投与よりも有意な収縮期血圧の低下が認められた<sup>11)</sup>(外国人データ)。[2.5、10.1参照]

16.7.2 シルデナフィルクエン酸塩

シルデナフィルクエン酸塩20mg1日3回投与により安定している肺動脈性肺高血圧症患者7例を対象として、本剤0.5mgをシルデナフィルクエン酸塩20mg投与3時間後、さらに1.0mgを2時間後に単回投与したときの肺及び全身血行動態に及ぼす影響を検討した。本剤をシルデナフィルクエン酸塩に上乗せ投与したところ、血行動態に相加的な影響が認められた<sup>12)</sup>(外国人データ)。[2.6、10.1参照]



### 16.7.3 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)

健康成人16例を対象としたクロスオーバー試験により本剤0.5mgを単独又はケトコナゾール400mgを1日1回4日間投与後に併用して食後単回投与した。ケトコナゾール併用により本剤のCmaxが46%上昇し、AUCが約150%増加した。なお、代謝物M-1のCmaxは49%低下し、AUCは24%減少した<sup>13)</sup>(外国人データ)。<sup>[2.7、10.1参照]</sup>

### 16.7.4 制酸剤

健康成人12例を対象としたクロスオーバー試験により本剤2.5mgを単独又は水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム合剤10mLと併用して、それぞれ空腹時単回投与した。制酸剤との併用により本剤のCmaxが56%低下し、AUCは34%減少した。なお、消失半減期が5.9時間から8.6時間に延長した<sup>14)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2参照]</sup>

### 16.7.5 ボセンタン

肺動脈性肺高血圧症患者における母集団薬物動態解析の結果では、ボセンタンを非併用の患者に比べ併用した患者では、本剤の定常状態におけるAUCが27%低かった<sup>15)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2参照]</sup>

### 16.7.6 オメプラゾール

健康成人12例を対象としたクロスオーバー試験により本剤2.5mgを単独又はオメプラゾール40mgを1日1回4日間投与後に空腹時単回投与した。オメプラゾール併用による本剤のCmax及びAUCの低下はそれぞれ35%及び26%であった<sup>16)</sup>(外国人データ)。

### 16.7.7 クラリスロマイシン

健康成人14例を対象としたクロスオーバー試験により本剤1.0mgを単独又はクラリスロマイシン500mgを1日2回4日間投与後に併用して食後単回投与した。クラリスロマイシン併用により本剤のCmaxが4%上昇し、AUCが41%増加した<sup>17)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2参照]</sup>

### 16.7.8 その他の薬剤

アセチルサリチル酸、ミダゾラム、ワルファリンの併用において、臨床的に意味のある相互作用はみられなかった。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈慢性血拴塞性肺高血圧症〉

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

肺動脈血拴内膜摘除術不適応又は本手術後に残存・再発した慢性血拴塞性肺高血圧症患者261例(日本人16例を含む)を対象とした比較試験において、本剤(用量調節法：被験者の血圧、忍容性等に応じて1.0～2.5mgを1日3回8週間投与し、8週時点の用量をさらに8週間投与)又はプラセボを16週間投与した。その結果、有効性主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化は、プラセボ投与群と比べ本剤投与群において有意に大きかった( $p < 0.0001$ 、層別Wilcoxon検定)。さらに、副次的評価項目[肺血管抵抗、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)、WHO機能分類]においても、本剤投与群ではプラセボ投与群に比べて有意な改善効果を示し、6分間歩行距離と一貫した結果であった<sup>18)</sup>。

| 評価項目<br>(単位)                                                        | 本剤投与群<br>[症例数]       | プラセボ投与群<br>[症例数]    |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|
| 主要評価項目                                                              |                      |                     |
| 6分間歩行距離<br>(m)                                                      | 38.9 ± 79.3<br>[173] | -5.5 ± 84.3<br>[88] |
| 平均値 ± SD                                                            |                      |                     |
| 投与群間の比較：45.69(24.74～66.63) <sup>*1</sup> $p < 0.0001$ <sup>*2</sup> |                      |                     |

| 評価項目<br>(単位)                                                              | 本剤投与群<br>[症例数]           | プラセボ投与群<br>[症例数]      |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| 主な副次的評価項目                                                                 |                          |                       |
| 肺血管抵抗<br>(dynes · sec · cm <sup>-5</sup> )<br>平均値 ± SD                    | -225.7 ± 247.5<br>[151]  | 23.1 ± 273.5<br>[82]  |
| 投与群間の比較：-246.43(-303.33～-189.53) <sup>*1</sup> $p < 0.0001$ <sup>*2</sup> |                          |                       |
| NT-proBNP<br>(pg/mL)<br>平均値 ± SD                                          | -290.7 ± 1716.9<br>[150] | 76.4 ± 1446.6<br>[73] |
| 投与群間の比較：-443.99(-842.95～-45.03) <sup>*1</sup> $p < 0.0001$ <sup>*2</sup>  |                          |                       |
| WHO機能分類 <sup>*3</sup><br>症例数(%)                                           |                          |                       |
| 改善                                                                        | 57(32.9%)                | 13(14.9%)             |
| 不変                                                                        | 107(61.8%)               | 68(78.2%)             |
| 悪化                                                                        | 9(5.2%)                  | 6(6.9%)               |
| 投与群間の比較： $p = 0.0026$ <sup>*2</sup>                                       |                          |                       |

SD：標準偏差

※1：ベースライン値を共変量、投与群及び国／地域を主効果とした共分散分析より推定した最小二乗平均値の差(本剤投与群－プラセボ投与群)とその95%信頼区間

※2：国／地域を層とした層別Wilcoxon検定  
主要評価項目が有意水準両側5%で有意であった場合、副次的評価項目について表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した。

※3：WHO機能分類のクラスが1段階以上改善した場合を「改善」、変化しなかった場合を「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した。投与群間の比較のための検定には、クラスの変化量(治験終了時のクラス－開始時のクラス)を用いた。

日本人部分集団は少数例(本剤投与群：11例、プラセボ投与群：5例)であり、ばらつきが大きく、主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、本剤投与群で31.9 ± 148.6m(中央値：64.0m)、プラセボ投与群で36.0 ± 36.4m(中央値：14.0m)であった。しかしながら、主な副次的評価項目である肺血管抵抗の変化量は、本剤投与群で-129.6 ± 122.5(dynes · sec · cm<sup>-5</sup>)、プラセボ投与群では15.7 ± 120.8(dynes · sec · cm<sup>-5</sup>)であり、全体集団と同様に血行動態改善効果が認められた<sup>18)</sup>。

#### 17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(長期継続投与試験)

プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した慢性血拴塞性肺高血圧症患者237例を対象に、本剤0.5～2.5mg1日3回の用量で適宜漸増する長期継続投与試験を実施した。237例(日本人14例を含む)を対象とした中間解析の結果、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後(218例)で56.5m、9ヵ月後(215例)で49.7m、12ヵ月後(172例)で51.3m、18ヵ月後(114例)で51.1mであった。プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた本剤投与による6分間歩行距離の改善は、長期継続投与においても維持されていることが示された。日本人部分集団(14例)においては、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後(11例)で86.3m、9ヵ月後(12例)で80.9m、12ヵ月後(12例)で62.9m、18ヵ月後(9例)で89.6mであった<sup>19)</sup>。

#### 〈肺動脈性肺高血圧症〉

#### 17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

肺動脈性肺高血圧症患者443例(日本人26例を含む)を対象とした比較試験において、本剤[用量調節法1(用量調節群)：被験者の血圧、忍容性等に応じて1.0～2.5mgを1日3回8週間投与し、8週時点の用量をさらに4週間投与、用量調節法2(1.5mg群、探索的用量群[63例])：被験者の血圧、忍容性等に応じて最大1.5mgまでを1日3回8週間投与し、8週時点の用量をさらに4週間投与]又

はプラセボを12週間投与した。その結果、有効性主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化は、プラセボ投与群と比べ用量調節群において有意に大きかった( $p<0.0001$ 、層別Wilcoxon検定)。さらに、副次的評価項目[肺血管抵抗、NT-proBNP、WHO機能分類]においても、用量調節群ではプラセボ投与群に比べて有意な改善効果を示し、6分間歩行距離と一貫した結果であった<sup>20)</sup>。

| 評価項目<br>(単位)                                                             | 本剤投与群<br>[症例数]         | プラセボ投与群<br>[症例数]      |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|
| 主要評価項目                                                                   |                        |                       |
| 6分間歩行距離<br>(m)<br>平均値±SD                                                 | 29.6±65.8<br>[254]     | -5.6±85.5<br>[126]    |
| 投与群間の比較: 35.78(20.06～51.51) <sup>*1</sup> $p<0.0001$ <sup>*2</sup>       |                        |                       |
| 主な副次的評価項目                                                                |                        |                       |
| 肺血管抵抗<br>(dynes・sec・cm <sup>-5</sup> )<br>平均値±SD                         | -223.3±260.1<br>[232]  | -8.9±316.6<br>[107]   |
| 投与群間の比較: -225.72(-281.37～-170.08) <sup>*1</sup> $p<0.0001$ <sup>*2</sup> |                        |                       |
| NT-proBNP<br>(pg/mL)<br>平均値±SD                                           | -197.9±1721.3<br>[228] | 232.4±1011.1<br>[106] |
| 投与群間の比較: -431.81(-781.52～-82.10) <sup>*1</sup> $p<0.0001$ <sup>*2</sup>  |                        |                       |
| WHO機能分類 <sup>*3</sup><br>症例数(%)                                          |                        |                       |
| 改善                                                                       | 53(20.9%)              | 18(14.4%)             |
| 不変                                                                       | 192(75.6%)             | 89(71.2%)             |
| 悪化                                                                       | 9(3.5%)                | 18(14.4%)             |
| 投与群間の比較: $p=0.0033$ <sup>*2</sup>                                        |                        |                       |

SD: 標準偏差

※1: ベースライン値を共変量、投与群、割り付け時の層別因子(PAH治療薬の併用の有無)及び国/地域を主効果とした共分散分析より推定した最小二乗平均値の差(用量調節群-プラセボ投与群)とその95%信頼区間

※2: 割り付け時の層別因子及び国/地域を層とした層別Wilcoxon検定

主要評価項目が有意水準両側5%で有意であった場合、副次的評価項目について表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した。

※3: WHO機能分類のクラスが1段階以上改善した場合を「改善」、変化しなかった場合を「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した。投与群間の比較のための検定には、クラスの変化量(治験終了時のクラス-開始時のクラス)を用いた。

日本人部分集団は少数例(用量調節群: 16例、プラセボ投与群: 7例、1.5mg群: 3例)であり、ばらつきが大きく、主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、用量調節群で21.4±35.7m(中央値: 23.0m)、プラセボ投与群で40.1±49.4m(中央値: 32.0m)であり、明らかな差は認められなかった。しかしながら、主な副次的評価項目である肺血管抵抗の変化量は、用量調節群で-160.6±161.7(dynes・sec・cm<sup>-5</sup>)、プラセボ投与群では-73.9±163.1(dynes・sec・cm<sup>-5</sup>)であり、全体集団と同様に、本剤投与による血行動態改善効果が認められた<sup>20)</sup>。

#### 17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験(長期継続投与試験)

プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した肺動脈性肺高血圧症患者396例を対象に、本剤0.5～2.5mg/日3回の用量で適宜漸増する長期継続投与試験を実施した。396例(日本人21例を含む)を対象とした中間解析の結果、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後(366例)で52.8m、9ヵ月後(354例)で52.2m、12ヵ月後(327例)で51.4m、18ヵ月後(245例)で49.6mで

あった。プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた本剤投与による6分間歩行距離の改善は、長期継続投与においても維持されていることが示された。日本人部分集団(21例)においては、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後(18例)で60.8m、9ヵ月後(18例)で57.3m、12ヵ月後(18例)で50.2m、18ヵ月後(10例)で69.7mであった<sup>21)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

内因性一酸化窒素(NO)に対する可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)の感受性を高める作用とNO非依存的に直接sGCを刺激する作用の2つの機序を介し、環状グアニシンリン酸(cGMP)の産生を促進する<sup>22)</sup>。

### 18.2 肺高血圧症モデルに対する作用

低酸素誘発肺高血圧症マウスモデル及びモノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおいて、経口投与で右室収縮期圧の上昇、右室肥大及び肺血管リモデリングを抑制した<sup>22)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: リオシグアト(Riociguat)

化学名: Methyl *N*-(4,6-diamino-2-[1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl)-*N*-methylcarbamate

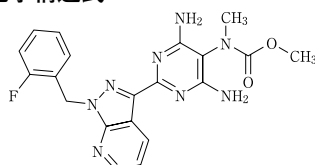
分子式: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

分子量: 422.42

性状: 本品は白色～帯黄色の粉末である。

本品は*N,N*-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式:



## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈肺動脈性肺高血圧症〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 22. 包装

〈アデムパス錠0.5mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈アデムパス錠1.0mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈アデムパス錠2.5mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

## 23. 主要文献

1) 社内資料: ラットにおける胚・胎児発生に関する毒性試験(2014年1月17日承認、CTD2.6.6.6.2)

2) 社内資料: ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験(2014年1月17日承認、CTD2.6.6.6.3)

3) 社内資料: ラットにおける乳汁中分泌に関する試験(2014年1月17日承認、CTD2.6.4.6.4)

\*4) DeJesus E, et al.: Pulm Circ. 2019; 9: 1-10

- 5) 社内資料: 健康成人における単回投与試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.9)
- 6) 社内資料: 健康成人における反復投与試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.10)
- 7) 社内資料: 外国人健康被験者における薬物動態の統合解析レポート(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.3.4)
- 8) 社内資料: 外国人腎障害患者を対象とした臨床薬理試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.17)
- 9) 社内資料: 外国人肝障害患者を対象とした臨床薬理試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.19)
- 10) 社内資料: 外国人高齢者における薬物動態試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.15)
- 11) 社内資料: ニトログリセリンとの薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.3.3)
- 12) 社内資料: シルデナフィルクエン酸塩との薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.3.4)
- 13) 社内資料: ケトコナゾールとの薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.2.1)
- 14) 社内資料: 制酸剤との薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.1.2)
- 15) 社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者における第Ⅲ相試験の母集団PK/PD解析レポート(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.3.4.2.2.2.3)
- 16) 社内資料: オメプラゾールとの薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.1.1)
- 17) 社内資料: クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.2.2)
- 18) 社内資料: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.36)
- 19) 社内資料: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における長期継続投与試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.37)
- 20) 社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験(2015年2月20日承認、CTD2.7.6.39)
- 21) 社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者における長期継続投与試験(2015年2月20日承認、CTD2.7.6.40)
- 22) Schermuly RT, et al.: Eur Respir J. 2008; 32: 881-891

**\*\*24. 文献請求先及び問い合わせ先**

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター  
東京都千代田区九段北1-13-12  
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

**26. 製造販売業者等**

**26.1 製造販売元**

バイエル薬品株式会社  
大阪市北区梅田二丁目4番9号

**26.2 販売提携**

MSD株式会社  
東京都千代田区九段北1-13-12

経口抗真菌剤

処方箋医薬品\*

イトラコナゾールカプセル

# イトリゾール®カプセル 50

ITRIZOLE® Capsules 50

※注意－医師等の処方箋により使用すること

|      |                  |
|------|------------------|
| 承認番号 | 20500AMY00202000 |
| 販売開始 | 1993年8月          |

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
- \* 2.1 ビモジド、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、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル、ニソルジピン、エルゴタミン・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、バルデナフィル、エプレレノン、プロナセリン、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、スボレキサント、イブルチニブ、チカグレロル、ロミタピド、イバブラジン、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）、ルラシドン塩酸塩、アナモレリン塩酸塩、フィネレノン、イサブコナゾニウム硫酸塩、アリスキレン、ダビガトラン、リバーロキサパン、リオシグアトを投与中の患者 [10.1参照]
- 2.2 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 [9.2.1、9.3.2、10.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 [8.1、9.1.1参照]
- 2.4 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者 [8.1、9.3.1参照]
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

|      |                                                |
|------|------------------------------------------------|
| 販売名  | イトリゾールカプセル50                                   |
| 有効成分 | (1カプセル中)<br>イトラコナゾール50mg                       |
| 添加剤  | 白糖、トウモロコシデンブ、ヒプロメロース、マクロゴール20000、ブチルヒドロキシアニソール |

### 3.2 製剤の性状

|        |                                                                                   |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 色・剤形   | キャップ、ボディとも淡黄色不透明の2号硬カプセル                                                          |
| 外形・大きさ | <div><div>JK901</div><div>106MF</div></div> <div>長さ: 18.1mm      直径: 6.35mm</div> |
| 識別コード  | JK901                                                                             |

## 4. 効能又は効果

### 〔適応菌種〕

皮膚糸状菌（トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属）、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、ホンセカエラ属

### 〔適応症〕

- 内臓真菌症（深在性真菌症）  
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
- 深在性皮膚真菌症  
スポロトリコーシス、クロモミコーシス
- 表在性皮膚真菌症（爪白癬以外）  
白癬：体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡

カンジダ症：口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症  
癬風、マラセチア毛包炎

### ○爪白癬

## 5. 効能又は効果に関連する注意

### 〈表在性皮膚真菌症（爪白癬以外）〉

5.1 難治性あるいは汎発性の病型に使用すること。

### 〈爪白癬（パルス療法）〉

5.2 本剤は抗菌薬であるため、新しい爪が伸びてこない限り、一旦変色した爪所見を回復させるものではない。

## 6. 用法及び用量

### 〈内臓真菌症（深在性真菌症）〉

通常、成人にはイトラコナゾールとして100～200mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、イトラコナゾール注射剤からの切り替えの場合、1回200mgを1日2回（1日用量400mg）食直後に経口投与する。

### 〈深在性皮膚真菌症〉

通常、成人にはイトラコナゾールとして100～200mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mgとする。

### 〈表在性皮膚真菌症（爪白癬以外）〉

通常、成人にはイトラコナゾールとして50～100mgを1日1回食直後に経口投与する。ただし、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対しては、100mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mgとする。

### 〈爪白癬（パルス療法）〉

通常、成人にはイトラコナゾールとして1回200mgを1日2回（1日量400mg）食直後に1週間経口投与し、その後3週間休薬する。これを1サイクルとし、3サイクル繰り返す。なお、必要に応じ適宜減量する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈効能共通〉

7.1 本剤はイトリゾール内用液と生物学的に同等ではなく、イトリゾール内用液はバイオアベイラビリティが向上しているため、イトリゾール内用液から本剤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、イトリゾール内用液の添加剤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）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。

### 〈爪白癬（パルス療法）〉

7.2 減量時の有効率に関しては、「17. 臨床成績」の項を参照のこと。

### 〈爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎〉

7.3 長期（6ヵ月程度）にわたって投与しても症状の改善が認められない場合には、本剤の投与を中止する。

## 8. 重要な基本的注意

### 〈効能共通〉

8.1 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。[2.3、2.4、9.1.1、9.3.1、9.3.3参照]



8.2 肝障害、胆汁うっ滞、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。[11.1.2参照]

8.3 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]

※8.4 低カリウム血症があらわれることがあるので、定期的に血中電解質検査を行うこと。[11.1.6、11.1.7参照]

〈内臓真菌症（深在性真菌症）〉

8.5 イトラコナゾール注射剤から本剤400mg/日長期継続投与へ切り替えた場合、高い血中濃度が持続するので、投与期間中には、血液検査等を定期的に行うことが望ましい。

〈爪白癬（パルス療法）〉

8.6 本剤は投与終了後も爪甲中に長期間貯留することから、効果判定は爪の伸長期間を考慮して行うこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴、アレルギー既往歴のある患者（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）  
[2.3、8.1参照]

### 9.1.2 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。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直ちに受診するよう患者を指導すること。[11.1.1参照]

### 9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者  
投与しないこと。[2.2、10.2参照]

9.2.2 腎機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）  
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。

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者

投与しないこと。不可逆的な肝障害におちいるおそれがある。[2.4、8.1参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者  
投与しないこと。[2.2、10.2参照]

9.3.3 肝機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者又は重篤な肝疾患のある患者を除く）  
肝障害を悪化させるおそれがある。[8.1、11.1.2参照]

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。

### 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。動物実験（ラット<sup>1)</sup>、マウス<sup>2)</sup>）で催奇形性が報告されている。[2.5参照]

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで母乳中へ移行することが報告されている<sup>3)</sup>。

### 9.7 小児等

重症な感染症例で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使用すること。  
承認時までの臨床試験（効能・効果追加承認時を含む）及び再審査期間内に得られた小児に対する使用例数は65症例（1歳以上7歳未満22例、7歳以上15歳未満43例）であり、副作用は4例に下痢、低カリウム血症、AST、LDH、カリウムの上昇が認められた。

### 9.8 高齢者

消化器症状等副作用があらわれた場合は減量又は休薬するなど慎重に投与すること。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。

## ※10. 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く、下表における併用薬剤は包括的なものではない。そのため、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、併用薬剤の添付文書情報（代謝経路、相互作用経路、潜在的リスク及び併用時の具体的な対処方法等）を確認するとともに患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。また、本剤投与終了後の血漿中薬物濃度は、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。なお、パルス療法中の患者において休薬期間中に新たに他の薬剤を併用する場合にも、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

### 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                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| ピモジド<br>オーラップ<br>キニジン <sup>4)</sup> 、 <sup>5)</sup><br>ペプリジル <sup>6)</sup><br>ペプリコール<br>[2.1参照]  | 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。                                                                         | 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。 |
| トリアゾラム <sup>7)</sup><br>ハルシオン<br>[2.1参照]                                                         | トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。                                                                   |                                       |
| シンバスタチン <sup>8)</sup><br>リポバス<br>[2.1参照]                                                         | 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。                                                                       |                                       |
| アゼルニジピン<br>カルブロック<br>アゼルニジピン・オルメサルタン<br>メドキシモル<br>レザルタス配合錠<br>ニソルジピン <sup>9)</sup><br>[2.1参照]    | これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。                                                                                   |                                       |
| エルゴタミン・カフェイン・イソプロビルアンチピリン<br>クリアミン配合錠<br>ジヒドロエルゴタミン<br>エルゴメトリン<br>メチルエルゴメトリン<br>バルタンM<br>[2.1参照] | 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。                                                                    |                                       |
| バルデナフィル<br>レビトラ<br>[2.1参照]                                                                       | バルデナフィルのAUCが増加しC <sub>max</sub> が上昇するとの報告がある。                                                             |                                       |
| エブレレノン <sup>10)</sup><br>セララ<br>[2.1参照]                                                          | エブレレノンの血中濃度を上昇させるおそれがある。                                                                                  |                                       |
| プロナセリン<br>ロナセン<br>[2.1参照]                                                                        | プロナ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 <sup>11)</sup><br>レバチオ<br>[2.1参照]                                                        | 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ゼルの併用により、シルデナフィルのC <sub>max</sub> 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る）。 |                                       |
| タダラフィル<br>アドシルカ<br>[2.1参照]                                                                       | 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 <sub>max</sub> がそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある）。     |                                       |

| 薬剤名等                                                                  | 臨床症状・措置方法                                                                                                                     | 機序・危険因子                               |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| スボレキサント<br>ベルソムラ<br>[2.1参照]                                           | スボレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある。                                                                                                    | 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。 |
| イブルチニブ<br>イムブルピカ<br>[2.1参照]                                           | イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。                                                                                              |                                       |
| チカグレロル<br>ブリリンタ<br>[2.1参照]                                            | チカグレロル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。                                                                                            |                                       |
| ロミタピド<br>ジャクスタピッド<br>[2.1参照]                                          | ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。                                                                                                     |                                       |
| イバブラジン<br>コララン<br>[2.1参照]                                             | イバブラジンの血中濃度が上昇し、過度の徐脈があらわれることがある。                                                                                             |                                       |
| 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）<br>ベネクレクスタ<br>[2.1参照] | ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強する可能性がある。                                                                                       |                                       |
| ルラシドン塩酸塩<br>ラソーダ<br>[2.1参照]                                           | ルラシドン塩酸塩の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。                                                                                              |                                       |
| アナモレリン塩酸塩<br>エドルミズ<br>[2.1参照]                                         | アナモレリン塩酸塩の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。                                                                                         |                                       |
| フィネレノン<br>ケレンディア<br>[2.1参照]                                           | フィネレノンの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。                                                                                                    |                                       |
| イサブコナゾニウム硫酸塩<br>クレセンバ<br>[2.1参照]                                      | 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。                                                                                              |                                       |
| アリスキレン <sup>12)</sup><br>ラジレス<br>[2.1参照]                              | 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 <sub>max</sub> 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と考えられる。  |
| ダビガトラン<br>ブラザキサ<br>[2.1参照]                                            | 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。                                                                                             |                                       |
| リバーロキサバン<br>イグザレルト<br>[2.1参照]                                         | 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 <sub>max</sub> がそれぞれ158%及び72%増加したとの報告がある）。         |                                       |
| リオシグアト<br>アデムパス<br>[2.1参照]                                            | 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 <sub>max</sub> がそれぞれ150%及び46%増加し、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）。 |                                       |

## 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                               |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| アトルバスタチン <sup>13)</sup> | アトルバスタチンの血中濃度を上昇させることがあり、横紋筋融解症があらわれやすくなる。必要に応じてアトルバスタチンの投与量を減量するなど用量に注意すること。 | 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。 |

| 薬剤名等                                                                                                                                                                                                                                                         | 臨床症状・措置方法                                                                                                                                                                          | 機序・危険因子                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤<br>ビンクリスチン <sup>14)</sup><br>ビンブラスチン等                                                                                                                                                                                                       | これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあり、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。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。                                                                                           | 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。 |
| メチルプレドニゾロン <sup>15)</sup><br>デキサメタゾン <sup>16)</sup><br>ブデソニド <sup>17)</sup>                                                                                                                                                                                  | これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあり、これらの薬剤の副作用が増強されることがある。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。                                                                                                     |                                       |
| コルヒチン<br>[2.2、9.2.1、9.3.2参照]                                                                                                                                                                                                                                 | コルヒチンの血中濃度を上昇させることがあり、コルヒチンの作用が増強されることがある。必要に応じてコルヒチンの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                                                                                         |                                       |
| 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。必要に応じてジソピラミドの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                                                                                                 |                                       |
| ベンゾジアゼピン系薬剤<br>ミダゾラム <sup>18)</sup><br>プロチゾラム<br>アルプラゾラム <sup>19)</sup>                                                                                                                                                                                      | これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあり、必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。                                                                                                                           |                                       |
| 抗精神病薬<br>ハロペリドール<br>アリピプラゾール <sup>20)</sup><br>ペロスピロン <sup>21)</sup><br>クエチアピン                                                                                                                                                                               | ・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 <sub>max</sub> 、AUC、t <sub>1/2</sub> がそれぞれ19.4%、48.0%、18.6%増加したとの報告がある。<br>・本剤とペロスピロンの併用により、ペロスピロンのC <sub>max</sub> 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。 |                                       |
| 免疫抑制剤<br>シクロスポリン<br>タクロリムス水和物 <sup>22)</sup>                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                    |                                       |
| 抗悪性腫瘍剤<br>ドセタキセル水和物 <sup>23)</sup><br>エベロリムス<br>テムシロリムス<br>ゲフィチニブ<br>ダサチニブ<br>エルロチニブ<br>ラパチニブ<br>ボルテゾミブ<br>イマチニブ<br>スニチニブ<br>ボスチニブ<br>カバジタキセル<br>セリチニブ<br>クリゾチニブ<br>シロリムス（錠）<br>パノビノスタット<br>ボナチニブ<br>ルキソリチニブ<br>アパルタミド<br>トレチノイン（カプセル）<br>ベミガチニブ<br>エストレクチニブ | ・クリゾチニブ反復投与時に本剤を併用投与したとき、クリゾチニブの定常状態におけるAUC <sub>tau</sub> 及びC <sub>max</sub> は単独投与と比べそれぞれ57%及び33%増加した。                                                                            |                                       |

\*  
\*

| 薬剤名等                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 臨床症状・措置方法                                                                                                                                    | 機序・危険因子                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| オピオイド系鎮痛剤<br>フェンタニル<br>オキシコドン <sup>24)</sup><br>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）。                                | 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。 |
| ブプレノルフィン<br>セレギリン <sup>25)</sup><br>ガランタミン<br>モザパブタン<br>トルパブタン<br>エレトリブタン<br>サルメテロール<br>シクレソニド<br>フルチカゾン<br>アプレピタント<br>イミダフェナシン <sup>26)</sup><br>ソリフェナシン<br>トルテロジン<br>シロスタゾール<br>シナカルセト<br>エバスチン<br>ダルナビル<br>マラピロク<br>オキシブチニン<br>ドンペリドン<br>シロドシン<br>キニーネ<br>ゾピクロン<br>グアンファシン<br>ジェノゲスト | ・トルパブタンとの併用が避けられない場合は、トルパブタンの減量あるいは、低用量から開始するなど用量に注意すること。<br>・本剤とイミダフェナシンの併用により、イミダフェナシンのC <sub>max</sub> 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。 |                                       |
| シルデナフィル<br>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 <sub>max</sub> 、AUCの増加が認められたとの報告がある。必要に応じてシルデナフィルの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                       |                                       |
| タダラフィル<br>シアリス<br>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 <sub>max</sub> がそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある）。必要に応じてタダラフィルの投与量を減量するなど用量に注意すること。       |                                       |
| ワルファリン <sup>27)</sup><br>[8.3参照]                                                                                                                                                                                                                                                        | ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある。必要に応じてワルファリンの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                                                          |                                       |
| アキシチニブ                                                                                                                                                                                                                                                                                  | アキシチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。やむを得ず併用する際にはアキシチニブの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。                                         |                                       |
| フェソテロジン                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 活性代謝物5-HMTの血漿中濃度の上昇に伴い効果や副作用の増強が予想される。必要に応じてフェソテロジンの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                                                     |                                       |
| ボセンタン                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現しやすくなるおそれがある。必要に応じてボセンタンの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                                                     |                                       |

| 薬剤名等                                                                                                    | 臨床症状・措置方法                                                                                                | 機序・危険因子                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| アルテメテル・ルメファントリン                                                                                         | アルテメテル及びルメファントリンの血中濃度が上昇し、QT延長が起こるおそれがある。必要に応じてアルテメテル・ルメファントリンの投与量を減量するなど用量に注意すること。                      | 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。                        |
| デソゲストレル・エチニルエストラジオール                                                                                    | これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。必要に応じてデソゲストレル・エチニルエストラジオールの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                   |                                                              |
| 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）                                                | ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性があるため、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すること。                                       |                                                              |
| ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤<br>ニフェジピン <sup>28)</sup><br>ニルバジピン<br>フェロジピン <sup>29)</sup><br>等<br>ペラバミル <sup>30)</sup> | 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。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。                               | 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。必要に応じてイリノテカンの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                            | 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。               |
| * バルベナジン                                                                                                | バルベナジン及び活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。バルベナジンの作用が増強することで副作用があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。本剤を併用する場合にはバルベナジンの増量はしないこと。 | 本剤のCYP3A4阻害作用により、バルベナジン及び活性代謝物の代謝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。必要に応じてニロチニブの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                          | 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。             |
| アビキサバン                                                                                                  | アビキサバンの血中濃度を上昇させることがある。必要に応じてアビキサバンの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                                 | 本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、アビキサバンの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。            |
| エドキサバン                                                                                                  | エドキサバンの血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがある。必要に応じてエドキサバンの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                    | 本剤のP糖蛋白阻害作用により、エドキサバンのバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる。               |
| ジゴキシ <sup>31)</sup><br>ブスルファン <sup>32)</sup>                                                            | 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。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。    | 機序不明                                                         |
| ロベラミド                                                                                                   | ロベラミドの血中濃度が上昇することがある。必要に応じてロベラミドの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                                    | 本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、ロベラミドの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。             |



| 薬剤名等                                                                                         | 臨床症状・措置方法                                                                                                                                       | 機序・危険因子                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| クラリスロマイシン <sup>33)</sup><br>リトナビル<br>ホスアンブレナビル/リトナビル<br>エリスロマイシン<br>シプロフロキサシン <sup>34)</sup> | 本剤の血中濃度が上昇することがある。<br>本剤とシプロフロキサシンの併用により、イトラコナゾールのC <sub>max</sub> 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。<br>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。        | 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。                                    |
| 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）。<br>必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。               | 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。                           |
| エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩<br>エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 | 本剤、エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。                                                                      | 本剤及びコビシスタットのCYP3A等阻害作用により、相互に代謝が阻害される。                                   |
| ダルナビル エタノール付加物・コビシスタット                                                                       | 本剤、ダルナビル又はコビシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。必要に応じて本剤又はダルナビル エタノール付加物・コビシスタットの投与量を調節するなど用量に注意すること。                                                         | 本剤とダルナビル及びコビシスタットのCYP3A阻害作用により、相互に代謝が阻害される。                              |
| ダルナビル エタノール付加物・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩                                           | 本剤、ダルナビル、コビシスタット又はテノホビルアラフェナミドの血中濃度が上昇する可能性がある。<br>必要に応じて本剤又はダルナビル エタノール付加物・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミドフマル酸塩の投与量を調節するなど用量に注意すること。             | 本剤とダルナビル、コビシスタット及びテノホビルアラフェナミドのCYP3A及びP糖蛋白阻害作用により、相互に代謝が阻害される。           |
| カルバマゼピ <sup>35)</sup> 、 <sup>36)</sup><br>エトラピリン<br>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。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。                                                               | 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。 |
| リファンピシン<br>フェニトイン<br>イソニアジド <sup>37)</sup><br>フェノバルビタール<br>エファピレンツ<br>ネビラピン <sup>38)</sup>   | 本剤の血中濃度が低下することがある。<br>本剤とネビラピンの併用により、本剤のC <sub>max</sub> 、AUC及びt <sub>1/2</sub> がそれぞれ38%、61%及び31%減少したとの報告がある。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。 | 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。                                        |
| H <sub>2</sub> 遮断薬<br>ファモチジン等                                                                | 本剤の血中濃度が低下することがある。併用する場合には両剤の投与間隔をできる限り空けるなど慎重に投与すること。                                                                                          | 酸分泌量低下のため本剤の消化管での溶解性が低下し、吸収が低下することがある。                                   |

| 薬剤名等                                                                                   | 臨床症状・措置方法                                                                                               | 機序・危険因子                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| プロトンポンプ阻害剤<br>オメプラゾール <sup>39)</sup><br>ランソプラゾール<br>ラベプラゾール<br>エソメプラゾール<br>ボノプラザンフマル酸塩 | 本剤の血中濃度が低下することがある。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。                                                    | 酸分泌量低下のため本剤の消化管での溶解性が低下し、吸収が低下することがある。 |
| 制酸剤 <sup>40)</sup><br>乾燥水酸化アルミニウムゲル<br>乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム等                        | 本剤と制酸剤の併用により、本剤のC <sub>max</sub> 及びAUCがそれぞれ70%及び66%減少したとの報告がある。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。       |                                        |
| メロキシカム <sup>41)</sup>                                                                  | 本剤とメロキシカムの併用により、メロキシカムのC <sub>max</sub> 及びAUCがそれぞれ64%及び37%減少したとの報告がある。必要に応じてメロキシカムの投与量を調節するなど用量に注意すること。 | 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。         |

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

**11.1.1 うっ血性心不全（頻度不明）、肺水腫（頻度不明）**  
下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注意すること。[9.1.2参照]

**11.1.2 肝障害（0.25%）、胆汁うっ滞（頻度不明）、黄疸（0.1%未満）**  
食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意すること。[8.2、9.3.3参照]

**11.1.3 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）（0.1%未満）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）、剥脱性皮膚炎（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明）**

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

**11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）**  
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、適切な処置を行うこと。

**11.1.6 低カリウム血症（0.1%未満）**  
[8.4参照]

**\*\*11.1.7 偽アルドステロン症（頻度不明）**  
低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等があらわれることがある。[8.4参照]

### 11.2 その他の副作用

|     | 0.1～5%未満                      | 0.1%未満            | 頻度不明                                                  |
|-----|-------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------|
| 感染症 |                               |                   | 鼻炎                                                    |
| 過敏症 |                               |                   | 血管浮腫                                                  |
| 循環器 |                               | 不整脈               | 心室性期外収縮、房室ブロック、動悸、狭心症発作、徐脈、心電図異常、血管障害、血圧上昇、頻脈、高血圧、低血圧 |
| 消化器 | 腹痛、嘔気、便秘、下痢、嘔吐、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁 | おくび、舌炎、口内炎、腹部腰背部痛 | 軟便、腹部不快感、口腔内痛、歯周炎、胃炎、胃十二指腸潰瘍                          |

|       |                                                |                                             |                                                                 |
|-------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|       | 0.1～5%未満                                       | 0.1%未満                                      | 頻度不明                                                            |
| 肝臓    | 肝機能異常、AST増加、ALT増加、LDH増加、 $\gamma$ -GTP増加、ALP増加 | 血中ビリルビン増加、LAP増加                             |                                                                 |
| 呼吸器   |                                                |                                             | 咽喉頭疼痛、呼吸困難、咳嗽                                                   |
| 皮膚    | 発疹、そう痒症                                        | 紅斑性発疹、脱毛、蕁麻疹、光線過敏性反応                        | 白血球破碎性血管炎、湿疹、皮膚乾燥、皮膚腫脹                                          |
| 精神神経系 | 倦怠感                                            | 肩こり、不眠、めまい、頭痛、末梢神経障害                        | 眠気、錯感覚、感覚鈍麻、不安、傾眠、発声障害、錯乱状態、振戦                                  |
| 腎臓    | BUNの上昇                                         | 尿蛋白及び尿糖の陽性、腎障害                              | 頻尿、尿失禁、血尿、尿検査異常、尿円柱、尿量減少、腎機能検査値異常 <sup>注)</sup> 、腎尿細管障害         |
| 血液    | 好酸球增多、白血球減少、血小板減少                              | 貧血                                          | 白血球增多、顆粒球減少、好中球減少                                               |
| 生殖器   |                                                |                                             | 月経異常、勃起不全                                                       |
| その他   | 浮腫                                             | 発熱、ほてり、味覚異常、耳鳴、難聴                           | 胸痛、血清病、視覚障害（霧視、複視を含む）、筋痛、関節痛、悪寒、異常感、無力症、腫脹、自傷、体重増加、高血糖、多汗症、顔面浮腫 |
| 臨床検査  | トリグリセライドの上昇                                    | 血清尿酸上昇、血清カリウムの上昇、血中アミラーゼ増加、総蛋白増加、総コレステロール増加 | 血中リン増加、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、CRP増加、CK増加                         |

注) イトリゾール内用液の国内臨床試験において認められた以下の事象を含む：尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン増加、 $\beta$ -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿中 $\alpha_1$ ミクログロブリン増加、尿検査異常  
発現頻度は、内臓真菌症に対する臨床試験（注射剤を最大2週間投与後、本剤を最大12週間投与）での安全性評価対象例51例（うちカプセル剤継続投与36例）及び使用成績調査を含む。

13. 過量投与

本剤は血液透析によって除去できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 服用直前までPTPシートから取り出さないよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

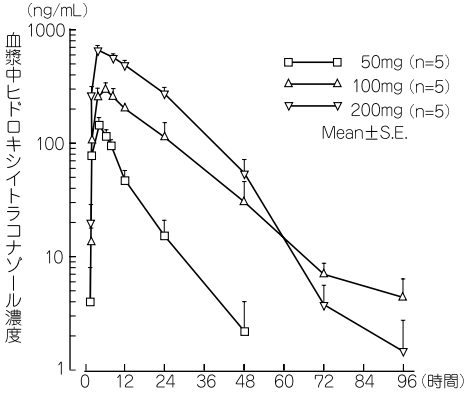
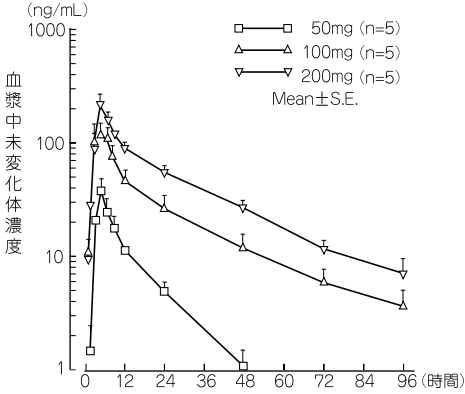
類似化合物（ミコナゾール）では血糖降下剤との併用により、著しい血糖低下が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤50～200mgを経口投与したとき、速やかに吸収され、血漿中未変化体濃度は投与後約4～5時間で最高値に達し、その後二相性で消失し、 $\beta$ 相の消失半減期は約14～28時間であった。主活性代謝物ヒドロキシイトラコナゾールの血漿中濃度は投与後約4～6時間で最高値に達した後、約10～21時間の消失半減期で消失した。<sup>42)</sup>

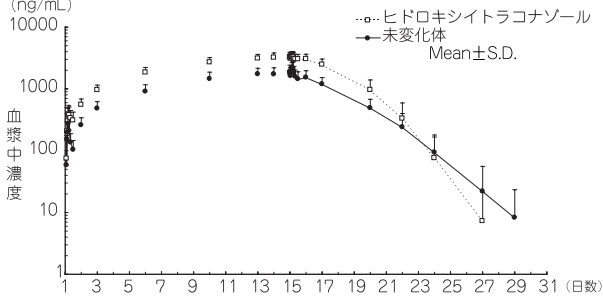


健康成人（n=5）に本剤を単回経口投与したときの血漿中濃度推移  
健康成人（n=5）に単回投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±S.D.）

| 用量 (mg) | 対象     | C <sub>max</sub> (ng/mL) | T <sub>max</sub> (hr) | AUC (ng・hr/mL) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
|---------|--------|--------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|
| 50      | 未変化体   | 37.0±14.9                | 4.4±0.9               | 456±184        | 13.8±7.0              |
|         | 主活性代謝物 | 146.2±43.8               | 4.4±0.9               | 1,819±612      | 21.3±36.0             |
| 100     | 未変化体   | 132.2±80.7               | 4.8±1.8               | 2,221±1,141    | 24.9±7.7              |
|         | 主活性代謝物 | 267.4±71.4               | 6.0±1.4               | 6,772±3,221    | 17.4±11.2             |
| 200     | 未変化体   | 215.6±58.1               | 4.4±0.9               | 4,142±1,272    | 27.9±9.9              |
|         | 主活性代謝物 | 678.6±62.4               | 5.2±1.8               | 15,028±2,524   | 9.5±2.1               |

16.1.2 反復投与

健康成人に本剤1回200mgを1日2回、15日間反復経口投与したときの血漿中未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールのトラフ時の濃度は徐々に上昇し、投与12日目（288時間目）にはほぼ定常状態に達した。t<sub>1/2</sub>は31.0時間及び22.2時間であった。<sup>43)</sup>



健康成人（n=12）に本剤1回200mgを1日2回反復経口投与したときの血漿中濃度推移

16.2 吸収

16.2.1 食事による影響

本剤を空腹時に投与したとき、食直後投与時の最高血漿中濃度の約40%であり、ヒドロキシイトラコナゾールも同様の傾向が認められ、食直後投与によってイトラコナゾールの生物学的利用率が向上した<sup>42)</sup>。

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

患者・健康成人のデータでは、イトラコナゾール100mg経口投与後の肺、腎、肝、皮膚等の組織内未変化体濃度は血漿中濃度よりも高かった。また、皮膚組織内未変化体濃度は、最終投与後1週間は治療濃度域であった。<sup>44)</sup>（外国人データ）

16.3.2 乳汁移行性

健康女性のデータでは、授乳婦にイトラコナゾール1回200mgを1日2回経口投与したとき、乳汁中に未変化体が検出された<sup>3)</sup>。（外国人データ）

16.3.3 血漿蛋白結合率

99.8%（*in vitro*、平衡透析法、0.5 $\mu$ g/mL）<sup>45)</sup>

16.4 代謝

ヒトにイトラコナゾールを経口投与したとき、肝臓で主に代謝され、主な代謝物はヒドロキシイトラコナゾールである。



初回通過効果の有無及びその割合：あり（割合は不明）  
代謝物の活性の有無：ヒドロキシイトラコナゾール（主活性代謝物）は、未変化体と比較してほぼ同等の抗真菌活性を示す<sup>46)</sup>。  
代謝酵素（チトクロームP450）の分子種：CYP3A4

16.5 排泄

健康成人に<sup>3</sup>H-イトラコナゾール100mg経口投与したとき、投与7日間以内に放射活性の54.1%が糞中に、35.2%が尿中に排泄された<sup>44)</sup>。（外国人データ）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈内臓真菌症（深在性真菌症）、深在性皮膚真菌症、表在性皮膚真菌症（爪白癬以外）〉

17.1.1 国内臨床試験

二重盲検比較試験を含む総計782例における臨床試験の概要は以下のとおりであった<sup>47) ~56)</sup>。

| 疾患名         | 臨床効果    | （有効率）    |
|-------------|---------|----------|
| 内臓真菌症       |         |          |
| カンジダ血症      | 5/6     | (83.3%)  |
| 肺カンジダ症      | 5/5     | (100.0%) |
| 食道カンジダ症     | 11/13   | (84.6%)  |
| 尿路カンジダ症     | 7/7     | (100.0%) |
| 肺アスペルギルス症   | 8/9     | (88.9%)  |
| 肺アスペルギローマ   | 17/30   | (56.7%)  |
| クリプトコックス髄膜炎 | 1/2     | (50.0%)  |
| 肺クリプトコックス症  | 1/1     | (100.0%) |
| 深在性皮膚真菌症    |         |          |
| スポロトリコーシス   | 28/32   | (87.5%)  |
| クロモミコーシス    | 6/10    | (60.0%)  |
| 表在性皮膚真菌症    |         |          |
| 体部白癬        | 112/125 | (89.6%)  |
| 股部白癬        | 51/57   | (89.5%)  |
| 手白癬         | 23/23   | (100.0%) |
| 足白癬         | 202/250 | (80.8%)  |
| 頭部白癬        | 11/11   | (100.0%) |
| ケルスス禿瘡      | 15/17   | (88.2%)  |
| 白癬性毛瘡       | 8/8     | (100.0%) |
| 口腔カンジダ症     | 26/29   | (89.7%)  |
| 皮膚カンジダ症     | 44/46   | (95.7%)  |
| 爪カンジダ症      | 28/32   | (87.5%)  |
| カンジダ性爪囲爪炎   | 18/20   | (90.0%)  |
| カンジダ性毛瘡     | 4/5     | (80.0%)  |
| 慢性皮膚粘膜カンジダ症 | 5/6     | (83.3%)  |
| 癬風          | 25/28   | (89.3%)  |
| マラセチア毛包炎    | 10/10   | (100.0%) |

| 原因菌                             | 真菌学的効果  | （菌陰性化率）  |
|---------------------------------|---------|----------|
| <i>Candida albicans</i>         | 107/115 | (93.0%)  |
| <i>C. glabrata</i>              | 3/4     | (75.0%)  |
| <i>C. parapsilosis</i>          | 5/5     | (100.0%) |
| <i>Aspergillus fumigatus</i>    | 14/16   | (87.5%)  |
| <i>A. niger</i>                 | 2/2     | (100.0%) |
| <i>Cryptococcus neoformans</i>  | 2/4     | (50.0%)  |
| <i>Sporothrix schenckii</i>     | 27/31   | (87.1%)  |
| <i>Fonsecaea pedrosoi</i>       | 5/7     | (71.4%)  |
| <i>Trichophyton rubrum</i>      | 266/301 | (88.4%)  |
| <i>T. mentagrophytes</i>        | 54/61   | (88.5%)  |
| <i>Microsporum canis</i>        | 20/21   | (95.2%)  |
| <i>M. gypseum</i>               | 3/3     | (100.0%) |
| <i>Epidermophyton floccosum</i> | 3/3     | (100.0%) |
| <i>Malassezia furfur</i>        | 31/34   | (91.2%)  |

〈爪白癬（パルス療法）〉

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（R051211-CP-JPN-01）

爪白癬患者を対象とし、パルス療法（400mg/日3サイクル投与、200mg/日6サイクル投与、200mg/日3サイクル投与）を行った際の有効率は、それぞれ84.6%（44/52）、66.7%（34/51）、63.8%（30/47）であり、400mg/日3サイクル投与時の主要原因菌である*Trichophyton rubrum*の真菌学的効果（菌陰性化率）は62.5%（15/24）であった<sup>57)</sup>。

安全性解析集団185例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は25例（13.51%）62件に認められた。その主なものはALT増加9件（4.86%）、AST増加、γ-GTP増加各8件（4.32%）、Al-P増加、LDH増加各3件（1.62%）、腹痛、ビリルビン値増加、鼓腸放屁各2件（1.08%）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

真菌のチトクロームP450に特異的に作用して、真菌の細胞膜の主要構成脂質であるエルゴステロールの生合成を阻害する。イトラコナゾールは哺乳類由来のチトクロームP450には影響が少なかった。<sup>58)</sup>

18.2 抗真菌作用

18.2.1 トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エビデルモフィトン属、カンジダ属、マラセチア属、クリプトコックス属、アスペルギルス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属に対して*in vitro*で強い抗真菌活性を示した<sup>59) ~62)</sup>。

18.2.2 マウス、ラット、モルモットの免疫正常動物及び実験的な免疫不全動物における実験的皮膚真菌症、クリプトコックス症、アスペルギルス症、カンジダ症、スポロトリコーシスに対して高い有効性を示した<sup>63) ~65)</sup>。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イトラコナゾール（Itraconazole）

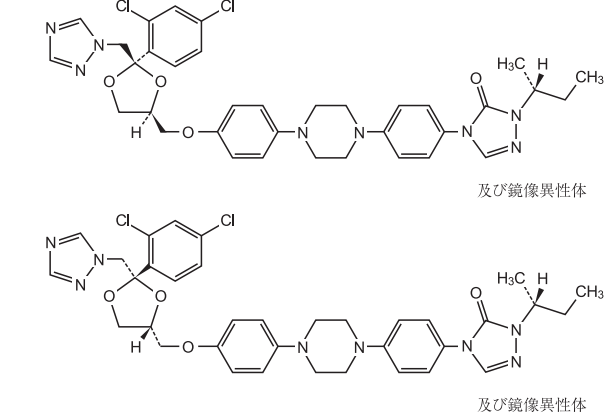
化学名：4- (4- [4- ( { (2*RS*, 4*SR*) -2- (2, 4-Dichlorophenyl) -2- [ (1*H*-1, 2, 4-triazol-1-yl) methyl] -1, 3-dioxolan-4-yl} methoxy) phenyl] piperazin-1-yl} phenyl) -2- [ (1*RS*) -1-methylpropyl] -2, 4-dihydro-3*H*-1, 2, 4-triazol-3-one 4- (4- [4- [4- ( { (2*SR*, 4*RS*) -2- (2, 4-Dichlorophenyl) -2- [ (1*H*-1, 2, 4-triazol-1-yl) methyl] -1, 3-dioxolan-4-yl} methoxy) phenyl] piperazin-1-yl} phenyl) -2- [ (1*RS*) -1-methylpropyl] -2, 4-dihydro-3*H*-1, 2, 4-triazol-3-one

分子式：C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

分子量：705.63

性 状：白色の粉末である。

化学構造式：



融 点：166~170℃

分配係数：logP=5.62（1-オクタノール/pH6.0緩衝溶液）

logP=5.67（1-オクタノール/pH8.1緩衝溶液）

溶解性：N, N'-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水及び2-プロパノールにほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

小児の手の届かない所に保管すること。

22. 包装

56カプセル [8カプセル（PTP）×7]

100カプセル [10カプセル（PTP）×10]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：イトラコナゾールの催奇形性試験（ラット）（イトリゾール内用液2006年7月26日承認、CTD 2.6.6.6）
- 2) 社内資料：イトラコナゾールの催奇形性試験（マウス）
- 3) 社内資料：イトラコナゾールのヒト乳汁中への排泄（イトリゾール内用液2006年7月26日承認、CTD 2.6.4.6）
- 4) Cruccu V, et al. : Clin Ter. 1995; 146: 383-389
- 5) Kaukonen KM, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1997; 62: 510-517
- 6) Gopaul VS, et al. : Drug Metab Rev. 2004; 36 (Suppl. 1) : 208
- 7) Varhe A, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1994; 56: 601-607
- 8) Horn M : Arch Dermatol.1996; 132: 1254
- 9) Heinig R, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1999; 55: 57-60
- 10) Cook CS, et al. : Xenobiotica. 2004; 34: 215-228
- 11) Muirhead GJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2000; 50: 99-107

- 12) Tapaninen T, et al. : J Clin Pharmacol. 2011; 51: 359-367
- 13) Kantola T, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1998; 64: 58-65
- 14) Boehme A, et al. : Onkologie. 1994; 17 (Suppl. 2) :13
- 15) Linthoudt H, et al. : J Heart Lung Transplant. 1996; 15: 1165
- 16) Varis T, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2000; 68: 487-494
- 17) Raaska K, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002; 72: 362-369
- 18) Olkkola K, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1994; 55: 481-485
- 19) Yasui N, et al. : Psychopharmacology. 1998; 139: 269-273
- 20) Kubo M, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2005; 20: 55-64
- 21) Masui T, et al. : Ther Drug Monit. 2006; 28: 73-75
- 22) Furlan V, et al. : Pharm Hosp Fr. 1997; 14-16
- 23) Royer I, et al. : Cancer Res. 1996; 56: 58-65
- 24) Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2010; 66: 387-397
- 25) Wachter VJ, et al. : 7th North American ISSX Meeting. 1996; 10: 351
- 26) Ohno T, et al. : J Clin Pharmacol. 2008; 48: 330-334
- 27) Yeh J, et al. : Br Med J. 1990; 301: 669
- 28) Tailor S, et al. : Arch Dermatol. 1996; 132: 350-352
- 29) Neuvonen P, et al. : J Am Acad Dermatol. 1995; 33: 134-135
- 30) Kroemer HK, et al. : Arch Pharmacol. 1993; 348: 332-337
- 31) Sachs M, et al. : Clin Infect Dis. 1993; 16: 400-403
- 32) Buggia I, et al. : Anticancer Res. 1996; 16: 2083-2088
- 33) Hardin TC, et al. : Pharmacother. 1997; 17: 195
- 34) Sriwiriyan S, et al. : Biopharm Drug Dispos. 2011; 32: 168-174
- 35) Bonay M, et al. : Drug Safety. 1993; 9: 309-311
- 36) Spina E, et al. : Ther Drug Monit. 1997; 19: 535-538
- 37) Pilheu JA, et al. : Medicina. 1989; 49: 43-47
- 38) Jaruratanasirikul S, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63: 451-456
- 39) Jaruratanasirikul S, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1998; 54: 159-161
- 40) Lohitnavy M, et al. : J Clin Pharm Ther. 2005; 30: 201-206
- 41) Hynninen VV, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 587-592
- 42) 小口勝司, 他. : 基礎と臨床. 1991; 25: 397-407
- 43) 社内資料 : イトラコナゾールカプセルの第 I 相試験
- 44) Heykants J, et al. : Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents. 1987; 223-249
- 45) 社内資料 : イトラコナゾールの蛋白結合率の検討 (イトリゾール内用液2006年7月26日承認、CTD 2.6.4.4)
- 46) 三上 襄, 他. : Chemotherapy. 1994; 42: 290-296
- 47) Itraconazole皮膚科領域研究班 : 基礎と臨床. 1991; 25: 409-421
- 48) Itraconazole皮膚科領域研究班 : 基礎と臨床. 1991; 25: 423-432
- 49) Itraconazole皮膚科領域研究班 : 基礎と臨床. 1991; 25: 433-448
- 50) Itraconazole皮膚科領域研究班 : 基礎と臨床. 1991; 25: 449-462
- 51) Itraconazole皮膚科領域研究班 : 基礎と臨床. 1991; 25: 463-477
- 52) Itraconazole皮膚科領域研究班 : 基礎と臨床. 1991; 25: 479-496
- 53) Itraconazole内科領域研究班 : 基礎と臨床. 1991; 25: 585-616
- 54) Itraconazole内科領域研究班 : 基礎と臨床. 1991; 25: 618-625
- 55) Itraconazole皮膚科領域研究班 : 西日本皮膚科. 1996; 58: 865-875
- 56) 松本忠彦, 他. : 西日本皮膚科. 1996; 58: 887-895
- 57) 渡辺晋一, 他. : 日本皮膚科学会雑誌. 2004; 114: 55-72
- 58) Vanden Bossche H, et al. : Mycoses. 1989; 32 (Suppl. 1) : 35-52
- 59) 平谷民雄, 他. : Jpn J Antibiotics. 1991; 44: 581-587
- 60) 内田勝久, 他. : Jpn J Antibiotics. 1991; 44: 562-570
- 61) 内田勝久, 他. : Jpn J Antibiotics. 1991; 44: 571-579
- 62) Van Cutsem J : Mycoses. 1989; 32 (Suppl. 1) : 7-13
- 63) 内田勝久, 他. : Jpn J Antibiotics. 1991; 44: 588-599
- 64) Van Cutsem J, et al. : Rev Infect Dis. 1987; 9 (Suppl. 1) : 15-32
- 65) Van Cutsem J : Mycoses. 1989; 32 (Suppl. 1) : 14-34

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2  
フリーダイヤル 0120-183-275  
<https://www.janssenpro.jp>

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元  
**ヤンセンファーマ株式会社**  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen 

経口抗真菌剤

処方箋医薬品\*

イトラコナゾール内用液

# イトリゾール®内用液1%

ITRIZOLE® Oral Solution 1%

※注意－医師等の処方箋により使用すること

|      |                  |
|------|------------------|
| 承認番号 | 21800AMY10109000 |
| 販売開始 | 2006年9月          |

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- \* 2.1 ビモジド、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、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル、ニソルジピン、エルゴタミン・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、バルデナフィル、エプレレノン、プロナセリン、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、スボレキサント、イブルチニブ、チカグレロル、ロミタピド、イバブラジン、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）、ルラシドン塩酸塩、アナモレリン塩酸塩、フィネレノン、イサブコナゾニウム硫酸塩、アリスキレン、ダビガトラン、リバーロキサパン、リオシグアトを投与中の患者 [10.1参照]
- 2.2 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 [9.2.1、9.3.2、10.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 [8.1、9.1.1参照]
- 2.4 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者 [8.1、9.3.1参照]
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

|      |                                                                                      |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名  | イトリゾール内用液1%                                                                          |
| 有効成分 | (1mL中)<br>イトラコナゾール10mg                                                               |
| 添加剤  | ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（溶解補助剤）、プロピレングリコール、塩酸、水酸化ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、非晶質ソルビトール液、カラメル、香料 |

### 3.2 製剤の性状

|      |                           |
|------|---------------------------|
| 剤形   | シロップ剤                     |
| 色・性状 | 黄色～微褐色澄明の液で、チェリー様のにおいをする。 |

## 4. 効能又は効果

### ○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、プラストミセス属、ヒストプラズマ属

#### [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、プラストミセス症、ヒストプラズマ症

### ○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

## 5. 効能又は効果に関連する注意

### 〈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〉

5.1 好中球数が500/mm<sup>3</sup>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。

#### 〈食道カンジダ症〉

5.2 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。

## 6. 用法及び用量

### 〈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、プラストミセス症、ヒストプラズマ症

通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）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20mL、1日量の最大は40mL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20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。

### 〈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20mL（イトラコナゾールとして200mg）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20mL、1日量の最大は40mLとする。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈真菌感染症〉

7.1 プラストミセス症、ヒストプラズマ症 プラストミセス症及びヒストプラズマ症の初期治療又は重症の患者に対しては、本剤で治療を開始しないこと。

7.2 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。

### 〈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〉

7.3 好中球数が1,000/mm<sup>3</sup>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。

7.4 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、血中濃度モニタリングを行うことが望ましい。 [10.2、15.1.2参照]

### 〈効能共通〉

7.5 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、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、本剤の添加剤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。 [16.2.1参照]

7.6 国内において、内用液としては400mg/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、400mg/日を超えて使用しないこと。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 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。 [2.3、2.4、9.1.1、9.3.1、9.3.3参照]

8.2 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、腎機能検査等を定期的に行うことが望ましい。

8.3 肝障害、胆汁うっ滞、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。 [11.1.3参照]



- 8.4 本剤とワルファリンとの併用において、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]
- 8.5 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<sub>max</sub>）の上昇による副作用の発現に注意すること。[16.2.1参照]
- 8.6 添加剤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。
- 8.7 添加剤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。[15.2.2参照]
- 8.8 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。
- \* \* 8.9 低カリウム血症があらわれることがあるので、定期的に血中電解質検査を行うこと。[11.1.6、11.1.7参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴、アレルギー既往歴のある患者（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）  
[2.3、8.1参照]

### 9.1.2 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。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。[11.1.2参照]

### 9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者  
投与しないこと。[2.2、10.2参照]

9.2.2 腎機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）  
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。

### 9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者  
投与しないこと。不可逆的な肝障害におちいるおそれがある。[2.4、8.1参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者  
投与しないこと。[2.2、10.2参照]

9.3.3 肝機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者又は重篤な肝疾患のある患者を除く）  
肝障害を悪化させるおそれがある。[8.1、11.1.3参照]

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。

### 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。動物実験（ラット<sup>1)</sup>、マウス<sup>2)</sup>）で催奇形性が報告されている。[2.5参照]

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで母乳中へ移行することが報告されている<sup>3)</sup>。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

消化器症状等副作用があらわれた場合は減量又は休薬するなど慎重に投与すること。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。

## \* \* 10. 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く、下表における併用薬剤は包括的なものではない。そのため、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、併用薬剤の添付文書情報（代謝経路、相互作用経路、潜在的风险及び併用時の具体的な対処方法等）を確認するとともに患者の状態を十分に観察し、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。[16.2.1参照]

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等                                                                                             | 臨床症状・措置方法                                                                                                 | 機序・危険因子                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| ピモジド<br>オーラップ<br>キニジン <sup>4)</sup> 、 <sup>5)</sup><br>ペプリジル <sup>6)</sup><br>ペプリコール<br>[2.1参照]  | 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。                                                                         | 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。 |
| トリアゾラム <sup>7)</sup><br>ハルシオン<br>[2.1参照]                                                         | トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。                                                                   |                                       |
| シンバスタチン <sup>8)</sup><br>リボバス<br>[2.1参照]                                                         | 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。                                                                       |                                       |
| アゼルニジピン<br>カルブロック<br>アゼルニジピン・オルメサルタンメドキシミル<br>レザルタス配合錠<br>ニソルジピン <sup>9)</sup><br>[2.1参照]        | これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。                                                                                   |                                       |
| エルゴタミン・カフェイン・イソプロピルアンチピリン<br>クリアミン配合錠<br>ジヒドロエルゴタミン<br>エルゴメトリン<br>メチルエルゴメトリン<br>バルタンM<br>[2.1参照] | 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。                                                                    |                                       |
| バルデナフィル<br>レビトラ<br>[2.1参照]                                                                       | バルデナフィルのAUCが増加しC <sub>max</sub> が上昇するとの報告がある。                                                             |                                       |
| エプレレノン <sup>10)</sup><br>セララ<br>[2.1参照]                                                          | エプレレノンの血中濃度を上昇させるおそれがある。                                                                                  |                                       |
| プロナンセリン<br>ロナセン<br>[2.1参照]                                                                       | プ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 <sup>11)</sup><br>レバチオ<br>[2.1参照]                                                        | 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 <sub>max</sub> 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る）。 |                                       |



| 薬剤名等                                                                     | 臨床症状・措置方法                                                                                                                     | 機序・危険因子                               |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| タダラフィル<br>アドシルカ<br>[2.1参照]                                               | 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 <sub>max</sub> がそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある）。                         | 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。 |
| スボレキサント<br>ベルソムラ<br>[2.1参照]                                              | スボレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある。                                                                                                    |                                       |
| イブルチニブ<br>イムブルピカ<br>[2.1参照]                                              | イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。                                                                                              |                                       |
| チカグレロル<br>プリリント<br>[2.1参照]                                               | チカグレロルの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある。                                                                                            |                                       |
| ロミタピド<br>ジャクスタピッド<br>[2.1参照]                                             | ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。                                                                                                     |                                       |
| イバブラジン<br>コララン<br>[2.1参照]                                                | イバブラジンの血中濃度が上昇し、過度の徐脈があらわれることがある。                                                                                             | 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。 |
| ベネトクラクス<br>（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）<br>ベネクレクタ<br>[2.1参照] | ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強する可能性がある。                                                                                       |                                       |
| ルラシドン塩酸塩<br>ラツェダ<br>[2.1参照]                                              | ルラシドン塩酸塩の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。                                                                                              |                                       |
| アナモレリン塩酸塩<br>エドルミズ<br>[2.1参照]                                            | アナモレリン塩酸塩の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。                                                                                         |                                       |
| フィネレノン<br>ケレンディア<br>[2.1参照]                                              | フィネレノンの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。                                                                                                    |                                       |
| * * イサブコナゾニウム硫酸塩<br>クレセンバ<br>[2.1参照]                                     | 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。 |
| アリスキレン <sup>12)</sup><br>ラジレス<br>[2.1参照]                                 | 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 <sub>max</sub> 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。                                         |                                       |
| ダビガトラン<br>ブラザキサ<br>[2.1参照]                                               | ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大することがある。                                                                                             |                                       |
| リバーロキサバン<br>イグザレルト<br>[2.1参照]                                            | リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增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 <sub>max</sub> がそれぞれ158%及び72%増加したとの報告がある）。         |                                       |
| リオシグアト<br>アデムパス<br>[2.1参照]                                               | 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 <sub>max</sub> がそれぞれ150%及び46%増加し、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）。 |                                       |

## 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                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| アトルバスタチン <sup>13)</sup>                                                                                                                                                                                                                                          | アトルバスタチンの血中濃度を上昇させることがあり、横紋筋融解症があらわれやすくなる。必要に応じてアトルバスタチンの投与量を減量するなど用量に注意すること。                           | 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<br>ビンクリスチン <sup>14)</sup><br>ビンブラスチン等                                                                                                                                                                                                           | これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあり、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。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。                |                                                                                                                                                                                                                                      |
| メチルプレドニゾロン <sup>15)</sup><br>デキサメタゾン <sup>16)</sup><br>プレドニド <sup>17)</sup>                                                                                                                                                                                      | これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあり、これらの薬剤の副作用が増強されることがある。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。                          |                                                                                                                                                                                                                                      |
| コルヒチン<br>[2.2、9.2.1、9.3.2参照]                                                                                                                                                                                                                                     | コルヒチンの血中濃度を上昇させることがあり、コルヒチンの作用が増強されることがある。必要に応じてコルヒチンの投与量を減量するなど用量に注意すること。                              |                                                                                                                                                                                                                                      |
| 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。必要に応じてジソピラミドの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| ベンゾジアゼピン系薬剤<br>ミダゾラム <sup>18)</sup><br>プロチゾラム<br>アルプラゾラム <sup>19)</sup>                                                                                                                                                                                          | これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・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<sub>max</sub>、AUC、t<sub>1/2</sub>がそれぞれ19.4%、48.0%、18.6%増加したとの報告がある。</li> <li>・本剤とペロスピロンの併用により、ペロスピロンのC<sub>max</sub>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。</li> </ul> |
| 抗精神病薬<br>ハロペリドール<br>アリピプラゾール <sup>20)</sup><br>ペロスピロン <sup>21)</sup><br>クエチアピン                                                                                                                                                                                   |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                      |
| 免疫抑制剤<br>シクロスポリン<br>タクロリムス<br>水和物 <sup>22)</sup>                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                      |
| 抗悪性腫瘍剤<br>ドセタキセル<br>水和物 <sup>23)</sup><br>エベロリムス<br>テムシロリムス<br>ゲフィチニブ<br>ダサチニブ<br>エルロチニブ<br>ラパチニブ<br>ボルテゾミブ<br>イマチニブ<br>スニチニブ<br>ボスチニブ<br>カバジタキセル<br>セリチニブ<br>クリゾチニブ<br>シロリムス（錠）<br>パノピノスタット<br>ボナチニブ<br>ルキソリチニブ<br>アパルタミド<br>トレチノイン（カプセル）<br>ベミガチニブ<br>エヌトレクチニブ |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | ・クリゾチニブ反復投与時に本剤を併用投与したとき、クリゾチニブの定常状態におけるAUC <sub>tau</sub> 及びC <sub>max</sub> は単独投与と比べそれぞれ57%及び33%増加した。 |                                                                                                                                                                                                                                      |

\*  
\*

| 薬剤名等                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 臨床症状・措置方法                                                                                                                                        | 機序・危険因子                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| オピオイド系鎮痛剤<br>フェンタニル<br>オキシコドン <sup>24)</sup><br>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）。                                    | 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。 |
| ブプレノルフィン<br>セレギリン <sup>25)</sup><br>ガラントミン<br>モザバプタン<br>トルバプタン<br>エレトリプタン<br>サルメテロール<br>シクレソニド<br>フルチカゾン<br>アプレピタント<br>イミダフェナシン <sup>26)</sup><br>ソリフェナシン<br>トルテロジン<br>シロスタゾール<br>シナカルセット<br>エバスチン<br>ダルナビル<br>マラピロク<br>オキシブチニン<br>ドンベリドン<br>シロドシン<br>キニーネ<br>ゾピクロン<br>グアンファシン<br>ジェノゲスト | ・トルバプタンとの併用が避けられない場合は、トルバプタンの減量あるいは、低用量から開始するなど用量に注意すること。<br><br>・本剤とイミダフェナシンの併用により、イミダフェナシンのC <sub>max</sub> 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。 |                                       |
| シルデナフィ<br>ルバイアグラ                                                                                                                                                                                                                                                                         | シルデナフィとエリスロマイシンの併用によりシルデナフィのC <sub>max</sub> 、AUCの増加が認められたとの報告がある。必要に応じてシルデナフィの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                              |                                       |
| タダラフィ<br>ルシアリス<br>ザルティア                                                                                                                                                                                                                                                                  | タダラフィの血中濃度を上昇させるおそれがある（タダラフィとケトコナゾールの併用により、タダラフィのAUC及びC <sub>max</sub> がそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある）。必要に応じてタダラフィの投与量を減量するなど用量に注意すること。               |                                       |
| ワルファリン <sup>27)</sup><br>[8.4参照]                                                                                                                                                                                                                                                         | ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある。必要に応じてワルファリンの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                                                              |                                       |
| アキシチニブ                                                                                                                                                                                                                                                                                   | アキシチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。やむを得ず併用する際にはアキシチニブの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。                                             |                                       |
| フェソテロジン                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 活性代謝物5-HMTの血漿中濃度の上昇に伴い効果や副作用の増強が予想される。必要に応じてフェソテロジンの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                                                         |                                       |
| ボセンタン                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現しやすくなるおそれがある。必要に応じてボセンタンの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                                                         |                                       |

| 薬剤名等                                                                                                    | 臨床症状・措置方法                                                                                                | 機序・危険因子                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| アルテメテル・ルメファントリン                                                                                         | アルテメテル及びルメファントリンの血中濃度が上昇し、QT延長が起こるおそれがある。必要に応じてアルテメテル・ルメファントリンの投与量を減量するなど用量に注意すること。                      | 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。                        |
| デソゲストレル・エチニルエストラジオール                                                                                    | これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。必要に応じてデソゲストレル・エチニルエストラジオールの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                   |                                                              |
| 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）                                                | ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性があるため、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すること。                                       |                                                              |
| ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤<br>ニフェジピン <sup>28)</sup><br>ニルバジピン<br>フェロジピン <sup>29)</sup><br>等<br>ペラバミル <sup>30)</sup> | 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。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。                               | 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。必要に応じてイリノテカンの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                            | 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。               |
| * バルベナジン                                                                                                | バルベナジン及び活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。バルベナジンの作用が増強することで副作用があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。本剤を併用する場合にはバルベナジンの増量はしないこと。 | 本剤のCYP3A阻害作用により、バルベナジン及び活性代謝物の代謝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。必要に応じてニロチニブの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                          | 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。             |
| アビキサバン                                                                                                  | アビキサバンの血中濃度を上昇させることがある。必要に応じてアビキサバンの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                                 | 本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、アビキサバンの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。            |
| エドキサバン                                                                                                  | エドキサバンの血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがある。必要に応じてエドキサバンの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                    | 本剤のP糖蛋白阻害作用により、エドキサバンのバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる。               |
| ジゴキシシン <sup>31)</sup><br>ブスルファン <sup>32)</sup>                                                          | 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。必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。    | 機序不明                                                         |
| ロベラミド                                                                                                   | ロベラミドの血中濃度が上昇することがある。必要に応じてロベラミドの投与量を減量するなど用量に注意すること。                                                    | 本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、ロベラミドの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。             |

| 薬剤名等                                                                                                  | 臨床症状・措置方法                                                                                                                                       | 機序・危険因子                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| クラリスロマイシン <sup>33)</sup><br>リトナビル<br>ホスアンプルナビル/リトナビル<br>エリスロマイシン<br>シプロフロキサシン <sup>34)</sup>          | 本剤の血中濃度が上昇することがある。<br>本剤とシプロフロキサシンの併用により、イトラコナゾールのC <sub>max</sub> 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。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。            | 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。                                    |
| 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)。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。                   | 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。                           |
| エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩<br>エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロピルシルフル酸塩          | 本剤、エルビテグラビル及びコピシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。                                                                      | 本剤及びコピシスタットのCYP3A等阻害作用により、相互に代謝が阻害される。                                   |
| ダルナビル エタノール付加物・コピシスタット                                                                                | 本剤、ダルナビル又はコピシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。必要に応じて本剤又はダルナビル エタノール付加物・コピシスタットの投与量を調節するなど用量に注意すること。                                                         | 本剤とダルナビル及びコピシスタットのCYP3A阻害作用により、相互に代謝が阻害される。                              |
| ダルナビル エタノール付加物・コピシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩                                                    | 本剤、ダルナビル、コピシスタット又はテノホビル アラフェナミドの血中濃度が上昇する可能性がある。必要に応じて本剤又はダルナビル エタノール付加物・コピシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩の投与量を調節するなど用量に注意すること。               | 本剤とダルナビル、コピシスタット及びテノホビル アラフェナミドのCYP3A及びP糖蛋白阻害作用により、相互に代謝が阻害される。          |
| カルバマゼピン <sup>35)、36)</sup><br>エトラピリン<br>リファブチン<br>[7.4参照]                                             | 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。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。                                                               | 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。 |
| リファンピシン<br>フェニトイン<br>イソニアジド <sup>37)</sup><br>フェノバルビタール<br>エファピレンツ<br>ネビラピン <sup>38)</sup><br>[7.4参照] | 本剤の血中濃度が低下することがある。<br>本剤とネビラピンの併用により、本剤のC <sub>max</sub> 、AUC及びt <sub>1/2</sub> がそれぞれ38%、61%及び31%減少したとの報告がある。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。 | 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。                                        |
| メロキシカム <sup>39)</sup>                                                                                 | 本剤とメロキシカムの併用により、メロキシカムのC <sub>max</sub> 及びAUCがそれぞれ64%及び37%減少したとの報告がある。必要に応じてメロキシカムの投与量を調節するなど用量に注意すること。                                         | 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。                                           |

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

**11.1.1 ショック**（頻度不明）、**アナフィラキシー**（頻度不明）  
チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、胸痛、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。

**11.1.2 うっ血性心不全**（1.7%）、**肺水腫**（頻度不明）  
下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注意すること。[9.1.2参照]

**11.1.3 肝障害**（10.0%）、**胆汁うっ滞**（0.6%）、**黄疸**（頻度不明）  
食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意すること。[8.3、9.3.3参照]

**11.1.4 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）、**急性汎発性発疹性膿疱症**（頻度不明）、**剥脱性皮膚炎**（頻度不明）、**多形紅斑**（頻度不明）

**11.1.5 間質性肺炎**（頻度不明）  
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、適切な処置を行うこと。

**11.1.6 低カリウム血症**（12.2%）  
[8.9参照]  
\*\***11.1.7 偽アルドステロン症**（頻度不明）  
低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等があらわれることがある。[8.9参照]

**11.2 その他の副作用**

|       | 5%以上                                                                                         | 5%未満                                                    | 頻度不明                                                |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 感染症   |                                                                                              |                                                         | 鼻炎                                                  |
| 過敏症   |                                                                                              |                                                         | 血管浮腫                                                |
| 代謝・栄養 |                                                                                              | 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、高血圧、狭心症発作、徐脈                             | 動悸、心室性期外収縮、房室ブロック、血管障害、頻脈、低血圧                       |
| 消化器   | 下痢・軟便（26.1%）、悪心                                                                              | 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、歯周炎      | 舌炎、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、 $\gamma$ -GTP増加、ALT増加、AST増加、ALP増加、LDH増加 | LAP増加                                               |
| 呼吸器   |                                                                                              | 咳嗽、発声障害、咽喉頭疼痛                                           | 呼吸困難                                                |
| 皮膚    |                                                                                              | 発疹、そう痒症、蕁麻疹                                             | 紅斑、脱毛、湿疹、光線過敏性反応、白血球破碎性血管炎、紅斑性発疹、皮膚乾燥、皮膚腫脹、多汗症、皮膚障害 |
| 精神神経系 |                                                                                              | めまい、感覚鈍麻、頭痛、不眠                                          | 味覚異常、傾眠、振戦、倦怠感、末梢神経障害、錯感覚、肩こり、眠気、不安、失神、うつ病、錯乱状態     |
| 腎臓    | 腎機能検査値異常（尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン増加、 $\beta$ -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿中 $\alpha_1$ ミクログロブリン増加、尿検査異常） | 腎障害、腎尿管障害、蛋白尿、尿量減少、血尿                                   | 頻尿、尿失禁、BUN上昇、尿検査異常、尿管柱                              |
| 生殖器   |                                                                                              |                                                         | 月経異常、勃起不全                                           |
| 血液    |                                                                                              | 白血球減少、血小板減少、貧血、好酸球増多、白血球増多                              | 好中球減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、顆粒球減少               |



|      | 5%以上 | 5%未満                                    | 頻度不明                                                    |
|------|------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| その他  |      | 末梢性浮腫、浮腫、潮紅、ほてり、高血糖、視覚障害（霧視、複視を含む）、体重増加 | 発熱、異常感、無力症、顔面浮腫、血清病、筋痛、関節痛、耳鳴、難聴、胸痛、悪寒、筋硬直、腫脹、自傷、脱水、多汗症 |
| 臨床検査 |      | 血中コレステロール減少、CRP増加、CK増加、血中ナトリウム減少、血中リン増加 | 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         |

発現頻度は、深在性真菌症及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者<sup>注1)</sup>を対象とし、イトラコナゾール注射剤最長3日間から最長2週間投与後、本剤最大200mgを1日2回最長12週間投与した臨床試験（JK1211-JPN-07）の安全性解析対象集団を含む  
注）真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外

13. 過量投与

本剤は血液透析によって除去できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 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。
- 15.1.2 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250ng/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250ng/mLに達した<sup>40)</sup>。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500ng/mLを推奨する文献報告もある<sup>41)</sup>。[7.4参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 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。<sup>42)</sup>
- 15.2.2 ラット及びイヌの3ヵ月静脈内投与試験において、添加剤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。[8.7参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性を対象に、本剤をイトラコナゾールとして100及び200mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び主活性代謝物ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>43)</sup>。

健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

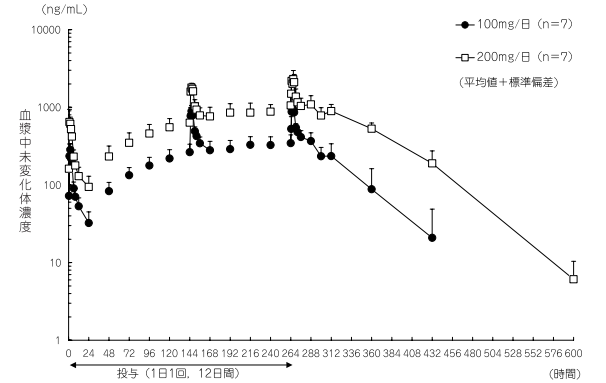
| 用量             | 対象     | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | AUC<br>(ng・hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|----------------|--------|-----------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| 100mg<br>(n=6) | 未変化体   | 309.9± 43.8                 | 1.8±0.4                  | 2,842.7± 703.3    | 24.1±9.6                 |
|                | 主活性代謝物 | 539.5± 67.5                 | 2.5±0.8                  | 7,055.1±1,718.2   | 7.7±1.8                  |
| 200mg<br>(n=6) | 未変化体   | 688.3±163.8                 | 2.2±0.4                  | 7,914.3±1,874.7   | 26.3±5.2                 |
|                | 主活性代謝物 | 1,002.3±203.1               | 3.0±1.1                  | 19,073.7±3,732.6  | 8.3±1.4                  |

16.1.2 反復投与

- (1) 健康成人男性を対象に、本剤をイトラコナゾールとして100mg及び200mgを空腹時に1日1回、12日間反復経口投与したとき、各投与群における未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールはいずれも投与期間中に定常状態に達した。また、最終投与後の未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールのC<sub>max</sub>は、ほぼ投与量に比例して増加したが、最終投与後の未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールのt<sub>1/2</sub>は単回投与時よりも延長した。また、AUC（0→24）は用量比を上回る増加（2.5倍及び2.3倍）を示し、肝代謝の飽和に起因すると考えられる非線形性が認められた。<sup>44)</sup>

健康成人男性に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

| 用量             | 対象     | 投与日 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | AUC (0→24)<br>(ng・hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|----------------|--------|-----|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 100mg<br>(n=7) | 未変化体   | 1日目 | 296.5± 67.8                 | 1.7±0.5                  | 2,004.9± 456.0           | —                        |
|                |        | 最終日 | 1,028.0± 98.8               | 1.9±0.7                  | 12,248.3± 2,076.0        | 28.1±10.4                |
|                | 主活性代謝物 | 1日目 | 511.5± 45.5                 | 2.1±0.4                  | 6,267.0± 1,162.7         | —                        |
|                |        | 最終日 | 1,298.1±186.1               | 3.6±0.5                  | 25,998.9± 4,665.1        | 19.0± 8.2                |
| 200mg<br>(n=7) | 未変化体   | 1日目 | 738.0±174.4                 | 1.7±0.8                  | 4,932.0± 1,069.3         | —                        |
|                |        | 最終日 | 2,503.7±537.1               | 2.1±1.1                  | 31,169.1± 7,527.8        | 39.0± 5.6                |
|                | 主活性代謝物 | 1日目 | 914.8±102.0                 | 2.6±1.0                  | 13,359.0± 2,358.0        | —                        |
|                |        | 最終日 | 2,851.7±692.6               | 3.0±1.0                  | 59,652.5±14,939.6        | 37.6±12.1                |



健康成人男性に本剤を反復経口投与したときの血漿中濃度推移

- (2) 日本人患者（深在性真菌症患者及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者<sup>注1)</sup>）を対象に本剤をイトラコナゾールとして200mg 1日1回投与したとき、血漿中未変化体のトラフ濃度（推定値の平均値）は日本人患者に本剤をイトラコナゾールとして2.5mg/kg 1日2回投与<sup>注2)</sup>したときと比べ低値を示したが、その分布範囲に大きな差はなく、外国人の重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者を対象に本剤をイトラコナゾールとして2.5mg/kg 1日2回投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度（実測値）と同程度又は高値を示すと考えられた<sup>45)</sup>。

日本人患者（推定値）及び外国人患者（実測値）に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度（平均値±標準偏差〔範囲〕）

| 週 | 日本人 |                            |     |                            | 外国人 |                            |
|---|-----|----------------------------|-----|----------------------------|-----|----------------------------|
|   | n   | 200mg<br>1日1回              | n   | 2.5mg/kg<br>1日2回           | n   | 2.5mg/kg<br>1日2回           |
| 1 | 51  | 492± 290<br>[93.2-1,520]   | 51  | 787± 362<br>[224-1,666]    | 122 | 512± 367<br>[NQ-2,359]     |
| 2 | 51  | 852± 616<br>[104-3,130]    | 51  | 1,451± 789<br>[284-3,296]  | 88  | 764± 482<br>[NQ-2,236]     |
| 3 | 51  | 1,129± 932<br>[104-4,674]  | 51  | 2,018±1,220<br>[299-4,938] | 55  | 1,028± 658<br>[59-3,069]   |
| 4 | 51  | 1,366±1,243<br>[104-6,183] | 51  | 2,534±1,653<br>[304-6,554] | 30  | 1,253± 918<br>[NQ-3,460]   |
| 5 | 102 | 1,676±1,701<br>[105-9,146] | 102 | 3,250±2,315<br>[305-9,743] | 25  | 2,052±1,180<br>[193-5,165] |

NQ:定量下限未満

- 注1) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症は国内承認外  
注2) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）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20mL、1日量の最大は40mLとする。」である。

16.2 吸収

16.2.1 製剤間のバイオアベイラビリティ

健康成人男性を対象に、本剤（空腹時）又はカプセル剤（食直後）をイトラコナゾールとして100及び200mgを単回経口投与した試験の成績を比較した結果、本剤のバイオアベイラビリティはカプセル剤と比べ高値を示した<sup>46)</sup>。[7.5、8.5、10.参照]



健康成人男性に本剤（空腹時）及びカプセル剤（食直後）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

| パラメータ                       | 対象     | 100mg           |                | 200mg            |                |
|-----------------------------|--------|-----------------|----------------|------------------|----------------|
|                             |        | 本剤<br>(n=6)     | カプセル剤<br>(n=5) | 本剤<br>(n=6)      | カプセル剤<br>(n=5) |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | 未変化体   | 309.9±43.8      | 132.2±80.7     | 688.3±163.8      | 215.6±58.1     |
|                             | 主活性代謝物 | 539.5±67.5      | 267.4±71.4     | 1,002.3±203.1    | 678.6±62.4     |
| T <sub>max</sub><br>(hr)    | 未変化体   | 1.8±0.4         | 4.8±1.8        | 2.2±0.4          | 4.4±0.9        |
|                             | 主活性代謝物 | 2.5±0.8         | 6.0±1.4        | 3.0±1.1          | 5.2±1.8        |
| AUC<br>(ng・hr/mL)           | 未変化体   | 2,842.7±703.3   | 2,221±1,141    | 7,914.3±1,874.7  | 4,142±1,272    |
|                             | 主活性代謝物 | 7,055.1±1,718.2 | 6,772±3,221    | 19,073.7±3,732.6 | 15,028±2,524   |
| t <sub>1/2</sub><br>(hr)    | 未変化体   | 24.1±9.6        | 24.9±7.7       | 26.3±5.2         | 27.9±9.9       |
|                             | 主活性代謝物 | 7.7±1.8         | 17.4±11.2      | 8.3±1.4          | 9.5±2.1        |

16.2.2 食事の影響

本剤を空腹時に単回経口投与したとき、食直後投与よりも未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールのT<sub>max</sub>の短縮（約0.5倍）、C<sub>max</sub>の上昇（1.7倍及び1.6倍）及びAUCの増加（1.1倍及び1.2倍）が認められた<sup>43)</sup>。

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

外国人（患者・健康成人）のデータでは、イトラコナゾール100mg経口投与後の肺、腎、肝、皮膚等の組織内未変化体濃度は血漿中濃度よりも高かった<sup>47)</sup>。

16.3.2 乳汁移行性

外国人（健康女性）のデータでは、授乳婦にイトラコナゾール1回200mgを1日2回経口投与したとき、乳汁中に未変化体が検出された<sup>3)</sup>。

16.3.3 血漿蛋白結合率

99.8% (*in vitro*、平衡透析法、0.5μg/mL)<sup>48)</sup>

16.4 代謝

ヒトにイトラコナゾールを経口投与したとき、肝臓で主に代謝され、主な代謝物はヒドロキシイトラコナゾールである。初回通過効果の有無及びその割合：あり（割合は不明）代謝物の活性の有無：ヒドロキシイトラコナゾール（主活性代謝物）は、未変化体と比較してほぼ同等の抗真菌活性を示す<sup>49)</sup>。

代謝酵素（チトクロームP450）の分子種：CYP3A4

16.5 排泄

健康成人男性に、本剤を単回及び反復経口投与したとき、未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの尿中排泄率はそれぞれ投与量の1%未満であった<sup>43)、44)</sup>。

16.8 その他

16.8.1 ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン

添加剤であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは、血漿中には検出されず、ほとんど未変化体として吸収されない<sup>43)</sup>。また、未変化体の尿中排泄率は投与量の1%未満であり、投与量の約50%は未変化体のまま糞中に排泄され、残りは消化管内で腸内細菌叢により分解された後に糞中排泄あるいは吸収される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈真菌感染症（口腔咽頭カンジダ症）〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（JK1211-JPN-06）

口腔咽頭カンジダ症を対象とし、本剤200mg/日を1～2週間投与したときの有効率は91.9%（68/74例）であった<sup>50)</sup>。

副作用は、104例中39例（37.5%）に認められた。その主なものは軟便14例（13.4%）、下痢7例（6.7%）、悪心5例（4.8%）であった。<sup>50)</sup>

〈真菌感染症（食道カンジダ症）〉

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（ITR-USA-12）

食道カンジダ症を対象とし、本剤を初回200mg/日投与後、100mg/日を3～8週間投与したときの有効率は94.3%（50/53例）であった<sup>51)</sup>。

有害事象は、62例中30例（48.8%）に認められた。主なものは発熱9例（14.5%）、悪心8例（12.9%）、下痢6例（9.7%）、呼吸困難5例（8.1%）であった。

〈真菌感染症〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（JK1211-JPN-07）

深在性真菌症を対象とし、本剤最大200mgを1日2回最長12週間投与したときの有効率は76.9%（10/13例）であった<sup>52)</sup>。

副作用（臨床検査値異常を含む）は、16例中16例（100.0%）に認められた。その主なものは下痢8例（50.0%）、尿中β<sub>2</sub>ミクログロブリン増加6例（37.5%）、肝障害5例（31.3%）、腎障害4例（25.0%）であった。

〈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〉

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（ITR-ITA-18）

好中球減少を伴う血液悪性疾患患者を対象とし、本剤2.5mg/kgを1日2回最長8週間投与\*したときの予防効果をプラセボと比較したときの真菌感染症発症率は以下のとおりであった<sup>53)</sup>。

真菌感染症発症率

| 真菌感染症の発症                 | イトラコナゾール群<br>(n=201) | プラセボ群<br>(n=204) | p値 <sup>注)</sup> |
|--------------------------|----------------------|------------------|------------------|
| 深在性真菌症（確定診断例+疑診例）+表在性真菌症 | 48 (23.9%)           | 68 (33.3%)       | 0.035            |
| 深在性真菌症：確定診断例             | 5 (2.5%)             | 9 (4.4%)         | 0.291            |
| 深在性真菌症：疑診例               | 43 (21.4%)           | 59 (28.9%)       | 0.081            |
| 表在性真菌症                   | 0 (0%)               | 0 (0%)           | —                |

深在性真菌症と表在性真菌症を発症した場合、深在性真菌症に集計した。

注) Cochran-Mantel-Haenszel検定

副作用は、201例中56例（27.8%）に認められた。主なものは下痢35例（17.4%）、嘔吐26例（12.9%）、悪心22例（10.9%）であった。

17.1.5 海外第Ⅲ試験（ITR-INT-54）

好中球減少を伴う血液悪性疾患患者を対象とし、本剤2.5mg/kgを1日2回最長8週間投与\*したときの予防効果をアムホテリシンBカプセルと比較したときの真菌感染症発症率は以下のとおりであった<sup>40)</sup>。

真菌感染症発症率

| 真菌感染症の発症                                 | イトラコナゾール群<br>(n=281) | アムホテリシンB群<br>(n=276) | p値 <sup>注1)</sup> |
|------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| 侵襲性アスペルギルス症                              | 5 (1.8%)             | 9 (3.3%)             | 0.264             |
| 深在性真菌症（確定診断例 <sup>注2)</sup> +疑診例）+表在性真菌症 | 93 (33.1%)           | 106 (38.4%)          | 0.191             |
| 深在性真菌症：確定診断例 <sup>注2)</sup>              | 8 (2.8%)             | 13 (4.7%)            | 0.248             |
| 深在性真菌症：疑診例                               | 83 (29.5%)           | 80 (29.0%)           | 0.886             |
| 表在性真菌症                                   | 2 (0.7%)             | 13 (4.7%)            | 0.004             |

深在性真菌症と表在性真菌症を発症した場合、深在性真菌症に集計した。

注1)  $\chi^2$ 検定

注2) 侵襲性アスペルギルス症を含む。

※本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）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20mL、1日量の最大は40mLとする。」である。

副作用は、281例中146例（52.0%）に認められた。主なものは下痢54例（19.2%）、悪心47例（16.7%）、嘔吐37例（13.2%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

真菌のチトクロームP450に特異的に作用して、真菌の細胞膜の主要構成脂質であるエルゴステロールの生合成を阻害する。イトラコナゾールは哺乳類由来のチトクロームP450には影響が少なかった<sup>54)</sup>。

18.2 抗真菌作用

18.2.1 カンジダ属に対して*in vitro*で強い抗真菌活性を示した<sup>55)～58)</sup>。

18.2.2 持続的抗真菌活性（post-antifungal effect）を検討するために*Candida albicans*に薬剤を一定時間曝露し洗浄除去処理したところ、イトラコナゾールは薬剤除去後も作用が持続することが示された（*in vitro*）<sup>59)</sup>。

18.2.3 実験的な免疫不全マウスにおける口腔カンジダ症並びにマウス、モルモットの実験的な免疫不全動物における消化管カンジダ症に対して高い有効性を示した<sup>58)、60)～62)</sup>。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イトラコナゾール（Itraconazole）

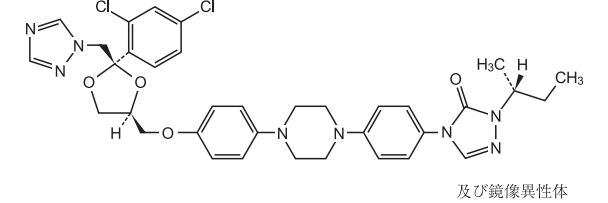
化学名：4-（4- $\{4-[(2RS,4SR)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy\}phenyl\}piperazin-1-yl\}phenyl\}-2-[(1RS)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one$  4-（4- $\{4-[(2SR,4RS)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy\}phenyl\}piperazin-1-yl\}phenyl\}-2-[(1RS)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one$

分子式：C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

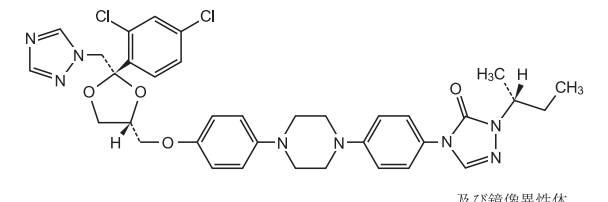
分子量：705.63

性状：白色の粉末である。

化学構造式：



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体

溶解性：N, N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水及び2-プロパノールにほとんど溶けない。

## 20. 取扱い上の注意

小児の手の届かない所に保管すること。

## 22. 包装

140mL [1瓶]

## \*23. 主要文献

- 社内資料：イトラコナゾールの催奇形性試験（ラット）（2006年7月26日承認、CTD 2.6.6.6）
- 社内資料：イトラコナゾールの催奇形性試験（マウス）
- 社内資料：イトラコナゾールのヒト乳汁中への排泄（2006年7月26日承認、CTD 2.6.4.6）
- Cruccu V, et al. : Clin Ter. 1995; 146: 383-389
- Kaukonen KM, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1997; 62: 510-517
- Gopaul VS, et al. : Drug Metab Rev. 2004; 36 (Suppl. 1) : 208
- Varhe A, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1994; 56: 601-607
- Horn M : Arch Dermatol. 1996; 132:1254
- Heinig R, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1999; 55: 57-60
- Cook CS, et al. : Xenobiotica. 2004; 34: 215-228
- Muirhead GJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2000; 50: 99-107
- Tapaninen T, et al. : J Clin Pharmacol. 2011; 51: 359-367
- Kantola T, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1998; 64: 58-65
- Boehme A, et al. : Onkologie. 1994; 17 (Suppl. 2) : 13
- Linthoudt H, et al. : J Heart Lung Transplant. 1996; 15: 1165
- Varis T, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2000; 68: 487-494
- Raaska K, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002; 72: 362-369
- Olkkola K, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1994; 55: 481-485
- Yasui N, et al. : Psychopharmacology. 1998; 139: 269-273
- Kubo M, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2005; 20: 55-64
- Masui T, et al. : Ther Drug Monit. 2006; 28: 73-75
- Furlan V, et al. : Pharm Hosp Fr. 1997; 4-16
- Royer I, et al. : Cancer Res. 1996; 56: 58-65
- Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2010; 66: 387-397
- Wacher VJ, et al. : 7th North American ISSX Meeting. 1996; 10: 351
- Ohno T, et al. : J Clin Pharmacol. 2008; 48: 330-334
- Yeh J, et al. : Br Med J. 1990; 301: 669
- Tailor S, et al. : Arch Dermatol. 1996; 132: 350-352
- Neuvonen P, et al. : J Am Acad Dermatol. 1995; 33: 134-135
- Kroemer HK, et al. : Arch Pharmacol. 1993; 348: 332-337
- Sachs M, et al. : Clin Infect Dis. 1993; 16: 400-403
- Buggia I, et al. : Anticancer Res. 1996; 16: 2083-2088
- Hardin TC, et al. : Pharmacother. 1997; 17: 195
- Sriwiriyan S, et al. : Biopharm Drug Dispos. 2011; 32: 168-174
- Bonay M, et al. : Drug Safety. 1993; 9: 309-311
- Spina E, et al. : Ther Drug Monit. 1997; 19: 535-538
- Pilheu JA, et al. : Medicina. 1989; 49: 43-47
- Jaruratanasirikul S, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63: 451-456
- Hynninen VV, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 587-592
- Harousseau JL, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44: 1887-1893
- Glasmacher A, et al. : Mycoses. 1999; 42: 591-600
- 社内資料：ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンのがん原性試験（2006年7月26日承認、CTD 2.6.6.8）
- 丁 宗鉄, 他. : 日本化学療法学会雑誌. 2006; 54 (Suppl. 1) : 6-17
- 社内資料：イトラコナゾール内用液の国内第Ⅰ相試験（2006年7月26日承認、CTD 2.7.2.2）
- 社内資料：イトラコナゾール内用液単独投与における薬物動態の検討（2011年9月26日承認、CTD 2.7.2.3.2）
- 小口勝司, 他. : 基礎と臨床. 1991; 25: 397-407
- Heykants J, et al. : Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents. 1987; 223-249
- 社内資料：イトラコナゾールの蛋白結合率の検討（2006年7月26日承認、CTD 2.6.4.4）
- 三上 襄, 他. : Chemotherapy. 1994; 42: 290-296
- 山口英世, 他. : 日本化学療法学会雑誌. 2006; 54 (Suppl. 1) : 18-31
- Wilcox CM, et al. : J Infect Dis. 1997; 176: 227-232
- 社内資料：イトラコナゾール内用液の国内第Ⅲ相試験（2011年9月26日承認、CTD2.7.6.1）
- Menichetti F, et al. : Clin Infect Dis. 1999; 28: 250-255
- Vanden Bossche H, et al. : Mycoses. 1989; 32 (Suppl. 1) : 35-52
- 平谷民雄, 他. : Jpn J Antibiotics. 1991; 44: 581-587
- 内田勝久, 他. : Jpn J Antibiotics. 1991; 44: 562-570
- Van Cutsem J : Mycoses. 1989; 32 (Suppl. 1) : 7-13
- Van Cutsem J, et al. : Rev Infect Dis. 1987; 9 (Suppl. 1) : 15-32

- Uchida K, et al. : Microbiol Immunol. 2006; 50: 679-685
- Ishibashi H, et al. : J Antimicrob Chemother. 2007; 59: 317-320
- Van Cutsem J : Mycoses. 1989; 32 (Suppl. 1) : 14-34
- 内田勝久, 他. : Jpn J Antibiotics. 1991; 44: 588-599

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2  
フリーダイヤル 0120-183-275  
<https://www.janssenpro.jp>

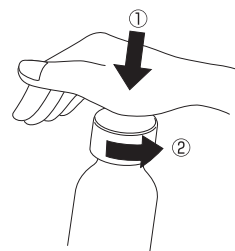
## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

### 使用方法

キャップ(蓋)を押しながら、左に回して、キャップを外します。  
(注：キャップを回す際に「カチッカチツ」と音がする場合、キャップは外れていません。)



製造販売元  
ヤンセンファーマ株式会社  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>深在性真菌症治療剤  
日本薬局方 ポリコナゾール錠バイフェンド<sup>®</sup>錠50mg  
バイフェンド<sup>®</sup>錠200mg  
VFEND<sup>®</sup> Tablets

|      |               |               |
|------|---------------|---------------|
|      | 50mg          | 200mg         |
| 承認番号 | 21700AMY00171 | 21700AMY00172 |
| 販売開始 | 2005年6月       |               |

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

## 1. 警告

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

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

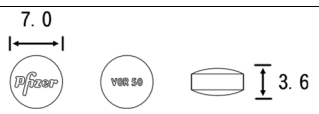
- \* 2.1 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、ロピナビル・リトナビル、ニルマトレルビル・リトナビル、カルバマゼピン、バルビタール、フェノバルビタール、ピモジド、キニジン、イブプラジン、麦角アルカロイド（エルゴタミン・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン）、トリアゾラム、チカグレロル、アスナプレビル、ロミタピド、プロナンセリン、スボレキサント、リバーロキサパン、リオシグアト、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン、ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性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

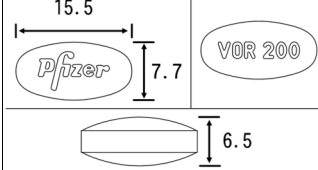
## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

| 販売名  | バイフェンド錠50mg                                                              | バイフェンド錠200mg                                                             |
|------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 有効成分 | 1錠中<br>日局 ポリコナゾール 50.000mg                                               | 1錠中<br>日局 ポリコナゾール 200.000mg                                              |
| 添加剤  | 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、ボビドン、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、ボビドン、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 |

## 3.2 製剤の性状

| 販売名         | 外形（mm）                                                                              | 識別コード           | 色調等            |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|
| バイフェンド錠50mg |  | Pfizer<br>VOR50 | 白色<br>フィルムコート錠 |

| 販売名          | 外形（mm）                                                                             | 識別コード            | 色調等            |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|
| バイフェンド錠200mg |  | Pfizer<br>VOR200 | 白色<br>フィルムコート錠 |

## 4. 効能又は効果

○下記の重症又は難治性真菌感染症

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

○造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈カンジダ感染の治療〉

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

〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

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

## 6. 用法及び用量

|                               |                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 成人（体重40kg以上）                  | 通常、ポリコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は1回150mg又は1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回400mg 1日2回、2日目以降投与量の上限は1回300mg 1日2回までとする。                        |
| 成人（体重40kg未満）                  | 通常、ポ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） | ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポ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）            | ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1回300mg 1日2回まで増量できる。                                                                          |

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 注射剤からポ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、注射剤からポ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、ポリコナゾール注射剤では食道カンジダ症の適応はないため、小児の食道カンジダ症に対する本剤の使用は推奨されない。[16.1.2参照]
- 7.3 腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。
- 7.4 軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、2日目以降は通常の2日目以降投与量の半量とすること。[9.3.2、15.1.1、16.6.1参照]

#### 〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

- 7.5 好中球数が $500/\text{mm}^3$ 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日を越えた投与の有効性及び安全性は検討されていない。

### 8. 重要な基本的注意

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

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

- 9.1.2 不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者  
投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。[8.3、11.1.4参照]

#### 9.3 肝機能障害患者

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

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

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

[7.4、16.6.1参照]

#### 9.5 妊婦

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

#### 9.6 授乳婦

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

#### 9.7 小児等

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

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

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

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

#### 9.8 高齢者

用量に留意するなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

### 10. 相互作用

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

#### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等                                                                                 | 臨床症状・措置方法                                                                                                                                         | 機序・危険因子                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| リファンピシン<br>（リマクタン、アプテシン、リファジン）<br>[2.1参照]                                            | リファンピシンとの併用により、本剤の $C_{\text{max}}$ は93%、AUCは96%減少した <sup>3)</sup> 。                                                                              | 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<br>（ミコブティン）<br>[2.1参照]                                                        | リファブチンとの併用により、本剤の $C_{\text{max}}$ は69%、AUCは78%減少した <sup>3)</sup> 。<br><br>本剤との併用によりリファブチンの $C_{\text{max}}$ は3.0倍、AUCは4.3倍増加した <sup>4)</sup> 。   | リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。<br><br>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<br>（ストックリン）<br>[2.1参照]                                                       | エファビレンツとの併用により、本剤の $C_{\text{max}}$ は61%、AUCは77%減少した <sup>5)</sup> 。<br><br>本剤との併用によりエファビレンツの $C_{\text{max}}$ は1.4倍、AUCは1.4倍増加した <sup>5)</sup> 。 | エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。<br><br>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<br>（ノービア）<br>ロビナビル・リトナビル<br>（カレトラ）<br>ニルマトレルビル・リトナビル<br>（パキロビッドバック）<br>[2.1参照] | リトナビルとの併用により、本剤の $C_{\text{max}}$ は66%、AUCは82%減少した <sup>6)</sup> 。                                                                                | リトナビルは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。                                        |



| 薬剤名等                                                                                                               | 臨床症状・措置方法                                                                              | 機序・危険因子                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| カルバマゼピン<br>(テグレート)<br>長時間作用型バルビツール酸誘導体<br>バルビタール<br>フェノバルビタール<br>(フェノバル)<br>[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。                   |
| ビモジド<br>(オーラップ)<br>キニジン<br>[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<br>(コララン)<br>[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<br>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<br>(クリアミン配合錠)<br>ジヒドロエルゴタミン<br>エルゴメトリン<br>メチルエルゴメトリン<br>(バルタンM)<br>[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<br>(ハルシオン)<br>[2.1参照]                                                                                       | 本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。                                    | 本剤はトリアゾラムの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。                    |
| チカグレロル<br>(ブリリタ)<br>[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。                     |
| アスナブレビル<br>(スンペブラ)<br>[2.1参照]                                                                                      | 本剤との併用により、アスナブ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。                               | 本剤はアスナブレビルの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。                    |
| ロミタビド<br>(ジャクスタビッド)<br>[2.1参照]                                                                                     | 本剤との併用により、ロミタビドの血中濃度が上昇するおそれがある。                                                       | 本剤はロミタビドの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。                      |
| プロナセリン<br>(ロナセン)<br>[2.1参照]                                                                                        | 本剤との併用により、プロナ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。                                               | 本剤はプロナセリンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。                    |
| スボレキサント<br>(バルサムラ)<br>[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。                    |
| リバーロキサパン<br>(イグザレルト)<br>[2.1参照]                                                                                    | 本剤との併用により、リバーロキサパンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することにより、出血の危険性が増大するおそれがある。                         | 本剤はリバーロキサパンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。                  |
| リオシグアト<br>(アデムパス)<br>[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<br>(カルブロック)<br>オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン<br>(レザルタス)<br>[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)<br>(ベネクレクスタ)<br>[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<br>(エドルミズ)<br>[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<br>(ラツダ)<br>[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<br>(クレセンバ)<br>[2.1参照] | 本剤との併用により、イサブコナゾニウム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ニウムの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。 |
| * フィネレノン<br>(ケレンディア)<br>[2.1参照] | 本剤との併用により、フィネレノンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。    | 本剤はフィネレノンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。   |

## 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。<br>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。                                                                                                                                                                   |
| パレメトスタット                                                    | 本剤との併用により、パレメトスタットの血中濃度が増加するおそれがある。<br>パ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。                                                                                                           | 本剤はパレメトスタットの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。                                                                                                                                                                  |
| 抗てんかん薬<br>フェニトイン                                            | フェニトインとの併用により、本剤のC <sub>max</sub> は49%、AUCは69%減少した <sup>7)</sup> 。<br><br>本剤との併用により、フェニトインのC <sub>max</sub> は1.7倍、AUCは1.8倍増加した <sup>7)</sup> 。                                                   | フェニトインは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。<br><br>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C <sub>max</sub> は39%、AUC <sub>0-12</sub> は44%減少した。<br><br>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<br>ボスチニブ、ニロチニブ、イブルチニブ、ラトトレクチニブ、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<br>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。<br><br>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。                                                                                                 | <i>In vitro</i> 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 <sup>8)</sup> 。<br><br><i>In vitro</i> 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 <sup>8)</sup> 。                                             |
| 非スクレオシド逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)<br>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。<br><br>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。<br><br>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。                                                                              | <i>In vitro</i> 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 <sup>9)</sup> 。<br><br>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。<br><br><i>In vitro</i> 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 <sup>9)</sup> 。 |
| 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<br>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C <sub>max</sub> は1.1倍に、AUCは1.7倍に増加した <sup>10)</sup> 。<br><br>本剤との併用により、タクロリムスのC <sub>max</sub> は2.2倍に、AUCは3.2倍に増加した <sup>11)</sup> 。<br><br>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。                                                                                                                                                                   |
| クマリン系抗凝固薬<br>ワルファリンカルウム<br>[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 <sup>12)</sup> 。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。                                                                                                                                                                   |

| 薬剤名等                                          | 臨床症状・措置方法                                                                                                                                                                                                     | 機序・危険因子                                                                    |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| プロトンポンプ阻害薬<br>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 <sub>max</sub> は2.2倍、AUCは3.8倍増加した <sup>13)</sup> 。                                                                                                                                        | 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C <sub>max</sub> は3.8倍に、AUCは10.3倍に増加した <sup>15)</sup> 。                                                                    | 本剤はミダゾラムの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する <sup>14)</sup> 。                                |
| 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。                                                                                                                                                                     | <i>In vitro</i> 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 <sup>9)</sup> 。 |
| 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 <sup>16)</sup> 。                                                                                                                                                         | 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 <sub>max</sub> は1.2倍、AUCは1.5倍増加した <sup>17)</sup> 。                                                                                                                                          | 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<br>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。                                               |
| ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬<br>ビンクリスチン<br>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C <sub>max</sub> が30.7%、AUCが47.2%増加した <sup>5)</sup> 。                                                                                                                                          |                                                                            |
| オキシコドン                                        | 本剤との併用により、オキシコドンのC <sub>max</sub> とAUCが増加した <sup>18)</sup> 。                                                                                                                                                  |                                                                            |
| 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 <sup>19)</sup> 。                                                                                                                                                                    |                                                                            |
| 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 <sub>max</sub> とAUCが増加した <sup>20, 21)</sup> 。                                                                                                                                              | 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<br>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 <sub>max</sub> は14%、AUCは46%増加した <sup>22)</sup> 。<br><br>本剤との併用により、エチニルエストラジオールのC <sub>max</sub> は36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのC <sub>max</sub> は15%、AUCは53%増加した <sup>22)</sup> 。 | これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP2C19）を阻害する。<br><br>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 <sup>23)</sup> 。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。                                          |

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（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%<sup>注1）</sup>）

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%<sup>注2）</sup>）

意識消失、意識レベルの低下等の意識障害があらわれることがある。

### \*\*11.1.16 高カリウム血症（1.0%）

[8.1参照]

注：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

## 11.2 その他の副作用

|              | 5%以上                                                      | 1～5%未満                                                                        | 1%未満 <sup>注1)</sup> | 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 <sup>注1)</sup> 、霧視 <sup>注1)</sup> 、視覚障害 <sup>注1)</sup> | 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、腭炎、舌浮腫、腹膜炎 |
| 全身障害及び投与局所様態 |                                                           | 無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渇                                              |                     | 悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群        |
| 肝胆道系障害       |                                                           |                                                                               |                     | 胆嚢炎、胆石症、肝腫大                    |
| 感染症及び寄生虫症    |                                                           |                                                                               |                     | 副鼻腔炎                           |
| **代謝及び栄養障害   | 食欲不振                                                      | 高血糖、低カリウム血症                                                                   | 低ナトリウム血症            | 高コレステロール血症                     |
| 筋骨格及び結合組織障害  |                                                           | 背部痛、四肢痛                                                                       | 関節炎                 | 骨膜炎                            |

|               | 5%以上                      | 1～5%未満                                                                                                      | 1%未満 <sup>a)</sup> | 頻度不明                                                         |
|---------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------|
| 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                          |
| 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、酢アミラーゼ増加、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]

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 肺移植あるいは心肺移植患者を対象とした海外の観察研究において、本剤曝露患者では皮膚扁平上皮癌の発生リスクがアゾール系抗真菌薬非曝露患者と比較して有意に高く（ハザード比：2.39、95%信頼区間 1.31-4.37）、この発生リスクは180日を超える長期曝露の患者で高い（ハザード比：3.52、95%信頼区間 1.59-7.79）との報告がある<sup>24)</sup>。

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

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性（各用量6例）に、ボリコナゾール100、200、300及び400mgを空腹時に単回経口投与したとき、消失半減期は用量に依存して延長し、AUC及びC<sub>max</sub>は用量に対して非線形の増加を示した<sup>25)</sup>。

| 投与量<br>(mg) | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | AUC<br>(µg・h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(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)

#### 16.1.2 反復投与

##### (1) 健康成人

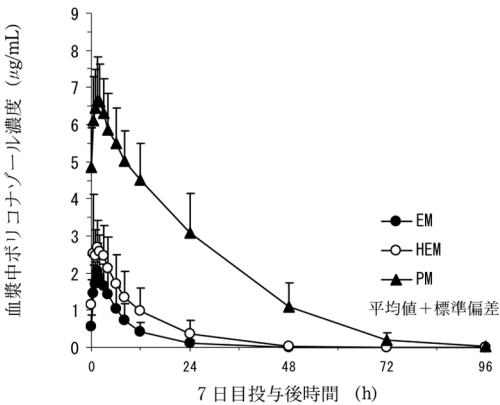
ボリコナゾールは、主にCYP2C19により代謝される。CYP2C19には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的（EM：Extensive Metabolizer）、やや低い（HEM：Heterozygous Extensive Metabolizer）及び低い（PM：Poor Metabolizer）酵素活性を有する被験者に分けて解析した。

日本人健康成人男性に、本剤1回200mgを1日2回反復経口投与（負荷投与：初日に1回400mgを1日2回）したところ、EM及びHEMで2日目、PMで3日目にほぼ定常状態に達した<sup>26)</sup>。

#### 投与7日目の薬物動態パラメータ

| CYP2C19<br>遺伝子型 | 例数 | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | AUC <sub>τ</sub><br>(µg・h/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-----------------|----|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| EM              | 5  | 2.15 (30)                   | 12.02 (45)                    | 1.4 (39)                | 6.1 (15)                |
| HEM             | 5  | 3.36 (24)                   | 20.01 (37)                    | 1.6 (68)                | 6.1 (14)                |
| PM              | 10 | 6.87 (14)                   | 65.05 (17)                    | 1.6 (47)                | 9.0 (12)                |

平均値 (%CV)



##### (2) 小児患者

日本人小児患者（3～14歳、18例）にボリコナゾール1回8mg/kgを1日2回（負荷投与：初日に1回9mg/kgを1日2回）7日間静脈内投与した後、ドライシロップとして1回9mg/kgを1日2回7日間反復経口投与したときの最終投与後のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>τ</sub>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<sup>27)</sup>。[7.2参照]

| CYP2C19<br>遺伝子型 | 例数 | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) <sup>a)</sup> | AUC <sub>τ</sub><br>(µg・h/mL) <sup>a)</sup> | T <sub>max</sub><br>(h) <sup>b)</sup> |
|-----------------|----|-------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|
| 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



16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

ポピュレーションファーマコキネティクス解析から、日本人及び外国人における健康成人男性のポリコナゾールのバイオアベイラビリティは96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者のバイオアベイラビリティは、ほぼ100%であった<sup>28, 29)</sup>。

16.2.2 食事の影響

健康成人男性（37例）において、高脂肪食（約1000kcal）を取った直後にポリコナゾール200mgを1日2回7日間反復経口投与したとき、定常状態における $C_{max}$ 及びAUC<sub>τ</sub>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<sup>30)</sup>（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人のポリコナゾールの定常状態における分布容積は4.6L/kgと推定された<sup>28)</sup>（日本人及び外国人データ）。

16.3.1 組織内移行

ポリコナゾール投与後1～10時間の血漿中ポリコナゾール濃度に対する髄液中ポリコナゾール濃度の比は0.22～1.0（中央値0.46）であった<sup>31)</sup>（外国人データ）。

16.3.2 蛋白結合率

ポ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<sup>32)</sup>。

16.4 代謝

*In vitro*試験において、ポリコナゾールは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<sup>32, 33)</sup>。[8.9、10.参照]

16.5 排泄

ポリコナゾールは、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<sup>32)</sup>。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能の低下した被験者

健康成人にポリコナゾール1回200mgを1日2回（負荷投与1回400mgを1日2回）及び中等度の肝機能低下者（Child-Pugh分類クラスB）にポリコナゾール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<sub>τ</sub>は両群で同じであった。このとき血漿中ポ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<sup>34)</sup>（外国人データ）。[7.4、9.3.2参照]

16.6.2 腎機能の低下した被験者

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

ポリコナゾール1回3mg/kgを1日2回（負荷投与1回6mg/kgを1日2回）7日間反復静脈内投与したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及び $C_{max}$ に有意差は認められなかった<sup>35)</sup>（外国人データ）。

(2) 血液透析

4時間の血液透析により血漿中ポリコナゾールの8%が除去された<sup>36)</sup>（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈重症又は難治性真菌感染症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（1501001試験）

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

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

静注療法の場合は、重篤な真菌症の場合は、投与初日に負荷用量として6mg/kgを1日2回、その後は維持用量として4mg/kgを1日2回静脈内投与した。ただし、投与開始3日目の血漿中ポリコナゾール濃度が2.5µg/mL以上のときは、投与開始5日目以降は3mg/kgを1日2回静脈内投与に減量した。重篤な真菌症以外の場合は、投与初日に負荷用量として6mg/kgを1日2回、その後は維持用量として3mg/kgを1日2回静脈内投与した。静注療法を3日間行った後、治験責任医師により経口療法が可能と判断された患者においては経口療法への切り替え（スイッチ療法）を可能とし、投与開始3日目の血漿中濃度が2.5µg/mL未満のときは200mgを1日2回、2.5µg/mL以上のときは150mgを1日2回経口投与した。

投与終了時（最大投与期間12週間）の総合効果有効率は、以下の通りであった。

| 菌種        | 疾患名             | 有効例/症例        |
|-----------|-----------------|---------------|
| カンジダ属     | カンジダ血症          | 1/2           |
|           | 食道カンジダ症         | 5/5           |
|           | カンジダ腹膜炎         | 4/4           |
|           | 気管支・肺カンジダ症      | 1/1           |
|           | 小計              | 11/12 (91.7%) |
| アスペルギルス属  | 侵襲性肺アスペルギルス症    | 10/16         |
|           | 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%) |
| クリプトコックス属 | クリプトコックス髄膜炎     | 1/1           |
|           | 肺クリプトコックス症      | 7/7           |
|           | 小計              | 8/8 (100%)    |
| フサリウム属    | 全身性フサリウム・ソラニ感染症 | 0/1           |
|           | 小計              | 0/1           |
| 合計        |                 | 46/60 (76.7%) |

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、総症例100例中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増加（7.0%）、ALP増加（7.0%）、ALT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<sup>37)</sup>。

17.1.2 外国第Ⅲ相試験（150-307/602試験）

免疫不全で急性侵襲性アスペルギルス症の患者を対象とし、ポリコナゾール投与群とアムホテリシンB投与群の有効性、安全性及び忍容性を比較した。ポリコナゾール投与群では196例に初回投与24時間は負荷用量として6mg/kgを12時間ごとに、以降は4mg/kgを12時間ごとに静脈内投与した。忍容性に問題が認められた場合は3mg/kgを12時間ごとへの減量を可能とした。全ての被験者に対して、少なくとも7日間の静脈内投与を推奨し、注入速度は最大で3mg/kg/hとした。ポリコナゾールの経口投与の開始用量は200mgを1日2回とし、経口投与3日目以降に臨床効果が不十分な場合は、300mgを1日2回までの増量を可能とした。忍容性に問題が認められた場合は50mgを1日2回単位の減量を行い、200mgを1日2回までの減量を可能とした。体重40kg未満の被験者においては、ポリコナゾールの経口投与量を半量とした。投与終了時（最大投与期間16週間）の総合効果有効率は、以下の通りであった。

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

副作用発現率は196例中128例（65.3%）であった。主な副作用は、視覚異常（28.1%）、嘔気（7.1%）、発疹（6.6%）であった<sup>38)</sup>。

17.1.3 外国第Ⅲ相試験（150-309/604試験）

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

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

投与終了時（最大投与期間16週間）の総合効果有効率は、以下の通りであった。

| 菌種        | 疾患名                           | 有効例/症例         |
|-----------|-------------------------------|----------------|
| カンジダ属     | カンジダ血症                        | 11/21          |
|           | 食道カンジダ症                       | 23/38          |
|           | 気管支・肺カンジダ症                    | 1/2            |
|           | 小計                            | 35/61 (57.4%)  |
| アスペルギルス属  | 侵襲性肺アスペルギルス症                  | 40/86          |
|           | 小計                            | 40/86 (46.5%)  |
| クリプトコックス属 | クリプトコックス髄膜炎                   | 1/4            |
|           | クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発     | 1/2            |
|           | 小計                            | 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                    | 1/3            |
|           | 小計                            | 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                            | 85/174 (48.9%) |

副作用発現率は372例中215例（57.8%）であった。主な副作用は、視覚異常（22.8%）、発疹（7.5%）、嘔気（6.5%）であった<sup>39)</sup>。

17.1.4 外国Ⅲ相試験（150-608試験）

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

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

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

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

| 菌種    | 疾患名    | 有効例/症例          |
|-------|--------|-----------------|
| カンジダ属 | カンジダ血症 | 162/248         |
|       | 小計     | 162/248 (65.3%) |
|       | 合計     | 162/248 (65.3%) |

副作用発現率は272例中97例（35.7%）であった。主な副作用はALP増加（0.7%）、低カリウム血症（0.7%）であった<sup>40)</sup>。

〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

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

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

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

移植後180日における真菌感染予防の成功率は、以下の通りであった。

| 予防成功率 <sup>a)</sup> |                   | 群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> |
|---------------------|-------------------|-----------------------------|
| ボリコナゾール群            | イトラコナゾール群         |                             |
| 48.9%<br>(109/223)  | 33.5%<br>(80/239) | 16.3 [7.6, 25.0] %          |

- a：移植後180日間において、以下の項目をすべて満たした被験者の割合
- ・生存していること。
  - ・侵襲性真菌感染症の確定診断又は臨床診断がないこと。
  - ・移植後100日目までに治験薬が86日以上投与されていること。
- b：移植前処置（骨髄破壊的処置又は骨髄非破壊的処置）並びに、ドナー適合性及び血縁関係（適合かつ血縁と、不適合又は非血縁）を層としたFleiss法

ボリコナゾール投与群における副作用発現率は233例中123例（52.8%）であった。主な副作用は、悪心（7.7%）、肝毒性（7.3%）、視力障害（6.0%）及び肝機能検査異常（5.2%）であった<sup>41,42)</sup>。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）（A1501038試験）

過去12ヵ月間に侵襲性真菌感染症の既往のある18歳以上の造血幹細胞移植患者を対象として、侵襲性真菌感染症の二次予防のためにボリコナゾールを投与した。45例に負荷投与として12時間ごとに6mg/kgを2回投与し、維持投与として12時間ごとに4mg/kgを静脈内投与した。経口投与に切り替え後は、負荷投与として12時間ごとに400mgを2回投与（体重40kg未満の場合は12時間ごとに200mgを2回投与）し、維持投与として12時間ごとに200mg（体重40kg未満の場合は12時間ごとに100mg）を投与した。投与開始12ヵ月後までに侵襲性真菌感染症を発症した被験者の割合は10.7%（3/28例）であった。

副作用発現率は45例中26例（57.8%）であった。主な副作用は、肝毒性（8.9%）、幻覚（6.7%）及び頭痛（6.7%）であった<sup>41,43)</sup>。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ボリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ボリコナゾールのエルゴステロール生合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール生合成に対する影響は少ない<sup>44)</sup>。

18.2 抗真菌作用

18.2.1 ボリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し*in vitro*で抗真菌活性を示した<sup>45)</sup>。

18.2.2 ボリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した<sup>45)</sup>。

18.2.3 免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した<sup>46~55)</sup>。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ボリコナゾール (Voriconazole)

略号：VRCZ

化学名：(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

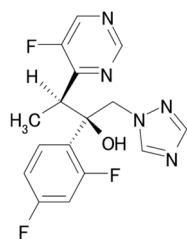
分子式：C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O

分子量：349.31

性状：白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリルに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

1mol/L塩酸試液に溶ける。

化学構造式：



旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ ： $-374 \sim -404^\circ$ （脱水物に換算したもの50mg、メタノール、25mL、100mm）。

分配係数（logD）：1.69（pH7.4、1-オクタノール/水系）

## 22. 包装

〈ブイフェンド錠50mg〉

50錠 [10錠（PTP）×5]

〈ブイフェンド錠200mg〉

50錠 [10錠（PTP）×5]

## 23. 主要文献

- 1) 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）（2005年4月11日承認、CTD2.6.7.13）  
[L20050310046]
- 2) 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）（2005年4月11日承認、CTD2.6.7.13）  
[L20050310047]
- 3) 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（2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）  
[L20050310037]
- 4) 社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響（海外薬物動態試験）（2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）  
[L20050310038]
- 5) 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）（2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）  
[L20050310039]
- 6) 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）（2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）  
[L20050310040]
- 7) Purkins L, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003 ; 56 (Suppl. 1) : 37-44
- 8) 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）（2005年4月11日承認、CTD2.6.5.15）  
[L20050310041]
- 9) 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）（2005年4月11日承認、CTD2.6.5.15）  
[L20050310042]
- 10) Romero AJ, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 71 (4) : 226-234
- 11) 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）（2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）  
[L20050310043]
- 12) Purkins L, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003 ; 56 (Suppl. 1) : 24-29
- 13) 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）（2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）  
[L20050310044]
- 14) 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）（2005年4月11日承認、CTD2.6.5.15）  
[L20050310045]
- 15) Saari TI, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2006 ; 79 : 362-370
- 16) Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 (10) : 941-949
- 17) Saari TI, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 (1) : 116-120
- 18) Hagelberg NM, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2009 ; 65 (3) : 263-271
- 19) Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2008 ; 64 (1) : 25-30

- 20) Hynninen VV, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2006 ; 50 (6) : 1967-1972
- 21) Hynninen VV, et al. : Fundam Clin Pharmacol. 2007 ; 21 (6) : 651-656
- 22) 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]
- 23) Rengelshausen J, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2005 ; 78 (1) : 25-33
- 24) Hamandi B, et al. : Am J Transplant. 2018 ; 18 (1) : 113-124
- 25) 社内資料：健康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）（2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）  
[L20050317019]
- 26) 社内資料：健康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）（2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）  
[L20050317020]
- 27) 社内資料：小児患者における薬物動態（2014年9月26日承認、CTD2.7.2.3）  
[L20140815038]
- 28) 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（2005年4月11日承認、CTD2.7.2.3.4）  
[L20050310052]
- 29) 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（2005年4月11日承認、CTD2.7.2.3.4）  
[L20050310053]
- 30) 社内資料：薬物動態におよぼす食事の影響（2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）  
[L20050310054]
- 31) Lutsar I, et al. : Clin Infect Dis. 2003 ; 37 (5) : 728-732
- 32) Roffey SJ, et al. : Drug Metab Dispos. 2003 ; 31 (6) : 731-741
- 33) Hyland R, et al. : Drug Metab Dispos. 2003 ; 31 (5) : 540-547
- 34) 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）（2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）  
[L20050310055]
- 35) 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）（2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）  
[L20050310056]
- 36) 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）（2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）  
[L20050310057]
- 37) 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）（2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）  
[L20041124004]
- 38) Herbrecht R, et al. : N Engl J Med. 2002 ; 347 (6) : 408-415
- 39) Perfect JR, et al. : Clin Infect Dis. 2003 ; 36 (9) : 1122-1131
- 40) 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）（2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）  
[L20050310058]
- 41) 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）（2015年8月24日承認、CTD2.7.6.2、2.7.6.3）  
[L20150615076]
- 42) 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）（2015年8月24日承認、CTD2.7.6.2）  
[L20150615074]
- 43) 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）（2015年8月24日承認、CTD2.7.6.3）  
[L20150615075]
- 44) 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）（2005年4月11日承認、CTD2.6.2.2.1）  
[L20050310069]
- 45) 社内資料：*in vitro*における抗真菌活性（海外*in vitro*試験）（2005年4月11日承認、CTD2.6.2.2.1）  
[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）（2005年4月11日承認、CTD2.6.2.2.2）  
[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）（2005年4月11日承認、CTD2.6.2.2.2）  
[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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [L20050310066]
- 54) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるスケト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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [L20050310067]
- 55) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるスケト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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [L20050310068]

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社

Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

TEL 0120-664-467

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7



深在性真菌症治療剤  
ポリコナゾールドライシロップブイフェンド<sup>®</sup>ドライシロップ 2800mgVFEND<sup>®</sup> Dry Syrup 2800mg

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

|      |               |
|------|---------------|
| 承認番号 | 22600AMX01311 |
| 販売開始 | 2014年12月      |

## 1. 警告

- 1.1 本剤による治療にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。
- 1.2 重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8. 2、11. 1. 3参照]
- 1.3 羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。[8. 5、11. 2参照]

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- \* 2.1 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、ロピナビル・リトナビル、ニルマトレルビル・リトナビル、カルバマゼピン、バルビタール、フェノバルビタール、ピモジド、キニジン、イバブラジン、麦角アルカロイド（エルゴタミン・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン）、トリアゾラム、チカグレロル、アスナプレビル、ロミタビド、プロナセリン、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 メドキシミル・アゼルニジピン、ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期）、アナモレリン、ルラシドン、イサブコナゾニウム、フィネレノン [10. 1参照]
- 2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
  - 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 [9. 5参照]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

|      |                                                             |
|------|-------------------------------------------------------------|
| 販売名  | ブイフェンドドライシロップ2800mg                                         |
| 有効成分 | 1瓶中<br>日局 ポリコナゾール 2800mg                                    |
| 添加剤  | 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 |

## 3.2 製剤の性状

|     |                        |
|-----|------------------------|
| 販売名 | ブイフェンドドライシロップ2800mg    |
| 外観  | 白色の粉末又は塊（懸濁して用いるシロップ剤） |

## 4. 効能又は効果

○下記の重症又は難治性真菌感染症

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

○造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈カンジダ感染の治療〉

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

〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

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

## 6. 用法及び用量

|                               |                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 成人（体重40kg以上）                  | 通常、ポリコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は1回150mg又は1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回400mg 1日2回、2日目以降投与量の上限は1回300mg 1日2回までとする。                        |
| 成人（体重40kg未満）                  | 通常、ポ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） | ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポ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）            | ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1回300mg 1日2回まで増量できる。                                                                          |

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 注射剤からポ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、注射剤からポ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、ポリコナゾール注射剤では食道カンジダ症の適応はないため、小児の食道カンジダ症に対する本剤の使用は推奨されない。[16. 1. 2参照]
  - 7.3 腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。
  - 7.4 軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、2日目以降は通常の2日目以降投与量の半量とすること。[9. 3. 2、15. 1. 1、16. 6. 1参照]
- 〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉
- 7.5 好中球数が500/mm<sup>3</sup>以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。臨床試験において、180日を超えた投与の有効性及び安全性は検討されていない。

## 8. 重要な基本的注意

- \*\*8.1 重篤な血液障害、重篤な腎障害、高カリウム血症があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては定期的に血液検査、腎機能検査、血中電解質検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11. 1. 6、11. 1. 9、11. 1. 16参照]

- 8.2 重篤な肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的（月に1～2回）に行うこと。[1.2、11.1.3参照]
- 8.3 心電図QT延長、心室頻拍（torsade de pointesを含む）、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。[9.1.2、11.1.4参照]
- 8.4 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- 8.5 視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。また、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。[1.3、11.2参照]
- 8.6 光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応があらわれた場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投与を継続する場合は、皮膚科医を定期的に受診するよう指導し、日光角化症などの前癌病変の早期発見に留意すること。[15.1.3参照]
- 8.7 投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。[15.1.1参照]
- 8.8 本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。[10.2参照]
- 8.9 本剤はCYP3Aに対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬にCYP3Aにより薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤（「10.2併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。）が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること。[10.、16.4参照]
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）
- 9.1.2 不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者  
投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。[8.3、11.1.4参照]
- 9.1.3 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
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者  
定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。薬物動態、安全性は検討されていない。
- 9.3.2 軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）のある患者  
[7.4、16.6.1参照]
- 9.5 妊婦  
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット10mg/kg以上投与において催奇形性（口蓋裂、水腎症／尿管水腫）、ウサギ100mg/kg投与において胎児毒性（胎児死亡率増加、骨格変異等）が認められた。[2.3参照]
- 9.6 授乳婦  
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行は不明である<sup>1,2)</sup>。
- 9.7 小児等
- 9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

- 9.7.2 日光の照射を避けること。皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、投与中止後も観察を行うことが望ましい。小児で光線過敏性反応及び皮膚扁平上皮癌が発現した報告がある。
- 9.7.3 投与に際しては観察を十分に行うこと。小児を対象とした海外臨床試験では、成人と比べ肝酵素上昇の発現頻度が高いことが報告されている。
- 9.7.4 用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、必要最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも3日間 は増量しないこと。
- 9.8 高齢者  
用量に留意するなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。
10. 相互作用  
本剤は、肝代謝酵素CYP2C19、2C9及び3A4で代謝され、CYP2C19、2C9及び3A4の阻害作用を有する（*in vitro*）。CYP3Aに対する阻害作用は強い。[8.9、16.4参照]

#### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等                                                                                                               | 臨床症状・措置方法                                                                                                                                       | 機序・危険因子                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| リファンビシン<br>（リマクタン、アプテシン、リファジン）<br>[2.1参照]                                                                          | リファンビシンとの併用により、本剤のC <sub>max</sub> は93%、AUCは96%減少した <sup>3)</sup> 。                                                                             | リファンビシンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。                                               |
| リファブチン<br>（ミコブティン）<br>[2.1参照]                                                                                      | リファブチンとの併用により、本剤のC <sub>max</sub> は69%、AUCは78%減少した <sup>3)</sup> 。<br><br>本剤との併用によりリファブチンのC <sub>max</sub> は3.0倍、AUCは4.3倍増加した <sup>4)</sup> 。   | リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。<br><br>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<br>（ストックリン）<br>[2.1参照]                                                                                     | エファビレンツとの併用により、本剤のC <sub>max</sub> は61%、AUCは77%減少した <sup>5)</sup> 。<br><br>本剤との併用によりエファビレンツのC <sub>max</sub> は1.4倍、AUCは1.4倍増加した <sup>5)</sup> 。 | エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。<br><br>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<br>（ノービア）<br>ロビナビル・リトナビル<br>（カレトラ）<br>ニルマトレルビル・リトナビル<br>（バキロビッドバック）<br>[2.1参照]                               | リトナビルとの併用により、本剤のC <sub>max</sub> は66%、AUCは82%減少した <sup>6)</sup> 。                                                                               | 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<br>（テグレート）<br>長時間作用型バルビツール酸誘導体<br>バルビタール<br>フェノバルビタール<br>（フェノバル）<br>[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。                                                |
| ビモジド<br>（オーラップ）<br>キニジン<br>[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。                                                 |
| イブプラジン<br>（コラン）<br>[2.1参照]                                                                                         | 本剤との併用により、イブプ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。                                                                                                    | 本剤はイブプラジンの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。                                                  |
| 麦角アルカロイド<br>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<br>（クリアミン配合錠）<br>ジヒドロエルゴタミン<br>エルゴメトリン<br>メチルエルゴメトリン<br>（バルタンM）<br>[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。                                                  |

| 薬剤名等                                                                    | 臨床症状・措置方法                                                      | 機序・危険因子                                           |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| トリアゾラム<br>(ハルシオン)<br>[2.1参照]                                            | 本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。            | 本剤はトリアゾラムの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。                    |
| チカグレロル<br>(ブリリント)<br>[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。                     |
| アスナブレビル<br>(スンベブラ)<br>[2.1参照]                                           | 本剤との併用により、アスナブ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。       | 本剤はアスナブレビルの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。                    |
| ロミタビド<br>(ジャクスタビッド)<br>[2.1参照]                                          | 本剤との併用により、ロミタビドの血中濃度が上昇するおそれがある。                               | 本剤はロミタビドの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。                      |
| プロナセリン<br>(ロナセン)<br>[2.1参照]                                             | 本剤との併用により、プロナ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。                       | 本剤はプロナセリンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。                    |
| スボレキサント<br>(ベルソムラ)<br>[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<br>(イグザレルト)<br>[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、出血の危険性が增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<br>(アデムバス)<br>[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<br>(カルブロック)<br>オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン<br>(レザルタス)<br>[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)<br>[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<br>(エドルミズ)<br>[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<br>(ラツータ)<br>[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。                     |
| イサブコナゾニウム<br>(クレセンバ)<br>[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。                   |
| * フィネレノン<br>(ケレンディア)<br>[2.1参照]                                         | 本剤との併用により、フィネレノンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。                       | 本剤はフィネレノンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。                    |

## 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。<br>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。  |
| パレメトスタット                                                    | 本剤との併用により、パレメトスタットの血中濃度が増加するおそれがある。<br>パ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。 | 本剤はパレメトスタットの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。 |

| 薬剤名等                                              | 臨床症状・措置方法                                                                                                                                                                                        | 機序・危険因子                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 抗てんかん薬<br>フェニトイン                                  | フェニトインとの併用により、本剤のC <sub>max</sub> は49%、AUCは69%減少した <sup>7)</sup> 。                                                                                                                               | フェニトインは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。                                                                                                                                                                  |
| レテルモビル                                            | 本剤との併用により、フェニトインのC <sub>max</sub> は1.7倍、AUCは1.8倍増加した <sup>7)</sup> 。<br><br>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。                                                                                         | 本剤はフェニトインの代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。<br><br>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<br>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<br>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。<br><br>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。                                                                                                 | <i>In vitro</i> 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 <sup>8)</sup> 。<br><br><i>In vitro</i> 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 <sup>8)</sup> 。                                             |
| 非スクレオシド逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)<br>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。<br><br>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。<br><br>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。                                                                              | <i>In vitro</i> 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 <sup>9)</sup> 。<br><br>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。<br><br><i>In vitro</i> 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 <sup>9)</sup> 。 |
| 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<br>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C <sub>max</sub> は1.1倍に、AUCは1.7倍に増加した <sup>10)</sup> 。<br><br>本剤との併用により、タクロリムスのC <sub>max</sub> は2.2倍に、AUCは3.2倍に増加した <sup>11)</sup> 。<br><br>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<br>ワルファリンカリウム<br>[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 <sup>12)</sup> 。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<br>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 <sub>max</sub> は2.2倍、AUCは3.8倍増加した <sup>13)</sup> 。                                                                                                                           | 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C <sub>max</sub> は3.8倍に、AUCは10.3倍に増加した <sup>15)</sup> 。                                                     | 本剤はミダゾラムの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する <sup>14)</sup> 。                                                                                                                                                    |
| 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。                                                                                                                                                        | <i>In vitro</i> 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 <sup>9)</sup> 。                                                                                                                     |
| 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 <sup>16)</sup> 。                                                                                                                                            | 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 <sub>max</sub> は1.2倍、AUCは1.5倍増加した <sup>17)</sup> 。                                                                                                                             | 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<br>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。                                                                                                                                                                   |

| 薬剤名等                                          | 臨床症状・措置方法                                                                                                                                                                                                     | 機序・危険因子                                                           |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬<br>ビンクリスチン<br>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C <sub>max</sub> が30.7%、AUCが47.2%増加した <sup>19)</sup> 。                                                                                                                                         |                                                                   |
| オキシコドン                                        | 本剤との併用により、オキシコドンのC <sub>max</sub> とAUCが増加した <sup>19)</sup> 。                                                                                                                                                  |                                                                   |
| 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 <sup>19)</sup> 。                                                                                                                                                                    |                                                                   |
| 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 <sub>max</sub> とAUCが増加した <sup>20), 21)</sup> 。                                                                                                                                             | 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<br>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 <sub>max</sub> は14%、AUCは46%増加した <sup>22)</sup> 。<br><br>本剤との併用により、エチニルエストラジオールのC <sub>max</sub> は36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのC <sub>max</sub> は15%、AUCは53%増加した <sup>22)</sup> 。 | これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP2C19）を阻害する。<br><br>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 <sup>23)</sup> 。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。                                 |

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

#### 11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（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%<sup>注1）</sup>）

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%<sup>注2）</sup>）

意識消失、意識レベルの低下等の意識障害があらわれることがある。

### \*\*11.1.16 高カリウム血症（1.0%）

[8.1参照]

注：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

## 11.2 その他の副作用

|               | 5%以上                                                      | 1～5%未満                                                                        | 1%未満 <sup>注1)</sup> | 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 <sup>注2)</sup> 、霧視 <sup>注3)</sup> 、視覚障害 <sup>注4)</sup> | 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、肺炎、舌浮腫、腹膜炎                               |
| 全身障害及び投与局所様態  |                                                           | 無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渇                                              |                     | 悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群                                      |
| 肝胆道系障害        |                                                           |                                                                               |                     | 胆嚢炎、胆石症、肝腫大                                                  |
| 感染症及び寄生虫症     |                                                           |                                                                               |                     | 副鼻腔炎                                                         |
| **代謝及び栄養障害    | 食欲不振                                                      | 高血糖、低カリウム血症                                                                   | 低ナトリウム血症            | 高コレステロール血症                                                   |
| 筋骨格及び結合組織障害   |                                                           | 背部痛、四肢痛                                                                       | 関節炎                 | 骨膜炎                                                          |
| 神経系障害         | 頭痛                                                        | 認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損                                     | 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                          |
| 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 |                                                           | 咯血                                                                            |                     |                                                              |
| 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                                         |



|      | 5%以上                      | 1～5%未満                                                                                                      | 1%未満 <sup>a)</sup> | 頻度不明 |
|------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------|
| 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、尿酸ミラーゼ増加、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]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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、46mLの水を瓶に加えよく振り混ぜること。濃度は40mg/mLとなる。

14.2 薬剤投与時の注意

十分に振り混ぜてから、正確に1回量を測り取ること。

14.3 薬剤交付時の注意

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よう指導すること。また、処方された服用期間後の残液は、廃棄するよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 肺移植あるいは心肺移植患者を対象とした海外の観察研究において、本剤曝露患者では皮膚扁平上皮癌の発生リスクがアゾール系抗真菌薬非曝露患者と比較して有意に高く（ハザード比：2.39、95%信頼区間 1.31-4.37）、この発生リスクは180日を超える長期曝露の患者で高い（ハザード比：3.52、95%信頼区間 1.59-7.79）との報告がある<sup>24)</sup>。

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性（各用量6例）に、ボリコナゾール100、200、300及び400mgを空腹時に単回経口投与したとき、消失半減期は用量に依存して延長し、AUC及びC<sub>max</sub>は用量に対して非線形の増加を示した<sup>25)</sup>。

| 投与量<br>(mg) | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | AUC<br>(μg・h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(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）

16.1.2 反復投与

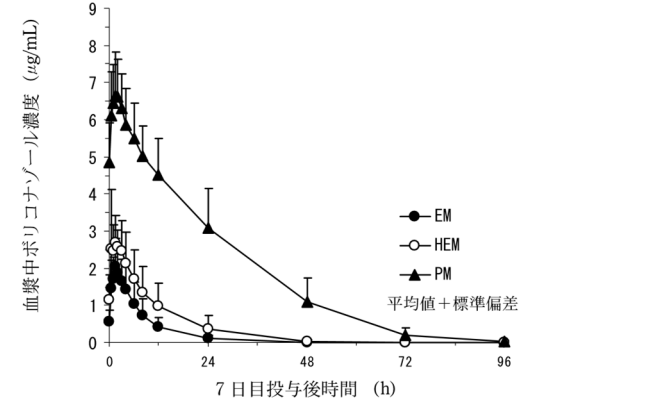
(1) 健康成人

ボリコナゾールは、主にCYP2C19により代謝される。CYP2C19には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的（EM: Extensive Metabolizer）、やや低い（HEM: Heterozygous Extensive Metabolizer）及び低い（PM: Poor Metabolizer）酵素活性を有する被験者に分けて解析した。  
日本人健康成人男性に、ボリコナゾール1回200mgを1日2回反復経口投与（負荷投与：初日に1回400mgを1日2回）したところ、EM及びHEMで2日目、PMで3日目にほぼ定常状態に達した<sup>26)</sup>。

投与7日目の薬物動態パラメータ

| CYP2C19<br>遺伝子型 | 例数 | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | AUC <sub>τ</sub><br>(μg・h/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-----------------|----|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| EM              | 5  | 2.15 (30)                   | 12.02 (45)                    | 1.4 (39)                | 6.1 (15)                |
| HEM             | 5  | 3.36 (24)                   | 20.01 (37)                    | 1.6 (68)                | 6.1 (14)                |
| PM              | 10 | 6.87 (14)                   | 65.05 (17)                    | 1.6 (47)                | 9.0 (12)                |

平均値（%CV）



(2) 小児患者

日本人小児患者（3～14歳、18例）にボリコナゾール1回8mg/kgを1日2回（負荷投与：初日に1回9mg/kgを1日2回）7日間静脈内投与した後、ドライシロップとして1回9mg/kgを1日2回7日間反復経口投与したときの最終投与後のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>τ</sub>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<sup>27)</sup>。[7.2参照]

| CYP2C19<br>遺伝子型 | 例数 | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) <sup>a)</sup> | AUC <sub>τ</sub><br>(μg・h/mL) <sup>a)</sup> | T <sub>max</sub><br>(h) <sup>b)</sup> |
|-----------------|----|-------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|
| 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

16.1.3 生物学的同等性試験

外国人健康成人に、ボリコナゾール200mg錠又はドライシロップを40mg/mLの経口懸濁液としてボリコナゾール1回200mgを1日2回（負荷投与：初日に1回400mgを1日2回）7日間反復投与したときの薬物動態成績から、200mg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<sup>28)</sup>。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

ポピュレーションファーマコキネティクス解析から、日本人及び外国人における健康成人男性のボリコナゾールのバイオアベイラビリティは96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者のバイオアベイラビリティは、ほぼ100%であった<sup>29,30)</sup>。

16.2.2 食事の影響

健康成人に、高脂肪食（約1000kcal）を取った直後にポリコナゾールを錠剤又はドライシロップとして200mgを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<sub>0-24</sub>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<sup>31)</sup>（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人のポリコナゾールの定常状態における分布容積は4.6L/kgと推定された<sup>29)</sup>（日本人及び外国人データ）。

16.3.1 組織内移行

ポリコナゾール投与後1～10時間の血漿中ポリコナゾール濃度に対する髄液中ポリコナゾール濃度の比は0.22～1.0（中央値0.46）であった<sup>32)</sup>（外国人データ）。

16.3.2 蛋白結合率

ポ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<sup>33)</sup>。

16.4 代謝

*In vitro*試験において、ポリコナゾールは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<sup>33,34)</sup>。  
[8.9、10.参照]

16.5 排泄

ポリコナゾールは、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<sup>33)</sup>。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能の低下した被験者

健康成人にポリコナゾール1回200mgを1日2回（負荷投与1回400mgを1日2回）及び中等度の肝機能低下者（Child-Pugh分類クラスB）にポリコナゾール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<sub>0-24</sub>は両群で同じであった。このとき血漿中ポ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<sup>35)</sup>（外国人データ）。[7.4、9.3.2参照]

16.6.2 腎機能の低下した被験者

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

ポリコナゾール1回3mg/kgを1日2回（負荷投与1回6mg/kgを1日2回）7日間反復静脈内投与したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及び $C_{max}$ に有意差は認められなかった<sup>36)</sup>（外国人データ）。

(2) 血液透析

4時間の血液透析により血漿中ポリコナゾールの8%が除去された<sup>37)</sup>（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈重症又は難治性真菌感染症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（1501001試験）

深在性真菌症と診断された患者又は深在性真菌症が強く疑われた患者を対象とし、100例（経口療法61例、静注療法18例、スイッチ療法21例）にポリコナゾールを投与した。  
経口療法の場合は、投与初日に負荷用量として300mgを1日2回（体重40kg未満の場合は150mgを1日2回）、その後は維持用量として200mgを1日2回（体重40kg未満の場合は100mgを1日2回）経口投与した。ただし、投与開始3日目の血漿中ポリコナゾール濃度が2.5µg/mL以上のときは、投与開始5日目以降は150mgを1日2回経口投与へ減量した。  
静注療法の場合は、重篤な真菌症の場合は、投与初日に負荷用量として6mg/kgを1日2回、その後は維持用量として4mg/kgを1日2回静脈内投与した。ただし、投与開始3日目の血漿中ポリコナゾール濃度が2.5µg/mL以上のときは、投与開始5日目以降は3mg/kgを1日2回静脈内投与に減量した。重篤な真菌症以外の場合は、投与初日に負荷用量として6mg/kgを1日2回、その後は維持用量として3mg/kgを1日2回静脈内投与した。静注療法を3日間行った後、治験責任医師により経口療法が可能と判断された患者においては経口療法への切り替え（スイッチ療法）を可能とし、投与開始3日目の血漿中濃度が2.5µg/mL未満のときは200mgを1日2回、2.5µg/mL以上のときは150mgを1日2回経口投与した。

投与終了時（最大投与期間12週間）の総合効果有効率は、以下の通りであった。

| 菌種        | 疾患名             | 有効例/症例        |
|-----------|-----------------|---------------|
| カンジダ属     | カンジダ血症          | 1/2           |
|           | 食道カンジダ症         | 5/5           |
|           | カンジダ腹膜炎         | 4/4           |
|           | 気管支・肺カンジダ症      | 1/1           |
|           | 小計              | 11/12 (91.7%) |
| アスペルギルス属  | 侵襲性肺アスペルギルス症    | 10/16         |
|           | 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%) |
| クリプトコックス属 | クリプトコックス髄膜炎     | 1/1           |
|           | 肺クリプトコックス症      | 7/7           |
|           | 小計              | 8/8 (100%)    |
| フサリウム属    | 全身性フサリウム・ソラニ感染症 | 0/1           |
|           | 小計              | 0/1           |
|           | 合計              | 46/60 (76.7%) |

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、総症例100例中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増加（7.0%）、ALP増加（7.0%）、ALT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<sup>38)</sup>。

17.1.2 外国第Ⅲ相試験（150-307/602試験）

免疫不全で急性侵襲性アスペルギルス症の患者を対象とし、ポリコナゾール投与群とアムホテリシンB投与群の有効性、安全性及び忍容性を比較した。ポリコナゾール投与群では196例に初回投与24時間は負荷用量として6mg/kgを12時間ごとに、以降は4mg/kgを12時間ごとに静脈内投与した。忍容性に問題が認められた場合は3mg/kgを12時間ごとへの減量を可能とした。全ての被験者に対して、少なくとも7日間の静脈内投与を推奨し、注入速度は最大で3mg/kg/hとした。ポリコナゾールの経口投与の開始用量は200mgを1日2回とし、経口投与3日目以降に臨床効果が不十分な場合は、300mgを1日2回までの増量を可能とした。忍容性に問題が認められた場合は50mgを1日2回単位の減量を行い、200mgを1日2回までの減量を可能とした。体重40kg未満の被験者においては、ポリコナゾールの経口投与量を半量とした。投与終了時（最大投与期間16週間）の総合効果有効率は、以下の通りであった。

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

副作用発現率は196例中128例（65.3%）であった。主な副作用は、視覚異常（28.1%）、嘔気（7.1%）、発疹（6.6%）であった<sup>39)</sup>。

17.1.3 外国第Ⅲ相試験（150-309/604試験）

「原因真菌に対して効能を有する薬剤がない全身性又は侵襲性真菌症」、又は「前治療薬が効能不十分又は忍容性の問題から継続できない全身性又は侵襲性真菌症」と診断された患者を対象に、372例にポリコナゾールを静脈内投与又は経口投与した。  
静脈内投与の場合は、投与初日に負荷用量として6mg/kgを12時間ごとに投与し、その後は維持用量として4mg/kgを12時間ごとに少なくとも3日間投与した。注入速度は約3mg/kg/hとした。経口投与の場合は、投与初日に負荷用量として400mgを1日2回投与し、その後は維持用量として200mgを1日2回投与した。  
投与終了時（最大投与期間16週間）の総合効果有効率は、以下の通りであった。

| 菌種       | 疾患名          | 有効例/症例        |
|----------|--------------|---------------|
| カンジダ属    | カンジダ血症       | 11/21         |
|          | 食道カンジダ症      | 23/38         |
|          | 気管支・肺カンジダ症   | 1/2           |
|          | 小計           | 35/61 (57.4%) |
|          | 合計           | 35/61 (57.4%) |
| アスペルギルス属 | 侵襲性肺アスペルギルス症 | 40/86         |
|          | 小計           | 40/86 (46.5%) |

| 菌種         | 疾患名                             | 有効例/症例         |
|------------|---------------------------------|----------------|
| クリプトコックス属  | クリプトコックス髄膜炎                     | 1/4            |
|            | クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発       | 1/2            |
|            | 小計                              | 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                      | 1/3            |
|            | 小計                              | 5/11 (45.5%)   |
| スケドスפורウム属 | スケドスפורウム脳感染症                   | 0/3            |
|            | 肺スケドスפורウム症                     | 1/2            |
|            | スケドスפורウム皮下感染症                  | 2/2            |
|            | スケドスפורウム脳感染症とスケドスפורウム皮下感染症の併発 | 0/1            |
|            | スケドスפורウム血症                     | 0/1            |
|            | その他のスケドスפורウム症                  | 0/1            |
|            | 小計                              | 3/10 (30.0%)   |
| 合計         |                                 | 85/174 (48.9%) |

副作用発現率は372例中215例（57.8%）であった。主な副作用は、視覚異常（22.8%）、発疹（7.5%）、嘔気（6.5%）であった<sup>40）</sup>。

17. 1. 4 外国第Ⅲ相試験（150-608試験）

非好中球減少のカンジダ血症患者を対象に、ポリコナゾールの有効性及び安全性を、アムホテリシンBの投与後にフルコナゾールを投与した時の有効性及び安全性と比較した。少なくとも最初の3日間は静脈内投与を行い、その後は経口投与への切り替えを可能とした。ポリコナゾール投与群では272例に最初の24時間は負荷用量として6mg/kgを、以後は維持用量として3mg/kgをそれぞれ12時間ごとに静脈内投与した。また、維持用量は4mg/kgを12時間ごとまで増量できることとした。最高注入速度は3mg/kg/hとした。ポリコナゾール経口投与への切り替え後は、200mgを1日2回（体重40kg未満の場合は100mgを1日2回）で開始し、300mgを1日2回（体重40kg未満の場合は150mgを1日2回）まで増量可能とした。投与終了時（最大投与期間はカンジダ血症の消失後8週間）の総合効果有効率は以下の通りであった。

| 菌種    | 疾患名    | 有効例/症例          |
|-------|--------|-----------------|
| カンジダ属 | カンジダ血症 | 162/248         |
|       | 小計     | 162/248 (65.3%) |
|       | 合計     | 162/248 (65.3%) |

副作用発現率は272例中97例（35.7%）であった。主な副作用はALP増加（0.7%）、低カリウム血症（0.7%）であった<sup>41）</sup>。

〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

17. 1. 5 海外第Ⅲ相試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）（A1501073試験）

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

| 予防成功率 <sup>a)</sup> |                   | 群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> |
|---------------------|-------------------|-----------------------------|
| ポリコナゾール群            | イトラコナゾール群         |                             |
| 48.9%<br>(109/223)  | 33.5%<br>(80/239) | 16.3 [7.6, 25.0] %          |

a：移植後180日間において、以下の項目をすべて満たした被験者の割合  
・生存していること。  
・侵襲性真菌感染症の確定診断又は臨床診断がないこと。  
・移植後100日目までに治験薬が86日以上投与されていること。  
b：移植前処置（骨髄破壊の処置又は骨髄非破壊の処置）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

ポリコナゾール投与群における副作用発現率は233例中123例（52.8%）であった。主な副作用は、悪心（7.7%）、肝毒性（7.3%）、視力障害（6.0%）及び肝機能検査異常（5.2%）であった<sup>42,43）</sup>。

17. 1. 6 海外第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）（A1501038試験）

過去12ヵ月間に侵襲性真菌感染症の既往のある18歳以上の造血幹細胞移植患者を対象として、侵襲性真菌感染症の二次予防のためにポリコナゾールを投与した。45例に負荷投与として12時間ごとに6mg/kgを2回投与し、維持投与として12時間ごとに4mg/kgを静脈内投与した。経口投与に切り替え後は、負荷投与として12時間ごとに400mgを2回投与（体重40kg未満の場合は12時間ごとに200mgを2回投与）し、維持投与として12時間ごとに200mg（体重40kg未満の場合は12時間ごとに100mg）を投与した。投与開始12ヵ月後までに侵襲性真菌感染症を発症した被験者の割合は10.7%（3/28例）であった。副作用発現率は45例中26例（57.8%）であった。主な副作用は、肝毒性（8.9%）、幻覚（6.7%）及び頭痛（6.7%）であった<sup>42,44）</sup>。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

ポ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合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ポリコナゾールのエルゴステロール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合成に対する影響は少ない<sup>45）</sup>。

18. 2 抗真菌作用

18. 2. 1 ポリコナゾールは、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פורウム属に対し*in vitro*で抗真菌活性を示した<sup>46）</sup>。

18. 2. 2 ポリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した<sup>46）</sup>。

18. 2. 3 免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスפורウム症に対して高い感染防御効果を示した<sup>47～56）</sup>。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ポリコナゾール（Voriconazole）

略号：VRCZ

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

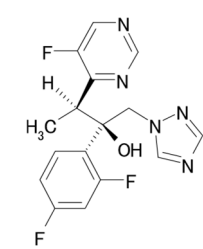
分子式：C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O

分子量：349.31

性状：白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリルに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

1mol/L塩酸試液に溶ける。

化学構造式：



旋光度〔α〕<sub>D</sub><sup>25</sup><sub>365</sub>：-374～-404°（脱水物に換算したもの50mg、メタノール、25mL、100mm）。

分配係数（logD）：1.69（pH7.4、1-オクタノール/水系）

22. 包装

1瓶

23. 主要文献

1) 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）（2005年4月11日承認、CTD2.6.7.13）

[L20050310046]

- 2) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 7. 13）  
[L20050310047]
- 3) 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（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2）  
[L20050310037]
- 4) 社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響（海外薬物動態試験）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2）  
[L20050310038]
- 5) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2）  
[L20050310039]
- 6) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2）  
[L20050310040]
- 7) Purkins L, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003 ; 56 (Suppl. 1) : 37-44
- 8) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 5. 15）  
[L20050310041]
- 9) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 5. 15）  
[L20050310042]
- 10) Romero AJ, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 71 (4) : 226-234
- 11) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2）  
[L20050310043]
- 12) Purkins L, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003 ; 56 (Suppl. 1) : 24-29
- 13) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2）  
[L20050310044]
- 14) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 5. 15）  
[L20050310045]
- 15) Saari TI, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2006 ; 79 : 362-370
- 16) Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 (10) : 941-949
- 17) Saari TI, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 (1) : 116-120
- 18) Hagelberg NM, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2009 ; 65 (3) : 263-271
- 19) Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2008 ; 64 (1) : 25-30
- 20) Hynninen VV, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2006 ; 50 (6) : 1967-1972
- 21) Hynninen VV, et al. : Fundam Clin Pharmacol. 2007 ; 21 (6) : 651-656
- 22) 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]
- 23) Rengelshausen J, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2005 ; 78 (1) : 25-33
- 24) Hamandi B, et al. : Am J Transplant. 2018 ; 18 (1) : 113-124
- 25) 社内資料：健康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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2）  
[L20050317019]
- 26) 社内資料：健康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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2）  
[L20050317020]
- 27) 社内資料：小児患者における薬物動態（2014年9月26日承認、CTD2. 7. 2. 3）  
[L20140815038]
- 28) 社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性（2014年9月26日承認、CTD2. 5. 2. 2）  
[L20140815039]
- 29) 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ネティクス（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 2. 3. 4）  
[L20050310052]
- 30) 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ネティクス（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 2. 3. 4）  
[L20050310053]
- 31) 社内資料：薬物動態におよぼす食事の影響（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2）  
[L20050310054]
- 32) Lutsar I, et al. : Clin Infect Dis. 2003 ; 37 (5) : 728-732
- 33) Roffey SJ, et al. : Drug Metab Dispos. 2003 ; 31 (6) : 731-741
- 34) Hyland R, et al. : Drug Metab Dispos. 2003 ; 31 (5) : 540-547
- 35) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2）  
[L20050310055]
- 36) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2）  
[L20050310056]
- 37) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2）  
[L20050310057]
- 38) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2）  
[L20041124004]
- 39) Herbrecht R, et al. : N Engl J Med. 2002 ; 347 (6) : 408-415
- 40) Perfect JR, et al. : Clin Infect Dis. 2003 ; 36 (9) : 1122-1131
- 41) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2）  
[L20050310058]
- 42) 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）（2015年8月24日承認、CTD2. 7. 6. 2、2. 7. 6. 3）  
[L20150615076]
- 43) 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）（2015年8月24日承認、CTD2. 7. 6. 2）  
[L20150615074]
- 44) 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）（2015年8月24日承認、CTD2. 7. 6. 3）  
[L20150615075]
- 45) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 1）  
[L20050310069]
- 46) 社内資料：*in vitro*における抗真菌活性（海外*in vitro*試験）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 1）  
[L20041124005]
- 47) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2）  
[L20050310059]
- 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全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2）  
[L20050310060]
- 49) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2）  
[L20050310061]
- 50) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2）  
[L20050310062]
- 51) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2）  
[L20050310063]
- 52) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2）  
[L20050310064]
- 53) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2）  
[L20050310065]
- 54) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2）  
[L20050310066]
- 55) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるスクエ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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2）  
[L20050310067]



56) 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）（2005年4月11日承認、CTD2.6.2.2.2） [L20050310068]

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社

Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

TEL 0120-664-467

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元

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® 200mg 静注用  
VFEND® for Intravenous Use

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号

876179

031

|      |               |
|------|---------------|
| 承認番号 | 21700AMY00173 |
| 販売開始 | 2005年6月       |

## 1. 警告

- 1.1 本剤による治療にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。
- 1.2 重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8. 2、11. 1. 3参照]
- 1.3 羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。[8. 5、11. 2参照]

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- \* 2.1 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、ロピナビル・リトナビル、ニルマトレルビル・リトナビル、カルバマゼピン、バルビタール、フェノバルビタール、ピモジド、キニジン、イバブラジン、麦角アルカロイド（エルゴタミン・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン）、トリアゾラム、チカグレロル、アスナプレビル、ロミタピド、プロナセリン、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 メドキシミル・アゼルニジピン、ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期）、アナモレリン、ルラシドン、イサブコナゾニウム、フィネレノン [10. 1 参照]
- 2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
  - 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 [9. 5参照]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

|      |                                   |
|------|-----------------------------------|
| 販売名  | ブイフェンド200mg 静注用                   |
| 有効成分 | 1バイアル中<br>日局 ポリコナゾール200mg         |
| 添加剤  | 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3200mg |

## 3.2 製剤の性状

|                          |                                       |
|--------------------------|---------------------------------------|
| pH                       | 5. 5～7. 0（19mL注射用水にて溶解した濃度10mg/mLの溶液） |
| 浸透圧比<br>（生理食塩液<br>に対する比） | 約2（19mL注射用水にて溶解した濃度10mg/mLの溶液）        |
| 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）       |

## 4. 効能又は効果

○下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
  - ・カンジダ血症、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
  - ・スケスポリウム症
- 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈カンジダ感染の治療〉

- 5.1 他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。
- 〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉
- 5.2 真菌感染に高リスクの患者（好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満に減少することが予測される患者など）を対象とすること。

## 6. 用法及び用量

|                               |                                                                                                                            |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 成人                            | 通常、ポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3mg/kg又は1回4mg/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、ポリコナゾールとして初日は1回9mg/kgを1日2回、2日目以降は1回8mg/kgを1日2回点滴静注する。<br>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。 |
| 小児（12歳以上で体重50kg以上）            | 通常、ポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。                                                                   |

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 注射剤からポ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、注射剤からポ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は、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。[16. 1. 2参照]
- 7.3 腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。
- 7.4 軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、2日目以降は通常の2日目以降投与量の半量とすること。[9. 3. 2、15. 1. 1、16. 6. 1参照]

〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

- 7.5 好中球数が500/mm<sup>3</sup>以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。臨床試験において、180日を超えた投与の有効性及び安全性は検討されていない。

## 8. 重要な基本的注意

- \*\*8.1 重篤な血液障害、重篤な腎障害、高カリウム血症があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては定期的に血液検査、腎機能検査、血中電解質検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11. 1. 6、11. 1. 9、11. 1. 16参照]
- 8.2 重篤な肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的（月に1～2回）に行うこと。[1. 2、11. 1. 3参照]
  - 8.3 心電図QT延長、心室頻拍（torsade de pointesを含む）、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。[9. 1. 2、11. 1. 4参照]
  - 8.4 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

- 8.5 視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。また、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。[1.3、11.2参照]
- 8.6 光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応があらわれた場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投与を継続する場合は、皮膚科医を定期的に受診するよう指導し、日光角化症などの前癌病変の早期発見に留意すること。[15.1.3参照]
- 8.7 本剤の投与にあたっては、添加剤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。[11.1.1参照]
- 8.8 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]
- 8.9 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]
- 8.10 本剤はCYP3Aに対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬にCYP3Aにより薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤（「10.2併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。）が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること。[10.、16.4参照]
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）
- 9.1.2 不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者  
投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。[8.3、11.1.4参照]
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 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）  
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、注射剤は投与しない。経口剤の投与を考慮すること。腎排泄である注射剤の添加剤SBECDの蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがある。
- 9.2.2 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）  
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。腎排泄である注射剤の添加剤SBECDの蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがある。[16.6.2参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者  
定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。薬物動態、安全性は検討されていない。
- 9.3.2 軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）のある患者  
[7.4、16.6.1参照]
- 9.5 妊婦  
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット10mg/kg以上投与において催奇形性（口蓋裂、水腎症／尿管水腫）、ウサギ100mg/kg投与において胎児毒性（胎児死亡率増加、骨格変異等）が認められた。[2.3参照]

- 9.6 授乳婦  
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行は不明である<sup>1,2)</sup>。
- 9.7 小児等
- 9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.7.2 日光の照射を避けること。皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、投与中止後も観察を行うことが望ましい。小児で光線過敏性反応及び皮膚扁平上皮癌が発現した報告がある。
- 9.7.3 投与に際しては観察を十分に行うこと。小児を対象とした海外臨床試験では、成人と比べ肝酵素上昇の発現頻度が高いことが報告されている。
- 9.7.4 用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、必要最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも3日間は増量しないこと。
- 9.8 高齢者  
用量に留意するなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用  
本剤は、肝代謝酵素CYP2C19、2C9及び3A4で代謝され、CYP2C19、2C9及び3A4の阻害作用を有する（*in vitro*）。CYP3Aに対する阻害作用は強い。[8.10、16.4参照]
- 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等                                                                                 | 臨床症状・措置方法                                                                                                                                       | 機序・危険因子                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| リファンピシン<br>（リマクタン、アブテシン、リファジン）<br>[2.1参照]                                            | リファンピシンとの併用により、本剤のC <sub>max</sub> は93%、AUCは96%減少した <sup>3)</sup> 。                                                                             | 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<br>（ミコブチン）<br>[2.1参照]                                                         | リファブチンとの併用により、本剤のC <sub>max</sub> は69%、AUCは78%減少した <sup>3)</sup> 。<br><br>本剤との併用によりリファブチンのC <sub>max</sub> は3.0倍、AUCは4.3倍増加した <sup>4)</sup> 。   | リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。<br><br>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<br>（ストックリン）<br>[2.1参照]                                                       | エファビレンツとの併用により、本剤のC <sub>max</sub> は61%、AUCは77%減少した <sup>5)</sup> 。<br><br>本剤との併用によりエファビレンツのC <sub>max</sub> は1.4倍、AUCは1.4倍増加した <sup>5)</sup> 。 | エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。<br><br>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<br>（ノービア）<br>ロビナビル・リトナビル<br>（カレトラ）<br>ニルマトレルビル・リトナビル<br>（バキロビッドバック）<br>[2.1参照] | リトナビルとの併用により、本剤のC <sub>max</sub> は66%、AUCは82%減少した <sup>6)</sup> 。                                                                               | 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<br>（テグレート）<br>長時間作用型バルビツール酸誘導体<br>バルビタール<br>フェノバルビタール<br>（フェノバル）<br>[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。                                                |
| ビモジド<br>（オーラップ）<br>キニジン<br>[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<br>（コラン）<br>[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。                                                  |

| 薬剤名等                                                                                                               | 臨床症状・措置方法                                                      | 機序・危険因子                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 麦角アルカロイド<br>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<br>(クリアミン配合錠)<br>ジヒドロエルゴタミン<br>エルゴメトリン<br>メチルエルゴメトリン<br>(バルタンM)<br>[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<br>(ハルシオン)<br>[2.1参照]                                                                                       | 本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。            | 本剤はトリアゾラムの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。                    |
| チカグレロル<br>(ブリリント)<br>[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。                     |
| アスナブレビル<br>(シムベブラ)<br>[2.1参照]                                                                                      | 本剤との併用により、アスナブ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。       | 本剤はアスナブレビルの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。                    |
| ロミタピド<br>(ジャクスタピッド)<br>[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。                      |
| プロナンセリン<br>(ロナセン)<br>[2.1参照]                                                                                       | 本剤との併用により、プ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。                      | 本剤はプロナンセリンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。                   |
| スボレキサント<br>(ベルソムラ)<br>[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<br>(イグザレト)<br>[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<br>(アデムバス)<br>[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<br>(カルブロック)<br>オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン<br>(レザルトス)<br>[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 (ホリンバ球性リンパ腫を含む) の用量漸増期)<br>(ベネクレクタ)<br>[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<br>(エドルミズ)<br>[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<br>(ラツータ)<br>[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。                     |
| イサブコナゾウム<br>(クレセンバ)<br>[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。                   |
| * フィネレノン<br>(ケレンディア)<br>[2.1参照]                                                                                    | 本剤との併用により、フィネレノンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。                       | 本剤はフィネレノンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。                    |

## 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 (ホリンバ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。<br>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。  |
| パレメトスタット                                                    | 本剤との併用により、パレメトスタットの血中濃度が増加するおそれがある。<br>パ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。 | 本剤はパレメトスタットの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。 |

| 薬剤名等                                                 | 臨床症状・措置方法                                                                                                                                                                                        | 機序・危険因子                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 抗てんかん薬<br>フェニトイン                                     | フェニトインとの併用により、本剤のC <sub>max</sub> は49%、AUCは69%減少した <sup>7)</sup> 。<br><br>本剤との併用により、フェニトインのC <sub>max</sub> は1.7倍、AUCは1.8倍増加した <sup>7)</sup> 。                                                   | フェニトインは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。<br><br>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C <sub>max</sub> は39%、AUC <sub>0-12</sub> は44%減少した。<br><br>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inkinナーゼ阻害剤<br>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<br>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。<br><br>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。                                                                                                 | <i>In vitro</i> 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 <sup>8)</sup> 。<br><br><i>In vitro</i> 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 <sup>8)</sup> 。                                             |
| 非マクレオシド逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)<br>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。<br><br>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。<br><br>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。                                                                              | <i>In vitro</i> 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 <sup>9)</sup> 。<br><br>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。<br><br><i>In vitro</i> 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 <sup>9)</sup> 。 |
| 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<br>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C <sub>max</sub> は1.1倍に、AUCは1.7倍に増加した <sup>10)</sup> 。<br><br>本剤との併用により、タクロリムスのC <sub>max</sub> は2.2倍に、AUCは3.2倍に増加した <sup>11)</sup> 。<br><br>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<br>ワルファリンカリウム<br>[8.9参照]                   | 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 <sup>12)</sup> 。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<br>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 <sub>max</sub> は2.2倍、AUCは3.8倍増加した <sup>13)</sup> 。                                                                                                                           | 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C <sub>max</sub> は3.8倍に、AUCは10.3倍に増加した <sup>15)</sup> 。                                                     | 本剤はミダゾラムの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する <sup>14)</sup> 。                                                                                                                                                    |
| 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。                                                                                                                                                        | <i>In vitro</i> 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 <sup>9)</sup> 。                                                                                                                     |
| 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 <sup>16)</sup> 。                                                                                                                                            | 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 <sub>max</sub> は1.2倍、AUCは1.5倍増加した <sup>17)</sup> 。                                                                                                                             | 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<br>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。                                                                                                                                                                   |
| ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬<br>ピンクリスチン<br>ビンプラスチン               | 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。                                                                                                                                                                   |



| 薬剤名等                                            | 臨床症状・措置方法                                                                                                           | 機序・危険因子                           |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| メサドン                                            | 本剤との併用により、メサドンのC <sub>max</sub> 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C <sub>max</sub> とAUCが増加した <sup>18)</sup> 。                                                        |                                   |
| 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 <sup>19)</sup> 。                                                                          |                                   |
| 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 <sub>max</sub> とAUCが増加した <sup>20,21)</sup> 。                                                     | 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<br>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 <sub>max</sub> は14%、AUCは46%増加した <sup>22)</sup> 。                                  | これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP2C19）を阻害する。     |
|                                                 | 本剤との併用により、エチニルエストラジオールのC <sub>max</sub> は36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのC <sub>max</sub> は15%、AUCは53%増加した <sup>22)</sup> 。 | 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 <sup>23)</sup> 。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。 |

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

点滴静注時の投与速度に注意すること。〔8.7参照〕

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%<sup>13)</sup>）

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%<sup>13)</sup>）

意識消失、意識レベルの低下等の意識障害があらわれることがある。

\*\*11.1.16 高カリウム血症（1.0%）

〔8.1参照〕

注：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

11.2 その他の副作用

|               | 5%以上                                                   | 1～5%未満                                                                        | 1%未満 <sup>a)</sup> | 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 <sup>b)</sup> 、霧視 <sup>b)</sup> 、視覚障害 <sup>b)</sup> | 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、肺炎、舌浮腫、腹膜炎                               |
| 全身障害及び投与局所様態  |                                                        | 無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渇                                              |                    | 悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群                                      |
| 肝胆道系障害        |                                                        |                                                                               |                    | 胆嚢炎、胆石症、肝腫大                                                  |
| 感染症及び寄生虫症     |                                                        |                                                                               |                    | 副鼻腔炎                                                         |
| **代謝及び栄養障害    | 食欲不振                                                   | 高血糖、低カリウム血症                                                                   | 低ナトリウム血症           | 高コレステロール血症                                                   |
| 筋骨格及び結合組織障害   |                                                        | 背部痛、四肢痛                                                                       | 関節炎                | 骨膜炎                                                          |
| 神経系障害         | 頭痛                                                     | 認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損                                     | 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                          |
| 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                                         |

|      | 5%以上                               | 1～5%未満                                                                                                      | 1%未満 <sup>a)</sup> | 頻度不明 |
|------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------|
| 臨床検査 | ALT増加、AST増加、ALP増加、 $\gamma$ -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、脾アミラーゼ増加、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]

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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）。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国人患者において、ポリコナゾールの血漿中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血漿中濃度が測定されていた症例の血漿中濃度トラフ値はいずれも4.5  $\mu$ g/mL以上であった。また、国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え、目安としてトラフ血漿中濃度が4.5  $\mu$ g/mL以上の場合、必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。[7.4、8.8参照]

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<sup>24)</sup>。

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

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性（各用量6例）に、ポリコナゾールを1.5<sup>注)</sup>、3及び6mg/kg単回点滴静脈内投与したとき、点滴終了直後のポ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  $\mu$ g/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  $\mu$ g・h/mLであり、用量に対して非線形の増加を示した<sup>25)</sup>。

注：本剤の承認された用量は、成人に対しては、初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3mg/kg又は1回4mg/kgを1日2回である。

#### 16.1.2 反復投与

##### (1) 健康成人

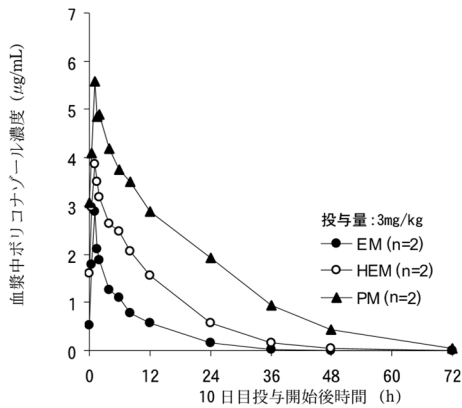
ポリコナゾールは、主にCYP2C19により代謝される。CYP2C19には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的（EM：Extensive Metabolizer）、やや低い（HEM：Heterozygous Extensive Metabolizer）及び低い（PM：Poor Metabolizer）酵素活性を有する被験者に分けて解析した。

日本人健康成人男性に、反復投与初日に負荷用量としてポリコナゾール6mg/kgを1日2回点滴静脈内投与した後、3又は4mg/kgを1日2回10日間反復点滴静脈内投与したとき、ポ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<sup>26)</sup>。

#### 投与量10日目の薬物動態パラメータ

| 投与量    | CYP2C19<br>遺伝子型 | 例数 | C <sub>inf</sub> <sup>a)</sup><br>( $\mu$ g/mL) | AUC <sub><math>\tau</math></sub><br>( $\mu$ g・h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|--------|-----------------|----|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------|
| 3mg/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                     |
| 4mg/kg | EM              | 2  | 4.52                                            | 18.86                                               | 6.1                     |
|        | HEM             | 4  | 5.70                                            | 37.34                                               | 5.3                     |

a：点滴終了直後の血漿中濃度



#### (2) 小児患者

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ポリコナゾール9mg/kgを1日2回点滴静脈内投与した後、8mg/kgを1日2回6日間点滴静脈内投与したとき、最終投与後のC<sub>max</sub>及びAUC <sub>$\tau$</sub> の幾何平均値（範囲）はそれぞれ7.32（2.32～19.6）  $\mu$ g/mL及び51.1（14.2～177）  $\mu$ g・h/mLであった<sup>27)</sup>。[7.2参照]

| CYP2C19遺伝子型 | 例数 | C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL) <sup>a)</sup> | AUC <sub><math>\tau</math></sub> ( $\mu$ g・h/mL) <sup>a)</sup> |
|-------------|----|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 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)                                                |

a：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50kg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ポリコナゾール6mg/kgを1日2回点滴静脈内投与した後、4mg/kgを1日2回6日間点滴静脈内投与した。

CYP2C19遺伝子型は、以下の遺伝子型より予測される表現型である。

EM：CYP2C19\*1/\*1又はCYP2C19\*1/\*17

HEM：CYP2C19\*1/\*2又はCYP2C19\*1/\*3

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

## 16.2 吸収

### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

ポピュレーションファーマコキネティクス解析から、日本人及び外国人における健康成人男性のポリコナゾールのバイオアベイラビリティは96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者のバイオアベイラビリティは、ほぼ100%であった<sup>28、29)</sup>。

## 16.3 分布

健康成人のポリコナゾールの定常状態における分布容積は4.6L/kgと推定された<sup>28)</sup>（日本人及び外国人データ）。

### 16.3.1 組織内移行

ポリコナゾール投与後1～10時間の血漿中ポリコナゾール濃度に対する髄液中ポリコナゾール濃度の比は0.22～1.0（中央値0.46）であった<sup>30)</sup>（外国人データ）。

### 16.3.2 蛋白結合率

ポ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<sup>31)</sup>。

## 16.4 代謝

*In vitro*試験において、ポリコナゾールはCYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝される。本剤の主要代謝物はN-オキンドである<sup>31、32)</sup>。[8.10、10.参照]

16.5 排泄

ポリコナゾールは、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<sup>31)</sup>。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能の低下した被験者

健康成人にポリコナゾール1回200mgを1日2回（負荷投与1回400mgを1日2回）及び中等度の肝機能低下者（Child-Pugh分類クラスB）にポリコナゾール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<sub>0-24</sub>は両群で同じであった。このとき血漿中ポ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<sup>33)</sup>（外国人データ）。[7.4、9.3.2参照]

16.6.2 腎機能の低下した被験者

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

ポリコナゾール1回3mg/kgを1日2回（負荷投与1回6mg/kgを1日2回）7日間反復静脈内投与したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及びC<sub>max</sub>に有意差は認められなかった<sup>34)</sup>（外国人データ）。

(2) 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（添加剤）]

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、AUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>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<sup>34)</sup>。[9.2.2参照]

(3) 血液透析

4時間の血液透析により血漿中ポリコナゾール及びSBECD量のそれぞれ8%及び46%が除去された<sup>35)</sup>（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈重症又は難治性真菌感染症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（1501001試験）

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

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

静注療法の場合は、重篤な真菌症の場合は、投与初日に負荷用量として6mg/kgを1日2回、その後は維持用量として4mg/kgを1日2回静脈内投与した。ただし、投与開始3日目の血漿中ポリコナゾール濃度が2.5µg/mL以上のときは、投与開始5日目以降は3mg/kgを1日2回静脈内投与に減量した。重篤な真菌症以外の場合は、投与初日に負荷用量として6mg/kgを1日2回、その後は維持用量として3mg/kgを1日2回静脈内投与した。静注療法を3日間行った後、治験責任医師により経口療法が可能と判断された患者においては経口療法への切り替え（スイッチ療法）を可能とし、投与開始3日目の血漿中濃度が2.5µg/mL未満のときは200mgを1日2回、2.5µg/mL以上のときは150mgを1日2回経口投与した。

投与終了時（最大投与期間12週間）の総合効果有効率は、以下の通りであった。

| 菌種       | 疾患名            | 有効例/症例        |
|----------|----------------|---------------|
| カンジダ属    | カンジダ血症         | 1/2           |
|          | カンジダ腹膜炎        | 4/4           |
|          | 気管支・肺カンジダ症     | 1/1           |
|          | 小計             | 6/7 (85.7%)   |
| アスペルギルス属 | 侵襲性肺アスペルギルス症   | 10/16         |
|          | 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%) |

| 菌種        | 疾患名             | 有効例/症例        |
|-----------|-----------------|---------------|
| クリプトコックス属 | クリプトコックス髄膜炎     | 1/1           |
|           | 肺クリプトコックス症      | 7/7           |
|           | 小計              | 8/8 (100%)    |
| フサリウム属    | 全身性フサリウム・ソラニ感染症 | 0/1           |
|           | 小計              | 0/1           |
|           | 合計              | 41/55 (74.5%) |

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増加（7.0%）、ALP増加（7.0%）、ALT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<sup>36)</sup>。

17.1.2 外国第Ⅲ相試験（150-307/602試験）

免疫不全で急性侵襲性アスペルギルス症の患者を対象とし、ポリコナゾール投与群とアムホテリシンB投与群の有効性、安全性及び忍容性を比較した。ポリコナゾール投与群では196例に初回投与24時間は負荷用量として6mg/kgを12時間ごとに、以降は4mg/kgを12時間ごとに静脈内投与した。忍容性に問題が認められた場合は3mg/kgを12時間ごとへの減量を可能とした。全ての被験者に対して、少なくとも7日間の静脈内投与を推奨し、注入速度は最大で3mg/kg/hとした。ポリコナゾールの経口投与の開始用量は200mgを1日2回とし、経口投与3日目以降に臨床効果が不十分な場合は、300mgを1日2回までの増量を可能とした。忍容性に問題が認められた場合は50mgを1日2回単位の減量を行い、200mgを1日2回までの減量を可能とした。体重40kg未満の被験者においては、ポリコナゾールの経口投与量を半量とした。投与終了時（最大投与期間16週間）の総合効果有効率は、以下の通りであった。

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

副作用発現率は196例中128例（65.3%）であった。主な副作用は、視覚異常（28.1%）、嘔気（7.1%）、発疹（6.6%）であった<sup>37)</sup>。

17.1.3 外国第Ⅲ相試験（150-309/604試験）

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

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

投与終了時（最大投与期間16週間）の総合効果有効率は、以下の通りであった。

| 菌種        | 疾患名                       | 有効例/症例        |
|-----------|---------------------------|---------------|
| カンジダ属     | カンジダ血症                    | 11/21         |
|           | 気管支・肺カンジダ症                | 1/2           |
|           | 小計                        | 12/23 (52.2%) |
| アスペルギルス属  | 侵襲性肺アスペルギルス症              | 40/86         |
|           | 小計                        | 40/86 (46.5%) |
| クリプトコックス属 | クリプトコックス髄膜炎               | 1/4           |
|           | クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発 | 1/2           |
|           | 小計                        | 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                | 1/3           |
|           | 小計                        | 5/11 (45.5%)  |

| 菌種        | 疾患名                                   | 有効例/症例         |
|-----------|---------------------------------------|----------------|
| 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<br>スケドスポリウム皮下感染症<br>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                                    | 62/136 (45.6%) |

副作用発現率は372例中215例（57.8%）であった。主な副作用は、視覚異常（22.8%）、発疹（7.5%）、嘔気（6.5%）であった<sup>38)</sup>。

#### 17.1.4 外国第Ⅲ相試験（150-608試験）

非好中球減少のカンジダ血症患者を対象に、ボリコナゾールの有効性及び安全性を、アムホテリシンBの投与後にフルコナゾールを投与した時の有効性及び安全性と比較した。少なくとも最初の3日間は静脈内投与を行い、その後は経口投与への切り替えを可能とした。ボリコナゾール投与群では272例に最初の24時間は負荷用量として6mg/kgを、以後は維持用量として3mg/kgをそれぞれ12時間ごとに静脈内投与した。また、維持用量は4mg/kgを12時間ごとまで増量できることとした。最高注入速度は3mg/kg/hとした。ボリコナゾール経口投与への切り替え後は、200mgを1日2回（体重40kg未満の場合は100mgを1日2回）で開始し、300mgを1日2回（体重40kg未満の場合は150mgを1日2回）まで増量可能とした。投与終了時（最大投与期間はカンジダ血症の消失後8週間）の総合効果有効率は以下の通りであった。

| 菌種    | 疾患名    | 有効例/症例          |
|-------|--------|-----------------|
| カンジダ属 | カンジダ血症 | 162/248         |
|       | 小計     | 162/248 (65.3%) |
|       | 合計     | 162/248 (65.3%) |

副作用発現率は272例中97例（35.7%）であった。主な副作用はALP増加（0.7%）、低カリウム血症（0.7%）であった<sup>39)</sup>。

〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

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

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

| 予防成功率 <sup>a)</sup> |                   | 群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> |
|---------------------|-------------------|-----------------------------|
| ボリコナゾール群            | イトラコナゾール群         |                             |
| 48.9%<br>(109/223)  | 33.5%<br>(80/239) | 16.3 [7.6, 25.0] %          |

a：移植後180日間において、以下の項目をすべて満たした被験者の割合

- ・生存していること。
- ・侵襲性真菌感染症の確定診断又は臨床診断がないこと。
- ・移植後100日目までに治験薬が86日以上投与されていること。

b：移植前処置（骨髄破壊の処置又は骨髄非破壊の処置）並びに、ドナー適合性及び血縁関係（適合かつ血縁と、不適合又は非血縁）を層としたFleiss法

ボリコナゾール投与群における副作用発現率は233例中123例（52.8%）であった。主な副作用は、悪心（7.7%）、肝毒性（7.3%）、視力障害（6.0%）及び肝機能検査異常（5.2%）であった<sup>40,41)</sup>。

#### 17.1.6 海外第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）（A1501038試験）

過去12ヵ月間に侵襲性真菌感染症の既往のある18歳以上の造血幹細胞移植患者を対象として、侵襲性真菌感染症の二次予防のためにボリコナゾールを投与した。45例に負荷投与として12時間ごとに6mg/kgを2回投与し、維持投与として12時間ごとに4mg/kgを静脈内投与した。経口投与に切り替え後は、負荷投与として12時間ごとに400mgを2回投与（体重40kg未満の場合は12時間ごとに200mgを2回投与）し、維持投与として12時間ごとに200mg（体重40kg未満の場合は12時間ごとに100mg）を投与した。投与開始12ヵ月後までに侵襲性真菌感染症を発症した被験者の割合は10.7%（3/28例）であった。副作用発現率は45例中26例（57.8%）であった。主な副作用は、肝毒性（8.9%）、幻覚（6.7%）及び頭痛（6.7%）であった<sup>40,42)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ボリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール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<sup>43)</sup>。

### 18.2 抗真菌作用

18.2.1 ボリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し*in vitro*で抗真菌活性を示した<sup>44)</sup>。

18.2.2 ボリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した<sup>44)</sup>。

18.2.3 免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した<sup>45～54)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ボリコナゾール（Voriconazole）

略号：VRCZ

化学名：(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

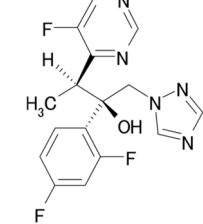
分子式：C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O

分子量：349.31

性状：白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリルに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

1mol/L塩酸試液に溶ける。

化学構造式：



旋光度〔α〕<sub>365</sub><sup>25</sup>：－374～－404°（脱水物に換算したもの50mg、メタノール、25mL、100mm）。

分配係数（logD）：1.69（pH7.4、1-オクタノール/水系）

## 22. 包装

10バイアル

## 23. 主要文献

- 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）（2005年4月11日承認、CTD2.6.7.13）  
[L20050310046]
- 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）（2005年4月11日承認、CTD2.6.7.13）  
[L20050310047]
- 社内資料：薬物動態に及ぼすりファンピシン及びrifabutinの影響（2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）  
[L20050310037]



- 4) 社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響（海外薬物動態試験）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2） [L20050310038]
  - 5) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2） [L20050310039]
  - 6) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2） [L20050310040]
  - 7) Purkins L, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003 ; 56 (Suppl. 1) : 37-44
  - 8) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 5. 15） [L20050310041]
  - 9) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 5. 15） [L20050310042]
  - 10) Romero AJ, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 71 (4) : 226-234
  - 11) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2） [L20050310043]
  - 12) Purkins L, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003 ; 56 (Suppl. 1) : 24-29
  - 13) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2） [L20050310044]
  - 14) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 5. 15） [L20050310045]
  - 15) Saari TI, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2006 ; 79 : 362-370
  - 16) Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 (10) : 941-949
  - 17) Saari TI, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 (1) : 116-120
  - 18) Hagelberg NM, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2009 ; 65 (3) : 263-271
  - 19) Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2008 ; 64 (1) : 25-30
  - 20) Hynninen VV, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2006 ; 50 (6) : 1967-1972
  - 21) Hynninen VV, et al. : Fundam Clin Pharmacol. 2007 ; 21 (6) : 651-656
  - 22) 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]
  - 23) Rengelshausen J, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2005 ; 78 (1) : 25-33
  - 24) Hamandi B, et al. : Am J Transplant. 2018 ; 18 (1) : 113-124
  - 25) 社内資料：健康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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2） [L20050310050]
  - 26) 社内資料：健康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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2） [L20050310051]
  - 27) 社内資料：小児患者における薬物動態（2014年9月26日承認、CTD2. 7. 2. 3） [L20140815038]
  - 28) 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（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 2. 3. 4） [L20050310052]
  - 29) 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（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 2. 3. 4） [L20050310053]
  - 30) Lutsar I, et al. : Clin Infect Dis. 2003 ; 37 (5) : 728-732
  - 31) Roffey SJ, et al. : Drug Metab Dispos. 2003 ; 31 (6) : 731-741
  - 32) Hyland R, et al. : Drug Metab Dispos. 2003 ; 31 (5) : 540-547
  - 33) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2） [L20050310055]
  - 34) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2） [L20050310056]
  - 35) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2） [L20050310057]
  - 36) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2） [L20041124004]
  - 37) Herbrecht R, et al. : N Engl J Med. 2002 ; 347 (6) : 408-415
  - 38) Perfect JR, et al. : Clin Infect Dis. 2003 ; 36 (9) : 1122-1131
  - 39) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 7. 6. 2） [L20050310058]
  - 40) 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）（2015年8月24日承認、CTD2. 7. 6. 2、2. 7. 6. 3） [L20150615076]
  - 41) 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）（2015年8月24日承認、CTD2. 7. 6. 2） [L20150615074]
  - 42) 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）（2015年8月24日承認、CTD2. 7. 6. 3） [L20150615075]
  - 43) 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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 1） [L20050310069]
  - 44) 社内資料：*in vitro*における抗真菌活性（海外*in vitro*試験）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 1） [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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [L20050310066]
  - 53) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるスクエ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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [L20050310067]
  - 54) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるスクエ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）（2005年4月11日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2） [L20050310068]
- 24. 文献請求先及び問い合わせ先**  
 ファイザー株式会社  
 Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション  
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
 TEL 0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

\*\*2025 年 3 月改訂（第 20 版）  
\*2024 年 12 月改訂（第 18 版）

|            |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 87625      |

貯 法：室温保存  
有効期間：4 年

抗 SARS-CoV-2 剤  
エンシトレルビル ファマル酸錠  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

|      |                  |
|------|------------------|
| 承認番号 | 30400AMX00205000 |
| 販売開始 | 2022 年 11 月      |

# ゾコーバ<sup>®</sup>錠 125mg

## XOCOVA<sup>®</sup> Tablets



注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- \*\* 2.2 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、ペプリジル塩酸塩水和物、チカグレロル、エプレレノン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、シンバスタチン、トリアゾラム、アナモレリン塩酸塩、イバプラジン塩酸塩、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〕、イブルチニブ、プロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル、スボレキサント、ダリドレキサント塩酸塩、タダラフィル（アドシルカ）、マシテンタン・タダラフィル、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、ボクロスボリン、ロナファルニブ、リバーロキサバン、リオシグアト、アパルタミド、カルバマゼピン、エンザルタミド、ミトタン、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、リファンピシン、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 [10.1 参照]
- 2.3 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者 [9.2.1、9.3.1、10.2 参照]
- \* 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [8.2、9.4、9.5 参照]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

|      |                                                                     |
|------|---------------------------------------------------------------------|
| 販売名  | ゾコーバ錠 125mg                                                         |
| 有効成分 | 1 錠中<br>エンシトレルビル ファマル酸 152.3mg<br>(エンシトレルビルとして 125mg)               |
| 添加剤  | D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム |

#### 3.2 製剤の性状

|       |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名   | ゾコーバ錠 125mg                                                                         |                                                                                     |                                                                                     |
| 性状・剤形 | 白色～淡黄白色の円形の素錠である。                                                                   |                                                                                     |                                                                                     |
| 外形    |  |  |  |
|       | 表面                                                                                  | 裏面                                                                                  | 側面                                                                                  |
| 大きさ   | 直径 約 9.0mm<br>厚さ 約 4.4mm                                                            |                                                                                     |                                                                                     |
| 質量    | 約 346mg                                                                             |                                                                                     |                                                                                     |
| 識別コード | Ⓢ 711 : 125                                                                         |                                                                                     |                                                                                     |

### 4. 効能・効果

SARS-CoV-2 による感染症

### 5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 本剤の投与対象については最新のガイドラインを参考にすること。
- 5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。[17.1.1 参照]
- 5.3 重症度の高い SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性は検討されていない。

### 6. 用法・用量

通常、12 歳以上の小児及び成人にはエンシトレルビルとして 1 日目は 375mg を、2 日目から 5 日目は 125mg を 1 日 1 回経口投与する。

### 7. 用法・用量に関連する注意

SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現してから 72 時間以内に投与を開始すること。臨床試験において、症状発現から 72 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。[17.1.1 参照]

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服薬中のすべての薬剤を確認すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に相談するよう患者に指導すること。[10、16.7.1、16.7.2 参照]
- \* 8.2 妊娠する可能性のある女性への投与に際しては、本剤投与の必要性を十分に検討すること。また、投与が必要な場合には、次の注意事項に留意すること。[2.4、9.4、9.5 参照]
- 8.2.1 本剤投与開始前に十分な問診により患者が妊娠していないこと及び妊娠している可能性がないことを確認すること。
- 8.2.2 次の事項について、本剤投与開始前に患者に説明すること。
- ・妊娠中に本剤を服用した場合、胎児に影響を及ぼす可能性があること。
  - ・本剤服用中に妊娠が判明した又は疑われる場合は、直ちに服用を中止すること。
  - ・本剤服用中及び最終服用後 2 週間における妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに医師、薬剤師等に相談すること。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.2 腎機能障害患者

- 9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者  
投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2 参照]

#### 9.3 肝機能障害患者

- 9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者  
投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2 参照]

- 9.3.2 重度の肝機能障害患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）  
重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

**\*9.4 生殖能を有する者**

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[2.4、8.2、9.5 参照]

**\*9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。  
ウサギにおいて、臨床曝露量の5.0倍相当以上で胎児に催奇形性が認められるとともに、臨床曝露量の5.0倍に相当する用量で流産が、臨床曝露量の7.4倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められている。[2.4、8.2、9.4 参照]

**9.6 授乳婦**

授乳しないことが望ましい。

ラットにおいて、乳汁への移行が認められるとともに、母動物に毒性が認められた用量（臨床曝露量の6.6倍相当）で出生児の生後4日生存率低下及び発育遅延が認められている。

**9.7 小児等**

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**10. 相互作用**

本剤はチトクローム P450 3A（CYP3A）の基質であり、強い CYP3A 阻害作用を有する。また、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を有する。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ため、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、用量に留意して慎重に投与すること。[8.1、16.7.1、16.7.2 参照]

**\*\*10.1 併用禁忌（併用しないこと）**

| 薬剤名等                                                                                                                       | 臨床症状・措置方法                                 | 機序・危険因子                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|
| ピモジド<br>（オーラップ）<br>キニジン硫酸塩水和物<br>ペプリジル塩酸塩水和物<br>（ペプリコール）<br>[2.2 参照]                                                       | これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現するおそれがある。        | 本剤の CYP3A 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。 |
| チカグレロル<br>（プリリント）<br>[2.2 参照]                                                                                              | チカグレロルの血中濃度上昇により、血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。    |                                        |
| エブレレノン<br>（セララ）<br>[2.2 参照]                                                                                                | エブレレノンの血中濃度上昇により、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがある。   |                                        |
| エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン<br>（クリアミン）<br>エルゴメトリンマレイン酸塩<br>メチルエルゴメトリンマレイン酸塩<br>（バルタン M）<br>ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩<br>[2.2 参照] | これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の重篤な副作用が発現するおそれがある。 |                                        |
| シンバスタチン<br>（リポバス）<br>[2.2 参照]                                                                                              | シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が発現するおそれがある。      |                                        |
| トリアゾラム<br>（ハルシオン）<br>[2.2 参照]                                                                                              | トリアゾラムの血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制が発現するおそれがある。   |                                        |
| アナモレリン塩酸塩<br>（エドルミズ）<br>[2.2 参照]                                                                                           | アナモレリン塩酸塩の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。     |                                        |
|                                                                                                                            |                                           |                                        |
|                                                                                                                            |                                           |                                        |
|                                                                                                                            |                                           |                                        |

| 薬剤名等                                                                                      | 臨床症状・措置方法                                                                 | 機序・危険因子                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| イバブラジン塩酸塩<br>（コララン）<br>[2.2 参照]                                                           | 過度の徐脈があらわれることがある。                                                         | 本剤の CYP3A 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。                  |
| 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〕<br>（ベネクレクタ）<br>[2.2 参照]                   | ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強するおそれがある。                                   |                                                         |
| イブルチニブ<br>（イムブルピカ）<br>[2.2 参照]                                                            | イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。                                        |                                                         |
| プロナセンリン<br>（ロナセン）<br>ルラシドン塩酸塩<br>（ラッソーダ）<br>[2.2 参照]                                      | これらの薬剤の血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。                                           |                                                         |
| アゼルニジピン<br>（カルブロック）<br>アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル（レザルタス配合錠）<br>[2.2 参照]                       | アゼルニジピンの作用を増強するおそれがある。                                                    |                                                         |
| ** スボレキサント<br>（ベルソムラ）<br>ダリドレキサント塩酸塩<br>（クービック）<br>[2.2 参照]                               | これらの薬剤の血中濃度上昇により、作用を著しく増強するおそれがある。                                        |                                                         |
| ** タダラフィル<br>（アドシルカ）<br>マシテンタン・タダラフィル<br>（ユバンシ配合錠）<br>バルデナフィル塩酸塩水和物<br>（レビトラ）<br>[2.2 参照] | これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。                                                  |                                                         |
| ロミタビドメシル酸塩<br>（ジャクスタピッド）<br>[2.2 参照]                                                      | ロミタビドメシル酸塩の血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。                                           |                                                         |
| リファブチン<br>（ミコブティン）<br>[2.2 参照]                                                            | リファブチンの血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。                                           |                                                         |
| フィネレノン<br>（ケレンディア）<br>[2.2 参照]                                                            | フィネレノンの血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。                                               |                                                         |
| ** ボクロスポリン<br>（ルブキネス）<br>[2.2 参照]                                                         | ボクロスポリンの血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。                                          |                                                         |
| ** ロナファルニブ<br>（ゾキンヴィ）<br>[2.2 参照]                                                         | ロナファルニブの血中濃度上昇により、副作用を増強するおそれがある。                                         |                                                         |
| リバーロキサバン<br>（イクザレト）<br>[2.2 参照]                                                           | リバーロキサバンの血中濃度上昇により、抗凝固作用が増強し、出血の危険性が増大するおそれがある。                           | 本剤の CYP3A 及び P-gp 阻害作用により、リバーロキサバンのクリアランスが低下することが考えられる。 |
| リオシグアト<br>（アデムパス）<br>[2.2 参照]                                                             | リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。 |                                                         |



| 薬剤名等                                                                                                                                                                                      | 臨床症状・措置方法                                                        | 機序・危険因子                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| アパルタミド<br>(アーリーダ)<br>カルバマゼピン<br>(テグレートール)<br>[2.2 参照]                                                                                                                                     | 本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。 | これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。また、本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝を阻害する。 |
| エンザルタミド<br>(イクスタンジ)<br>ミトタン<br>(オベプリム)<br>フェニトイン<br>(ヒダントール、アレビアチン)<br>ホスフェニトインナトリウム水和物<br>(ホストイン)<br>リファンピシン<br>(リファジン)<br>セイヨウオトギリソウ<br>(St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品<br>[2.2 参照] | 本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。                                       | これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。                                         |

## 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                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|
| 副腎皮質ステロイド剤<br>ブデソニド、シクレソニド、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン<br>[16.7.2 参照]                                                                                                                   | これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。 | 本剤の CYP3A 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。 |
| オピオイド系鎮痛剤<br>フェンタニル、フェンタニルクエン酸塩、オキシコドン塩酸塩水和物、メサドン塩酸塩                                                                                                                           |                                             |                                        |
| 免疫抑制剤<br>シクロスポリン、タクロリムス水和物                                                                                                                                                     |                                             |                                        |
| 抗悪性腫瘍剤<br>ドセタキセル、エベロリムス、ゲフィチニブ、ダサチニブ水和物、エルロチニブ塩酸塩、ラパチニブトシル酸塩水和物、ボルテゾミブ、イマチニブメシル酸塩、スニチニブリンゴ酸塩、ボスチニブ水和物、カバジタキセル、クリゾチニブ、シロリムス、パノビノスタット乳酸塩、ボナチニブ塩酸塩、ルキシロチニブリン酸塩、アキシチニブ、ニロチニブ塩酸塩水和物 |                                             |                                        |
|                                                                                                                                                                                |                                             |                                        |

| 薬剤名等                                                                                                                               | 臨床症状・措置方法                                                                | 機序・危険因子                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| マラビロク<br>アプレビタント<br>ロペラミド塩酸塩<br>サルメテロールキシナホ酸塩<br>シナカルセト塩酸塩<br>アルブラゾラム<br>ゾピクロン<br>トルテロジン酒石酸塩<br>オキシブチニン塩酸塩<br>グアンファシン塩酸塩<br>ジェノゲスト | これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。                              | 本剤の CYP3A 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。          |
| アトルバスタチンカルシウム水和物                                                                                                                   | アトルバスタチンの血中濃度を上昇させ、横紋筋融解症やミオパチーが発現するおそれがある。                              |                                                 |
| ミダゾラム<br>〔16.7.2 参照〕                                                                                                               | ミダゾラムの血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制が発現するおそれがある。                                   |                                                 |
| ブプレノルフィン塩酸塩<br>エレトリプタン臭化水素酸塩                                                                                                       | これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。                                   | 本剤の CYP3A 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。 |
| カルシウム拮抗剤<br>ニフェジピン、フェロジピン、ベラパミル塩酸塩                                                                                                 |                                                                          |                                                 |
| 抗精神病剤<br>ハロペリドール、アリピプラゾール、クエチアピンフマル酸塩                                                                                              |                                                                          |                                                 |
| 抗凝固剤<br>ワルファリンカリウム、アピキサバン                                                                                                          |                                                                          |                                                 |
| ジソピラミド<br>シロスタゾール                                                                                                                  |                                                                          |                                                 |
| ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤<br>ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩                                                                                          | これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、筋神経系の副作用を増強するおそれがある。                                    |                                                 |
| 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）の維持投与期、急性骨髄性白血病〕                                                                           | ベネトクラクスの副作用が増強されるおそれがあるので、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。 |                                                 |
| PDE5 阻害剤<br>シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル（シアリス、ザルティア）                                                                                        | これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。                                                 |                                                 |
| コルヒチン<br>〔2.3、9.2.1、9.3.1 参照〕                                                                                                      | コルヒチンの血中濃度上昇により、作用が増強されるおそれがある。                                          |                                                 |
| イトラコナゾール                                                                                                                           | イトラコナゾールの血中濃度を上昇させるおそれがある。                                               |                                                 |
| イリノテカン塩酸塩水和物                                                                                                                       | イリノテカンの活性代謝物の血中濃度を上昇させるおそれがある。                                           |                                                 |

| 薬剤名等                                              | 臨床症状・措置方法                                                          | 機序・危険因子                                                                               |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩                            | ダビガトランの血中濃度を上昇させ、抗凝固作用を増強するおそれがある。                                 | 本剤の P-gp 阻害作用により、これらの薬剤の排出を遅延させる。                                                     |
| ジゴキシン<br>[16.7.2 参照]                              | 本剤との併用により、ジゴキシンの血中濃度の上昇が認められており、ジゴキシンの作用を増強するおそれがある。               |                                                                                       |
| ロスバスタチンカルシウム<br>[16.7.2 参照]                       | 本剤との併用により、ロスバスタチンの血中濃度の上昇が認められている。                                 | 本剤の BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用により、ロスバスタチンのクリアランスが低下する。                              |
| ボセンタン水和物                                          | 本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、ボセンタン水和物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。 | ボセンタン水和物の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。また、本剤の CYP3A に対する阻害作用により、ボセンタン水和物の代謝が阻害される。 |
| 中程度の CYP3A 誘導剤<br>エファピレンツ、エトラピリン、フェノバルビタール、プリミドン等 | 本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。                                         | これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。                                              |
| メトトレキサート                                          | メトトレキサートの血中濃度を上昇させ、中毒症状（口内炎、汎血球減少）が発現するおそれがある。                     | <i>in vitro</i> 試験より本剤は OAT3 阻害作用を有することが示唆されており、メトトレキサートの尿中排出を遅延させるおそれがある。            |

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

| 種類\頻度 | 5%以上                  | 1～5%未満                        | 1%未満           | 頻度不明 |
|-------|-----------------------|-------------------------------|----------------|------|
| 過敏症   |                       |                               | 発疹             | そう痒  |
| 消化器   |                       |                               | 悪心、嘔吐、下痢、腹部不快感 |      |
| 精神神経系 |                       |                               | 頭痛             |      |
| 代謝    |                       |                               | 脂質異常症          |      |
| その他   | HDL コレステロール低下 (16.6%) | トリグリセリド上昇、ビリルビン上昇、血中コレステロール低下 | 血清鉄上昇          |      |

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

カンクイザルに本薬を 2 又は 4 週間反復経口投与した毒性試験において、臨床曝露量の 8 倍相当以上で、肝臓門脈、胆嚢、肺／気管支等に単核細胞主体の炎症性細胞浸潤が認められている<sup>1)</sup>。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人女性 8 例に本剤を 5 日間空腹時反復経口投与した（エンシトレルビルとして 1 日目は 375mg、2 日目から 5 日目は 125mg）ときの血漿中濃度推移を図 16-1 に、薬物動態パラメータ<sup>2)</sup>を表 16-1 に示す。

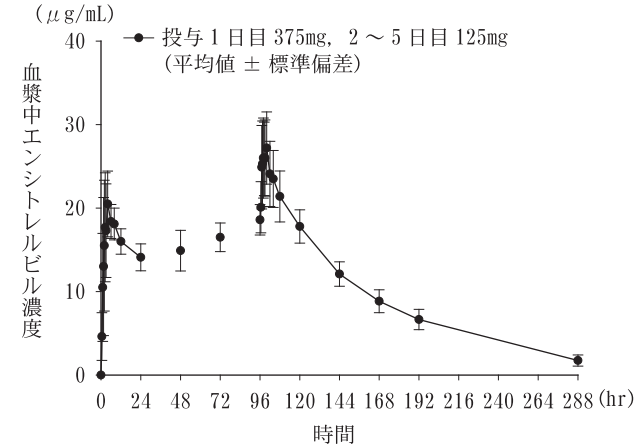


図 16-1 反復投与時の平均血漿中濃度推移（健康成人）

表 16-1 反復投与時の薬物動態パラメータ

| 投与日  | 例数 | Cmax <sup>*1</sup><br>(μg/mL) | Tmax <sup>*2</sup><br>(hr) | AUC <sub>0-τ</sub> <sup>*1</sup><br>(μg・hr/mL) | T <sub>1/2</sub> <sup>*1</sup><br>(hr) |
|------|----|-------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 1 日目 | 8  | 22.3<br>(14.8)                | 2.50<br>(1.50, 8.00)       | 372.9<br>(12.0)                                | -                                      |
| 5 日目 | 7  | 28.1<br>(15.6)                | 2.00<br>(1.00, 8.00)       | 518.3<br>(13.0)                                | 51.4<br>(19.0)                         |

※1：幾何平均値（%変動係数）  
※2：中央値（最小値、最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 14 例に本剤（エンシトレルビルとして 375mg）を空腹時又は高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与<sup>注</sup>したときの薬物動態パラメータ<sup>2)</sup>を表 16-2 に示す。

表 16-2 375mg 単回投与時<sup>注</sup>の薬物動態パラメータ

| 食事条件             | 例数 | Cmax <sup>*1</sup><br>(μg/mL) | Tmax <sup>*2</sup><br>(hr) | AUC <sub>0-inf</sub> <sup>*1</sup><br>(μg・hr/mL) |
|------------------|----|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------|
| 空腹時              | 13 | 21.4<br>(23.5)                | 2.50<br>(1.50, 4.00)       | 1236<br>(23.2)                                   |
| 食後 <sup>*3</sup> | 14 | 20.0<br>(16.4)                | 6.00<br>(1.50, 16.00)      | 1538<br>(15.8)                                   |

※1：幾何平均値（%変動係数）  
※2：中央値（最小値、最大値）  
※3：高脂肪・高カロリー食

16.3 分布

エンシトレルビルのヒト血清蛋白結合率は、97.7～98.7%であった<sup>3)</sup> (*in vitro*)。

16.4 代謝

健康成人男性 6 例に<sup>[14C]</sup>-エンシトレルビル フマル酸 375mg<sup>注</sup>を空腹時単回投与したとき、血漿中では主に未変化体が検出され、代謝物としてエンシトレルビルのクロル付加体が検出された。尿中及び糞便中では主に未変化体が検出された<sup>4)</sup>（外国人データ）。また、*in vitro* 代謝試験の結果、尿及び糞便中の代謝物であるエンシトレルビルのトリアゾール脱メチル体及びインダゾール脱メチル体は、CYP3A を含む複数の CYP 分子種により生成されると推定された<sup>5)</sup>。

16.5 排泄

健康成人男性 6 例に<sup>[14C]</sup>-エンシトレルビル フマル酸 375mg<sup>注</sup>を空腹時単回投与したとき、投与量の 64.8%及び 25.8%がそれぞれ糞便中及び尿中に排泄された。未変化のエンシトレルビルの糞

便中排泄率は投与量の 50.7%、尿中排泄率は投与量の 19.0%であり、投与量の 18.7%（糞便中に投与量の 12.0%、尿中に投与量の 6.8%）が代謝物として排泄された<sup>4)</sup>（外国人データ）。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

軽度（ $60 \leq \text{推算糸球体ろ過量}[\text{eGFR}] < 90 \text{ mL/min}$ ）、中等度（ $30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min}$ ）、重度（ $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min}$ ）の腎機能障害患者各 8 例に本剤（エンシトレルビルとして 375mg）を単回経口投与したとき<sup>注</sup>の薬物動態の比較を表 16-3 に示す。軽度、中等度及び重度腎機能障害患者のエンシトレルビルの AUC は、健康成人と比較してそれぞれ 1.44 倍、1.49 倍及び 1.60 倍であった<sup>6)</sup>（外国人データ）。[9.2 参照]

表 16-3 腎機能障害患者と健康成人との薬物動態比較

| 投与群   |     | 例数 | C <sub>max</sub> *1<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | AUC <sub>0-inf</sub> *1<br>( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) | 健康成人に対する比*2         |                      |
|-------|-----|----|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
|       |     |    |                                             |                                                                 | C <sub>max</sub>    | AUC <sub>0-inf</sub> |
| 健康成人  |     | 8  | 15.5<br>(34.7)                              | 996.0<br>(26.0)                                                 | -                   | -                    |
| 腎機能障害 | 軽度  | 8  | 20.5<br>(18.9)                              | 1432<br>(20.8)                                                  | 1.32<br>(1.04-1.68) | 1.44<br>(1.17-1.76)  |
|       | 中等度 | 8  | 20.5<br>(12.6)                              | 1483<br>(26.0)                                                  | 1.33<br>(1.06-1.66) | 1.49<br>(1.19-1.86)  |
|       | 重度  | 8  | 17.2<br>(19.8)                              | 1596<br>(26.1)                                                  | 1.11<br>(0.87-1.42) | 1.60<br>(1.28-2.01)  |

\*1：幾何平均値（%変動係数）

\*2：幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）

### 16.6.2 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）肝機能障害患者 9 例及び中等度（Child-Pugh 分類 B）肝機能障害患者 8 例に本剤（エンシトレルビルとして 375mg）を単回経口投与したとき<sup>注</sup>の薬物動態の比較を表 16-4 に示す。軽度及び中等度肝機能障害患者のエンシトレルビルの AUC は、健康成人と比較してそれぞれ 1.03 倍及び 0.87 倍であった<sup>7)</sup>（外国人データ）。[9.3 参照]

表 16-4 肝機能障害患者と健康成人との薬物動態比較

| 投与群   |     | 例数 | C <sub>max</sub> *1<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | AUC <sub>0-inf</sub> *1<br>( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) | 健康成人に対する比*2         |                      |
|-------|-----|----|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
|       |     |    |                                             |                                                                 | C <sub>max</sub>    | AUC <sub>0-inf</sub> |
| 健康成人  |     | 8  | 20.5<br>(15.1)                              | 1150<br>(24.4)                                                  | -                   | -                    |
| 肝機能障害 | 軽度  | 9  | 18.2<br>(17.0)                              | 1180<br>(30.1)                                                  | 0.89<br>(0.77-1.02) | 1.03<br>(0.81-1.29)  |
|       | 中等度 | 8  | 15.3<br>(30.4)                              | 1003<br>(24.6)                                                  | 0.74<br>(0.60-0.91) | 0.87<br>(0.71-1.08)  |

\*1：幾何平均値（%変動係数）

\*2：幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 *In vitro* 試験

エンシトレルビルは CYP3A を時間依存的に阻害し、CYP2B6 及び CYP3A を誘導する。

また、エンシトレルビルは P 糖蛋白質（P-gp）及び乳がん耐性蛋白質（BCRP）の基質であり、P-gp、BCRP、有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター（OAT）3 及び有機カチオントランスポーター（OCT）1 を阻害する<sup>8)</sup>。[8.1、10.参照]

### 16.7.2 臨床試験

健康成人を対象に薬物相互作用を評価した。併用薬の薬物動態に及ぼすエンシトレルビルの影響及びエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響を表 16-5 及び表 16-6 に示す<sup>2)、9)</sup>。[8.1、10、10.2 参照]

表 16-5 併用薬の薬物動態に及ぼすエンシトレルビルの影響

| 併用薬                                            | 用法・用量                                         |                             |                       | 例数 | 併用薬の単独投与時に<br>対する比*1 |                               |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|----|----------------------|-------------------------------|
|                                                | 本薬                                            | 併用薬                         | 評価日                   |    | C <sub>max</sub>     | AUC <sub>0-inf</sub>          |
| ミダゾラム<br>(CYP3A 基質)                            | 1 日目<br>375mg、<br>2～5 日目<br>125mg<br>(本剤)     | 2mg<br>単回                   | 本薬投与<br>5 日目          | 14 | 2.80<br>(2.38, 3.30) | 6.77<br>(6.16, 7.44)          |
| デキサメタゾン<br>(合成副腎皮<br>質ホルモン<br>製剤)              | 1 日目<br>750mg、<br>2～5 日目<br>250mg<br>(錠剤)*2、注 | 1mg<br>単回                   | 本薬投与<br>5 日目          | 14 | 1.47<br>(1.30, 1.67) | 3.47<br>(3.23, 3.72)<br>*3、*4 |
|                                                |                                               |                             | 本薬最終<br>投与から<br>5 日目  | 14 | 1.24<br>(1.09, 1.40) | 2.38<br>(2.23, 2.54)<br>*4    |
|                                                |                                               |                             | 本薬最終<br>投与から<br>10 日目 | 14 | 1.17<br>(1.04, 1.33) | 1.58<br>(1.47, 1.70)<br>*3、*4 |
| プレドニゾン<br>(合成副腎皮<br>質ホルモン<br>製剤)               |                                               | 10mg<br>単回                  | 本薬投与<br>5 日目          | 14 | 1.11<br>(1.00, 1.24) | 1.25<br>(1.22, 1.28)          |
|                                                |                                               |                             | 本薬最終<br>投与から<br>5 日目  | 14 | 1.10<br>(0.99, 1.22) | 1.12<br>(1.10, 1.15)          |
|                                                |                                               |                             | 本薬最終<br>投与から<br>10 日目 | 14 | 0.99<br>(0.89, 1.10) | 1.04<br>(1.01, 1.07)          |
| ジゴキシシン<br>(P-gp 基質)                            |                                               | 0.25mg<br>単回                | 本薬投与<br>1 日目          | 14 | 2.17<br>(1.72, 2.73) | 1.31<br>(1.13, 1.52)<br>*3、*4 |
| ロスバスタチン<br>(BCRP、<br>OATP1B1 及び<br>OATP1B3 基質) | 500mg<br>単回<br>(本剤)注                          | 2.5mg<br>単回                 | 本薬投与<br>1 日目          | 14 | 1.97<br>(1.73, 2.25) | 1.65<br>(1.47, 1.84)          |
| メトホルミン<br>(OCT1、OCT2、<br>MATE1 及び<br>MATE2 基質) |                                               | 500mg<br>(塩酸塩<br>として)<br>単回 | 本薬投与<br>1 日目          | 14 | 1.03<br>(0.91, 1.16) | 1.02<br>(0.94, 1.11)          |

\*1：幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）

\*2：250mg 錠

\*3：併用時 11 例

\*4：非併用時 13 例

表 16-6 エンシトレルビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

| 併用薬          | 投与量                |                          | 例数 | 本薬の単独投与時に対する比*1           |                           |                           |                           |
|--------------|--------------------|--------------------------|----|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|              |                    |                          |    | 本薬投与<br>1 日目              |                           | 本薬投与<br>5 日目              |                           |
|              | 併用薬                | 本薬                       |    | C <sub>max</sub>          | AUC <sub>0-τ</sub>        | C <sub>max</sub>          | AUC <sub>0-τ</sub>        |
| イトラコナ<br>ゾール | 200mg<br>1 日 1 回*2 | 1 日目<br>375mg、<br>2～5 日目 | 14 | 1.05<br>(0.98,<br>1.14)*4 | 1.10<br>(1.03,<br>1.18)*4 | 1.24<br>(1.18,<br>1.30)*4 | 1.31<br>(1.26,<br>1.38)*4 |
| カルバマゼ<br>ピン  | 300mg<br>1 日 2 回*3 | 125mg<br>(本剤)            | 14 | 0.92<br>(0.66,<br>1.28)*5 | 0.79<br>(0.63,<br>0.99)*5 | 0.62<br>(0.55,<br>0.69)*5 | 0.54<br>(0.50,<br>0.59)*5 |

\*1：幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）

\*2：イトラコナゾールは投与 1 日目のみ 1 日 2 回投与

\*3：カルバマゼピンは 1～3 日目は 100mg を 1 日 2 回投与、4～7 日目は 200mg を 1 日 2 回投与し、8 日目から 300mg を 1 日 2 回投与

\*4：併用時 13 例

\*5：併用時 3 例

注）本薬の承認された剤形は 125mg 錠であり、用法・用量は「通常、12 歳以上の小児及び成人にはエンシトレルビルとして 1 日目は 375mg を、2 日目から 5 日目は 125mg を 1 日 1 回経口投与する」である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 [T1221 試験] 第Ⅲ相パート

12 歳以上 70 歳未満（18 歳未満は体重 40kg 以上に限る）の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に、1 日目は本剤 375mg を、2 日目から 5 日目は本剤 125mg を 1 日 1 回経口投与したと

きの、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的としてプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目は SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が快復するまでの時間 (※1) とした。

- (※1) SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状〔①倦怠感又は疲労感、②熱っぽさ又は発熱、③鼻水又は鼻づまり、④喉の痛み、⑤咳〕の各症状を被験者本人が 4 段階 (0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 重度) で評価し、快復の定義は 5 症状のすべてが以下の状態を少なくとも 24 時間持続した場合とされた。
- SARS-CoV-2 による感染症の発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していると被験者が判断した症状については、ベースライン時の重症度が重度のものは中等度以下、中等度のものは軽度以下、軽度のものは軽度以下へ重症度が改善又は維持した状態となること。
  - SARS-CoV-2 による感染症の発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していないと被験者が判断した症状については、ベースライン時の重症度が重度のものは重度以下、中等度のものは中等度以下、軽度のものは軽度以下へ重症度が維持又は改善した状態となること。
  - 上記以外の症状〔SARS-CoV-2 による感染症の発症前には存在しておらず、ベースライン (投与前検査) 時点以降に発現した症状〕については、なしの状態となること。

無作為化された 1215 例 (日本人 662 例) のうち、ベースラインの鼻咽頭ぬぐい検体を用いた定性 RT-PCR により陽性と判断され、さらに COVID-19 の症状発現から無作為化割付までの時間が 72 時間未満であった 690 例における、主要評価項目の結果は表 17-1 及び図 17-1 のとおりであった<sup>10)</sup>。

表 17-1 主要評価項目の結果

|                                                   | 本剤群             | プラセボ群 |
|---------------------------------------------------|-----------------|-------|
| 例数 <sup>a)</sup>                                  | 336             | 321   |
| 快復数                                               | 254             | 233   |
| SARS-CoV-2 による感染症の<br>5 症状が快復するまでの時間 (hr)<br>の中央値 | 167.9           | 192.2 |
| p 値 <sup>b)</sup>                                 | 0.0407          |       |
| ハザード比 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>                     | 1.14[0.95,1.36] |       |

- a) 5 症状のベースラインのスコアがすべて 0 又は一部欠測した被験者は解析から除外された。  
b) 有意水準両側 5%、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の有無を層とする Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定。  
c) SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の有無を層とした層別 Cox ハザードモデル。

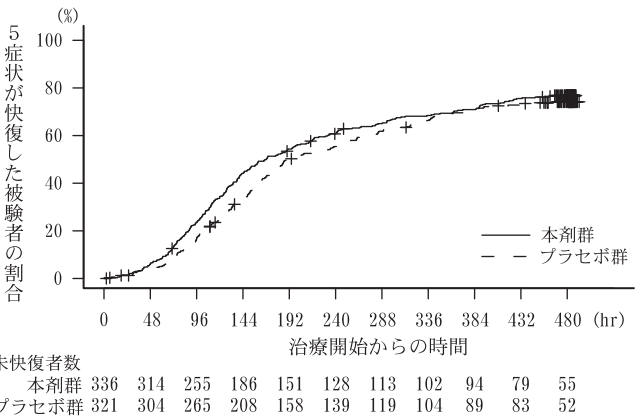


図17-1 主要評価項目の結果のカプランマイヤー曲線

なお、本試験の主な選択・除外基準は表 17-2 のとおりであった。  
[7.参照]

表 17-2 主な選択・除外基準

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 選択基準 | 1.12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40kg 以上又は 18 歳以上 70 歳未満<br>2.SARS-CoV-2 陽性 (無作為化前 120 時間以内に採取された検体を用いた PCR 検査等により確認)<br>3.SARS-CoV-2 による感染症の症状 (14 症状 <sup>a)</sup> のうち 1 つ以上) 発現が無作為化前 120 時間以内<br>4.無作為化時点において、SARS-CoV-2 による感染症の症状 (12 症状) <sup>b)</sup> のうち、中等度 (スコア 2) <sup>c)</sup> 以上の症状が 1 つ以上認められる。ただし、SARS-CoV-2 による感染症の発症前から存在した症状である場合は、SARS-CoV-2 による感染症により悪化したと被験者が判断した症状に限る<br>5.治療投与開始～投与終了後少なくとも 10 日間避妊が可能な者<br>6.(女性のみ) 妊娠ではなく、妊娠している可能性もない者 |
| 除外基準 | 1.SpO <sub>2</sub> が 93% 以下 (室内気)<br>2.酸素投与を要する<br>3.人工呼吸器を要する<br>4.中等度以上 (CTCAE 第 5.0 版 Grade 2 以上) の肝疾患の現病歴又は慢性病歴を有する<br>5.中等度以上 (CTCAE 第 5.0 版 Grade 2 以上) の腎疾患の現病歴又は慢性病歴を有する                                                                                                                                                                                                                                                                    |

- a) ①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、⑥鼻水又は鼻づまり、⑦喉の痛み、⑧咳、⑨息切れ (呼吸困難)、⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢、⑬味覚異常、⑭嗅覚異常  
b) ①倦怠感 (疲労感)、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、⑥鼻水又は鼻づまり、⑦喉の痛み、⑧咳、⑨息切れ (呼吸困難)、⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢  
c) 症状のスコアを被験者本人が 4 段階 (0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 重度) で評価

副作用発現頻度は、24.5% (148/604 例) であり、主な副作用は、高比重リポ蛋白減少 18.4% (111/604 例) であった<sup>10)</sup>。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エンシトレビルは SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼを阻害し、ポリタンパク質の切断を阻止することで、ウイルスの複製を抑制する<sup>11)</sup>。

18.2 薬理作用

18.2.1 *In vitro* ウイルス増殖抑制効果

エンシトレビルは細胞培養系を用いた試験において、SARS-CoV-2 臨床分離株〔従来株 (A 系統)、alpha 株 (B.1.1.7 系統)、beta 株 (B.1.351 系統)、gamma 株 (P.1 系統)、delta 株 (B.1.617.2 系統)、theta 株 (P.3 系統)、lambda 株 (C.37 系統)、mu 株 (B.1.621 系統) 及び omicron 株 (BA.1.18、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.2.75、BA.4.1、BA.4.6、BA.5.2.1、BE.1、BF.7、BF.7.4.1、BQ.1.1、CH.1.1.11、XBB.1、XBB.1.5、XBB.1.9.1、XBB.1.16、XBF 及び XE 系統)〕に対して抗ウイルス活性を示し、50% 有効濃度 (EC<sub>50</sub> 値) は、VeroE6/TMPRSS2 細胞で 0.22 ~ 0.99  $\mu$ mol/L、HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞で 0.026 ~ 0.064  $\mu$ mol/L であった。ヒト気道上皮 3 次元器官培養モデルを用いた細胞培養系において、SARS-CoV-2 臨床分離株〔delta 株 (B.1.617.2 系統)、omicron 株 (BA.1.18 及び BE.1 系統)〕に対する EC<sub>90</sub> は 0.0514 ~ 0.195  $\mu$ mol/L であった<sup>12)</sup>。

18.2.2 *In vivo* 抗ウイルス作用

SARS-CoV-2 臨床分離株を接種した感染マウスにおいて、エンシトレビルは、ウイルス接種直後からの投与及びウイルス接種 24 時間後からの投与のいずれの場合でも、肺組織内ウイルス力価を用量依存的に減少させた。また、SARS-CoV-2 マウス馴化株を接種したマウス致死モデルにおいて、溶媒群と比較してエンシトレビル群で生存率の改善、生存期間の延長及び体重減少の抑制が認められた<sup>13)</sup>。

18.3 耐性

18.3.1 臨床試験

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験) 第Ⅲ相パートにおいて、



本剤群 345 例中、ベースライン前後で塩基配列解析が可能であった被験者 204 例のうち、19 例で本剤投与後に SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ領域にアミノ酸変異が認められた。そのうち、本剤群において 2 例以上認められたアミノ酸変異は M49L (12 例)、M49I (3 例)、S144A (2 例) であり、M49L 又は S144A を導入した組換え SARS-CoV-2 は、エンシトレルビルに対して、それぞれ 17 倍又は 9.2 倍の感受性低下を示した<sup>14)</sup>。

### 18. 3. 2 非臨床試験

SARS-CoV-2 臨床分離株を用いた *in vitro* 耐性発現試験において、4 代継代した結果、SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ領域に単一のアミノ酸変異 (D48G、M49L、P52S 及び S144A) 及び複数のアミノ酸変異 (M49L/S144A) を有する株が認められた<sup>15)</sup>。

D48G、M49L、P52S 又は S144A を導入した組換え SARS-CoV-2 は、エンシトレルビルに対して 3.7～17 倍の感受性低下を示し、M49L/S144A を導入した組換え SARS-CoV-2 は、エンシトレルビルに対して 100 倍の感受性低下を示した<sup>16)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エンシトレルビル フマル酸

(Ensitrelvir Fumaric Acid) (JAN)

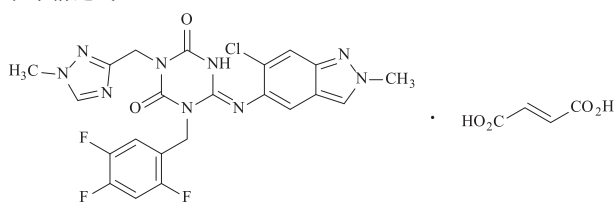
化学名：(6*E*)-6-[(6-Chloro-2-methyl-2*H*-indazol-5-yl)imino]-3-[(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1-[(2,4,5-trifluorophenyl)methyl]-1,3,5-triazinane-2,4-dione monofumaric acid

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>・C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：647.95

性状：白色の粉末である。

化学構造式：



融点：245.2℃

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

7 錠 [7 錠 (PTP) × 1]

28 錠 [14 錠 (PTP) × 2]

## 23. 主要文献

[文献請求番号]

- 社内資料：エンシトレルビルのラット及びサル の 反復投与毒性試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.6.3) [202200224]
- 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象第 I 相試験 (薬物動態・安全性) (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.1) [202200225]
- 社内資料：[<sup>14</sup>C]-エンシトレルビルの *in vitro* 血清中タンパク結合試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.4.4.1.1) [202200227]
- 社内資料：エンシトレルビルのマスパランス試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.2、2.7.2.2.1.2) [202200228]
- 社内資料：エンシトレルビルの代謝酵素同定試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.4.5.1.2) [202200229]
- 社内資料：エンシトレルビルの腎機能障害患者対象薬物動態試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.6) [202400029]
- 社内資料：エンシトレルビルの肝機能障害患者対象薬物動態試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.5) [202400030]
- 社内資料：エンシトレルビルの代謝酵素又はトランスポーターを介した薬物相互作用に関する試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.4.5.4、2.6.4.7) [202200230]

- 社内資料：エンシトレルビルの薬物相互作用試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.3、2.7.6.7) [202200231]
- 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者対象第 II / III 相試験 (Phase 3 Part) (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.4) [202200309]
- 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ活性に対する阻害試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.1) [202200234]
- 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染細胞における抗ウイルス活性試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.2) [202200235]
- 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおける *in vivo* 薬理作用に関する試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.2.2.2) [202200236]
- 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者対象第 II / III 相試験 (Phase 3 Part) のアミノ酸変異 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.2.4.1.2) [202400031]
- 社内資料：エンシトレルビルに対する SARS-CoV-2 耐性分離試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.4) [202200237]
- 社内資料：エンシトレルビルに対するリバーシジェネティクス由来 SARS-CoV-2 変異体の薬剤感受性試験 (2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.6) [202200238]

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

<https://med.shionogi.co.jp/>

## 26. 製造販売業者等

### 26. 1 製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

貯 法：冷蔵を避けて、室温保存  
有効期間：3年

|        |                  |                  |
|--------|------------------|------------------|
|        | カプセル50mg         | カプセル75mg         |
| 承認番号   | 30600AMX00019000 | 30600AMX00020000 |
| * 販売開始 | 2024年5月          | 2024年5月          |

老年症治療用剤  
ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤  
ロナファルニブ製剤

ゾキンヴィ®カプセル 50 mg  
ゾキンヴィ®カプセル 75 mg  
Zokinvy® capsules

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 強いCYP3A阻害剤(イトラコナゾール、ボリコナゾール、ボサコナゾール、リトナビル含有製剤、アタザナビル硫酸塩、ダルナビル エタノール付加物、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、コビススタット含有製剤、クラリスロマイシン含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビル fumarate)を投与中の患者[10.1、16.7.1 参照]
- 2.3 次の薬剤を投与中の患者：キニジン硫酸塩水和物、ベプリジル塩酸塩水和物、チカグレロル、エプレレノン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、トリアゾラム、アナモレリン塩酸塩、イバプラジン塩酸塩、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]、イブルチニブ、プロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、アゼルニジピン含有製剤、スボレキサント、タダラフィル(アドシルカ)、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタビドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、リバーロキサバン、リオシグアト、アパルタミド、カルバマゼピン、ミダゾラム、アトルパスタチンカルシウム水和物含有製剤、シンバスタチン[10.1、16.7.2 参照]
- 2.4 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者[9.2.1、9.3.1、10.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

|      |                                                                                                         |                                                                                                               |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名  | ゾキンヴィカプセル50mg                                                                                           | ゾキンヴィカプセル75mg                                                                                                 |
| 有効成分 | 1カプセル中ロナファルニブ50mg                                                                                       | 1カプセル中ロナファルニブ75mg                                                                                             |
| 添加剤  | 内容物：ポビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム<br>カプセル：ゼラチン、酸化チタン、黄酸化鉄 | 内容物：ポビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム<br>カプセル：ゼラチン、酸化チタン、黄酸化鉄、三二酸化鉄 |

3.2 製剤の性状

|     |                                                                                     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名 | ゾキンヴィカプセル50mg                                                                       | ゾキンヴィカプセル75mg                                                                       |
| 性状  | 黄色不透明の硬カプセル                                                                         | 黄赤色不透明の硬カプセル                                                                        |
| 外形  |  |  |
| 号数  | 4号                                                                                  | 3号                                                                                  |
| 大きさ | 長径14.3mm、短径5.3mm                                                                    | 長径15.9mm、短径5.8mm                                                                    |

4. 効能又は効果

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー

5. 効能又は効果に関連する注意

「17. 臨床成績」及び「18. 薬効薬理」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(臨床症状、遺伝子変異等)並びに本剤の有効性及び安全性の試験結果等を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.1、18.1 参照]

6. 用法及び用量

通常、ロナファルニブとして開始用量115mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日2回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与し、4カ月後に維持用量150mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日2回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 下表を参考に投与量及び投与方法を決定し、投与すること。  
開始用量(体表面積当たり115mg/m<sup>2</sup>)

| 体表面積(m <sup>2</sup> ) | 1日総投与量(mg) | 朝投与のカプセル数 |                 | 夕投与のカプセル数 |                 |
|-----------------------|------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|
|                       |            | 50mg      | 75mg            | 50mg      | 75mg            |
| 0.30~0.38             | 75         |           | 1 <sup>1)</sup> |           | 1 <sup>1)</sup> |
| 0.39~0.48             | 100        | 1         |                 | 1         |                 |
| 0.49~0.59             | 125        |           | 1               | 1         |                 |
| 0.6~0.7               | 150        |           | 1               |           | 1               |
| 0.71~0.81             | 175        | 2         |                 |           | 1               |
| 0.82~0.92             | 200        | 2         |                 | 2         |                 |
| 0.93~1                | 225        | 1         | 1               | 2         |                 |

1)75mgカプセルの半量を服用する  
維持用量(体表面積当たり150mg/m<sup>2</sup>)

| 体表面積(m <sup>2</sup> ) | 1日総投与量(mg) | 朝投与のカプセル数 |      | 夕投与のカプセル数 |      |
|-----------------------|------------|-----------|------|-----------|------|
|                       |            | 50mg      | 75mg | 50mg      | 75mg |
| 0.30~0.37             | 100        | 1         |      | 1         |      |
| 0.38~0.45             | 125        |           | 1    | 1         |      |
| 0.46~0.54             | 150        |           | 1    |           | 1    |
| 0.55~0.62             | 175        | 2         |      |           | 1    |
| 0.63~0.7              | 200        | 2         |      | 2         |      |
| 0.71~0.79             | 225        | 1         | 1    | 2         |      |
| 0.8~0.87              | 250        | 1         | 1    | 1         | 1    |
| 0.88~0.95             | 275        |           | 2    | 1         | 1    |
| 0.96~1                | 300        |           | 2    |           | 2    |

7.2 胃腸障害の発現を抑えるため、本剤の空腹時での投与は避けること。臨床試験において空腹時投与では重度の胃腸障害の発現割合が高くなる傾向が認められている。[8.2、11.1.1 参照]

7.3 飲み忘れた場合は、次の服用までの時間が8時間以上であれば、できるだけ早く食事とともに又は食直後に服用すること。次の服用までの時間が8時間未満の場合は、飲み忘れた分は服用せず、次の服用予定時間に1回分を服用すること。

7.4 開始用量である115mg/m<sup>2</sup>に対する忍容性が認められた場合に、150mg/m<sup>2</sup>に増量すること。また、150mg/m<sup>2</sup>に増量後は、嘔吐や下痢による脱水又は体重減少等の副作用の発現に注意し、必要に応じて115mg/m<sup>2</sup>への減量を考慮すること。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、遺伝性の代謝疾患の治療に十分な知識・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のみに投与すること。
- 8.2 下痢、悪心、嘔吐等の胃腸障害があらわれることがあるので、体液量を注意深く観察すること。[7.2、11.1.1 参照]
- 8.3 AST、ALT上昇等の肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.2 参照]
- 8.4 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。
- 8.5 腎機能障害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こと。[15.2.1 参照]
- 8.6 視力低下等の眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼科検査を行うこと。[15.2.2 参照]
- 8.7 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。[9.1.1、10.2、11.1.3、17.3.1 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 QT間隔延長を起こしやすい患者（先天性QT延長症候群、うっ血性心不全、徐脈性不整脈、低カリウム血症、低マグネシウム血症や低カルシウム血症のある患者等）  
心電図モニターを行うなど観察を十分に行うこと。QT間隔延長を起こすおそれがある。[8.7、10.2、11.1.3、17.3.1 参照]

### 9.2 腎機能障害患者

- 9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者  
投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.4、10.2 参照]

### 9.3 肝機能障害患者

- 9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者  
投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.4、10.2 参照]

- 9.3.2 肝機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）  
本剤の投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には、肝機能、心電図モニター等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。また、必要に応じて投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。本薬の血中濃度が上昇するおそれがある。

### 9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

- 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、90mg/kg/日（臨床での最大投与量150mg/m<sup>2</sup>の1日2回投与時の約1.9倍の曝露量に相当）を投与した際に、受胎率低値、生存胎児数低値等の生殖機能及び初期胚発生に及ぼす影響が認められている。

- 9.4.3 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。ラットを用いた反復投与毒性試験において90mg/kg/日（臨床での最大投与量150mg/m<sup>2</sup>の1日2回投与時の約1.9倍の曝露量に相当）を投与した際に、及びサルを用いた反復投与毒性試験において10mg/kg/日（臨床での最大投与量150mg/m<sup>2</sup>の1日2回投与時の約0.6倍の曝露量に相当）を投与した際に、精巣毒性が認められている。

### 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が望ましい。ラットに30mg/kg/日（臨床での最大投与量150mg/m<sup>2</sup>の1日2回投与時の約1.1倍の曝露量に相当）を経口投与した場合に胎児体重低値が、ウサギに10mg/kg/日（臨床での最大投与量150mg/m<sup>2</sup>の1日2回投与時の約0.3倍の曝露量に相当）を経口投与した場合に骨格奇形又は変異が認められている。[9.4.1 参照]

### 9.6 授乳婦

- 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

### 9.7 小児等

- 生後12カ月未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

## 10. 相互作用

本薬はCYP3A及びP-gpの基質であり、CYP3Aに対して強い阻害作用を有する。また、CYP2C19、P-gp及びMATE1に対して阻害作用を有する。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ため、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、用量に留意して慎重に投与すること。[16.4、16.5、16.7.1、16.7.2 参照]

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 臨床症状・措置方法                                          | 機序・危険因子                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 強いCYP3A阻害剤<br>イトラコナゾール<br>（イトリゾール）<br>ボリコナゾール<br>（ブイフェンド）<br>ボサコナゾール<br>（ノクサフィル）<br>クラリスロマイシン<br>含有製剤<br>（クラリシッド、クラリス、ボノサップ、ラベキュア）<br>リトナビル含有製剤<br>（ノービア、パキロビッド、カレトラ）<br>アタザナビル硫酸塩<br>（レイアタッツ）<br>ダルナビル エタノール付加物<br>（ブリジスタ、ブリジスタナイーブ）<br>ホスアンプレナビル<br>カルシウム水和物<br>（レクシヴァ）<br>コピシスタット含有製剤<br>（ゲンボイヤ、シムツォーザ、プレジコビックス）<br>セリチニブ<br>（ジカディア）<br>エンシトレルビル<br>フマル酸<br>（ゾコーバ）<br>[2.2、16.7.1 参照] | 本剤の副作用が増強するおそれがある。                                 | CYP3Aを強く阻害することにより本薬の代謝が阻害され、本薬の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。 |
| ミダゾラム<br>（ドルミカム、プロラム、ミダフレッサ）<br>[2.3、16.7.2 参照]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。                              | 本薬のCYP3A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可能性がある。         |
| アトルバスタチンカルシウム水和物含有製剤<br>（リピトル、アトゼット、カデュエット）<br>シンバスタチン<br>（リポバス）<br>[2.3 参照]                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | これらの薬剤の血中濃度上昇により、横紋筋融解症を含むミオパチー等の重篤な副作用を起こすおそれがある。 |                                                    |
| キニジン硫酸塩水和物<br>ベプリジル塩酸塩水和物<br>（ベプリコール）<br>[2.3 参照]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT延長作用が増強するおそれがある。                |                                                    |
| チカグレロル<br>（ブリリント）<br>[2.3 参照]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | チカグレロルの血中濃度上昇により、血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。             |                                                    |
| エブレレノン<br>（セララ）<br>[2.3 参照]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | エブレレノンの血中濃度上昇により、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがある。            |                                                    |



| 薬剤名等                                                                                  | 臨床症状・措置方法                                       | 機序・危険因子                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン<br>(クリアミン)<br>メチルエルゴメトリンマレイン酸塩<br>(パルタンM)<br>[2.3 参照] | これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の重篤な副作用が発現するおそれがある。       | 本薬のCYP3A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可能性がある。          |
| トリアゾラム<br>(ハルシオン)<br>[2.3 参照]                                                         | トリアゾラムの血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制が発現するおそれがある。         |                                                     |
| アナモレリン塩酸塩<br>(エドルミズ)<br>[2.3 参照]                                                      | アナモレリン塩酸塩の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。           |                                                     |
| イバブラジン塩酸塩<br>(コラン)<br>[2.3 参照]                                                        | 過度の徐脈があらわれることがある。                               |                                                     |
| 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〕<br>(ベネクレクタ)<br>[2.3 参照]               | ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強するおそれがある。         |                                                     |
| イブルチニブ<br>(イムブルビカ)<br>[2.3 参照]                                                        | イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。              |                                                     |
| プロナンセリン<br>(ロナセン)<br>ルラシドン塩酸塩<br>(ラッダー)<br>[2.3 参照]                                   | これらの薬剤の血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。                 |                                                     |
| アゼルニジピン含有製剤<br>(カルブロック、レザルタス)<br>[2.3 参照]                                             | アゼルニジピンの作用を増強するおそれがある。                          |                                                     |
| スボレキサント<br>(ベルソムラ)<br>[2.3 参照]                                                        | スボレキサントの血中濃度上昇により、作用を著しく増強するおそれがある。             |                                                     |
| タダラフィル<br>(アドシルカ)<br>バルデナフィル塩酸塩水和物<br>[2.3 参照]                                        | これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。                        |                                                     |
| ロミタピドメシル酸塩<br>(ジャクスタビッド)<br>[2.3 参照]                                                  | ロミタピドメシル酸塩の血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。                 |                                                     |
| リファブチン<br>(ミコブティン)<br>[2.3 参照]                                                        | リファブチンの血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。                 |                                                     |
| フィネレノン<br>(ケレンディア)<br>[2.3 参照]                                                        | フィネレノンの血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。                     |                                                     |
| リバーロキサバン<br>(イグザレルト)<br>[2.3 参照]                                                      | リバーロキサバンの血中濃度上昇により、抗凝固作用が増強し、出血の危険性が増大するおそれがある。 | 本薬のCYP3A及びP-gp阻害作用により、リバーロキサバンのクリアランスが低下することが考えられる。 |

| 薬剤名等                                                  | 臨床症状・措置方法                                                        | 機序・危険因子                                                                |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| リオシグアト<br>(アデムパス)<br>[2.3 参照]                         | リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。                                         | 本薬のCYP3A及びP-gp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。                      |
| アパルタミド<br>(アーリーダ)<br>カルバマゼピン<br>(テグレートール)<br>[2.3 参照] | 本薬の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。 | これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本薬の代謝が促進される。また、本薬のCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝を阻害する。 |

## 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                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 中程度のCYP3A阻害剤<br>エリスロマイシン<br>ベラパミル<br>フルコナゾール等<br>[16.7.1 参照]                                                                             | 本薬の血中濃度が上昇するおそれがあるため、特に本剤投与開始時及び用量調節時は副作用の発現に注意すること。               | これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本薬の代謝が阻害される可能性がある。                                        |
| グレープフルーツ含有食品                                                                                                                             | 本薬の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤投与中の摂取は避けること。                               | CYP3Aを阻害することにより本薬の代謝が阻害される。                                                   |
| CYP3A誘導剤<br>リファンピシン<br>フェニトイン<br>フェノバルビタール<br>エファビレンツ<br>ミトタン<br>モダフィニル<br>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)含有食品等<br>[16.7.1 参照] | 本薬の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがあるため、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。             | これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本薬の代謝が促進される可能性がある。                                        |
| ボセンタン水和物                                                                                                                                 | 本薬の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、ボセンタン水和物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。 | ボセンタン水和物のCYP3A誘導作用により、本薬の代謝が促進されるおそれがある。また、本薬のCYP3A阻害作用により、ボセンタン水和物の代謝が阻害される。 |
| 副腎皮質ステロイド剤<br>ブデソニド<br>シクレソニド<br>デキサメタゾン<br>メチルプレドニゾロン                                                                                   | これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。                        | 本薬のCYP3A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。                                          |
| オピオイド系鎮痛剤<br>フェンタニル<br>フェンタニルクエン酸塩<br>オキシコドン塩酸塩水和物                                                                                       |                                                                    |                                                                               |
| 免疫抑制剤<br>シクロスポリン<br>タクロリムス水和物                                                                                                            |                                                                    |                                                                               |



| 薬剤名等                                                                                                                                                                                                                                         | 臨床症状・措置方法                                                                 | 機序・危険因子                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 抗悪性腫瘍剤<br>ドセタキセル<br>エベロリムス<br>テムシロリムス<br>ゲフィチニブ<br>ダサチニブ水和物<br>エルロチニブ塩酸塩<br>ラパチニブトシル酸塩水和物<br>ボルテゾミブ<br>イマチニブメシル酸塩<br>スニチニブリンゴ酸塩<br>ボスチニブ水和物<br>カバジタキセル<br>クリゾチニブ<br>シロリムス<br>パノビノスタット乳酸塩<br>ボナチニブ塩酸塩<br>ルキシロチニブリン酸塩<br>アキシチニブ<br>ニロチニブ塩酸塩水和物 | これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。                               | 本薬のCYP3A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。 |
| マラビロク<br>アプレピタント<br>サルメテロールキシナホ酸塩<br>シナカルセト塩酸塩<br>アルプラゾラム<br>ゾピクロン<br>トルテロジン酒石酸塩<br>オキシプチニン塩酸塩<br>グアンファシン塩酸塩<br>ジェノゲスト                                                                                                                       |                                                                           |                                      |
| ブプレノルフィン塩酸塩<br>エレトリプタン臭化水素酸塩                                                                                                                                                                                                                 | これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。                                    |                                      |
| カルシウム拮抗剤<br>ニフェジピン<br>フェロジピン<br>ベラパミル塩酸塩                                                                                                                                                                                                     |                                                                           |                                      |
| 抗精神病剤<br>ハロペリドール<br>アリピプラゾール<br>クエチアピンフマル酸塩                                                                                                                                                                                                  |                                                                           |                                      |
| 抗凝固薬<br>ワルファリンカリウム<br>アビキサバン                                                                                                                                                                                                                 |                                                                           |                                      |
| ジソピラミド<br>シロスタゾール                                                                                                                                                                                                                            |                                                                           |                                      |
| ピンカアルカロイド系<br>抗悪性腫瘍剤<br>ビンクリスチン硫酸塩<br>ビンブラスチン硫酸塩                                                                                                                                                                                             | これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、筋神経系の副作用を増強するおそれがある。                                     |                                      |
| 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)の維持投与期、急性骨髄性白血病〕                                                                                                                                                                                     | ベネトクラクスの副作用が増強されるおそれがあるので、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                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| PDE5阻害剤<br>シルデナフィルクエン酸塩<br>タダラフィル(ザルティア、シアリス)                                      | これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。                                                                                          | 本薬のCYP3A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。                |
| コルヒチン<br>[2.4、9.2.1、9.3.1 参照]                                                      | コルヒチンの血中濃度上昇により、作用が増強されるおそれがある。                                                                                   |                                                     |
| イリノテカン塩酸塩水和物                                                                       | イリノテカンの活性代謝物の血中濃度を上昇させるおそれがある。                                                                                    | 本薬のCYP3A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。       |
| CYP2C19の基質となる薬剤<br>オメプラゾール<br>ジアゼパム<br>ランソプラゾール等<br>[16.7.2 参照]                    | これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。                                                                                           | 本薬のCYP2C19阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。            |
| P-gpの基質となる薬剤<br>ジゴキシン<br>フェキシソフェナジン<br>ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等<br>[16.5、16.7.2 参照] | これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。                                                                                           | 本薬がP-gpを阻害することにより、P-gpを介したこれらの薬剤の輸送が阻害される可能性がある。    |
| P-gp阻害剤<br>カルベジロール<br>アミオダロン等<br>[16.5 参照]                                         | 本薬の血中濃度が上昇するおそれがあるため、副作用の発現に注意すること。                                                                               | これらの薬剤がP-gpを阻害することにより、P-gpを介した本薬の輸送が阻害される可能性がある。    |
| メトホルミン<br>[16.5 参照]                                                                | 副作用が増強されるおそれがあるため、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。                                                                   | 本薬がMATE1を阻害することにより、メトホルミンの排出が阻害される可能性がある。           |
| ロペラミド<br>[16.4、16.5、16.7.2 参照]                                                     | ロペラミドの副作用が増強されるおそれがあるので、必要に応じてロペラミドの用量を調整すること。本剤の併用により、ロペラミドのC <sub>max</sub> 及びAUCがそれぞれ3.14倍及び3.99倍に増加したとの報告がある。 | 本薬がCYP3A及びP-gpを阻害することにより、ロペラミドのクリアランスが低下することが考えられる。 |
| QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤<br>イミプラミン<br>メサドン等<br>[8.7、9.1.1、11.1.3 参照]                  | QT間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察すること。                                                                        | 共にQT間隔延長に関連する副作用を有するため。                             |

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 重度の下痢(4.8%)

重度の下痢により脱水症状を来すおそれがあるので、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。[7.2、8.2 参照]

#### 11.1.2 肝機能障害(3.2%)

[8.3 参照]

#### 11.1.3 QT間隔延長(頻度不明)

[8.7、9.1.1、10.2、17.3.1 参照]

## 11.2 その他の副作用

|       | 20%以上                                         | 5～20%未満 | 5%未満                                      |
|-------|-----------------------------------------------|---------|-------------------------------------------|
| 感染症   |                                               | 上気道感染   | 感染、鼻炎、胃腸炎、インフルエンザ、肺炎、副鼻腔炎、直腸周囲膿瘍、口腔膿疱     |
| 代謝    | 食欲減退                                          |         | 脱水、高マグネシウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症    |
| 精神神経系 |                                               |         | 脳虚血、浮動性めまい、頭痛、抑うつ気分、錯感覚                   |
| 呼吸器系  |                                               | 咳嗽      | 鼻出血、喉頭痛、鼻閉、口腔咽頭痛                          |
| 消化器系  | 嘔吐、下痢、悪心、腹痛                                   | 便秘、上腹部痛 | 鼓腸、大腸炎、消化不良、胃炎、下部消化管出血                    |
| 皮膚    |                                               |         | 発疹、そう痒症、皮膚乾燥、皮膚色素過剰                       |
| 筋骨格系  |                                               | 筋骨格痛    | 背部痛、四肢痛                                   |
| 全身障害  | 疲労                                            | 発熱      | 胸痛、悪寒                                     |
| 臨床検査  | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、体重減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 |         | 血中重炭酸塩減少、ヘモグロビン減少、血中クレアチニン減少、国際標準比、白血球数減少 |
| その他   |                                               |         | 歯牙破折                                      |

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチーの患者を対象とした2試験(07-01-0007試験の全被験者(ProLon1)及び09-06-0298試験の一部の被験者(ProLon2))の63例の結果に基づく。

## \* 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は吸湿性があるため、分包せずボトルのまま交付すること。

14.1.2 患者又は保護者等に対し、以下の点に注意するよう説明すること。

- ・冷蔵を避けて室温で保存すること。
- ・開封後は、湿気を防ぐため、ボトル内の乾燥剤は取り出さず、使用の都度ボトルのキャップをしっかりと締めること。

## 15. その他の注意

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた1カ月間反復経口投与による腎毒性試験において、180mg/kg/日の投与(臨床での最大投与量150mg/m<sup>2</sup>の1日2回投与時の約10.4倍の曝露量に相当)で、腎臓の鉍質沈着及び好塩基性尿管に加えて、カルシウム代謝に関連する所見(尿中カルシウム排泄量高値等)が認められた。[8.5 参照]

15.2.2 サルを用いた13週間反復経鼻胃管投与による眼毒性試験において、15mg/kg/日の投与(臨床での最大投与量150mg/m<sup>2</sup>の1日2回投与時の約0.9倍の曝露量に相当)で網膜電図変化が、60mg/kg/日の投与(臨床での最大投与量150mg/m<sup>2</sup>の1日2回投与時の約7.1倍の曝露量に相当)で杆体細胞機能障害が示唆される暗順応網膜電図振幅の大幅な低下が認められた。また、サルを用いた52週間反復経口投与毒性試験において、40mg/kg/日の投与(臨床での最大投与量150mg/m<sup>2</sup>の1日2回投与時の約3.5倍の曝露量に相当)で杆体錐体層及び外顆粒層の網膜視細胞の単細胞壊死が認められた。[8.6 参照]

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 健康成人

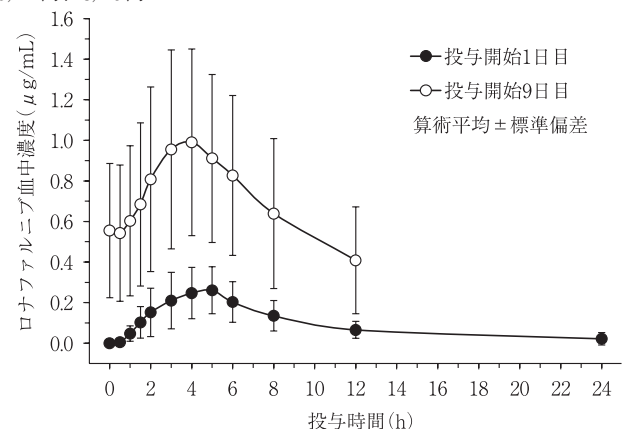
健康成人24例に本薬75mgを空腹時に単回経口投与及び1日2回6日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中本薬濃度-時間推移を以下に示す。6日間反復経口投与時におけるAUCの累積比は約4であった<sup>1)</sup>(外国人データ)。

| 評価時点    | 例数 | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | AUC <sup>a)</sup><br>(μg・h/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h)      | V/F<br>(L)                   | CL/F<br>(L/h)                |
|---------|----|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 投与開始1日目 | 23 | 0.27<br>(43.2)              | 1.91<br>(54.7) <sup>b)</sup>   | 5.00<br>[2.18, 24]      | 3.46<br>(31.3) <sup>b)</sup> | 196<br>(38.6) <sup>b)</sup>  | 39.2<br>(54.7) <sup>b)</sup> |
| 投与開始9日目 | 21 | 0.96<br>(44.1)              | 7.65<br>(52.5) <sup>c)</sup>   | 4.00<br>[2, 5.02]       | 4.96<br>(30.7) <sup>c)</sup> | 70.2<br>(36.9) <sup>c)</sup> | 9.81<br>(52.5) <sup>c)</sup> |

幾何平均値(幾何CV%)、t<sub>max</sub>は中央値[範囲]

a) 単回投与：AUC<sub>0-inf</sub>(投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積)、反復投与：AUC<sub>0-12h</sub>(投与0～12時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積)

b) 22例、c) 19例



### 16.1.2 ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者に本薬又は本薬の懸濁液115mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日2回、4カ月後に維持用量150mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日2回食事とともに反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す<sup>2)</sup>(外国人データ)。

| 評価時点      | 用量<br>(mg/m <sup>2</sup> ) | カプセル                        |                               | 懸濁液                         |                               |
|-----------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
|           |                            | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | AUC <sub>t</sub><br>(μg・h/mL) | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | AUC <sub>t</sub><br>(μg・h/mL) |
| 投与開始4カ月時  | 115                        | 2.13(63.2)<br>(5例)          | 33.90<br>(1例)                 | 1.35(66.5)<br>(18例)         | 8.31(88.5)<br>(14例)           |
| 投与開始8カ月時  | 150                        | 2.51(53.3)<br>(7例)          | 14.83(66.7)<br>(3例)           | 2.61(37.0)<br>(9例)          | 22.11(63.1)<br>(4例)           |
| 投与開始17カ月時 | 150                        | —                           | —                             | 1.90, 2.25<br>(2例)          | 18.00<br>(1例)                 |

幾何平均値(幾何CV%) (例数)、2例以下は個別値、—：該当なし

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

健康成人15例に本剤75mgを単回投与したとき、空腹時投与に対する食後投与の本薬のC<sub>max</sub>及びAUCの幾何平均値の比(食後/絶食時)とその90%信頼区間は、高脂肪食摂取時では0.471 [0.416, 0.534]及び0.737 [0.666, 0.815]、低脂肪食摂取時では0.784 [0.663, 0.926]及び0.833 [0.704, 0.986]であった<sup>3)</sup>(外国人データ)。

また、健康成人に本剤のカプセル内容物75mgを単回投与したとき、服用補助食品を使用したときの本薬の薬物動態への影響を評価した結果を以下に示す<sup>4,5)</sup>(外国人データ)。

| 服用補助食品の種類      | 例数  | 服用補助食品未使用時に対する使用時の血漿中薬物動態パラメータの比較 |                                       |
|----------------|-----|-----------------------------------|---------------------------------------|
|                |     | C <sub>max</sub>                  | AUC <sub>0-inf</sub>                  |
| オレンジジュース       | 15例 | 0.914<br>[0.774, 1.078]           | 0.921<br>[0.788, 1.077] <sup>a)</sup> |
| アップルソース        | 15例 | 1.159<br>[0.996, 1.348]           | 1.182<br>[0.992, 1.407] <sup>b)</sup> |
| 潰したバナナ         | 16例 | 0.893<br>[0.763, 1.045]           | 0.934<br>[0.795, 1.097]               |
| ヨーグルト          | 16例 | 1.040<br>[0.948, 1.142]           | 1.120<br>[0.997, 1.259]               |
| オートミール         | 14例 | 1.116<br>[0.988, 1.261]           | 1.165<br>[0.993, 1.366]               |
| ピーナッツバター       | 14例 | 0.977<br>[0.776, 1.229]           | 1.166<br>[0.906, 1.499] <sup>b)</sup> |
| Cream of Wheat | 14例 | 1.066<br>[0.954, 1.192]           | 1.090<br>[0.960, 1.237]               |

a) 14例、b) 13例

16.3 分布

本薬のヒト血漿タンパク結合率は99%以上であった<sup>6)</sup> (*in vitro*)。

16.4 代謝

本薬は主にCYP3Aによって代謝される<sup>7)</sup> (*in vitro*)。健康成人に<sup>14</sup>C標識した本薬104mgを単回経口投与したとき、血漿中には、主な代謝物は酸化体(HM17)及び脱水素化体(HM21)であり、それぞれ15.1～16.8%、2.7～13.9%であった<sup>8)</sup> (外国人データ)。また、本薬はCYP2C19、CYP3A4に対して阻害作用を示したことから、これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度に影響を与える可能性がある(*in vitro*)。[10.、10.2、16.7.1、16.7.2 参照]

16.5 排泄

健康成人に<sup>14</sup>C標識した本薬104mgを単回経口投与したとき、投与240時間後までの総投与放射能に対する累積尿中放射能排泄率及び累積糞中放射能排泄率(平均値(CV%))は、それぞれ0.705(28)%及び61.6(19)%であった<sup>8)</sup> (外国人データ)。本薬はP-gpの基質である<sup>9)</sup> (*in vitro*)。また、本薬はP-gp、OCT1及びMATE1に対して阻害作用を示したことから、これらのトランスポーターにより輸送される他の薬剤の血中濃度に影響を与える可能性がある<sup>9-11)</sup> (*in vitro*)。[10.、10.2、16.7.2 参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害の程度の異なる被験者(推定糸球体ろ過量(eGFR)の測定値に基づいて分類)における本薬50mg及びリトナビルを単回経口投与したときの薬物動態を、腎機能が正常な被験者(eGFR 90mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上)と比較検討した結果を以下に示す<sup>12)</sup>。なお、本薬単独投与時のデータは得られていない。

| 腎機能                                           | C <sub>max</sub>     | AUC <sub>inf</sub>   |
|-----------------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                                               | 幾何平均値の比<br>[90%信頼区間] | 幾何平均値の比<br>[90%信頼区間] |
| 中等度(30～59mL/min/1.73m <sup>2</sup> 以下)<br>/正常 | 0.87<br>[0.64, 1.18] | 1.35<br>[0.85, 2.14] |
| 重度(15～29mL/min/1.73m <sup>2</sup> 以下)<br>/正常  | 1.26<br>[0.68, 2.31] | 1.81<br>[0.72, 4.56] |

被験者数：正常(9例)、中等度(5例)、重度(4例)

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害の程度の異なる被験者(Child-pugh scoresに基づいて分類)における本薬50mg及びリトナビルを単回経口投与したときの薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較検討した結果を以下に示す<sup>13)</sup>。なお、本薬単独投与時のデータは得られていない。

| 肝機能                          | C <sub>max</sub>     | AUC <sub>inf</sub>   |
|------------------------------|----------------------|----------------------|
|                              | 幾何平均値の比<br>[90%信頼区間] | 幾何平均値の比<br>[90%信頼区間] |
| 軽度(Child-pugh分類クラスA)<br>/正常  | 0.89<br>[0.66, 1.44] | 0.89<br>[0.62, 1.26] |
| 中等度(Child-pugh分類クラスB)<br>/正常 | 1.05<br>[0.88, 1.26] | 1.13<br>[0.96, 1.33] |

被験者数：正常(11例)、軽度(9例)、中等度(7例)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がロナファルニブの薬物動態に及ぼす影響

本薬とリファンピシン、フルコナゾール又はケトコナゾールを併用投与したときの本薬の薬物動態への影響を評価した結果を以下に示す<sup>1,14,15)</sup> (外国人データ)。[2.2、10.、10.1、10.2、16.4 参照]

| 併用薬     | 併用薬の<br>用量 | 本薬の<br>用量 | 幾何平均値の比<br>[90%信頼区間]<br>(併用時/本薬単独投与時) |                      |
|---------|------------|-----------|---------------------------------------|----------------------|
|         |            |           | C <sub>max</sub>                      | AUC                  |
| リファンピシン | 600mg qd   | 50mg単回*   | 0.08<br>[0.06, 0.11]                  | 0.02<br>[0.01, 0.03] |
| ケトコナゾール | 200mg qd   | 50mg単回    | 3.70<br>[3.04, 4.49]                  | 5.25<br>[4.18, 6.57] |
| フルコナゾール | 200mg qd   | 75mg bid  | 0.91<br>[0.79, 1.05]                  | 0.87<br>[0.73, 1.02] |

\*)本薬のバイオアベイラビリティが低いこと、用量依存的な消化管における不耐容性、及び本薬が主にCYP3A4で代謝されることから、本薬の全身曝露量を増加させ、一日あたりの総投与量を減量するためにリトナビルを併用した。

16.7.2 ロナファルニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本薬の定常状態において、ロスバスタチン、ピタバスタチン、ロペラミド、ミダゾラム、フェキソフェナジン又はオメプラゾールを併用投与したときのこれらの薬物の薬物動態への影響を評価した結果を以下に示す<sup>3,16-19)</sup> (外国人データ)。[2.3、10.、10.1、10.2、16.4、16.5 参照]

| 併用薬       | 併用薬の<br>用量 | 本薬の<br>用量  | 幾何平均値の比<br>[90%信頼区間]<br>(本薬併用時/基質となる薬剤<br>単独投与時) |                      |
|-----------|------------|------------|--------------------------------------------------|----------------------|
|           |            |            | C <sub>max</sub>                                 | AUC                  |
| ロスバスタチン   | 10mg単回     | 50mg bid*) | 0.99<br>[0.79, 1.23]                             | 0.88<br>[0.75, 1.02] |
| ピタバスタチン   | 2mg単回      | 50mg bid*) | 1.09<br>[0.86, 1.37]                             | 1.08<br>[0.91, 1.28] |
| ロペラミド     | 2mg単回      | 100mg bid  | 3.14<br>[2.80, 3.53]                             | 3.99<br>[3.45, 4.61] |
| ミダゾラム     | 3mg単回      | 100mg bid  | 2.80<br>[2.40, 3.28]                             | 7.39<br>[6.28, 8.70] |
| フェキソフェナジン | 180mg単回    | 100mg bid  | 1.21<br>[0.96, 1.54]                             | 1.24<br>[1.05, 1.47] |
| オメプラゾール   | 40mg単回     | 75mg bid   | 1.28<br>[1.01, 1.61]                             | 1.60<br>[1.32, 1.94] |

\*)本薬のバイオアベイラビリティが低いこと、用量依存的な消化管における不耐容性、及び本薬が主にCYP3A4で代謝されることから、本薬の全身曝露量を増加させ、一日あたりの総投与量を減量するためにリトナビルを併用した。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅱ相試験

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー患者<sup>注)</sup>を対象とする2つの第Ⅱ相臨床試験(07-01-0007試験及び09-06-0298試験)が実施された。主な選択基準は、早老症の臨床兆候を呈し、かつLMNA遺伝子又はZMPSTE24遺伝子の変異を有することが確認された患者とされた。これらの試験のうち本薬が単独投与された患者は、07-01-0007試験の全被験者(ProLon1)<sup>2)</sup>及び09-06-0298試験の一部の被験者(ProLon2)<sup>20)</sup>であった。ProLon1では、本薬115mg/m<sup>2</sup>を1日2回経口投与から開始し、投与開始後4カ月時に150mg/m<sup>2</sup>の1日2回に増量され、投与期間は24～30カ月であり、ProLon2では、本薬150mg/m<sup>2</sup>を1日2回経口投与とされ、投与期間は12～36カ月であった。ProLon1とProLon2の被験者を合わせた63例のうち、プロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー患者を除く62例のハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者(日本人患者2例を含む)を治療コホートとし、プロジェリア研究財団が有する国際プロジェリア疾患登録システムから特定された本薬未使用の患者に対して性別と大陸(居住地域)で治療コホートとマッチングした未治療集団を主要マッチングコントロールとして、生存時間解析を行った。治療コホートでは治療開始年齢を、未治療集団ではマッチングペアとなった治療例の治療開始年齢と一致させた年齢を追跡開始年齢とし、3年時点で打ち切りとした主要解析の結果、治療コホートと主要マッチングコントロールのKaplan-Meier生存曲線は図のとおりであり、統計学的に有意な差が認められた(p=0.0002、性別及び大陸(居住地域)で層別化した層別ログランク検定、有意水準両側5%)。3年時点で打ち切りとした平均生存時間(平均値±標準誤差)は、治療コホートで2.828±0.0845年、主要マッチングコントロールで2.340±0.1368年であった。また、最終追跡時点で打ち切りとした平均生存時間(平均値±標準誤差)は、治療コホートで8.097±0.5670年、主要マッチングコントロールで5.324±0.6008年であった<sup>21)</sup>。



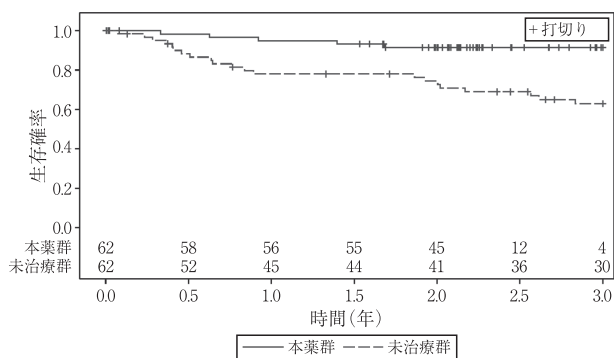


図 3年時打ち切りのKaplan-Meier生存曲線(主要解析集団)

なお、07-01-0007試験及び09-06-0298試験においては年間体重増加率を評価することが主たる目的とされ、年間体重増加率(平均値±標準偏差)の結果は、07-01-0007試験ではベースライン時に $0.401 \pm 0.440$ kg/年、試験終了時に $0.403 \pm 0.416$ kg/年であり<sup>2)</sup>、09-06-0298試験(ProLon2のみ)ではベースライン時に $0.676 \pm 0.705$ kg/年、試験終了時に $0.372 \pm 0.228$ kg/年であった<sup>20)</sup>。ProLon1及びProLon2における副作用発現割合は96.8%(61/63例)であり、主な副作用は、嘔吐85.7%(54/63例)、下痢77.8%(49/63例)、食欲減退41.3%(26/63例)、悪心38.1%(24/63例)、疲労28.6%(18/63例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加28.6%(18/63例)、体重減少27%(17/63例)、腹痛23.8%(15/63例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加22.2%(14/63例)であった<sup>22)</sup>。[5. 参照]

注)投与開始後にプレラミンAのプロセッシングには異常がないと判断され、本剤の投与対象外と考えられたプロジェクト・ラミノパチー患者1例を含む

### 17.3 その他

#### 17.3.1 QT/QTc評価試験

健康成人(64例)に本剤200mgを1日2回9日間反復投与し、投与開始10日目の朝に本剤200mgを単回投与したとき、本剤200mg投与時とプラセボ投与時とのQTcF間隔のベースラインからの変化量の差の最小二乗平均値( $\Delta \Delta$ QTcF)の最大値は、18.8ms(90%信頼区間: 10.94, 26.70)であった<sup>23)</sup>(外国人データ)。<sup>[8.7, 9.1.1, 11.1.3 参照]</sup>

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセッシング不全性のプロジェクト・ラミノパチーはいずれもLMNA変異又はZMPSTE24変異に起因してファルネシル化したプレラミンA(プロジェリン又はプロジェリン様タンパク質)が産生・蓄積する疾患であり、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である本薬は、プロジェリン又はプロジェリン様タンパク質の産生を抑制する。なお、LMNA遺伝子の変異の場合はヘテロ接合性、ZMPSTE24遺伝子の変異の場合はホモ接合性又は複合ヘテロ接合性であることが報告されている。[5. 参照]

### 18.2 薬理作用

#### 18.2.1 ファルネシルトランスフェラーゼ阻害作用

本薬のファルネシルトランスフェラーゼの50%阻害濃度は $1.9\text{nmol/L}$ であった<sup>24)</sup>。

#### 18.2.2 核ブレブ形成抑制

プロジェリン発現HeLa細胞及びハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者由来皮膚線維芽細胞において、本薬( $0.5$ 、 $1.0$ 又は $2.0\mu\text{mol/L}$ )の48時間の処置により、濃度依存的に核ブレブの形成が抑制された<sup>25)</sup>。

#### 18.2.3 生存期間の延長

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群のモデルマウス(Lmna<sup>G609G/G609G</sup>マウス)において、無処置群と比較し、本薬投与群では生存期間の延長が認められた<sup>26)</sup>。

#### 18.2.4 プロジェリン濃度低下

本薬を単回投与したハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者における血漿プロジェリン濃度は、ProLon1では $115\text{mg/m}^2$ を1日2回、4か月投与した後、ベースラインに比較して48%低下し、その後 $150\text{mg/m}^2$ を1日2回に増量して投与した結果、ベースラインに比較して50~62%低下した。ProLon2では $150\text{mg/m}^2$ を1日2回投与した結果、ベースラインに比較して36.7%低下した<sup>27)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ロナファルニブ(Lonafarnib)

化学名

4-(2-[4-[(11R)-3,10-Dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]piperidin-1-yl]-2-oxoethyl)piperidine-1-carboxamide

分子式

$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{Br}_2\text{ClN}_4\text{O}_2$

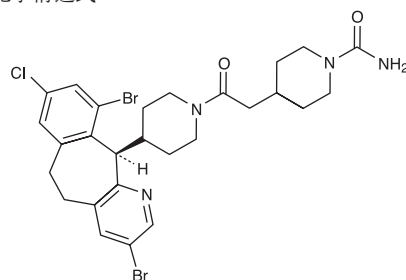
分子量

638.82

性状

ロナファルニブは白色～淡黄白色の粉末で、酢酸エチルに極めて溶けにくく、メタノール及びエタノールに溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

化学構造式



## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 22. 包装

〈ゾキンヴィカプセル50mg〉

30カプセル/ボトル[乾燥剤入り]

〈ゾキンヴィカプセル75mg〉

30カプセル/ボトル[乾燥剤入り]

## 23. 主要文献

- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-021)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験ProLon1(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.6)
- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-017)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.1、2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-019)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.1、2.7.6)
- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-020)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.1、2.7.6)
- 社内資料：*in vitro*試験(SN98139)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.6.4)
- 社内資料：*in vitro*試験(15EIGEP1)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.6.4)
- 社内資料：臨床薬理試験(P00260)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：*in vitro*試験(14EIGEP1)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.6.4)
- 社内資料：*in vitro*試験(CYP1838R2)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.6.4)
- 社内資料：*in vitro*試験(CYP1838R1)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.6.4)
- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-006)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-003)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-007)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：臨床薬理試験(P00393)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-008)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.2、2.7.6)



- 17) 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-009)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.2、2.7.6)
- 18) 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-015)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.2、2.7.6)
- 19) 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-016)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.2、2.7.6)
- 20) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験ProLon2(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.6)
- 21) 社内資料：海外生存時間解析(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.3、2.7.6)
- 22) 社内資料：安全性統合解析(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.4)
- 23) 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-022)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.2、2.7.6)
- 24) Njoroge FG, et al. : J Med Chem. 1998 ; 41 : 4890-4902
- 25) Capell BC, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 2005 ; 102 : 12879-12884
- 26) Murtada SI, et al. : eLife. 2023 ; 12 : e82728
- 27) Gordon LB, et al. : Circulation. 2023 ; 147 : 1734-1744

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

アンジェス株式会社 営業企画部  
〒108-0014 東京都港区芝四丁目13番3号  
TEL : 03-5730-2481

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元(輸入)

アンジェス株式会社  
〒108-0014 東京都港区芝四丁目13番3号