

**医薬品インタビューフォーム**

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

**深在性真菌症治療剤****日本薬局方 ポリコナゾール錠****ポリコナゾール錠 50mg 「NIG」****ポリコナゾール錠 200mg 「NIG」****Voriconazole Tablets**

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠 50mg：1錠中ポリコナゾール 50.000mg 含有 錠 200mg：1錠中ポリコナゾール 200.000mg 含有
一般名	和名：ポリコナゾール 洋名：Voriconazole
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認：2019年 1月 16日 薬価基準収載：2022年 12月 9日 販売開始：2016年 6月 17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：武田薬品工業株式会社 発売元：日医工株式会社 製造販売元：日医工岐阜工場株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

**本IFは2023年8月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。**

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

## 2. IFとは

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

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

### 3. IFの利用にあたって

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>16</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	16
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	16
3. 製品の製剤学的特性.....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>17</b>
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	18
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	18
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	4. 吸収.....	19
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	19
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	19
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	19
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	19
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	20
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. その他.....	20
1. 物理化学的性質.....	4	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>21</b>
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	21
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	22
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	22
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	22
2. 製剤の組成.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	22
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	24
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	26
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	37
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	40
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	10. 過量投与.....	40
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	11. 適用上の注意.....	40
9. 溶出性.....	9	12. その他の注意.....	41
10. 容器・包装.....	11	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>42</b>
11. 別途提供される資材類.....	11	1. 薬理試験.....	42
12. その他.....	11	2. 毒性試験.....	42
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>12</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>43</b>
1. 効能又は効果.....	12	1. 規制区分.....	43
2. 効能又は効果に関連する注意.....	12	2. 有効期間.....	43
3. 用法及び用量.....	13	3. 包装状態での貯法.....	43
4. 用法及び用量に関連する注意.....	13	4. 取扱い上の注意点.....	43
5. 臨床成績.....	14	5. 患者向け資材.....	43

## 略 語 表

6.	同一成分・同効薬.....	43
7.	国際誕生年月日 .....	43
8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日.....	43
9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容.....	43
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	44
11.	再審査期間 .....	44
12.	投薬期間制限に関する情報.....	44
13.	各種コード .....	45
14.	保険給付上の注意 .....	45
<b>X I.</b>	<b>文献</b> .....	<b>46</b>
1.	引用文献 .....	46
2.	その他の参考文献.....	47
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b> .....	<b>48</b>
1.	主な外国での発売状況.....	48
2.	海外における臨床支援情報 .....	53
<b>X III.</b>	<b>備考</b> .....	<b>54</b>
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報.....	54
2.	その他の関連資料.....	57

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	消失半減期

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、ボリコナゾールを有効成分とする深在性真菌症治療剤である。

「ボリコナゾール錠 50mg「テバ」」及び「ボリコナゾール錠 200mg「テバ」」は、武田テバファーマ株式会社（旧テバ製薬株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2016年2月15日に承認を取得、2016年6月17日に販売を開始した。（薬食発 1121 第2号（平成26年11月21日）に基づき承認申請）

その後、「商標権抵触等により医薬品の販売名のみを変更するものの取扱いについて」（平成4年2月14日付薬審第37号）に基づき、販売名を「ボリコナゾール錠 50mg「武田テバ」」及び「ボリコナゾール錠 200mg「武田テバ」」と変更し、2019年1月16日に承認を取得、2019年6月14日に薬価基準収載された。

以下の効能又は効果、用法及び用量が追加された。

承認年月日	追加された効能又は効果、用法及び用量
2019年 3月 27日	「小児」の用法及び用量
2020年 1月 8日	「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の効能又は効果

2022年12月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「武田テバ」から「NIG」に変更した。

2022年12月9日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ボリコナゾールを有効成分とする深在性真菌症治療剤である。
- (2) 重大な副作用として、ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）、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）、肝障害（5.0%）、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）、心不全（3.0%）、腎障害（1.0%）、呼吸窮迫症候群（頻度不明）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）、血液障害（2.0%）、偽膜性大腸炎（頻度不明）、痙攣（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）、間質性肺炎（0.2%）、低血糖（頻度不明）、意識障害（0.1%）が報告されている。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) PTP シートはピッチコントロールを行い、1錠ごとに成分名・含量を表示した。
- (2) PTP シートの裏面に「抗真菌剤」を表記した。
- (3) 個装箱は、販売名、使用期限、製造番号、GS1 データバーを記載した切り取りタグ付きである。

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

該当しない

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ポリコナゾール錠 50mg 「NIG」

ポリコナゾール錠 200mg 「NIG」

#### (2) 洋名

Voriconazole Tablets

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ポリコナゾール (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

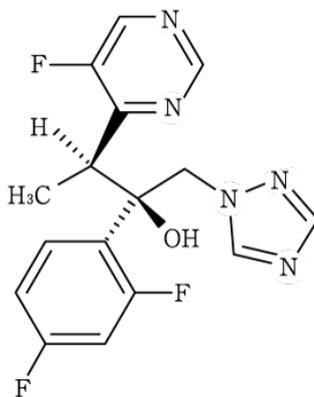
Voriconazole (JAN, INN)

#### (3) ステム (stem)

ミコナゾール系抗真菌薬 : -conazole

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式 :



### 4. 分子式及び分子量

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

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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 (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : VRCZ

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

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。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

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

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### (1) 確認試験法

###### 1) 紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はポリコナゾール標準品について得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

###### 2) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はポリコナゾール標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：ギ酸アンモニウム、水、ギ酸、メタノール、アセトニトリル混液

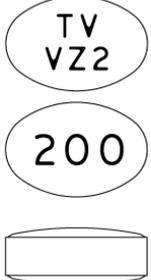
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ポリコナゾール錠 50mg 「NIG」	ポリコナゾール錠 200mg 「NIG」
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠	
外形		
直径	6.4mm	長径 12.1mm 短径 8.1mm
厚さ	3.2mm	4.9mm
質量	103mg	409mg
識別コード (PTP)	TV VZ1	TV VZ2

#### (3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

#### (4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

#### (5) その他

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ポリコナゾール錠 50mg 「NIG」	ポリコナゾール錠 200mg 「NIG」
有効成分	1錠中：ポリコナゾール 50.000mg	1錠中：ポリコナゾール 200.000mg
添加剤	クロスカルメロースナトリウム、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース、部分アルファー化デンプン、ポビドン、マクロゴール 400	

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 4. 力価

該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

##### (1) 加速試験

◇ポリコナゾール錠 50mg「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [PTP+紙箱]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヶ月
性状 n=3 <sup>※1</sup> ＜白色のフィルムコーティング錠＞	適合	適合
確認試験 n=3 <sup>※1</sup> (紫外可視吸光度測定法)	適合	適合
製剤均一性 n=3 <sup>※1</sup> ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性 (%) n=3 <sup>※1</sup> ＜30 分、Q 値 80＞	適合	適合
含量 (%) <sup>※2</sup> n=3 <sup>※1</sup> ＜95.0～105.0%＞	99.3±0.9 <sup>※3</sup>	100.6±0.7 <sup>※3</sup>

※1：3ロット各ロット n=3 ※2：表示量に対する含有率 (%) ※3：平均値±標準偏差 (SD)

◇ポリコナゾール錠 200mg「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [PTP+紙箱]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヶ月
性状 n=3 <sup>※1</sup> ＜白色のフィルムコーティング錠＞	適合	適合
確認試験 n=3 <sup>※1</sup> (紫外可視吸光度測定法)	適合	適合
製剤均一性 n=3 <sup>※1</sup> ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性 (%) n=3 <sup>※1</sup> ＜30 分、Q 値 80＞	適合	適合
含量 (%) <sup>※2</sup> n=3 ＜95.0～105.0%＞	100.7±0.5 <sup>※3</sup>	100.4±0.8 <sup>※3</sup>

※1：3ロット各ロット n=3 ※2：表示量に対する含有率 (%) ※3：平均値±標準偏差 (SD)

(2) 無包装状態の安定性

◇ポリコナゾール錠 50mg「NIG」 無包装 40℃ [遮光・気密容器]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 <白色のフィルムコーティング錠>	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
溶出性 (%) <30 分、Q 値 80>	適合	適合
残存率 (%)	100	100
(参考値) 硬度 (kg)	5.6	5.5

◇ポリコナゾール錠 50mg「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 <白色のフィルムコーティング錠>	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
溶出性 (%) <30 分、Q 値 80>	適合	適合
残存率 (%)	100	100
(参考値) 硬度 (kg)	5.6	6.3

◇ポリコナゾール錠 50mg「NIG」 無包装 25℃・曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 <規格>	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx・hr
性状 <白色のフィルムコーティング錠>	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
溶出性 (%) <30 分、Q 値 80>	適合	適合
残存率 (%)	100	100
(参考値) 硬度 (kg)	5.6	5.5

◇ポリコナゾール錠 200mg「NIG」 無包装 40℃ [遮光・気密容器]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
溶出性 (%) ＜30分、Q 値 80＞	適合	適合
残存率 (%)	100	99
(参考値) 硬度 (kg)	10.4	11.2

◇ポリコナゾール錠 200mg「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
溶出性 (%) ＜30分、Q 値 80＞	適合	適合
残存率 (%)	100	100
(参考値) 硬度 (kg)	10.4	11.1

◇ポリコナゾール錠 200mg「NIG」 無包装 25℃・曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx・hr
性状 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
溶出性 (%) ＜30分、Q 値 80＞	適合	適合
残存率 (%)	100	100
(参考値) 硬度 (kg)	10.4	9.2

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

## 9. 溶出性

### (1) 溶出規格

ポリコナゾール錠 50mg「NIG」及びポリコナゾール錠 200mg「NIG」は、日本薬局方医薬品各条に定められたポリコナゾール錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

(試験液に溶出試験第1液 900mLを用い、パドル法により 50rpm で試験を行う)

#### 溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
50mg、200mg	30分	80%以上

### (2) 溶出試験<sup>2)</sup>

<ポリコナゾール錠 200mg「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)

#### 試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

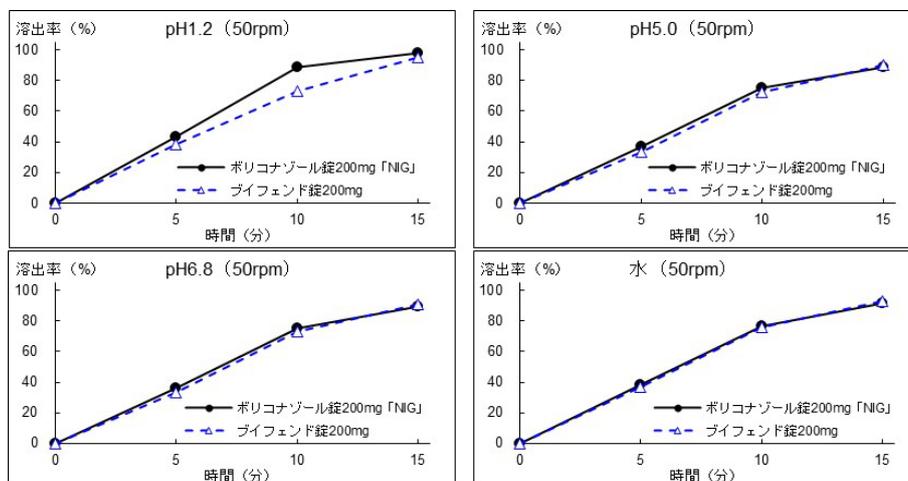
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)

#### [判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH5.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 50rpm の全ての試験液において、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤(ブイフェンド錠 200mg)と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

#### (溶出曲線)



(n=12)

### (3) 含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験<sup>3)</sup>

#### <ポリコナゾール錠 50mg「NIG」>

ポリコナゾール錠 50mg「NIG」は、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、ポリコナゾール錠 200mg「NIG」を標準剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

#### 試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

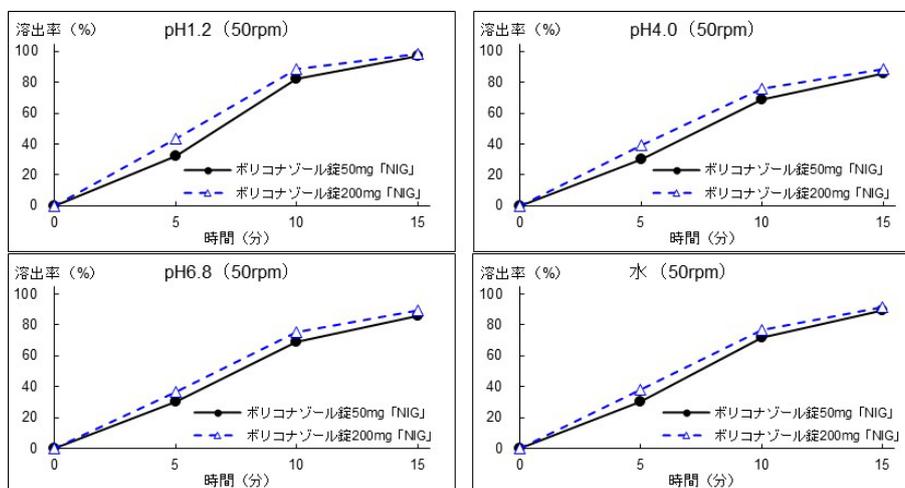
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

#### [判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ 50rpm の全ての試験液において、30 分以内に標準剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、ポリコナゾール錠 50mg「NIG」の溶出挙動を標準剤 (ポリコナゾール錠 200mg「NIG」) と比較した結果、全ての試験液において「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

(溶出曲線)



(n=12)

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

〈ポリコナゾール錠 50mg 「NIG」〉

50錠 [10錠 (PTP) ×5]

〈ポリコナゾール錠 200mg 「NIG」〉

50錠 [10錠 (PTP) ×5]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当記載事項なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

○下記の重症又は難治性真菌感染症

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

○造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5.効能又は効果に関連する注意

##### 〈カンジダ感染の治療〉

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

##### 〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

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

(解説)

5.1 本剤は、国内及び外国臨床試験で、カンジダ症（フルコナゾール低感受性あるいは非感受性である *Candida glabrata*、*C.krusei* による感染症を含む）における有効性が確認されている。

原因真菌に対して効能を有する薬剤が少ない侵襲性真菌症に対する一次治療、あるいは、前治療薬が効果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に対する救済治療におけるポリコナゾールの有効性、安全性及び忍容性を検討することを主目的とした海外第Ⅲ相試験<sup>4)</sup>における重篤なカンジダ症に対する感染部位別の有効率は、カンジダ血症 52.4%（11/21 例）、食道カンジダ症 60.5%（23/38 例）、気管支・肺カンジダ症 1/2 例であった。カンジダ症に対し、ポリコナゾールを投与した理由は「以前に受けた抗真菌療法が無効」、「以前に投与された抗真菌療法の忍容性が低い（注射に伴う毒性、腎毒性、腎機能障害）」等であった。

なお、重篤なカンジダ感染症患者における本剤投与開始から 90 日後の生存率の Kaplan-Meier 推定値は 0.724（95%信頼区間：0.624、0.823）であった。

一方、非好中球減少患者のカンジダ血症〔対象患者：治験登録前 96 時間以内の血液培養で *Candida* 陽性であり、治験登録前 48 時間以内に感染症の臨床症状が認められた患者〕を対象とした外国臨床試験<sup>5)</sup>における本剤の有効率は 65.3%（162/248 例）であった。

このような試験結果から、本剤はカンジダ感染の治療において、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症例に対し使用することが望ましいと考えられる。

5.2 自家造血幹細胞移植患者については、原則として抗真菌薬の予防的投与は推奨されておらず、真菌感染のリスクが高い場合に限り、予防的投与について、個別に判断することとされている。そのため、自家造血幹細胞移植患者に対して、安易な予防的投与を避けるよう注意喚起する必要があることから、侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（一次予防）<sup>6)</sup>のプロトコール記載を参考に設定した。

（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

成人（体重 40kg 以上）	通常、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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7.用法及び用量に関連する注意

##### 〈効能共通〉

**7.1** 注射剤から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。[16.1.1 参照]

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

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

##### 〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

**7.5** 好中球数が 500/mm<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。

(解説)

7.1 成人患者においては、主として国内臨床試験（第Ⅰ相試験、第Ⅲ相試験）の結果に基づき設定した。

ポリコナゾール錠剤のバイオアベイラビリティは、健康成人を対象としたポピュレーション PK 解析より 96%と推定され、CV 値（変動係数）は 13%と吸収率のバラツキも少なかった<sup>7)</sup>。また、国内第Ⅲ相試験でのポピュレーション PK 解析<sup>8)</sup>では、バイオアベイラビリティはほぼ 100%と推定された。

7.2 小児では、経口投与時の AUC<sub>0-12</sub> は静脈内投与時と比較して低くなる可能性があることから、注射剤から投与を開始することと設定した。日本人小児患者における薬物動態試験の投与スケジュールが、静脈内投与 7 又は 8 日間後に経口投与へ変更することとなっており、ポリコナゾール投与開始から 1 週間未満で静脈内投与から経口投与に変更した際の本剤の有効性・安全性は検討されていない。また、ポリコナゾール注射剤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ことを注意喚起した。

7.3 ポリコナゾール錠のバイオアベイラビリティはほぼ 100%であることに加えて、注射剤で可溶化剤として用いている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) が腎排泄型薬剤であることを考慮し設定した。

7.4 外国における肝機能低下群と正常群での反復投与時比較試験の結果、及び血漿中ポリコナゾール濃度と肝機能検査値異常発現率の関係を検討した結果に基づき設定した。

（「Ⅶ. 10. (3) 肝機能障害を有する患者」の項参照）

7.5 本剤の侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（一次予防）<sup>6)</sup>及び侵襲性真菌感染症の既往のある造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（二次予防）<sup>9)</sup>のプロトコール及び類薬（イトラコナゾール）の記載を参考に設定した。

## 5. 臨床成績

### （1）臨床データパッケージ

該当資料なし

### （2）臨床薬理試験

該当資料なし

### （3）用量反応探索試験

該当資料なし

### （4）検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

### （5）患者・病態別試験

該当資料なし

### （6）治療的使用

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

該当資料なし

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

**(7) その他**

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トリアゾール系化合物（イトラコナゾール等）

イミダゾール系化合物（ミコナゾール）

ポリエンマクロライド系化合物（アムホテリシン B）

キャンディン系化合物（ミカファンギンナトリウム）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### （1）作用部位・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>10)</sup>。

#### （2）薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### （3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 16.1.1 反復投与

###### 小児患者

日本人小児患者（3～14歳、18例）にポリコナゾール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>11）、12）</sup>。[7.2参照]

CYP2C19 遺伝子型	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL) a)	AUC <sub>τ</sub> (μg・h/mL) a)	T <sub>max</sub> (h) b)
EM	6	5.49 (2.03–11.0)	31.2 (10.0–80.8)	1.5 (0.95–3.8)
HEM	10	7.66 (4.45–18.3)	49.3 (14.5–156)	1.1 (0.92–2.2)
PM	2	12.3 (11.6、13.0)	99.1 (84.0、117)	1.0 (0.95、1.1)
全例	18	7.22 (2.03–18.3)	45.8 (10.0–156)	1.0 (0.92–3.8)

a：幾何平均値（範囲）又は幾何平均値（個々の値）で示した。

b：中央値（範囲）又は中央値（個々の値）で示した。

12歳以上15歳未満で体重50kg以上の小児1例には、成人と同様にポリコナゾール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

##### 16.1.2 生物学的同等性試験<sup>3)</sup>

<ポリコナゾール錠50mg「NIG」>

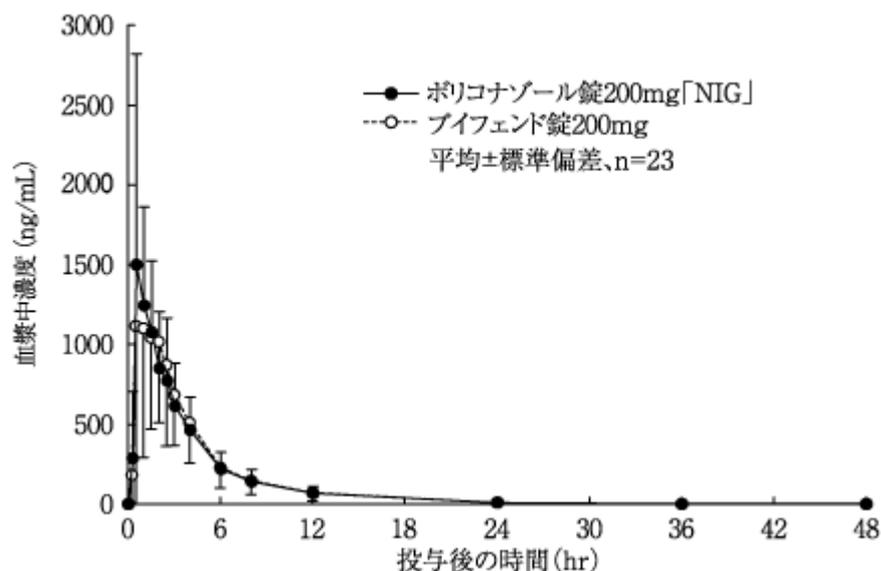
ポリコナゾール錠50mg「NIG」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日薬食審査発0229第10号）」に基づき、ポリコナゾール錠200mg「NIG」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

<ポリコナゾール錠200mg「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成24年2月29日薬食審査発0229第10号）

ポリコナゾール錠200mg「NIG」とブイフェンド錠200mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ポリコナゾールとして200mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

なお、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低い酵素活性を有する者（PM：Poor Metabolizer）を除外して生物学的同等性試験を実施した。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-48</sub> (ng · hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ボリコナゾール錠 200mg 「NIG」	200	5259.29 ±1819.00	2022.43 ±909.31	1.22 ±0.90	3.94 ±1.71
ブイフェンド錠 200mg	200	5315.83 ±1944.35	1969.03 ±842.20	1.43 ±0.84	3.94 ±1.60

(平均±標準偏差、n=23)

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

**(3) 中毒域**

該当資料なし

**(4) 食事・併用薬の影響**

(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

**2. 薬物速度論的パラメータ**

**(1) 解析方法**

該当資料なし

**(2) 吸収速度定数**

該当資料なし

**(3) 消失速度定数**

該当資料なし

**(4) クリアランス**

該当資料なし

**(5) 分布容積**

該当資料なし

**(6) その他**

該当資料なし

**3. 母集団 (ポピュレーション) 解析**

**(1) 解析方法**

該当資料なし

## (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当資料なし

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

(「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照)

### (3) 乳汁への移行性

(「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率

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>13)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

*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>13)、14)</sup>。[8.9、10.参照]

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]

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

ポリコナゾールは、肝代謝によりより消失し、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>13)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### 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  $AUC_{\tau}$  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>15)</sup>（外国人データ）。[7.4、9.3.2 参照]

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

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

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

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

(解説)

1.1 本剤の対象疾患は重症又は難治性真菌症であって、一般的に免疫能が低下していて予後の悪い患者も少なくなく生命に影響し緊急性を要するため、その治療には早期の診断と的確な治療が必要となる。

したがって、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った医師又はその指導のもとで、薬剤投与によるリスクについても十分考慮の上で本剤を使用すること。

1.2 肝障害はアゾール系抗真菌剤投与中に発現が懸念される副作用のひとつに挙げられる。国内第Ⅲ相試験<sup>16)</sup>において肝・胆道系の副作用が36% (36/100例) に認められた。発現頻度の高いものはγ-GTP 増加 11.0%、肝機能異常 8.0%、AST (GOT) 増加 7.0%、血中 ALP 増加 7.0%、ALT (GPT) 増加 6.0%、肝障害 5.0%であった。このため6例が投与中止になり、そのうちの1例 (肝機能異常) は重度であった。また、肝・胆道系の副作用により本剤を減量した症例は9例であった。

1.3 視覚に関する副作用は国内第Ⅲ相試験<sup>16)</sup>で52.0% (52/100例) 報告されている。

(国内第Ⅲ相試験における内訳は羞明 (25.0%)、視覚障害 (24.0%)、霧視 (5.0%)、色盲 (4.0%)、黄視症 (2.0%)、光視症 (1.0%) であり、治験責任医師によって視覚に関する有害事象が羞明、視覚障害に関する用語で報告されたためこれらが高頻度に集計された。一方、外国臨床試験では視覚障害 (6.3%)、霧視 (4.8%)、羞明 (1.6%) 以外に視覚の明るさ (3.0%)、光視症 (2.3%)、色視症 (1.2%) など多岐にわたる用語で報告されている。)

国内第Ⅲ相試験<sup>16)</sup>では視覚に関する副作用は投与初期 (1～7日目) に多く認められ、羞明は96.2%、視覚障害は95.9%が投与初期に認められた。これらの事象が原因で投与中止したのが1例で、それ以外は特に処置せずに消失した。

このように視覚に関する副作用は、臨床試験結果からは「重大な副作用」としなかったものの(「その他の副作用」に記載)、本剤に特異性の高いものである。

したがって、本剤投与中に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。

## 2. 禁忌内容とその理由

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

**2.1** 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、ロピナビル・リトナビル、ニルマトレルビル・リトナビル、カルバマゼピン、バルビタール、フェノバルビタール、ピモジド、キニジン、イバブラジン、麦角アルカロイド（エルゴタミン・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン）、トリアゾラム、チカグレロル、アスナプレビル、ロミタピド、ブロナンセリン、スポレキサント、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硫酸塩 [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]

（解説）

**2.1** リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、バルビツール、ピモジド、キニジン、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：本剤の薬物相互作用に関する *in vitro* 試験及び臨床薬理試験の結果等に基づき設定した。

（「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

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）、チカグレロル、アスナプレビル、ロミタピド、ブロナンセリン、スポレキサント、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、ニルマトレルビル・リトナビル：

薬剤の電子添文において本剤が「禁忌」及び「併用禁忌」に設定されていることから本剤においても「禁忌」に追記することとした。

**2.2** 一般的な注意事項として設定した。

国内第Ⅲ相試験<sup>16)</sup>で、発疹が1例（重篤な有害事象と報告され投与中止）報告されている。

本剤に対して過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、重篤な過敏症を起こす可能性があるため、既往歴のある患者への投与は禁忌とした。

**2.3** 生殖発生毒性試験において、本剤の投与によって催奇形性（ラット）<sup>17)</sup>、胎児毒性（ウサギ）

<sup>18)</sup>が認められたため、妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与は禁忌とした。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

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

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

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

(解説)

8.1 本剤の重大な副作用として血液障害、腎障害がある。

したがって、本剤を投与する際には、適宜、血液検査、腎機能検査を行い、検査値の変動に留意する必要がある。

8.4 一般的な注意事項として設定した。

8.5 眼症状が本剤投与中止後も持続することがあるため本項を設定した。

8.6 国内第Ⅲ相試験<sup>16)</sup>において光線過敏性反応が経口療法例で 1 例 (1/61 例)、報告されている。

このように本剤は光線過敏症を誘発する薬剤であるため本項を設定した。

また、本剤投与による光毒性発現のメカニズムは解明されていないが、光線過敏性反応は皮膚癌のリスク因子と考えられるため、本剤投与中の日光からの皮膚の保護と、やむを得ず継続する際は日光角化症などの前癌病変の早期発見に留意すること。

(「Ⅷ. 12. (1) 臨床使用に基づく情報」の項参照)

8.7 主に有効性と安全性を考慮した国内臨床試験の方法とその評価結果に基づき設定した。

深在性真菌症は多くの場合、生命に影響し緊急性を要する重篤な疾患であるため、できるだけ早く薬物血中濃度を有効域に到達・維持させると同時に、薬剤投与によるリスク回避にも努める必要がある。

国内第Ⅲ相試験<sup>16)</sup>では 3 日目の血中濃度に応じて 5~7 日目に投与量を調整して維持投与量を決定した。その後は、有効性・安全性に基づく維持投与量の調整に加え、血中濃度がモニタリングされ、目安としてトラフ血中濃度が  $4.5 \mu\text{g/mL}$  以上の場合、必要に応じて維持投与量の調整(減量)が行われた。この用量調整法によって得られた国内安全性成績は、抗真菌薬として臨床で十分な忍容性を有するものであった。

8.8 本剤はワルファリンの代謝を阻害することから、併用によりワルファリンの血中濃度が上昇し、プロトロンビン時間の延長や著しい INR の上昇、出血傾向(挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、

下血等)を引き起こすことがある。

本剤をワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間の測定や、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。

2016年6月、英国は、ワルファリンとミコナゾールとの相互作用が疑われる重篤な出血事象について注意喚起を行った。この情報と副作用の集積状況等に基づき、国内においてはミコナゾール(経口ゲル剤・注射剤)とワルファリンの併用は禁忌となった。また、本剤においてもワルファリンとの併用によるINR上昇やワルファリンの作用が増強したことによる出血が疑われる症例が報告されていることから、ワルファリンと併用する場合には慎重に投与すること。(「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

〈参考〉

・GOV.UK :

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/topical-miconazole-including-oral-gelreminder-of-potential-for-serious-interactions-with-warfarin>

・薬生安発1018第3、4、5号(平成28年10月18日)

8.9本剤はCYP3Aに対して強い阻害作用を有していることがより明確になるよう本項を設定した。  
〈参考〉

「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(最終案)」(平成26年7月8日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)では、P450酵素の*in vivo*阻害薬の例の中の強い阻害薬としてポリコナゾールが記載されている。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

9.1.2 不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者

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

(解説)

9.1.1 一般的注意事項として設定した。

9.1.2 国内第Ⅲ相試験では心室性の不整脈(心室性期外収縮、心室性頻脈、心室性二段脈)が3例報告されている<sup>5)</sup>。

本剤の投与対象となる患者は全身状態も悪く、電解質異常等によってしばしば不整脈を惹起しやすい状態にある。したがって、このような患者に投与する場合には事前に電解質(カリウム、マグネシウム、カルシウム)を補正しておく必要がある。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

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

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

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

[7.4、16.6.1参照]

(解説)

9.3.1 国内及び外国において重度の肝機能低下のある患者での薬物動態、安全性を検討したデータは現時点で得られていない(2014年現在)。肝・胆道系の副作用は、国内第Ⅲ相試験<sup>16)</sup>で36.0%(36/100例)、外国臨床試験で12.2%(222/1,821例)に認められており、本剤の投与によって肝機能低下を一層助長する懸念がある。

したがって、このような重度の肝機能低下のある患者に投与する際には、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。

9.3.2 「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット 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]

(解説)

生殖発生毒性試験において、本剤の投与によって催奇形性(ラット)<sup>17)</sup>、胎児毒性(ウサギ)<sup>18)</sup>が認められたため、妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与は禁忌とした。

#### (6) 授乳婦

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行は不明である<sup>17)、18)</sup>。

(解説)

臨床試験及び非臨床試験で乳汁中への移行性は検討されていない。

#### (7) 小児等

##### 9.7 小児等

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

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

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

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

(解説)

9.7.1 国内外において2歳未満の幼児に使用した経験がないため設定した。

9.7.2 小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び海外小児試験において、光毒性に関連する有害事象(日光性角化症、光線性皮膚症、光線過敏性反応及びサンバーン)及び皮膚癌の発現は認められなかったが、国内外の製造販売後において小児の光毒性の報告割合は成人よりも高いことから設定した。

9.7.4 増量によってポリコナゾールとの因果関係を否定できない、あるいは忍容性に問題がある有害事象が発現した場合には、有効性とのバランスを慎重に考慮し、用量を調整する必要があることから注意喚起として設定した。

また、小児においては効果不十分の場合に 1mg/kg ずつ増量が可能であることから、短期間に少しずつ増量が繰り返され、結果的に過量投与となることが懸念されるため、投与開始後及び増量後 3 日間以内の増量は避ける必要があることを示す記載とした。増量までの期間については、投与開始後及び増量後 3 日目には血漿中ポリコナゾールの曝露量がほぼ定常状態となることから、3 日間と設定した。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

用量に留意するなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

ポリコナゾールは、肝代謝型薬剤であり、高齢者で代謝が遅延する可能性がある。また、注射剤の可溶化剤として用いている SBECD は腎排泄型であり、高齢者で SBECD の排泄が遅延する可能性がある。

国内第Ⅲ相試験の患者におけるポピュレーション PK 解析においても、加齢によりポリコナゾールのクリアランスが低下することが示された<sup>8)</sup>。

- 高齢者 (65 歳以上) 及び非高齢者 (65 歳未満) における副作用の発現状況 / 国内第Ⅲ相試験<sup>16)</sup> : 嘔吐が高齢者 15.8% に対し非高齢者 3.2%、 $\gamma$ -GTP 増加が高齢者 13.2% に対し非高齢者 3.2%、食欲不振が高齢者 7.9% に対し非高齢者 1.6% に認められ、これらの副作用は高齢者は非高齢者と比較して頻度が高いものであった。一方、差明は高齢者 15.8% に対し非高齢者では 30.6% に認められた。

## 7. 相互作用

### 10.相互作用

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

#### (1) 併用禁忌とその理由

##### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン (リマクタン、アプテシン、リファジン) [2.1 参照]	リファンピシンとの併用により、本剤の C <sub>max</sub> は 93%、AUC は 96%減少した <sup>19)</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 (ミコブティン) [2.1 参照]	リファブチンとの併用により、本剤の C <sub>max</sub> は 69%、AUC は 78%減少した <sup>19)</sup> 。  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>20)</sup> 。	リファブチンは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。  本剤はリファブチンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
エファビレンツ (ストックリン) [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>21)</sup> 。  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>21)</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。  本剤はエファビレンツの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
リトナビル (ノービア) ロピナビル・リトナビル (カレトラ) ニルマトレルビル・リトナビル (パキロビッドパック) [2.1 参照]	リトナビルとの併用により、本剤の C <sub>max</sub> は 66%、AUC は 82%減少した <sup>22)</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 (テグレートル) 長時間作用型バルビツール酸誘導体 バルビタール フェノバルビタール (フェノバル) [2.1 参照]	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド (オーラップ) キニジン [2.1 参照]	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT 延長、心室性不整脈 (torsade de pointes を含む) などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
イバブラジン (コララン) [2.1 参照]	本剤との併用により、イバブラジンの血中濃度が増加し、過度の徐脈があらわれるおそれがある。	本剤はイバブラジンの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。
麦角アルカロイド エルゴタミン・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン (クリアミン配合錠) ジヒドロエルゴタミン エルゴメトリン メチルエルゴメトリン (パルタン M) [2.1 参照]	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤はこれら薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
トリアゾラム (ハルシオン) [2.1 参照]	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。	本剤はトリアゾラムの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
チカグレロル (ブリリント) [2.1 参照]	本剤との併用により、チカグレロルの血中濃度が上昇し、血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。	本剤はチカグレロルの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。
アスナプレビル (スンベプラ) [2.1 参照]	本剤との併用により、アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現、又は重症化するおそれがある。	本剤はアスナプレビルの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。
ロミタピド (ジャクスタピッド) [2.1 参照]	本剤との併用により、ロミタピドの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はロミタピドの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。
ブロナンセリン (ロナセン) [2.1 参照]	本剤との併用により、ブロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤はブロナンセリンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
スポレキサント (ベルソムラ) [2.1 参照]	本剤との併用により、スポレキサントの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤はスポレキサントの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リバーロキサバン (イグザレルト) [2.1 参照]	本剤との併用により、リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することにより、出血の危険性が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 (アデムパス) [2.1 参照]	本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はリオシグアトの代謝酵素である複数の CYP 分子種 (CYP1A1、CYP3A 等) を阻害する。
アゼルニジピン (カルブロック) オルメサルタンメドキシミル・アゼルニジピン (レザルタス) [2.1 参照]	本剤との併用により、アゼルニジピンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はアゼルニジピンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
ベネトクラクス (再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) の用量漸増期) (ベネクレクスタ) [2.1 参照]	本剤との併用により、ベネトクラクスの血中濃度が増加し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	本剤はベネトクラクスの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。
アナモレリン (エドルミズ) [2.1 参照]	本剤との併用により、アナモレリンの血中濃度が増加し、副作用の発現が増強されるおそれがある。	本剤はアナモレリンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
ルラシドン (ラツェダ) [2.1 参照]	本剤との併用により、ルラシドンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤はルラシドンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
イサブコナゾニウム硫酸塩 (クレセンバ)	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。

(解説)

●リファンピシン及びリファブチンとの薬物相互作用<sup>19)、20)</sup>

チトクロム P450 酵素誘導剤として知られるリファンピシン及びリファブチンとボリコナゾールとの併用により、ボリコナゾールの C<sub>max</sub> は著明に低下し、AUC も著明に減少することが確認された。また、リファブチンの薬物動態に及ぼすボリコナゾールの影響を検討した試験で、リファブチンの C<sub>max</sub> は著明に上昇し、AUC も著明に増加した。

●エファビレンツとの薬物相互作用<sup>21)</sup>

エファビレンツとボリコナゾールとの併用により、ボリコナゾールの C<sub>max</sub> は著明に低下し、AUC も著明に減少することが確認された。また、ボリコナゾールの併用によりエファビレンツの C<sub>max</sub> 及び AUC は中程度上昇した。特に、エファビレンツはボリコナゾールの薬物動態に臨床上意味の

ある影響を及ぼすことが認められたことから併用禁忌に設定した。

●リトナビルとの薬物相互作用<sup>22)</sup>

リトナビルとボリコナゾールとの併用によりボリコナゾールの **C<sub>max</sub>** は著明に低下し、**AUC** も著明に減少することが確認された。リトナビルがボリコナゾールの薬物動態に臨床上意味のある影響を及ぼしたことから併用禁忌に設定した。

●カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体（フェノバルビタール等）との薬物相互作用

薬物相互作用に関する具体的な臨床薬理試験は実施していないが、カルバマゼピンや長時間作用型バルビツール酸誘導体は強力なチトクロム P450 誘導作用を有している。カルバマゼピンは **CYP2C9**、**CYP3A4** を、フェノバルビタールは **CYP2C9**、**CYP2C19**、**CYP3A4** を酵素誘導することが知られている。

したがって、ボリコナゾールとこれらの薬剤を併用すると、ボリコナゾールの代謝が促進されて血中濃度が著明に低下する可能性がある。

●ピモジド、キニジンの薬物相互作用

薬物相互作用に関する具体的な臨床薬理試験は実施していないが、ボリコナゾールはこれらの薬剤の代謝酵素 **CYP3A4** の阻害作用を有している。したがって、ボリコナゾールとピモジド、あるいはキニジンと併用すると、これらの薬剤の代謝が遅延し血中濃度が増加し、これらの薬剤の重大な副作用とされている **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が誘発される可能性がある。

〈参考〉

- ・同じトリアゾール系抗真菌薬であるケトコナゾールが *in vitro* でピモジドの代謝を 88%阻害したとの報告がある<sup>23)</sup>。
- ・同じトリアゾール系抗真菌薬であるイトラコナゾールとキニジンとの薬物相互作用に関する臨床薬理試験で、本剤と同様のリスク（キニジンの **C<sub>max</sub>** 及び **AUC** の上昇<sup>24)</sup>、**QTc 間隔**：キニジン濃度と相関\*）が示唆されている。

\* Cruccu, V. et al. : La Clinica Terapeutica. 146 : 383, 1995

●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との薬物相互作用

薬物相互作用に関する具体的な臨床薬理試験は実施していないが、ボリコナゾールはエルゴタミンなど麦角誘導体の代謝酵素である **CYP3A4** を阻害することによって、これらの薬剤の血中濃度が増加し、血管攣縮作用等の副作用が発現するおそれがある。

●トリアゾラムとの薬物相互作用

薬物相互作用に関する具体的な臨床薬理試験は実施していないが、ボリコナゾールがトリアゾラムの代謝酵素 **CYP3A4** を阻害することによって、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可能性がある。

●イバブラジン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、チカグレロル、アスナプレビル、ロミタピド、ブロナンセリン、スポレキサント、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、アナモレリン、ルラシドン、

ニルマトレルビル・リトナビルとの薬物相互作用

上記の薬剤の電子添文において本剤が「禁忌」及び「併用禁忌」に設定されていることから、本剤においても「禁忌」及び「併用禁忌」にこれらの薬剤を追記し、注意喚起を行うこととした。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベネトクラクス(再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の維持投与期、急性骨髄性白血病)	本剤との併用により、ベネトクラクスの血中濃度が増加するおそれがある。 ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤はベネトクラクスの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
バレメトスタット	本剤との併用により、バレメトスタットの血中濃度が増加するおそれがある。 バレメトスタットを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤はバレメトスタットの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤の C <sub>max</sub> は 49%、AUC は 69%減少した <sup>25)</sup> 。  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>25)</sup> 。	フェニトインは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。  本剤はフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
レテルモビル	レテルモビルとの併用により、本剤の C <sub>max</sub> は 39%、AUC <sub>0-12</sub> は 44%減少した。  レテルモビルとの併用により、作用が減弱するおそれがある。	レテルモビルは本剤の代謝酵素（CYP2C19 及び CYP2C9）を誘導すると考えられる。
チロシンキナーゼ阻害剤 ボスチニブ、ニロチニブ、イブルチニブ、ラロトレクチニブ、ロルラチニブ	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがあるため、代替薬への変更を考慮すること。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
HIV プロテアーゼ阻害薬 ホスアンプレナビル	本剤との併用により、ホスアンプレナビルの活性代謝物であるアンプレナビルの血中濃度が増加するおそれがある。  ホスアンプレナビルとの併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<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>26)</sup> 。  <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>26)</sup> 。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) デラビルジン	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。  これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。  本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<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>27)</sup> 。  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。  <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>27)</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 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 $C_{max}$ は 1.1 倍に、AUC は 1.7 倍に増加した <sup>28)</sup> 。  本剤との併用により、タクロリムスの $C_{max}$ は 2.2 倍に、AUC は 3.2 倍に増加した <sup>29)</sup> 。  本剤との併用により、エベロリムスの血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム [8.8 参照]	本剤との併用により、プロトンポンプ時間が 1.9 倍延長した <sup>30)</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 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールの $C_{max}$ は 2.2 倍、AUC は 3.8 倍増加した <sup>31)</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 $C_{max}$ は 3.8 倍に、AUC は 10.3 倍に増加した <sup>33)</sup> 。	本剤はミダゾラムの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する <sup>32)</sup> 。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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>27)</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>34)</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>35)</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 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン ビンブラスチン	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
メサドン	本剤との併用により、メサドンの C <sub>max</sub> が 30.7%、AUC が 47.2%増加した。	
オキシコドン	本剤との併用により、オキシコドンの C <sub>max</sub> と AUC が増加した <sup>36)</sup> 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルの AUC が増加した <sup>37)</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>38)、39)</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 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>40)</sup> 。  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>40)</sup> 。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。  本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
セイヨウオトギリソウ (St.John'sWort、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>41)</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。

(解説)

●フェニトインとの薬物相互作用

チトクロム P450 を誘導する薬剤として知られるフェニトインとボリコナゾールとの併用により、ボリコナゾールの Cmax、AUC が減少することが確認された。

一方、ボリコナゾールがフェニトインの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、フェニトインの Cmax、AUC が増加した。

- ・フェニトインがボリコナゾールの薬物動態に及ぼす影響<sup>25)</sup>

〔対象〕 外国人健康成人男性被験者（薬物動態評価例数：21 例）

〔方法〕 非盲検、プラセボ対照、並行群間試験

1～7 日目及び 15～21 日目にボリコナゾールを 1 回 200mg 1 日 2 回投与（ただし、1 及び 15 日目は 1 回 200mg 1 日 4 回投与、7 日目は 1 日 1 回投与）し、8 日目からフェニトイン 300mg 又はプラセボを 1 日 1 回同時投与した。

〔結果〕 フェニトインを併用した時、ボリコナゾールの Cmax 及び AUC<sub>τ</sub> は、プラセボ群に対してそれぞれ 50.3% 及び 30.6% に減少した。

これは、フェニトインによる薬物代謝酵素（CYP3A4）の誘導によるものと考えられた。

なお、ボリコナゾールの投与量を 1 回 200mg 1 日 2 回から 1 回 400mg 1 日 2 回に増量した時のボリコナゾールの Cmax 及び AUC<sub>τ</sub> の平均値は、フェニトイン併用前と同程度まで回復した。

- ・ボリコナゾールがフェニトインの薬物動態に及ぼす影響<sup>25)</sup>

〔対象〕 外国人健康成人男性被験者（薬物動態評価例数：15 例）

〔方法〕 二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間試験

17 日間フェニトインを 1 回 300mg 1 日 1 回の反復経口投与（初日のみ体重に基づく負荷用量のフェニトインを投与）し、8～17 日目にボリコナゾール 1 回 400mg 又はプラセボを 1 日 2 回反復経口投与した。

〔結果〕 ボリコナゾール併用群におけるボリコナゾール併用時のフェニトインの Cmax 及び AUC<sub>τ</sub> の平均値の併用前との比は、プラセボ投与群と比較してそれぞれ 1.7 倍及び 1.8 倍に増加した。これはボリコナゾールがフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害したためと考えられた。

●シクロスポリンとの薬物相互作用

- ・ボリコナゾールがシクロスポリンの薬物動態に及ぼす影響<sup>28)</sup>

〔対象〕 腎機能が安定している外国人腎移植患者（7 例）

〔方法〕 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験

1～7 日目にシクロスポリンとボリコナゾール 200mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与し、8 日目にはシクロスポリン 1 日 2 回とボリコナゾールを 1 回 200mg 又はプラセボは 1 日 1 回（朝のみ）投与した。第 1 期と第 2 期との間には休薬期間を少なくとも 4 日間設け、休薬期間中もシクロスポリンの投与は継続した。

〔結果〕 ボリコナゾールを併用することにより、シクロスポリンの Cmax 及び AUC<sub>τ</sub> はプラセボ併用時と比較して、それぞれ 13% 及び 70% 増加した。

これは、ボリコナゾールがシクロスポリンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害したためと考えられた。

#### ●タクロリムスとの薬物相互作用

- ・ポリコナゾールがタクロリムスの薬物動態に及ぼす影響<sup>29)</sup>

〔対象〕 外国人健康成人男性被験者（薬物動態評価例数：12例）

〔方法〕 単盲検、無作為化、プラセボ対照、2期クロスオーバー試験

ポリコナゾール(初日は12時間間隔で1回400mg、以後6日間は12時間間隔で1回200mg、ただし7日目は1回200mg投与)又はプラセボ(12時間間隔で7日間投与、だし7日目は1回投与)を反復経口投与し、6日目の午前中にタクロリムス(0.1mg/kg)を単回投与した。

〔結果〕 ポリコナゾール併用時のタクロリムスのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>τ</sub>はプラセボ併用時と比較して、それぞれ2.2及び3.2倍に増加しました。

これは、ポリコナゾールがタクロリムスの代謝酵素を阻害したためと考えられた。

#### ●ロルラチニブとの薬物相互作用

ロルラチニブ錠の「10.2 併用注意」の項に「ポリコナゾール」を記載したため、本剤の「10.2 併用注意」の項にも「ロルラチニブ」を追記し、注意喚起を行うこととした。

#### ●ワルファリンとの薬物相互作用

- ・ポリコナゾールとワルファリン併用時におけるプロトロンビン時間(PTT)に及ぼす影響<sup>30)</sup>

〔対象〕 外国人健康成人男性被験者(16例)

〔方法〕 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2期クロスオーバー試験

ポリコナゾール300mg又はプラセボを1日2回12日間投与し、7日目の朝にはワルファリン30mgをポリコナゾール又はプラセボと同時に投与した。

〔結果〕 ポリコナゾールはワルファリンによるPTTの延長効果を増強させた。ポリコナゾール+ワルファリン投与期のPTTのベースラインからの最大延長時間は、プラセボ+ワルファリン投与期の約2倍であった(プラセボ+ワルファリン投与期：8秒、ポリコナゾール+ワルファリン投与期：17秒)。

副作用はプラセボ+ワルファリン投与群で15例中3例に認められたのに対し、ポリコナゾール+ワルファリン投与群で16例中13例に認められた(歯肉出血2件、プロトロンビン減少2件、視覚異常11件、羞明3件)。

#### ●オメプラゾールとの薬物相互作用

- ・ポリコナゾールがオメプラゾール及びその代謝物の薬物動態に及ぼす影響<sup>31)</sup>

〔対象〕 外国人健康成人男性被験者(薬物動態評価例数：16例)

〔方法〕 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2期クロスオーバー試験

ポリコナゾール(1日目は負荷投与量として1回400mgを12時間毎、以後6日間は維持投与量として1回200mgを12時間毎)又はプラセボ(1日2回)を7日間経口投与し、その午前投与時にオメプラゾール(1回40mg1日1回)を同時経口投与した。

〔結果〕 ポリコナゾール併用時におけるオメプラゾールのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>24</sub>は、プラセボ併用時と比較してそれぞれ2.2及び3.8倍に増加した。

また、ポリコナゾールがオメプラゾールのCYP2C19による代謝から生成する5-ヒドロキシ-オメプラゾールとCYP3A4による代謝から生成するオメプラゾール-スルフォンの薬物動態に及ぼす影響を検討したところ、両代謝物のポリコナゾール併用時のAUC<sub>24</sub>は、プラセボ併用時と比較して差は確認されなかったが、C<sub>max</sub>は両代謝物とも50%程度に減少した。このことは、ポリコナゾールがオメプラゾールの2つの主な代謝酵素(CYP2C19、CYP3A4)を阻害したためと考えられた。

●ジアゼパムとの薬物相互作用

ポリコナゾールとジアゼパムを併用した外国人健康成人 12 名において、ジアゼパムの  $AUC_{0-\infty}$  が 2.2 倍、 $t_{1/2}$  が 1.9 倍上昇したことが報告されている。ジアゼパムは CYP2C19 及び CYP3A4 によって代謝され、ポリコナゾールは CYP2C19 及び CYP3A4 を阻害することから、反復投与した場合には、ジアゼパムが蓄積され、ジアゼパムの作用が持続・増強するおそれがある<sup>33)</sup>。

●ゾルピデムとの薬物相互作用

ポリコナゾールとゾルピデムを併用した外国人健康成人男性において、ゾルピデムの  $C_{max}$  及び AUC の増加が認められたとの報告がある<sup>34)</sup>。

●スルホニル尿素系血糖降下薬との薬物相互作用

ポリコナゾールとスルホニル尿素系血糖降下薬との薬物相互作用に関する具体的な臨床薬理試験は実施していないが、ポリコナゾールがスルホニル尿素系血糖降下薬の代謝酵素 CYP2C9 を阻害することによって、スルホニル尿素系血糖降下薬の血中濃度が増加し、その血糖降下作用が増強されるおそれがある。

●ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬との薬物相互作用

ポリコナゾールとビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬との薬物相互作用に関する具体的な臨床薬理試験は実施していないが、ポリコナゾールがビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬の代謝酵素 CYP3A4 を阻害することによって、ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬の血中濃度が増加し、その副作用が増強されるおそれがある。

●メサドン塩酸塩との薬物相互作用

ポリコナゾールとメサドンの併用により、メサドンの  $C_{max}$  が 30.7%、AUC が 47.2%増加したという報告に基づき設定した<sup>42)</sup>。

●オキシコドンとの薬物相互作用

ポリコナゾールとオキシコドンを併用したとき、オキシコドンの  $C_{max}$  が 1.7 倍、AUC が 3.6 倍有意に増加した。オキシコドンは主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。一方、ポリコナゾールは CYP2C19、2C9 及び 3A4 で代謝され、CYP2C19、2C9 及び 3A4 の阻害作用を有する。ポリコナゾールにより CYP3A4 が阻害され、オキシコドンの N-脱メチル化を阻害することによってオキシコドンの曝露量が増加した場合、オキシコドンの行動的影響（眼球斜位、縮瞳）に軽度の変化が見られた。

●フェンタニルとの薬物相互作用

ポリコナゾールとフェンタニルを併用した外国人健康成人 12 名において、フェンタニルの血漿クリアランスが 23%低下し、 $AUC_{0-\infty}$  が 1.4 倍上昇したことが報告されている。フェンタニルは主に CYP3A4 によって代謝され、ポリコナゾールは CYP3A4 を阻害することから、継続投与した場合にはフェンタニルの血中濃度が上昇し、フェンタニルによる呼吸抑制が生じるおそれがある。

●イブプロフェン、ジクロフェナクとの薬物相互作用

ポリコナゾールとイブプロフェン、及びポリコナゾールとジクロフェナクを併用したとき、イブプロフェンとジクロフェナクの  $C_{max}$  と AUC がそれぞれ有意に増加した。イブプロフェン及びジクロフェナクは主に肝代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。一方、ポリコナゾールは CYP2C19、2C9 及び 3A4 で代謝され、CYP2C19、2C9 及び 3A4 の阻害作用を有する。イブプロフェンについては、

ポリコナゾールにより CYP2C9 が阻害さ、イブプロフェンの暴露量が増加した場合、イブプロフェン濃度依存性の腎、心血管又は消化管副作用の発現リスクが高まる可能性がある。ジクロフェナクについては、ポリコナゾールにより CYP2C9 が阻害され、ジクロフェナクの Cmax と AUC がそれぞれ有意に増加することから、ジクロフェナクの低用量から投与することが望ましいと考えられる<sup>38)、39)</sup>。

●セイヨウオトギリソウ含有食品との薬物相互作用

ポリコナゾールとセイヨウオトギリソウの併用により、ポリコナゾールの AUC が減少したとの報告がある。

●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）、レテルモビル、チロシンキナーゼ阻害剤（ラロトレクチニブ）との薬物相互作用

上記の薬剤の電子添文において本剤が「併用注意」に設定されていることから、本剤においても「併用注意」にこれらの薬剤を追記し、注意喚起を行うこととした。

●バレメトスタットとの薬物相互作用

バレメトスタット錠の電子添文の「併用注意」の項にポリコナゾールが記載されたことを受け、本剤の電子添文においてもバレメトスタットを追記し注意喚起を行うこととした。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

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

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

皮疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

###### 11.1.3 肝障害（5.0%）

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

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

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

###### 11.1.5 心不全（3.0%）

心機能に関する異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

###### 11.1.6 腎障害（1.0%）

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

###### 11.1.7 呼吸窮迫症候群（頻度不明）

###### 11.1.8 ギラン・バレー症候群（頻度不明）

###### 11.1.9 血液障害（2.0%）

骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害があ

らわれることがある。[8.1 参照]

#### 11.1.10 偽膜性大腸炎（頻度不明）

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

#### 11.1.11 痙攣（頻度不明）

痙攣等の神経障害があらわれることがある。

#### 11.1.12 横紋筋融解症（頻度不明）

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

#### 11.1.13 間質性肺炎（0.2%<sup>注)</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)</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。

注) 発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

(解説)

#### 11.1.3 肝障害

ボリコナゾールはアゾール系抗真菌剤に共通した性質のひとつとして肝臓への影響が懸念される。

国内第Ⅲ相試験及び外国における肝・胆道系の副作用発現状況は下記のとおりである。

〈国内第Ⅲ相試験における肝・胆道系の副作用発現状況〉

国内第Ⅲ相試験<sup>16)</sup>では、肝・胆道系の副作用が 36.0% (36/100 例) に認められた。このうち 5 例が投与中止となり、うち 1 例 (肝機能異常) は重度であった。また、肝・胆道系の副作用によって本剤を減量した症例は 9 例であった。

#### 11.1.4 心電図 QT 延長、心室頻拍、心室細動、不整脈、完全房室ブロック

国内第Ⅲ相試験<sup>16)</sup>では、心・血管系の副作用が 4 例発現した。重度であったものは心不全、心室性期外収縮、心室性二段脈及び心室性頻脈の各 1 件であった。

#### 11.1.5 心不全

国内第Ⅲ相試験<sup>16)</sup>で、重度の心不全症例が発現し投与が中止された。

#### 11.1.6 腎障害

国内第Ⅲ相試験<sup>16)</sup>において、腎臓系の副作用が 3.0% (3/100 例) に認められた。これらの症例のうち腎不全増悪及び血中クレアチニン増加のため各 1 例 (いずれも中等度) が投与中止になった。

#### 11.1.9 血液障害

国内第Ⅲ相試験<sup>16)</sup>において、重篤な血液障害の副作用が 1 例 (スイッチ療法例、白血球減少症及び血小板減少症) 認められている。

本剤は造血機能に悪影響を及ぼす可能性があり、投与対象患者では免疫能が低下している場合が多いので、定期的に血液検査を実施すること。

#### 11.1.10 偽膜性大腸炎

本剤投与中は、偽膜性大腸炎の発現に注意すること。

### 11.1.11 痙攣

本剤の投与中に種々の神経系障害症状が発現することが認められている。その中には振戦、痙攣、錯感覚等の症状も含まれており、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

本剤投与中は、痙攣の発現に注意すること。

### 11.1.12 横紋筋融解症

本剤投与中は、横紋筋融解症の発現に注意すること。

### 11.1.13 間質性肺炎

本剤投与中は、間質性肺炎の発現に注意すること。

### 11.1.14 低血糖、11.1.15 意識障害

本剤投与中は、低血糖又は意識障害の発現に注意すること。

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満 <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、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、高カリウム血症、低カリウム血症	低ナトリウム血症	高コレステロール血症

	5%以上	1～5%未満	1%未満 <sup>a)</sup>	頻度不明
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
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、アミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少	BUN 増加	

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

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

**15.1.1** 外国人患者において、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  $4.5 \mu\text{g/mL}$  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  $4.5 \mu\text{g/mL}$  以上の場合、必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。[7.4、8.7 参照]

**15.1.2** 肺移植あるいは心肺移植患者を対象とした海外の観察研究において、本剤曝露患者では皮膚扁平上皮癌の発生リスクがアゾール系抗真菌薬非曝露患者と比較して有意に高く（ハザード比：2.39、95%信頼区間 1.31-4.37）、この発生リスクは 180 日を超える長期曝露の患者で高い（ハザード比：3.52、95%信頼区間 1.59-7.79）との報告がある<sup>42)</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]

(解説)

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<sup>42)</sup>より得られた知見を追記した。

15.1.3 海外で投与期間 1 年以上の症例を含む本剤長期投与中の患者に「扁平上皮癌」、「悪性黒色腫」が発生した報告があり、それら症例の中には光線過敏性反応の発症に続発し「扁平上皮癌」や「悪性黒色腫」を発現していた患者も含まれていたことから設定した。

海外で実施した肺移植患者での症例対照研究<sup>43)</sup>及び臨床試験<sup>44)</sup>において、扁平上皮癌が発生した患者のポリコナゾールの平均投与期間（最短-最長期間）は、それぞれ 284 日（68-1458 日）及び 34 ヶ月（23-37 ヶ月）であった。

（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤	ポリコナゾール錠 50mg 「NIG」 ポリコナゾール錠 200mg 「NIG」	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
有効成分	ポリコナゾール	劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：ブイフェンド錠 50mg、ブイフェンド錠 200mg

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

<ポリコナゾール錠 50mg「NIG」>

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	ポリコナゾール錠 50mg「テバ」	2016年 2月15日	22800AMX00271000	2016年 6月17日	2016年 6月17日
販売名 変更	ポリコナゾール錠 50mg「武田テバ」	2019年 1月16日	23100AMX00070000	2019年 6月14日	2019年 6月14日
承継	ポリコナゾール錠 50mg「NIG」	2019年 1月16日	23100AMX00070000	2022年 12月9日	2022年 12月9日

<ポリコナゾール錠 200mg「NIG」>

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	ポリコナゾール錠 200mg「テバ」	2016年 2月15日	22800AMX00272000	2016年 6月17日	2016年 6月17日
販売名 変更	ポリコナゾール錠 200mg「武田テバ」	2019年 1月16日	23100AMX00071000	2019年 6月14日	2019年 6月14日
承継	ポリコナゾール錠 200mg「NIG」	2019年 1月16日	23100AMX00071000	2022年 12月9日	2022年 12月9日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

◇用法及び用量の追加

承認年月日：2019年3月27日

販売名：ポリコナゾール錠 50mg「武田テバ」、ポリコナゾール錠 200mg「武田テバ」

内容：

	新	旧
用法及び用量	<p>成人（体重 40kg 以上）：現行通り            成人（体重 40kg 未満）：現行通り            小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）：  <u>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。</u>            小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）：  <u>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。</u></p>	<p>成人（体重 40kg 以上）：略            成人（体重 40kg 未満）：略</p> <p>←記載なし</p> <p>←記載なし</p>

( \_ : 用法及び用量追加に伴う変更箇所)

◇効能又は効果の追加

承認年月日：2020年1月8日

販売名：ポリコナゾール錠 50mg「武田テバ」、ポリコナゾール錠 200mg「武田テバ」

内容：

	新	旧
効能又は効果	<p>下記の重症又は難治性真菌感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症</li> <li>・フサリウム症</li> <li>・スケドスポリウム症</li> </ul> <p><u>造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</u></p>	<p>下記の重症又は難治性真菌感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症</li> <li>・フサリウム症</li> <li>・スケドスポリウム症</li> </ul>

( \_ : 効能又は効果追加に伴う変更箇所)

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

該当しない

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ポリコナゾール錠 50mg「NIG」	6179001F1112	6179001F1112	124954503	622495403
ポリコナゾール錠 200mg「NIG」	6179001F2119	6179001F2119	124955203	622495503

旧販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ポリコナゾール錠 50mg「武田テバ」	6179001F1104	6179001F1104	124954502	622495402
ポリコナゾール錠 200mg「武田テバ」	6179001F2100	6179001F2100	124955202	622495502

### 14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験
- 4) Perfect, J.R. et al. : Clin Infect Dis. 2003 ; 36 (9) : 1122-1131 (PMID : 12715306)
- 5) 非好中球減少患者のカンジダ血症の治療における比較試験（海外第Ⅲ相試験）（ブイフェンド錠・静注用；2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）
- 6) 同種造血幹細胞移植（HSCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の一次予防試験（海外第Ⅲ相試験）（ブイフェンド錠・静注用；2015年8月24日承認、CTD2.7.6.2）
- 7) 健康成人におけるポピュレーションファーマコキネティクス（ブイフェンド錠・静注用；2005年4月11日承認、CTD2.7.2.3.4）
- 8) 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（ブイフェンド錠・静注用；2005年4月11日承認、CTD2.7.2.3.4）
- 9) 同種幹細胞移植（SCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の二次予防試験（海外第Ⅲ相試験）（ブイフェンド錠・静注用；2015年8月24日承認、CTD2.7.6.3）
- 10) 真菌及びラット肝細胞のステロール合成に及ぼす影響（海外 *in vitro* 試験）（ブイフェンド錠・静注用；2005年4月11日承認、CTD2.6.2.2.1）
- 11) 小児患者における薬物動態（ブイフェンド錠・静注用・ドライシロップ；2014年9月26日承認、CTD2.7.2.3）
- 12) 薬物動態の結果（ブイフェンド錠・静注用・ドライシロップ；2014年9月26日承認、CTD2.7.6.6.2.3）
- 13) Roffey SJ ,et al. : Drug Metab Dispos. 2003 ; 31 (6) : 731-741 (PMID : 12756205)
- 14) Hyland R ,et al. : Drug Metab Dispos. 2003 ; 31 (5) : 540-547 (PMID : 12695341)
- 15) 中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験）（ブイフェンド錠・静注用；2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）
- 16) 深在性真菌症に対する有効性及び安全性（国内第Ⅲ相試験）（ブイフェンド錠・静注用；2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）
- 17) 生殖発生毒性試験ラット胎児の器官形成期投与試験（海外 *in vivo* 試験）（ブイフェンド錠・静注用；2005年4月11日承認、CTD2.6.7.13）
- 18) 生殖発生毒性試験ウサギ胚・胎児発生に関する試験（国内 *in vivo* 試験）（ブイフェンド錠・静注用；2005年4月11日承認、CTD2.6.7.13）
- 19) 薬物動態に及ぼすリファンピシン及び rifabutin の影響（ブイフェンド錠・静注用；2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）
- 20) 薬物動態に及ぼす rifabutin の影響（海外薬物動態試験）（ブイフェンド錠・静注用；2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）
- 21) 薬物動態に及ぼすエファビレンツの影響（海外薬物動態試験）（ブイフェンド錠・静注用；2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）
- 22) 薬物動態に及ぼすリトナビルの影響（海外薬物動態試験）（ブイフェンド錠・静注用；2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2）
- 25) Purkins L, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003 ; 56 (Suppl.1) : 37-44 (PMID : 14616412)
- 26) HIVプロテアーゼ阻害薬におけるチトクローム P450 に関連した薬物相互作用（海外 *in vitro* 試験）（ブイフェンド錠・静注用；2005年4月11日承認、CTD2.6.5.15）
- 27) CYP3A4 モジュレーターにおけるチトクローム P450 に関連した薬物相互作用（海外 *in vitro* 試験）（ブイフェンド錠・静注用；2005年4月11日承認、CTD2.6.5.15）

- 28)Romero A J, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 71 (4) : 226-234 (PMID : 11956505)
- 29)タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響 (海外薬物動態試験) (ブイフェンド錠・静注用 ; 2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2)
- 30)Purkins L, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003 ; 56 (Suppl.1) : 24-29 (PMID : 14616410)
- 31)オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響 (海外薬物動態試験) (ブイフェンド錠・静注用 ; 2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2)
- 32)テストステロン、ミダゾラムにおけるチトクローム P450 に関連した薬物相互作用 (海外 *in vitro* 試験) (ブイフェンド錠・静注用 ; 2005年4月11日承認、CTD2.6.5.15)
- 33)Saari TI, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2006 ; 79 : 362-370 (PMID : 16580904)
- 34)Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 (10) : 941-949 (PMID : 17676319)
- 35)Saari TI, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 (1) : 116-120 (PMID : 16822278)
- 36)Hagelberg N M, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2009 ; 65 (3) : 263-271 (PMID : 18836708)
- 37)Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol.2008 ; 64 (1) : 25-30 (PMID : 17987285)
- 38)Hynninen V V, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2006 ; 50 (6) : 1967-1972 (PMID : 16723553)
- 39)Hynninen V V, et al. : Fundam Clin Pharmacol. 2007 ; 21 (6) : 651-656 (PMID : 18034666)
- 40)第十八改正日本薬局方解説書.廣川書店 ; 2021 : C-5436-C-5443
- 41)Rengelshausen J, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2005 ; 78 (1) : 25-33 (PMID : 16003289)
- 42)Hamandi B, et al. : Am J Transplant. 2018 ; 18 (1) : 113-124 (PMID : 28898527)
- 43)Vadnerkar, A. et al. : J Heart Lung Transplant. 2010 ; 29 (11) : 1240-1244 (PMID : 20591690)
- 44)Feist, A. et al. : J Heart Lung Transplant. 2012 ; 31 : 1177-1181 (PMID : 22841559)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
<p>○下記の重症又は難治性真菌感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> <li>・ 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</li> <li>・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症</li> <li>・ フサリウム症</li> <li>・ スケドスポリウム症</li> </ul> <p>○造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</p>	<p><u>成人（体重40kg以上）</u> 通常、ボリコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は1回150mg又は1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回400mg1日2回、2日目以降投与量の上限は1回300mg1日2回までとする。</p> <p><u>成人（体重40kg未満）</u> 通常、ボリコナゾールとして初日は1回150mgを1日2回、2日目以降は1回100mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回150mg1日2回まで増量できる。</p> <p><u>小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）</u> ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして1回9mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する（最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する）。 ただし、1回350mg1日2回を上限とする。</p> <p><u>小児（12歳以上で体重50kg以上）</u> ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1回300mg1日2回まで増量できる。</p>

<Daily Med (USA)、2023年8月検索>

国名	米国
会社名	Roerig
販売名	VFEND-voriconazoletablet,filmcoated
剤形・規格	50mg、200mg
<b>INDICATIONSANDUSAGE</b>	
<p>1.1 Invasive Aspergillosis VFEND is indicated in adults and pediatric patients (2 years of age and older) for the treatment of invasive aspergillosis (IA). In clinical trials, the majority of isolates recovered were <i>Aspergillus fumigatus</i>. There was a small number of cases of culture-proven disease due to species of <i>Aspergillus</i> other than <i>A. fumigatus</i>.</p>	
<p>1.2 Candidemia in Non-neutropenic Patients and Other Deep Tissue Candida Infections VFEND is indicated in adults and pediatric patients (2 years of age and older) for the treatment of candidemia in non-neutropenic patients and the following <i>Candida</i> infections: disseminated</p>	

infections in skin and infections in abdomen, kidney, bladder wall, and wounds.

### 1.3 Esophageal Candidiasis

VFEND is indicated in adults and pediatric patients (2 years of age and older) for the treatment of esophageal candidiasis (EC) in adults and pediatric patients 2 years of age and older .

### 1.4 Scedosporiosis and Fusariosis

VFEND is indicated for the treatment of serious fungal infections caused by *Scedosporium apiospermum* (asexual form of *Pseudallescheria boydii*) and *Fusarium* spp. including *Fusarium solani*, in adults and pediatric patients (2 years of age and older) intolerant of, or refractory to, other therapy.

## **DOSAGE AND ADMINISTRATION**

### 2.1 Important Administration Instructions for Use in All Patients

VFEND I.V. for Injection requires reconstitution to 10 mg/mL and subsequent dilution to 5 mg/mL or less prior to administration as an infusion, at a maximum rate of 3 mg/kg per hour over 1 to 3 hours.

Administer diluted VFEND I.V. by intravenous infusion over 1 to 3 hours only. Do not administer as an IV bolus injection.

### 2.3 Recommended Dosing Regimen in Adults

Invasive aspergillosis and serious fungal infections due to *Fusarium* spp. and *Scedosporium apiospermum*

See Table 1. Therapy must be initiated with the specified loading dose regimen of intravenous VFEND on Day 1 followed by the recommended maintenance dose (RMD) regimen. Intravenous treatment should be continued for at least 7 days. Once the patient has clinically improved and can tolerate medication given by mouth, the oral tablet form or oral suspension form of VFEND may be utilized. The recommended oral maintenance dose of 200 mg achieves a voriconazole exposure similar to 3 mg/kg intravenously; a 300 mg oral dose achieves an exposure similar to 4 mg/kg intravenously.

Candidemia in non-neutropenic patients and other deep tissue *Candida* infections

See Table 1. Patients should be treated for at least 14 days following resolution of symptoms or following last positive culture, whichever is longer.

Esophageal Candidiasis

See Table 1. Patients should be treated for a minimum of 14 days and for at least 7 days following resolution of symptoms.

Table 1: Recommended Dosing Regimen (Adults)

Infection	Loading Dose	Maintenance Dose* <sup>1</sup> , * <sup>2</sup>	
		Intravenous infusion	Oral* <sup>3</sup>
Invasive Aspergillosis* <sup>4</sup>	6mg/kg every 12 hours for the first 24 hours	4mg/kg every 12 hours	200mg every 12 hours
Candidemia in nonneutropenic patients and other deep tissue <i>Candida</i> infections	6mg/kg every 12 hours for the first 24 hours	3–4mg/kg every 12 hours* <sup>5</sup>	200mg every 12 hours
Esophageal Candidiasis	Not Evaluated* <sup>6</sup>	Not Evaluated* <sup>6</sup>	200mg every 12 hours
Scedosporiosis and Fusariosis	6mg/kg every 12 hours for the first 24 hours	4mg/kg every 12 hours	200mg every 12 hours

\*1: Increase dose when VFEND is co-administered with phenytoin or efavirenz (7); Decrease dose in patients with hepatic impairment (2.5)

\*2: In healthy volunteer studies, the 200 mg oral every 12 hours dose provided an exposure (AUC<sub>τ</sub>) similar to a 3 mg/kg intravenous infusion every 12 hours dose; the 300 mg oral every 12 hours dose provided an exposure (AUC<sub>τ</sub>) similar to a 4 mg/kg intravenous infusion every 12 hours dose (12).

\*3: Adult patients who weigh less than 40 kg should receive half of the oral maintenance dose.

\*4: In a clinical study of IA, the median duration of intravenous VFEND therapy was 10 days (range 2 to 85 days). The median duration of oral VFEND therapy was 76 days (range 2 to 232 days) (14.1).

\*5: In clinical trials, patients with candidemia received 3 mg/kg intravenous infusion every 12 hours as primary therapy, while patients with other deep tissue *Candida* infections received 4 mg/kg every 12 hours as salvage therapy. Appropriate dose should be based on the severity and nature of the infection.

\*6: Not evaluated in patients with EC.

#### Method for Adjusting the Dosing Regimen in Adults

If patient's response is inadequate, the oral maintenance dose may be increased from 200 mg every 12 hours (similar to 3 mg/kg intravenously every 12 hours) to 300 mg every 12 hours (similar to 4 mg/kg intravenously every 12 hours). For adult patients weighing less than 40 kg, the oral maintenance dose may be increased from 100 mg every 12 hours to 150 mg every 12 hours. If patient is unable to tolerate 300 mg orally every 12 hours, reduce the oral maintenance dose by 50 mg steps to a minimum of 200 mg every 12 hours (or to 100 mg every 12 hours for adult patients weighing less than 40 kg).

If patient is unable to tolerate 4 mg/kg intravenously every 12 hours, reduce the intravenous maintenance dose to 3 mg/kg every 12 hours.

#### 2.4 Recommended Dosing Regimen in Pediatric Patients

The recommended dosing regimen for pediatric patients 2 to less than 12 years of age and 12 to 14 years of age with body weight less than 50 kg is shown in Table 2. For pediatric patients 12 to 14 years of age with a body weight greater than or equal to 50 kg and those 15 years of age and above regardless of body weight, administer the adult dosing regimen of VFEND.

Table2: Recommended Dosing Regimen for Pediatric Patients 2 to less than 12 years of age and 12 to 14 years of age with body weight less than 50 kg\*1

	Loading Dose	Maintenance Dose	
	Intravenous infusion	Intravenous infusion	Oral
Invasive Aspergillosis*2	9mg/kg every 12hours for the first 24hours	8mg/kg every 12hours after the first 24hours	9mg/kg every 12hours (maximum dose of 350mg every12hours)
Candidemia in nonneutropenics and other deep tissue <i>Candida</i> infections*3			
Scedosporiosis and Fusariosis			
Esophageal Candidiasis*3	Not Evaluated	4mg/kg every 12hours	9mg/kg every 12hours (maximum dose of 350mg every12hours)

\*1: Based on a population pharmacokinetic analysis in 112 immunocompromised pediatric patients aged 2 to less than 12 years of age and 26 immunocompromised pediatric patients aged 12 to less than 17 years of age.

\*2: In the Phase 3 clinical trials, patients with IA received intravenous (IV) treatment for at least 6 weeks and up to a maximum of 12 weeks. Patients received IV treatment for at least the first 7 days of therapy and then could be switched to oral VFEND therapy.

\*3: Study treatment for primary or salvage invasive candidiasis and candidemia (ICC) or EC consisted of intravenous VFEND, with an option to switch to oral therapy after at least 5 days of IV therapy, based on subjects meeting switch criteria. For subjects with primary or salvage ICC, VFEND was administered for at least 14 days after the last positive culture. A maximum of 42 days of treatment was permitted. Patients with primary or salvage EC were treated for at least 7 days after the resolution of clinical signs and symptoms. A maximum of 42 days of treatment was permitted.

Initiate therapy with an intravenous infusion regimen. Consider an oral regimen only after there is a significant clinical improvement. Note that an 8 mg/kg intravenous dose will provide voriconazole exposure approximately 2-fold higher than a 9 mg/kg oral dose.

Oral bioavailability may be limited in pediatric patients 2 to 12 years with malabsorption and very low body weight for age. In that case, intravenous VFEND administration is recommended.

#### Method for Adjusting the Dosing Regimen in Pediatric Patients

Pediatric Patients 2 to less than 12 years of age and 12 to 14 years of age with body weight less than 50 kg

If patient response is inadequate and the patient is able to tolerate the initial intravenous maintenance dose, the maintenance dose may be increased by 1 mg/kg steps. If patient response is inadequate and the patient is able to tolerate the oral maintenance dose, the dose may be increased by 1 mg/kg steps or 50 mg steps to a maximum of 350 mg every 12 hours. If patients are unable to tolerate the initial intravenous maintenance dose, reduce the dose by 1 mg/kg steps. If patients are unable to tolerate the oral maintenance dose, reduce the dose by 1 mg/kg or 50 mg steps.

Pediatric patients 12 to 14 years of age weighing greater than or equal to 50 kg and 15 years of age and older regardless of body weight:

Use the optimal method for titrating dosage recommended for adults.

## 2.5 Dosage Modifications in Patients With Hepatic Impairment

### Adults

The maintenance dose of VFEND should be reduced in adult patients with mild to moderate hepatic impairment, Child-Pugh Class A and B. There are no PK data to allow for dosage adjustment recommendations in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C).

Duration of therapy should be based on the severity of the patient's underlying disease, recovery from immunosuppression, and clinical response.

Adult patients with baseline liver function tests (ALT, AST) of up to 5 times the upper limit of normal (ULN) were included in the clinical program. Dose adjustments are not necessary for adult patients with this degree of abnormal liver function, but continued monitoring of liver function tests for further elevations is recommended.

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

VFEND has not been studied in adult patients with severe hepatic cirrhosis (Child-Pugh Class C) or in patients with chronic hepatitis B or chronic hepatitis C disease. VFEND has been associated with elevations in liver function tests and with clinical signs of liver damage, such as jaundice. VFEND should only be used in patients with severe hepatic impairment if the benefit outweighs the potential risk. Patients with hepatic impairment must be carefully monitored for drug toxicity.

### Pediatric Patients

Dosage adjustment of VFEND in pediatric patients with hepatic impairment has not been established.

## 2.6 Dosage Modifications in Patients With Renal Impairment

### Adult Patients

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

In patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance <50 mL/min) who are receiving an intravenous infusion of VFEND, accumulation of the intravenous vehicle, SBECD, occurs. Oral voriconazole should be administered to these patients, unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of intravenous VFEND. Serum creatinine levels should be closely monitored in these patients, and, if increases occur, consideration should be given to changing to oral VFEND therapy.

Voriconazole and the intravenous vehicle, SBECD, are dialyzable. A 4-hour hemodialysis session does not remove a sufficient amount of voriconazole to warrant dose adjustment.

### Pediatric Patients

Dosage adjustment of VFEND in pediatric patients with renal impairment has not been established.

## 2.7 Dosage Adjustment When Co-Administered With Phenytoin or Efavirenz

The maintenance dose of voriconazole should be increased when co-administered with phenytoin or efavirenz. Use the optimal method for titrating dosage.

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	DrugName	Category
オーストラリアの分類	voriconazole	B3

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category B3：

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### 本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉砕

##### 粉砕物の安定性試験

##### ポリコナゾール錠 50mg「NIG」

ポリコナゾール錠 50mg「NIG」の粉砕物の安定性を 25℃・75%RH と曝光下の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末（白色のフィルム片を含む）であり、含量は規格内であった。

#### ●粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット番号	保存期間	
		開始時	4 週
性状	140203K	白色の粉末 (白色のフィルム片を含む)	白色の粉末 (白色のフィルム片を含む)
含量 (%) *n=3 <95.0~105.0%>	140203K	99.03~99.79	99.88~101.17

※：表示量に対する含有率 (%)

#### ●粉砕物 25℃・曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状	140203K	白色の粉末 (白色のフィルム片を含む)	白色の粉末 (白色のフィルム片を含む)
含量 (%) *n=3 <95.0~105.0%>	140203K	99.03~99.79	99.13~100.11

※：表示量に対する含有率 (%)

##### 【注意】

本剤の有効成分は、曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。粉砕を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

### ポリコナゾール錠 200mg「NIG」

ポリコナゾール錠 200mg「NIG」の粉砕物の安定性を 25℃・75%RH と曝光下の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末（白色のフィルム片を含む）であり、含量は規格内であった。

#### ●粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット番号	保存期間	
		開始時	4 週
性状	140206K	白色の粉末 (白色のフィルム片を含む)	白色の粉末 (白色のフィルム片を含む)
含量 (%) *n=3 <95.0~105.0%>	140206K	98.64~101.26	100.15~100.57

※：表示量に対する含有率 (%)

#### ●粉砕物 25℃・曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状	140206K	白色の粉末 (白色のフィルム片を含む)	白色の粉末 (白色のフィルム片を含む)
含量 (%) *n=3 <95.0~105.0%>	140206K	98.64~101.26	99.37~100.52

※：表示量に対する含有率 (%)

#### 【注意】

本剤の有効成分は、曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。粉砕を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

### ポリコナゾール錠 50mg「NIG」

#### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体1個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55°Cの温湯20mLを吸い取った。ディスペンサーに蓋をして5分間放置後、ディスペンサーを手で15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体1個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約3分の2を水平にし、注入端をその約30cm上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

#### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ポリコナゾール錠 50mg「NIG」	5分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

##### 【注意】

本剤の有効成分は曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。崩壊・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、手袋やガウンといった个人防护具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

本試験は、「内服薬経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## ポリコナゾール錠 200mg「NIG」

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ポリコナゾール錠 200mg「NIG」	5分で崩壊せず10分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

#### 【注意】

本剤の有効成分は曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。崩壊・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、手袋やガウンといった个人防护具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

本試験は、「内服薬経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## 2. その他の関連資料

該当資料なし