



* * 2019年12月改訂(第7版)
* 2019年4月改訂

日本標準商品分類番号
876179

深在性真菌症治療剤

日本薬局方ボリコナゾール錠

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

VORICONAZOLE

規制区分:
劇薬
処方箋医薬品
注意 - 医師等の処方箋により
使用すること

貯法:
気密容器、室温保存
使用期限:
包装箱に表示。
使用期限を過ぎた製品は使用しないこと。

	錠50mg	錠100mg	錠200mg
承認番号	22800AMX00309	22800AMX00310	22800AMX00311
薬価収載	2016年6月	2016年6月	2016年6月
販売開始	2016年6月	2016年6月	2016年6月
* * 効能追加	2019年12月	2019年12月	2019年12月

【警告】

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、麦角アルカロイド(エルゴタミン含有製剤)、トリアゾラム【相互作用】の項参照】
- (2)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3)妊婦又は妊娠している可能性のある患者【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項参照】

【組成・性状】

1. 組成

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

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

2. 製剤の性状

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

* * 【効能・効果】

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

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

【使用上の注意】

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1)カンジダ感染の治療については、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。

* (2)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用については、真菌感染に高リスクの患者(好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満に減少することが予測される患者など)を対象に行うこと。

*【用法・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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(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。

* (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。

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

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

(5)投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。〔「その他の注意」の項参照〕

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

* (7)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 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日を超えた投与の有効性及び安全性は検討されていない。〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2)重度の肝機能低下のある患者[重度の肝機能低下(Child Pugh分類クラスCの肝硬変に相当)のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。]
- (3)不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者[「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照]
- (4)ワルファリンを投与中の患者[「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1)電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常(カリウム、マグネシウム、カルシウム)を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。
- (2)本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (3)本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- (4)視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。
- (5)光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応があらわれた場合は、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。〔「その他の注意」の項参照〕
- (6)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。〔「相互作用」の項参照〕
- (7)本剤はCYP3Aに対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬にCYP3Aにより薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤(「併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。)が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること。〔「相互作用」の項参照〕

3. 相互作用

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

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン (リマクタン、 アブテシン、リ ファジン)	リファンピシンとの併用により、本剤のCmaxは93%、AUCは、96%減少した。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素(CYP3A4)を誘導する。
リファブチン (ミコブテイン)	リファブチンとの併用により、本剤のCmaxは69%、AUCは78%減少した。 本剤との併用によりリファブチンのCmaxは3.0倍、AUCは4.3倍増加した。	リファブチンは、本剤の代謝酵素(CYP3A4)を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファビレンツ (ストックリン)	エファビレンツとの併用により、本剤のCmaxは61%、AUCは77%減少した。 本剤との併用によりエファビレンツのCmaxは1.4倍、AUCは1.4倍増加した。	エファビレンツは、本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP2C9)を誘導する。 本剤はエファビレンツの代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
リトナビル (ノービア) リトナビル含有製剤 (カレトラ)	リトナビルとの併用により、本剤のCmaxは66%、AUCは82%減少した。	リトナビルは、本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP2C9)を誘導する。
カルバマゼピン (テグレート) 長時間作用型バルビツール酸誘導体 バルビタール、フェノバルビタール	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素(CYP3A4)を誘導する。
ピモジド (オーラップ) キノジン硫酸塩水和物 (硫酸キノジン)	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT延長、心室性不整脈(torsades de pointesを含む)などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
麦角アルカロイド エルゴタミン (エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩) 含有製剤(クリアミン配合錠、ジビデルゴット)	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤はこれら薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
トリアゾラム (ハルシオン)	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。	本剤はトリアゾラムの代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のCmaxは49%、AUCは69%減少した ¹⁾ 。 本剤との併用により、フェニトインのCmaxは1.7倍、AUCは1.8倍増加した ¹⁾ 。	フェニトインは、本剤の代謝酵素(CYP3A4)を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素(CYP2C9)を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害薬(インジナビルを除く) サキナビルメシル酸塩、アンプレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<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。 <i>In vitro</i> 試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害した。
非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬(NNRTI) デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<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。 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。
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンのCmaxは1.1倍、AUCは1.7倍増加した ²⁾ 。 本剤との併用により、タクロリムスのCmaxは2.2倍、AUCは3.2倍増加した。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
クマリン系抗凝血症 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍延長した ³⁾ 。また、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。[「重要な基本的注意」の項参照]	本剤はワルファリンの代謝酵素(CYP2C9)を阻害する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールのCmaxは2.2倍、AUCは3.8倍増加した。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を阻害する。
ミダゾラム HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害した。
ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムのAUCは増加し、血中濃度半減期は延長した ⁴⁾ 。	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Cmaxは1.2倍、AUCは1.5倍増加した ⁵⁾ 。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
メサドン塩酸塩	本剤との併用により、メサドンのCmax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CmaxとAUCが増加した ⁶⁾ 。	
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 ⁷⁾ 。	
イブuproフェン、ジクロフェナク	本剤との併用により、これらの薬剤のCmaxとAUCが増加した ⁸⁾⁹⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害する。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のCmaxは14%、AUCは46%増加した。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールのCmaxは36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのCmaxは15%、AUCは53%増加した。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素(CYP2C19)を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59%減少した ¹⁰⁾ 。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素(CYP3A4)を誘導する。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝障害：重篤な肝障害(肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等)があらわれることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的(月に1～2回)に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 心電図QT延長、心室頻拍、心室細動、不整脈、完全房室ブロック：心電図QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど

観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 5) 心不全：心不全があらわれることがあるので、心機能に関する異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 腎障害：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ので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 呼吸窮迫症候群：呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) ギラン・バレー症候群：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 血液障害：骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 偽膜性大腸炎：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 痙攣：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 12) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) 間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 14) 低血糖：重篤な低血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15) 意識障害：意識消失、意識レベルの低下等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	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、霧視、視覚障害、眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症、眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐、腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎、腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、腭炎、舌浮腫、腹膜炎



	頻度不明
全身障害及び投与局所様態	無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渇、悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群
肝胆道系障害	胆嚢炎、胆石症、肝腫大
感染症及び寄生虫症	副鼻腔炎
代謝及び栄養障害	食欲不振、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高コレステロール血症
筋骨格及び結合組織障害	背部痛、四肢痛、関節炎、骨膜炎
神経系障害	頭痛、認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損、末梢性ニューロパチー、錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、錐体外路症候群
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
臨床検査	ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、ALP増加、 γ -GTP増加、血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、LDH増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血圧低下、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加、血清FDP増加、膝アミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少、BUN増加

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)動物実験で催奇形性作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
[ラット10mg/kg以上投与において催奇形性(口蓋裂、水腎症/尿管水腫)、ウサギ100mg/kg投与において胎児毒性(胎児死亡率増加、骨格変異等)が認められた。]

(2)授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること(母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること)。

7. 小児等への投与

* (1)低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(本剤の使用経験はない)。

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

* (3)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ので、投与に際しては観察を十分に行うこと。

8. 過量投与

外国で健康成人に本剤(錠剤)を1600mg単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。

本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。必要に応じて、胃洗浄等を行うなどして未吸収の薬剤を除去すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

10. その他の注意

(1)外国人患者において、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 μ g/mL以上であった。また、他社が実施し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 μ 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。他社が実施した国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。

(2)肺移植あるいは心臓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¹¹⁾。

(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。

*【薬物動態】

1. 分布¹²⁾

日本人及び外国人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。

(1)組織内移行(外国データ)¹³⁾

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。

(2)蛋白結合率¹⁴⁾

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。

2. 代謝¹⁴⁾¹⁵⁾

*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。

3. 排泄¹⁴⁾

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。

4. 生物学的同等性試験

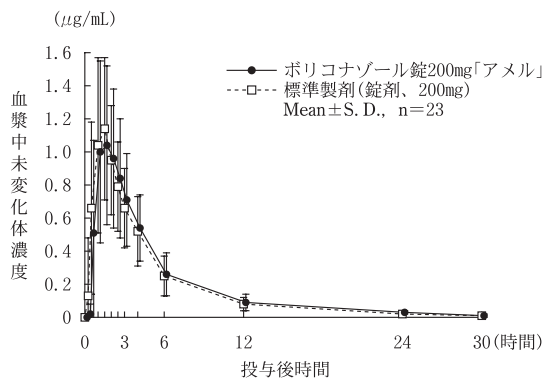
ポリコナゾール錠200mg「アメル」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ポリコナゾールとして200mg)健康成人男子(肝代謝酵素であるCYP2C19の活性が低い被験者(PM: Poor Metabolizer)を除く)に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、AUCはlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、Cmaxについては判定パラメータの対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出挙動が類似していたことから、

両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁶⁾

また、ポリコナゾール錠50mg「アメル」及びポリコナゾール錠100mg「アメル」について、「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「アメル」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。¹⁷⁾

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₃₀₎ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ポリコナゾール錠 200mg「アメル」	5.57±1.98	1.31±0.48	1.65±0.98	6.27±0.92
標準製剤 (錠剤、200mg)	5.52±1.86	1.33±0.39	1.49±0.91	6.11±1.19

(Mean ± S. D., n = 23)



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

5. 溶出挙動¹⁸⁾

ポリコナゾール錠50mg「アメル」・錠100mg「アメル」・錠200mg「アメル」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。

【薬効薬理】

アゾール系抗真菌薬で、真菌細胞膜の主成分であるエルゴステロールの合成を阻害し膜機能を障害するが、作用機序はラノステロールC14 α 脱メチル化酵素の阻害である。¹⁹⁾

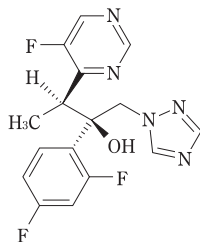
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ポリコナゾール (Voriconazole)

分子式：C₁₆H₁₄F₃N₅O

分子量：349.31

構造式：



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

性状：白色の結晶性の粉末である。

メタノール、アセトニトリルに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

1 mol/L塩酸試液に溶ける。

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

【取扱い上の注意】

〈安定性試験〉²⁰⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、ポリコナゾール錠50mg「アメル」・錠100mg「アメル」・錠200mg「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

**【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。

【包装】

ポリコナゾール錠50mg「アメル」：

PTP50錠(10錠×5)

ポリコナゾール錠100mg「アメル」：

PTP50錠(10錠×5)

ポリコナゾール錠200mg「アメル」：

PTP50錠(10錠×5)

【主要文献及び文献請求先】

* 〈主要文献〉

- 1) Purkins, L., et al. : Br J Clin Pharmacol, **56**(Suppl.1), 37(2003)
- 2) Romero, A. J., et al. : Clin Pharmacol Ther, **71**(4), 226(2002)
- 3) Purkins, L., et al. : Br J Clin Pharmacol, **56**(Suppl.1), 24(2003)
- 4) Saari, T. I., et al. : Eur J Clin Pharmacol, **63**(10), 941(2007)
- 5) Saari, T. I., et al. : Br J Clin Pharmacol, **63**(1), 116(2007)
- 6) Hagelberg, N. M., et al. : Eur J Clin Pharmacol, **65**(3), 263(2009)
- 7) Saari, T. I., et al. : Eur J Clin Pharmacol, **64**(1), 25(2008)
- 8) Hynninen, V. V., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **50**(6), 1967(2006)
- 9) Hynninen, V. V., et al. : Fundam Clin Pharmacol, **21**(6), 651(2007)
- 10) Rengelshausen, J., et al. : Clin Pharmacol Ther, **78**(1), 25(2005)
- 11) Hamandi, B., et al. : Am J Transplant : Voriconazole and squamous cell carcinoma after lung transplantation : A multicenter study
- 12) プイフェンド®錠50mg、プイフェンド®錠200mg、プイフェンド®200mg静注用：臨床薬理に関する概括評価(承認年月日：2005.4.11、申請資料概要2.5.3(2))
- 13) Lutsar, I., et al. : Clin Infect Dis, **37**(5), 728(2003)
- 14) Roffey, S. J., et al. : Drug Metab Dispos, **31**(6), 731(2003)
- 15) Hyland, R., et al. : Drug Metab Dispos, **31**(5), 540(2003)
- 16) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 17) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 18) 共和薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 19) 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店, C-5182(2016)
- 20) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口

〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4

☎ 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

製造販売元

共和薬品工業株式会社
大阪市北区中之島3-2-4