

貯 法：室温保存
有効期間：3年

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

Voriconazole Tablets [AMEL]

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

	錠50mg	錠100mg	錠200mg
承認番号	22800AMX00309	22800AMX00310	22800AMX00311
販売開始	2016年6月	2016年6月	2016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[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]



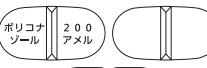
3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

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/mm³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。[16.1.1 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/mm³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]

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¹⁾²⁾。
- 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 (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 _{max} は 93%、AUC は 96% 減少した ³⁾ 。	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 (ミコブチン) [2.1 参照]	リファブチンとの併用により、本剤の C _{max} は 69%、AUC は 78% 減少した ³⁾ 。 本剤との併用によりリファブチンの C _{max} は 3.0 倍、AUC は 4.3 倍増加した ⁴⁾ 。	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 _{max} は 61%、AUC は 77% 減少した ⁵⁾ 。 本剤との併用によりエファビレンツの C _{max} は 1.4 倍、AUC は 1.4 倍増加した ⁵⁾ 。	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 (パキロビッドバック) [2.1 参照]	リトナビルとの併用により、本剤の C _{max} は 66%、AUC は 82% 減少した ⁶⁾ 。	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 (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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イバプラジン (コラン) [2.1 参照]	本剤との併用により、イバ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。	本剤はイバプラジンの代謝酵素 (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 (プリリント) [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。
プロナンセリン (ロナセン) [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。
リバーロキサバン (イグザレト) [2.1 参照]	本剤との併用により、リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤はリバーロキサバンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
リオシグアト (アデムパス) [2.1 参照]	本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はリオシグアトの代謝酵素である複数の CYP 分子種 (CYP1A1、CYP3A 等) を阻害する。

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

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_{max} は 49%、AUC は 69% 減少した ⁷⁾ 。 本剤との併用により、フェニトインの C_{max} は 1.7 倍、AUC は 1.8 倍増加した ⁷⁾ 。	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
レテルモビル	レテルモビルとの併用により、本剤の C_{max} は 39%、AUC ₀₋₁₂ は 44% 減少した。 レテルモビルとの併用により、作用が减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 ⁸⁾ 。 <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 ⁸⁾ 。
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。 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 ⁹⁾ 。 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 ⁹⁾ 。
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 ¹⁰⁾ 。 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 ¹¹⁾ 。 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。

11.1.13 間質性肺炎 (0.2%^{注)})

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

11.1.14 低血糖 (頻度不明)

重篤な低血糖があらわれることがある。

11.1.15 意識障害 (0.1%^{注)})

意識消失、意識レベルの低下等の意識障害があらわれることがある。

注：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満 ^{a)}	頻度不明
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、血小板減少症		貧血、リンパ節症
心臓障害		動悸、心嚢液貯留		肺水腫、脚ブロック
耳・迷路障害		聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈		
内分泌障害		ADH 不適合分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
眼障害	羞明 ^{b)} 、霧視 ^{b)} 、視覚障害 ^{b)}	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症		眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎		腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、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

	5%以上	1~5%未満	1%未満 ^{a)}	頻度不明
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 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 ガイマー増加、血清 FDP 増加、脛アミラーゼ増加、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、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²³⁾。

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 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）及びやや低い（HEM：Heterozygous Extensive Metabolizer）酵素活性を有する被験者に分けて解析した。

日本人健康成人男性に、ポリコナゾール 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 日目にはほぼ定常状態に達した²⁴⁾。

(2) 小児患者

日本人小児患者（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_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値（範囲）はそれぞれ 7.22 ($2.03 \sim 18.3$) $\mu\text{g/mL}$ 及び 45.8 ($10.0 \sim 156$) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった²⁵⁾。[7.2 参照]

CYP2C19 遺伝子型	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) ^{a)}	AUC_{τ} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) ^{a)}	T_{max} (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

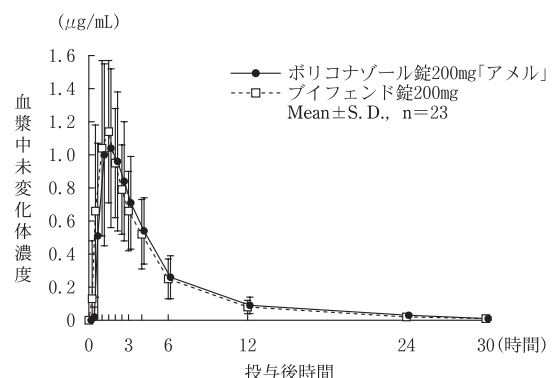
16.1.2 生物学的同等性試験

ポリコナゾール錠 200mg「アメル」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（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、 C_{max} ）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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、 C_{max} については判定パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ 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²⁶⁾。

薬物動態パラメータ（生物学的同等性）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (0-30) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	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
ブイフェンド錠 200mg	5.52 ± 1.86	1.33 ± 0.39	1.49 ± 0.91	6.11 ± 1.19

(Mean \pm S.D., n = 23)



血漿中未変化体濃度（生物学的同等性）

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。

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^{27)、28)}。[8.9、10. 参照]

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_τ 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²⁹⁾ (外国人データ)。
[7.4、9.3.2 参照]

16.8 その他

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、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた³⁰⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アゾール系抗真菌薬で、真菌細胞膜の主成分であるエルゴステロールの合成を阻害し膜機能を障害するが、作用機序はラノステロール C14_a 脱メチル化酵素の阻害である³¹⁾。

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)

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

分子式

C₁₆H₁₄F₃N₅O

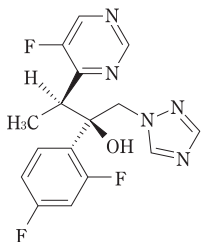
分子量

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。
旋光度 [α]_D²⁵₃₆₅ : -374~-404° (脱水物に換算したもの)
50mg、メタノール、25mL、100mm)。

構造式



22. 包装

〈ポリコナゾール錠 50mg「アメル」〉

50錠 [10錠 (PTP) × 5]

〈ポリコナゾール錠 100mg「アメル」〉

50錠 [10錠 (PTP) × 5]

〈ポリコナゾール錠 200mg「アメル」〉

50錠 [10錠 (PTP) × 5]

23. 主要文献

- 1) 生殖発生毒性試験 ラット胎児の器官形成期投与試験 (海外 *in vivo* 試験) (ブイフェンド錠: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.6.7.13)
- 2) 生殖発生毒性試験 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (国内 *in vivo* 試験) (ブイフェンド錠: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.6.7.13)
- 3) 薬物動態に及ぼすリファンピシン及び rifabutin の影響 (ブイフェンド錠: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 4) 薬物動態に及ぼす rifabutin の影響 (海外薬物動態試験) (ブイフェンド錠: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 5) 薬物動態に及ぼすエファビレンツの影響 (海外薬物動態試験) (ブイフェンド錠: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.7.6.2)

- 6) 薬物動態に及ぼすリトナビルの影響 (海外薬物動態試験) (ブイフェンド錠: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 7) Purkins L, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003 ; 56 (Suppl.1) : 37-44
- 8) HIV プロテアーゼ阻害薬におけるチトクローム P450 に関連した薬物相互作用 (海外 *in vitro* 試験) (ブイフェンド錠: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.6.5.15)
- 9) CYP3A4 モジュレーターにおけるチトクローム P450 に関連した薬物相互作用 (海外 *in vitro* 試験) (ブイフェンド錠: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.6.5.15)
- 10) Romero AJ, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 71 (4) : 226-234
- 11) タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響 (海外薬物動態試験) (ブイフェンド錠: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 12) Purkins L, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003 ; 56 (Suppl.1) : 24-29
- 13) オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響 (海外薬物動態試験) (ブイフェンド錠: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 14) テストステロン、ミダゾラムにおけるチトクローム P450 に関連した薬物相互作用 (海外 *in vitro* 試験) (ブイフェンド錠: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.6.5.15)
- 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) Rengelshausen J, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2005 ; 78 (1) : 25-33
- 23) Hamandi B, et al. : Am J Transplant. 2018 ; 18 (1) : 113-124
- 24) 健常成人における単回及び負荷投与を伴う反復経口投与時の薬物動態 (国内第 I 相試験) (ブイフェンド錠: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 25) 小児患者における薬物動態 (ブイフェンド錠: 2014年9月26日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 26) 社内資料: 生物学的同等性試験 [錠 200mg]
- 27) Roffey SJ, et al. : Drug Metab Dispos. 2003 ; 31 (6) : 731-741
- 28) Hyland R, et al. : Drug Metab Dispos. 2003 ; 31 (5) : 540-547
- 29) 中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性 (海外薬物動態試験) (ブイフェンド錠: 2005年4月11日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 30) 社内資料: 生物学的同等性試験 (溶出挙動比較)
- 31) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021 ; C-5436

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 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