

# 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

劇薬、処方箋医薬品

日本薬局方 ポリコナゾール錠

**ポリコナゾール錠50mg「DSEP」**

**ポリコナゾール錠200mg「DSEP」**

VORICONAZOLE TABLETS「DSEP」

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| 剤形                              | 錠剤（フィルムコーティング錠）   |
| 製剤の規制区分                         | 劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）  |
| 規格・含量                           | ポリコナゾール錠50mg「DSEP」：<br>1錠中ポリコナゾール（日局）50mg<br>ポリコナゾール錠200mg「DSEP」：<br>1錠中ポリコナゾール（日局）200mg  |
| 一般名                             | 和名：ポリコナゾール（JAN）<br>洋名：Voriconazole（JAN、INN）   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・販売開始<br>年月日 | 製造販売承認年月日：2016年2月15日<br>薬価基準収載年月日：2016年6月17日<br>販売開始年月日：2016年6月17日  |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | 製造販売元：第一三共エスファ株式会社<br>販売提携：第一三共株式会社   |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |   |
| 問い合わせ窓口                         | 第一三共エスファ株式会社 お客様相談室<br>TEL：0120-100-601<br>医療関係者向けホームページ： <a href="https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php">https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php</a> |

本IFは2024年11月改訂（第5版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

# 目 次

|                       |    |                                      |    |
|-----------------------|----|--------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目           | 1  | 6. 代謝                                | 22 |
| 1. 開発の経緯              | 1  | 7. 排泄                                | 22 |
| 2. 製品の治療学的特性          | 1  | 8. トランスポーターに関する情報                    | 22 |
| 3. 製品の製剤学的特性          | 1  | 9. 透析等による除去率                         | 22 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性    | 1  | 10. 特定の背景を有する患者                      | 22 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項  | 2  | 11. その他                              | 22 |
| 6. RMPの概要             | 2  |                                      |    |
| II. 名称に関する項目          | 3  | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目             | 23 |
| 1. 販売名                | 3  | 1. 警告内容とその理由                         | 23 |
| 2. 一般名                | 3  | 2. 禁忌内容とその理由                         | 23 |
| 3. 構造式又は示性式           | 3  | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由                | 23 |
| 4. 分子式及び分子量           | 3  | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由                | 23 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質       | 3  | 5. 重要な基本的注意とその理由                     | 24 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号     | 3  | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意                 | 24 |
| III. 有効成分に関する項目       | 4  | 7. 相互作用                              | 26 |
| 1. 物理化学的性質            | 4  | 8. 副作用                               | 31 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性  | 4  | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                      | 33 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法     | 4  | 10. 過量投与                             | 33 |
| IV. 製剤に関する項目          | 5  | 11. 適用上の注意                           | 33 |
| 1. 剤形                 | 5  | 12. その他の注意                           | 34 |
| 2. 製剤の組成              | 5  | IX. 非臨床試験に関する項目                      | 35 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量       | 5  | 1. 薬理試験                              | 35 |
| 4. 力価                 | 6  | 2. 毒性試験                              | 35 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物      | 6  | X. 管理的事項に関する項目                       | 36 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性    | 6  | 1. 規制区分                              | 36 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性       | 7  | 2. 有効期間                              | 36 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）  | 7  | 3. 包装状態での貯法                          | 36 |
| 9. 溶出性                | 7  | 4. 取扱い上の注意                           | 36 |
| 10. 容器・包装             | 10 | 5. 患者向け資材                            | 36 |
| 11. 別途提供される資材類        | 10 | 6. 同一成分・同効薬                          | 36 |
| 12. その他               | 10 | 7. 国際誕生年月日                           | 36 |
| V. 治療に関する項目           | 11 | 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 | 36 |
| 1. 効能又は効果             | 11 | 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    | 37 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意      | 11 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容           | 37 |
| 3. 用法及び用量             | 11 | 11. 再審査期間                            | 37 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意      | 12 | 12. 投薬期間制限に関する情報                     | 37 |
| 5. 臨床成績               | 12 | 13. 各種コード                            | 38 |
| VI. 薬効薬理に関する項目        | 17 | 14. 保険給付上の注意                         | 38 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 17 | XI. 文 献                              | 39 |
| 2. 薬理作用               | 17 | 1. 引用文献                              | 39 |
| VII. 薬物動態に関する項目       | 18 | 2. その他の参考文献                          | 40 |
| 1. 血中濃度の推移            | 18 | XII. 参考資料                            | 41 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ        | 20 | 1. 主な外国での発売状況                        | 41 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析    | 21 | 2. 海外における臨床支援情報                      | 41 |
| 4. 吸収                 | 21 |                                      |    |
| 5. 分布                 | 21 |                                      |    |

|  |    |
|--|----|
| XIII. 備 考 .....                          | 42 |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつ<br>ての参考情報 ..... | 42 |
| 2. その他の関連資料 .....                        | 43 |

## 略語表

| 略語              | 英語（省略なし）                                       | 日本語                |
|-----------------|--|--------------------|
| ADH             | Antidiuretic hormone                           | 抗利尿ホルモン            |
| ALT             | Alanine aminotransferase                       | アラニンアミノトランスフェラーゼ   |
| Al-P            | Alkaline phosphatase                           | アルカリホスファターゼ        |
| AST             | Aspartate aminotransferase                     | アスパラギンアミノトランスフェラーゼ |
| AUC             | Area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度-時間曲線下面積      |
| BUN             | Blood urea nitrogen                            | 血液尿素窒素             |
| CK              | Creatinine kinase                              | クレアチニンキナーゼ         |
| Cmax            | Maximum plasma concentration                   | 最高血漿中濃度            |
| FDP             | Fibrin/fibrinogen degradation products         | フィブリン・フィブリノーゲン分解産物 |
| $\gamma$ -GTP   | $\gamma$ -Glutamyl Trans Peptidase             | ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ |
| INR             | International normalized ratio                 | 国際標準比              |
| <i>in vitro</i> | in vitro                                       | 試験管内で（の）           |
| <i>in vivo</i>  | in vivo  | 生体内で（の）            |
| LDH             | lactate dehydrogenase                          | 乳酸脱水素酵素            |
| PK              | Pharmacokinetics                               | 薬物動態               |
| RMP             | Risk Management Plan                           | 医薬品リスク管理計画         |
| $t_{1/2}$       | half-life                                      | 半減期                |
| Tmax            | Time of maximum plasma concentration           | 最高血漿中濃度到達時間        |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ポリコナゾール錠は、アゾール系の深在性真菌症治療剤であり、本邦では 2005 年 6 月に上市されている。

ポリコナゾール錠 50mg「DSEP」及びポリコナゾール錠 200mg「DSEP」は、後発医薬品として薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき、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 月に承認を取得、2016 年 6 月より販売を開始した。

また、小児に対する用法及び用量を追加する一部変更承認申請を行い、2019 年 3 月に承認を取得した。

その後、2019 年 12 月に「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」に対する適応追加の承認を取得した。

なお、本剤は後発医薬品として、第一三共エスファ株式会社、高田製薬株式会社の 2 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

### 2. 製品の治療学的特性

(1) ポリコナゾールは、アゾール系の深在性真菌症治療剤であり、アスペルギルス属などの糸状真菌に優れた活性を示し、重症又は難治性の真菌感染症の治療に用いられている。（「VI. 2.薬理作用」の項を参照）

(2) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、肝障害、心電図 QT 延長、心室頻拍、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心不全、腎障害、呼吸窮迫症候群、ギラン・バレー症候群、血液障害、偽膜性大腸炎、痙攣、横紋筋融解症、間質性肺炎、低血糖、意識障害が報告されている。（「VIII. 8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項を参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

(1) 錠剤に、製品名と有効成分の含量を両面印刷し、判別しやすくしている。

(2) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。また、薬剤の特徴や疾患の特性をイメージしたオリジナルシンボルを表示している。

(3) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に、1 錠ごとに GS1 データバーを表示している。

### 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 |
|--------------------------|-----|
| 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   |

## I. 概要に関する項目

---

### 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 「DSEP」

ポリコナゾール錠 200mg 「DSEP」

## (2) 洋 名

VORICONAZOLE TABLETS 50mg 「DSEP」

VORICONAZOLE TABLETS 200mg 「DSEP」

## (3) 名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

## 2. 一般名

## (1) 和 名 (命名法)

ポリコナゾール (JAN)

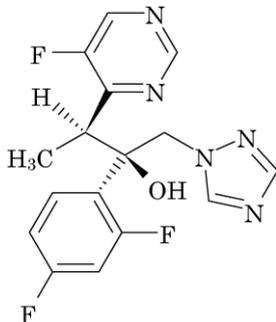
## (2) 洋 名 (命名法)

Voriconazole (JAN、INN)

## (3) ステム

全身抗真菌剤、ミコナゾール誘導体：-conazole

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式：C<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

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

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : VRCZ (日本化学療法学会)

開発番号 : T227TL (ポリコナゾール錠 50mg 「DSEP」)

T227TH (ポリコナゾール錠 200mg 「DSEP」)

### 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  $[\alpha]_{D}^{25}$  :  $-374 \sim -404^{\circ}$ （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

確認試験法：日本薬局方ポリコナゾールの確認試験法による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：日本薬局方ポリコナゾールの定量法による。

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

## (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名                       | 剤形              | 色  | 外形  |   |  |
|---------------------------|-----------------|----|---|---|--|
|                           |                 |    | 大きさ<br>(mm)   | 厚さ<br>(mm)  | 質量<br>(mg)   |
| ポリコナゾール<br>錠 50mg 「DSEP」  | フィルム<br>コーティング錠 | 白色 |  |  |  |
|                           |                 |    | 7.1 (直径)  | 3.5   | 152  |
| ポリコナゾール<br>錠 200mg 「DSEP」 | フィルム<br>コーティング錠 | 白色 |  |  |  |
|                           |                 |    | 13.6 (長径)<br>6.8 (短径)   | 6.5   | 465  |

## (3) 識別コード

ポリコナゾール錠 50mg 「DSEP」：ポリコナゾール 50 DSEP

ポリコナゾール錠 200mg 「DSEP」：ポリコナゾール 200 DSEP

## (4) 製剤の物性

該当資料なし

## (5) その他

該当しない

## 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                       | 有効成分                     | 添加剤  |
|---------------------------|--------------------------|--|
| ポリコナゾール<br>錠 50mg 「DSEP」  | ポリコナゾール<br>(日局)<br>50mg  | 乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメ<br>ロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロ<br>メロース、酸化チタン |
| ポリコナゾール<br>錠 200mg 「DSEP」 | ポリコナゾール<br>(日局)<br>200mg |  |

## (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

## (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

#### 4. カ 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) 加速条件下での安定性試験

###### PTP 包装

| 試験項目〔規格値〕                            | 40±1℃、75±5%RH |          |           |           |           |
|--------------------------------------|---------------|----------|-----------|-----------|-----------|
|                                      | 開始時           | 1 ヶ月後    | 3 ヶ月後     | 6 ヶ月後     |           |
| 性状〔白色のフィルムコーティング錠〕                   | 適             | 適        | 適         | 適         |           |
| 確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕                 | 適             | 適        | 適         | 適         |           |
| 純度試験（類縁物質）（液体クロマトグラフィー）              | 適             | 適        | 適         | 適         |           |
| 製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕                 | 適             | /        |           | 適         |           |
| 溶出試験〔水、50rpm、30 分間、85%以上〕※2          | 適             | 適        | 適         | 適         |           |
| 定量〔95.0～105.0%〕※3<br>（平均含有率（%）±C.V.） | 錠 50mg        | 99.2±0.5 | 99.3±0.8  | 99.9±0.6  | 100.5±0.4 |
|                                      | 錠 200mg       | 99.5±0.9 | 100.2±0.4 | 100.1±0.6 | 100.4±0.9 |

※1：波長 254～258nm に吸収の極大

※2：規格値は試験実施時の値

※3：3Lot の平均値

##### (2) 長期保存試験

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、60%RH、3 年間）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ポリコナゾール錠 50mg「DSEP」及びポリコナゾール錠 200mg「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

###### PTP 包装

| 試験項目〔規格値〕                       | 25±1℃、60±5%RH |       |      |      |       |
|---------------------------------|---------------|-------|------|------|-------|
|                                 | 開始時           | 1 年後  | 2 年後 | 3 年後 |       |
| 性状〔白色のフィルムコーティング錠〕              | 適             | 適     | 適    | 適    |       |
| 確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕            | 適             | 適     | 適    | 適    |       |
| 純度試験（類縁物質）（液体クロマトグラフィー）         | 適             | 適     | 適    | 適    |       |
| 製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕            | 適             | /     |      | 適    |       |
| 溶出試験〔水、50rpm、30 分間、85%以上〕※2     | 適             | 適     | 適    | 適    |       |
| 定量〔95.0～105.0%〕※3<br>（平均含有率（%）） | 錠 50mg        | 100.5 | 99.0 | 99.5 | 99.9  |
|                                 | 錠 200mg       | 100.2 | 99.6 | 99.0 | 100.0 |

※1：波長 254～258nm に吸収の極大

※2：規格値は試験実施時の値

※3：3Lot の平均値

##### (3) 無包装状態の安定性

ポリコナゾール錠 50mg「DSEP」及びポリコナゾール錠 200mg「DSEP」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験〔性状、硬度、溶出試験、定量、純度試験、水分（湿度条件のみ）〕を行った。

| 試験条件 |                        | 結 果           |               |
|------|------------------------|---------------|---------------|
|      |                        | 錠 50mg「DSEP」  | 錠 200mg「DSEP」 |
| 温度   | 50℃、3 ヶ月、遮光、気密容器       | 変化なし          | 変化なし          |
| 湿度   | 25℃、85%RH、3 ヶ月、遮光、開放   | 硬度やや低下、水分やや上昇 | 硬度やや低下、水分やや上昇 |
| 光    | 総照射量 120 万 Lux・hr、気密容器 | 変化なし          | 変化なし          |

## 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（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性<sup>2)</sup>

## (1)溶出規格

ポリコナゾール錠 50mg「DSEP」及びポリコナゾール錠 200mg「DSEP」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。

| 溶出規格  |                   |               |      |          | 試験結果<br>(%) |
|-------|-------------------|---------------|------|----------|-------------|
| 表示量   | 試験液               | 回転数           | 規定時間 | 溶出率      |             |
| 50mg  | 溶出試験第1液<br>900 mL | パドル法<br>50rpm | 30分  | Q値：80%以上 | 92.2～100.1% |
| 200mg | 溶出試験第1液<br>900 mL | パドル法<br>50rpm | 30分  | Q値：80%以上 | 90.2～102.0% |

## (2)後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

## 1) ポリコナゾール錠 50mg「DSEP」

「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、製剤の処方変更水準がC水準の場合に要求される試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

標準製剤：ポリコナゾール錠 200mg「DSEP」

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第1液  
pH3.0 薄めた McIlvaine の緩衝液  
pH6.8 日本薬局方溶出試験第2液  
水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH3.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】：

平均溶出率：標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±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い。

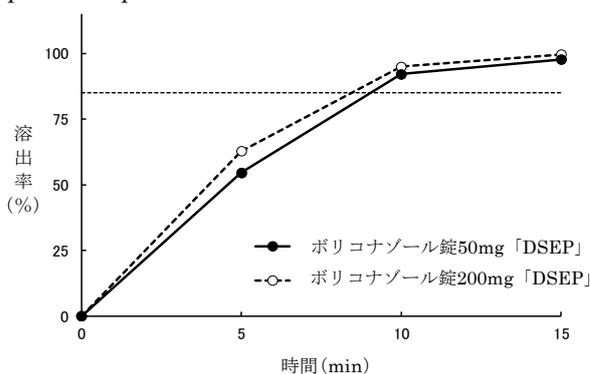
試験結果：ポリコナゾール錠 50mg「DSEP」は、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、ポリコナゾール錠 200mg「DSEP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

溶出挙動における同等性（ポリコナゾール錠 50mg「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

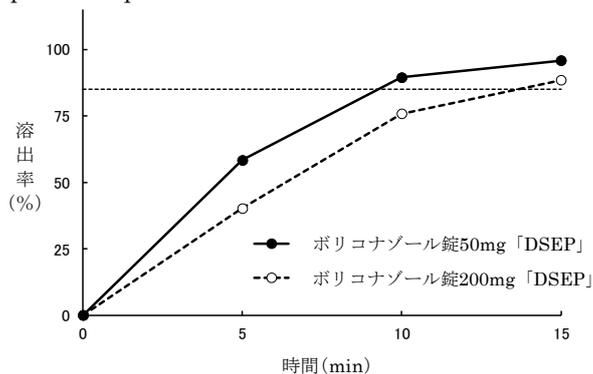
| 試験条件  |       | 溶出時間<br>(分) | 平均溶出率(%)               |                         |            | 判定 | 判定基準<br>(ポリコナゾール錠 50mg<br>「DSEP」の溶出条件) |
|-------|-------|-------------|------------------------|-------------------------|------------|----|--|
|       |       |             | ポリコナゾール錠<br>50mg「DSEP」 | ポリコナゾール錠<br>200mg「DSEP」 | 差<br>(絶対値) |    |  |
| 50rpm | pH1.2 | 15          | 97.7                   | 99.6                    | 1.9        | 適  | ≥85%又は±15%                             |
|       | pH3.0 | 15          | 95.8                   | 88.5                    | 7.3        | 適  |  |
|       | pH6.8 | 15          | 88.4                   | 88.6                    | 0.2        | 適  |  |
|       | 水     | 15          | 90.3                   | 92.4                    | 2.1        | 適  |  |

(溶出曲線)

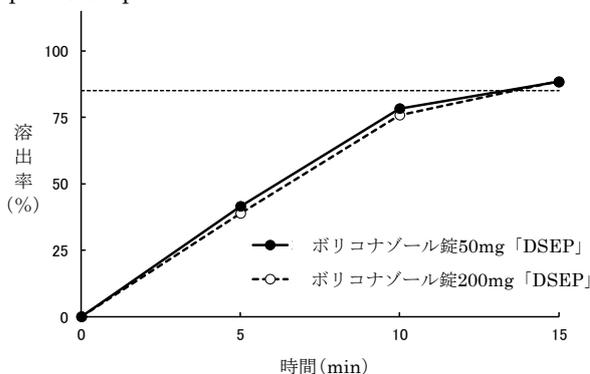
pH1.2/50rpm



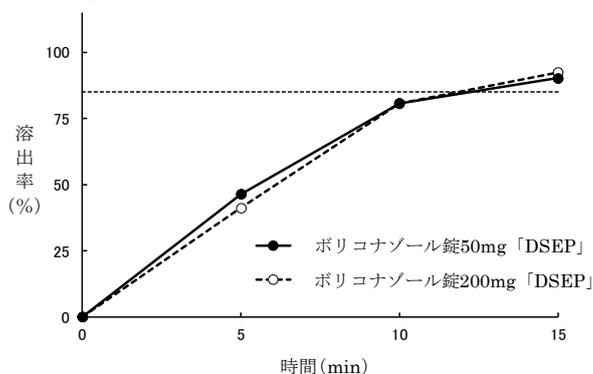
pH3.0/50rpm



pH6.8/50rpm



水/50rpm



最終比較時点でのポリコナゾール錠 50mg「DSEP」の個々の溶出率 (%)

|                 |            |      |             |      |      |       |           |      |      |          |      |      |         |
|-----------------|------------|------|-------------|------|------|-------|-----------|------|------|----------|------|------|---------|
| pH1.2/<br>50rpm | 最終比較時点：15分 |      | 平均溶出率：97.7% |      |      |       | 上限：112.7% |      |      | 下限：82.7% |      |      | 判定<br>適 |
|                 | 1          | 2    | 3           | 4    | 5    | 6     | 7         | 8    | 9    | 10       | 11   | 12   |         |
|                 | 100.7      | 97.4 | 99.2        | 96.7 | 98.6 | 101.0 | 98.4      | 96.8 | 91.5 | 97.8     | 96.9 | 97.9 |         |
| pH3.0/<br>50rpm | 最終比較時点：15分 |      | 平均溶出率：95.8% |      |      |       | 上限：110.8% |      |      | 下限：80.8% |      |      | 判定<br>適 |
|                 | 1          | 2    | 3           | 4    | 5    | 6     | 7         | 8    | 9    | 10       | 11   | 12   |         |
|                 | 98.5       | 96.5 | 95.8        | 94.0 | 95.9 | 97.3  | 97.2      | 98.9 | 96.7 | 92.0     | 91.2 | 95.8 |         |
| pH6.8/<br>50rpm | 最終比較時点：15分 |      | 平均溶出率：88.4% |      |      |       | 上限：103.4% |      |      | 下限：73.4% |      |      | 判定<br>適 |
|                 | 1          | 2    | 3           | 4    | 5    | 6     | 7         | 8    | 9    | 10       | 11   | 12   |         |
|                 | 84.9       | 89.5 | 87.2        | 87.7 | 84.9 | 83.9  | 92.0      | 90.1 | 94.2 | 88.8     | 90.5 | 86.8 |         |
| 水/<br>50rpm     | 最終比較時点：15分 |      | 平均溶出率：90.3% |      |      |       | 上限：105.3% |      |      | 下限：75.3% |      |      | 判定<br>適 |
|                 | 1          | 2    | 3           | 4    | 5    | 6     | 7         | 8    | 9    | 10       | 11   | 12   |         |
|                 | 93.5       | 94.4 | 89.8        | 88.9 | 90.4 | 90.9  | 92.0      | 90.2 | 85.8 | 87.3     | 90.1 | 90.2 |         |

## 2) ポリコナゾール錠 200mg 「DSEP」

「後発医薬品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、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液： pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液  
pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液  
pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液  
水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH5.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】：

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

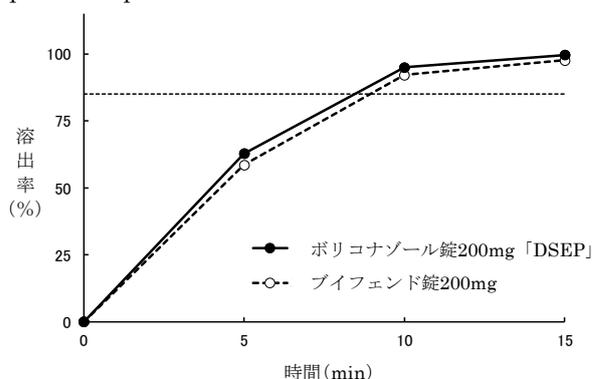
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

## 溶出挙動における類似性（ポリコナゾール錠 200mg 「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

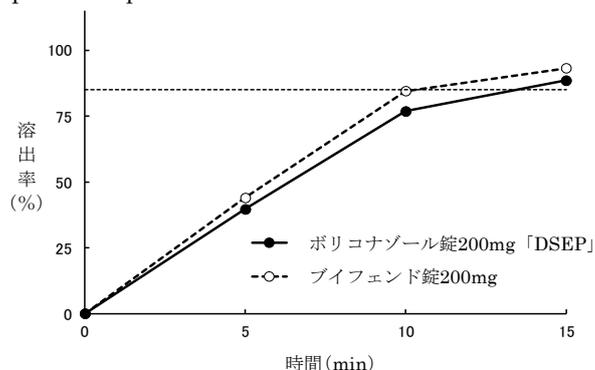
| 試験条件  | 溶出時間 (分) | 平均溶出率 (%)             |               |         | 判定  | 判定基準<br>(ポリコナゾール錠 200mg 「DSEP」の溶出条件) |
|-------|----------|-----------------------|---------------|---------|-----|--------------------------------------|
|       |          | ポリコナゾール錠 200mg 「DSEP」 | ブイフェンド錠 200mg | 差 (絶対値) |     |                                      |
| 50rpm | pH1.2    | 15                    | 99.6          | 97.6    | 2.0 | ≥85%又は±15%                           |
|       | pH5.0    | 15                    | 88.6          | 93.2    | 4.6 |                                      |
|       | pH6.8    | 15                    | 88.6          | 94.3    | 5.7 |                                      |
|       | 水        | 15                    | 92.4          | 96.8    | 4.4 |                                      |

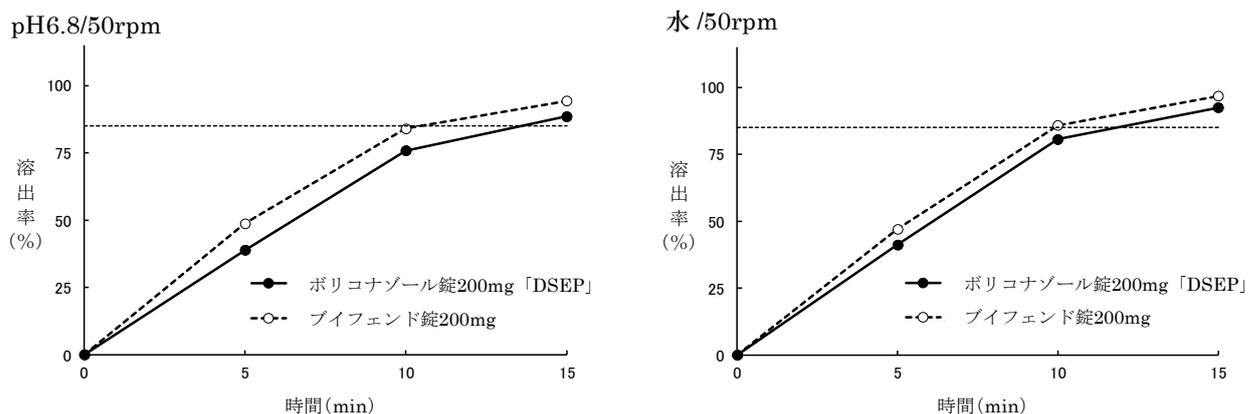
## (溶出曲線)

pH1.2/50rpm



pH5.0/50rpm





## 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

該当資料なし

### (2) 包装

ポリコナゾール錠 50mg 「DSEP」 : (PTP) 50 錠 [10 錠 (PTP) × 5]

ポリコナゾール錠 200mg 「DSEP」 : (PTP) 50 錠 [10 錠 (PTP) × 5]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP 包装:

P T P : ポリ塩化ビニリデン・ポリ塩化ビニル複合フィルム、アルミニウム箔

ピロ- : ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルム

個装箱 : 紙

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

## 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

## 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。

## 3. 用法及び用量

## (1) 用法及び用量の解説

## 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。   |

(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。[16.1.2 参照]

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

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

<造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防>

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(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

該当資料なし

## (7) その他

## 有効性及び安全性に関する試験

## ＜重症又は難治性真菌感染症＞

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（1501001 試験）<sup>3)</sup>

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

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

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

投与終了時（最大投与期間 12 週間）の総合効果有効率は、以下の通りであった。

| 菌種        | 疾患名             | 有効例/症例       |
|-----------|-----------------|--------------|
| カンジダ属     | カンジダ血症          | 1/2          |
|           | 食道カンジダ症         | 5/5          |
|           | カンジダ腹膜炎         | 4/4          |
|           | 気管支・肺カンジダ症      | 1/1          |
|           | 小計              | 11/12(91.7%) |
| アスペルギルス属  | 侵襲性肺アスペルギルス症    | 10/16        |
|           | 慢性壊死性肺アスペルギルス症  | 3/5          |
|           | 肺アスペルギローマ       | 14/18        |
|           | 小計              | 27/39(69.2%) |
| クリプトコックス属 | クリプトコックス髄膜炎     | 1/1          |
|           | 肺クリプトコックス症      | 7/7          |
|           | 小計              | 8/8(100%)    |
| フサリウム属    | 全身性フサリウム・ソラニ感染症 | 0/1          |
|           | 小計              | 0/1          |
|           | 合計              | 46/60(76.7%) |

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、総症例 100 例中 78 例（78.0%）であった。主な副作用は、視覚異常（30.0%）、羞明（25.0%）、肝機能検査値異常（13.0%）、頭痛（8.0%）、嘔吐（8.0%）、嘔気（8.0%）、γ-GTP 増加（7.0%）、肝障害（6.0%）、幻覚（6.0%）、食欲不振（5.0%）、ALP 増加（5.0%）、発疹（5.0%）、色視症（5.0%）等であった。

17.1.2 外国第Ⅲ相試験（150-307/602 試験）<sup>4,5,6)</sup>

免疫不全で急性侵襲性アスペルギルス症の患者を対象とし、ボリコナゾール投与群とアムホテリシン B 投与群の有効性、安全性及び忍容性を比較した。ボリコナゾール投与群では 196 例に初回投与 24 時間は負荷用量として 6mg/kg を 12 時間ごとに、以降は 4mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与した。忍容性に問題が認められた場合は 3mg/kg を 12 時間ごとへの減量を可能とした。全ての被験者に対して、少なくとも 7 日間の静脈内投与を推奨し、注入速度は最大で 3mg/kg/h とした。ボリコナゾールの経口投与の開始用量は 200mg を 1 日 2 回とし、経口投与 3 日目を以降に臨床効果が不十分な場合は、300mg を 1 日 2 回までの増量を可能とし

た。忍容性に問題が認められた場合は 50mg を 1 日 2 回単位の減量を行い、200mg を 1 日 2 回までの減量を可能とした。体重 40kg 未満の被験者においては、ポリコナゾールの経口投与量を半量とした。

投与終了時（最大投与期間 16 週間）の総合効果有効率は、以下の通りであった。

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

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

#### 17.1.3 外国第Ⅲ相試験（150-309/604 試験）<sup>7,8)</sup>

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

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

投与終了時（最大投与期間 16 週間）の総合効果有効率は、以下の通りであった。

| 菌種        | 疾患名                           | 有効例/症例        |
|-----------|-------------------------------|---------------|
| カンジダ属     | カンジダ血症                        | 11/21         |
|           | 食道カンジダ症                       | 23/38         |
|           | 小計                            | 34/59(57.6%)  |
| アスペルギルス属  | 侵襲性肺アスペルギルス症                  | 40/86         |
|           | 小計                            | 40/86 (46.5%) |
| クリプトコックス属 | クリプトコックス髄膜炎                   | 1/4           |
|           | クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発     | 1/2           |
|           | 小計                            | 2/6(33.3%)    |
| フサリウム属    | フサリウム血症                       | 1/2           |
|           | フサリウム副鼻腔炎                     | 1/1           |
|           | フサリウム眼内炎                      | 2/4           |
|           | 肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発         | 0/1           |
|           | その他のフサリウム症                    | 1/3           |
|           | 小計                            | 5/11(45.5%)   |
| スケドスポリウム属 | スケドスポリウム脳感染症                  | 0/3           |
|           | 肺スケドスポリウム症                    | 1/2           |
|           | スケドスポリウム皮下感染症                 | 2/2           |
|           | スケドスポリウム脳感染症とスケドスポリウム皮下感染症の併発 | 0/1           |
|           | スケドスポリウム血症                    | 0/1           |
|           | その他のスケドスポリウム症                 | 0/1           |
|           | 小計                            | 3/10(30.0%)   |
|           | 合計                            | 84/172(48.8%) |

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

17.1.4 外国第Ⅲ相試験（150-608 試験）<sup>9)</sup>

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

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

ポリコナゾール経口投与への切り替え後は、200mg を 1 日 2 回（体重 40kg 未満の場合は 100mg を 1 日 2 回）で開始し、300mg を 1 日 2 回（体重 40kg 未満の場合は 150mg を 1 日 2 回）まで増量可能とした。投与終了時（最大投与期間はカンジダ血症の消失後 8 週間）の総合効果有効率は以下の通りであった。

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

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

## &lt;造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防&gt;

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）（A1501073 試験）<sup>10,11)</sup>

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

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

移植後 180 日における真菌感染予防の成功率は、以下の通りであった。

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

a : 移植後 180 日間において、以下の項目をすべて満たした被験者の割合

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

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

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

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）（A1501038 試験）<sup>12)</sup>

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

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

## 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（ホスフルコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール）

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）等

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

18.1 作用機序：ポリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ポリコナゾールのエルゴステロール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>13,14)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 抗真菌作用

18.2.1 ポリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し *in vitro* で抗真菌活性を示した<sup>15)</sup>。

18.2.2 ポリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した<sup>15)</sup>。

18.2.3 免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した<sup>16)</sup>。

#### (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 単回投与<sup>17)</sup>

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

| 投与量<br>(mg) | C <sub>max</sub><br>( $\mu$ g/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | AUC<br>( $\mu$ g $\cdot$ hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|-------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| 100         | 0.39(54)                          | 1.2(33)                  | 1.82(101)                       | 4.8(42)                  |
| 200         | 0.91(41)                          | 1.6(44)                  | 5.12(70)                        | 6.1(41)                  |
| 300         | 1.81(8)                           | 1.3(23)                  | 11.58(41)                       | 6.8(31)                  |
| 400         | 2.88(26)                          | 2.0(0)                   | 31.01(62)                       | 11.9(51)                 |

各用量 6 例、平均値 (%CV)

## 16.1.2 反復投与

1) 健康成人<sup>17)</sup>

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

日本人健康成人男性に、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、PM で 3 日目にはほぼ定常状態に達した。

投与 7 日目の薬物動態パラメータ

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

平均値 (%CV)

2) 小児患者<sup>18,19)</sup>

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  $\tau$  の幾何平均値（範囲）はそれぞれ 7.22 (2.03～18.3)  $\mu$ g/mL 及び 45.8 (10.0～156)  $\mu$ g $\cdot$ h/mL であった。 [7.2 参照]

| CYP2C19<br>遺伝子型 | 例数 | C <sub>max</sub><br>( $\mu$ g/mL) <sup>a)</sup> | AUC <sub><math>\tau</math></sub><br>( $\mu$ g $\cdot$ hr/mL) <sup>a)</sup> | T <sub>max</sub><br>(hr) <sup>b)</sup> |
|-----------------|----|---|--|--|
| EM              | 6  | 5.49(2.03-11.0)                                 | 31.2(10.0-80.8)  | 1.5(0.95-3.8)                          |
| HEM             | 10 | 7.66(4.45-18.3)                                 | 49.3(14.5-156)   | 1.1(0.92-2.2)                          |
| PM              | 2  | 12.3(11.6-13.0)                                 | 99.1(84.0, 117)  | 1.0(0.95, 1.1)                         |
| 全例              | 18 | 7.22(2.03-18.3)                                 | 45.8(10.0-156)   | 1.0(0.92-3.8)                          |

a : 幾何平均値 (範囲) 又は幾何平均値 (個々の値) で示した。

b : 中央値 (範囲) 又は中央値 (個々の値) で示した。

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

## 生物学的同等性試験

### 16.8 その他

#### ポリコナゾール錠50mg「DSEP」<sup>2)</sup>

ポリコナゾール錠50mg「DSEP」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」に基づき、ポリコナゾール錠200mg「DSEP」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。

#### 16.1.3 生物学的同等性試験

##### ポリコナゾール錠200mg「DSEP」<sup>20)</sup>

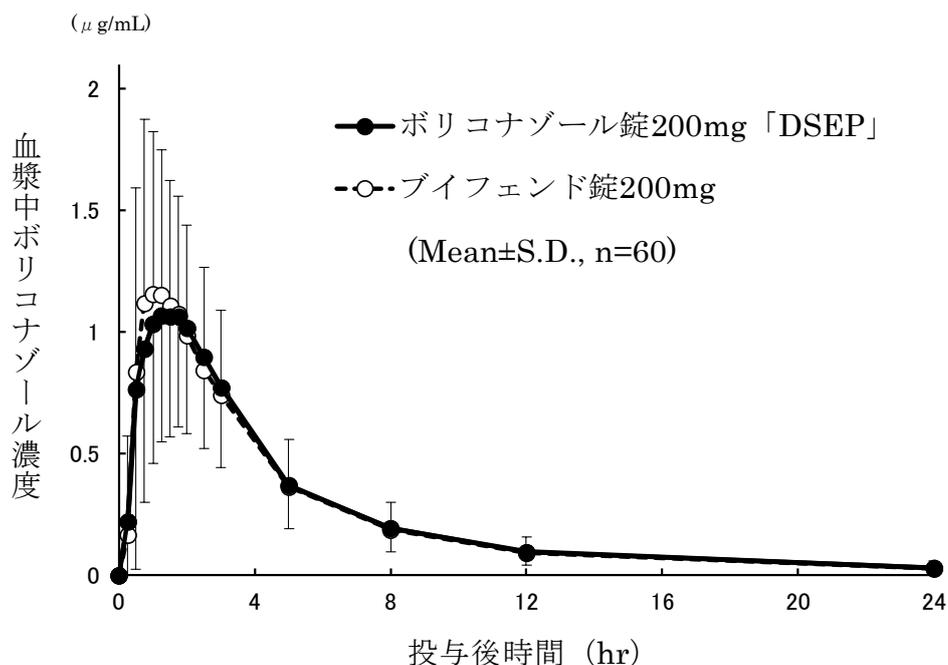
ポリコナゾール錠200mg「DSEP」とブイフェンド錠200mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ポリコナゾールとして200mg)健康成人男子\*に絶食時単回経口投与して血漿中ポリコナゾール濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C<sub>max</sub>)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

※主な代謝酵素CYP2C19の遺伝子型がPMの者を除く

## 薬物動態パラメータ

|                     | AUC <sub>0-24hr</sub><br>( $\mu$ g $\cdot$ hr/mL) | C <sub>max</sub><br>( $\mu$ g/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|---------------------|---|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ポリコナゾール錠200mg「DSEP」 | 5.88 $\pm$ 2.45                                   | 1.41 $\pm$ 0.54                   | 1.52 $\pm$ 0.95          | 6.01 $\pm$ 1.29          |
| ブイフェンド錠200mg        | 5.84 $\pm$ 2.21                                   | 1.52 $\pm$ 0.57                   | 1.61 $\pm$ 1.17          | 5.88 $\pm$ 1.05          |

(Mean $\pm$ S.D., n=60)



血漿中ポリコナゾール濃度推移

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、血液の採取回数・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

16.2.2 食事の影響（外国人データ）<sup>21)</sup>

健康成人男性（37 例）において、高脂肪食（約 1000kcal）を取った直後にポリコナゾール 200mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与（負荷投与：初日に 1 回 400mg を 1 日 2 回）したとき、定常状態における  $C_{max}$  及び AUC<sub>τ</sub> は空腹時投与と比較し、それぞれ 34% 及び 24% 低下した。 $T_{max}$  は食事により 1.4 時間遅延した。

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<sup>20)</sup>

健康成人男子単回投与（1錠）

|                         | ポリコナゾール錠 50mg 「DSEP」 | ポリコナゾール錠 200mg 「DSEP」 |
|-------------------------|----------------------|-----------------------|
| Kel (hr <sup>-1</sup> ) | 該当資料なし               | 0.1208±0.0292 (n=60)  |

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積（日本人及び外国人データ）<sup>22,23)</sup>

16.3 分布：健康成人のポリコナゾールの定常状態における分布容積は 4.6L/kg と推定された。

## (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

16.2.1 バイオアベイラビリティ<sup>22)</sup>

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

## 5. 分 布

## (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

## (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物>

「Ⅷ.6.(5)妊婦」の項を参照

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物>

「Ⅷ.6.(6)授乳婦」の項を参照

## (4) 髄液への移行性

16.3.1 組織内移行（外国人データ）<sup>24)</sup>

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。

## (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<sup>25)</sup>

16.3.2 蛋白結合率：ポリコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、58%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝<sup>25,26)</sup>: *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。 [8.9、10.参照]

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

「VII.6. (1)代謝部位及び代謝経路」の項を参照

(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<sup>25,27)</sup>

16.5 排泄: ポリコナゾールは、肝代謝により消失し、尿中に未変化体として投与量の 2%未満が排泄される。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

「VII.10. (2). 2) 血液透析」の項を参照

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（外国人データ）<sup>28)</sup>

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

16.6.2 腎機能の低下した被験者（外国人データ）

(1) 中等度の腎機能低下患者（クレアチンクリアランス 30~50mL/min）<sup>29)</sup>

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

(2) 血液透析（外国人データ）<sup>29)</sup>

4 時間の血液透析により血漿中ポリコナゾールの 8%が除去された。

11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

## 1. 警告

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

## 2. 禁忌内容とその理由

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）
- 9.1.2 不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者  
投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。〔8.3、11.1.4 参照〕

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

## (3) 肝機能障害患者

## 9.3 肝機能障害患者

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

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

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

[7.4、16.6.1 参照]

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット 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]

## (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>30,31)</sup>。

## (7) 小児等

## 9.7 小児等

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

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

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

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

## (8) 高齢者

## 9.8 高齢者

用量に留意するなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

## 7. 相互作用

## 10. 相互作用

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

## (1) 併用禁忌とその理由

## 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子  |
|---|---|--|
| リファンピシン<br>(リマクタン、アプテシン、リファジン)<br>[2.1 参照]  | リファンピシンとの併用により、本剤の $C_{max}$ は 93%、AUC は、96%減少した <sup>32)</sup> 。   | リファンピシンは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。   |
| リファブチン<br>(ミコブティン)<br>[2.1 参照]  | リファブチンとの併用により、本剤の $C_{max}$ は 69%、AUC は 78%減少した <sup>32)</sup> 。<br>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 <sup>33)</sup> 。   | リファブチンは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。<br>本剤はリファブチンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。              |
| エファビレンツ<br>(ストックリン)<br>[2.1 参照]   | エファビレンツとの併用により、本剤の $C_{max}$ は 61%、AUC は 77%減少した <sup>34)</sup> 。<br>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 <sup>34)</sup> 。 | エファビレンツは、本剤の代謝酵素 (CYP2C19 及び CYP2C9) を誘導する。<br>本剤はエファビレンツの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。 |
| リトナビル<br>(ノービア)<br>ロピナビル・リトナビル<br>(カレトラ)<br>ニルマトレルビル・リトナビル<br>(パキロビッドパック)<br>[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 <sup>35)</sup> 。  | リトナビルは、本剤の代謝酵素 (CYP2C19 及び CYP2C9) を誘導する。                                      |
| カルバマゼピン<br>(テグレートル)<br>長時間作用型バルビツール酸誘導体<br>バルピタール、フェノバルピタール<br>(フェノバル)<br>[2.1 参照]    | これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。  | これらの薬剤は、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。  |
| ピモジド<br>(オーラップ)<br>キニジン<br>[2.1 参照]   | 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT 延長、心室性不整脈 ( <i>torsade de pointes</i> を含む) などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。  | 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。   |
| イブブラジン<br>(コララン)<br>[2.1 参照]  | 本剤との併用により、イブ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。  | 本剤はイブブラジンの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。  |

|   |  |  |
|---|--|--|
| 麦角アルカロイド<br>エルゴタミン・無水カフェイン・<br>イソプロピルアンチピリン<br>（クリアミン配合錠）<br>ジヒドロエルゴタミン<br>エルゴメトリン<br>メチルエルゴメトリン<br>（パルタンM）<br>[2.1 参照] | 本剤との併用により、これらの<br>薬剤の血中濃度が増加し、麦角<br>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<br>（CYP3A4）を阻害する。                                |
| トリアゾラム<br>（ハルシオン）<br>[2.1 参照]   | 本剤との併用により、トリアゾ<br>ラムの血中濃度が増加し、作用<br>の増強や作用時間延長を引き起<br>こすおそれがある。                | 本剤はトリアゾラムの代謝酵<br>素（CYP3A4）を阻害する。                               |
| チカグレロル<br>（ブリリント）<br>[2.1 参照]   | 本剤との併用により、チカグレ<br>ロルの血中濃度が上昇し、血小<br>板凝集抑制作用が増強するおそ<br>れがある。                    | 本剤はチカグレロルの代謝酵<br>素（CYP3A）を阻害する。                                |
| アスナプレビル<br>（スンベプラ）<br>[2.1 参照]  | 本剤との併用により、アスナプ<br>レビルの血中濃度が上昇し、肝<br>臓に関連した有害事象が発現、<br>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<br>酵素（CYP3A）を阻害する。                               |
| ロミタピド<br>（ジャクスタピッド）<br>[2.1 参照]   | 本剤との併用により、ロミタピ<br>ドの血中濃度が上昇するおそれ<br>がある。                                       | 本剤はロミタピドの代謝酵素<br>（CYP3A）を阻害する。                                 |
| ブロナンセリン<br>（ロナセン）<br>[2.1 参照]   | 本剤との併用により、ブロナン<br>セリンの血中濃度が上昇し、作<br>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<br>酵素（CYP3A4）を阻害する。                              |
| スボレキサント<br>（ベルソムラ）<br>[2.1 参照]  | 本剤との併用により、スボレキ<br>サントの血中濃度が上昇し、作<br>用が増強するおそれがある。                              | 本剤はスボレキサントの代謝<br>酵素（CYP3A）を阻害する。                               |
| リバーロキサバン<br>（イグザレルト）<br>[2.1 参照]  | 本剤との併用により、リバーロ<br>キサバンの血中濃度が上昇し、<br>抗凝固作用が増強することによ<br>り、出血の危険性が増大するお<br>それがある。 | 本剤はリバーロキサバンの代<br>謝酵素（CYP3A4）を阻害す<br>る。                         |
| リオシグアト<br>（アデムパス）<br>[2.1 参照]   | 本剤との併用により、リオシグ<br>アトの血中濃度が上昇するおそ<br>れがある。                                      | 本剤はリオシグアトの代謝酵<br>素である複数の CYP 分子種<br>（CYP1A1、CYP3A 等）を<br>阻害する。 |
| アゼルニジピン<br>（カルブロック）<br>オルメサルタン メドキシミル・ア<br>ゼルニジピン<br>（レザルタス）<br>[2.1 参照]  | 本剤との併用により、アゼルニ<br>ジピンの血中濃度が上昇するお<br>それがある。                                     | 本剤はアゼルニジピンの代謝<br>酵素（CYP3A4）を阻害する。                              |
| ベネトクラクス（再発又は難治性の<br>慢性リンパ性白血病（小リンパ球性<br>リンパ腫を含む）の用量漸増期）<br>（ベネクレクタ）<br>[2.1 参照]   | 本剤との併用により、ベネトク<br>ラクスの血中濃度が増加し、腫<br>瘍崩壊症候群の発現が増強され<br>るおそれがある。                 | 本剤はベネトクラクスの代謝<br>酵素（CYP3A）を阻害する。                               |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

|                                  |   |                                 |
|----------------------------------|---|---------------------------------|
| アナモレリン<br>(エドルミズ)<br>[2.1 参照]    | 本剤との併用により、アナモレリンの血中濃度が増加し、副作用の発現が増強されるおそれがある。 | 本剤はアナモレリンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。  |
| ルラシドン<br>(ラツーダ)<br>[2.1 参照]      | 本剤との併用により、ルラシドンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。       | 本剤はルラシドンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。   |
| イサブコナゾニウム<br>(クレセンバ)<br>[2.1 参照] | 本剤との併用により、イサブコナゾールの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。    | 本剤はイサブコナゾールの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。 |
| フィネレノン<br>(ケレンディア)<br>[2.1 参照]   | 本剤との併用により、フィネレノンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。      | 本剤はフィネレノンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。  |

(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<br>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 <sup>36)</sup> 。<br><br>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 <sup>36)</sup> 。 | フェニトインは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。<br><br>本剤はフェニトインの代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。  |
| レテルモビル   | レテルモビルとの併用により、本剤の $C_{max}$ は 39%、AUC <sub>0-12</sub> は 44% 減少した。<br><br>レテルモビルとの併用により、作用が減弱するおそれがある。   | レテルモビルは本剤の代謝酵素 (CYP2C19 及び CYP2C9) を誘導すると考えられる。  |
| チロシンキナーゼ阻害剤<br>ボスチニブ、ニロチニブ、イブルチニブ、ラロトレクチニブ、ロルラチニブ        | 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがあるため、代替薬への変更を考慮すること。  | 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。  |
| HIV プロテアーゼ阻害薬<br>ホスアンプレナビル                               | 本剤との併用により、ホスアンプレナビルの活性代謝物であるアンプレナビルの血中濃度が増加するおそれがある。<br><br>ホスアンプレナビルとの併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。  | <i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はアンプレナビルの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した <sup>37)</sup> 。<br><br><i>In vitro</i> 試験において、アンプレナビルは本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した <sup>37)</sup> 。 |

|                                     |  |  |
|-------------------------------------|--|--|
| 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)<br>デラビルジン   | これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。<br><br>これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。<br><br>本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。  | <i>In vitro</i> 試験結果において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した <sup>38)</sup> 。<br><br>これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導するおそれがある。<br><br><i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した <sup>38)</sup> 。 |
| トレチノイン                              | 本剤との併用により、トレチノインの血中濃度が増加するおそれがある。  | 本剤はトレチノインの代謝酵素 (CYP) を阻害する。  |
| 免疫抑制剤<br>シクロスポリン、タクロリムス、エベロリムス      | 本剤との併用により、シクロスポリンの $C_{max}$ は 1.1 倍に、AUC は 1.7 倍に増加した <sup>39)</sup> 。<br><br>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>40)</sup> 。<br><br>本剤との併用により、エベロリムスの血中濃度が増加するおそれがある。 | 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。   |
| クマリン系抗凝血薬<br>ワルファリンカリウム<br>[8.8 参照] | 本剤との併用により、プロトンピン時間が 1.9 倍延長した <sup>41)</sup> 。また、ワルファリンの作用が増強し、著しい INR 上昇を来した症例が報告されている。   | 本剤はワルファリンの代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。   |
| プロトンポンプ阻害薬<br>オメプラゾール               | 本剤との併用により、オメプラゾールの $C_{max}$ は 2.2 倍、AUC は 3.8 倍増加した <sup>42)</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>44)</sup> 。  | 本剤はミダゾラムの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する <sup>43)</sup> 。  |
| HMG-CoA 還元酵素阻害薬                     | 本剤との併用により、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の血中濃度が増加するおそれがある。   | <i>In vitro</i> 試験において、本剤は HMG-CoA 還元酵素阻害薬の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した <sup>38)</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>45)</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 $C_{max}$ は 1.2 倍、AUC は 1.5 倍増加した <sup>46)</sup> 。  | 本剤はゾルピデムの代謝酵素 (CYP3A4 及び CYP2C9) を阻害する。  |
| スルホニル尿素系血糖降下薬<br>トルブタミド             | 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。  | 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。   |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

|   |   |   |
|---|---|---|
| ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍薬<br>ビンクリスチン<br>ビンブラスチン         | 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。   | 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。                                      |
| メサドン  | 本剤との併用により、メサドンの $C_{max}$ 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 $C_{max}$ と AUC が増加した <sup>47)</sup> 。  |   |
| フェンタニル  | 本剤との併用により、フェンタニルの AUC が増加した <sup>48)</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 $C_{max}$ と AUC が増加した <sup>49,50)</sup> 。   | 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。                                      |
| 経口避妊薬<br>ノルエチステロン・エチニルエストラジオール                | ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤の $C_{max}$ は 14%、AUC は 46% 増加した。<br><br>本剤との併用により、エチニルエストラジオールの $C_{max}$ は 36%、AUC は 61% 増加し、ノルエチステロンの $C_{max}$ 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。<br><br>本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。 |
| セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 | セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤の AUC は 59% 減少した <sup>51)</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。                                 |

## 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

11.1.16 高カリウム血症（1.0%）

[8.1 参照]

注：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

(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、低カリウム血症   | 低ナトリウム血症           | 高コレステロール血症                          |
| 筋骨格及び結合組織障害   |  |      | 背部痛、四肢痛   | 関節炎                | 骨膜炎                                 |
| 神経系障害         | 頭痛   |      | 認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損                                     | 末梢性ニューロパチー         | 錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、錐体外路症候群 |
| 精神障害          | 不眠症  |      | 錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視   | 不安                 | うつ病、激越                              |
| 腎及び尿路障害       |  |      |   |                    | 血尿、アルブミン尿                           |
| 呼吸器、気管支及び縦隔障害 |  |      | 喀血  |                    |                                     |

|            |  |  |        |  |
|------------|--|--|--------|--|
| 皮膚及び皮下組織障害 |  | 皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑   | 蕁麻疹    | 顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、偽性ポルフィリン症 |
| 血管障害       |  | 潮紅   |        | 低血圧、血栓性静脈炎、静脈炎、リンパ管炎   |
| 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、膵アミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少 | BUN 増加 |  |

発現頻度は重症又は難治性真菌感染症の承認時の国内臨床試験の結果に基づいている。

a：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

b：[1.3、8.5 参照]

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国人患者において、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>52)</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]

### (2) 非臨床使用に基づく情報

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」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  
＜参考＞  
「VIII.6.(5)妊婦」の項参照
- (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  
＜参考＞  
「VIII.12.(1) 臨床使用に基づく情報」の項を参照

## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

## 2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

## 3. 包装状態での貯法

室温保存

## 4. 取扱い上の注意

設定されていない

## 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：「XIII.2.その他の関連資料」の項を参照

## 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ブイフェンド®錠 50mg、ブイフェンド®錠 200mg、ブイフェンド®ドライシロップ 2800mg、ブイフェンド®200mg 静注用（ファイザー株式会社）

同 効 薬：ホスフルコナゾール、フルコナゾール 等

## 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

| 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    |
|-----------------------|------------|------------------|------------|------------|
| ポリコナゾール錠 50mg 「DSEP」  | 2016年2月15日 | 22800AMX00253000 | 2016年6月17日 | 2016年6月17日 |
| ポリコナゾール錠 200mg 「DSEP」 | 2016年2月15日 | 22800AMX00254000 | 2016年6月17日 | 2016年6月17日 |

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加・変更年月日：2019年3月27日

追加・変更内容

| 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。                         |
| 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150mg1日2回まで増量できる。   |
| 小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満） | 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350mg1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300mg1日2回まで増量できる。  |

（ \_\_\_\_：追加部分）

追加・変更年月日：2019年12月18日

追加・変更内容

|       |  |
|-------|--|
| 効能・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>造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</p> |
|-------|--|

（ \_\_\_\_：追加部分）

## 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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

13.各種コード

| 販売名                       | 厚生労働省<br>薬価基準収載<br>医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT (13桁) 番号                   | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|---------------------------|---------------------------|---------------------|--------------------------------|----------------------|
| ポリコナゾール<br>錠 50mg 「DSEP」  | 6179001F1031              | 6179001F1031        | 1248074010101 (PTP)50錠(10錠×5)  | 622480701            |
| ポリコナゾール<br>錠 200mg 「DSEP」 | 6179001F2038              | 6179001F2038        | 1248081010101 (PTP) 50錠(10錠×5) | 622480801            |

| 販売名                       | 包装       | GS1コード         |                |                |
|---------------------------|----------|----------------|----------------|----------------|
|                           |          | 調剤包装コード        | 販売包装単位コード      | 元梱包装コード        |
| ポリコナゾール<br>錠 50mg 「DSEP」  | (PTP)50錠 | 04987081780679 | 14987081185709 | 24987081185706 |
| ポリコナゾール<br>錠 200mg 「DSEP」 | (PTP)50錠 | 04987081780686 | 14987081185754 | 24987081185751 |

14.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料 (安定性)
- 2) 社内資料 (溶出性)
- 3) 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：2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) Herbrecht R, et al. : N Engl J Med. 2002 ; 347 (6) : 408-415
- 5) アスペルギルス症における有効性 (ブイフェンド錠：2005年4月11日承認、CTD2.5.4.2.1)
- 6) 免疫不全患者の急性侵襲性アスペルギルス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：2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2)
- 7) Perfect JR, et al. : Clin Infect Dis. 2003 ; 36 (9) : 1122-1131
- 8) 原因真菌に対して効能を有する薬剤がない侵襲性真菌症、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侵襲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：2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2)
- 9) 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：2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2)
- 10) 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：2015年8月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 11) 有効性及び安全性試験成績の概要 (ブイフェンド錠：2015年8月24日承認、審査報告書)
- 12) 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：2015年8月24日承認、CTD2.7.6.3)
- 13) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021 : C5436-5443
- 14) 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：2005年4月11日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 15) *in vitro* における抗真菌活性 (海外 *in vitro* 試験)  
(ブイフェンド錠：2005年4月11日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 16) *in vivo* 抗真菌活性 (ブイフェンド錠：2005年4月11日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 17) 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、CTD2.7.2.2.2.1)
- 18) 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、CTD2.7.6.6)
- 19) CYP2C19 遺伝子型および表現型の判定 (ブイフェンド錠：2014年9月26日承認、CTD2.7.1.1.4.2)
- 20) 社内資料 (生物学的同等性)
- 21) 薬物動態におよぼす食事の影響 (ブイフェンド錠：2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2)
- 22) ポピュレーションファーマコキネティクス解析  
(ブイフェンド錠：2005年4月11日承認、CTD2.7.2.3.4)
- 23) 臨床薬理試験 (ブイフェンド錠：2014年9月26日承認、CTD2.7.2.1)
- 24) Lutsar I, et al. : Clin Infect Dis. 2003 ; 37 (5) : 728-732
- 25) Roffey SJ, et al. : Drug Metab Dispos. 2003 ; 31 (6) : 731-741
- 26) Hyland R, et al. : Drug Metab Dispos. 2003 ; 31 (5) : 540-547
- 27) 代謝 (ブイフェンド錠：2005年4月11日承認、CTD2.5.3.3)
- 28) 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 (海外薬物動態試験)  
(ブイフェンド錠：2005年4月11日承認、CTD2.7.6.2)
- 29) 腎機能低下者における薬物動態 (ブイフェンド錠：2005年4月11日承認、CTD2.5.3.7)

- 30) 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、CTD2.6.7.13)
- 31) 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、CTD2.6.7.13)
- 32) 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、CTD2.7.6.2)
- 33) 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、CTD2.7.6.2)
- 34) 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、CTD2.7.6.2)
- 35) 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、CTD2.7.6.2)
- 36) Purkins L, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003 ; 56 (Suppl. 1) : 37-44
- 37) 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、CTD2.6.5.15)
- 38) 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、CTD2.6.5.15)
- 39) Romero AJ, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 71 (4) : 226-234
- 40) 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、CTD2.7.6.2)
- 41) Purkins L, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003 ; 56 (Suppl. 1) : 24-29
- 42) 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、CTD2.7.6.2)
- 43) 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、CTD2.6.5.15)
- 44) Saari TI, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2006 ; 79 : 362-370
- 45) Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 (10) : 941-949
- 46) Saari TI, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 (1) : 116-120
- 47) Hagelberg NM, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2009 ; 65 (3) : 263-271
- 48) Saari TI, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2008 ; 64 (1) : 25-30
- 49) Hynninen VV, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2006 ; 50 (6) : 1967-1972
- 50) Hynninen VV, et al. : Fundam Clin Pharmacol. 2007 ; 21 (6) : 651-656
- 51) Rengelshausen J, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2005 ; 78 (1) : 25-33
- 52) Hamandi, B. et al. : Am J Transplant. 2018 ; 18 (1) : 113-124

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## 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) 粉碎後の安定性試験

## 1. 試験目的

ポリコナゾール錠 50mg「DSEP」及び錠 200mg「DSEP」の粉碎した錠剤について、30℃、75%RH、褐色瓶（開放、遮光）の条件下で、1 ヶ月間保存し、その安定性を検討した。

## 2. 試験項目

性状、定量、水分

## 3. 試験結果

上記の条件下においては、すべての試験項目は、試験期間中、規格内であることを確認した。

## (2) 経管通過性試験

## 1. 試験目的

ポリコナゾール錠 50mg「DSEP」及びポリコナゾール錠 200mg「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

## 2. 試験方法

(1) 崩壊懸濁試験… ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを押し込む。ディスペンサーに 55℃の温湯 20mL を吸い取り、キャップで閉じ、ディスペンサーを横にした状態で 5 分間放置する。5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。

(2) 通過性試験… 崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr.（フレンチ）の経管栄養チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に 20 mL の水を同じディスペンサーで吸い取り、注入してチューブを洗う時、ディスペンサー及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

## 3. 試験材料

製 剤 名：ポリコナゾール錠 50mg「DSEP」及びポリコナゾール錠 200mg「DSEP」

使用器具：ディスペンサー（20mL シリンジ）、経管栄養チューブ（8Fr.）

使用した水：精製水

## 4. 試験結果

ポリコナゾール錠 50mg「DSEP」及びポリコナゾール錠 200mg「DSEP」は、崩壊懸濁試験においては、5分以内に崩壊・懸濁した。また、通過性試験において、8Fr. 経管栄養チューブを通過した。

| (1) 崩壊懸濁試験 |     |     |     | (2) 通過性試験       |
|------------|-----|-----|-----|-----------------|
| 水 (約 55℃)  |     |     |     | 通過サイズ           |
| 5分         | 10分 | 15分 | 20分 | 経管栄養チューブ (8Fr.) |
| ○          |     |     |     |                 |

○：完全崩壊

×：投与困難な崩壊状態

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状態

注)

懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。

本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。

製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

## 2. その他の関連資料

- ・ ポリコナゾール錠「DSEP」を服用される患者さんとご家族の方へ

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室  
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12  
TEL:0120-100-601