

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2013に準拠して作成

深在性真菌症治療剤

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）

ブイフェンド®

**錠50mg・200mg
200mg 静注用
ドライシロップ2800mg**

（ポリコナゾール製剤）

薬価基準収載

剤形	錠剤（フィルムコート錠）、ドライシロップ剤、注射剤（凍結乾燥品）		
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	ブイフェンド®錠50mg	1錠中に日局 ポリコナゾール50.000mgを含む	
	ブイフェンド®錠200mg	1錠中に日局 ポリコナゾール200.000mgを含む	
	ブイフェンド® ドライシロップ2800mg	1瓶中に日局 ポリコナゾール2800mgを含む	
	ブイフェンド® 200mg静注用	1バイアル中に日局 ポリコナゾール200mgを含む	
一般名	和名：ポリコナゾール（JAN） 洋名：Voriconazole（JAN、INN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		ブイフェンド® 錠50mg、錠200mg、 200mg静注用	ブイフェンド® ドライシロップ2800mg
	製造販売承認年月日	2005年4月11日	2014年9月26日
	薬価基準収載年月日	2005年6月3日	2014年11月25日
	発売年月日	2005年6月27日	2014年12月5日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：ファイザー株式会社（ <u> </u> 下線はドライシロップのみ）		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 http://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo		

本IFは2018年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
7. CAS 登録番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法	7
4. 有効成分の定量法	7

IV. 製剤に関する項目	8
◆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.....	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	9
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9
4. 製剤の各種条件下における安定性	10
5. 調製法及び溶解後の安定性	11
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	11
7. 溶出性	11
8. 生物学的試験法	12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12
10. 製剤中の有効成分の定量法	12
11. 力価	12
12. 混入する可能性のある夾雑物	12
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	12
14. その他	12
◆ブイフェンド®200mg 静注用	13
1. 剤形	13
2. 製剤の組成	13
3. 注射剤の調製法	14
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	14
5. 製剤の各種条件下における安定性	14
6. 溶解後の安定性	15
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	15
8. 生物学的試験法	16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	16
10. 製剤中の有効成分の定量法	16
11. 力価	16
12. 混入する可能性のある夾雑物	16
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	16
14. その他	16
V. 治療に関する項目	17
1. 効能又は効果	17
2. 用法及び用量	18
3. 臨床成績	20
VI. 薬効薬理に関する項目	42
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	42
2. 薬理作用	42

VII. 薬物動態に関する項目	48
1. 血中濃度の推移・測定法	48
2. 薬物速度論的パラメータ	62
3. 吸収	65
4. 分布	65
5. 代謝	67
6. 排泄	69
7. トランスポーターに関する情報	70
8. 透析等による除去率	70
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	71
1. 警告内容とその理由	71
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	73
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	75
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	76
5. 慎重投与内容とその理由	82
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	84
7. 相互作用	86
8. 副作用	102
9. 高齢者への投与	119
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	120
11. 小児等への投与	120
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	120
13. 過量投与	121
14. 適用上の注意	122
15. その他の注意	123
16. その他	123
IX. 非臨床試験に関する項目	124
1. 薬理試験	124
2. 毒性試験	127

X. 管理的事項に関する項目	133
1. 規制区分	133
2. 有効期間又は使用期限	133
3. 貯法・保存条件	133
4. 薬剤取扱い上の注意点	133
5. 承認条件等	134
6. 包装	134
7. 容器の材質	134
8. 同一成分・同効薬	135
9. 国際誕生年月日	135
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	135
11. 薬価基準収載年月日	135
12. 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	135
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	135
14. 再審査期間	136
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	136
16. 各種コード	136
17. 保険給付上の注意	136
XI. 文献	137
1. 引用文献	137
2. その他の参考文献	141
XII. 参考資料	142
1. 主な外国での発売状況	142
2. 海外における臨床支援情報	148
XIII. 備考	150
その他の関連資料	150

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブイフェンドは、ポリコナゾールを有効成分とするアゾール系の新しい深在性真菌症治療剤であり、2005年4月に注射剤及び錠剤が承認され、2014年9月にドライシロップ剤が承認された。

ポリコナゾールはフルコナゾールの有する多くの優れた特徴を保ちながら、フルコナゾールに低感受性あるいは非感受性とされる *Candida glabrata*、*C. krusei* を含むカンジダ属に対する抗真菌活性を高め、また、今日問題となっているアスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属、スケドスポリウム属などにまで抗真菌スペクトルを広げることを目指して研究が進められ、英国ファイザー社サンドイッチ研究所において創薬された。

臨床試験成績からポリコナゾールはアスペルギルス症の治療での有効性が確認され、*C. glabrata*、*C. krusei* を含むカンジダ属によるカンジダ症、クリプトコックス症、フサリウム症、スケドスポリウム症に対する有効性も確認された。また、安全性においても临床上十分な忍容性が確認された。さらに、ポリコナゾールは経口投与時の消化管吸収性が良好でバイオアベイラビリティが高いことから、静脈内投与と経口投与との間での切り替え（スイッチ療法）が可能であることも臨床試験で検証された。そして国内外での臨床的検討の結果、成人における重症又は難治性深在性真菌症への有効性・安全性が認められ、2005年4月に注射剤及び錠剤が承認された。

さらに国内では小児患者に使用できる抗真菌剤の選択肢が限られていること等から、2010年4月に開催された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」においてポリコナゾールの小児適応は医療上の必要性が高いと評価され開発要請がなされた。本邦において小児患者に対する薬物動態試験を実施し、2014年9月、小児適応の承認を取得した。その際、小児における用法・用量は体重あたりで調整する必要があり、また低年齢児においては錠剤の服用が困難である場合が想定されることから、新たな剤形として経口ドライシロップ剤の承認を取得した。

造血幹細胞移植（HSCT）患者におけるアスペルギルス症の発症率は国内外で高い水準にある。HSCT後の易感染状態にある患者が、深在性真菌症を合併すると、死亡率は極めて高いことから、抗真菌薬の予防投与が国内外のガイドラインなどで推奨されている。国内でHSCT患者の深在性真菌症発症予防に使用できる抗真菌薬、特に侵襲性アスペルギルス症に対する選択肢は限られており、新たな予防投与の選択肢の医療上の必要性が高いと考えられた。ポリコナゾールは、国内において大規模臨床試験は実施されていないものの、外国臨床試験において予防投与に対する有効性・安全性が認められている。さらに、国内においてもHSCT患者の深在性真菌症発症予防に対して使用した報告において、良好な有効性・安全性が確認されていることから、2015年8月、「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の適応にて承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) アスペルギルス症およびカンジダ症に対して優れた臨床効果

- 強い抗真菌活性を有し、国内外における臨床試験において優れた有効性を示した。
- 国内第Ⅲ相臨床試験において、アスペルギルス症に対する有効率は69.2% (27/39例)、カンジダ症は7例中6例が有効と判定された。
- 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防に対して、優れた有効性を示した。

「V-3. (2) 臨床効果」の項参照

(2) 幅広い抗真菌スペクトル (*in vitro*、モルモット)

- アスペルギルス属、カンジダ属 (*C. glabrata*、*C. krusei* を含む) をはじめ、クリプトコックス属、フサリウム属、スケドスポリウム属にも抗真菌スペクトルを有している。
- A. fumigatus* および *A. flavus* に対して、MIC の約2倍の濃度で殺真菌的に作用することが確認されている。

「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

(3) 優れた組織移行性 (ラット)

- 肺、肝、腎をはじめ脳、眼などの重要臓器に優れた組織移行性を示す。

「VII-4. 分布」の項参照

(4) 食道カンジダ症を除き、注射と経口 (錠剤、ドライシロップ) の選択が可能

(食道カンジダ症に対しては錠剤とドライシロップのみ適応を有する)

- 注射剤と錠剤では、経口投与時も静脈内投与時とほぼ同様の血漿中濃度 (バイオアベイラビリティ約96%) が得られる。
- 錠剤 (200mg 錠) とドライシロップは生物学的に同等であることが示されている。

「VII-2. (3) バイオアベイラビリティ」、「VII-1. (3) 2) 反復投与」の項参照

(5) 安全性・投与対象に関する留意点

- 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。
- 本剤による予防にあたっては、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。

「VIII-1. (1) 警告」、「V-1. 効能・効果に関連する使用上の注意 (2)」の項参照

(6) 副作用発現率

重症又は難治性真菌感染症

- 成人の承認時（錠及び静注用）における国内臨床試験での副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、総症例 100 例中 80 例（80.0%）であった。主な副作用は、羞明（25.0%）、視覚障害（24.0%）、 γ -GTP 増加（11.0%）、悪心（8.0%）、嘔吐（8.0%）、肝機能異常（8.0%）、頭痛（8.0%）、AST（GOT）増加（7.0%）、ALP 増加（7.0%）、ALT（GPT）増加（6.0%）、霧視（5.0%）、肝障害（5.0%）、食欲不振（5.0%）、不眠症（5.0%）等であった。（承認時）製造販売後の使用成績調査における副作用発現率は、23.2%（219 例/945 例）であった。主な副作用は、肝機能異常（6.5%）、肝障害（3.4%）、羞明（1.6%）、 γ -GTP 増加（1.6%）、ALP 増加（1.2%）、幻覚（1.2%）、腎障害（1.1%）、発疹（1.0%）、視覚障害（1.0%）、AST（GOT）増加（0.7%）、ALT（GPT）増加（0.6%）、霧視（0.6%）、色覚異常（0.6%）等であった。（再審査終了時）
- また、外国患者安全性解析対象集団における副作用発現率は、1,821 例中 1,016 例（55.8%）であった。主な副作用は、視覚障害（6.3%）、霧視（4.8%）、悪心（4.6%）、嘔吐（4.4%）、肝機能検査異常（4.2%）および発熱（4.1%）等であった（承認時）。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

- 承認時の造血幹細胞移植患者を対象とした 2 つの海外臨床試験における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、53.6%（149 例/278 例）であった。主な副作用は、肝毒性（7.6%）、悪心（6.5%）、視力障害（5.8%）、肝機能検査異常（5.0%）、頭痛（5.0%）等であった。

重大な副作用（海外での報告例を含む）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、意識障害があらわれることがある。

「VIII-8. 副作用」の項参照

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

VFEND[®] Tablets
VFEND[®] Dry Syrup 2800mg
VFEND[®] for Intravenous Use

(3) 名称の由来

ファイザーグループにおけるボリコナゾール製剤の世界共通の商標「Vfend」は、voriconazole (ボリコナゾール) 及び victory (勝利) と defend (守る) から命名された。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ボリコナゾール (JAN)

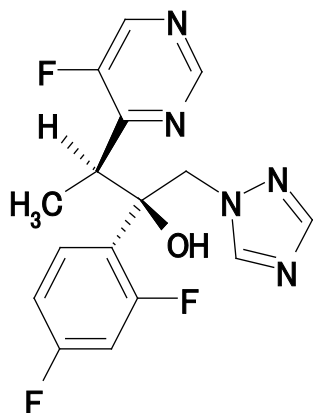
(2) 洋名 (命名法)

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 : $C_{16}H_{14}F_3N_5O$

分子量 : 349.31

5. 化学名 (命名法)

和名 : (2*R*, 3*S*)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)
-1-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名 : なし

別名 : なし

略号 : VRCZ (日本化学療法学会)

記号番号 (治験番号) : UK-109, 496 (研究所コード番号)

7. CAS 登録番号

137234-62-9

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

(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

吸湿性はない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融解開始点：約 130°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 1.63

(1, 2, 4-トリアゾール環のプロトン化／脱プロトン化に由来)

(6) 分配係数

logD : 1.69 (pH7.4、1-オクタノール／水系)

(7) その他の主な示性値

1) pH : 7.2 (25°Cにおける飽和溶液)

2) 旋光度 $[\alpha]_{365}^{25}$: $-374 \sim -404^{\circ}$ (脱水物に換算したものの 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

ポリコナゾール原薬の安定性

試験項目：性状（外観）、類縁物質、水分、含量

	保存条件		保存期間	保存形態	試験結果の概要
苛酷試験	温度	50°C/20%RH	3 ヶ月	ガラスシャーレ	いずれの試験項目も変化はみられなかった。
	湿度	25°C/85%RH	3 ヶ月	ガラスシャーレ	いずれの試験項目も変化はみられなかった。
	光	白色蛍光灯* 近紫外蛍光灯**	白色蛍光灯照射後、 近紫外蛍光灯照射	石英ガラスシャーレ	いずれの試験項目も変化はみられなかった。
長期保存試験	25°C/60%RH		60 ヶ月	ポリエチレン袋	いずれの試験項目も変化はみられなかった。
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	ポリエチレン袋	いずれの試験項目も変化はみられなかった。

*総照度として 120 万 lux・hr 以上の光（スペクトル分布は可視領域の 400～650nm）に曝す。

**総近紫外放射エネルギーとして 200W・hr/m² 以上の光（スペクトル分布 320～400nm、放射エネルギーの極大は 350～370nm）に曝す。

3. 有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

◆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

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

1) 剤形の区別

錠 50mg、錠 200mg : フィルムコート錠

ドライシロップ 2800mg : ドライシロップ剤

2) 外観・性状

販売名	外形 (mm)	色調等	重量 (mg)
ブイフェンド 錠 50mg		白色 フィルム コート錠	153.8
ブイフェンド 錠 200mg		白色 フィルム コート錠	625
ブイフェンド ドライシロップ 2800mg	白色の粉末又は塊 *懸濁後は、白色の懸濁した液 におい：オレンジ様		

〈参考〉

ドライシロップ 2800mg :

ポリコナゾール 2800mg が含まれるドライシロップ剤の粉体重量は 42g である。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

販売名	識別コード
ブイフェンド錠 50mg	Pfizer VOR50
ブイフェンド錠 200mg	Pfizer VOR200
ブイフェンドドライシロップ 2800mg	—

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

- 錠 50mg : 1 錠中に日局 ポリコナゾール 50.000mg を含有する。
錠 200mg : 1 錠中に日局 ポリコナゾール 200.000mg を含有する。
ドライシロップ 2800mg : 1 瓶中に日局 ポリコナゾール 2800mg を含有する。

(2) 添加物

錠 50mg、錠 200mg :

添加物として、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチンを含有する。

ドライシロップ 2800mg :

添加物として、精製白糖、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、キサンタンガム、クエン酸ナトリウム水和物、無水クエン酸、安息香酸ナトリウム、香料を含有する。

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

「IV-5. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照

4. 製剤の各種条件下における安定性

ブイフェンド錠 50mg 及びブイフェンド錠 200mg の安定性

試験項目：性状（外観）、分解生成物、溶出率、水分、ポリコナゾール含量

	保存条件		保存期間	保存形態	試験結果の概要
苛酷試験	温度	50°C/20%RH	3 ヶ月	ガラスシャーレ (カバーなし)	いずれの試験項目も変化は認められなかった。
	湿度	25°C/85%RH	3 ヶ月	ガラスシャーレ (カバーなし)	50mg 錠及び 200mg 錠ともに水分の増加が認められた。200mg 錠の 3 ヶ月保存で溶出率が若干低下したが、製品品質上問題となるものではなかった。その他の試験項目に変化は認められなかった。
	光	白色蛍光灯* 近紫外蛍光灯**	白色蛍光灯照射後、近紫外蛍光灯照射	ガラスシャーレ (カバーなし)	いずれの試験項目も変化は認められなかった。
長期保存試験	25°C/60%RH		36 ヶ月	PTP 包装	いずれの試験項目も変化はみられなかった。
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	PTP 包装	水分増加がわずかに認められたが、製品品質上問題となるものではなかった。その他の試験項目に変化は認められなかった。

* 総照度として 120 万 lux・hr 以上の光（スペクトル分布は可視領域の 400～650nm）に曝す。

** 総近紫外放射エネルギーとして 200W・hr/m² 以上の光（スペクトル分布 320～400nm、放射エネルギーの極大は 350～370nm）に曝す。

ブイフェンドドライシロップ 2800mg の安定性

試験項目：性状（外観）、類縁物質、pH、ポリコナゾール含量等

	保存条件		保存期間	保存形態	試験結果の概要
苛酷試験	光	白色蛍光灯 近紫外蛍光灯	総照度 120 万 lux・hr 総近紫外放射 エネルギー 200W・hr/m ²	瓶包装	いずれの試験項目も変化は認められなかった。
長期保存試験	5°C		36 ヶ月	瓶包装	いずれの試験項目も変化は認められなかった。
加速試験	25°C/60%RH		6 ヶ月	瓶包装	いずれの試験項目も変化は認められなかった。

5. 調製法及び溶解後の安定性

ドライシロップ 2800mg :

懸濁液調製方法

固まりがないように、粒子がばらばらになるまで瓶を軽くたたき、46mLの水を瓶に加えよく振り混ぜること。濃度は40mg/mLとなる。

懸濁後の安定性

ブイフェンドドライシロップ 2800mg の安定性 (懸濁後) *

試験項目：性状 (懸濁液の外観)、類縁物質、pH、粘度、再懸濁性、ポリコナゾール含量等

	保存条件/保存期間	保存形態	試験結果の概要
苛酷試験	瓶包装品を白色蛍光灯及び近紫外蛍光ランプにて曝光 (120 万 lux·hr 及び 200W·hr/m ²) したのち、懸濁液を調製し、30°C/60%RH で 14 日間保存 (正立)	瓶包装	いずれの試験項目も変化は認められなかった。
長期保存試験	瓶包装品を 5°C で 0、6、12、24、36 ヶ月保存した試料を用いて懸濁液を調製し、30°C/60%RH で 14 日間保存 (正立、倒立)	瓶包装	いずれの試験項目も変化は認められなかった。
加速試験	瓶包装品を 25°C/60%RH で 0、6 ヶ月保存した試料を用いて懸濁液を調製し、30°C/60%RH で 14 日間保存 (正立、倒立)	瓶包装	いずれの試験項目も変化は認められなかった。

* ドライシロップ 2800mg 1 瓶に 46mL の水を加えて調製した懸濁液の安定性

保存法

懸濁液に調製後は、凍結を避け、30°C以下で保存し、2 週間以内に使用すること。処方された服用期間後の残液は、廃棄すること (懸濁液が凍結した場合のデータは無い)。

6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当資料なし

7. 溶出性

錠 50mg、錠 200mg :

日局一般試験法溶出試験法第 2 法 (パドル法) により、下記の条件で試験を行う。

条件 :

試験液 : 0.1mol/L 塩酸試液 (900mL)

攪拌速度 : 毎分 50 回転

ドライシロップ 2800mg : 該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

錠 50mg、錠 200mg : 紫外可視吸光度測定法
ドライシロップ 2800mg : 赤外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

錠 50mg、錠 200mg :

ブイフェンド錠の安定性においてケトン体が分解生成する可能性があるが、「IV-4. 製剤の各種条件下における安定性」の項に示したように通常の保存条件において分解生成物は認められなかった。

ドライシロップ 2800mg :

ブイフェンドドライシロップ 2800mg の安定性において、「IV-4. 製剤の各種条件下における安定性」の項に示したように長期保存試験、加速試験及び苛酷試験の結果、分解生成物は認められなかった。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

錠 50mg、錠 200mg : 該当しない
ドライシロップ 2800mg : チャイルドプルーフ機能付きキャップを使用

14. その他

「XIII. 備考 ◆ブイフェンド®ドライシロップ 2800mg」の項参照

◆ブイフェンド[®]200mg 静注用

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別	用時溶解して用いる注射剤
バイアル	ガラスバイアル
バイアル容量	30mL
有効成分	1 バイアル中 日局 ポリコナゾール 200mg を含有する。
性状	白色の固形物で、白色の粉末を含むことがある(凍結乾燥品)。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH : 5.5~7.0 (19mL 注射用水にて溶解した濃度 10mg/mL の溶液)

浸透圧比 (生理食塩液に対する比) : 約 2 (19mL 注射用水にて溶解した濃度 10mg/mL の溶液)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 バイアル中 日局 ポリコナゾール 200mg を含有する。

(2) 添加物

スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム (SBECD) 3200mg

(3) 電解質の濃度

1 バイアル中、スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム由来のナトリウムを 217.6mg 含む。

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

本剤を注射用水 19mL に溶解し、必要量の溶解液を配合変化がないことが確認されている輸液に加えて希釈して用いる。VIII-14. 適用上の注意」の項参照

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

ブイフェンド 200mg 静注用の安定性

試験項目：性状（外観）、溶解後の性状、pH、分解生成物、水分、不溶性微粒子試験、溶解時間、無菌試験*、エンドトキシン*、ポリコナゾール含量

	保存条件		保存期間	試験結果の概要
苛酷試験	温度	50°C/20%RH	3 ヶ月	3 ヶ月保存で分解生成物（ケトン体、ピリミジン体、ポリコナゾールの光学異性体）が経時的にわずかに増加した。その他の試験項目に変化は認められなかった。
	光	白色蛍光灯** 近紫外蛍光ランプ***	白色蛍光灯照射後、 近紫外蛍光ランプ照射	いずれの試験項目も変化は認められなかった。
長期保存試験	25°C/60%RH		36 ヶ月	36 ヶ月保存で分解生成物（ケトン体、ポリコナゾールの光学異性体）の経時的増加を認めたが、いずれも製品品質上問題となるものではなかった。その他の試験項目に変化は認められなかった。
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	6 ヶ月保存で分解生成物（ケトン体、ピリミジン体、ポリコナゾールの光学異性体）の経時的増加を認めたが、いずれも製品品質上問題となるものではなかった。その他の試験項目に変化は認められなかった。

* 長期保存試験において、試験開始時、12、24、36 ヶ月に試験を実施。

** 総照度として 120 万 lux・hr 以上の光（スペクトル分布は可視領域の 400~650nm）に曝す。

*** 総近紫外放射エネルギーとして 200W・hr/m² 以上の光（スペクトル分布 320~400nm、放射エネルギーの極大は 350~370nm）に曝す。

6. 溶解後の安定性

ブイフェンド 200mg 静注用の注射用水で溶解後の安定性

試験項目：性状（外観）、pH、分解生成物、不溶性異物検査、対表示主薬含量

溶解後の濃度	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
10mg/mL	冷蔵（2～8℃）	バイアルを正立	48 時間	いずれの試験項目も変化は認められなかった。
	室温	バイアルを正立	48 時間	いずれの試験項目も変化は認められなかった。
		バイアルを倒立	48 時間	いずれの試験項目も変化は認められなかった。

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤に使用が予想される汎用性の高い輸液 14 種類を選択して試験を実施した。

（配合安定性を検討した輸液）

輸液薬	
生理食塩液、5%ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液	
維持液	ソリタ-T3 号
	ソリタ-T3 号 G
	ソルデム 3
	フィジオゾール・3 号
	アクチット注
開始液	ソリタ-T1 号
術後回復液	ソリタ-T4 号
ソルビトール加乳酸リンゲル液	ラクテック G 注
酢酸リンゲル液	ヴィーン F 注
ブドウ糖加酢酸リンゲル液	ヴィーン D 注
マルトース加乳酸リンゲル液	ポタコール R

（試験結果の概要）

本剤の濃度 0.5mg/mL 及び濃度 5mg/mL において、いずれの試験項目にも変化は認められなかった。

試料溶液、保存条件、測定項目、試験結果などの詳細は、「XⅢ. 備考 ◆ブイフェンド®200mg 静注用 1. 本剤に使用が予想される汎用性の高い輸液との配合変化試験」の項参照。

〈参考〉

本剤とその他製剤との配合変化試験は、「XⅢ. 備考 ◆ブイフェンド®200mg 静注用 2. 輸液又は補液との配合変化試験、3. 高カロリー輸液等との配合変化試験、及び 4. 抗生物質、ホルモン剤などとの配合変化試験」の項参照

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

ブイフェンド 200mg 静注用の安定性において以下に示す類縁物質が分解生成する可能性があるが、「IV-5. 製剤の各種条件下における安定性」の項に示したように通常の保存条件においていずれも製品品質上問題となるものではなかった。

- ・ケトン体
- ・ピリミジン体
- ・ポリコナゾールの光学異性体

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. 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

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

_____ 下線は錠剤・ドライシロップのみ

【解説】

食道カンジダ症については、注射剤の使用経験がないため、注射剤の「効能・効果」から除外した。

小児は日本人小児を対象とした薬物動態試験の結果、成人で効果が期待できる薬物動態及び成人と同様な安全性プロファイルが得られたことから、成人と同様の効能・効果を設定した。

[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。

【解説】

「VIII-3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由」の項参照

2. 用法及び用量

ブイフェンド錠 50mg・錠 200mg・ドライシロップ 2800mg：

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。

ブイフェンド 200mg 静注用：

成人	通常、ポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3mg/kg又は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。
小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回9mg/kgを1日2回、2日目以降は1回8mg/kgを1日2回点滴静注する。 なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する。
小児（12歳以上で体重50kg以上）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

全製剤共通：

- (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。[「薬物動態」の項参照] 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。 _____ 下線は錠剤・ドライシロップのみ
- (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。[「薬物動態」の項参照]
- (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/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。]

ドライシロップ 2800mg：

- (8) 懸濁液調製法：本剤は1 瓶について 46mL の水を加えて懸濁すると濃度は 40mg/mL となる。
[「適用上の注意」の項参照]

【解説】

「Ⅷ-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」の項参照

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

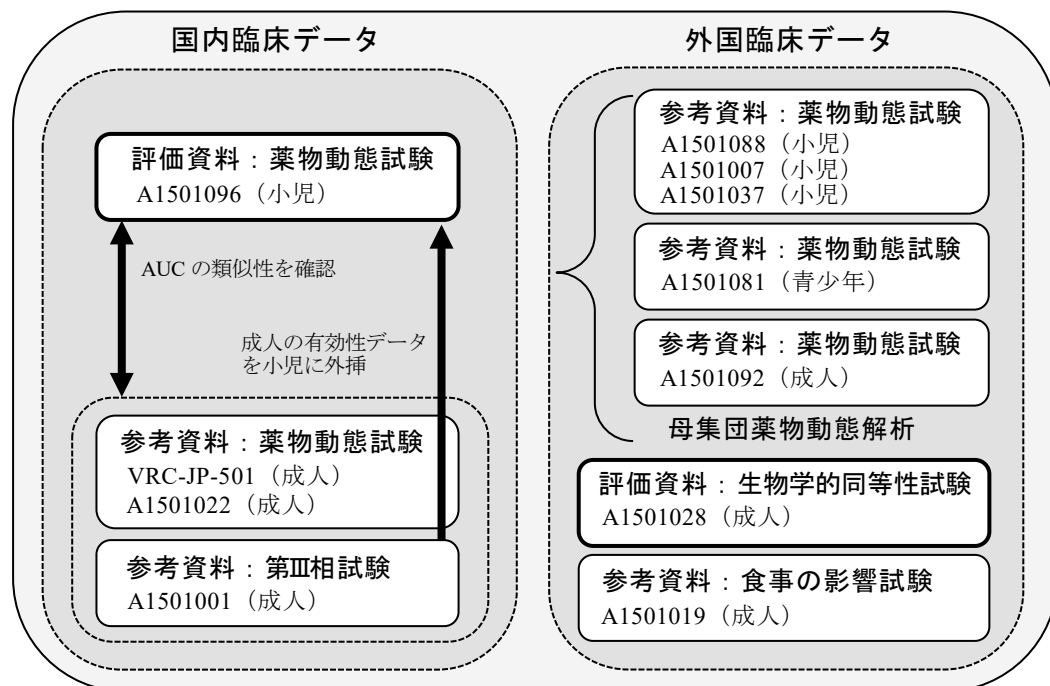
成人、錠 50mg、錠 200mg、200mg 静注用：
2009年4月より前の承認であるため、該当しない

小児、ドライシロップ 2800mg：

小児の用法・用量を設定する臨床データパッケージには、評価資料である易感染状態の日本人小児患者を対象とした薬物動態試験（A1501096 試験）及び参考資料である日本人成人患者を対象とした第Ⅲ相試験（A1501001 試験）、日本人成人を対象とした薬物動態試験（VRC-JP-501 試験、A1501022 試験）及び外国薬物動態試験（A1501007 試験、A1501037 試験、A1501081 試験、A1501088 試験、A1501092 試験）を用いた。

経口用ドライシロップ剤の申請承認には、評価資料である経口用錠剤（ブイフェンド錠 200mg）との生物学的同等性を検証した薬物動態試験（A1501028 試験）及び参考資料である食事の影響を検討した薬物動態試験（A1501019 試験）を用いた。

日本における臨床データパッケージ（主な臨床試験）



評価資料

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象/例数	用法・用量 ^{注)} 投与期間	薬物 動態	有効 性	安全 性
第Ⅱ相試験 A1501096 [日本]	非盲検、 多施設共同	易感染状態で深 在性真菌症に対 してハイリスク の小児患者 (2歳以上15歳 未満) 21例	<u>注射剤からドライシロップ剤に切り替 え</u> 【2歳以上12歳未満、 12歳以上15歳未満で体重50kg未満】 1日目：9mg/kg IV q12h 2～7日目：8mg/kg IV q12h 8～14(朝)日目：9mg/kg PO q12h(最 大350mg PO q12h) 【12歳以上15歳未満で体重50kg以上】 1日目：6mg/kg IV q12h 2～7日目：4mg/kg IV q12h 8～14(朝)日目：200mg PO q12h 反復投与：静脈内投与7日間(20日間ま で延長可)、経口投与6.5日間	○	—	○
第Ⅰ相試験 A1501028 [英国]	非盲検、 無作為化、 3期クロス オーバー	健康成人 45例	<u>錠剤及びドライシロップ剤</u> 1日目：400mg PO q12h 2～7(朝)日目：200mg PO q12h 反復投与：6.5日間×3期	○	—	○

参考資料

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象/例数	用法・用量 ^{注)} 投与期間	薬物 動態	有効 性	安全 性
第Ⅲ相試験 A1501001 [日本]	非盲検、 多施設共同	成人深在性真菌 症患者 100例	<u>注射剤から錠剤へのスイッチ可</u> <u>注射剤</u> 1日目：6mg/kg IV q12h 2日目以降：3mg/kg 又は 4mg/kg IV q12h <u>錠剤</u> 1日目：300mg PO q12h 2日目以降：200(150)mg PO q12h(体 重が40kg未満の場合は1日目150mg PO q12h、2日目以降100mg PO q12h) 反復投与：3日間以上(12週間まで延長 可)	○	○	○

参考資料（続き）

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象/例数	用法・用量 ^{注)} 投与期間	薬 物 動 態	有 効 性	安 全 性
第Ⅱ相試験 A1501037 [ドイツ、 英国、米国]	非盲検、 多施設共同	全身性真菌感染 症の予防が必要 な小児患者 (2歳以上12歳 未満) 48例	<u>注射剤からドライシロップ剤に切り替 え</u> 【コホート1】1日目：6mg/kg IV q12h 2～4日目：4mg/kg IV q12h 5～8日目：6mg/kg IV q12h 9～12日目：4mg/kg PO q12h 又は6mg/kg IV 【コホート2】1日目：6mg/kg IV q12h 2～4日目：6mg/kg IV q12h 5～8日目：8mg/kg IV q12h 9～12日目：6mg/kg PO q12h 又は8mg/kg IV 反復投与：静脈内投与4日間×2期（20 日間まで延長可）、経口投与4日間	○	—	○
第Ⅱ相試験 A1501081 [米国]	非盲検、 多施設共同	易感染状態で全 身性真菌感染症 に対してハイリ スクの青少年患 者 (12歳以上17 歳未満) 26例	<u>注射剤から錠剤に切り替え</u> 1日目：6mg/kg IV q12h 2～7日目：4mg/kg IV q12h 8～14（朝）日目：300mg PO q12h（小児 の体重40kg未満では、 150mg PO q12h） 反復投与：静脈内投与7日間（20日間ま で延長可）、経口投与6.5日間	○	—	○
第Ⅱ相試験 A1501088 [米国]	非盲検、 多施設共同	易感染状態で全 身性真菌感染症 に対してハイリ スクの小児患者 (2歳以上12歳 未満) 40例	<u>注射剤からドライシロップ剤に切り替 え</u> 1～7日目：7mg/kg IV q12h 8～14（朝）日目：200mg PO q12h 反復投与：静脈内投与7日間（20日間ま で延長可）、経口投与6.5日間	○	—	○
第Ⅰ相試験 A1501007 [米国、英 国、コスタリ カ共和国、パ ナマ共和国]	非盲検、 多施設共同	全身性真菌感染 症の予防が必要 な小児患者 (2歳以上12歳 未満) 28例	<u>注射剤</u> 1日目：6mg/kg IV q12h 2～4（朝）日目：3mg/kg IV q12h 4（夜）～8（朝）日目：4mg/kg IV q12h 反復投与：8日間（21日間まで延長可）	○	—	○

参考資料（続き）

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象/例数	用法・用量 ^{注)} 投与期間	薬 物 動 態	有 効 性	安 全 性
第 I 相試験 VRC-JP-501 [日本]	単盲検、 無作為化、 プラセボ対 照	健康成人 29 例	<u>注射剤</u> 【ステップ 1】1 日目：3mg/kg IV 3 日目：6mg/kg IV q12h 4～12（朝）日目：3mg/kg IV q12h 【ステップ 2】単回投与：4mg/kg IV 反復投与：1 日目：6mg/kg IV q12h 2～10（朝）日目：4mg/kg IV q12h 反復投与：ステップ 1 は、12 日間 ステップ 2 は、10 日間	○	—	○
第 I 相試験 A1501022 [日本]	非盲検	健康成人 30 例	<u>錠剤</u> 単回投与：200mg 又は 300mg PO 反復投与：5 日目：400mg PO q12h 6～11（朝）日目：200mg 又は 300mg PO q12h 単回投与、反復投与：7 日間	○	—	○
第 I 相試験 A1501092 [ベルギー]	非盲検	健康成人 35 例	<u>注射剤から錠剤に切り替え</u> 1 日目：6mg/kg IV q12h 2～7 日目：4mg/kg IV q12h 8～14（朝）日目：200mg PO q12h 反復投与：静脈内投与 7 日間、経口投与 6.5 日間	○	—	○
第 I 相試験 A1501019 [英国]	非盲検、 無作為化、 3 期クロス オーバー	健康成人 26 例	<u>ドライシロップ剤（空腹時投与、食後投 与）及び錠剤（空腹時投与）</u> 1 日目：400mg PO q12h 2～7（朝）日目：200mg PO q12h 反復投与：7 日間×3 期	○	—	○

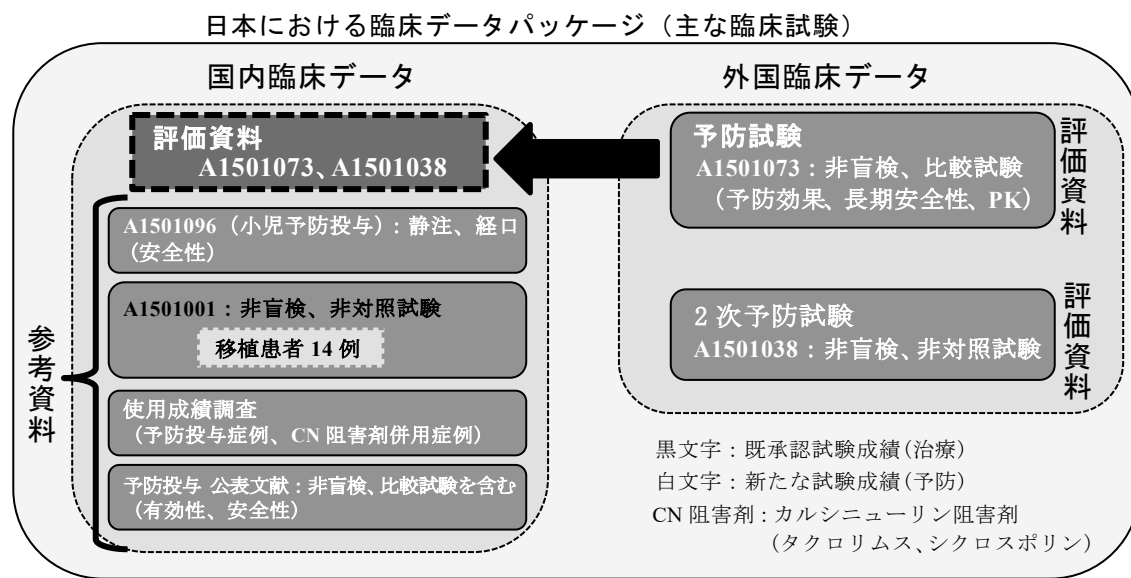
IV：静脈内投与、PO：経口投与、q12h：12 時間ごと（1 日 2 回）

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。－抜粋－

ブイフェンド錠 50mg・錠 200mg・ドライシロップ 2800mg：
成人（体重 40kg 以上）は初日に 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 回食間投与。
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。
成人（体重 40kg 未満）は初日に 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間投与。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）は注射剤による治療の後、1 回 9mg/kg を 1 日 2 回食間投与。
1 回 350mg 1 日 2 回が上限。
小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）は注射剤による治療の後、1 回 200mg を 1 日 2 回食間投与。1 回 300mg 1 日 2 回まで
増量できる。
ブイフェンド 200mg 静注用：
成人は初日に 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3mg/kg 又は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。
小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）は初日に 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 8mg/kg
を 1 日 2 回点滴静注。
小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）は初日に 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の効能・効果の臨床データパッケージには、評価資料である外国人造血幹細胞移植患者を対象とした第Ⅲ相予防投与試験（A1501073 試験）及び外国第Ⅲ相二次予防投与試験（A1501038 試験）、ならびに参考資料である日本人小児を対象とした薬物動態試験（A1501096 試験）及び国内の市販後使用成績調査を用いた。また、公表されている論文などを本邦での使用実態として参考とした。



評価資料

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象/例数	用法・用量 ^{注)} 投与期間	薬 物 動 態	有 効 性	安 全 性
第Ⅲ相試験 A1501073 [英国、 カナダを含 む計12カ国]	非盲検、 無作為化、 比較対照、 多施設共同	侵襲性真菌感染 症の発症を認め ていない同種造 血幹細胞移植を 受けた12歳以 上の患者 489例	<u>注射剤から錠剤又はドライシロップ剤 に切り替え</u> 1～2日目： ポリコナゾール 6mg/kg IV q12h イトラコナゾール ^{a)} 200mg IV q12h 3日目～少なくとも移植後100日目： ポリコナゾール 200mg PO q12h (体重が 40kg未満の場合は100mg PO q12h) イトラコナゾール ^{a)} 200mg PO q12h 反復投与：100～180日間	○	○	○
第Ⅲ相試験 A1501038 [英国、 ドイツを含 む計8カ国]	非盲検、 多施設共同	侵襲性真菌感染 症の発症の既往 があり同種造血 幹細胞移植を受 けた18歳以上 の患者 45例	<u>注射剤から錠剤へのスイッチ可 注射剤</u> 1日目：6mg/kg IV q12h 2日目以降：4mg/kg IV q12h <u>錠剤</u> 1日目：400mg PO q12h (体重が40kg未 満の場合は200mg PO q12h) 2日目以降：200mg PO q12h (体重が40kg 未満の場合は100mg PO q12h) 反復投与：100～150日間	○	○	○

参考資料

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象/例数	用法・用量 ^{注)} 投与期間	薬 物 動 態	有 効 性	安 全 性
第Ⅲ相試験 A1501001 [日本]	非盲検、 多施設共同	成人深在性真菌 症患者 100例 (造血幹細胞移 植を受けた患者 14例)	<u>注射剤から錠剤へのスイッチ可 注射剤</u> 1日目：6mg/kg IV q12h 2日目以降：3mg/kg 又は 4mg/kg IV q12h <u>錠剤</u> 1日目：300mg PO q12h 2日目以降：200 (150) mg PO q12h (体 重が40kg未満の場合は1日目150mg PO q12h、2日目以降100mg PO q12h) 反復投与：3日間以上 (12週間まで延長 可)	○	○ ^{b)}	○ ^{b)}

参考資料（続き）

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象/例数	用法・用量 ^{注)} 投与期間	薬 物 動 態	有 効 性	安 全 性
第Ⅱ相試験 A1501096 [日本]	非盲検 多施設共同	易感染状態で深 在性真菌症に対 してハイリスク の小児患者(2歳 以上15歳未満) 21例	注射剤からドライシロップ剤に切り替 え 【2歳以上12歳未満、12歳以上 15歳未満で体重50kg未満】 1日目：9mg/kg IV q12h 2～7日目：8mg/kg IV q12h 8～14（朝）日目：9mg/kg PO q12h（最 大350mg PO q12h） 【12歳以上15歳未満で体重50kg以上】 1日目：6mg/kg IV q12h 2～7日目：4mg/kg IV q12h 8～14（朝）日目：200mg PO q12h 反復投与：静脈内投与7日間（20日間ま で延長可）、経口投与6.5日間	— ^{c)}	—	○
使用成績 調査 [日本]	—	945例 (予防投与症例 52例)	ポリコナゾールの添付文書に準じた (平均投与量は約150～200mg/body、体重 換算で3～5mg/kg) [予防投与期間の中央値は76.5日（最 小3～最大170日）]	—	○ ^{d)}	○ ^{d)}

IV：静脈内投与、PO：経口投与、q12h：12時間ごと（1日2回）

- a) 国内における承認されたイトラコナゾールの効能・効果及び用法・用量とは異なる。
- b) 深在性真菌症患者の有効性及び安全性を参考とした。
- c) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防に関しては、薬物動態を参考に用いていない。
- d) 深在性真菌症発症の有無、真菌学的検査及び安全性を参考とした。

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。－抜粋－

ブイフェンド錠 50mg・錠 200mg・ドライシロップ 2800mg：
成人（体重40kg以上）は初日に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回食間投与。
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。
成人（体重40kg未満）は初日に1回150mgを1日2回、2日目以降は1回100mgを1日2回食間投与。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）は注射剤による治療の後、1回9mg/kgを1日2回食間投与。
1回350mg 1日2回が上限。
小児（12歳以上で体重50kg以上）は注射剤による治療の後、1回200mgを1日2回食間投与。1回300mg 1日2回まで
増量できる。

ブイフェンド 200mg 静注用：
成人は初日に1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3mg/kg又は1回4mg/kgを1日2回点滴静注。
小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）は初日に1回9mg/kgを1日2回、2日目以降は1回8mg/kg
を1日2回点滴静注。
小児（12歳以上で体重50kg以上）は初日に1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4mg/kgを1日2回点滴静注。

(2) 臨床効果

<総合効果>^{1) ~6)}

1) 重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時における国内 60 例 (55 例) 及び外国 541 例 (503 例) の臨床試験成績は以下のとおりであった。 () 内の例数は「食道カンジダ症」を除いたもの

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	開発相 (治験 No.) 有効例/症例			
		国内第Ⅲ相 (A1501001)	外国第Ⅲ相 (150-307/602)	外国第Ⅲ相 (150-309/604)	外国第Ⅲ相 (150-608)
カンジダ属	カンジダ血症	1/2	—	11/21	162/248
	食道カンジダ症	5/5	—	23/38	—
	カンジダ腹膜炎 気管支・肺カンジダ症	4/4 1/1	— —	— 1/2	— —
	小計 (食道カンジダ症を含む)	11/12 (91.7%)	—	35/61 (57.4%)	162/248 (65.3%)
	小計 (食道カンジダ症を含まず) ^{注)}	6/7 (85.7%)	—	12/23 (52.2%)	
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	10/16	67/119	40/86	—
	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%)	67/119 (56.3%)	40/86 (46.5%)	—
クリプトコックス属	クリプトコックス髄膜炎	1/1	—	1/4	—
	肺クリプトコックス症	7/7	—	—	—
	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	8/8 (100%)	—	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	0/1	—	1/3	—
	小計	0/1	—	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 (食道カンジダ症を含む)		46/60 (76.7%)	67/119 (56.3%)	85/174 (48.9%)	162/248 (65.3%)
合計 (食道カンジダ症を含まず) ^{注)}		41/55 (74.5%)		62/136 (45.6%)	

注) ブイフェンド 200mg 静注用には食道カンジダ症の適応がないため、食道カンジダ症を除いて集計した。

2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）の成績は、以下のとおりであった。「V-3（5）2）比較試験②」の項参照

予防成功率 ^{a)}		群間差（95%信頼区間） ^{b)}
ボリコナゾール群	イトラコナゾール群	
48.9%（109/223）	33.5%（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

また、侵襲性真菌感染症の既往のある造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）において、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。「V-3（5）4）患者・病態別試験」の項参照

- 1) 社内資料：深在性真菌症に対する有効性及び安全性（国内第Ⅲ相試験） [L20041124004]
- 2) Herbrecht, R. et al. : N Engl J Med 347 (6) : 408, 2002 [L20020909325]
- 3) Perfect, J. R. et al. : Clin Infect Dis 36 (9) : 1122, 2003 [L20040707126]
- 4) 社内資料：非好中球減少患者のカンジダ血症の治療における比較試験（海外第Ⅲ相試験） [L20050310058]
- 5) 社内資料：同種造血幹細胞移植（HSCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の一次予防試験（海外第Ⅲ相試験） [L20150615074]
- 6) 社内資料：同種幹細胞移植（SCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の二次予防試験（海外第Ⅲ相試験） [L20150615075]

(3) 臨床薬理試験

錠 50mg、錠 200mg、200mg 静注用：

忍容性試験

<国内第 I 相試験>^{7) ~11)}

国内で実施された健康成人被験者を対象とした試験において、単回投与では 60 例に本剤 100mg ~400mg (錠剤・経口)、29 例に 1.5mg/kg~6mg/kg (静注) を投与した。反復投与では 42 例に 200mg 1 日 2 回又は 300mg 1 日 2 回 (初日 400mg 1 日 2 回負荷投与した試験を含む) を 7 日間あるいは 10 日間経口投与、12 例に 3mg/kg 1 日 2 回又は 4mg/kg 1 日 2 回 (ただし初日は 6mg/kg 1 日 2 回の負荷投与) を 10 日間静脈内投与した。その結果、認められた副作用の主なものは、単回経口投与では、羞明 (13.3%) 及び頭痛 (8.3%)、単回静脈内投与においても同様に羞明 (27.6%) 及び頭痛 (24.1%) であった。反復経口投与では、羞明 (78.6%)、頭痛 (42.9%) 及び視覚障害 (28.6%)、反復静脈内投与では、羞明 (91.7%)、視覚障害 (58.3%)、縮瞳 (33.3%) であった。すなわち、主な副作用は羞明等視覚に関するものと頭痛であった。これらを含めた全ての副作用のうち、反復経口投与時で認められた肝機能検査値の上昇 1 例のみ中等度と判定されたが、それ以外は全て軽度であった。有害事象又は臨床検査値異常のため投与を中止したのは 143 例中 5 例 (3.5%) であった。

投与初日に本剤 400mg 1 日 2 回の負荷投与後、200mg 1 日 2 回の維持投与を行ったときの忍容性は、本剤の主要代謝酵素である CYP2C19 の遺伝子型を問わず良好であった。

- 7) 社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、食事の影響及び安全性
(国内第 I 相試験) [L20050317019]
- 8) 社内資料：健康成人における単回静脈内投与時の薬物動態及び安全性
(国内第 I 相試験) [L20050310050]
- 9) 社内資料：健康成人における単回及び負荷投与を伴う反復経口投与時の薬物動態
(国内第 I 相試験) [L20050317020]
- 10) 社内資料：健康成人における反復静脈内投与時の薬物動態及び安全性
(国内第 I 相試験) [L20050310051]
- 11) 社内資料：健康成人におけるポリコナゾール反復経口投与時の安全性及び薬物動態
(国内第 I 相試験) [L20050329031]

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。－抜粋－

ブイフェンド錠 50mg・錠 200mg・ドライシロップ 2800mg：

成人 (体重 40kg 以上) は初日に 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 回食間投与。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。

成人 (体重 40kg 未満) は初日に 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間投与。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) は注射剤による治療の後、1 回 9mg/kg を 1 日 2 回食間投与。1 回 350mg 1 日 2 回が上限。

小児 (12 歳以上で体重 50kg 以上) は注射剤による治療の後、1 回 200mg を 1 日 2 回食間投与。1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。

ブイフェンド 200mg 静注用：

成人は初日に 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3mg/kg 又は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

小児 (2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満) は初日に 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 8mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

小児 (12 歳以上で体重 50kg 以上) は初日に 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

<外国健康被験者安全性解析対象集団>¹²⁾

外国で実施された健康成人被験者を対象とした試験において、錠剤・経口投与（385例）では本剤 200mg～300mg 1日2回（初日1日4回投与した試験を含む）を7～29日間、静脈内投与（33例）では0.9mg/kg～4mg/kg 1日2回（1日3回投与した試験を含む）を5～10日間、静脈内投与から経口投与へのスイッチ投与（21例）では、3mg/kg 1日2回～5mg/kg 1日2回から200mg 1日2回～400mg 1日2回へ切り替えて、14日間投与した。なお、負荷投与を行った場合は経口投与では400mgを、静脈内投与では6mg/kgを1日2回初日のみ投与した。

その結果、認められた副作用の主なものは、経口投与では羞明（22.9%）、頭痛（20.3%）及び光視症*（17.7%）であった。静脈内投与では注入部位炎症（18.2%）、注入部位静脈炎（18.2%）、視覚障害（12.1%）、頭痛（12.1%）であった。スイッチ投与では視覚の明るさ（14.3%）、視覚障害（14.3%）であった。有害事象又は臨床検査値異常のため投与を中止したのは、反復経口投与した385例中8例（2.1%）であった。

静脈内投与から経口投与へスイッチしたとき、高用量群（6mg/kg/5mg/kg→400mg）（静脈内投与量：負荷投与/維持投与：→経口投与量）及び中用量群（6mg/kg/4mg/kg→300mg）では肝機能検査値異常が認められたが、低用量群（6mg/kg/3mg/kg→200mg）では認められなかった。

*光視症：光が眼前にみえる状態。閉瞼時あるいは暗所でもみえる。

12) 社内資料：海外健康被験者における安全性 [L20050329032]

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。－抜粋－

ブイフェンド錠 50mg・錠 200mg・ドライシロップ 2800mg：

成人（体重 40kg 以上）は初日に 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 回食間投与。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。

成人（体重 40kg 未満）は初日に 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間投与。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）は注射剤による治療の後、1 回 9mg/kg を 1 日 2 回食間投与。1 回 350mg 1 日 2 回が上限。

小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）は注射剤による治療の後、1 回 200mg を 1 日 2 回食間投与。1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。

ブイフェンド 200mg 静注用：

成人は初日に 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3mg/kg 又は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）は初日に 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 8mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）は初日に 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

ドライシロップ 2800mg :

生物学的同等性試験（海外データ）

＜外国第 I 相試験、安全性解析対象集団＞（治験 No. A1501028）¹³⁾

外国で実施された健康成人被験者 45 例を対象とした試験において、ブイフェンドドライシロップ 2800mg 懸濁液 2 ロット及びポリコナゾール錠 200mg を空腹時に 3 期クロスオーバー法により反復経口投与した（各製剤を、1 日目は 400mg 1 日 2 回、以後 6 日間は 200mg 1 日 2 回反復経口投与、ただし最終日は 1 回）。

その結果、認められた有害事象の発現率及び種類はポリコナゾールの既知の安全性プロファイルと同様であり、有害事象の発現傾向はドライシロップ剤 2 ロット、錠剤の 3 群で同様であった。

本試験において治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、懸濁液ロット 1 群で 25/43 例 (58.1%)、懸濁液ロット 2 群で 25/44 例 (56.8%)、ポリコナゾール錠群では 30/45 例 (66.7%) であった。その主なものは、羞明、視覚異常及び頭痛であった（それぞれ羞明：8/43 例 (18.6%)、13/44 例 (29.5%)、15/45 例 (33.3%) 視覚異常：5/43 例 (11.6%)、5/44 例 (11.4%)、12/45 例 (26.7%) 頭痛：5/43 例 (11.6%)、4/44 例 (9.1%)、8/45 例 (17.8%)）。

13) 社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性 [L20140815039]

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当しない

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。－抜粋－

ブイフェンド錠 50mg・錠 200mg・ドライシロップ 2800mg :

成人（体重 40kg 以上）は初日に 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 回食間投与。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。

成人（体重 40kg 未満）は初日に 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間投与。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）は注射剤による治療の後、1 回 9mg/kg を 1 日 2 回食間投与。1 回 350mg 1 日 2 回が上限。

小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）は注射剤による治療の後、1 回 200mg を 1 日 2 回食間投与。1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。

ブイフェンド 200mg 静注用 :

成人は初日に 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3mg/kg 又は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）は初日に 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 8mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）は初日に 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

2) 比較試験

①外国第Ⅲ相試験（治験 No. 150-307/602）（海外データ）²⁾

免疫不全患者の急性侵襲性アスペルギルス症の治療におけるボリコナゾールとアムホテリシン B の有効性、安全性及び忍容性を比較検討した（非劣性試験）。

試験デザイン	非盲検、無作為化、多施設共同、比較試験 治験 No. 150-307：欧州、イスラエル、オーストラリアで実施 治験 No. 150-602：米国、カナダ、メキシコ、ブラジル、インドで実施
対象	免疫不全で急性侵襲性アスペルギルス症の患者 391 例 [ボリコナゾール群 197 例（有効性の主要解析：144 例）、アムホテリシン B 群 194 例（有効性の主要解析：133 例）]
主な登録基準	急性侵襲性アスペルギルス症と診断された 12 歳以上の男性又は妊娠中ではない女性で、次の免疫不全状態のうち少なくとも 1 項目に該当する患者 1. 同種又は自家骨髄移植 2. 血液悪性疾患 3. 再生不良性貧血及び骨髄異形成症候群 4. 臓器移植 5. 後天性免疫不全症候群（AIDS） 6. 副腎皮質ステロイド療法又はその他の免疫抑制療法後
主な除外基準	治験薬の投与開始前 2 週間以内に 96 時間以上の抗真菌薬の全身投与を受けた患者 等
試験方法	ボリコナゾールあるいはアムホテリシン B に無作為に割り付けした。 ボリコナゾール：注射（静脈内）にて負荷投与量 6mg/kg 1 日 2 回、維持投与量 4mg/kg 1 日 2 回とし、錠剤へスイッチする場合は 200mg 1 日 2 回とした。 アムホテリシン B：注射（静脈内）にて 1.0～1.5mg/kg/日とした。 両剤ともに効果不十分、副作用等の理由により他の薬剤に変更可能とし、12 週間投与した。
主要評価項目	84 日目の臨床効果 安全性及び臨床検査
副次評価項目	生存率 等
結果	<u>有効性</u> 投与開始から 84 日目の有効率はボリコナゾール群 52.8%（76/144 例）、アムホテリシン B 群 31.6%（42/133 例）（95%信頼区間：10.4-32.9）であり両群間に有意差が認められた。有効率の内訳は、完全奏功：ボリコナゾール群 20.8%（30/144 例）、アムホテリシン B 群 16.5%（22/133 例）、部分奏功：ボリコナゾール群 31.9%（46/144 例）、アムホテリシン B 群 15.0%（20/133 例）であった。 生存率はボリコナゾール群 70.8%（102/144 例）、アムホテリシン B 群 57.9%（77/133 例）（ $p=0.02$ 、log-rank 検定）であり、両群間に有意差が認められた。

結果 (続き)	<p><u>安全性</u></p> <p>因果関係が否定できない有害事象は、ポリコナゾール群で 343 件、アムホテリシン B 群で 421 件認められた (P=0.02)。</p> <p>一過性の視覚異常が、ポリコナゾール群で 44.8% (87/194 例)、アムホテリシン B 群で 4.3% (8/185 例) 認められた (P<0.001)。</p> <p>悪寒、発熱又は両方が、ポリコナゾール群で 3.1% (6/194 例)、アムホテリシン B 群で 24.9% (46/185 例) 認められた (P<0.001)。</p> <p>因果関係が否定できない重篤な有害事象は、ポリコナゾール群で 13.4% (26/194 例)、アムホテリシン B 群で 24.3% (45/185 例) であった (P=0.008)。そのうち、高頻度のものは、腎機能障害でポリコナゾール群 1.0% (2/194 例)、アムホテリシン B 群 10.3% (19/185 例)、ついで肝機能障害でポリコナゾール群 3.6% (7/194 例)、アムホテリシン B 群 2.2% (4/185 例) であった。</p>
---------	---

2) Herbrecht, R. et al. : N Engl J Med 347 (6) : 408, 2002 [L20020909325]

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。－抜粋－

ブイフェンド錠 50mg・錠 200mg・ドライシロップ 2800mg :

成人 (体重 40kg 以上) は初日に 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 回食間投与。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。

成人 (体重 40kg 未満) は初日に 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間投与。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) は注射剤による治療の後、1 回 9mg/kg を 1 日 2 回食間投与。1 回 350mg 1 日 2 回が上限。

小児 (12 歳以上で体重 50kg 以上) は注射剤による治療の後、1 回 200mg を 1 日 2 回食間投与。1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。

ブイフェンド 200mg 静注用 :

成人は初日に 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3mg/kg 又は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

小児 (2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満) は初日に 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 8mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

小児 (12 歳以上で体重 50kg 以上) は初日に 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

②外国第Ⅲ相試験（治験 No. A1501073）（海外データ）⁵⁾

同種造血幹細胞移植患者を対象として、侵襲性真菌感染症の発症の一次予防についてボリコナゾールとイトラコナゾールの有効性、安全性及び忍容性を比較検討した（非劣性試験）。

試験デザイン	非盲検、無作為化、多施設共同、比較試験 英国、カナダを含む計 12 ヶ国で実施
対象	12 歳以上の性別を問わない同種造血幹細胞移植を受けた患者 489 例 [ボリコナゾール群 234 例（有効性の主要解析：223 例、安全性の解析：233 例） イトラコナゾール群 255 例（有効性の主要解析：239 例、安全性の解析：253 例）]
主な登録基準	12 歳以上の性別を問わない同種造血幹細胞移植を受けた急性骨髄性白血病患者、急性リンパ性白血病患者、骨髄異形成症候群患者、リンパ腫治療に失敗した患者、慢性骨髄性白血病の転化した患者 等
主な除外基準	過去 6 ヶ月以内に深在性真菌症の可能性例又は確定例と診断された患者、接合菌感染症の既往歴のある患者、過去 7 日以内に全身性抗真菌薬を投与された患者、ボリコナゾール又は添加物にアレルギーのある患者、肝機能障害（ALT 又は ALP が正常値上限の 5 倍、ビリルビン 2.5mg/dL を超える）のある患者、急性心筋梗塞や不安定狭心症などの重度な併存疾患のある患者 等
試験方法	ボリコナゾールあるいはイトラコナゾールに無作為に割り付けした。 ボリコナゾール：1～2 日目は、注射（静脈内）にて負荷投与量 ^{*1)} 6mg/kg を 1 日 2 回投与した。3 日目以降は、経口（錠剤又はドライシロップ）にて維持投与量 200mg を 1 日 2 回投与した（体重が 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 ^{*2)} ：1～2 日目は、注射（静脈内）にて負荷投与量 200mg を 1 日 2 回投与した。3 日目以降は、経口（内用液又はカプセル）にて維持投与量 200mg を 1 日 2 回投与した。 両剤ともに、経口吸収に障害がある粘膜炎又は消化管移植片対宿主病の患者は 3 日目以降も注射（静脈内）投与した。 投与期間：両剤ともに、造血幹細胞移植開始日又は化学療法による移植前処置完了後 48 時間以上経過してから開始し、100～180 日間投与した。 *1) 本剤の承認された用法は、初日にのみ負荷投与する用法である ^{注)} 。 *2) イトラコナゾール：国内における承認された効能・効果及び用法・用量とは異なる。
主要評価項目	移植後 180 日における真菌感染予防の成功 ^{*3)}
副次評価項目	移植後 100 日における真菌感染予防の成功 ^{*3)} 、安全性（有害事象、臨床検査値等） *3) 予防成功とは複合評価項目（移植後 180 日ブレイクスルー侵襲性真菌感染症がなく生存していること、移植後 100 日目までに治験薬を 15 日以上投与中止・中断することなく使用していること）を満たすこととした。

結果	<p><u>有効性：主要評価</u></p> <p>移植後 180 日までの真菌感染予防の成功例（割合）は、ポリコナゾール群で 109/223 例（48.9%）、イトラコナゾール群で 80/239 例（33.5%）であった。無作為割り付け時の層で調整した予防成功率の群間差*4) は 16.3%（95%信頼区間：7.6%-25.0%；p=0.0002）であり、ポリコナゾール群の予防成功率はイトラコナゾール群に対し非劣性及び優越性を示した。</p> <p>*4) 予防成功被験者を無作為割り付け時の層で調整した予防成功率の群間差（主要解析）：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</p> <p><u>副次評価</u></p> <p>移植後 100 日までの真菌感染予防の成功例（割合）は、ポリコナゾール群で 121/223 例（54.3%）、イトラコナゾール群で 96/239 例（40.2%）であった。未調整の予防成功率の群間差は 14.1%（95%信頼区間：5.1%-23.1%）であり、ポリコナゾール群が優れていた。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>因果関係を否定できない有害事象は、ポリコナゾール群 123/233 例（52.8%）387 件、イトラコナゾール群 138/253 例（54.5%）412 件で認められた。主な有害事象（いずれかの群にて 5%以上の事象）は、嘔吐、悪心、下痢、肝毒性、肝機能検査異常、視力障害、頭痛であった。これらの事象の発現率をみると、ポリコナゾール群に比べてイトラコナゾール群で高かったのは、嘔吐 [ポリコナゾール群、イトラコナゾール群の順：9/233 例（3.9%）、40/253 例（15.8%)]、悪心 [18/233 例（7.7%）、38/253 例（15.0%)]、下痢 [10/233 例（4.3%）、28/253 例（11.1%)] であった。イトラコナゾール群に比べてポリコナゾール群で発現率が高かったのは、肝毒性 [ポリコナゾール群、イトラコナゾール群の順：17/233 例（7.3%）、6/253 例（2.4%)]、肝機能検査異常 [12/233 例（5.2%）、6/253 例（2.4%)]、視力障害 [14/233 例（6.0%）、0/253 例（0%)] であった。頭痛の発現率は、両群で同程度であった [ポリコナゾール群、イトラコナゾール群の順：11/233 例（4.7%）、13/253 例（5.1%)]。</p>
----	--

結果 (続き)	<p>因果関係を否定できない重篤な有害事象は、ポリコナゾール群 19/233 例 (8.2%)、イトラコナゾール群 13/253 例 (5.1%) に認められた。このうち肝胆道系障害の重篤な有害事象は、ポリコナゾール群で 9 例 (3.9%) 報告され、その内訳は、肝毒性 3 例、急性胆嚢炎、慢性肝炎/肝機能異常、肝機能異常、高ビリルビン血症、肝細胞融解性肝炎、中毒性肝炎が各 1 例であった。イトラコナゾール群では 2 例 (0.8%) であり、その内訳は肝細胞融解性肝炎及び肝毒性が各 1 例であった。</p> <p>移植後 365 日以内の死亡例はポリコナゾール群 57/233 例 (24.5%)、イトラコナゾール群 79/253 例 (31.2%) であった。イトラコナゾール群で 1 例、死因が不明であった他は、因果関係が認められた死亡例はなかった。</p>
------------	--

5) 社内資料：同種造血幹細胞移植 (HSCT) 患者における侵襲性真菌感染症 (IFI) の一次予防試験 (海外第Ⅲ相試験) [L20150615074]

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。－抜粋－

ブイフェンド錠 50mg・錠 200mg・ドライシロップ 2800mg：

成人 (体重 40kg 以上) は初日に 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 回食間投与。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。

成人 (体重 40kg 未満) は初日に 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間投与。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) は注射剤による治療の後、1 回 9mg/kg を 1 日 2 回食間投与。1 回 350mg 1 日 2 回が上限。

小児 (12 歳以上で体重 50kg 以上) は注射剤による治療の後、1 回 200mg を 1 日 2 回食間投与。1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。

ブイフェンド 200mg 静注用：

成人は初日に 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3mg/kg 又は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

小児 (2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満) は初日に 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 8mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

小児 (12 歳以上で体重 50kg 以上) は初日に 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

外国第Ⅲ相 2 次予防投与試験（治験 No. A1501038）（海外データ）⁶⁾

侵襲性真菌感染症の既往のある同種幹細胞移植患者を対象として、ポリコナゾールの二次予防効果を評価した。

試験デザイン	非盲検、多施設共同、非比較対照試験 英国、フランスを含む計 8 カ国で実施
対象	侵襲性真菌感染症の既往のある同種幹細胞移植患者 45 例 (有効性の主要解析：28 例)
主な登録基準	血液学的疾患に対する同種幹細胞移植を受け、過去 12 ヶ月間に臨床診断例又は確定例の侵襲性真菌感染症の発症が確認された 18 歳以上の男女 妊娠可能な女性については、血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査が陰性であることとし、有効な避妊方法を実施することとした。
主な除外基準	活動性の深在性真菌症の症候のある患者、接合菌感染症の既往のある患者、過去にポリコナゾールが奏効しなかった患者、化学療法施行前 36 時間から施行後 48 時間の間にポリコナゾールが投与された患者、急性心筋梗塞や不安定狭心症などの重度な併存疾患のある患者 等
試験方法 ^{注)}	1 日目（負荷投与）：静注内投与では、ポリコナゾール 6mg/kg を 1 日 2 回投与した。経口投与では、400mg を 1 日 2 回投与した。 2 日目以降（維持投与）：静注内投与では、ポリコナゾール 4mg/kg を 1 日 2 回投与した。経口投与では、200mg を 1 日 2 回投与した。 患者の状態に応じて、負荷投与後、経口投与と静脈内投与を切り替えることを可能とした。 投与期間：化学療法終了後 48 時間以上経過してから開始し、100～150 日間投与した。
主要評価項目	移植後 12 ヶ月までの確定例又は臨床診断例の侵襲性真菌感染症発症率
副次評価項目	移植後 6 ヶ月までの確定例又は臨床診断例の侵襲性真菌感染症発症率 移植後 6 ヶ月、12 ヶ月での侵襲性真菌感染症発症（確定例又は臨床診断例）がない患者の生存率、安全性（有害事象、臨床検査値等） 等
結果	<u>有効性：主要評価</u> 主要解析は完了例 28 例のみを対象に行った。結果、予防投与開始 12 ヶ月後までに侵襲性真菌感染症を発症した患者の割合は 10.7% (3/28 例)であった (95%信頼区間：2%-28%)。これら 3 例はいずれも予防投与開始から 6 ヶ月以内の発症であった。アスペルギルス属による確定例又は臨床診断例の侵襲性真菌感染症の既往歴があった 31 例では、治験期間中にアスペルギルス属による侵襲性真菌感染症は認められなかった。

<p>結果 (続き)</p>	<p>副次評価 移植後 6 ヶ月までの確定例又は臨床診断例の侵襲性真菌感染症発症した患者（完了例）の割合は 9.4%（3/32 例）であった。これら 3 例はいずれも予防投与開始から 6 ヶ月以内の発症であった。 確定例又は臨床診断例の侵襲性真菌感染症を発症せず生存している患者の割合は、6 ヶ月までで 76.3%（29/38 例）、12 ヶ月までで 65.8%（25/38 例）であった。</p> <p>安全性 因果関係を否定できない有害事象は、26/45 例（57.8%）59 件で認められた。主な有害事象（5%以上の事象）は、肝毒性 4/45 例(8.9%)、頭痛及び幻覚が各 3/45 例(6.7%)であった。 因果関係を否定できない重篤な有害事象は、9/45 例（20.0%）15 件に認められた。その内訳は、胆汁うっ滞、下痢、紅斑、幻覚、頭痛、中毒性肝炎、肝腫大、肝毒性、高血圧、肝機能検査異常、意識消失、喀痰培養陽性、静脈閉塞性疾患及び嘔吐であった。 試験全体での死亡例は 13/45 例（28.9%）認められたが、因果関係が認められた死亡例はなかった。</p>
--------------------	--

6) 社内資料：同種幹細胞移植（SCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の二次予防試験
（海外第Ⅲ相試験） [L20150615075]

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通りである。－抜粋－

ブイフェンド錠 50mg・錠 200mg・ドライシロップ 2800mg：

成人（体重 40kg 以上）は初日に 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 回食間投与。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。

成人（体重 40kg 未満）は初日に 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間投与。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）は注射剤による治療の後、1 回 9mg/kg を 1 日 2 回食間投与。1 回 350mg 1 日 2 回が上限。

小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）は注射剤による治療の後、1 回 200mg を 1 日 2 回食間投与。1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。

ブイフェンド 200mg 静注用：

成人は初日に 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3mg/kg 又は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）は初日に 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 8mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）は初日に 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

2005年4月に承認を得たブイフェンド錠 50mg、錠 200mg 及び 200mg 静注用について、使用成績調査及び特定使用成績調査を実施した*。

使用成績調査（調査期間：2005年12月1日～2009年11月30日）

安全性解析対象 945 例中副作用は 219 例 297 件に認められ、副作用発現症例率は 23.2% (219/945 例) であった [承認時までの副作用発現症例率 80.0% (80/100 例)]。主な種類別副作用は肝機能異常 (61 件、6.5%)、肝障害 (29 件、3.1%)、羞明及びγ-GTP (GGT) 増加 (各 15 件、1.6%)、幻覚及び血中アルカリホスファターゼ増加 (各 11 件、1.2%)、視力障害 (9 件、1.0%)、発疹及び AST 増加 (各 7 件、0.7%)、霧視及び ALT 増加 (各 6 件、0.6%) であった。

重篤な副作用は 24 例 29 件に認められ、2 件以上報告された重篤な副作用は、肝機能異常 (4 件、0.4%)、肝障害 (3 件、0.3%)、血小板減少症及び腎不全 (各 2 件、0.2%) であった。未知の副作用は 16 例 17 件に認められ、2 件以上報告された未知の副作用は譫妄及び腹部不快感 (各 2 件、0.2%) であった。

15 歳未満の小児の症例は、安全性解析対象症例として 6 例収集した。副作用は 6 例中 1 例 1 件に認められた。その内容は、高ビリルビン血症で、重篤な副作用ではなかった。

12 週間を超えて投与された成人症例は、安全性解析対象症例として 192 例を収集した。12 週間を超えて投与された症例に発現した副作用は 192 例中 49 例 73 件に認められ、副作用発現症例率は 25.5% (49/192 例) であった。12 週間以内の症例における副作用発現率は 22.6% (170/753 例) であった。12 週を超えて投与された症例に発現した副作用のうち、投与 12 週間を超えた時期に発現した副作用は 4 例 4 件認められた。

〈参考：予防投与の有効性及び安全性〉

使用成績調査において予防のために投与された症例は、945 例中 52 例であった。有効性の判定として真菌学的検査は 52 例すべてで実施されてはいるが、深在性真菌症の発症はいずれの患者においても確認されなかった。また、真菌学的検査が実施された 12 例中 11 例では真菌が検出不能・陰性であった。残る 1 例は視覚障害のため 3 日目で中止され、投与 2 日目に *Candida albicans* が検出された。安全性解析対象症例 52 例中に発現した副作用は、幻覚、羞明、AST 増加、ALT 増加が各 1 件であった。

特定使用成績調査（調査期間：2005年7月1日～2011年3月31日）

＜スケドスポリウム症に関する調査＞

安全性解析対象 11 例中、副作用は 6 例 17 件に認められ、副作用発現症例率は 54.6% (6/11 例) であった。2 件以上報告された副作用は、肝機能異常及び肝障害（各 2 件、18.2%）であった。

重篤な副作用は 2 例 9 件に認められ、内訳は、真菌血症、幻覚、幻視、失見当識、意識レベルの低下、脳梗塞、浮動性めまい、視力障害及び肝機能異常（各 1 件、9.1%）であった。未知の副作用は、1 例 6 件に認められ、内訳は、真菌血症、幻覚、幻視、失見当識、脳梗塞及び浮動性めまいであった。

15 歳未満の小児の症例は収集されなかった。

*ブイフェンド錠 50mg、錠 200mg 及び 200mg 静注用再審査報告書

http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2015/P20151224002/671450000_21700AMY00171_A100_1.pdf

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

ブイフェンド錠 50mg、錠 200mg、200mg 静注用

以下の承認条件に基づき、使用成績調査及び特定使用成績調査（スケドスポリウム症に関する調査）で血漿中本剤濃度が測定されている症例に関して、血漿中本剤濃度と本剤の安全性及び有効性の関係について検討した*。

[承認条件]

安全性・有効性の観点から、本剤の血中濃度に関する情報を集積し、至適血中濃度について検討を行うこと。その上で、必要があれば、用法・用量について見直しをすること。2015年12月24日に再審査結果が通知され、「現行の用法・用量において本剤の平均トラフ濃度と安全性及び有効性との間に一定の傾向は認められず、至適血中濃度を特定することは困難であることが判明したことから、引き続き至適濃度に関する情報収集を行う必要性は低いと考え、承認条件は満たされたものと判断する」との見解に基づき、付された承認条件は解除された。

試験結果

使用成績調査 177 例及び特定使用成績調査（スケドスポリウム症に関する調査）5 例において血漿中の本剤濃度測定を行い、採血時間が特定できた 162 例について、国内第Ⅲ相試験の被験者における母集団パラメータを用いて、個々の症例における本剤の血漿中トラフ濃度を推定し、安全性及び有効性との関連について検討した。

安全性解析対象症例 156 例において、推定トラフ濃度の平均（平均トラフ濃度）別の有害事象、副作用、肝障害関連有害事象及び肝障害関連副作用の発現割合は、他の濃度の症例と比較して、 $3.0\mu\text{g/mL}$ 以上 $3.5\mu\text{g/mL}$ 未満の症例で高かったが、平均トラフ濃度と安全性との関連に一定の傾向は認められなかった。

有効性解析対象症例 95 例（有効 77 例、無効 18 例）において、平均トラフ濃度別の有効率は、 $1\mu\text{g/mL}$ 未満 76.9%（10/13 例）、 $1\mu\text{g/mL}$ 以上 $2.0\mu\text{g/mL}$ 未満 92.9%（13/14 例）、 $2.0\mu\text{g/mL}$ 以上 $3.0\mu\text{g/mL}$ 未満 87.5%（14/16 例）、 $3.0\mu\text{g/mL}$ 以上 $4\mu\text{g/mL}$ 未満 89.5%（17/19 例）、 $4.0\mu\text{g/mL}$ 以上 $5.0\mu\text{g/mL}$ 未満 72.7%（8/11 例）、 $5.0\mu\text{g/mL}$ 以上 $6.0\mu\text{g/mL}$ 未満 60.0%（6/10 例）、 $6.0\mu\text{g/mL}$ 以上 75.0%（9/12 例）であり、平均トラフ濃度と有効性との関連に一定の傾向は認められなかった。

* ブイフェンド錠 50mg、錠 200mg 及び 200mg 静注用再審査報告書

http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2015/P20151224002/671450000_21700AMY00171_A100_1.pdf

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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の生合成に必須な酵素である真菌チトクロム P450 (CYP) 依存 14- α -ステロールデメチラーゼを阻害することにより抗真菌作用を示す。また、本剤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¹⁴⁾、¹⁵⁾。

また、カンジダ属、アスペルギルス属、フサリウム属及びスキドスポリウム属を含む酵母や糸状菌に対する *in vitro* 活性を有する。アスペルギルス属に対しては殺菌的、カンジダ属に対しては静菌的な作用を有する¹⁶⁾。

特定使用成績調査での適応真菌の感受性調査より得られた国内における臨床分離株と初回申請時（2005 年）の臨床分離株に対する抗真菌活性を比較したところ、いずれの菌種についても経年的推移は認められなかった。さらにカンジダ属及びアスペルギルス属の主要真菌のポリコナゾールに対する耐性頻度は増加していないことが報告されている¹⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗真菌活性 (*in vitro*)

〈参考〉海外におけるデータ¹⁵⁾

ポリコナゾールは、主要な病原真菌 (*Aspergillus* spp.、*Candida* spp.、*Cryptococcus* spp.)、及びまれな病原真菌 (*Fusarium* spp.、*Scedosporium apiospermum*) に対して幅広い抗真菌活性を示した。

各種真菌に対する *in vitro* 抗真菌活性 (幾何平均 MIC ($\mu\text{g/mL}$))

菌種	ポリコナゾール	イトラコナゾール	フルコナゾール	アムホテリシン B
<i>Aspergillus flavus</i>	0.41 [17]	0.15 [17]	303 [17]*	1.91 [17]
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0.33 [37]	0.41 [36]	485 [37]*	0.57 [34]
<i>Aspergillus nidulans</i>	0.19 [3]	0.19 [3]	250 [3]*	1.56 [3]
<i>Aspergillus niger</i>	0.39 [14]	0.39 [14]	410 [14]*	0.67 [14]
<i>Aspergillus terreus</i>	0.5 [11]	0.11 [11]	302 [11]*	1.56 [11]
<i>Candida albicans</i>	0.05 [309]	0.036 [265]	3.55 [309]	0.09 [308]
<i>Candida famata</i>	0.036 [5]	0.025 [5]	6.82 [5]	0.052 [5]
<i>Candida glabrata</i>	0.38 [101]	1.0 [88]	16.64 [101]	0.11 [101]
<i>Candida guilliermondii</i>	0.055 [6]	0.007 [6]	3.9 [6]	0.03 [6]
<i>Candida kefyr</i>	0.001 [8]	0.012 [8]	0.2 [8]	0.063 [8]
<i>Candida krusei</i>	0.29 [71]	0.05 [68]	39.8 [71]	0.15 [71]
<i>Candida parapsilosis</i>	0.01 [28]	0.008 [28]	1.02 [28]	0.06 [28]
<i>Candida tropicalis</i>	0.04 [41]	0.0174 [36]	1.46 [41]	0.039 [41]
<i>Cryptococcus albidus</i>	0.39 [3]	0.15 [3]	45.4 [3]	0.012 [3]
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0.23 [182]	0.12 [158]	17.56 [182]	0.07 [182]
<i>Fusarium oxysporum</i>	1.1 [2]	200 [2]*	200 [2]*	1.1 [2]*
<i>Fusarium solani</i>	3.12 [7]	149 [7]*	200 [7]*	2.37 [7]*
<i>Scedosporium apiospermum</i>	0.39 [4]	1.56 [4]*	25 [4]*	71 [4]*
<i>Scedosporium prolificans</i>	7.4 [19]	14.9 [19]*		8.6 [19]*
<i>Trichosporon beigelii</i>	0.14 [11]*	0.1 [11]*	7.06 [11]*	0.66 [11]*
<i>Trichosporon capitatum</i>	0.19 [8]*	0.19 [8]*	10.5 [8]*	0.13 [8]*
<i>Trichosporon cutaneum</i>	0.2 [2]*	0.07 [2]*	3.13 [2]*	0.1 [2]*
<i>Trichosporon penicillatum</i>	0.62 [6]*	0.49 [6]*	71 [6]*	0.19 [6]*
<i>Mucor genevensis</i>	100 [1]*	50 [1]*	200 [1]*	0.024 [1]*
<i>Mucor javanicus</i>	50 [1]*	12.5 [1]*	200 [1]*	0.024 [1]*
<i>Mucor rouxii</i>	6.3 [1]*	0.78 [1]*	100 [1]*	0.024 [1]*

[] : 株数

測定: アスペルギルス属 液体希釈法 (High Resolution 培地)、*Scedosporium prolificans* 液体希釈法 (RPMI 培地)、その他 寒天平板希釈法 (High Resolution 培地)

* 適応外菌種

2) 国内臨床分離株に対する抗真菌活性 (*in vitro*)¹⁸⁾

国内臨床分離株に対する抗真菌活性 (MIC₅₀/MIC₉₀ (μg/mL)^{c)})

菌種 (株数)	ポリコナゾール	イトラコナゾール	フルコナゾール	アムホテリシン B
<i>Aspergillus fumigatus</i> (10)	0.25/0.5	0.25/0.5	>64/>64*	1/2
Other <i>Aspergillus</i> spp. ^{a)} (8)	0.25~1	0.125~0.5	64~>64*	1~2
<i>Candida albicans</i> (54)	0.016/0.063	0.031/0.125	0.25/0.5	0.25/0.5
<i>Candida glabrata</i> (25)	0.25/0.5	0.5/1	4/32	0.5/0.5
<i>Candida guilliermondii</i> (2)	0.125	0.25~0.5	2	0.25~1
<i>Candida krusei</i> (5)	0.25~1	0.5	16~64	0.5~1
<i>Candida parapsilosis</i> (13)	0.063/0.125	0.25/0.25	2/4	1/1
<i>Candida tropicalis</i> (12)	0.031/0.063	0.125/0.25	0.5/1	0.25/0.5
<i>Cryptococcus neoformans</i> (16)	0.125/0.25	0.25/0.5	8/16	0.5/0.5
<i>Fusarium</i> spp. ^{b)} (3)	2~>8	>8*	64~>64*	2*
<i>Scedosporium apiospermum</i> (4)	0.125~0.25	0.5*	8~16*	1~2*
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i> (1)	0.5*	0.125*	>64*	2*
<i>Trichosporon cutaneum</i> (5)	0.063~1*	0.5~1*	2~>64*	0.5~>16*

測定：液体希釈法 (RPMI 培地)

a) *Aspergillus flavus* 5 株、*Aspergillus niger* 1 株、*Aspergillus terreus* 2 株を含む。

b) *Fusarium oxysporum* 2 株、*Fusarium solani* 1 株を含む。

c) 株数が 10 株未満の菌種については、MIC 範囲を示した。

* 適応外菌種

3) 殺真菌作用 (*in vitro*)

〈参考〉海外におけるデータ¹⁵⁾

ポリコナゾールの *Aspergillus* spp. に対する MFC (90% 殺真菌) は 0.19~0.78 μg/mL に分布し、MIC の約 2 倍の濃度で殺真菌作用を示した。

殺真菌作用 (MFC (μg/mL))

菌種 (株数)	ポリコナゾール	イトラコナゾール	アムホテリシン B
<i>Aspergillus fumigatus</i> (10)	0.39~0.78		
<i>Aspergillus flavus</i> (1)	0.39		
<i>Aspergillus niger</i> (1)	0.19		
<i>Fusarium solani</i> (6)	3.1~100	>100*	6.3~50*
<i>Fusarium oxysporum</i> (2)	3.1~12.5	>100*	12.5~25*
<i>Fusarium</i> spp. (6)	3.1~50	>100*	3.1~25*
<i>Pseudallescheria boydii</i> (4)	<0.19~3.1*	>100*	>100*
<i>Scedosporium apiospermum</i> (3)	0.78~3.1	0.78~>100*	>25~>100*

測定：液体希釈法 (High Resolution 培地)

* 適応外菌種

4) 抗真菌活性 (*in vivo*)

ポリコナゾールの *in vivo* 抗真菌活性を、免疫正常及び免疫抑制モルモットを用いた全身及び肺 *Aspergillus* 感染、全身 *Candida* 感染 (*C. albicans*、フルコナゾール耐性 *C. albicans*、*C. krusei* 及び *C. glabrata*)、肺及び頭蓋内 *Cryptococcus* 感染ならびに全身 *Scedosporium* 感染モデルを用いて検討した。感染動物には本剤の自己代謝誘導の程度がマウス及びラットと比較して弱いモルモットを使用した。その結果、ポリコナゾールは各種感染モデルに対して良好な感染防御効果を示した。

① *Aspergillus* 感染モデル^{19) ~21)}

モデル	菌株	ポリコナゾール投与量	結果
免疫正常	全身感染 <i>A. fumigatus</i> H06.12	1~10mg/kg 1日2回5日間経口投与	生存数の増加、腎臓治癒率の上昇、用量依存的な腎臓内生菌数の減少が認められた。
		<i>A. fumigatus</i> H06.63 (イトラコナゾール耐性菌) 1日2回5日間経口投与	用量依存的な各臓器の治癒率の上昇、生菌数の減少が認められた。
免疫抑制	全身感染 <i>A. fumigatus</i> H06.12	1~10mg/kg 1日2回4日間経口投与	生存数の増加、肝臓治癒率の上昇、用量依存的な肝臓内生菌数の減少が認められた。
		<i>A. fumigatus</i> H06.63 (イトラコナゾール耐性菌) 1日2回4日間経口投与	肝臓治癒率の上昇、肝臓内生菌数の減少が認められた。
	肺感染 <i>A. fumigatus</i> H06.12	1~8mg/kg 1日2回6~7日間経口投与	用量依存的な肺内生菌数の減少、肺治癒率の増加が認められた。

生菌数：colony forming unit (CFU：コロニー形成単位)として測定した。

治癒：臓器内生菌数が検出限界以下になった場合を治癒とみなした。

② *Candida* 感染モデル^{22) ~24)}

モデル	菌株	ポリコナゾール投与量	結果
免疫正常	<i>C. albicans</i> Y01.02	0.1~5mg/kg 1日2回5日間経口投与	用量依存的な腎臓内生菌数の減少が認められた。
	<i>C. krusei</i> Y03.16	1~20mg/kg 1日2回7日間経口投与	用量依存的な腎臓内生菌数の減少が認められた。
免疫抑制	<i>C. albicans</i> Y01.02	0.1~5mg/kg 1日2回5日間経口投与	用量依存的な生存数の増加、腎臓内生菌数の減少が認められた。
	<i>C. albicans</i> Y01.358 (フルコナゾール耐性菌)	1~20mg/kg 1日2回4日間経口投与	用量依存的な腎臓内生菌数の減少が認められた。
	<i>C. glabrata</i> Y33.91	1~20mg/kg 1日2回7日間経口投与	用量依存的な腎臓内生菌数の減少が認められた。

生菌数：colony forming unit (CFU：コロニー形成単位)として測定した。
 治癒：臓器内生菌数が検出限界以下になった場合を治癒とみなした。

③ *Cryptococcus* 感染モデル^{25)、26)}

モデル	菌株	ポリコナゾール投与量	結果
免疫正常	<i>C. neoformans</i> Y16.03	2.5~20mg/kg 1日2回21日間経口投与	肺内生菌数の減少が認められた。
	<i>C. neoformans</i> Y16.03	1~10mg/kg 1日2回9日間経口投与	用量依存的な脳内生菌数の減少が認められた。

生菌数：colony forming unit (CFU：コロニー形成単位)として測定した。
 治癒：臓器内生菌数が検出限界以下になった場合を治癒とみなした。

④ *Scedosporium* 感染モデル^{27)、28)}

モデル	菌株	ポリコナゾール投与量	結果
免疫正常	<i>S. apiospermum</i> H76.03	2.5~10mg/kg 1日2回10日間経口投与	脳、肺、肝臓、腎臓及び脾臓内生菌数の減少、生存数の増加が認められた。
免疫抑制	<i>S. apiospermum</i> H76.03	1~10mg/kg 1日2回5日間経口投与	用量依存的な脳、肺、肝臓、腎臓及び脾臓内生菌数の減少が認められた。

生菌数：colony forming unit (CFU：コロニー形成単位)として測定した。
 治癒：臓器内生菌数が検出限界以下になった場合を治癒とみなした。

5) 耐性獲得試験 (*in vitro*)²⁹⁾

試験管内耐性獲得試験において *Candida albicans* (ATCC90028) を用いて 21 回の継代培養を行ったが、ポリコナゾールの MIC 値の上昇は認められなかった。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

〈参考〉

200mg 静注用：

成人のポリコナゾール投与量は初日（負荷投与量）6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降（維持投与量）3mg/kg 又は 4mg/kg を 1 日 2 回である。小児における本剤の薬物動態は成人と異なり、小児では増量が必要で、初日 9mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降 8mg/kg を 1 日 2 回の用量を継続する必要がある。

(2) 最高血中濃度到達時間

成人^{7)~9)}

経口投与：1.2~2 時間（日本人健康成人男性 24 例、100mg~400mg、空腹時単回投与）

（負荷投与を伴う反復経口投与時における T_{max} は、1.4~1.6 時間であった。）

点滴静脈内投与：投与終了時

小児³⁰⁾

経口投与：1~4 時間（ T_{max} の中央値は、1.04 時間）（日本人小児患者 18 例、静脈内投与から経口投与に切り替え、負荷投与を伴う反復投与）

点滴静脈内投与：1~4 時間（ T_{max} の中央値は、2.96 時間）（日本人小児患者 20 例、負荷投与を伴う反復投与）

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

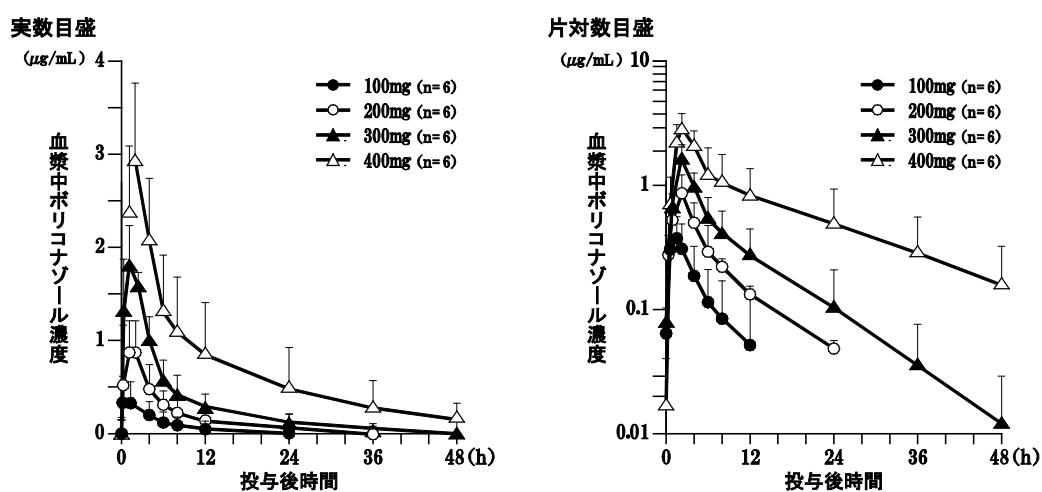
1) 単回投与

経口投与（錠剤）：成人

<国内第I相試験>⁷⁾

日本人健康成人男性 24 例を対象として、ポリコナゾール（錠剤）100、200、300 及び 400mg（各用量 6 例）を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した。その結果、消失半減期 ($t_{1/2}$) の平均値はそれぞれ 4.8、6.1、6.8 及び 11.9 時間であり、用量に依存して延長した。 C_{max} はそれぞれ 0.4、0.9、1.8 及び 2.9 $\mu\text{g/mL}$ であり、また、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1.8、5.1、11.6 及び 31.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、 AUC 及び C_{max} は用量に対して非線形の増加を示した。

空腹時単回経口投与時の血漿中ポリコナゾール濃度推移



空腹時単回経口投与時のポリコナゾールの薬物動態パラメータ

		ポリコナゾールの投与量			
		100mg (n=6)	200mg (n=6)	300mg (n=6)	400mg (n=6)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	幾何平均値	0.4	0.9	1.8	2.9
	%CV	54	41	8	26
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何平均値	1.8	5.1	11.6	31.0
	%CV	101	70	41	62
T_{max} (h)	算術平均値	1.2	1.6	1.3	2.0
	%CV	33	44	23	0
$t_{1/2}$ (h)	算術平均値	4.8	6.1	6.8	11.9
	%CV	42	41	31	51

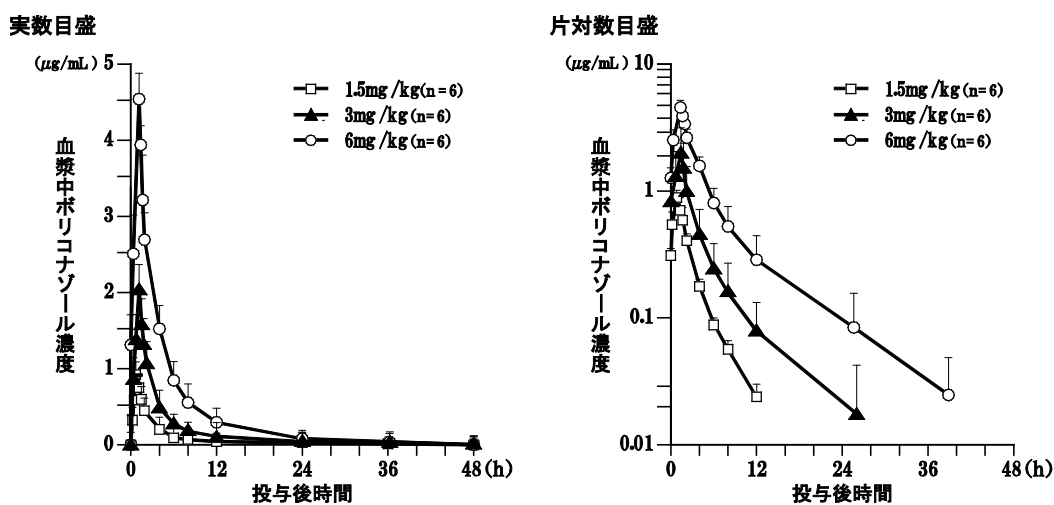
注) 本剤の承認されている用法・用量は P. 18~19 を参照のこと。

点滴静脈内投与（注射剤）：成人

<国内第 I 相試験>⁸⁾

日本人健康成人男性 18 例を対象として、ポリコナゾール（注射剤）を 1.5、3 及び 6mg/kg（各用量 6 例）を 1 時間かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態を検討した。その結果、点滴終了時の血漿中濃度の平均値はそれぞれ 0.9、2.1 及び 4.5 $\mu\text{g/mL}$ 、消失半減期 ($t_{1/2}$) の平均値はそれぞれ 3.2、4.4 及び 6.4 時間であった。AUC_{0-∞} の平均値は 2.4、6.4 及び 18.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、用量に対して非線形の増加を示した。

単回点滴静脈内投与時の血漿中ポリコナゾール濃度推移



単回点滴静脈内投与時のポリコナゾールの薬物動態パラメータ

		ポリコナゾールの投与量		
		1.5mg/kg (n=6)	3mg/kg (n=6)	6mg/kg (n=6)
C _{inf} ^{a)} ($\mu\text{g/mL}$)	幾何平均値	0.9	2.1	4.5
	%CV	10	12	8
AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何平均値	2.4	6.4	18.1
	%CV	9	35	27
T _{max} (h)	算術平均値	1.0	1.0	1.0
	%CV	0	0	0
t _{1/2} (h)	算術平均値	3.2	4.4	6.4
	%CV	15	27	10
Vd _{ss} ^{b)} (L/kg)	算術平均値	1.8	1.7	1.8
	%CV	14	16	11
CL ^{c)} (mL/min/kg)	算術平均値	10.5	8.1	5.6
	%CV	9	30	23

a) 点滴静注終了時の血漿中ポリコナゾール濃度

b) 定常状態における分布容積

c) 全身血漿クリアランス：本剤の薬物動態は非線形性を示すため、クリアランスは血漿中濃度とともに変化する。表中のクリアランス値は、次の計算式より算出した。

$$\text{ポリコナゾールの投与量} \div \text{AUC}_{0-\infty}$$

注) 本剤の承認されている用法・用量は P. 18~19 を参照のこと。

2) 反復投与

経口投与（錠剤）：成人

＜国内第 I 相試験＞⁹⁾

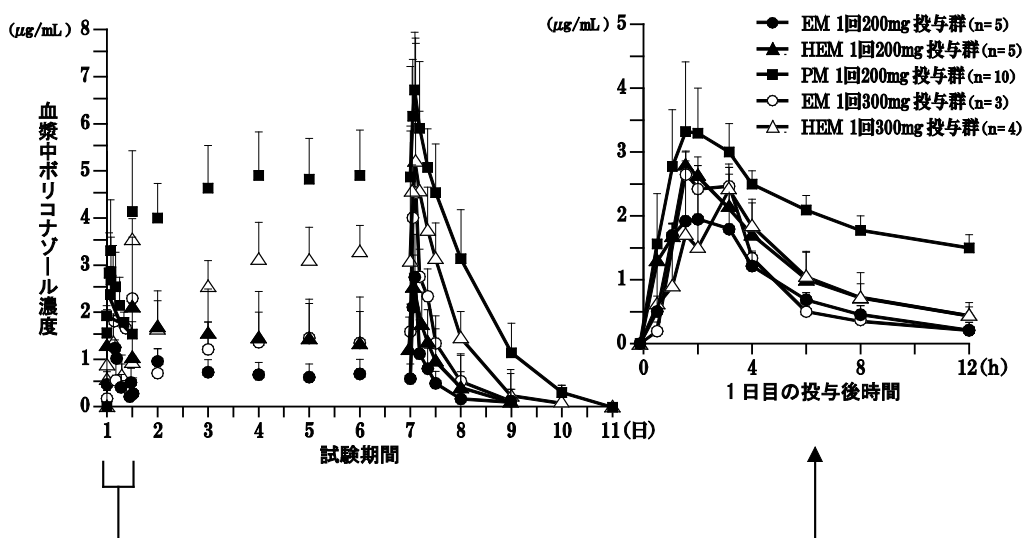
日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 27 例）を対象として、CYP2C19 の遺伝子型から 3 群に分けて、ポリコナゾール（錠剤）200mg 又は 300mg の単回投与を行った。3 日間休薬後、反復投与初日として 1 回 400mg 1 日 2 回の負荷投与（1 日用量 800mg）を行った後、1 回 200mg（200mg 投与群）及び 300mg（300mg 投与群）1 日 2 回 6 日間（7 日目は 1 日 1 回）反復投与したときの薬物動態を検討した。

その結果、200mg 投与群においてポリコナゾールの血漿中濃度は、CYP2C19 の EM 及び HEM では反復投与 2 日目に、PM では 3 日目にほぼ定常状態に達した。

300mg 投与群においては、EM 及び HEM ではそれぞれ 3 日目及び 4 日目に定常状態に達した。200mg 投与群において、PM における反復投与 7 日目の C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は、それぞれ EM の 3.2 及び 5.4 倍、HEM の 2.0 及び 3.3 倍であった。

200mg 投与群に対する、300mg 投与群の反復投与 7 日目における C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値の比は、EM 及び HEM でそれぞれ約 2.0 及び 2.5 であり、反復投与時の薬物動態は、投与量に対して非線形性が認められた。

負荷投与を伴う反復経口投与時（7 日間）の CYP2C19 遺伝子型別血漿中ポリコナゾール濃度推移



投与量

初日に 1 回 400mg を 1 日 2 回負荷投与し、その後 200mg 又は 300mg を 1 日 2 回、6 日間、7 日目は 1 日 1 回反復投与した。

※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。

負荷投与を伴う反復経口投与時（7日間）の CYP2C19 遺伝子型別
ポリコナゾールの薬物動態パラメータ

		200mg 投与群			300mg 投与群	
		EM (n=5)	HEM (n=5)	PM (n=10)	EM (n=3)	HEM (n=4)
$C_{max}^{a)}$ ($\mu\text{g/mL}$)	幾何平均値	2.2	3.4	6.9	4.6	6.3
	%CV	30	24	14	40	20
$AUC_{\tau}^{a)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何平均値	12.0	20.0	65.0	30.4	51.7
	%CV	45	37	17	47	23
T_{max} (h)	算術平均値	1.4	1.6	1.6	1.5	1.5
	%CV	39	68	47	33	0
$t_{1/2}$ (h)	算術平均値	6.1	6.1	9.0	6.0	7.2
	%CV	15	14	12	10	10

a) 定常状態における C_{max} 及び AUC_{τ} を示す。

投与量

初日に1回400mgを1日2回負荷投与し、その後200mg又は300mgを1日2回、6日間、7日目は1日1回反復投与した。

注) 本剤の承認されている用法・用量はP. 18~19を参照のこと。

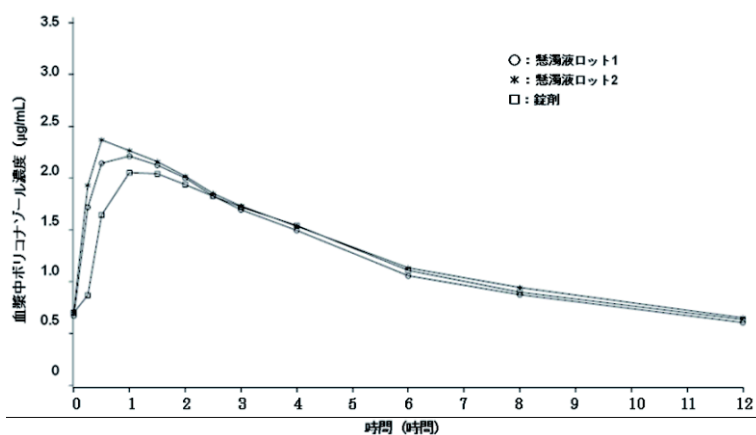
経口投与（ドライシロップ）：成人

<生物学的同等性試験>¹³⁾ 海外におけるデータ

ポリコナゾール錠とドライシロップの生物学的同等性について検討することを目的として、外国人健康成人男性（薬物動態評価例数：ポリコナゾール錠に44例、ドライシロップの懸濁液ロット1に43例、ドライシロップの懸濁液ロット2に44例）を対象に、非盲検、無作為化、3期クロスオーバー試験を実施した。ポリコナゾール200mgを7日間反復経口投与した（1日目は400mgを1日2回、以後6日間は200mgを1日2回、ただし最終日は1回）。

AUC_{τ} と C_{max} について、懸濁液ロット1とポリコナゾール錠の幾何平均値の比の90%信頼区間、懸濁液ロット2とポリコナゾール錠の幾何平均値の比の90%信頼区間が共に同等性の範囲内（80%~125%）にあったことから、200mg錠とドライシロップは生物学的に同等であった。

負荷投与を伴う反復経口投与時（7日間）における錠剤ならびにドライシロップの
血漿中ポリコナゾール濃度推移（N=42）



負荷投与を伴う反復経口投与時（7日間）におけるドライシロップならびに錠剤のポリコナゾール薬物動態パラメータ（N=42）

		懸濁液 ロット1	錠剤	平均値の比又は差 ^{a)} (90%信頼区間)
$C_{max}^{b)}$ ($\mu\text{g/mL}$)	幾何平均値	2.25	2.17	104% (98%~111%)
$AUC_{12}^{b)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何平均値	11.7	11.5	102% (99%~106%)
T_{max} (h)	算術平均値	0.95	1.39	-0.44h (-0.66h~-0.23h)
		懸濁液 ロット2	錠剤	平均値の比又は差 ^{a)} (90%信頼区間)
$C_{max}^{b)}$ ($\mu\text{g/mL}$)	幾何平均値	2.49	2.17	115% (108%~122%)
$AUC_{12}^{b)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何平均値	12.1	11.5	105% (102%~109%)
T_{max} (h)	算術平均値	0.82	1.39	-0.57h (-0.78h~-0.36h)

a) C_{max} 及び AUC_{12} に関しては、調整済み幾何平均値の比、 T_{max} に関しては調整済み算術平均値の差

b) 定常状態における C_{max} 及び AUC_{τ} を示す。

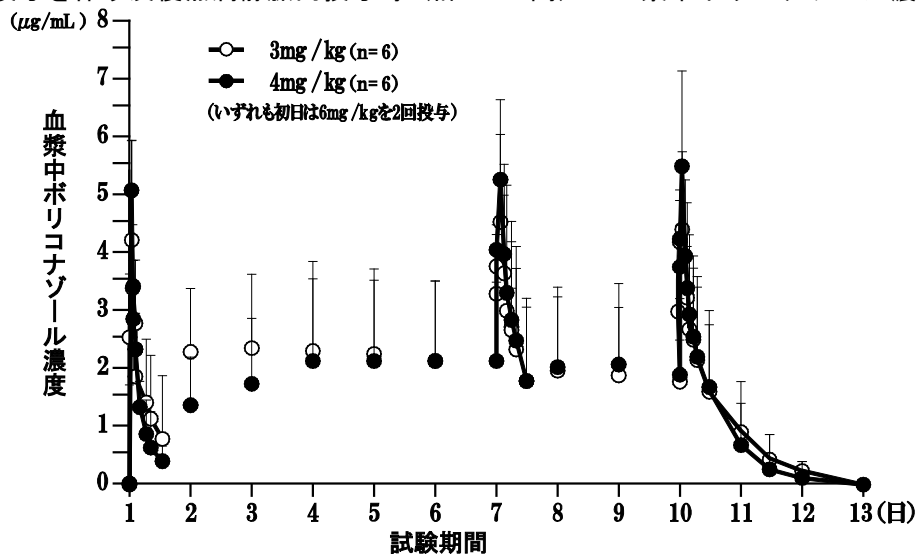
注) 本剤の承認されている用法・用量は P. 18~19 を参照のこと。

静脈内点滴投与（注射剤）：成人

<国内第 I 相試験>¹⁰⁾

日本人健康成人男性（12 例）を対象として、初日にポリコナゾール（注射剤）1 回 6mg/kg 1 日 2 回の負荷投与を行った後、1 回 3mg/kg（3mg/kg 投与群）又は 4mg/kg（4mg/kg 投与群）1 日 2 回 9 日間反復点滴静脈内投与したときの薬物動態を検討した。その結果、血漿中濃度は負荷投与により反復投与の開始後速やかに定常状態に到達し、反復投与 10 日目の平均トラフ濃度は、3 及び 4mg/kg 投与群でそれぞれ 1.7 及び 1.9 $\mu\text{g/mL}$ であった。

負荷投与を伴う反復点滴静脈内投与時（計 10 日間）の血漿中ポリコナゾール濃度推移



静脈内点滴投与（注射剤）：小児

<国内第Ⅱ相試験>³⁰⁾

小児患者における反復投与時の血漿中濃度

日本人小児患者（3～14歳、20例）に、反復投与初日に負荷用量としてポリコナゾール 9mg/kg を1日2回静脈内点滴投与した後、8mg/kg を1日2回6日間静脈内点滴投与したとき、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 7.32 (2.32～19.6) $\mu\text{g/mL}$ 及び 51.1 (14.2～177) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

負荷投与を伴う反復静脈内投与時（7日間）の CYP2C19 遺伝子型別 ポリコナゾールの薬物動態パラメータ

		EM (n=8)	HEM (n=10)	PM (n=2)	全例 (n=20)
$C_{max}^a)$ ($\mu\text{g/mL}$)	幾何平均値 (範囲)	5.32 (2.32～8.31)	8.12 (4.62～12.5)	15.7 (12.6、19.6)	7.32 (2.32～19.6)
$AUC_{\tau}^a)$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何平均値 (範囲)	36.0 (14.2～70.0)	56.4 (23.0～103)	127.5 (91.8、177)	51.1 (14.2～177)

a) 定常状態における C_{max} 及び AUC_{τ} を示す。

投与量

初日に 9mg/kg を1日2回負荷投与し、その後 8mg/kg を1日2回、6日間反復投与した。

12歳以上15歳未満で体重 50kg 以上の小児 2例には、成人と同様に 6mg/kg を1日2回負荷投与した後、4mg/kg を1日2回6日間静脈内点滴投与した。

※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。

注）本剤の承認されている用法・用量は P. 18～19 を参照のこと。

静脈内投与後経口投与へ切り替え（注射剤から錠剤へ切り替え）：成人

<海外第Ⅰ相試験>

海外におけるデータ³¹⁾

外国人健康成人男性（21例）を対象として、初日にポリコナゾール 1回 6mg/kg 1日2回を静脈内投与後、1回 3、4 及び 5mg/kg 1日2回投与の3つの維持用量のうち1つを6日間静脈内投与し、その後、それぞれの静脈内投与と同等用量である 1回 200、300 又は 400mg の1日2回投与に切り替え、7日間経口投与し、静脈内反復投与及び経口反復投与時の定常状態における薬物動態を検討した。

外国人健康成人男性の同一被験者に対する静脈内及び経口投与時の
定常状態における薬物動態パラメータ

		group 1 (n=14)		group 2 (n=7)		group 3 (n=14) ^{a)}	
		静脈内投与 3mg/kg	経口投与 200mg	静脈内投与 4mg/kg	経口投与 300mg	静脈内投与 5mg/kg	経口投与 400mg
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	平均値 ^{b)}	3.0	1.9	5.4	4.8	7.2	5.3
	%CV	21	37	34	37	26	34
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	平均値 ^{b)}	13.9	9.8	29.5	30.9	43.4	37.5
	%CV	52	61	64	66	45	48
T_{max} (h)	平均値 ^{b)}	1.1	1.5	1.0	1.4	1.0	1.8
	%CV	11	29	17	13	7	29

a) 切替後の400mg 経口投与時の平均値は13例から算出した。

b) C_{max} 、 AUC_{τ} は幾何平均値を、 T_{max} は算術平均値を示す。

1回3、4又は5mg/kgを1日2回7日間反復静脈内投与（1日目には負荷投与1回6mg/kg 1日2回）後、それぞれ、1回200、300又は400mg 1日2回7日間反復経口投与へ切り替え

注) 本剤の承認されている用法・用量はP. 18~19を参照のこと。

静脈内投与後経口投与へ切り替え（注射剤からドライシロップへ切り替え）：小児

<国内第II相試験>³⁰⁾

日本人小児患者（3~14歳、18例）にポリコナゾール1回8mg/kg 1日2回（負荷投与：初日に1回9mg/kg 1日2回）を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 1日2回を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（2.03~18.3） $\mu\text{g/mL}$ 及び45.8（10.0~156） $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

負荷投与を伴う反復経口投与時（7日間）のCYP2C19遺伝子型別
ポリコナゾールの薬物動態パラメータ

		EM (n=6)	HEM (n=10)	PM (n=2)	全例 (n=18)
C_{max} ^{a)} ($\mu\text{g/mL}$)	幾何平均値 (範囲)	5.49 (2.03~11.0)	7.66 (4.45~18.3)	12.3 (11.6、13.0)	7.22 (2.03~18.3)
AUC_{τ} ^{a)} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何平均値 (範囲)	31.2 (10.0~80.8)	49.3 (14.5~156)	99.1 (84.0、117)	45.8 (10.0~156)
T_{max} (h)	中央値 (範囲)	1.5 (0.95~3.8)	1.1 (0.92~2.2)	1.0 (0.95、1.1)	1.0 (0.92~3.8)

a) 定常状態における C_{max} 及び AUC_{τ} を示す。

投与量

1回8mg/kg 1日2回（負荷投与：初日に1回9mg/kg 1日2回）を7日間静脈内点滴投与した後、1回9mg/kg 1日2回を7日間反復経口投与した。

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1回4mg/kg 1日2回（負荷投与：初日に1回6mg/kg 1日2回）を7日間静脈内点滴投与した後、1回200mg 1日2回を7日間反復経口投与した。

※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。

注) 本剤の承認されている用法・用量はP. 18~19を参照のこと。

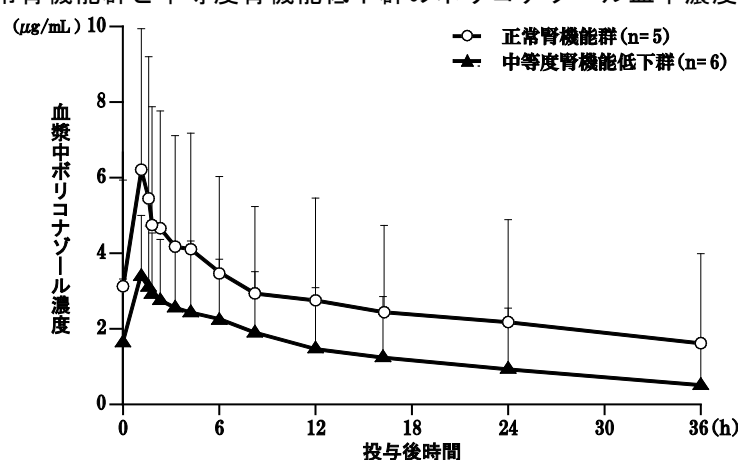
3) 腎機能障害を有する患者

〈参考〉海外におけるデータ

〈海外第 I 相試験〉³²⁾

外国人成人男性 (12 例) において、中等度の腎機能低下者 (クレアチニンクリアランス 30～50mL/min) と正常な腎機能を有する被験者にポリコナゾールを反復静脈内投与したときの薬物動態を検討した。初日にポリコナゾール 1 回 6mg/kg 1 日 2 回の負荷投与後、2～7 日目に 1 回 3mg/kg を 1 日 2 回反復投与 (ただし、7 日目は 1 回投与) した。その結果、中等度腎機能低下群におけるみかけのクリアランス (CL) の平均値は正常腎機能群と比較して高く、 C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は低かった。しかしながら、被験者間の変動が大きかったため、有意差は認められず、薬物動態に対する腎機能低下による影響は認められなかった。

正常腎機能群と中等度腎機能低下群のポリコナゾール血中濃度推移



正常腎機能群と中等度腎機能低下群のポリコナゾール薬物動態パラメータ

		正常腎機能群 (n=5) ^{a)}	中等度腎機能低下群 (n=6)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	幾何平均値	5.4	3.1
	比 ^{b)}	—	57.2%
	95%信頼区間	—	27.2%～120.3%
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何平均値	33.3	21.2
	比 ^{b)}	—	63.6%
	95%信頼区間	—	21.0%～192.6%
T_{max} (h)	算術平均値	1.0	1.0
	差 ^{c)}	—	—
	95%信頼区間	—	算出せず ^{d)}
$CL^e)$ (L/h)	幾何平均値	7.4	11.3
	比 ^{b)}	—	151.6%
	95%信頼区間	—	51.4%～447.5%

a) CYP2C19 の遺伝子型が PM と判定された正常群の被験者 1 例のデータを除外した。

b) 正常腎機能群に対する中等度腎機能低下群の幾何平均値の比 (中等度腎機能低下群/正常腎機能群)

c) 正常腎機能群と中等度腎機能低下群の算術平均値の差 (中等度腎機能低下群 - 正常腎機能群)

d) 全被験者において 1 時間であったため、算出しなかった。—: 該当せず

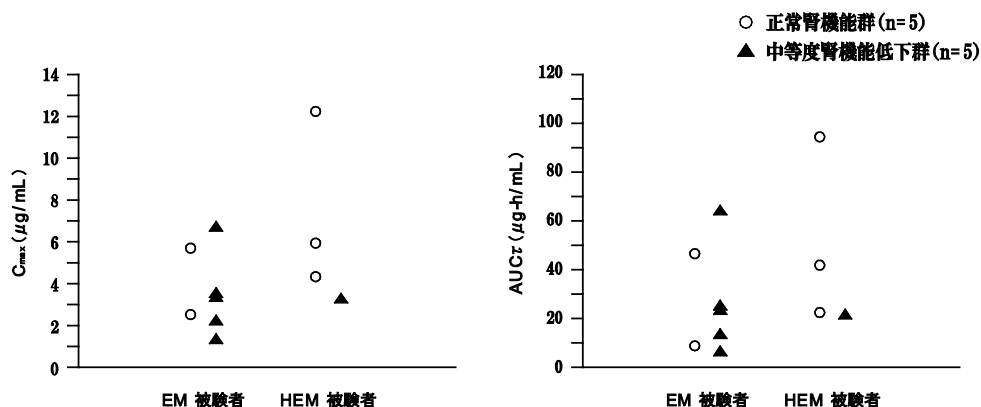
e) 全身血漿クリアランス: 本剤の薬物動態は非線形性を示すため、クリアランスは血漿中濃度とともに変化する。表中のクリアランス値は、次の計算式より算出した。

$$\text{ポリコナゾールの投与量} \div \text{AUC}_{0-\infty}$$

本剤の薬物動態について同一遺伝子型の被験者間で比較を行ったところ、両群で平均値及び個々の被験者の各薬物動態パラメータの分布は近似していた。

このことは、ポリコナゾールが主に肝で代謝されて全身循環血から消失する薬剤であり、投与量の2%未満のみが未変化体として尿中に排泄されることから予期されるものである。

正常腎機能群と中等度腎機能低下群におけるポリコナゾールの C_{max} 及び AUC_{τ} の分布



<SBECD : 海外第 I 相試験>³²⁾

外国人成人男性（薬物動態評価例数 12 例）において、中等度の腎機能低下者（クレアチニンクリアランス 30~50mL/min）と正常な腎機能を有する被験者にポリコナゾールを反復静脈内投与したときの、注射剤の可溶化剤である SBECD（スルホブチルエーテル β -シクロデキストリンナトリウム）の薬物動態を検討した。初日にポリコナゾール 1 回 6mg/kg 1 日 2 回の負荷投与後、2~5 日目に 1 回 3mg/kg 1 日 2 回反復投与（ただし 5 日目は 1 回投与）した。なお、各投与時の SBECD 含有量は、6mg/kg 投与で 96mg/kg、3mg/kg 投与で 48mg/kg である。

その結果、SBECD は反復投与により、腎機能が正常な被験者において蓄積性はみられなかったが、中等度腎機能低下者では SBECD の蓄積がみられ、 AUC_{τ} 及び C_{max} は腎機能が正常な被験者と比較して約 5 及び 1.5 倍大きかった。

正常腎機能群と中等度腎機能低下群の SBECD 薬物動態パラメータ

		正常腎機能群 (n=6)	中等度腎機能 低下群 (n=6)	平均値の比又は差 ^{a)} (95%信頼区間)
C_{max} ^{a)} ($\mu\text{g/mL}$)	幾何平均値	251	371	148.1%
	%CV	16.2	22.5	(114.7%~191.2%)
AUC_{τ} ^{b)} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何平均値	441	2,128	483.1%
	%CV	19.9	34.5	(328.8%~709.6%)
T_{max} (h)	算術平均値	1.0	1.1	0.1h
	%CV	—	11.9	(-0.03h~0.2h)
CL (L/h)	幾何平均値	8.5	1.8	21.1%
	%CV	20.5	34.0	(14.8%~30.2%)
$t_{1/2}$ (h)	算術平均値	1.8	9.4	1.6h
	%CV	13.6	31.9	(1.2h~2.0h)
Vd (L)	算術平均値	23.0	24.8	NC
	%CV	28.2	40.0	

a) C_{max} 、 AUC_{τ}/AUC_t 及び CL に関しては、幾何平均値の比、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ に関しては算術平均値の差

b) 正常群に関しては AUC_t

— : 該当せず NC : 算出せず

4) 高齢者

〈参考〉海外におけるデータ

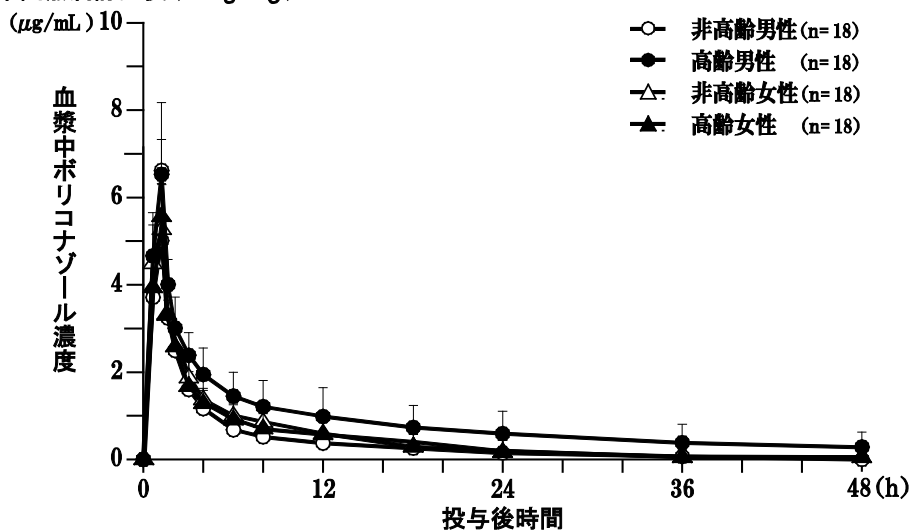
〈海外第 I 相試験〉³³⁾

外国人健康非高齢者（18～45 歳、薬物動態評価例数：男女各 18 例）及び高齢者（65 歳以上、薬物動態評価例数：男女各 18 例）を対象として、ポリコナゾール 6mg/kg を単回点滴静脈内投与し、最低 7 日間の休薬期間の後、7 日間反復経口投与したときの年齢、性別が薬物動態に及ぼす影響を検討した。反復経口投与は初日にポリコナゾール 1 回 400mg 1 日 2 回の負荷投与後、2～6 日目に 1 回 200mg 1 日 2 回投与、7 日目（最終日）は 1 日 1 回投与した。

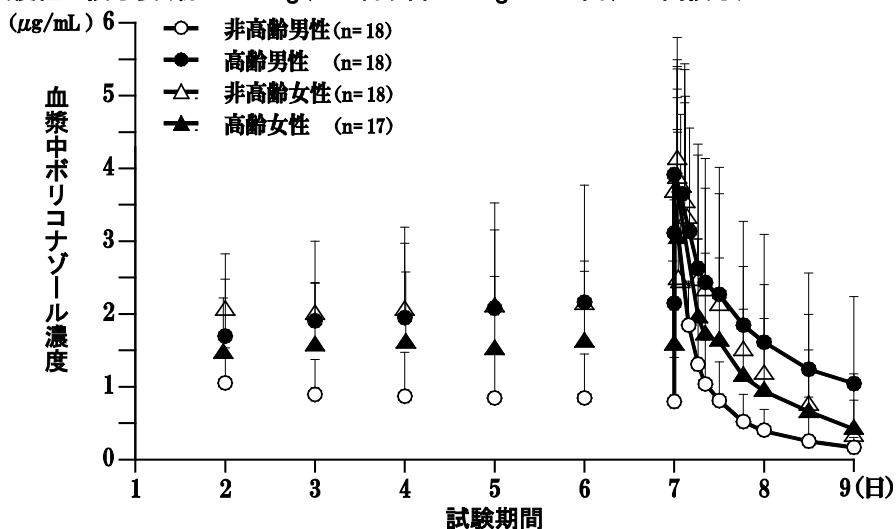
その結果、単回静脈内投与後及び反復経口投与後の AUC_{0-∞} は、非高齢男性に比して高齢男性で高く、高齢男性/非高齢男性の平均値はそれぞれ 206.7%、185.7%であった。

高齢者、非高齢者における血漿中ポリコナゾール濃度推移

●単回点滴静注後 (6 mg/kg)



●反復経口投与後 (初日400mg、2日目以降200mg 1日2回、7日間投与)



高齢者、非高齢者におけるポリコナゾール薬物動態パラメータ

			男性		女性	
			非高齢者 (n=18)	高齢者 (n=17)	非高齢者 (n=17)	高齢者 (n=17)
単 回 静 脈 内 投 与	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	幾何平均値 %CV	5.1 19	6.2 26	4.5 30	5.5 14
	AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何平均値 %CV	16.5 37	34.2 60	21.7 38	21.9 44
	$t_{1/2}$ (h)	調和平均値	6.2	8.7 ^{a)}	7.0	8.2 ^{b)}
	Vd_{ss} (L)	算術平均値 %CV	136.5 20	154.6 18	133.7 19	138.5 15
反 復 経 口 投 与	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	幾何平均値 %CV	2.2 32	3.5 50	4.0 35	3.3 39
	AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何平均値 %CV	13.6 51	25.2 68	28.9 49	21.9 57
	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	幾何平均値 %CV	0.7 88	2.0 84	1.9 73	1.5 79
	T_{max} (h)	算術平均値 %CV	1.6 35	1.4 61	2.0 44	1.4 29
	$t_{1/2}$ (h)	調和平均値	6.1	8.6 ^{c)}	7.4 ^{d)}	9.0 ^{d)}
	$CL^e) / F$ (L/h)	幾何平均値 %CV	16.7 56	10.3 86	7.4 37	10.6 57

a) n=13 b) n=16 c) n=11 d) n=15

e) 全身血漿クリアランス：本剤の薬物動態は非線形性を示すため、クリアランスは血漿中濃度とともに変化する。
表中のクリアランス値は、次の計算式より算出した。

$$\text{ポリコナゾールの投与量} \div \text{AUC}_{0-\infty}$$

5) 肝機能障害を有する患者

〈参考〉海外におけるデータ

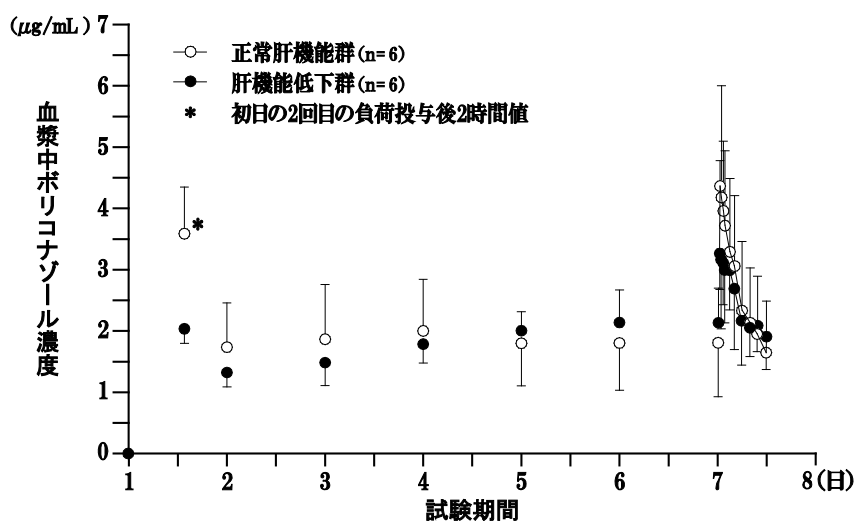
〈海外第 I 相試験〉³⁴⁾

外国人健康成人（正常肝機能群、薬物動態評価例数：6例）及び中等度の肝機能障害を有する被験者（中等度肝機能低下群：Child Pugh 分類クラス B、薬物動態評価例数：6例）にポリコナゾールを反復経口投与したときの薬物動態を検討した。

正常肝機能群へは初日にポリコナゾール（錠剤）を 1 回 400mg 1 日 2 回負荷投与した後、2～7 日目には 1 回 200mg を 1 日 2 回反復投与（ただし、7 日目は 1 回投与）し、中等度肝機能低下群へは初日にポリコナゾールを 1 回 200mg 1 日 2 回負荷投与した後、2～7 日目に 1 回 100mg を 1 日 2 回反復投与（ただし、7 日目は 1 回投与）した。

その結果、ポリコナゾール血中濃度のトラフ値は正常肝機能群では投与 2 日目にほぼ定常状態に達したのに対し、中等度肝機能低下群では投与 6 日目にほぼ定常状態に達した。最終投与後（7 日目）の中等度肝機能低下群の AUC_{τ} は正常肝機能群とほぼ同様であった。

外国人健康成人及び肝機能低下者における
反復経口投与時の血漿中ポリコナゾール濃度推移



外国人健康成人及び肝機能低下者における反復経口投与時の薬物動態パラメータ

		正常肝機能群 (n=6)	中等度肝機能低下群 (n=6)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	幾何平均値	4.3	3.4
	比 ^{a)}	—	79.9
	95%信頼区間	—	44.8%~142.4%
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何平均値	28.9	28.1
	比 ^{a)}	—	97.1%
	95%信頼区間	—	53.6%~176.1%
$CL^{c)}/F$ (L/h)	幾何平均値	6.9	3.6
	比 ^{a)}	—	51.3%
	95%信頼区間	—	28.3%~92.8%
T_{max} (h)	算術平均値	1.2	1.4
	差 ^{b)}	—	0.3
	95%信頼区間	—	-0.5~1.0

- a) 正常肝機能群に対する中等度肝機能低下群の比 (中等度肝機能低下群/正常肝機能群) を示す。
 b) 中等度肝機能低下群からの正常肝機能群の差 (中等度肝機能低下群-正常肝機能群) を示す。
 c) 全身血漿クリアランス: 本剤の薬物動態は非線形性を示すため、クリアランスは血漿中濃度とともに変化する。表中のクリアランス値は、次の計算式より算出した。

$$\text{ポリコナゾールの投与量} \div AUC_{0-\infty}$$

—: 該当せず

投与量

正常肝機能群: 1回 200mg 1日 2回反復経口投与 (負荷投与 1回 400mg 1日 2回)

肝機能低下群: 1回 100mg 1日 2回反復経口投与 (負荷投与 1回 200mg 1日 2回)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響³⁵⁾

海外におけるデータ

錠剤：

外国人健康成人男性 37 例を対象として、ポリコナゾールの負荷投与を伴う反復経口投与時における薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。初日にポリコナゾール（錠剤）を 1 回 400mg 1 日 2 回経口投与し、その後 1 回 200mg 1 日 2 回 6 日間（第 7 日目は 1 回）反復経口投与した。

反復投与 7 日目において高脂肪食*（約 1,000kcal）を取った直後に経口投与した。その結果、反復投与 7 日目（定常状態）の C_{max} 及び投与間隔（12 時間）における AUC (AUC_{τ}) は空腹時と比較して、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。

*総カロリーに対する内訳：脂質 50~60%、炭水化物 25%、蛋白質 15%

錠剤：

負荷投与を伴う反復経口投与時の空腹時及び食後のポリコナゾールの薬物動態パラメータ

		食直後投与 (n=37)	空腹時投与 (n=37)	平均値の比 又は差 ^{a)}	90%信頼 区間
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	幾何 平均値 ^{b)}	2.0	2.9	66%	61%~72%
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何 平均値 ^{b)}	12.6	16.6	76%	73%~80%
T_{max} (h)	算術 平均値 ^{b)}	2.5	1.1	1.4	1.0~1.8

a) C_{max} 及び AUC_{τ} ：平均値の比（食直後投与/空腹時投与）

T_{max} ：平均値の差（食直後投与－空腹時投与）

b) 調整済み平均値

ドライシロップ：

外国人健康成人男女 24 例を対象として、ドライシロップを懸濁液として空腹時及び食後に反復経口投与し、食事の影響について検討した。懸濁液としてポリコナゾールを第 1 日目に 1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与、その後 1 回 200mg を 1 日 2 回 6 日間（第 7 日目は 1 回投与）、空腹又は高脂肪食摂取後に経口投与した。

その結果、ドライシロップを懸濁液として経口投与したとき、高脂肪食の摂取により C_{max} 及び AUC_{τ} はそれぞれ 58% 及び 37% 低下し、 T_{max} は 1.46 時間遅延した。

ドライシロップ：

負荷投与を伴う反復経口投与時の空腹時及び食後のポリコナゾールの薬物動態パラメータ

		食直後投与 (n=24)	空腹時投与 (n=24)	平均値の比 又は差 ^{a)}	90%信頼 区間
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	幾何 平均値 ^{b)}	1.42	3.39	42%	38%~46%
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何 平均値 ^{b)}	10.8	17.2	63%	60%~67%
T_{max} (h)	算術 平均値 ^{b)}	2.08	0.62	1.46	1.02~1.91

a) C_{max} 及び AUC_{τ} ：平均値の比（食直後投与/空腹時投与）

T_{max} ：平均値の差（食直後投与－空腹時投与）

b) 調整済み平均値

〈参考〉日本人における検討⁷⁾

日本人健康成人においてポリコナゾール市販用検討錠剤 200mg を単回投与したときのポリコナゾールの薬物動態に対する食事（約 600kcal）の影響を検討した際、食後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の空腹時に対する平均値の比（95%信頼区間）はそれぞれ 88.4%（57%、138%）及び 88.3%（69%、112%）であり、食事の影響はほとんど認められなかった。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

〈健康成人のポピュレーションファーマコキネティクス解析〉（参考：海外データを含む）³⁶⁾
ポリコナゾールの吸収は、ラグタイムを持った一次吸収で説明された。非線形の消失過程を含む 2-コンパートメントモデルが、血漿中濃度と時間の関係を最も適切に反映した。末梢分布容積は体重が 1kg 増加（減少）する毎に 2.56%の割合で線形的に増加（減少）した。ポリコナゾールの薬物動態は CYP2C19 での代謝の飽和により用量に対して非線形性を示すため、Michaelis-Menten 型の消失をモデルに組み込んだ。Michaelis-Menten 型の消失モデルは最大消失速度 (V_{max}) とミカエリス定数 (K_m) で表される。 V_{max} は被験者の CYP2C19 の遺伝子型、年齢、性別及び身長に、 K_m は CYP2C19 の遺伝子型に影響された。 K_m 値は CYP2C19 PM で一番高く、続いて HEM、EM の順であった。 V_{max} 値は女性で男性より低値であった。また、男性では 25 歳を超えると年齢の上昇に伴い V_{max} の線形的な減少が認められ、これは EM より HEM 及び PM で顕著であった。女性では年齢による変化は見られなかった。

〈成人患者のポピュレーションファーマコキネティクス解析〉³⁷⁾

薬物動態モデルは、健康成人と同様にポリコナゾールの代謝に Michaelis-Menten 型の飽和過程を有する非線形モデルで記述された。患者におけるポリコナゾールの分布容積は健康成人と同様に体重の増加に伴い増加することが示された。 V_{max} については、健康成人と同様に CYP2C19 の遺伝子型及び年齢に影響されることが示されたが、性別や身長の影響は認められなかった。また、患者では V_{max} について、血清アルブミン値の影響が認められ、CYP2C19 の EM、HEM、PM の順に低下し、加齢及びアルブミンの減少によっても低下した。

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

健康成人：錠剤 $0.654h^{-1}$ （推定）

青少年患者：錠剤 $0.46h^{-1}$ （推定）

小児患者：ドライシロップ $1.19h^{-1}$ （推定）

(3) バイオアベイラビリティ

＜ポピュレーションファーマコキネティクス解析＞（参考：海外データを含む）

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生物学的利用率は 96%と推定された。国内第Ⅲ相試験における患者の生物学的利用率は、ほぼ 100%であった^{36)、37)}。

外国人健康成人に、ポリコナゾール 200mg 錠又はドライシロップを 40mg/mL の経口懸濁液としてポリコナゾール 1 回 200mg 1 日 2 回（負荷投与：初日に 1 回 400mg 1 日 2 回）を 7 日間反復投与したときの薬物動態成績から、200mg 錠とドライシロップが生物学的に同等であることが示された¹³⁾。

(4) 消失速度定数⁹⁾

日本人健康成人男性にポリコナゾールを初日に 1 回 400mg 1 日 2 回負荷経口投与した後、1 回 200mg 1 日 2 回反復投与したときの、反復投与 7 日目における CYP2C19 遺伝子型別の消失速度定数 (k_{el}) の調和平均値は、EM (n=5) で 0.114/h、HEM (n=5) で 0.114/h、PM (n=10) で 0.077/h であった。

(5) クリアランス⁸⁾

日本人健康成人男性にポリコナゾール 1.5、3 及び 6mg/kg を 1 時間かけて単回静脈内投与したときの平均全身血漿クリアランス (mL/min/kg) はそれぞれ 10.5、8.1、5.6 であった（各投与群 n=6）。

全身血漿クリアランス：本剤の薬物動態は非線形性を示すため、クリアランスは血漿中濃度とともに変化する。

クリアランス値は、次の計算式より算出した。

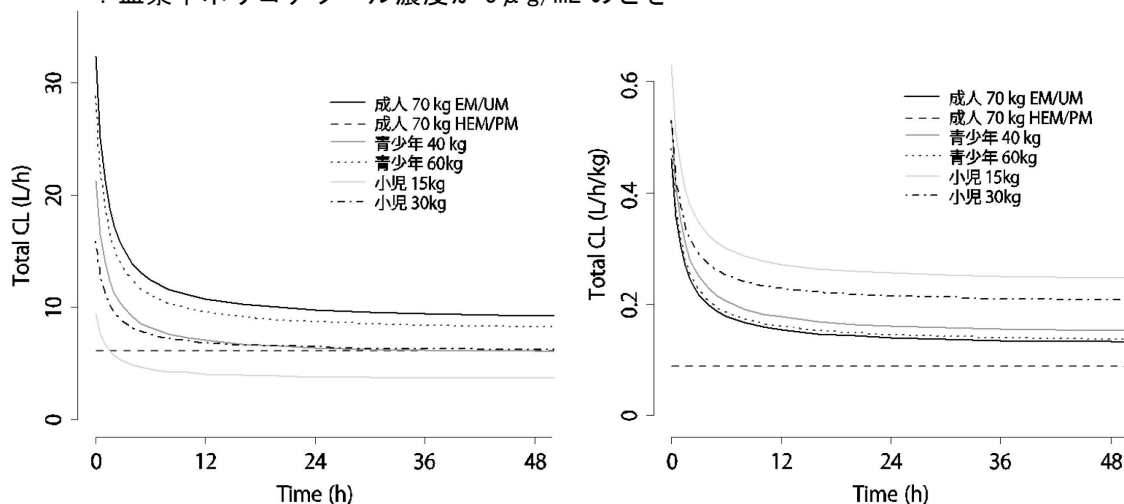
$$\text{ポリコナゾールの投与量} \div \text{AUC}_{0-\infty}$$

<ポピュレーションファーマコキネティクス解析> (参考：海外データ) *、³⁸⁾

小児、青少年患者及び健康成人から得られたポリコナゾールの静脈内及び経口投与後のポリコナゾールの血漿中濃度データは、一次吸収過程ならびに線形及び非線形 (Michaelis-Menten 型) の混合消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより記述された。さらに、時間依存性 V_{max} を用いることにより、一定の V_{max} 値を用いたモデルと比較し、モデル適合に有意な改善が認められた。時間ごとの V_{max} の減少は、最大阻害率 ($V_{max, inh}$) を用いた阻害式により最も良く記述された。血漿中ポリコナゾール濃度が $5 \mu\text{g/mL}$ のときの総クリアランス (線形及び非線形) の時間推移について、各年齢群の推定値を下図に示した。投与開始 1 時間後から維持用量投与時の非線形/線形比は、青少年及び成人では 2.5 から 0.49 に減少したが、小児では $V_{max, inh}$ が小さいため減少率は小さく、2.5 から 0.90 への減少であった。

最終モデルから、CYP2C19 の遺伝子型が HEM 又は PM の成人では、維持用量投与時に非線形なクリアランスは完全に阻害され ($V_{max, inh} = 100\%$; $V_{max} = 0$)、総クリアランスは線形部分のみとなり濃度に依存しない。

治療開始後の総クリアランス (線形+非線形) の予想値 (左 L/h ; 右 L/h/kg)
: 血漿中ポリコナゾール濃度が $5 \mu\text{g/mL}$ のとき



* 社内資料

(6) 分布容積³⁶⁾

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。

(7) 血漿蛋白結合率³⁹⁾

ポリコナゾール ($1 \mu\text{g/mL}$) のヒト血漿蛋白に対する結合率: 58% (*in vitro* 平衡透析法)

3. 吸収^{36)、37)}

錠剤：

吸収部位：腸管

吸収率：ほぼ 100%

成人における経口（錠剤）投与によるバイオアベイラビリティはほぼ 100%であった。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉モルモットにおけるデータ⁴⁰⁾

モルモットで中枢神経系への移行を検討した結果、ポリコナゾールの脳脊髄液中及び脳内濃度は血漿中のそれぞれ約 1/2 及び約 2 倍であり、脳脊髄液中及び脳内へのポリコナゾールの移行が確認された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉ラット、ウサギにおけるデータ^{41)、42)}

ラット胎児の器官形成期投与試験において、母体血漿、胎児及び羊水中の薬物濃度を測定したところポリコナゾールが検出され、母体血漿及び胎児中の濃度は同程度であった。

また、ウサギ胚・胎児発生に関する試験においても、胎児中にポリコナゾールが検出され、ポリコナゾールが胎盤を通過することが示された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

〈参考〉海外におけるデータ⁴³⁾

外国人患者において、ポリコナゾール投与後 1～10 時間の血漿中濃度と髄液中濃度との関係を検討した結果、血漿中濃度範囲 0.01 μ g/mL 未満～7.23 μ g/mL に対し、髄液中濃度範囲は 0.08～3.93 μ g/mL であり、血漿中濃度に対する髄液中濃度の比の範囲は 0.22～1.0（比の中央値 0.46）であった。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉ラットにおけるデータ⁴⁴⁾

¹⁴C-ポリコナゾール 10mg/kg を雄性及び雌性の有色ラット (Lister Hooded 系) に単回静脈内投与したときの組織分布を定量オートラジオグラフィーで検討した。

ポリコナゾールは中等度の脂溶性を有するため、投与後放射能は組織に広範に分布した。

また、放射能の組織分布パターンは雄性と雌性で同様であった。放射能は投与直後 (5 分) から、全身に広く分布し、ほとんどの組織内の放射能濃度は血液中より高かった。投与後 24 時間には、血漿中放射能は投与直後の 1/4~1/6 に低下し、投与後 72 時間にはほとんど消失した。

ポリコナゾールの組織分布 (参考: 雄ラット)

組織/器官	放射能濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq.}/\text{g}$)				
	5 分	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
血液	4.3	3.1	0.73	0.11	BLQ
脳	8.1	4.5	0.24	BLQ	BLQ
松果体	9.5	5.8	0.26	BLQ	BLQ
脳下垂体	8.0	6.6	0.43	BLQ	BLQ
眼-網膜	13.0	4.8	0.86	0.11	0.09
眼-レンズ	BLQ	1.4	0.65	0.11	0.11
眼-鼻洞	7.3	6.3	1.5	0.63	0.59
甲状腺	6.5	5.5	0.43	0.11	BLQ
ハーダー腺	13.8	8.2	0.26	BLQ	BLQ
唾液腺	7.8	5.3	0.55	BLQ	BLQ
胸腺	5.8	3.5	0.26	BLQ	BLQ
心筋	8.6	5.7	0.46	0.11	BLQ
肺	5.8	4.1	0.76	0.12	0.09
肝臓	21.1	17.3	1.92	0.64	0.62
腎臓 (皮質)	10.4	6.9	1.1	0.16	0.10
腎臓 (髄質)	10.4	5.5	0.76	0.13	0.11
副腎	21.7	13	0.94	BLQ	BLQ
脾臓	6.5	4.0	0.80	0.11	BLQ
膵臓	10.4	6.3	0.63	0.12	0.09
脂肪組織	1.9	6.7	0.10	BLQ	BLQ
褐色脂肪	13.4	10.9	0.41	BLQ	BLQ
骨格筋	5.5	3.6	0.37	BLQ	BLQ
皮膚 (表皮)	5.0	2.9	0.32	BLQ	BLQ
皮膚 (真皮)	5.0	2.9	0.39	BLQ	BLQ
包皮腺	11.7	13.8	4.40	0.11	BLQ
皮脂腺	5.0	3.0	0.74	BLQ	BLQ
骨髄	4.9	4.8	0.56	BLQ	BLQ
精巣	5.2	4.9	0.2	BLQ	BLQ
前立腺	6.5	4.0	0.67	0.11	BLQ
精囊	1.6	2.4	0.53	BLQ	BLQ
小腸	1.9	21.9	3.2	1.3	0.22
大腸	BLQ	2.4	8.6	1.2	0.19
尿	—	24.2	—	—	—

BLQ: 定量下限値以下

—: オートラジオグラフ上に認められず

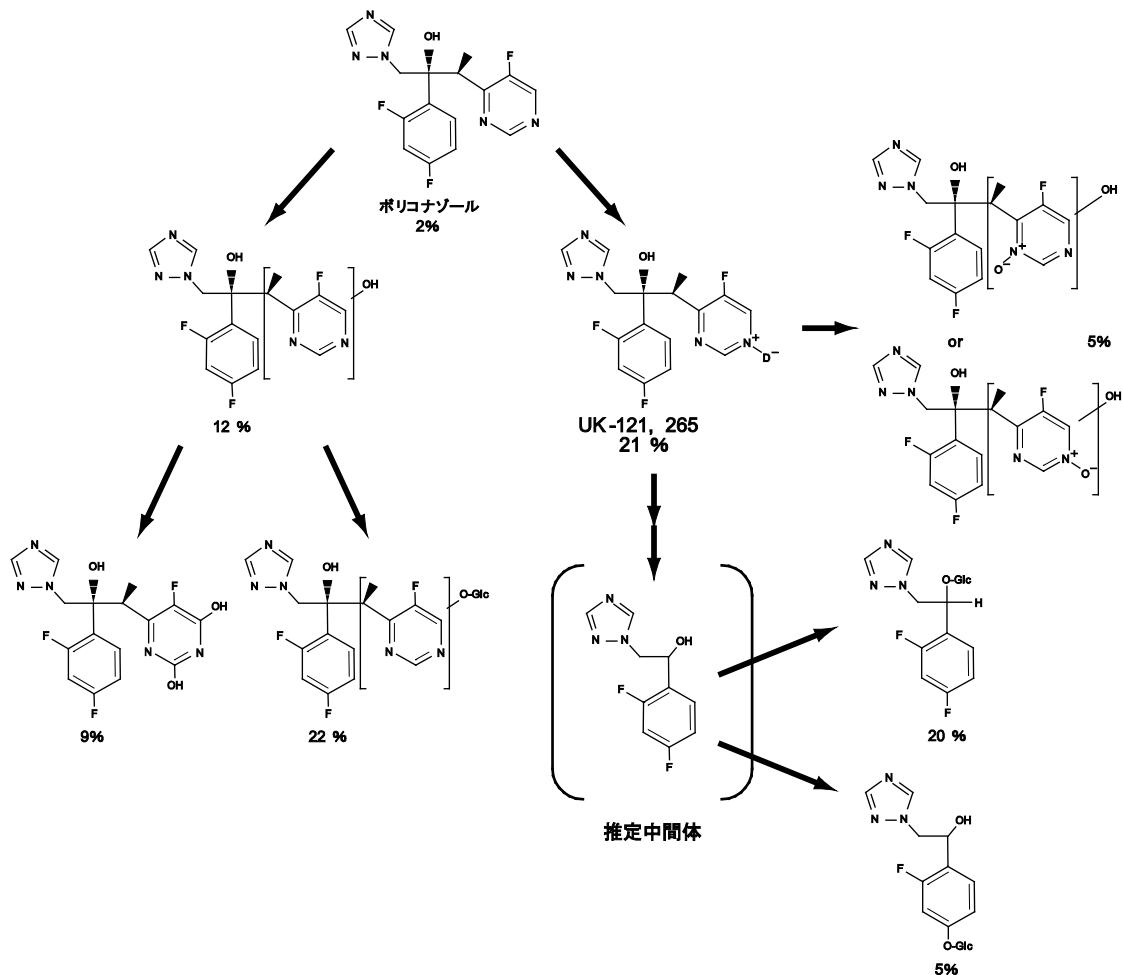
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁴⁵⁾

ポリコナゾールは主に肝臓で代謝され、推定代謝経路は下図のとおりである。ヒトにおける主代謝経路は、フルオロピリミジン環の *N*-酸化による UK-121, 265 の生成及びフルオロピリミジン環の水酸化又はメチル基の水酸化であった。この他、これら 2 種の代謝反応の複合によって多種の酸化代謝物が生成した。

(外国健康成人に ¹⁴C で標識したポリコナゾールを投与した試験で、8 つの代謝物が同定されている。)

ヒトにおける推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

1) チトクロム P450 等の分子種^{46)、47)}

ポリコナゾールの代謝について、ヒト肝ミクロソーム及びヒトチトクロム P450 発現系細胞を用いて検討した結果、ヒト肝ミクロソーム中でポリコナゾールから *N*-オキシド体 (UK-121, 265) への代謝が認められ、この代謝経路には、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A4 が関与していることが示された。特に、臨床で認められるポリコナゾールの血漿中濃度 6 $\mu\text{g/mL}$ (17 μmol) では、CYP2C9 及び CYP2C19 が代謝に重要な分子種であると考えられている。

なお、CYP2C19 には遺伝子多型^{注)}が存在するが、特異的 P450 阻害剤及び CYP2C19 の poor metabolizer 由来の肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験から、CYP2C19 が欠損している場合、CYP3A4 の代謝への寄与が増大することが示唆された。

一方、チトクロム P450 分子種に対する阻害作用についてヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、ポリコナゾールは CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 を競合的に阻害した。

ポリコナゾールによるチトクロム P450 の阻害

P450 分子種	基質	酵素反応	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)
CYP1A2	フェナセチン	<i>O</i> -脱エチル化	>100
CYP2C9	フェニトイン	4-水酸化	9
CYP2C19	<i>S</i> -メフェニトイン	4-水酸化	32
CYP2D6	ブフラロール	1'-水酸化	>100
CYP2E1	クロルゾキサゾン	6-水酸化	約 100
CYP3A4	フェロジピン	ジヒドロピリジン酸化	50

注) 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

2) 酵素誘導

〈参考〉海外におけるデータ^{48)、49)}

ヒトにおいてチトクロム P450 の誘導は認められていない。

(参考：ラット及びイヌの反復投与毒性試験においてチトクロム P450 の誘導が認められている)

(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比率⁵⁰⁾

主循環代謝物 UK-121, 265 の各種真菌に対する MIC は、ポリコナゾールの約 100 倍であり、UK-121, 265 は本剤の薬効に寄与しないと考えられる。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路³⁹⁾

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。

(2) 排泄率

〈参考〉海外におけるデータ

〈海外第 I 相試験〉⁵¹⁾

外国健康成人男性 6 例を対象として、ポリコナゾールの反復経口（錠剤）投与（200mg）又は反復静脈内（注射剤）投与（3mg/kg）に続いて、¹⁴C-ポリコナゾール（放射能標識体）を 170mg 経口投与又は 3mg/kg 静脈内投与したときの薬物動態を検討した。その結果、いずれの投与経路においても、総放射能の約 80% が尿中に、約 20% が糞便中に排泄された。

経口投与後の糞便中には未変化体はわずかしか検出されなかった。また、いずれの投与経路においても ¹⁴C-ポリコナゾール投与後 96 時間までに総放射能の 95% が体外に排泄され、経口投与後と静脈内投与後の放射能の排泄率は同程度であった。

ポリコナゾール反復投与中の外国健康成人男性に ¹⁴C-ポリコナゾール 3mg/kg を静脈内投与又は 170mg を経口投与したときの尿中及び糞便中の総放射能と排泄速度の平均

	尿		糞便		合計	
	静注	経口	静注	経口	静注	経口
総放射能 (%) (標準偏差)	80.17 (3.93)	83.47 (5.13)	23.84 (3.61)	21.59 (3.77)	104.00 (1.57)	105.05 (5.92)
排泄速度 (%/h) (標準偏差)	0.32 (0.03)	0.33 (0.05)	0.12 (0.03)	0.10 (0.03)	—	—

(3) 排泄速度

上記参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

血液透析⁵²⁾

4時間の血液透析により血漿中ポリコナゾール及び SBECD 量のそれぞれ 8%及び 46%が除去された。

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

【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]

【解説】

- (1) 本剤の対象疾患は重症又は難治性真菌症であって、一般的に免疫能が低下していて予後の悪い患者も少なくなく生命に影響し緊急性を要するため、その治療には早期の診断と的確な治療が必要となる。
したがって、本剤による治療にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持った医師又はその指導のもとで、薬剤投与によるリスクについても十分考慮の上で本剤を使用すること。
- (2) 肝障害はアゾール系抗真菌剤投与中に発現が懸念される副作用のひとつに挙げられる。
国内第Ⅲ相試験¹⁾において肝・胆道系の副作用が36% (36/100例) に認められた。発現頻度の高いものはγ-GTP増加11.0%、肝機能異常8.0%、AST(GOT)増加7.0%、血中ALP増加7.0%、ALT(GPT)増加6.0%、肝障害5.0%であった。このため6例が投与中止になり、そのうちの1例(肝機能異常)は重度であった。また、肝・胆道系の副作用により本剤を減量した症例は9例であった。
一方、本剤の外国臨床試験においても肝・胆道系副作用が12.2% (222/1,821例) に認められ、肝胆道系副作用による中止率は2.7% (50/1,821例) であった。
このように本剤の投与期間中には肝障害、肝機能異常発現のリスクがあるので、定期的に検査を行い、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。
- (3) 視覚に関する副作用は国内第Ⅲ相試験¹⁾で52.0% (52/100例)、外国臨床試験においても18.3% (333/1,821例) 報告されている。
(国内第Ⅲ相試験における内訳は羞明(25.0%)、視覚障害(24.0%)、霧視(5.0%)、色盲(4.0%)、黄視症(2.0%)、光視症(1.0%)であり、治験責任医師によって視覚に関する有害事象が羞明、視覚障害に関する用語で報告されたためこれらが高頻度に集計された。一方、外国臨床試験では視覚障害(6.3%)、霧視(4.8%)、羞明(1.6%)以外に視覚の明るさ(3.0%)、光視症(2.3%)、色視症(1.2%)など多岐にわたる用語で報告されている。)

国内第Ⅰ相試験¹⁰⁾において、本剤投与と視覚に関する有害事象の関係を詳細に解析した結果、反復経口投与期間中、視覚に関する有害事象は繰り返し認められたが、経時的に発現例数は減少した。本剤投与から発現までの時間の中央値（範囲）は第1群、第2群、第3群でそれぞれ0.5（0.2～3.9）時間、0.9時間（0.1～3.7）時間、1.0（0.1～2.0）時間で、投与直後に発現する傾向にあった。

また、持続時間の中央値（範囲）はそれぞれ0.6（0.1～4.7）時間、3.0（0.1～46.0）時間、2.0（0.2～79.5）時間で、ほとんどの症状は短時間で消失した。

視覚に関する有害事象の投与日ごとの発現例数／国内第Ⅰ相試験

	反復投与						
	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
第1群 (n=10) 200mg 投与群 (EM、HEM)	8	8	6	3	3	2	2
第2群 (n=10) ^{a)} 300mg 投与群 (EM、HEM)	8	10	10	7	5	3	2
第3群 (n=10) 200mg 投与群 (PM)	10	3	4	4	1	0	2

a)：3例が投与を中止したため、総投与例数は5日目は9例、6日目以降は7例であった。

CYP2C19 遺伝子型：EM、HEM、PM

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

視覚に関する副作用例の初回発現日／国内第Ⅲ相試験

	初回発現日				
	1日目	2～7日目	8～28日目	29～84日目	85日目以降
羞明	12	12	1	0	0
霧視	3	2	0	0	0
視覚障害	13	10	1	0	0

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

したがって、本剤投与中には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。

〈参考〉

本剤の視覚への影響については、器質障害を伴うようなものでなく網膜に対する作用により発現するものと考えられている。また、投与中止後に網膜に長期にわたり蓄積することはないと考えられる。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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〕

【解説】

- (1) 本剤の薬物相互作用に関する *in vitro* 試験及び臨床薬理試験の結果等に基づき設定した。（「Ⅷ-7. 相互作用（1）併用禁忌とその理由」の項参照）
- (2) 一般的な注意事項として設定した。
国内第Ⅲ相試験¹⁾で、発疹が1例（重篤な有害事象と報告され投与中止）報告されている。また、外国臨床試験において、発疹が59例（3.2%）報告されている。
本剤に対して過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、重篤な過敏症を起こす可能性があるため、既往歴のある患者への投与は禁忌とした。
- (3) 生殖発生毒性試験において、本剤の投与によって催奇形性（ラット）⁴¹⁾、胎児毒性（ウサギ）⁴²⁾が認められたため、妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与は禁忌とした。（「Ⅸ-2.（3）生殖発生毒性試験」の項参照）

原則禁忌は注射剤のみの設定項目です。

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス<30mL/min）
〔重度の腎機能障害者への使用経験は少ない。腎排泄である注射剤の添加物スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがあるので、経口剤の投与を考慮すること。〕

【解説】

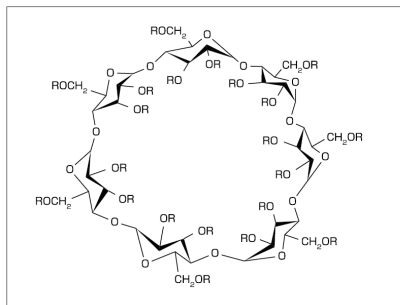
注射剤（ブイフェンド 200mg 静注用）は、水に溶けにくい主薬のポリコナゾールを可溶化する目的でスルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）を添加し製剤化している。ポリコナゾール自体の尿中への排泄率はきわめて低率（未変化体として2%）³⁹⁾であるが、SBECDは体内では代謝されることはなく、糸球体濾過速度と同程度のクリアランス値で腎臓を介して尿中へ排泄される。

SBECDの体内動態を検討した外国臨床薬理試験³²⁾で、正常の腎機能を有する被験者と比較して中等度の腎機能が低下した被験者でSBECDの蓄積が認められたことと、重度の腎機能障害患者への本剤の使用経験が少ないため、安全性確保の点から本項を設定した。

（「Ⅶ-1.（3）3 腎機能障害を有する患者」の項参照）

〈参考〉：SBECD の化学構造

- ・分子式： $C_{42}H_{70-n}O_{35} (C_4H_8SO_3Na)_n$, $n=6.1\sim 7.0$ 注)
- ・分子量：2,162.97 ($n=6.5$ のとき)



R:-(CH₂)₄SO₃Naまたは-H

注)：n はスルホブチル基の平均置換度を示す。

〈参考〉：SBECD の安全性に関する試験データの要約⁵³⁾

一般薬理試験 (マウス、ラット、ウサギ)	<i>in vitro</i> 及び静脈内投与で一般薬理試験を実施した結果、SBECD は臨床用量で特記すべき作用は示さないと考えられた。
薬物動態試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ)	SBECD は代謝されず、糸球体濾過速度と同程度のクリアランス値で尿中に排泄された。(ヒトでも同様に排泄されることが確認されている。)
単回投与毒性試験 (マウス、ラット)	マウス及びラットへの単回静脈内投与で死亡例及び臨床徴候は認められず、概略の致死量はそれぞれ 2,000mg/kg 及び 3,000mg/kg を超える量とみなされた。
反復投与毒性試験 (ラット、イヌ)	ラット及びイヌの反復投与毒性試験(1ヵ月)でみられた主な所見は、腎尿細管、腎盂及び膀胱上皮の空胞化及び肺、肝臓等におけるマクロファージの泡沫化であった。6ヵ月に延長しても、これらの変化に明らかな進行は認められなかった。
遺伝毒性試験	突然変異誘発性、染色体異常誘発性のいずれも認められなかった。
生殖毒性試験	受胎能に影響はみられず、催奇形性も認められなかった。
抗原性試験	モルモットを用いた試験で皮膚感作性が認められたが、抗原性はみられなかった。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

[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。

【解説】

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

原因真菌に対して効能を有する薬剤が少ない侵襲性真菌症に対する一次治療、あるいは、前治療薬が効果不十分又は忍容性の問題から継続できない全身性又は侵襲性真菌症に対する救済治療におけるポリコナゾールの有効性、安全性及び忍容性を検討することを主目的とした海外第Ⅲ相試験³⁾における重篤なカンジダ症に対する感染部位別の有効率は、カンジダ血症 52.4% (11/21 例)、食道カンジダ症 60.5% (23/38 例)^{註)}、気管支・肺カンジダ症 1/2 例であった。カンジダ症に対し、ポリコナゾールを投与した理由は「以前に受けた抗真菌療法が無効」、「以前に投与された抗真菌療法の忍容性が低い（注射に伴う毒性、腎毒性、腎機能障害）」等であった。

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

一方、非好中球減少患者のカンジダ血症〔対象患者：治験登録前 96 時間以内の血液培養で *Candida* 陽性であり、治験登録前 48 時間以内に感染症の臨床症状が認められた患者〕を対象とした外国臨床試験⁴⁾における本剤の有効率は 65.3% (162/248 例) であった。

このような試験結果から、本剤はカンジダ感染の治療において、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる症例に対し使用することが望ましいと考えられる。

注)「食道カンジダ症」は錠剤、ドライシロップのみの適応

- (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。

【解説】

自家造血幹細胞移植患者については、原則として抗真菌薬の予防的投与は推奨されておらず、真菌感染のリスクが高い場合に限り、予防的投与について、個別に判断することとされている。そのため、自家造血幹細胞移植患者に対して、安易な予防的投与を避けるよう注意喚起する必要があることから、侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（一次予防）⁵⁾のプロトコール記載を参考に設定した。

（「Ⅷ-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

【用法・用量に関連する使用上の注意】

全製剤共通：

- (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。

【解説】

成人患者においては、主として国内臨床試験（第Ⅰ相試験、第Ⅲ相試験）の結果に基づき設定した。ポリコナゾール錠剤のバイオアベイラビリティは、健康成人を対象としたポピュレーション PK 解析より 96%と推定され、CV 値（変動係数）は 13%と吸収率のバラツキも少なかった³⁶⁾。また、国内第Ⅲ相試験でのポピュレーション PK 解析³⁷⁾では、バイオアベイラビリティはほぼ 100%と推定された。さらに、本剤は胃内 pH の上昇による吸収の低下も認められず⁵⁴⁾、錠剤でも注射剤と同様、安定して十分な血中濃度が得られると考えられる。

● 静脈内投与から経口投与にスイッチしたときの薬物動態／外国人第Ⅰ相試験³¹⁾

外国人健康成人男性 21 例を対象に、ポリコナゾールを同一被験者に静脈内及び経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ並びに AUC の比は下記のとおりである。これらの成績からもポリコナゾールの高いバイオアベイラビリティが示された。

外国人健康成人男性の同一被験者に対する静脈内及び経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータは、「VII-1. (3) 2) 反復投与、静脈内投与後経口投与へ切り替え（注射剤から錠剤へ切り替え）：成人」の項参照

外国人健康成人男性の同一被験者に対する
静脈内及び経口投与時の定常状態における AUC の比 ($AUC_{\tau, po} / AUC_{\tau, iv}$)

	group 1 (n=14)		group 2 (n=7)		group 3 (n=13)	
	静脈内投与 3mg/kg	経口投与 200mg	静脈内投与 4mg/kg	経口投与 300mg	静脈内投与 5mg/kg	経口投与 400mg
$AUC_{\tau, po} / AUC_{\tau, iv}$ ^{a)}	0.84		1.06		0.87	
%CV	23		24		18	

a) : 投与量で補正した $AUC_{\tau, po} / AUC_{\tau, iv}$ の比の平均値を示す。

$AUC_{\tau, po}$: 経口投与時の定常状態における AUC_{τ}

$AUC_{\tau, iv}$: 静脈内投与時の定常状態における AUC_{τ}

注) 本剤の承認されている用法・用量は P. 18~19 を参照のこと。

(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。[「薬物動態」の項参照] 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。

_____ 下線は錠剤・ドライシロップのみ

【解説】

小児では、経口投与時の AUC_{0-12} は静脈内投与時と比較して低くなる可能性があることから、注射剤から投与を開始することと設定した。日本人小児患者における薬物動態試験の投与スケジュールが、静脈内投与7又は8日間後に経口投与へ変更することとなっており、ポリコナゾール投与開始から1週間未満で静脈内投与から経口投与に変更した際の本剤の有効性・安全性は検討されていない。また、ポリコナゾール注射剤は食道カンジダ症の適応はないため、小児の食道カンジダ症に対する本剤の使用は推奨されないことを注意喚起した。

●日本人小児患者における薬物動態試験の投与スケジュール

2014年現在欧州で承認されている小児の用法・用量は、外国人小児患者を対象とした薬物動態試験（A1501007、A1501037及びA1501088試験）、外国人青少年患者を対象とした薬物動態試験（A1501081試験）及び外国人健康成人被験者を対象とした薬物動態試験（A1501092試験）のデータを用いたポピュレーションPK解析結果に基づき設定されている。

日本人小児患者における薬物動態試験は、欧州の小児における承認用法・用量と同じ用法・用量を用いて実施した。

	静脈内投与1日目	静脈内投与2~7日目	経口投与 ^{a)} 1~7日目
	第1日目	第2~7日目	第8 ^{b)} ~14日目 ^{c)}
2歳以上12歳未満の被験者	9mg/kg IV q12h	8mg/kg IV q12h	9mg/kg PO q12h
12歳以上15歳未満 (体重50kg未満)の被験者	(投与開始24時間)		(最大350mg PO q12h を上限とする)
12歳以上15歳未満 (体重50kg以上)の被験者	6mg/kg IV q12h (投与開始24時間)	4mg/kg IV q12h	200mg PO q12h

a) 食事の1時間以上前又は1時間以上後に経口投与した。1日2回経口投与する際の12時間間隔の許容時間を±1時間とした。

b) 経口投与の1日目（第8日目）に経口投与へ切り替えることができない場合、静脈内投与を最長20日間（第20日目）まで継続可能とした。

c) 経口投与の7日目（第14日目）には朝の経口投与のみを行った。しかし、臨床的に投与継続が必要と判断される場合は、薬物動態評価期間を合わせて合計で最長30日間（第30日目）まで治験薬の投与を継続可能とした。

IV：静脈内投与、PO：経口投与、q12h：12時間ごと

●年齢・体重による用法・用量の区分ごとの血漿中ポリコナゾールの薬物動態パラメータ

日本人小児患者の薬物動態試験で、静脈内投与から経口投与に切り替えた場合の日本人小児患者（2歳以上12歳未満、12歳以上15歳未満で体重50kg未満）におけるAUC₀₋₁₂を示す。

パラメータ ^{a)}	8mg/kg IV q12h 第7日目	9mg/kg PO q12h 第14日目
AUC ₀₋₁₂ (μg・h/mL)		
2～12歳未満 (n=14)	51.9 (51)	48.2 (83)
12～15歳未満、体重50kg未満 (n=4)	83.4 (56)	59.4 (67)
12～15歳未満、体重50kg以上 (n=2) ^{b)}	17.3 (14.2、21.0)	10.0
C _{max} (μg/mL)		
2～12歳未満 (n=14)	7.75 (38)	7.76 (50)
12～15歳未満、体重50kg未満 (n=4)	9.23 (55)	7.91 (45)
12～15歳未満、体重50kg以上 (n=2) ^{b)}	3.09 (2.32、4.12)	2.03

a) 「12～15歳未満、体重50kg以上」を除き幾何平均値 (CV%)、「12～15歳未満、体重50kg以上」は幾何平均値 (個々の値)

b) 年齢12歳以上、体重50kg以上の小児には4mg/kgを12時間ごとに静脈内投与 (2例) 及び200mgを12時間ごとに経口投与 (1例) した。

IV：静脈内投与、PO：経口投与、q12h：12時間ごと、n：解析対象例数、AUC₀₋₁₂：ゼロ時間から12時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、CV：変動係数

●血漿中ポリコナゾールのAUC₀₋₁₂比 (経口投与/静脈内投与)

日本人小児患者 (2歳以上12歳未満) 及び青少年患者 (12歳以上15歳未満、体重50kg未満) のうち、本薬の経口投与及び静脈内投与の両投与を受けた17例の小児患者について、静脈内投与後のAUC₀₋₁₂に対する経口投与後のAUC₀₋₁₂の比を示す。特に2歳以上12歳未満の小児患者における経口投与/静脈内投与のAUC₀₋₁₂の比が大きくばらつくと思われるため、経口投与時に静脈内投与と同様のAUC₀₋₁₂が得られない可能性が示唆されている。

グループ	N	AUC ₀₋₁₂ のPO/IV比		
		算術平均値±標準偏差	中央値 (範囲)	
全体	18	0.972±0.521	0.814 (0.21、2.15)	
年齢と体重による	2歳以上12歳未満	14	1.08±0.547	1.04 (0.21、2.15)
用法・用量の区分	12歳以上15歳未満で50kg未満	3	0.648±0.015	0.652 (0.63、0.66)
	12歳以上15歳未満で50kg以上	1	NA	0.476 ^{a)}

a) N=1の場合には個々の値

IV：静脈内投与、PO：経口投与、N：要約統計量算出に用いた被験者数、NA：not applicable (N=1の場合は要約統計量を算出していない)、AUC₀₋₁₂：ゼロ時間から12時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

(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。

【解説】

ポリコナゾール錠剤 (ブイフェンド錠) のバイオアベイラビリティはほぼ100%であることに加えて、注射剤で可溶化剤として用いているスルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム (SBECD) が腎排泄型薬剤であることを考慮し設定した。

(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。
 [「薬物動態」の項参照]

【解説】

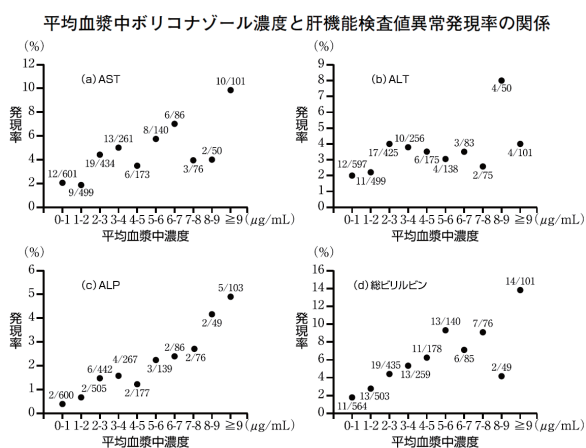
外国における肝機能低下群と正常群での反復投与時比較試験の結果、及び血漿中ポリコナゾール濃度と肝機能検査値異常発現率の関係を検討した結果に基づき設定した。

(「VII-1. (3) 5 肝機能障害を有する患者」の項参照)

●血漿中ポリコナゾール濃度と肝機能異常発現の関係⁵⁵⁾

外国において実施された臨床第 II 相及び第 III 相試験 (10 試験、被験者 1,053 例) から得られた平均血漿中ポリコナゾール濃度 (7 日間の平均値) と肝機能検査値異常 (ALT、AST、ALP 及び総ビリルビン) 発現率の関係について検討した。

ポリコナゾールの平均血漿中濃度を 1 μ g/mL 刻みに分類し、肝機能検査値異常との関係を検討した結果、血漿中ポリコナゾール濃度の増加に伴い肝機能検査値異常の発現率は上昇する傾向がみられた。最高発現率は、各検査値で 5%～14%であった。



(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]

【解説】

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

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

国内第 III 相試験¹⁾では 3 日目の血中濃度に応じて 5～7 日目に投与量を調整して維持投与量を決定した。その後は、有効性・安全性に基づく維持投与量の調整に加え、血中濃度がモニタリングされ、目安としてトラフ血中濃度が 4.5 μ g/mL 以上の場合、必要に応じて維持投与量の調整 (減量) が行われた。この用量調整法によって得られた国内安全性成績は、抗真菌薬として臨床上十分な忍容性を有するものであった。

〈血漿中ポリコナゾールの測定法〉（国内第Ⅰ相、第Ⅲ相試験）^{1)、8)}

濃度測定に用いるHPLC法はPennickらにより開発されたダイオードアレー検出器を用いた固相抽出を伴う方法⁵⁶⁾が推奨される。本測定方法における検量線の範囲は0.2~10 μ g/mLであり、日間の真度は-9.2%~+0.3%、精度は7.8%~16.0%である。

〈参考〉：血中濃度モニタリングに関連するその他の情報

- ・本邦では欧米と異なり人口の約15%~20%が本剤の主要代謝酵素であるCYP2C19のPM (Poor Metabolizer：低い酵素活性を有する者)と考えられ⁵⁷⁾、これらの患者では代謝が延長し血中濃度が高くなる可能性がある。
- ・国内第Ⅲ相試験でのポピュレーションPK解析³⁷⁾から、錠剤1回200mg 1日2回及び注射剤1回4mg/kg 1日2回をCYP2C19のPMに投与した場合、他の遺伝子型と比べて血中濃度が高くなる可能性があり、本用量が用いられた場合のPMと他の遺伝子型を区別するトラフ血中濃度の目安は約4.5 μ g/mLと想定された。
- ・国内第Ⅰ相試験^{10)、11)}で、血中濃度が高い場合に肝機能異常例が発現しており、閾値は不明であるものの、肝機能異常が発現した症例のトラフ血中濃度は全て4.5 μ g/mLを超えていた。
- ・外国でのPK/PD解析⁵⁵⁾で、閾値は認められなかったものの血中濃度と肝機能検査値異常発現頻度に相関が認められた。
- ・国内第Ⅲ相試験（有効性評価症例65例）¹⁾で有効と評価された50例^{注)}の治験期間を通してサンプリングされた血中濃度の平均値は2.8 μ g/mLであり、トラフ値が4.5 μ g/mLを超えない範囲で十分な臨床効果が得られると考えられた。

注) 適応外を含む

(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。

【解説】

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

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

なお、注射剤においては、対象疾患の重篤性を考慮し最大投与量を設けていない。小児では成人と比較し血漿中濃度の被験者間変動が大きいことから、増量にあたっては血中モニタリングの実施を行い、適切な用量を決定する事を検討すること。

●ポピュレーション PK 解析

小児患者を対象とした薬物動態試験（A1501007、A1501037 及び A1501088 試験）、青少年患者を対象とした薬物動態試験（A1501081 試験）及び健康成人被験者を対象とした薬物動態試験（A1501092 試験）のデータを用いたポピュレーション PK 解析で得られた最終モデルから、小児患者の投与開始後 1～7 日目の曝露量（ AUC_{12} ）及びトラフ値（ C_{min} ）をシミュレートしたところ、治療開始後 3 日目でポリコナゾールの曝露量は定常状態時（7 日目）の曝露量の 80%～90%であった。したがって、投与開始及び増量後 3 日目には一定の曝露が得られていると考える。

〈参考〉

効果不十分の場合：

- ・「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」などを参考に、抗菌薬不応の発熱や呼吸器症状などが改善しない場合には、増量を考慮すること。
- ・増量しない判断基準として、抗菌薬 TDM ガイドライン ポリコナゾールの TDM の目標値が参考になる。
⇒有効性の面から目標トラフ値を $\geq 1\sim 2\mu\text{g/mL}$ とする
⇒安全性の面からトラフ値が $4\sim 5\mu\text{g/mL}$ を超える場合には肝障害に注意する

忍容性が不十分の場合：

使用上の注意などで注意喚起されているような忍容性に問題がある有害事象が発現した場合には、ポリコナゾールの減量あるいは中止を考慮した上で、患者への有益性を慎重に判断する。

深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014

「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 の第 1 章 C 外科系・救急・集中治療領域フローチャート i」には「侵襲性カンジダ症において、第一選択薬は 3 日間使用後に臨床症状、末梢血白血球、CRP、画像などで効果判定を行い、不良な場合は他の抗真菌薬への変更などを考慮する。」との記載がある。

(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。]

【解説】

本剤の侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（一次予防）⁵⁾ 及び侵襲性真菌感染症の既往のある造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（二次予防）⁶⁾ のプロトコール及び類薬（イトラコナゾール）の記載を参考に設定した。

ドライシロップ：

- (8) 懸濁液調製法：本剤は1瓶について46mLの水を加えて懸濁すると濃度は40mg/mLとなる。
[「適用上の注意」の項参照]

【解説】

製剤の調製方法に基づいて設定した。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

全製剤共通：

- (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]

ドライシロップ：

- (5) 遺伝性フルクトース不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不全症又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症の患者

注射剤：

- (5) 中等度の腎機能障害のある患者 (クレアチニンクリアランス 30mL/min～50mL/min) [腎排泄である注射剤の添加物スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム (SBECD) の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがある。中等度の腎障害のある患者への注射剤投与は治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとし、血清クレアチニン値を観察し、上昇が認められた場合には錠剤又はドライシロップへの切り替えを考慮すること。[「原則禁忌」の項及び「薬物動態」の項参照]]

【解説】

(1) ～ (4) は全製剤共通：

- (1) 一般的注意事項として設定した。

ポリコナゾール及び注射剤で使用している添加物 (可溶化剤) の SBECD について動物実験 (モルモット) で抗原性は認められなかった⁵⁸⁾。しかしながら、他の薬剤で薬物過敏症の既往歴のある患者では、一般的に多種類の薬物に反応することがあり、また交叉反応を起こす場合もあるため、薬のアレルギーの有無について問診を十分に行うなど、慎重に投与することが必要である。

- (2) 国内及び外国において重度の肝機能低下のある患者での薬物動態、安全性を検討したデータは現時点で得られていない（2014年現在）。肝・胆道系の副作用は、国内第Ⅲ相試験¹⁾で36.0%（36/100例）、外国臨床試験で12.2%（222/1,821例）に認められており、本剤の投与によって肝機能低下を一層助長する懸念がある。
- したがって、このような重度の肝機能低下のある患者に投与する際には、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。
- (3) 心血管系の副作用は、国内第Ⅲ相試験で4.0%（4/100例）、外国臨床試験で4.1%（74/1,821例）に認められた。
- したがって、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には、慎重に投与すること。
- (4) 2016年6月、英国は、ワルファリンとミコナゾールとの相互作用が疑われる重篤な出血事象について注意喚起を行った。この情報と副作用の集積状況等に基づき、国内においてはミコナゾール（経口ゲル剤・注射剤）とワルファリンの併用は禁忌となった。また、本剤においてもワルファリンとの併用によるINR上昇やワルファリンの作用が増強したことによる出血が疑われる症例が報告されていることから、ワルファリンと併用する場合には慎重に投与すること。
- （Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（6）」、「Ⅷ-7.（2）併用注意とその理由」の項参照）
- （参考）
- GOV. UK : <https://www.gov.uk/drug-safety-update/topical-miconazole-including-oral-gel-reminder-of-potential-for-serious-interactions-with-warfarin>
 - 薬生安発1018第3、4、5号（平成28年10月18日）
- (5) **ドライシロップ：**
- 本剤は添加物として白糖を含むことから、特に糖の摂取に注意が必要な疾患を有する患者に対しては本剤の投与を慎重に行うよう設定した。
- (5) **注射剤：**
- 主薬のポリコナゾールが肝代謝型薬剤であるのに対して、スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）は代謝を受けることなく未変化体のまま尿中に排泄される。SBECDの体内薬物動態を検討した海外第Ⅰ相試験³²⁾で、腎機能が正常な被験者では蓄積性はみられなかったが、中等度の腎機能が低下した被験者（クレアチニンクリアランス30～50mL/min）で蓄積性が認められたため本項を設定した。したがって、中等度腎機能低下者に反復静脈内投与した場合、SBECDが蓄積して腎機能をさらに悪化させる懸念があるので慎重に投与すること。
- なお、重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス<30mL/min）は「原則禁忌」に設定されているので留意すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

全製剤共通：

- (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」の項及び「薬物動態」の項参照]

注射剤：

- (8) 本剤の投与にあたっては、添加物SBECDの血漿中濃度の急激な上昇に伴い、ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、投与速度は1時間あたり3mg/kgを超えない速度で投与すること。[「重大な副作用」の項参照]

【解説】

(1) ～ (7) は全製剤共通：

- (1) 国内第Ⅲ相試験では心室性の不整脈（心室性期外収縮、心室性頻脈、心室性二段脈）が3例報告されており、また、外国試験においては不整脈によると推定される突然死及びtorsades de pointes（トルサード ド ポアン）が報告されている^{4)、59)}。
本剤の投与対象となる患者は全身状態も悪く、電解質異常等によってしばしば不整脈を惹起しやすい状態にある。したがって、このような患者に投与する場合には事前に電解質（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正しておく必要がある。
- (2) 本剤の重大な副作用として血液障害、腎障害がある。
したがって、本剤を投与する際には、適宜、血液検査、腎機能検査を行い、検査値の変動に留意する必要がある。

- (3) 一般的な注意事項として設定した。
- (4) 眼症状が本剤投与中止後も持続することがあるため本項を設定した。
- (5) 国内第Ⅲ相試験¹⁾において光線過敏性反応が経口療法例で1例(1/61例)、外国患者安全性解析対象集団で25例〔経口療法：2.6% (14/541例)、スイッチ療法：1.9% (11/576例)〕報告されている。

このように本剤は光線過敏症を誘発する薬剤であるため本項を設定した。

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

(「Ⅷ-15. その他の注意 (3)」の項参照)

- (6) 本剤はワルファリンの代謝を阻害することから、併用によりワルファリンの血中濃度が上昇し、プロトロンビン時間の延長や著しいINRの上昇、出血傾向(挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等)を引き起こすことがある。

本剤をワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間の測定や、トロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。

(「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由 (4)」、「Ⅷ-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

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

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

(8) 注射剤：

ポリコナゾール注射剤の外国臨床試験において、SBECDとの関連性が強く疑われるアナフィラキシー症例が発現しているため、本項を設定した。

4例の発現例はいずれも1時間あたり3mg/kgを超えた4mg/kgの速度で投与されており、その発現メカニズムは高浸透圧によりSBECDが直接的に好塩基球を活性化することに起因すると考えられている。したがって、このようなアナフィラキシーを防ぐために1時間あたり3mg/kgを超えない速度で投与すること。

7. 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。

【解説】

ポリコナゾールは肝臓において薬物代謝酵素 P450 アイソザイム (分子種) CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 によって代謝されるが、同時にポリコナゾールはこれらの代謝酵素を阻害する性質を併せ持っている。即ち、ポリコナゾールはこれら 3 種類のアイソザイムの基質であると共に阻害物質としても作用する。なお、このような阻害作用が本剤の主要循環代謝物である UK-121, 265 にもあることが確認されている⁶⁰⁾。

したがって、ポリコナゾールの代謝に関する P450 アイソザイムと同一のアイソザイムで代謝される薬剤が本剤と併用された場合、ポリコナゾールの代謝阻害、もしくは併用薬の代謝阻害あるいは両方の薬剤の代謝阻害が惹起される可能性がある。特に CYP3A4 が代謝に関与する薬剤が少なくないので、本剤は多種類の薬剤と相互作用を起こすことが懸念される。

一方、チトクロム P450 を誘導する薬剤の存在も知られており、このような薬剤を本剤と併用すると、ポリコナゾールの代謝が著明に促進されてその薬効が短時間に失われるおそれがある。

このような薬物代謝の基本的な考え方に立って、ポリコナゾールと他の多くの種類の薬剤との相互作用について基礎・臨床的検討が実施され、それらの知見等に基づいて本剤の相互作用の項を設定した。

本剤の治療対象となる患者は全身状態が重篤であることに加えて他の多様な疾患を伴うことから、他の薬剤併用の必然性も高いので、本項に記載の情報を十分確認の上、本剤のみならず併用薬剤の選択・使用方法等にも留意すること。

さらに、臨床試験の結果から本剤は CYP3A4 の基質であるミダゾラムとの併用でミダゾラムの AUC を 5 倍以上上昇させたことから、強い CYP3A4 の阻害作用を有することが確認されている⁶¹⁾。

●ポリコナゾールによるチトクロム P450 の阻害⁴⁷⁾

チトクロム P450 分子種に対するポリコナゾールの阻害作用についてヒト肝ミクロソームを用いて検討した。その結果、ポリコナゾールは CYP2D6 及び CYP1A2 を 100 μ mol/L の濃度まで阻害しなかった。CYP2E1 に対する阻害は、高濃度のポリコナゾールで認められたが、ポリコナゾールの血漿中濃度を考慮すると、临床上重大な相互作用の原因にはならないと考えられる。

一方、ポリコナゾールは CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 を競合的に阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 9 μ mol/L、32 μ mol/L 及び 50 μ mol/L であった。

(「VII-5. (2) 1) チトクロム P450 等の分子種」の項参照)

また、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（平成 26 年 7 月 8 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡）では、「P450 酵素の *in vivo* 阻害薬の例」の表中の CYP3A4 の強い阻害薬にポリコナゾールがあり、相互作用を受けやすい基質薬の AUC を 10 倍以上に上昇（CL/F が 1/10 未満に減少）させることが報告されていると記載されている。

P450 酵素の *in vivo* 阻害薬の例（CYP3A4 抜粋）

P450 分子種	強い阻害薬 相互作用を受けやすい基質薬の AUC が 5 倍以上に上昇（CL/F が 1/5 未満に減少）	中程度の阻害薬 相互作用を受けやすい基質薬の AUC が 2 倍以上 5 倍未満に上昇（CL/F が 1/2 未満 1/5 以上に減少）	弱い阻害薬 相互作用を受けやすい基質薬の AUC が 1.25 倍以上 2 倍未満に上昇（CL/F が 1/1.25 未満 1/2 以上に減少）
CYP3A	cobicistat、indinavir、itraconazole、ritonavir、telaprevir、voriconazole (conivaptan)、(ketoconazole)、(posaconazole)、(troleandomycin)	amprenavir、aprepitant、atazanavir、ciprofloxacin、crizotinib、cyclosporine、diltiazem、erythromycin、fluconazole、fosamprenavir、imatinib、istradefylline、miconazole、tofisopam、verapamil、(casopitant)、(dronedarone)	chlorzoxazone、cilostazol、cimetidine、fluvoxamine、fosaprepitant、ranitidine、tacrolimus (clotrimazole)、(ivacaftor)、(lomitapide)、(ranolazine)、(tabimorelin)、(ticagrelor)
	clarithromycin、grapefruit juice、nelfinavir、saquinavir (boceprevir)、(nefazodone)		

①CYP3A の強い阻害薬の表中、点線より上の薬物は相互作用を受けやすい基質薬の AUC を 10 倍以上に上昇（CL/F が 1/10 未満に減少）させることが報告されている。弱い阻害薬については、その相互作用に対してとるべき臨床的対処等を踏まえ、相互作用を受けやすい基質薬の AUC を 1.5 倍以上に上昇する薬物のみを提示している。

②括弧内の薬物は本邦未承認。

③表中の薬物は、薬物相互作用データベース (<http://www.druginteractioninfo.org/>) 及びその根拠となった論文における指標薬との臨床相互作用試験データに基づき、また当該薬物の添付文書等も確認のうえ分類を行い、例示するものである。なお、外用薬及び医療用配合剤は記載していない。

(1) 併用禁忌とその理由

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）	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 ⁶²⁾ 。	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）	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 ⁶²⁾ 。 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 ⁶³⁾ 。	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）	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 ⁶⁴⁾ 。 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 ⁶⁴⁾ 。	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 C_{max} は 66%、AUC は 82%減少した ⁶⁵⁾ 。	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 （テグレートール） 長時間作用型バルビツール酸誘導体 バルビタール、フェノバルビタール	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） キニジン硫酸塩水和物 （硫酸キニジン）	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
麦角アルカロイド 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、ジヒデルゴット）	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。

【解説】

●リファンピシン及びリファブチンとの薬物相互作用^{62)、63)}

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

- ・リファンピシン、リファブチンがポリコナゾールの薬物動態に及ぼす影響⁶²⁾

〔対象〕 外国人健康成人男性被験者（薬物動態評価例数：23 例）

〔方法〕 非盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験

試験デザイン

	ポリコナゾール 単独投与期	併用薬 単独投与期	併用投与期	用量調節期	
	1～7 日目	8～14 日目	15～21 日目	22～23 日目	24～30 日目
リファンピシン 併用群	ポリコナゾール 200mg1 日 2 回 (7 日目:1 日 1 回)	リファンピシン 600mg1 日 1 回	ポリコナゾール 200mg リファンピシン 600mg	リファンピシン 600mg1 日 1 回	$C_{min15-21}$ 、 C_{min1-7} を比較し、 ポリコナゾールの 用量を調節
リファブチン 併用群		リファブチン 300mg1 日 1 回	ポリコナゾール 200mg リファブチン 300mg	リファブチン 300mg1 日 1 回	
プラセボ 対照群			プラセボ1 日 1 回	ポリコナゾール 200mg プラセボ	投与せず

C_{min1-7} ：ポリコナゾール単独投与期の最小血漿中濃度

$C_{min15-21}$ ：併用投与期のポリコナゾール最小血漿中濃度

〔結果〕 リファンピシンの併用により、ポリコナゾールの C_{max} 及び AUC_{τ} は、プラセボ投与群に対して 7.2 及び 4.5% に減少した。これは、リファンピシンによるポリコナゾールの代謝酵素 (CYP3A4) の誘導によるものと考えられた。用量調節期にリファンピシンが投与されている被験者において、ポリコナゾールの用量を 2 倍の 1 回 400mg 1 日 2 回に増やしたところ、ポリコナゾールの AUC_{τ} はポリコナゾール単独投与期の AUC_{τ} に対して 18.9% であった。また、リファブチンの併用により、ポリコナゾールの C_{max} 及び AUC_{τ} は、プラセボ投与群に対して 31.3% 及び 21.8% に減少した。これは、リファブチンによるポリコナゾールの代謝酵素 (CYP3A4) の誘導によるものと考えられた。用量調節期にリファブチンが投与されている被験者において、ポリコナゾールの用量を 1 回 200mg 1 日 2 回から 1 回 350mg 1 日 2 回に増やしたときの C_{max} 及び AUC_{τ} は、ポリコナゾール単独投与期のそれぞれ 95.8% 及び 67.9% であった。

- ・ポリコナゾールがリファブチンの薬物動態に及ぼす影響⁶³⁾

〔対象〕 外国人健康成人男性被験者 (薬物動態評価例数: 31 例)

〔方法〕 単盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験 (試験デザイン省略)

〔結果〕 ポリコナゾール (1 回 400mg 1 日 2 回) をリファブチン (1 回 300mg 1 日 1 回) と併用したときのリファブチンの C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値のリファブチン単独投与時に対する比は、リファブチン (1 回 300mg 1 日 2 回 + プラセボ) を投与したときと比較して、それぞれ 3.0 及び 4.3 倍に増加した。

●エファビレンツとの薬物相互作用⁶⁴⁾

エファビレンツとポリコナゾールとの併用により、ポリコナゾールの C_{max} は著明に低下し、AUC も著明に減少することが確認された。また、ポリコナゾールの併用によりエファビレンツの C_{max} 及び AUC は中程度上昇した。特に、エファビレンツはポリコナゾールの薬物動態に臨床上有意味のある影響を及ぼすことが認められたことから併用禁忌に設定した。

- ・ポリコナゾールとエファビレンツ各々の薬物動態に及ぼす影響⁶⁴⁾

〔対象〕 外国人健康男性被験者 (薬物動態評価例数: 27 例)

〔方法〕 第 I 相、単盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、反復経口投与試験

投与方法

投与群	第 1 期	休薬期間	第 2 期	
	1~3 日目		4~10 日目	11~20 日目
第 1 群	ポリコナゾール実薬 1 日 2 回 経口投与 1 日目 1 回 400mg 2、3 日目 1 回 200mg	投与なし	エファビレンツ 1 回 400mg、1 日 1 回、 夕方、経口投与	エファビレンツ 1 回 400mg、1 日 1 回、 夕方、経口投与 加えて ポリコナゾール実薬 1 日 2 回、経口投与 21 日目 1 回 400mg 22~29 日目 1 回 200mg
第 2 群	ポリコナゾール: プラセボ 1 日 2 回 経口投与 1 日目 1 回 2 錠 2、3 日目 1 回 1 錠	投与なし	エファビレンツ 1 回 400mg、1 日 1 回、 夕方、経口投与	エファビレンツ 1 回 400mg、1 日 1 回、 夕方、経口投与 加えて ポリコナゾール: プラセボ 1 日 2 回、経口投与 21 日目 1 回 2 錠 22~29 日目 1 回 1 錠

〔結果〕 エファビレンツとの併用によりポリコナゾールの C_{max} 及び AUC_{0-12} の平均値は、それぞれ 61% 及び 77% 低下した。これはエファビレンツがポリコナゾールの代謝酵素 (CYP2C19 及び CYP2C9) を誘導することによると考えられた。また、ポリコナゾールの併用によりエファビレンツの C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は、それぞれ 38% 及び 44% と中程度上昇した。これはポリコナゾールがエファビレンツの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することによると考えられた。
 なお、両剤併用時の有害事象発現率は、エファビレンツ単独投与時と同様であった。バイタルサイン及び心電図には、双方の薬剤併用による影響は認められなかった。

● リトナビルとの薬物相互作用⁶⁵⁾

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

- ・ ポリコナゾールとリトナビル各々の薬物動態に及ぼす影響⁶⁵⁾

〔対象〕 外国人健康男性被験者 (薬物動態評価例数：29 例)

〔方法〕 第 I 相、単盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、反復経口投与試験

投与方法

投与群	第 1 期	休薬期間	第 2 期	
	1～3 日目		4～10 日目	11～20 日目
第 1 群	ポリコナゾール実薬 1 日 2 回、経口投与 1 日目 1 回 400mg 2 日目 1 回 200mg 3 日目 200mg (朝のみ)	投与なし	リトナビル 1 回 400mg、 1 日 2 回、経口投与	リトナビル 1 回 400mg、 1 日 2 回、経口投与 加えて ポリコナゾール実薬 1 日 2 回、経口投与 21 日目 1 回 400mg 22～30 日目 200mg
第 2 群	ポリコナゾール：プラセボ 1 日 2 回、経口投与 1 日目 1 回 400mg 2 日目 1 回 200mg 3 日目 200mg (朝のみ)	投与なし	リトナビル 1 回 400mg、 1 日 2 回、経口投与	リトナビル 1 回 400mg、 1 日 2 回、経口投与 加えて ポリコナゾール：プラセボ 1 日 2 回、経口投与 21 日目 1 回 400mg 22～30 日目 200mg

〔結果〕 リトナビルとの併用によりポリコナゾールの C_{max} 及び AUC_{0-12} の平均値は、それぞれ 66% 及び 82% 低下した。これはリトナビルがポリコナゾールの代謝酵素 (CYP2C19 及び CYP2C9) を誘導することによると考えられた。一方、ポリコナゾールはリトナビルの薬物動態に顕著な影響を及ぼさなかった。

なお、有害事象の発現率は、ポリコナゾールとリトナビル併用時の方が各々の単独投与時より高かったが、大部分の有害事象は軽度であり、処置を必要とすることなく回復した。バイタルサイン及び心電図には、ポリコナゾールとリトナビルの併用の影響は認められなかった。

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

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

- **ピモジド、キニジン硫酸塩水和物との薬物相互作用**

薬物相互作用に関する具体的な臨床薬理試験は実施していないが、ポリコナゾールはこれらの薬剤の代謝酵素 CYP3A4 の阻害作用を有している。したがって、ポリコナゾールとピモジド、あるいはキニジン硫酸塩水和物と併用すると、これらの薬剤の代謝が遅延し血中濃度が増加し、これらの薬剤の重大な副作用とされている QT 延長、心室性不整脈（torsades de pointes を含む）などの心血管系の副作用が誘発される可能性がある。

〈参考〉

- ・ 同トリアゾール系抗真菌薬であるケトコナゾールが *in vitro* でピモジドの代謝を 88% 阻害したとの報告がある⁶⁶⁾。
- ・ 同トリアゾール系抗真菌薬であるイトラコナゾールとキニジン硫酸塩水和物との薬物相互作用に関する臨床薬理試験で、本剤と同様のリスク（キニジンの C_{max} 及び AUC の上昇⁶⁷⁾、QTc 間隔：キニジン濃度と相関*）が示唆されている。

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

- **麦角アルカロイド エルゴタミン（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）含有製剤との薬物相互作用**

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

- **トリアゾラムとの薬物相互作用**

薬物相互作用に関する具体的な臨床薬理試験は実施していないが、ポリコナゾールがトリアゾラムの代謝酵素 CYP3A4 を阻害することによって、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こす可能性がある。

(2) 併用注意とその理由

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 C_{max} は49%、AUCは69%減少した ⁶⁸⁾ 。 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 ⁶⁸⁾ 。	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。
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 ⁶⁹⁾ 。 <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 ⁶⁹⁾ 。
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 ⁷⁰⁾ 。 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 ⁷⁰⁾ 。
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 C_{max} は1.1倍、AUCは1.7倍増加した ⁷¹⁾ 。 本剤との併用により、タクロリムスの C_{max} は2.2倍、AUCは3.2倍増加した ⁷²⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム	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 ⁷³⁾ 。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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロトンポンプ阻害薬 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 ⁷⁴⁾ 。	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 ^{70)、75)} 。
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 ⁷⁶⁾ 。	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 ⁷⁷⁾ 。	本剤はゾルピデムの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C9）を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
ビンカ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 C_{max} が30.7%、AUCが47.2%増加した ⁷⁸⁾ 。	
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 ⁷⁹⁾ 。	
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 ⁸⁰⁾ 。	
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 ^{81)、82)} 。	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
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチ ニルエストラジオール	ノルエチステロン・エチニル エストラジオールとの併用 により、本剤の C_{max} は14%、 AUCは46%増加した ⁸³⁾ 。 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 ⁸³⁾ 。	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 ⁸⁴⁾ 。本剤 投与時はセイヨウオトギ リソウ含有食品を摂取し ないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、 本剤の代謝酵素(CYP3A4) を誘導する。

【解説】

●フェニトインとの薬物相互作用

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

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

- ・フェニトインがポリコナゾールの薬物動態に及ぼす影響⁶⁸⁾

〔対象〕 外国人健康成人男性被験者（薬物動態評価例数：21例）

〔方法〕 非盲検、プラセボ対照、並行群間試験

1～7日目及び15～21日目にポリコナゾールを1回200mg 1日2回投与（ただし、1及び15日目は1回200mg1日4回投与、7日目は1日1回投与）し、8日目からフェニトイン300mg又はプラセボを1日1回同時投与した。

〔結果〕 フェニトインを併用した時、ポリコナゾールの C_{max} 及び AUC_{τ} は、プラセボ群に対してそれぞれ50.3%及び30.6%に減少した。

これは、フェニトインによる薬物代謝酵素(CYP3A4)の誘導によるものと考えられた。なお、ポリコナゾールの投与量を1回200mg1日2回から1回400mg1日2回に増量した時のポリコナゾールの C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は、フェニトイン併用前と同程度まで回復した。

- ・ポリコナゾールがフェニトインの薬物動態に及ぼす影響⁶⁸⁾

〔対象〕 外国人健康成人男性被験者（薬物動態評価例数：15 例）

〔方法〕 二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間試験

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

〔結果〕 ポリコナゾール併用群におけるポリコナゾール併用時のフェニトインの C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値の併用前との比は、プラセボ投与群と比較してそれぞれ 1.7 倍及び 1.8 倍に増加した。これはポリコナゾールがフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害したためと考えられた。

●ポリコナゾールについてのチトクロム P450 の阻害に関連した薬物相互作用

ポリコナゾールが併用薬物の代謝を阻害する可能性について *in vitro* 試験系で検討した。

その結果、ポリコナゾールが CYP3A4 の基質であるテルフェナジン、エチニルエストラジオール、デラビルジン、タクロリムス、リトナビル、インジナビルへ及ぼす代謝阻害の程度は小さいもの（ IC_{50} 値 $>100 \mu\text{mol/L}$ ）であった。一方、CYP2C9 の基質であるワルファリンや CYP2C19 の基質であるオメプラゾール、CYP3A4 の基質であるシクロスポリン、テストステロン、サキナビル、アンブレナビル、ネルフィナビル、Lovastatin（国内未発売）、ミダゾラムの代謝をポリコナゾールは阻害した。

また、ポリコナゾールの代謝に対する併用薬の阻害能について、臨床で認められるポリコナゾール濃度（ $25 \mu\text{mol/L}$ ）で検討した。その結果、ポリコナゾールの代謝は、テルフェナジン、S-ワルファリン、シクロスポリン、Lovastatin（国内未発売）、インジナビル、サキナビル、シメチジンによる影響を受けなかった。アンブレナビル及びエファビレンツは弱い阻害を示した。エチニルエストラジオール、オメプラゾール、リトナビル、タクロリムス及びデラビルジンの IC_{50} 値は $10\sim40 \mu\text{mol/L}$ であり、ポリコナゾールの代謝を阻害することが示された。

ポリコナゾールに関する *in vitro* 薬物相互作用試験結果

基質	CYP 分子種	IC_{50} 値 ($\mu\text{mol/L}$)	
		ポリコナゾールへの阻害	ポリコナゾールによる阻害
アンブレナビル ⁶⁹⁾	CYP3A4	58	13
シメチジン ⁸⁵⁾	非特異的	>300	—
シクロスポリン ⁸⁵⁾	CYP3A4	>100 (注)	30
デラビルジン ⁷⁰⁾	CYP3A4	27	160
エファビレンツ ⁷⁰⁾	CYP3A4	104	—
エチニルエストラジオール ⁸⁵⁾	CYP3A4	19	>300
インジナビル ⁶⁹⁾	CYP3A4	約 1,000	約 500
Lovastatin ⁷⁰⁾ *	CYP3A4	$>1,000$	24
ミダゾラム ⁷⁵⁾	CYP3A4	—	9.3
ネルフィナビル ⁶⁹⁾	CYP3A4	$>1,000$	40
オメプラゾール ⁸⁵⁾	CYP2C19	37	18
リトナビル ⁶⁹⁾	CYP3A4	16	阻害せず
サキナビル ⁶⁹⁾	CYP3A4	約 300	21
タクロリムス ⁷⁰⁾	CYP3A4	19	117
テルフェナジン ⁸⁵⁾	CYP3A4	>300	>300
テストステロン ⁷⁵⁾	CYP3A4	—	54
S-ワルファリン ⁸⁵⁾	CYP2C9	200	13

—：試験は実施していない。 *：国内未発売

注)：シクロスポリンについてはポリコナゾール濃度 $2500 \mu\text{mol/L}$ で検討した。

*後に実施された臨床薬理試験⁶⁴⁾、⁶⁵⁾により、エファビレンツ及びリトナビルはボリコナゾールの薬物動態に臨床的意味のある影響 (C_{max} 及び AUC の著明な低下) を及ぼすことから、本剤とこれらの薬剤との併用は禁忌に設定されている。

以上の試験結果に基づき、HIV プロテアーゼ阻害薬 (インジナビルを除く) のサキナビル、アンプレナビル、ネルフィナビルとボリコナゾールとの間で薬物相互作用が臨床的懸念されるため「併用注意」の薬剤として設定した。同様に非ヌクレオチド逆転写酵素阻害薬のデラビルジン、ベンゾジアゼピン系薬剤のミダゾラムを「併用注意」の薬剤として設定した。さらに、Lovastatin (国内未発売) の代謝をボリコナゾールが *in vitro* で阻害することが確認されたため、HMG-CoA 還元酵素阻害薬を「併用注意」の薬剤として設定した⁷⁰⁾。

なお、シクロスポリン、タクロリムス、ワルファリン、オメプラゾールとボリコナゾールの薬物相互作用については、これらの *in vitro* 試験のみならず、別途臨床薬理試験が実施され、その結果も「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」の項に反映した。

●シクロスポリンとの薬物相互作用

- ・ボリコナゾールがシクロスポリンの薬物動態に及ぼす影響⁷¹⁾

〔対象〕腎機能が安定している外国人腎移植患者 (7 例)

〔方法〕二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験

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

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

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

●タクロリムスとの薬物相互作用

- ・ボリコナゾールがタクロリムスの薬物動態に及ぼす影響⁷²⁾

〔対象〕外国人健康成人男性被験者 (薬物動態評価例数: 12 例)

〔方法〕単盲検、無作為化、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験

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

〔結果〕ボリコナゾール併用時のタクロリムスの C_{max} 及び AUC_τ はプラセボ併用時と比較して、それぞれ 2.2 及び 3.2 倍に増加しました。

これは、ボリコナゾールがタクロリムスの代謝酵素を阻害したためと考えられた。

●ワルファリンとの薬物相互作用

- ・ポリコナゾールとワルファリン併用時におけるプロトロンビン時間（PTT）に及ぼす影響⁷³⁾

〔対象〕 外国人健康成人男性被験者（16例）

〔方法〕 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2期クロスオーバー試験

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

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

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

- ・ポリコナゾールとワルファリン併用時における国際標準比（INR）に及ぼす影響

ポリコナゾールとワルファリンの併用により、著しい INR 上昇が認められたとの報告がある。

以下に代表的な症例の概要を記載する。

	性別 年齢	1日投与量 投与期間	使用理由 (合併症)	発現後の 措置	副作用用語	発現 までの 日数	転帰	併用薬剤 (下線はアゾールの 前治療薬)	INR		
									併用 前	併用 中	中止 後
1	男 70歳 代	本：400mg (錠)3日間 ワ：1g 約4年間	本：気管支肺アスペルギルス症 ワ：心房細動 (形質細胞性骨髄腫)	本：中止 ワ：中止	国際標準比増加 出血性素因 薬物相互作用 肺出血 浮動性めまい 悪心 嘔吐 黄視症	3日 3日 3日 3日 2日 3日 3日 2日	回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復	なし	—	—	—
2	男 70歳 代	本：800mg (錠)1日後、600mg (錠)14日間 ワ：1mg 332日間	本：真菌性角膜炎 ワ：脳梗塞予防 (兎眼) (潰瘍性角膜炎) (白内障) (結腸癌) (結膜手術) (肝転移) (良性前立腺肥大症)	本：中止 ワ：中止 圧迫止血 メナテロン投与	創傷出血 鼻出血 薬物相互作用	13日 13日 13日	回復 回復 回復	フルコナゾール、ホスフルコナゾール、カンデサルタンシレキセチル、酸化マグネシウム、大建中湯、センナ・センナ実、ナフトビジル、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、レボフロキサシン、硫酸ジベカシン、硫酸アトロピン、セファゾリンナトリウム、塩酸バンコマイシン、ビマリシン	4.35	9.67	1.84
3	男 50歳 代	本：400mg (注)9日間 ワ：不明	本：真菌性角膜炎 ワ：血栓症予防	本：中止 ワ：中止 ワルファリン拮抗薬の投与	出血性十二指腸炎 腫脹	9日 9日	未回復 未回復	フロセミド	—	—	—

本：本剤、ワ：ワルファリンカリウム

	性別 年齢	1日投与量 投与期間	使用理由 (合併症)	発現後の 措置	副作用用語	発現 までの 日数	転帰	併用薬剤 (下線はアゾールの 前治療薬)	INR		
									併 用 前	併 用 中	中 止 後
4	男 70歳 代	本：600mg (錠)1日 後、300mg (錠)35日 間 ワ：2mg 不明	本：気管支肺アスベ ルギルス症 ワ：肥大型心筋症 (アルコール摂取) (心室性期外収縮) (植込み型除細動器 挿入) (胃潰瘍) (薬物過敏症) (間質性肺疾患) (高尿酸血症) (高血圧)	本：中止 ワ：中止 メナテトレ ノン投与	肺出血 薬物相互作用	36日 36日	回復 回復	酢酸ブレドニゾロン、 ジメチコン、アルファ カルシドール、アレ ンドロン酸ナトリウム水 和物、バルサルタン、 アロプリノール、アス ピリン、ファモチジン、 レバミピド、塩酸アブ リンジン	3.66	6.81	1.21
5	男 80歳 代	本：400mg (錠)15日間 ワ：2mg 不明 その後1mg 15日間	本：全身性真菌症 ワ：血栓症予防 (喘息) (心房細動) (慢性心不全) (糖尿病) (肺気腫) (造影剤アレルギー)	本：中止 ワ：中止	凝固時間延長 薬物相互作用	15日 15日	回復 回復	インスリン リスプロ (遺伝子組換え)、フロ セミド、ジギトキシン、 スピロノラクトン、イ コサペント酸エチル、 塩酸メトホルミン、塩 酸オロパタジン	2.0	4.6	—
6	女 40歳 代	本：400mg (錠)18日間 ワ：0.5～ 2.5mg 42日間	本：全身性カンジダ ワ：発作性心房細動 (バセドウ病) (無顆粒球症) (造影剤アレルギー)	本：継続 ワ：中止 メナテトレ ノン投与	国際標準比増加 薬物相互作用	5日 5日	軽快 軽快	ホスフルコナゾール、 レボチロキシナトリ ウム、チアマゾール、 カルベジロール、塩酸 ペラバミル、スピロノ ラクトン、スルファメ トキサゾール・トリメ トプリム、複方ヨー ド・グリセリン	1.97	3.13	2.84
7	男 70歳 代	本：400mg (錠)17日間 ワ：2mg 約10年間	本：気管支肺アスベ ルギルス症 ワ：慢性心不全 (肺炎)	本：中止 ワ：不明 ビタミンK 投与	薬物相互作用 プロトンポンプ時 間延長	7日 7日	回復 回復	なし	—	11.18	1.4

本：本剤、ワ：ワルファリンカリウム

●オメプラゾールとの薬物相互作用

- ・ポリコナゾールがオメプラゾール及びその代謝物の薬物動態に及ぼす影響⁷⁴⁾

〔対象〕 外国人健康成人男性被験者（薬物動態評価例数：16例）

〔方法〕 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2期クロスオーバー試験

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

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

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

●ジアゼパムとの薬物相互作用

ポリコナゾールとジアゼパムを併用した外国人健康成人12名において、ジアゼパムの $AUC_{0-\infty}$ が2.2倍、 $t_{1/2}$ が1.9倍上昇したことが報告されている。ジアゼパムは CYP2C19 及び CYP3A4 によって代謝され、ポリコナゾールは CYP2C19 及び CYP3A4 を阻害することから、反復投与した場合には、ジアゼパムが蓄積され、ジアゼパムの作用が持続・増強するおそれがある⁷⁶⁾。

●ゾルピデムとの薬物相互作用

ポリコナゾールとゾルピデムを併用した外国人健康成人男性において、ゾルピデムの C_{max} 及び AUC の増加が認められたとの報告がある⁷⁷⁾。

●スルホニル尿素系血糖降下薬との薬物相互作用

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

●ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍薬との薬物相互作用

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

●メサドン塩酸塩との薬物相互作用

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

●オキシコドンとの薬物相互作用

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

●フェンタニルとの薬物相互作用

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

●イブプロフェン、ジクロフェナクとの薬物相互作用

ポリコナゾールとイブプロフェン、及びポリコナゾールとジクロフェナクを併用したとき、イブプロフェンとジクロフェナクの C_{max} と AUC がそれぞれ有意に増加した。イブプロフェン及びジクロフェナクは主に肝代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。一方、ポリコナゾールは CYP2C19、2C9 及び 3A4 で代謝され、CYP2C19、2C9 及び 3A4 の阻害作用を有する。イブプロフェンについては、ポリコナゾールにより CYP2C9 が阻害され、イブプロフェンの曝露量が増加した場合、イブプロフェン濃度依存性の腎、心血管又は消化管副作用の発現リスクが高まる可能性がある。ジクロフェナクについては、ポリコナゾールにより CYP2C9 が阻害され、ジクロフェナクの C_{max} と AUC がそれぞれ有意に増加することから、ジクロフェナクの低用量から投与することが望ましいと考えられる^{81)、82)}。

●経口避妊薬との薬物相互作用

本剤とノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合経口避妊薬を併用した外国人健康成人女性において、ポリコナゾール、ノルエチステロン、エチニルエストラジオールの C_{max} 、AUC の増加が認められた⁸³⁾。

●セイヨウオトギリソウ含有食品との薬物相互作用

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

8. 副作用^{1)、5)、6)、86)}

(1) 副作用の概要

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時（錠及び静注用）における国内臨床試験での副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、総症例 100 例中 80 例（80.0%）であった。主な副作用は、羞明（25.0%）、視覚障害（24.0%）、 γ -GTP 増加（11.0%）、悪心（8.0%）、嘔吐（8.0%）、肝機能異常（8.0%）、頭痛（8.0%）、AST (GOT) 増加（7.0%）、ALP 増加（7.0%）、ALT (GPT) 増加（6.0%）、霧視（5.0%）、肝障害（5.0%）、食欲不振（5.0%）、不眠症（5.0%）等であった。（承認時）

製造販売後の使用成績調査における副作用発現率は、23.2%（219 例/945 例）であった。主な副作用は、肝機能異常（6.5%）、肝障害（3.4%）、羞明（1.6%）、 γ -GTP 増加（1.6%）、ALP 増加（1.2%）、幻覚（1.2%）、腎障害（1.1%）、発疹（1.0%）、視覚障害（1.0%）、AST (GOT) 増加（0.7%）、ALT (GPT) 増加（0.6%）、霧視（0.6%）、色覚異常（0.6%）等であった。（再審査終了時）

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

承認時の造血幹細胞移植患者を対象とした 2 つの海外臨床試験における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、53.6%（149 例/278 例）であった。主な副作用は、肝毒性（7.6%）、悪心（6.5%）、視力障害（5.8%）、肝機能検査異常（5.0%）、頭痛（5.0%）等であった。

【解説】

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時の国内第Ⅲ相試験¹⁾では、深在性真菌症患者 100 例にポリコナゾールが投与された。投与の内訳は、経口療法 61 例、静注療法 18 例、スイッチ療法 21 例であった。平均 1 日投与量（平均投与日数）は、経口療法、静注療法、スイッチ療法のそれぞれで、318.4mg（50.3 日）、6.5mg/kg（32.8 日）、336.0mg（63.2 日）であった。

副作用は、100 例中 80 例（80.0%）に 280 件認められた。

〈参考〉：外国患者安全性解析対象集団における副作用

外国患者安全性解析対象集団では、1,821例にポリコナゾールが投与された。投与の内訳は、経口療法 541例、静注療法 704例、スイッチ療法 576例であった。平均1日投与量(平均投与日数)は、経口療法、静注療法、スイッチ療法のそれぞれで、420mg(86日)、6.86mg/kg(13日)、432mg(87日)であった。

副作用は、1,821例中1,016例(55.8%)に2,501件認められた。その主なものは、視覚障害 6.3%、霧視 4.8%、悪心 4.6%、嘔吐 4.4%、肝機能検査異常 4.2%、発熱 4.1%であった。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防^{5)、6)、86)}

侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験(一次予防)では234例にポリコナゾールが投与され、侵襲性真菌感染症の既往のある造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験(二次予防)では、45例にポリコナゾールが投与された。一次予防及び二次予防において、副作用はそれぞれ233例中123例(52.8%)及び45例中26例(57.8%)に認められた。

ドライシロップにおいては、症例数が明確な患者での臨床試験又は調査は実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

錠剤、ドライシロップ：

- ①ショック、アナフィラキシー(頻度不明^{注1)})：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。

注射剤：

- ①ショック、アナフィラキシー(頻度不明^{注1)})：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、点滴静注時の投与速度に注意すること。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。

全製剤共通：

- ②中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明^{注1)})、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明^{注1)})、多形紅斑(頻度不明^{注1)})：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(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（頻度不明^{注1)}）、心室頻拍（1.0%）、心室細動（頻度不明^{注1)}）、不整脈（頻度不明^{注1)}）、完全房室ブロック（頻度不明^{注1)}）：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（3.0%）：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（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（頻度不明^{注1)}）：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（頻度不明^{注1)}）：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（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（頻度不明^{注1)}）：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（頻度不明^{注1)}）：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（頻度不明^{注1)}）：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（0.2%^{注2)}）：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（頻度不明^{注1)}）：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（0.1%^{注2)}）：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。

注1：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

注2：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

【解説】

①ショック、アナフィラキシー

外国臨床試験⁸⁷⁾、⁸⁸⁾において、本剤注射剤投与に関連したアナフィラキシーが4例発現し、そのうち2例は重篤な有害事象と判断された。

これら4例はいずれも投与期間1及び2にポリコナゾールあるいはSBECD単独としてSBECDの投与を受けており、アナフィラキシーは全て投与期間2で発現していた。

4症例ともSBECDの投与速度は、ポリコナゾール4mg/kg/h (SBECD64mg/kg)であり、国内外の添付文書での投与速度 [1時間当たりポリコナゾール3mg/kg (SBECD48mg/kg)] を超えていた。

ポリコナゾール注射剤投与に関連したショック、アナフィラキシーの要約

症例	投与期間1	投与期間2	イベント	処置	重篤な有害事象
1	ポリコナゾール4mg/kg (SBECD64mg/kg) + プラセボ錠	SBECD64mg/kg : 60分 で持続点滴	薬剤投与開始1分後: めまい、嘔気、かゆみ、紅潮、ほてり、発汗、頻脈、その後点状発疹が発現した。	酸素吸入	あり
2	ポリコナゾール4mg/kg (SBECD64mg/kg) + プラセボ錠	ポリコナゾール8mg/kg (SBECD128mg/kg) : 60分 で持続点滴+プラセボ錠	薬剤投与開始2分後: ほてり、発汗、胸部ひっ迫、心窩部不快感、胸部と左腕の発疹が発現した。	酸素吸入	あり
3	ポリコナゾール4mg/kg (SBECD64mg/kg) + プラセボ錠	ポリコナゾール8mg/kg (SBECD128mg/kg) : 60分 で持続点滴+プラセボ錠	薬剤投与開始3分後: 重度灼熱感、皮膚のこわばり、顔面暗赤色、青い口唇。注入を継続したが、4番目のイベントが発現したので中止した。	なし	なし
4	SBECD64mg/kg + ケトコナゾール	ポリコナゾール4mg/kg (SBECD64mg/kg) : 60分 で持続点滴+プラセボ錠	薬剤投与開始1分後: 呼吸困難、肺のひっ迫感、顔面のこわばり、発話困難が発現した。	なし	なし

in vitro 試験⁸⁹⁾による検討結果から、これら4症例の事象は、IgEに起因したアナフィラキシーではなく、SBECDによるアナフィラキシーと考えられた。そのメカニズムは高浸透圧によりSBECDが直接的に好塩基球を活性化することによると考えられている。

したがって、注射剤を投与するときは投与速度に留意し、ショック、アナフィラキシー出現に十分注意する必要がある。

*錠剤についても注射剤に準じて「ショック、アナフィラキシー」に関して注意喚起している。

*国内臨床試験(第I相、第III相)では、このようなショック、アナフィラキシーの報告はなかった。

投与速度は、総投与量に関わらず、3mg/kgを投与する場合には60分以上、4mg/kgを投与する場合には80分以上かけるようにすること。

本剤投与中は、ショック、アナフィラキシーの発現に注意すること。

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

外国臨床試験において、Stevens-Johnson 症候群 2 例、中毒性表皮壊死融解症 1 例、多形紅斑 1 例が報告され、このうち、Stevens-Johnson 症候群の 2 例は因果関係を否定されたが、中毒性表皮壊死融解症と多形紅斑は副作用と判定された。

中毒性表皮壊死融解症の 1 例 (米国、35 歳、男性)

Aureobasidium pullulans 感染症のため 1 日目夜～2 日目朝にポリコナゾール 400mg を 1 日 1 回、2 日目夜～60 日目朝に 200mg を 1 日 2 回経口投与された。

41 日目に非重篤な皮膚反応が発現した。治験責任医師は、この事象はポリコナゾールの投与によるものと判断し、60 日目に投与を一時中断した。発疹は鎮静し、68 日目より投与が再開された。141 日目に治験責任担当医師より、重篤な有害事象として、両手、両脛及び両膝に水疱を伴う「中毒性皮膚壊死症様」の発疹が報告され、ポリコナゾールの投与は中止された。この事象は 154 日目に消失した。

多形紅斑が認められた 1 例 (ドイツ、29 歳、男性)

急性侵襲性アスペルギルス症のため合計 95 日間のポリコナゾールの投与を受けた。1 日目夜～2 日目朝に 500mg (約 6.7mg/kg) を 1 日 2 回、2 日目夜～8 日目朝に 250mg (約 3.3mg/kg) を 1 日 2 回静脈内投与された。8 日目夜～27 日目に 200mg を 1 日 2 回、28～57 日目に 250mg を 1 日 2 回、58～88 日目に 300mg を 1 日 2 回経口投与された。89～94 日目には化学療法のために投与を一時中断し、95～102 日目に 350mg を 1 日 2 回経口投与された。

87 日目に顔及び両腕に中等度の紅斑が発現した。この患者がコンディショニング及び免疫抑制に続いて、骨髄移植を受けている間 (89～94 日目) は、ポリコナゾールは一時中断された。

Carmustine (アルキル化剤、ニトロソウレア類) を投与中、89～94 日目に紅斑が悪化した。ポリコナゾール投与再開 3 日目 (97 日目) に紅斑が劇的に悪化した。102 日目にポリコナゾールの投与を中止し、治験担当医師はこの患者は多形紅斑により入院が延長されたと評価した。また、この事象は Carmustine とポリコナゾールの併用によると治験担当医師は判断した。この多形性紅斑は 147 日目に消失した。

本剤投与中は、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)、多形紅斑の発現に注意すること。

③肝障害

ポリコナゾールはアゾール系抗真菌剤に共通した性質のひとつとして肝臓への影響が懸念される。本剤の海外臨床試験においては下記の死亡例も報告されている。

敗血症、肝不全による死亡例

被験者（64 歳、男性）は同種骨髄移植を受け、基礎疾患に移植片対宿主病を有していた。腸アスペルギルス症のためポリコナゾールの投与を 19 日間（スイッチ療法-静注：540mg/日→900mg/日→720mg/日→経口：400mg/日）受けた。投与開始日の臨床検査値はビリルビン 7.64mg/dL、ALP 299U/L、ALT (GPT) 56U/L、AST (GOT) 26U/L、クレアチニン 0.78mg/dL、尿素 130mg/dL、アンモニア 176 μ g/dL であった。投与 19 日目にビリルビンが上昇（18.3mg/dL）したためポリコナゾールの投与を中止した。投与中止後 3 日目には肝不全と腎障害が発現し、ビリルビン 24.28mg/dL、ALP 718U/L、 γ -GTP 772U/L（基準値 6-28U/L）、ALT (GPT) 82U/L、AST (GOT) 72U/L、クレアチニン 1.08mg/dL、尿素 222mg/dL、アンモニア 170 μ g/dL と検査値の上昇が認められた。投与中止後 7 日目には血液培養により、*Enterococcus faecalis* が検出された。投与中止後 8 日目に肝生検を行った結果、壊死に伴う塊状の胆汁うっ滞、移植片対宿主病を認められたが、炎症、血管炎、肝炎、静脈閉塞性疾患、真菌症の所見は認められなかった。投与中止後 20 日目に敗血症が出現し、翌日（投与中止後 21 日目）、患者は敗血症及び肝不全のため死亡した。治験責任医師は、肝不全の原因として、移植片対宿主病が最も疑わしいが、ポリコナゾールと肝アスペルギルス症の再発が影響を与えた可能性もあると判断した。また、敗血症については *Enterococcus faecalis* によるものであると判断した。

進行性の肝不全、肺不全による死亡例

被験者（17 歳、男性）は真菌性肺炎の悪化が認められ、肺クリプトコックス症に対してポリコナゾールの投与を 35 日間（静注療法：350mg/日→580mg/日→460mg/日→360mg/日→180mg/日）受けた。合併症として膣炎、腎不全、サイトメガロウイルス抗原血症、移植片対宿主病、肺疾患、胆嚢胆泥を伴うビリルビン血症を有していた。投与開始時の総ビリルビンは 12.5mg/dL（基準値：0-1.0mg/dL）であった。投与 4 日目に総ビリルビンは 12.9mg/dL と、投与開始前の値を上回り、投与 5 日目には 14.4mg/dL、投与 22 日目には 30.1mg/dL とさらに上昇した。投与 35 日目、ビリルビン血症の悪化と肺疾患の進行によりポリコナゾールの投与が中止された。その後もビリルビン値は上昇し、投与中止後 7 日目に進行性の肝不全、肺不全のため死亡した。治験責任医師は、ビリルビン血症については治験薬が最も関連があると判断したが、サイトメガロウイルス肺炎、肝不全、肺不全は他の疾患に起因すると判断した。治験依頼者はビリルビン血症と肝不全については、肝毒性のある併用薬及びポリコナゾールとの関連を否定することはできないが、移植片対宿主病との関連が最も強く疑われると判断した。

肝不全による死亡例

被験者（37歳、女性）は合併症に全身性エリテマトーデス、高ビリルビン血症、末期腎疾患、自己免疫性溶血性貧血等を有していた。脳アスペルギルス症のためポリコナゾールの投与を275日間（経口療法：800mg/日→700mg/日→600mg/日→500mg/日→400mg/日→300mg/日→150mg/日）受けた。投与208日目に高ビリルビン血症が悪化し、黄疸の悪化、ビリルビン値の上昇（基準値0-1mg/dL、投与前3.5mg/dL、投与201日目9.9mg/dL）が認められた。投与227日目にはAST（GOT）109U/L（基準値0-37U/L）、ALT（GPT）141U/L（基準値0-40U/L）と上昇が認められ、投与248日目にもAST（GOT）107U/L、ALT（GPT）134U/Lと高値が持続したため、投与257日目にポリコナゾールの投与が中止された。投与中止後49日目、疲労の悪化、さむけ、胸膜性右胸痛、腹水増加が認められ、肝不全の進行と診断された。患者は侵襲性のある処置及び蘇生術を希望せず、投与中止後66日目に肝不全のため死亡した。治験責任医師は、肝不全についてはポリコナゾール、自己免疫性慢性活動性肝炎及びパルボウイルス感染との因果関係が疑われると判断した。

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

〈国内第Ⅲ相試験における肝・胆道系の副作用発現状況〉

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

重度の肝機能異常の症例

74歳、女性、CYP2C19遺伝子型：HEM（Heterozygous Extensive Metabolizer；やや低い酵素活性を有する患者）、体重：34.4kg

基礎疾患にサルコイドーシスを有し、侵襲性アスペルギルス症のためポリコナゾールの投与を受けた。1日目に150mgを1日2回、2日目～10日目朝に100mgを1日2回経口投与された。

肝機能検査値の推移は、9日目にAST（GOT）468IU/L、ALT（GPT）165IU/L、ALP 406IU/L、 γ -GTP 84IU/Lに増加し、AST（GOT）が治験実施計画書の中止基準に抵触したため、10日目夜より投与を中止した。投与中止27日後（37日目）にALT（GPT）25IU/Lと基準範囲に回復し、45日目にはAST（GOT）41IU/L、ALP 277IU/L、 γ -GTP 65IU/Lと容認しうる程度に安定していることを確認した。

この被験者は、肝機能障害が以前より認められており、薬剤アレルギーはなかった。

治験責任医師は、この肝機能障害の悪化（肝機能異常と読み替え）については治験薬に起因すると判断した。

〈参考〉：外国における肝・胆道系の副作用発現状況

外国患者安全性解析対象集団では肝・胆道系の副作用が 12.2% (222/1,821 例) に認められた。肝・胆道系の副作用による中止率は 2.7% (50/1,821 例) であった。

外国患者安全性解析対象集団における肝・胆道系の副作用（発現率 1%以上）

投与経路	経口	静注	スイッチ	合計
評価対象例数	541	704	576	1821
発現例数 (%)	69 (12.8)	64 (9.1)	89 (15.5)	222 (12.2)
中止例数 (%)	16 (3.0)	17 (2.4)	17 (3.0)	50 (2.7)
胆汁うっ滞	7 (1.3)	3 (0.4)	11 (1.9)	21 (1.2)
ALT (GPT) 増加	14 (2.6)	11 (1.6)	8 (1.4)	33 (1.8)
AST (GOT) 増加	14 (2.6)	9 (1.3)	8 (1.4)	31 (1.7)
血中 ALP 増加	26 (4.8)	12 (1.7)	26 (4.5)	64 (3.5)
肝機能検査異常	20 (3.7)	21 (3.0)	35 (6.1)	76 (4.2)

このようにポリコナゾールの投与により死亡例を含む重篤な肝障害を起こすことが報告されているので、本剤投与中は必要に応じて肝機能検査を定期的（月に 1~2 回）に実施すること。

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

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

心・血管系の副作用／国内第Ⅲ相試験

評価対象例数	100
発現例数 (%)	4 (4.0)
中止例数 (%)	3 (3.0)
心不全	1 (1.0)
動悸	2 (2.0)
心嚢液貯留	1 (1.0)
心室性二段脈	1 (1.0)
心室性期外収縮	1 (1.0)
心室性頻脈	1 (1.0)

投与中止例：心嚢液貯留、心室性二段脈及び心室性不整脈、心不全の各1例

重度の心室性二段脈及び心室性不整脈の症例

51歳、男性、CYP2C19 遺伝子型：PM (Poor Metabolizer；低い酵素活性を有する患者)、体重：41.9kg

基礎疾患に陳旧性肺結核、合併症として慢性呼吸不全を有していた。また、感染性肺のう胞、うっ血性心不全の既往症があった。薬物アレルギーはなかった。

肺アスペルギローマのためボリコナゾールの投与を受けた。1日目に6mg/kgを1日2回、2日目～4日目の朝に4mg/kgを1日2回静脈内投与された。

投与開始前の診断で不整脈のリスクはないと判断されたが、4日目に中等度の胸部圧迫感が認められたため心機能モニタリングが行われた。同日16:45より、心機能モニタリング中に重度の心室性不整脈（医師報告用語：心室性期外収縮）、重度の心室性二段脈（医師報告用語：二段脈）が発現（約10秒間）したため投与は中止された〔ボリコナゾール血漿中濃度は、3日目朝投与前（トラフ値）3.9μg/mL、中止日翌朝（5日目の9:10）には2.0μg/mLであった〕。事象はいずれも発現当日に消失した。

治験責任医師は心室性二段脈及び心室性不整脈と本剤との因果関係は否定できないと判断した。

重度の心室性頻脈の症例

55歳、男性、CYP2C19 遺伝子型：PM (Poor Metabolizer；低い酵素活性を有する患者)、体重：51.5kg

基礎疾患に陳旧性肺結核、合併症として白内障、既往症に十二指腸潰瘍を有していた。肺アスペルギローマのためボリコナゾールの投与を受けた。1日目に300mgを1日2回、2～5日目に200mgを1日2回、6日目～42日目の朝に100mgを1日2回経口投与された。

3日目に中等度の動悸が発現したため5日目より心機能モニタリングを開始し、6日目より治験薬を減量した。動悸は16日目に消失した。14日目及び36日目には重度の心室性頻脈が発現したため、心臓専門医の診断を仰ぎ、35日目より塩酸メキシレチン製剤が投与（投与経路不明）された。塩酸メキシレチン製剤投与後、事象はいずれも1分後には消失した。42日目に被験者本人の希望による退院のため投与を中止した〔ボリコナゾール血漿中濃度は、3日目朝投与前（トラフ値）5.2μg/mL、6日目朝投与前（トラフ値）6.2μg/mL、42日目の10:35で2.0μg/mLであった〕。

治験責任医師は心室性頻脈について本剤との関連を否定できないと判断した。

⑤心不全

国内第Ⅲ相試験¹⁾で、重度の心不全症例が発現し投与が中止された。

重度の心不全の症例

58歳、男性、CYP2C19 遺伝子型：HEM (Heterozygous Extensive Metabolizer；やや低い酵素活性を有する患者)、体重：40.0kg

基礎疾患に肺のう胞性病変、合併症として胃潰瘍と慢性気管支炎、既往症に両側性気胸を有していた。慢性壊死性肺アスペルギルス症のためポリコナゾールの投与を受けた。1日目夜～2日目朝に6mg/kgを1日2回、2日目夜～5日目に4mg/kgを1日2回、6日目～15日目の朝に3mg/kgを1日2回静脈内投与された。

15日目に重度の心不全が発現したため投与を中止し、献血アルブミンとフロセミド注が投与された。〔ポリコナゾール血漿中濃度は、中止日翌朝(16日目の6:00)に3.9μg/mLであった。〕中止8日後(23日目)に事象は消失した。

治験責任医師はこの事象について本剤との関連を否定できないと判断した。

なお、投与開始前の診断では、不整脈のリスクはないと判断されたが、過去の心電図所見では右心負荷所見が認められていた。

〔参考〕：外国における心・血管系に関する副作用の発現状況

- ・外国人患者安全性解析対象集団において、心・血管系の副作用が4.1% (74/1,821例)に認められ、その主なものは頻脈であった。心・血管系による中止例数は8例であった。

外国人患者安全性解析対象集団における
心・血管系の副作用の発現状況 (発現率1%以上)

評価対象例数	1,821
発現例数 (%)	74 (4.1)
中止例数 (%)	8 (0.4)
頻脈	35 (1.9)

動悸及び心室性期外収縮がそれぞれ5件(0.3%)発現

- ・外国患者安全性解析対象集団において、不整脈によると推定される突然死及び torsades de pointes (トルサード ド ポワン) の副作用が各1例報告されている。torsades de pointes の副作用は2003年5月までに、自発報告例を含めて計3例報告されている。
- ・ポリコナゾールのQT延長に与える影響を検討した外国臨床試験⁹⁰⁾で、ポリコナゾール(1回800、1,200及び1,600mg)の投与によりわずかにQTcへの影響が認められている。
- ・アムホテリシンBあるいはアムホテリシンBリポソーム製剤を対照薬とした外国第Ⅲ相試験^{2)、59)}では、ポリコナゾールの心・血管系の副作用の発現頻度はこれらの対照薬と同様であった。

このように国内、外での臨床試験及び外国での市販後調査において、重度の心・血管系副作用が報告されている。

本剤投与中は、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。

⑥腎障害

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

腎臓系の副作用／国内第Ⅲ相試験

評価対象例数	100
発現例数 (%)	3 (3.0)
中止例数 (%)	2 (2.0)
腎障害	1 (1.0)
腎不全増悪	1 (1.0)
血中クレアチニン増加	1 (1.0)

〈参考〉：外国における腎臓系の副作用の発現状況

外国患者安全性解析対象集団では、腎臓系の副作用が2.6% (48/1,821例)に認められた。そのうち腎臓系の副作用のため投与中止となったものは、急性腎不全4例(0.2%)、腎不全3例(0.2%)などであった。

外国人患者安全性解析対象集団における腎臓系の副作用 (上位5事象)

評価対象例数	1,821
発現例数 (%)	48 (2.6)
中止例数 (%)	12 (0.7)
急性腎不全	5 (0.3)
腎不全	7 (0.4)
腎機能障害	7 (0.4)
排尿困難	6 (0.3)
血中クレアチニン増加	11 (0.6)

ポリコナゾールは肝代謝により消失する薬剤であるが、注射剤の可溶化剤であるSBECDは腎排泄性であるため、腎機能低下時の注射投与の際には経口剤と比較して腎への影響について特に注意が必要である。

⑦呼吸窮迫症候群

外国患者安全性解析対象集団において、因果関係を問わない重篤な急性呼吸窮迫症候群が1.8% (33/1,821例)報告されており(静注療法25例、スイッチ療法7例、経口療法1例)、そのうち5例(静注療法4例、スイッチ療法1例)が投与中止された。

本剤の投与対象となる患者において呼吸窮迫症候群が発現する可能性がある。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。

⑧ギラン・バレー症候群

外国第Ⅲ相試験でギラン・バレー症候群の発現が1例認められている。

*ギラン・バレー症候群：筋肉を動かす運動神経が侵され、急に手や足に力が入らなくなる病気である。しばしば手足のしびれ感を伴う。1910年代にこの病気を最初に認識したフランスの内科医ギラン・バレーの名前をとってギラン・バレー症候群と呼ばれている。その発症メカニズムは、はっきりと解明されていないが、感染等によって生じた自己抗体が末梢神経を攻撃することによると考えられている。一般的に症状は数日、あるいは2～4週間内でピークに達し回復するが、重篤な症例では寝たきりになり呼吸困難に陥ることもある。

本剤投与中は、ギラン・バレー症候群の発現に注意すること。

⑨血液障害

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

一方、外国患者安全性解析対象集団(1,821例)における重篤な副作用として、貧血21件(1.2%)、発熱性好中球減少症17件(0.9%)、好中球減少症16件(0.9%)、汎血球減少症11件(0.6%)、血小板減少症16件(0.9%)、血小板減少症増悪13件(0.7%)が認められている。また、播種性血管内凝固(DIC)は3例に認められた。

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

⑩偽膜性大腸炎

外国第Ⅲ相試験で出血性大腸炎による死亡例が報告されており、本剤により偽膜性大腸炎などの重篤な大腸炎が発現する可能性がある。

本剤投与中は、偽膜性大腸炎の発現に注意すること。

⑪痙攣

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

本剤投与中は、痙攣の発現に注意すること。

⑫横紋筋融解症

国内報告症例の集積状況に基づき追記した（2009年3月改訂）。

本剤投与中は、横紋筋融解症の発現に注意すること。

⑬間質性肺炎

国内報告症例の集積状況に基づき追記した（2011年9月改訂）。

本剤投与中は、間質性肺炎の発現に注意すること。

⑭低血糖、⑮意識障害

「低血糖症」「意識レベルの低下」については、「その他の副作用」の項に記載し注意喚起をしていたが、重篤な低血糖、意識消失、意識レベルの低下等の意識障害に関する国内報告症例が集積されたため、新たに「低血糖」、「意識障害」の項を設け追記した（2012年7月改訂）。

本剤投与中は、低血糖又は意識障害の発現に注意すること。

(3) 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。

	5%以上	1~5%未満	1%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
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
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

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。
 注1：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。
 注2：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

	5%以上	1~5%未満	1%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
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		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 (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	

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。
注1：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。
注2：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

【解説】

末梢性ニューロパチー^{91)、92)}：外国にて文献報告があることから追記する。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧

	承認時迄の 状況	使用成績 調査の累計	合計	副作用等の種類	承認時迄の 状況	使用成績 調査の累計	合計
調査症例数	100	945	1045	神経系障害	1 (1.00)	—	1 (0.10)
副作用等の発現症例数 (%)	80 (80.00)	219 (23.17)	299 (28.61)	頭痛	8 (8.00)	4 (0.42)	12 (1.15)
副作用等の発現件数	274	297	571	*浮動性めまい	—	1 (0.11)	1 (0.10)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 率 (%)			浮動性めまい	2 (2.00)	3 (0.32)	5 (0.48)
				*末梢性ニューロパチ	—	1 (0.11)	1 (0.10)
感染症および寄生虫症	2 (2.00)	—	2 (0.19)	—	—	—	—
*敗血症性ショック	1 (1.00)	—	1 (0.10)	味覚異常	2 (2.00)	—	2 (0.19)
*肺炎	1 (1.00)	—	1 (0.10)	眼障害	56 (56.00)	34 (3.60)	90 (8.61)
良性、悪性および詳細不明の 新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (1.00)	—	1 (0.10)	黄視症	2 (2.00)	—	2 (0.19)
*リンパ腫	1 (1.00)	—	1 (0.10)	眼の異常感	2 (2.00)	—	2 (0.19)
血液およびリンパ系障害	2 (2.00)	5 (0.53)	7 (0.67)	*眼瞼障害	—	1 (0.11)	1 (0.10)
血小板減少症	1 (1.00)	3 (0.32)	4 (0.38)	眼瞼浮腫	1 (1.00)	—	1 (0.10)
好酸球増加症	1 (1.00)	—	1 (0.10)	後天性色盲	—	1 (0.11)	1 (0.10)
好中球減少症	—	1 (0.11)	1 (0.10)	光視症	1 (1.00)	—	1 (0.10)
白血球減少症	1 (1.00)	1 (0.11)	2 (0.19)	視神経乳頭浮腫	1 (1.00)	—	1 (0.10)
内分泌障害	1 (1.00)	1 (0.11)	2 (0.19)	視力障害	24 (24.00)	9 (0.95)	33 (3.16)
*抗利尿ホルモン不適 合分泌	—	1 (0.11)	1 (0.10)	縮瞳	1 (1.00)	—	1 (0.10)
抗利尿ホルモン不適 合分泌	1 (1.00)	—	1 (0.10)	色視症	4 (4.00)	3 (0.32)	7 (0.67)
代謝および栄養障害	8 (8.00)	11 (1.16)	19 (1.82)	調節障害	2 (2.00)	—	2 (0.19)
高アルカリホスファターゼ血症	—	1 (0.11)	1 (0.10)	複視	1 (1.00)	—	1 (0.10)
高アンモニア血症	—	1 (0.11)	1 (0.10)	霧視	5 (5.00)	6 (0.63)	11 (1.05)
高カリウム血症	1 (1.00)	3 (0.32)	4 (0.38)	網膜血管炎	1 (1.00)	—	1 (0.10)
高血糖	2 (2.00)	—	2 (0.19)	網膜血管瘤	1 (1.00)	—	1 (0.10)
食欲減退	5 (5.00)	3 (0.32)	8 (0.77)	網膜出血	4 (4.00)	—	4 (0.38)
*低アルブミン血症	—	1 (0.11)	1 (0.10)	網膜裂孔	2 (2.00)	—	2 (0.19)
低カリウム血症	1 (1.00)	1 (0.11)	2 (0.19)	網膜滲出物	2 (2.00)	—	2 (0.19)
*低ナトリウム血症	—	1 (0.11)	1 (0.10)	流涙増加	1 (1.00)	—	1 (0.10)
精神障害	11 (11.00)	18 (1.90)	29 (2.78)	羞明	25 (25.00)	15 (1.59)	40 (3.83)
幻覚	1 (1.00)	11 (1.16)	12 (1.15)	耳および迷路障害	3 (3.00)	—	3 (0.29)
幻視	4 (4.00)	3 (0.32)	7 (0.67)	回転性めまい	1 (1.00)	—	1 (0.10)
幻聴	1 (1.00)	1 (0.11)	2 (0.19)	耳鳴	1 (1.00)	—	1 (0.10)
錯乱状態	1 (1.00)	1 (0.11)	2 (0.19)	聴覚過敏	1 (1.00)	—	1 (0.10)
*失見当識	—	1 (0.11)	1 (0.10)	心臓障害	6 (6.00)	—	6 (0.57)
*情動障害	1 (1.00)	—	1 (0.10)	期外収縮	1 (1.00)	—	1 (0.10)
睡眠障害	1 (1.00)	—	1 (0.10)	心室性期外収縮	1 (1.00)	—	1 (0.10)
不安	—	1 (0.11)	1 (0.10)	心室性頻脈	1 (1.00)	—	1 (0.10)
不眠症	4 (4.00)	1 (0.11)	5 (0.48)	心嚢液貯留	1 (1.00)	—	1 (0.10)
*譫妄	—	2 (0.21)	2 (0.19)	心不全	3 (3.00)	—	3 (0.29)
神経系障害	19 (19.00)	14 (1.48)	33 (3.16)	動悸	2 (2.00)	—	2 (0.19)
意識変容状態	—	1 (0.11)	1 (0.10)	血管障害	1 (1.00)	—	1 (0.10)
会話障害	1 (1.00)	—	1 (0.10)	ほてり	1 (1.00)	—	1 (0.10)
感覚鈍麻	2 (2.00)	1 (0.11)	3 (0.29)	呼吸器、胸郭および縦隔 障害	2 (2.00)	5 (0.53)	7 (0.67)
肝性脳症	—	1 (0.11)	1 (0.10)	間質性肺疾患	—	1 (0.11)	1 (0.10)
*記憶障害	1 (1.00)	1 (0.11)	2 (0.19)	*気胸	1 (1.00)	—	1 (0.10)
傾眠	1 (1.00)	—	1 (0.10)	*肺塞栓症	—	1 (0.11)	1 (0.10)
健忘	1 (1.00)	—	1 (0.10)	肺障害	—	1 (0.11)	1 (0.10)
視野欠損	3 (3.00)	—	3 (0.29)	肺泡出血	—	1 (0.11)	1 (0.10)
失認症	1 (1.00)	—	1 (0.10)	*喀血	—	1 (0.11)	1 (0.10)
振戦	1 (1.00)	3 (0.32)	4 (0.38)	喀血	1 (1.00)	—	1 (0.10)
				胃腸障害	22 (22.00)	8 (0.85)	30 (2.87)
				イレウス	1 (1.00)	—	1 (0.10)
				悪心	8 (8.00)	3 (0.32)	11 (1.05)
				胃食道逆流性疾患	1 (1.00)	—	1 (0.10)
				胃潰瘍	1 (1.00)	1 (0.11)	2 (0.19)
				下痢	2 (2.00)	—	2 (0.19)

副作用発現状況一覧（続き）

副作用等の種類	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計	副作用等の種類	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
口唇のひび割れ	1 (1.00)	—	1 (0.10)	一般・全身障害および投与部位の状態	15 (15.00)	7 (0.74)	22 (2.11)
口唇炎	1 (1.00)	—	1 (0.10)	異常感	2 (2.00)	1 (0.11)	3 (0.29)
口唇乾燥	1 (1.00)	1 (0.11)	2 (0.19)	胸痛	2 (2.00)	—	2 (0.19)
口唇上皮剥脱	1 (1.00)	—	1 (0.10)	胸部不快感	2 (2.00)	—	2 (0.19)
口内炎	2 (2.00)	—	2 (0.19)	倦怠感	2 (2.00)	1 (0.11)	3 (0.29)
痔核	1 (1.00)	—	1 (0.10)	口渇	3 (3.00)	—	3 (0.29)
消化不良	1 (1.00)	—	1 (0.10)	発熱	2 (2.00)	1 (0.11)	3 (0.29)
*腹部不快感	—	2 (0.21)	2 (0.19)	浮腫	—	1 (0.11)	1 (0.10)
腹部膨満	1 (1.00)	—	1 (0.10)	末梢性浮腫	3 (3.00)	2 (0.21)	5 (0.48)
便秘	1 (1.00)	—	1 (0.10)	無力症	1 (1.00)	—	1 (0.10)
嘔吐	8 (8.00)	2 (0.21)	10 (0.96)	薬物相互作用	4 (4.00)	1 (0.11)	5 (0.48)
肝胆道系障害	15 (15.00)	93 (9.84)	108 (10.33)	臨床検査	21 (21.00)	44 (4.66)	65 (6.22)
黄疸	—	1 (0.11)	1 (0.10)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.00)	7 (0.74)	11 (1.05)
肝機能異常	8 (8.00)	61 (6.46)	69 (6.60)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.00)	6 (0.63)	9 (0.86)
肝障害	7 (7.00)	29 (3.07)	36 (3.44)	フィブリンDダイマー増加	1 (1.00)	—	1 (0.10)
肝胆道系疾患	—	1 (0.11)	1 (0.10)	フィブリン分解産物増加	1 (1.00)	—	1 (0.10)
高ビリルビン血症	—	1 (0.11)	1 (0.10)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (7.00)	15 (1.59)	22 (2.11)
皮膚および皮下組織障害	13 (13.00)	13 (1.38)	26 (2.49)	肝機能検査異常	4 (4.00)	5 (0.53)	9 (0.86)
そう痒症	2 (2.00)	1 (0.11)	3 (0.29)	肝酵素上昇	—	4 (0.42)	4 (0.38)
丘疹	1 (1.00)	—	1 (0.10)	血圧上昇	1 (1.00)	—	1 (0.10)
結節性紅斑	1 (1.00)	—	1 (0.10)	血圧低下	3 (3.00)	—	3 (0.29)
光線過敏性反応	1 (1.00)	2 (0.21)	3 (0.29)	血小板数減少	1 (1.00)	—	1 (0.10)
紅斑	2 (2.00)	—	2 (0.19)	血中アルカリホスファターゼ増加	5 (5.00)	11 (1.16)	16 (1.53)
湿疹	2 (2.00)	—	2 (0.19)	血中カリウム減少	2 (2.00)	—	2 (0.19)
*水疱	—	1 (0.11)	1 (0.10)	血中カリウム増加	1 (1.00)	—	1 (0.10)
多汗症	—	1 (0.11)	1 (0.10)	血中カルシウム増加	1 (1.00)	—	1 (0.10)
発汗障害	1 (1.00)	—	1 (0.10)	血中クレアチニン増加	1 (1.00)	3 (0.32)	4 (0.38)
発疹	2 (2.00)	7 (0.74)	9 (0.86)	血中クレアチン増加	—	1 (0.11)	1 (0.10)
皮膚乾燥	1 (1.00)	—	1 (0.10)	血中ビリルビン増加	2 (2.00)	2 (0.21)	4 (0.38)
皮膚剥脱	1 (1.00)	—	1 (0.10)	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.00)	3 (0.32)	4 (0.38)
毛髪変色	1 (1.00)	—	1 (0.10)	血中尿素増加	—	2 (0.21)	2 (0.19)
薬疹	—	2 (0.21)	2 (0.19)	好中球数減少	—	2 (0.21)	2 (0.19)
蕁麻疹	—	1 (0.11)	1 (0.10)	白血球数減少	—	2 (0.21)	2 (0.19)
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.00)	4 (0.42)	7 (0.67)	膵酵素増加	1 (1.00)	—	1 (0.10)
関節痛	—	2 (0.21)	2 (0.19)				
筋肉痛	—	1 (0.11)	1 (0.10)				
四肢痛	2 (2.00)	—	2 (0.19)				
背部痛	1 (1.00)	1 (0.11)	2 (0.19)				
腎および尿路障害	2 (2.00)	10 (1.06)	12 (1.15)				
*急性腎不全	—	1 (0.11)	1 (0.10)				
腎機能障害	—	4 (0.42)	4 (0.38)				
腎障害	1 (1.00)	3 (0.32)	4 (0.38)				
*腎不全	—	1 (0.11)	1 (0.10)				
腎不全	1 (1.00)	1 (0.11)	2 (0.19)				
先天性、家族性および遺伝性障害	—	2 (0.21)	2 (0.19)				
色盲	—	2 (0.21)	2 (0.19)				

*：添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（2012年7月改訂の添付文書に基づく）
MedDRA/J15.1のPTで集計した。

〈参考：海外データ〉

外国患者安全性解析対象集団における副作用の発現状況

副作用 (MedDRA 器官分類、基本語)		
副作用評価例数		1,821
副作用発現例数 (%)		1,016 (55.8)
副作用発現件数		2,501
中止例数 (%)		139 (7.6)
心臓障害	頻脈	35 (1.9)
	動悸	5 (0.3)
	心室性期外収縮	5 (0.3)
眼障害	霧視	87 (4.8)
	網膜出血	1 (0.1)
	視覚障害	115 (6.3)
	羞明	29 (1.6)
胃腸障害	便秘	10 (0.5)
	下痢	21 (1.2)
	悪心	83 (4.6)
	嘔吐	80 (4.4)
	レッチング	0
	腹痛	18 (1.0)
全身障害及び投与局所様態	発熱	75 (4.1)
	悪寒	61 (3.3)
	倦怠感	2 (0.1)
	末梢性浮腫	20 (1.1)
	胸痛	14 (0.8)
肝胆道系障害	肝障害	4 (0.2)
	肝機能異常	6 (0.3)
感染症及び寄生虫症	敗血症	2 (0.1)
	肺炎増悪	0
臨床検査	血中 ALP 増加	64 (3.5)
	肝機能検査異常	76 (4.2)
	AST (GOT) 増加	31 (1.7)
	血圧低下	2 (0.1)
	γ-GTP 増加	14 (0.8)
代謝及び栄養障害	低カリウム血症	27 (1.5)
	高カリウム血症	7 (0.4)
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛	6 (0.3)
神経系障害	頭痛	57 (3.1)
精神障害	不眠症	18 (1.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	10 (0.5)
	呼吸困難	11 (0.6)
	鼻出血	2 (0.1)
	喀血	1 (0.1)
皮膚及び皮下組織障害	紅斑	29 (1.6)
	発疹	59 (3.2)
血管障害	高血圧	26 (1.4)
	低血圧	27 (1.5)

国内第Ⅲ相試験又は外国患者安全性解析対象集団のいずれかにおいて「因果関係を問わない有害事象」として5%以上発現した事象

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

小児（2～15歳未満）を対象とした国内第Ⅱ相試験における副作用の発現状況

副作用	
副作用評価例数	21
副作用（臨床検査値の異常変動を含む）発現例数（%）	12（57.1）
副作用発現件数	15
差明	9
肝機能異常	3
皮膚炎	2
発疹	1

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 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ため、用量に留意するなど慎重に投与すること。

【解説】

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

外国での高齢者における薬物動態を検討した結果³³⁾、ポリコナゾール単回静脈内投与後及び反復経口投与後の AUC₀₋₂₄ は、非高齢者（18～45歳）に比して高齢者（65歳以上）で高く、高齢男性/非高齢男性の平均値はそれぞれ 206.7%、185.7%であった。

単回静脈内投与：6mg/kg

反復経口投与：1回 200mg 1日 2回（負荷投与 1回 400mg 1日 2回。7日目は 1回 200mg 1日 1回）

薬物動態評価例数：4群いずれも 18例

国内第Ⅲ相試験の患者におけるポピュレーション PK 解析においても、加齢によりポリコナゾールのクリアランスが低下することが示された³⁷⁾。

● 高齢者（65歳以上）及び非高齢者（65歳未満）における副作用の発現状況／国内第Ⅲ相試験¹⁾：
嘔吐が高齢者 15.8%に対し非高齢者 3.2%、 γ -GTP 増加が高齢者 13.2%に対し非高齢者 3.2%、
食欲不振が高齢者 7.9%に対し非高齢者 1.6%に認められ、これらの副作用は高齢者は非高齢者と比較して頻度が高いものであった。一方、差明は高齢者 15.8%に対し非高齢者では 30.6%に認められた。

10. 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）。

【解説】

- (1) 生殖発生毒性試験において、本剤の投与によって催奇形性（ラット）⁴¹⁾、胎児毒性（ウサギ）⁴²⁾が認められたため、妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与は禁忌とした。
- (2) 臨床試験及び非臨床試験で乳汁中への移行性は検討されていない。

11. 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。

【解説】

- (1) 国内外において2歳未満の幼児に使用した経験がないため設定した。
- (2) 小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び海外小児試験において、光毒性に関連する有害事象（日光性角化症、光線性皮膚症、光線過敏性反応及びサンバーン）及び皮膚癌の発現は認められなかったが、国内外の製造販売後において小児の光毒性の報告割合は成人よりも高いことから設定した。
- (3) CCDS*（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）との整合性及び国内外報告症例の集積状況に基づき追記した（2016年2月改訂）。

*CCDS：安全性情報に加えて、効能・効果、用法・用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 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。

_____ 下線は錠剤・ドライシロップのみ

【解説】

- 外国で健康成人に 1,600mg を単回経口投与した際、副作用として、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、羞明等が認められた^{90)、93)}。
- 外国で1日目に 6mg/kg（注射剤）を1日2回、2～7日目に 5mg/kg（注射剤）を1日2回、8～14日目に 400mg（錠剤）を1日2回投与した際、14例中2例に肝機能検査値異常が認められた³¹⁾。
- マウス及びラットにおける経口投与時の概略の致死量は 100～300mg/kg であった。マウス及びラットとも 300、500mg/kg の用量では全例が死亡し、散瞳、よろめき、鎮静、腹臥、眼瞼の一部閉鎖及び呼吸困難などの臨床徴候が共通してみられた⁹⁴⁾。
静脈内投与時の致死量は、ポリコナゾールの溶解性に限界があったため求められなかったが、マウス及びラットとも 100mg/kg の用量で死亡例は認められず、概略の致死量は 100mg/kg を超える量と考えられた⁹⁵⁾。
- 血液透析時のクリアランスはポリコナゾール：121mL/min、SBECD：55mL/min であり、4時間の血液透析では血漿中ポリコナゾールの8%が、血漿中 SBECD の46%が除去される。
なお、ポリコナゾール及びその主代謝物である UK-121,265 の透析クリアランスの平均値は、それぞれ 121mL/min (%CV=17%) 及び 170mL/min (%CV=10%) であった⁵²⁾。

14. 適用上の注意

錠剤：

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）。

ドライシロップ：

(1) 調製方法

固まりがないように、粒子がばらばらになるまで瓶を軽くたたき、46mL の水を瓶に加えよく振り混ぜること。濃度は 40mg/mL となる。

(2) 投与時

十分に振り混ぜてから、正確に 1 回量を測り取ること。

(3) 保存時

懸濁液に調製後は、凍結を避け、30℃以下で保存し、2 週間以内に使用すること。処方された服用期間後の残液は、廃棄すること。

注射剤：

(1) **調製時：**本剤を注射用水 19mL に溶解した液（濃度 10mg/mL）は、通常「日局」生理食塩水を用いて希釈して、点滴静脈内投与する（希釈後の点滴静脈内注射溶液濃度 0.5～5mg/mL）。この他に現在まで配合変化がないことが確認されている輸液は、以下のとおりである。

5%ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液、ソリタ-T1 号、ソリタ-T3 号、ソリタ-T3 号 G、ソリタ-T4 号、ヴィーン F 注、ヴィーン D 注、ソルデム 3、フィジオゾール・3 号、アクチット注、ラクテック G 注、ポタコール R

上記以外の輸液及び薬剤を溶解させた輸液との混合は避けること。

本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認し、溶解後は速やかに使用すること。

(2) 本瓶は内容が減圧になっているので、容易に注射用水 19mL を注入することができる。万一、通常の操作で溶解液が入らない場合は、外気が入っている可能性があるので使用しないこと。

【解説】

錠剤：

PTP 包装に共通した注意事項である。

ドライシロップ：

製剤の調製方法に基づいて設定した。

注射剤：

本剤は点滴静注で用いる製剤である。

注射液の調製は極力投与直前に行うこと。

配合変化のないことが確認されている輸液で希釈すること。

本瓶に外気が入っている可能性があるものは使用を避けること（バイアル内を減圧にしてある）。

〈参考〉

「XⅢ. 備考 ◆ブイフェンド®200mg 静注用 配合変化試験」の項参照

15. 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 $4.5 \mu\text{g/mL}$ 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。
- (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⁹⁶⁾。
- (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。

【解説】

- (1) 「VIII-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 (3)」の項の解説参照。
- (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⁹⁶⁾より得られた知見を追記した(2018年1月改訂)。
(「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (5)」の項参照)
- (3) 海外で投与期間1年以上の症例を含む本剤長期投与中の患者に「扁平上皮癌」、「悪性黒色腫」が発生した報告があり、それら症例の中には光線過敏性反応の発症に続発し「扁平上皮癌」や「悪性黒色腫」を発現していた患者も含まれていたことから設定した。
海外で実施した肺移植患者での症例対照研究⁹⁷⁾及び臨床試験⁹⁸⁾において、扁平上皮癌が発生した患者のポリコナゾールの平均投与期間（最短-最長期間）は、それぞれ284日（68-1458日）及び34ヵ月（23-37ヵ月）であった。

16. その他

該当しない

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) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理

一般薬理試験は、一般症状・行動、中枢神経系、呼吸・循環器系、体性神経系、自律神経系・平滑筋、消化器系、水・電解質代謝、網膜電図等に及ぼす影響を経口、静脈内投与及び *in vitro* で検討した。その結果、本剤の忍容性が確認された。

マウスにおいて、バルビツレート誘発睡眠時間を延長させたが、この作用はチトクロム P450 との相互作用によると考えられる。麻酔イヌにおいて QT 間隔の延長が認められ、覚醒イヌにおいて心室性期外収縮（二段脈）が認められた。

麻酔イヌにおいて網膜電図に影響を及ぼしたが、毒性試験において組織形態学的及び組織形態計測学的変化を伴わないことが確認されている。

その他の一般薬理試験においては、本剤の特記すべき作用は認められなかった。

一般症状・行動に及ぼす影響⁹⁹⁾

動物種	投与量（投与方法）	n	試験結果の要約
ラット	30mg/kg（経口）	4	影響なし
	100mg/kg（経口）	4	活動量・摂餌量・体重増加量の減少
	300mg/kg（経口）	4	運動失調、口からの分泌物、摂餌量・水分摂取量減少、死亡 n=2（投与後 24 時間）
マウス	3、10、30mg/kg（静注）	各 4～5	影響なし

中枢神経系に及ぼす影響¹⁰⁰⁾

試験の種類	動物種	投与量 (投与法)	n	試験結果の要約
自発運動量 (回転かご法)	マウス	10、30、100mg/kg (経口)	各 10	10、30mg/kg では影響なし 100mg/kg では最大 59.1%減少
		3、10、30mg/kg (静注)	各 10	3、10mg/kg では影響なし 30mg/kg では最大 43.6%減少
協調運動 (回転棒法)	マウス	10、30、100mg/kg (経口)	各 10	10、30mg/kg では影響なし 100mg/kg では減少
抗痙攣作用 電撃ショック	マウス	10、30、100mg/kg (経口)	各 10	影響なし
ペンテトラゾール痙攣				
ストリキニーネ痙攣				
鎮痛作用 酢酸ライジング反応	マウス	3、10、30mg/kg (静注)	各 10	影響なし
体温への影響	ラット			100mg/kg 経口投与により直腸温軽度上昇 (0.8℃)
睡眠延長 アルコール	マウス	1、3、10mg/kg (経口)	各 20	影響なし
ペントバルビタール		1、3、10mg/kg (経口)	各 20	3mg/kg で 4.1 倍、10mg/kg で 24.6 倍延長
ヘキソバルビタール		3、10、30mg/kg (静注)	各 8~10	3mg/kg で 3.1 倍、10mg/kg で 3.1 倍、 30mg/kg で 5.8 倍延長

呼吸・循環器系に及ぼす影響¹⁰¹⁾

試験の種類	動物種	投与量 (投与法)	n	試験結果の要約
動脈血 pH、pCO ₂ 、pO ₂	ラット	3mg/kg (静注)	4	影響なし
QT 間隔	麻酔イヌ	60、75、100mg/dog (累積投与、静注)	5	QT 間隔延長 (最大 7.1%)
		94~700mg/dog 負荷投与後、 0.06~0.94mg/min/dog 維持投与 (静注)	3	QT 間隔延長 (最大 8.8%)
		3、10、30mg/kg (静注)	各 2~3	30mg/kg で QT 間隔延長 (21%、33%)
hERG チャネル dofetilide 結合	HEK 293 細胞	0.15nmol/L~50 μmol/L (<i>in vitro</i>)	各 4~7	影響なし
hERG 電流 ホールセンパッチクランプ法	HEK 293 細胞	50 μmol/L (<i>in vitro</i>)	4	抑制 (9%)
ブルキンコ線維活動電位	イヌ	1、15、50 μmol/L (<i>in vitro</i>)	各 4~5	影響なし
心筋収縮能	覚醒イヌ	12mg/kg/day、14 日間 (経口)	4	心室性期外収縮 (二段脈) 発現
血圧、心拍数、左心室圧 LVdp/dt _{max}	麻酔ネコ	0.3、1、3mg/kg (静注)	各 4	3mg/kg でわずかな 血圧上昇
自律神経作用薬による 血圧及び心拍数の変化 アセチルコリン、セロトニン、 ヒスタミン、フェニレフリン、 イソプレナリン	麻酔ネコ	0.3、1、3mg/kg (静注)	各 4	影響なし

体性神経系に及ぼす影響¹⁰²⁾

試験の種類	動物種	投与量（投与法）	n	試験結果の要約
懸垂試験	マウス	10、30、100mg/kg（経口）	各 10	影響なし
坐骨神経刺激による腓腹筋収縮	麻酔ネコ	0.3、1、3mg/kg（静注）	各 4	影響なし

自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響¹⁰³⁾

試験の種類	動物種	投与量（投与法）	n	試験結果の要約
摘出回腸：アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン及び塩化バリウム誘発収縮	モルモット	1、3、10、30 又は 100 µg/mL (<i>in vitro</i>)	各 4	30、100 µg/mL でアゴニストによる収縮を抑制
オキシトシン誘発子宮収縮	ラット	0.1、1、10 µmol/L (<i>in vitro</i>)	各 12	影響なし
瞬膜収縮 （上顎交感神経節前刺激）	麻酔ネコ	0.3、1、3mg/kg（静注）	各 4	影響なし
瞳孔径	マウス	3、10、30mg/kg（静注）	各 10	影響なし

消化器系に及ぼす影響¹⁰⁴⁾

試験の種類	動物種	投与量（投与法）	n	試験結果の要約
摘出回腸の自動運動	ウサギ	1、10、100 µg/mL (<i>in vitro</i>)	各 5	10、100 µg/mL で収縮力低下
小腸輸送能	マウス	10、30、100mg/kg（経口） 3、10、30mg/kg（静注）	各 10	経口投与では 100mg/kg で抑制
胃酸分泌に及ぼす影響	ラット	1、3、10mg/kg（経口）	各 11～12	影響なし

水・電解質代謝に及ぼす影響¹⁰⁵⁾

動物種	投与量（投与法）	n	試験結果の要約
生理食塩液負荷 ラット	10、30、100mg/kg（経口） 3、10、30mg/kg（静注）	各 10	100mg/kg（経口）で尿量増加 30、100mg/kg（経口）及び 10、30mg/kg（静注）で電解質排泄量減少

網膜電図に及ぼす影響¹⁰⁶⁾

動物種	投与量（投与法）	n	試験結果の要約
麻酔イヌ	60、75、100mg/dog （累積投与、静注）	各 5	a 波の振幅及び潜時、b 波の振幅及び傾きの 用量依存的減少

(4) その他の薬理試験¹⁰⁷⁾

試験項目	動物種・組織	用量	試験結果の要約
各種受容体及び結合部位に対する親和性 (<i>in vitro</i>)			
アデノシン A ₁ 、α ₁ 、α ₂ 、β、5HT ₁ 、5HT _{1A} 、5HT ₂ 、ムスカリン、ヒスタミンH ₁ 、オピオイド、ドパミン (D ₁ 、D ₂)、ベンゾジアゼピン受容体、ジヒドロピリジン結合部位	ブタ、モルモット及びラット 脳膜標本	10 μmol/L	IC ₅₀ >10 μmol/L
GABA _A 、GABA _B 、AMPA、ストリキニーネ感受性グリシン、ストリキニーネ非感受性グリシン、NMDA、カイニン酸受容体	ラット脳又は脊髄	10、30、100、300 μmol/L	ストリキニーネ感受性グリシン受容体： 300 μmol/L の阻害率 51%、 その他受容体： IC ₅₀ >300 μmol/L
酸素に対する作用 (<i>in vitro</i>)			
Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	ブタ大脳皮質	0.1、1、10 μmol/L	IC ₅₀ >10 μmol/L
アセチルコリンエステラーゼ	電気ウナギ	0.1、1、10 μmol/L	IC ₅₀ >10 μmol/L

n=5~6

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{94)、95)}

試験動物	投与経路 用量 (mg/kg)	性別 (動物数)	概略の致死量 (mg/kg)	主な毒性徴候
マウス (CD-1)	経口 100、300	雌雄各 5	100~300	≥100：散瞳、体重減少 ≥300：全例死亡、よろめき、鎮静、 腹臥、眼瞼の一部閉鎖、呼吸困難、 痙攣、腹部膨満、挙尾、角膜混濁
	経口 500	雌雄各 2		
ラット (SD系)	経口 100、300	雌雄各 5	100~300	≥100：散瞳、流涎 ≥300：全例死亡、よろめき、鎮静、 腹臥、眼瞼の一部閉鎖、呼吸困難、 体躯の揺れ、紅涙、呼吸雑音
	経口 500	雌雄各 2		
マウス (CD-1)	静脈内※ 50、100	雌雄各 5	>100	≥50：よろめき 100：自発運動の増加、痙攣、 四肢の硬直伸展、円背姿勢、立毛
ラット (SD系)	静脈内※ 50、100	雌雄各 5	>100	≥50：振戦 100：自発運動の減少、流涎、 体躯の伸長、四肢の硬直伸展、 頭部のゆっくりした側方運動

※：本剤はスルホブチルエーテル β-シクロデキストリン水溶液に溶解した。

(2) 反復投与毒性試験 *、108)*社内資料

試験動物 動物数	期間	投与経路 用量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性徴候
ラット (SD系) 雌雄各 10	1 ヶ月	経口 3、10、30、80	<3	3、10、30、80mg/kg で腎尿細管の硝子滴が認められた。10、30 及び 80mg/kg で肝臓の適応性変化（肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、滑面小胞体の増生及び肝チトクロム P450 の誘導）がみられた。 30、80mg/kg で赤血球系パラメータの変化（赤血球数の減少、ヘマトクリットの減少、血小板数の増加等）及び副腎重量の増加がみられた。 80mg/kg 群でコレステロールの増加、雄 2 例に軽度な多巢性の肝細胞壊死がみられ、軽度な肝毒性が示唆された。 3mg/kg では、肝臓に薬物投与の影響はみられなかった。
ラット (SD系) 雌雄各 20	6 ヶ月	経口 3、10、50	3	10、50mg/kg 群では、肝臓の適応性変化（肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大）、肝臓に関連した血液生化学的検査項目（コレステロール、総蛋白など）の軽微から中等度の変化、赤血球系パラメータの変化（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの軽度の低下等）、雌で慢性腎症の増加がみられた。 10mg/kg 群ではこれらの変化は慢性腎症を除き 2 ヶ月間の休薬によりほぼ完全な回復を示した。 3mg/kg では、毒性学的に意義のある変化は認められなかった。
ラット (SD系) 雌雄各 10	1 ヶ月	静脈内* 2、5、10	10	5、10mg/kg 群に軽微から軽度な肝臓重量の増加、10mg/kg 群に軽微な小葉中心性肝細胞肥大がみられた。これらの変化は、1 ヶ月の休薬期間終了後には回復した。
ラット (SD系) 雌雄各 10	3 ヶ月	静脈内* 50、75、100 (半量を 1 日 2 回 投与)	<50	50、75 及び 100mg/kg 群で肝臓の適応性変化（肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大）、コレステロールの増加、単細胞壊死がみられた。75、100mg/kg 群では、自発運動の減少、協調運動障害、痙攣などの重度の臨床徴候、赤血球系パラメータの変化（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの低下、血小板数の増加等）が認められた。 これらの変化はコレステロールの増加を除き、2 ヶ月の休薬期間終了後には完全に回復した。
ラット (SD系) 雌雄各 20	6 ヶ月	静脈内* 2、5、10	10	10mg/kg 群で肝臓の適応性変化（軽微な小葉中心性肝細胞肥大を伴う肝臓重量の軽微な増加）がみられた。
幼若ラット (F344系) 雄雌各 20	36 日	経口 10	—	肝臓重量の増加、 γ -GTP の上昇がみられた。これらの変化は 28 日の休薬期間終了後には回復した。

次ページへつづく

試験動物 動物数	期間	投与経路 用量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性徴候
幼若ラット (F344系) 雄雌各10	2週間 ・ 5週間	経口 10、30、50	50	2週間投与： 10mg/kg/日以上以上の雌及び30mg/kg/日以上以上の雄で肝臓重量の軽度な増加、30mg/kg/日以上以上の雌雄でγ-GTPの上昇、50mg/kg/日の雄で甲状腺重量の増加などの肝酵素誘導に伴う適応性変化がみられた。 5週間投与： 10mg/kg/日以上以上の雌雄で肝臓重量の軽度な増加及びγ-GTPの上昇、30mg/kg/日以上以上の雄及び50mg/kg/日の雌で甲状腺嚢胞上皮の軽微な肥大などの肝酵素誘導に伴う適応性変化がみられた。これらの変化は28日の休薬期間終了後には回復又は回復傾向を示した。
イヌ (ビーグル) 雌雄各3	1ヵ月	経口 3、6、12、24	12	3、6及び12mg/kg群で、軽微から中等度のアルカリホスファターゼの増加、肝臓重量の増加、肝チトクロムP450誘導及び小葉中心性肝細胞肥大(12mg/kg群のみ)などの肝臓の適応性変化がみられた。 24mg/kg群では、無摂餌、著明な体重減少などの重度な臨床徴候がみられ、投与15日又は17日に6例中3例が死亡あるいは瀕死の状態となったため、16日間で投与を中止した。ほとんどの例で心拍数の減少がみられ、雄3例で房室接合部性期外収縮及び心室性期外収縮がみられた。また、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの増加、肝臓重量の明らかな増加、高度から重度の脂肪沈着が認められたことから肝毒性が示唆された。 さらに、骨髄萎縮も認められた。
イヌ (ビーグル) 雌雄各4	6ヵ月	経口 4、8、12	8	4及び8mg/kg群では、アルカリホスファターゼの増加、肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、8mg/kg群では、多核肝細胞の増加、滑面小胞体の増生、肝チトクロムP450誘導などの肝臓の適応性変化がみられ、8mg/kg群の変化は2ヵ月の休薬で完全に回復した。 12mg/kg群では、副腎束状帯の空胞化及び軽微な肝毒性を示唆する所見(中等度のアラニンアミノトランスフェラーゼの増加、高度なアルカリホスファターゼの増加、単細胞壊死等)が認められた。
イヌ (ビーグル) 雌雄各4	12ヵ月	経口 4、8、12	8	4及び8mg/kg群では肝臓の適応性変化(肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、アルカリホスファターゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの軽微から中等度の増加)がみられた。 12mg/kg群では、単細胞壊死、被膜下出血及び線維化、多核肝細胞の増加、血中酵素の顕著な増加、高度な小葉中心性肝細胞肥大などが観察されたことから、肝毒性が示唆された。その他、各投与群で用量に応じたアルブミンの低下がみられた。また、8及び12mg/kg群ではコレステロールの軽微から中等度の低下がみられたが、明確な用量反応関係は認められなかった。

次ページへつづく

試験動物 動物数	期間	投与経路 用量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性徴候
イヌ (ビーグル) 雌雄各 3	1 ヶ月	静脈内※ 1、3、6	<1	1、3 及び 6mg/kg 群で一過性の臨床徴候 (縮腫、流涎、眼瞼の一部閉鎖など) 及び肝臓の適応性変化 (各投与群で肝臓重量の増加、3 及び 6mg/kg 投与群でアルカリホスファターゼの軽微な増加、6mg/kg 群で軽微な小葉中心性肝細胞肥大等) が認められた。これらの病理組織学的、血液生化学的変化は 1 ヶ月の休薬により回復した。
イヌ (ビーグル) 雌雄各 3	3 ヶ月	静脈内※ 8、10、12、 14、16 (半量を 1 日 2 回投与)	8	8、10 及び 12mg/kg 群で肝臓の適応性変化 (肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大) がみられた。10 及び 12mg/kg 群ではアルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加がみられ、肝毒性が示唆された。 14、16mg/kg 群では各雄 1 例が死亡し、生存例でも重度の臨床徴候 (痙攣、よろめき)、無摂餌、重度の体重減少などが認められた。また、心拍数の減少、QT 及び QTc 間隔の増加、不整脈がみられ、10 日間で投与を中止した。これらの群では肝毒性を示唆する肝機能関連酵素 (アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) の増加及び肝細胞脂肪沈着が認められた。 12mg/kg 群雄 1 例では、14、16mg/kg 群と同様の変化が認められ、39 日目に屠殺した。これらの変化は 6 週間 (14、16mg/kg 群) あるいは 2 ヶ月 (8、10、12mg/kg 群) の休薬により回復性を示した。
イヌ (ビーグル) 雌雄各 4	6 ヶ月	静脈内※ 1、3、6	<1	各投与群で縮腫が試験期間を通じて認められた。 肝臓の適応性変化 (3 及び 6mg/kg 群では、アルカリホスファターゼ及び肝臓重量の軽微な増加、病理学的検査では 6mg/kg 群で軽微な小葉中心性肝細胞肥大) がみられた。

※：本剤はスルホブチルエーテル β-シクロデキストリン水溶液に溶解した。

*ラット経口 6 ヶ月毒性試験及びイヌ経口 1 ヶ月及び 6 ヶ月毒性試験において、本剤の網膜に及ぼす影響を調べるため、全例について眼球の病理組織標本を精査した。外顆粒層及び内顆粒層の細胞数に対照群と投与群で有意な差は見られず、薬物投与の影響はみられなかった。また、脈絡膜あるいは血管に薬物投与による変化は認められなかった。

〈参考：SBECD の毒性試験〉⁵³⁾

単回投与毒性試験 (マウス、ラット)	マウス及びラットへの単回静脈内投与で死亡例及び臨床徴候は認められず、概略の致死量はそれぞれ 2,000mg/kg 及び 3,000mg/kg を超える量とみなされた。
反復投与毒性試験 (ラット、イヌ)	ラット及びイヌの反復投与毒性試験 (1 ヶ月) でみられた主な所見は、腎尿細管、腎盂及び膀胱上皮の空胞化及び肺、肝臓等におけるマクロファージの泡沫化であった。6 ヶ月に延長しても、これらの変化に明らかな進行は認められなかった。
遺伝毒性試験	突然変異誘発性、染色体異常誘発性のいずれも認められなかった。
生殖毒性試験	受胎能に影響はみられず、催奇形性も認められなかった。
抗原性試験	モルモットを用いた試験で皮膚感作性が認められたが、抗原性はみられなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験¹⁰⁹⁾

◆ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験

試験動物 動物数	投与経路 用量 (mg/kg/日)	投与時期	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性徴候
ラット (SD系) 各群雄 20 雌 40	経口 3、10、50	雌：交配前 14日から妊娠7日 雄：交配前 133日間	F ₀ 雄の一般毒性 及び生殖能：50 F ₀ 雌の一般毒性：50 F ₀ 雌の生殖能：10 F ₁ 胎児：3	○雌雄ラットの受胎能：影響なし ○母体毒性：なし ○50mg/kg群で着床率の低下

2) 胎児発生への影響に関する試験

◆ラット胎児の器官形成期投与試験⁴¹⁾

試験動物 動物数	投与経路 用量 (mg/kg/日)	投与時期	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性徴候
妊娠ラット (SD系) 各群 19～20	経口 10、30、60	器官形成期 (妊娠6～17日)	母体の一般毒性及び 生殖能：60 胎児：10未満	○各投与群において血漿中エスト ラジオールの明らかな低下 ○口蓋裂の発現頻度増加(催奇形性 が示唆された) 胎児の口蓋裂発現数： 10mg/kg群：1/300 30mg/kg群：1/288 60mg/kg群：8/301 ○各投与群で変異及び異常(過剰肋 骨、尿管拡張、腎盂拡張、尿管水 腫、水腎症)の発現頻度増加 (催奇形性の徴候と考えられた)

◆ウサギ胚・胎児発生に関する試験⁴²⁾

試験動物 動物数	投与経路 用量 (mg/kg/日)	投与時期	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性徴候
妊娠ウサギ (日本白色種) 各群 18～20	経口 10、40、100	器官形成期 (妊娠7～19日)	母体の一般毒性及び 生殖能：40 胎児：40	○100mg/kg群で母動物の体重増加 抑制及び摂餌量減少 ○100mg/kg群で着床後胚死亡率の 増加、胎児体重の減少、頸肋及び 胸骨分節余剰骨化片の発現頻度 増加 ○催奇形性は認められなかった

3) 出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験¹¹⁰⁾

◆ラット出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験

試験動物 動物数	投与経路 用量 (mg/kg/日)	投与時期	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性徴候
妊娠ラット (SD系) 各群 30~32	経口 1、3、10	妊娠6日~分娩 後20日	F ₀ 母体の一般毒性:10 F ₀ 母体の生殖能:1 F ₁ 出生児:3 F ₂ 出生児:10	○10mg/kgで母体に分娩障害とこれに伴う母体の死亡及びF ₁ 出生児の周産期生存率の低下 ○F ₂ 出生児:投与の影響なし

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験⁵⁷⁾

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー試験及び同種受動的皮膚アナフィラキシー試験において、本剤は抗原性を有しないものと判断された。

2) 遺伝毒性試験¹¹¹⁾

ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験では一部の濃度で染色体異常頻度の増加がみられたが、再現性及び用量相関性は認められなかった。また、マウス骨髄細胞を用いる小核試験では染色体異常誘発性は認められなかった。細菌及びほ乳類培養細胞で突然変異誘発性はみられず、また、ラット肝細胞を用いる不定期DNA合成試験ではDNA損傷の誘発性はみられなかった。

3) がん原性試験¹¹²⁾

マウスの高用量100mg/kg群で肝細胞腺腫及び肝細胞癌、ラットの高用量50mg/kg群で肝細胞腺腫の発現率の増加が認められたが、ヒトへの催腫瘍性を示唆するものではないとみなされた。
(肝酵素誘導に伴う肝細胞腺腫及び肝細胞癌の増加は、げっ歯類でよく知られている。)

4) 光毒性試験 (*in vitro*) *

ポリコナゾール及びその血漿中主代謝物であるN-オキシド体の光毒性について、3T3マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取り込み法で検討した。平均光作用(MPE)値はポリコナゾールで0.010、N-オキシド体で0.027であり、ポリコナゾール及びN-オキシド体は*in vitro*系において光毒性は認められなかった。

*社内資料

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)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分 : 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 3年 (最終年月を外箱等に記載)

3. 貯法・保存条件

ブイフェンド錠 50mg、錠 200mg : 室温保存、気密容器

ドライシロップ 2800mg : 2～8℃で保存

「VIII-14. (3) 保存時」の項参照

200mg 静注用 : 室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

「VIII-6. 重要な基本的注意」、 「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

ブイフェンド錠 50mg、錠 200mg、ドライシロップ 2800mg :

患者向医薬品ガイド : 有り、くすりのしおり : 有り

200mg 静注用 :

患者向医薬品ガイド : 有り

(3) 調剤時の留意点について

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。その内容は以下の通りである。

(1) 安全性検討事項

1) 重要な特定されたリスク

肝毒性、QT 延長・心室頻拍・心室細動・不整脈・完全房室ブロック、視覚的事象、光毒性、ギラン・バレー症候群等の末梢性ニューロパチー、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、腎障害、呼吸窮迫症候群、血液障害、偽膜性大腸炎、低血糖、間質性肺炎、心不全、痙攣、横紋筋融解症、意識障害

2) 重要な潜在的リスク

皮膚癌、自殺関連事象

3) 重要な不足情報

小児への投与時の安全性

(2) 有効性検討事項

耐性、使用実態下での小児患者における深在性真菌症治療の有効性、使用実態下での予防投与における有効性

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画書」は下記にて公表されている。

ファイザー株式会社「PfizerPRO 医薬品リスク管理計画」ページ

<http://pfizerpro.jp/cs/sv/rmp/index.html>

(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)「RMP 提出品目一覧」ページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

6. 包装

ブイフェンド錠 50mg	: 50 錠 (PTP)
ブイフェンド錠 200mg	: 50 錠 (PTP)
ブイフェンドドライシロップ 2800mg	: 1 瓶
ブイフェンド 200mg 静注用	: 10 バイアル

7. 容器の材質

ブイフェンド錠 50mg ブイフェンド錠 200mg	PTP	ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
ブイフェンドドライシロップ 2800mg	瓶	ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ
ブイフェンド 200mg 静注用	バイアル	無色透明のガラスバイアル、合成ゴム製ゴム栓、アルミキャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ホスフルコナゾール、フルコナゾール等

9. 国際誕生年月日

2002年3月19日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ブイフェンド錠 50mg	2005年4月11日	21700AMY00171
ブイフェンド錠 200mg		21700AMY00172
ブイフェンドドライシロップ 2800mg	2014年9月26日	22600AMX01311
ブイフェンド 200mg 静注用	2005年4月11日	21700AMY00173

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
ブイフェンド錠 50mg	2005年6月3日
ブイフェンド錠 200mg	
ブイフェンドドライシロップ 2800mg	2014年11月25日
ブイフェンド 200mg 静注用	2005年6月3日

12. 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

2014年9月26日：用法及び用量の追加（ドライシロップ剤、小児の追加）

2015年8月24日：効能又は効果の追加（造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の追加）

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ブイフェンド錠 50mg、錠 200mg、200mg 静注用：

再審査結果通知日：2015年12月24日

再審査結果：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第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

ブイフェンド錠 50mg、錠 200mg、200mg 静注用：

8年：2005年4月11日～2013年4月10日（終了）

小児 4年：2014年9月26日～2018年9月25日

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 4年：2015年8月24日～2019年8月23日

ドライシロップ 2800mg：

小児 4年：2014年9月26日～2018年9月25日

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 4年：2015年8月24日～2019年8月23日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

製品名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ブイフェンド錠 50mg	116632301	6179001F1023	620002493
ブイフェンド錠 200mg	116633001	6179001F2020	620002494
ブイフェンドドライシロップ 2800mg	123753501	6179001R1020	622375301
ブイフェンド 200mg 静注用	116634701	6179401F1026	620002497

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：深在性真菌症に対する有効性及び安全性（国内第Ⅲ相試験） [L20041124004]
- 2) Herbrecht, R. et al. : N Engl J Med 347 (6) : 408, 2002 [L20020909325]
- 3) Perfect, J. R. et al. : Clin Infect Dis 36 (9) : 1122, 2003 [L20040707126]
- 4) 社内資料：非好中球減少患者のカンジダ血症の治療における比較試験（海外第Ⅲ相試験）
[L20050310058]
- 5) 社内資料：同種造血幹細胞移植（HSCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の一次予防試験
（海外第Ⅲ相試験） [L20150615074]
- 6) 社内資料：同種幹細胞移植（SCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の二次予防試験
（海外第Ⅲ相試験） [L20150615075]
- 7) 社内資料：健常成人における単回経口投与時の薬物動態、食事の影響及び安全性
（国内第Ⅰ相試験） [L20050317019]
- 8) 社内資料：健常成人における単回静脈内投与時の薬物動態及び安全性（国内第Ⅰ相試験）
[L20050310050]
- 9) 社内資料：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） [L20050317020]
- 10) 社内資料：健常成人における反復静脈内投与時の薬物動態及び安全性（国内第Ⅰ相試験）
[L20050310051]
- 11) 社内資料：健常成人におけるポリコナゾール反復経口投与時の安全性及び薬物動態
（国内第Ⅰ相試験） [L20050329031]
- 12) 社内資料：海外健康被験者における安全性 [L20050329032]
- 13) 社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性 [L20140815039]
- 14) 社内資料：真菌及びラット肝細胞のステロール合成に及ぼす影響（海外 *in vitro* 試験）
[L20050310069]
- 15) 社内資料：*in vitro*における抗真菌活性（海外 *in vitro* 試験） [L20041124005]
- 16) 岡部信彦：小児感染症学 診断と治療社：486, 2007 [L20140813013]
- 17) 山口英世：モダンメディア 56 (6) : 119, 2010 [L20100913068]
- 18) 社内資料：臨床分離真菌に対するポリコナゾールの抗真菌活性（国内 *in vitro* 試験）
[L20050329033]
- 19) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果
（海外 *in vivo* 試験） [L20050310059]
- 20) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果
（海外 *in vivo* 試験） [L20050310060]
- 21) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス肺感染に対する感染防御効果
（海外 *in vivo* 試験） [L20050310061]
- 22) 社内資料：免疫正常モルモットにおける *Candida* 全身感染に対する感染防御効果
（海外 *in vivo* 試験） [L20050310062]
- 23) 社内資料：免疫抑制モルモットにおける *Candida* 全身感染に対する感染防御効果
（海外 *in vivo* 試験） [L20050310063]
- 24) 社内資料：免疫正常及び免疫抑制モルモットにおける *Candida non-albicans* 全身感染
に対する感染防御効果（海外 *in vivo* 試験） [L20050310064]

- 25) 社内資料：免疫正常モルモットにおける *Cryptococcus* 肺感染に対する感染防御効果
(海外 *in vivo* 試験) [L20050310065]
- 26) 社内資料：免疫正常モルモットにおける *Cryptococcus* 頭蓋内感染に対する感染防御効果
(海外 *in vivo* 試験) [L20050310066]
- 27) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果
(海外 *in vivo* 試験) [L20050310067]
- 28) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果
(海外 *in vivo* 試験) [L20050310068]
- 29) 社内資料：ポリコナゾールに対する *Candida albicans* の試験管内耐性獲得試験
[L20050329034]
- 30) 社内資料：小児患者における薬物動態 [L20140815038]
- 31) 社内資料：ポリコナゾールの静脈内投与後、経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性
(海外薬物動態試験) [L20041124007]
- 32) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態、安全性及び忍容性 (海外薬物動態試験)
[L20050310056]
- 33) 社内資料：高齢者におけるポリコナゾール単回静脈内投与及び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) [L20050329035]
- 34) 社内資料：中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与時の薬物動態、
安全性及び忍容性 (海外薬物動態試験) [L20050310055]
- 35) 社内資料：薬物動態におよぼす食事の影響 [L20050310054]
- 36) 社内資料：健康成人におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310052]
- 37) 社内資料：国内第Ⅲ相試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス
[L20050310053]
- 38) Friberg, L. E. et al. : Antimicrob Agents Chemother 56 : 3032, 2012 [L20120525194]
- 39) Roffey, S. J. et al. : Drug Metab Dispos 31 (6) : 731, 2003 [L20040707072]
- 40) 社内資料：中枢神経系への移行 (海外 *in vivo* 試験) [L20050329038]
- 41) 社内資料：生殖発生毒性試験 ラット胎児の器官形成期投与試験 (海外 *in vivo* 試験)
[L20050310046]
- 42) 社内資料：生殖発生毒性試験 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (国内 *in vivo* 試験)
[L20050310047]
- 43) Lutsar, I. et al. : Clin Infect Dis 37 (5) : 728, 2003 [L20040707110]
- 44) 社内資料：組織分布 (海外 *in vivo* 試験) [L20041124006]
- 45) 社内資料：尿中及び糞中代謝物 (海外試験) [L20050329039]
- 46) Hyland, R. et al. : Drug Metab Dispos 31 (5) : 540, 2003 [L20040707074]
- 47) 社内資料：ポリコナゾールによるチトクローム P450 の阻害 (海外 *in vitro* 試験)
[L20050329041]
- 48) 社内資料：反復経口投与時の薬物動態、安全性、忍容性及びプレドニゾロンの
薬物動態に及ぼす影響 (海外薬物動態試験) [L20050329042]
- 49) 社内資料：ラット肝チトクローム P450 の誘導 (海外 *in vivo* 試験) [L20050329043]
- 50) 社内資料：主循環代謝物 UK-121,265 の抗真菌活性 (海外 *in vitro* 試験) [L20050329044]
- 51) 社内資料：反復投与時の吸収、代謝及び排泄 (海外薬物動態試験) [L20050329037]
- 52) 社内資料：薬物動態と安全性に及ぼす血液透析の影響 (海外薬物動態試験) [L20050310057]
- 53) 社内資料：スルホブチルエーテルベータシクロデキストリン (SBECD) の一般薬理、
薬物動態、毒性 (海外試験) [L20050419110]

- 54) 社内資料：ポリコナゾールの薬物動態に及ぼす胃内 pH の影響（海外薬物動態試験）
[L20050329045]
- 55) 社内資料：ポリコナゾールの薬物動態と肝機能検査値異常との相関（海外試験） [L20050329046]
- 56) Pennick, G. J. et al. : Antimicrob Agents Chemother 47 (7) : 2348, 2003
[L20040707117]
- 57) Shimizu, T. et al. : Drug Metab Pharmacokinet 18 (1) : 48, 2003 [L20040616130]
- 58) 社内資料：モルモットにおけるポリコナゾール及びスルホブチルエーテルペータシクロ
デキストリン（SBECD）の抗原性試験（海外 *in vivo* 試験） [L20050329047]
- 59) 社内資料：持続性発熱及び好中球減少が認められる免疫不全患者に対する経験的治療における
ポリコナゾールとアムホテリシン B リポソーム製剤の比較（海外第Ⅲ相試験）
[L20050411006]
- 60) 社内資料：ポリコナゾールの主要代謝物である UK-121,265 によるチトクローム P450 の阻害
（海外 *in vitro* 試験） [L20050411007]
- 61) Katzenmaier, S. et al. : Clin Pharmacol Ther 90 (5) : 666, 2011 [L20111101084]
- 62) 社内資料：薬物動態に及ぼすリファンピシン及び rifabutin の影響 [L20050310037]
- 63) 社内資料：薬物動態に及ぼす rifabutin の影響（海外薬物動態試験） [L20050310038]
- 64) 社内資料：薬物動態に及ぼすエファビレンツの影響（海外薬物動態試験） [L20050310039]
- 65) 社内資料：薬物動態に及ぼすリトナビルの影響（海外薬物動態試験） [L20050310040]
- 66) Zeruesenay, D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 285 : 428, 1998 [L20010614001]
- 67) Kaukonen, K. M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 62 : 510, 1997 [L19980227109]
- 68) Purkins, L. et al. : Br J Clin Pharmacol 56 (Suppl. 1) : 37, 2003 [L20040707053]
- 69) 社内資料：HIV プロテアーゼ阻害薬におけるチトクローム P450 に関連した薬物
相互作用（海外 *in vitro* 試験） [L20050310041]
- 70) 社内資料：CYP3A4 モジュレーターにおけるチトクローム P450 に関連した薬物
相互作用（海外 *in vitro* 試験） [L20050310042]
- 71) Romero, A. J. et al. : Clin Pharmacol Ther 71 (4) : 226, 2002 [L20040707176]
- 72) 社内資料：タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験） [L20050310043]
- 73) Purkins, L. et al. : Br J Clin Pharmacol 56 (Suppl. 1) : 24, 2003 [L20040707054]
- 74) 社内資料：オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験） [L20050310044]
- 75) 社内資料：テストステロン、ミダゾラムにおけるチトクローム P450 に関連した
薬物相互作用（海外 *in vitro* 試験） [L20050310045]
- 76) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol 63 (10) : 941, 2007 [L20071002034]
- 77) Saari, T. I. et al. : Br J Clin Pharmacol 63 (1) : 116, 2007 [L20070313251]
- 78) Liu, P. : Antimicrob Agents Chemother 51 (1) : 110, 2007 [L20070305051]
- 79) Hagelberg, N. M. et al. : Eur J Clin Pharmacol 65 (3) : 263, 2009 [L20090225001]
- 80) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol 64 (1) : 25, 2008 [L20080117022]
- 81) Hynninen, V. V. et al. : Antimicrob Agents Chemother 50 (6) : 1967, 2006
[L20060606012]
- 82) Hynninen, V. V. et al. : Fundam Clin Pharmacol 21 (6) : 651, 2007 [L20071203097]
- 83) 社内資料：健康成人女性における経口避妊薬併用時の体内動態 [L20070115007]
- 84) Rengelshausen, J. et al. : Clin Pharmacol Ther 78 (1) : 25, 2005 [L20050812016]
- 85) 社内資料：チトクローム P450 の阻害に関連したポリコナゾールと他剤との薬物相互作用
（海外 *in vitro* 試験） [L20050411008]

- 86) 社内資料：造血幹細胞移植患者を対象とした予防試験で発現した副作用（海外第Ⅲ相試験）
[L20150615076]
- 87) 社内資料：ポリコナゾール静脈内投与時のアナフィラキシー様反応発現（1）（海外試験）
[L20050329048]
- 88) 社内資料：ポリコナゾール静脈内投与時のアナフィラキシー様反応発現（2）（海外試験）
[L20050329049]
- 89) 社内資料：ポリコナゾールによる *in vitro* ヒト好塩基球及び補体活性化（海外 *in vitro* 試験）
[L20050329050]
- 90) 社内資料：健康成人に単回投与したときの QTc 間隔に及ぼす影響（海外試験）
[L20050310049]
- 91) Aksoy, F. et al. : Chemotherapy 54 (3) : 224, 2008 [L20080708006]
- 92) Tsiodras, S. et al. : Arch Neuro 162 (1) : 144, 2005 [L20050210055]
- 93) 社内資料：健康成人における単回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） [L20050310048]
- 94) 社内資料：マウス、ラット経口単回投与毒性試験（海外 *in vivo* 試験） [L20050329051]
- 95) 社内資料：ポリコナゾールのマウス、ラット静脈内単回投与毒性試験（海外 *in vivo* 試験）
[L20050329052]
- 96) Hamandi, B. et al. : Am J Transplant 18 (1) : 113, 2018 [L20171116001]
- 97) Vadnerkar, A. et al. : J Heart Lung Transplant 29 (11) : 1240, 2010 [L20101101117]
- 98) Feist, A. et al. : J Heart Lung Transplant 31 : 1177, 2012 [L20121025127]
- 99) 社内資料：一般薬理試験：一般症状・行動に及ぼす影響（海外 *in vivo* 試験）
[L20050329053]
- 100) 社内資料：一般薬理試験：中枢神経系に及ぼす影響（海外 *in vivo* 試験） [L20050329054]
- 101) 社内資料：一般薬理試験：呼吸器、循環器系に及ぼす影響（海外 *in vivo* 試験）
[L20050329055]
- 102) 社内資料：一般薬理試験：体性神経系に及ぼす影響（海外 *in vivo* 試験） [L20050329056]
- 103) 社内資料：一般薬理試験：自律神経系及び摘出平滑筋に及ぼす影響（海外試験）
[L20050329057]
- 104) 社内資料：一般薬理試験：消化器系に及ぼす影響（海外試験） [L20050329058]
- 105) 社内資料：一般薬理試験：水・電解質代謝に及ぼす影響（海外 *in vivo* 試験）
[L20050329059]
- 106) 社内資料：網膜電図に及ぼす影響（海外 *in vivo* 試験） [L20050329060]
- 107) 社内資料：ポリコナゾールの一般薬理試験：各種受容体及び結合部位に対する親和性
（海外 *in vivo* 試験） [L20050329061]
- 108) 社内資料：ラット、イヌ反復投与毒性試験（海外 *in vivo* 試験） [L20050329063]
- 109) 社内資料：生殖発生毒性試験：ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験（海外 *in vivo* 試験）
[L20050329064]
- 110) 社内資料：生殖発生毒性試験：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能
に関する試験（海外 *in vivo* 試験） [L20050329065]
- 111) 社内資料：遺伝毒性試験（海外試験） [L20050329066]
- 112) 社内資料：がん原性試験（海外 *in vivo* 試験） [L20050329067]

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

本剤は、2016年2月現在世界109の国と地域で発売されている。

なお、本邦における効能・効果、用法・用量（P. 17～19 参照）は外国での承認状況とは異なる。

発売状況（2016年2月現在）

国/地域	発売年月	国/地域	発売年月
アメリカ	2002年7月	ブラジル	2003年5月
イギリス	2002年9月	エルサルバドル	2003年6月
オーストラリア	2002年9月	グアテマラ	2003年6月
スウェーデン	2002年9月	コスタリカ	2003年6月
デンマーク	2002年9月	ニカラグア	2003年6月
ドイツ	2002年9月	パナマ	2003年6月
フィンランド	2002年9月	ブルガリア	2003年6月
フランス	2002年9月	ホンジュラス	2003年6月
ノルウェー	2002年10月	リトアニア	2003年7月
ポルトガル	2002年10月	エストニア	2003年9月
アイスランド	2002年11月	ポーランド	2003年9月
アイルランド	2002年11月	シンガポール	2003年11月
オーストリア	2002年11月	香港	2003年11月
オランダ	2002年11月	グルジア	2003年12月
スペイン	2002年11月	アルゼンチン	2004年3月
ニュージーランド	2002年11月	マカオ	2004年3月
ベルギー	2002年11月	ザンビア共和国	2004年4月
スイス	2002年12月	南アフリカ共和国	2004年4月
イスラエル	2003年1月	ラトビア	2004年5月
イタリア	2003年1月	マレーシア	2004年8月
チェコ共和国	2003年1月	アラブ首長国連邦	2004年10月
ルクセンブルグ	2003年3月	インドネシア	2004年10月
スロバキア	2003年4月	カタール	2004年10月
スロベニア	2003年4月	クウェート	2004年10月
メキシコ	2003年4月	ヨルダン	2004年10月
ルーマニア	2003年4月	カナダ	2004年11月
ギリシャ	2003年5月	コロンビア	2004年12月
セルビア・モンテネグロ	2003年5月	タイ	2005年1月

発売状況の続き (2016年2月現在)

国/地域	発売年月	国/地域	発売年月
ロシア	2005年1月	チリ	2014年6月
インド	2005年2月	アルバ	不明
韓国	2005年4月	アンゴラ	不明
トルコ	2005年4月	ウクライナ	不明
ハンガリー	2005年4月	ガイアナ	不明
ベネズエラ	2005年5月	ガボン共和国	不明
中国	2005年6月	ケイマン諸島	不明
日本	2005年6月	ケニア	不明
キプロス	2005年10月	ジャマイカ	不明
キルギスタン	2006年1月	シントマールテン	不明
ペルー	2006年3月	台湾	不明
マルタ	2006年3月	ドミニカ共和国	不明
チュニジア	2006年4月	トリニダードトバゴ	不明
サウジアラビア	2006年6月	ナイジェリア	不明
ナミビア	2006年6月	ネパール連邦民主共和国	不明
ベラルーシ	2006年6月	ハイチ共和国	不明
バーレーン	2006年8月	バハマ	不明
エジプト	2006年12月	バミューダ	不明
カザフスタン	2007年5月	バルバドス	不明
フィリピン	2007年7月	パレスティナ	不明
クロアチア	2008年2月	ブルネイ	不明
ウルグアイ	2008年9月	ボツワナ	不明
ボリビア	2009年3月	マダガスカル	不明
アルジェリア	2009年7月	モロッコ	不明
アゼルバイジャン	2013年2月	リヒテンシュタイン	不明
ボスニア・ヘルツェゴビナ	2013年3月	レバノン	不明
エクアドル	2013年10月		

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

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

_____ 下線は錠剤・ドライシロップのみ

用法及び用量

ブイフェンド錠 50mg・錠 200mg・ドライシロップ 2800mg :

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。

ブイフェンド 200mg 静注用 :

成人	通常、ポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3mg/kg又は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。
小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回9mg/kgを1日2回、2日目以降は1回8mg/kgを1日2回点滴静注する。 なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する。
小児（12歳以上で体重50kg以上）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。

欧州連合（EU）における承認状況（2014年9月現在）

国名	EU																							
会社名	ファイザー社																							
販売名	VFEND																							
剤形・規格	フィルムコート錠：50mg、200mg 注射液用粉末：1バイアル中 200mg 注射液用粉末及び溶剤：1バイアル中 200mg（注射用水：0.9%塩化ナトリウム溶液 50mL） 経口懸濁液用粉末：1ボトル中 3g																							
承認年月	2002年3月																							
効能又は効果	ボリコナゾールは、広い抗菌スペクトルを有するトリアゾール系抗真菌薬であり、成人及び2歳以上の小児における以下の真菌感染症の治療を適応とする。 侵襲性アスペルギルス症 非好中球減少患者のカンジダ血症 フルコナゾール耐性の重症侵襲性カンジダ感染症（ <i>C. krusei</i> を含む） スクエドスポリウム属及びフサリウム属による重症真菌感染症 本剤は主に進行性で生命を脅かす可能性のある感染症に罹患している患者に投与する。 高リスクの同種造血幹細胞移植患者における侵襲性真菌感染症の予防																							
用法及び用量	<p>用量 低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症などの電解質異常については、ボリコナゾールの投与開始前・投与中に、必要に応じてモニタリング及び補正を行うこと。 <注射剤>ブイフェンドは最高1時間あたり 3mg/kg を1～3時間かけて投与することが推奨される。</p> <p>治療 成人：1日目に定常状態に近い血漿中濃度を得るには、ブイフェンド静注用又は経口製剤の所定の負荷投与法により投与を開始する。経口投与時のバイオアベイラビリティが高いため（96%）、臨床上必要とされるときに、静脈内投与と経口投与を適宜切り替えることができる。 推奨用量を以下の表に示す。 投与期間は、患者の臨床効果及び真菌学的効果に応じて可能な限り短くすること。180日間（6ヵ月間）を超える長期投与については、ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価すること。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">静脈内投与</th> <th colspan="2">経口投与</th> </tr> <tr> <th>体重40kg以上の患者*</th> <th>体重40kg未満の患者*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>負荷用量 (投与開始24時間)</td> <td>6mg/kgを 12時間ごと</td> <td>400mg(10mL)**を 12時間ごと</td> <td>200mg(5mL)**を 12時間ごと</td> </tr> <tr> <td>維持用量 (投与開始24時間以降)</td> <td>4mg/kg 1日2回</td> <td>200mg(5mL)** 1日2回</td> <td>100mg(2.5mL)** 1日2回</td> </tr> </tbody> </table> <p>*15歳以上の患者にも適用される。 **経口懸濁剤</p> <p>小児（2歳～12歳未満）及び体重が軽い若年青少年（12歳～14歳で体重50kg未満）： この条件に該当する若年青少年は、ボリコナゾールの薬物動態が成人よりも小児に近い ため、小児と同様に投与すること。 推奨用量を以下に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>静脈内投与</th> <th>経口投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>負荷用量 (投与開始24時間)</td> <td>9mg/kgを12時間ごと</td> <td>推奨されない</td> </tr> <tr> <td>維持用量 (投与開始24時間以降)</td> <td>8mg/kg1日2回</td> <td>9mg/kg 1日2回 (最大350mg 1日2回)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注：2歳～12歳未満の小児免疫不全患者112例及び12歳～17歳未満の青少年免疫不全患者26例を対象としたポピュレーション薬物動態解析に基づく。</p>		静脈内投与	経口投与		体重40kg以上の患者*	体重40kg未満の患者*	負荷用量 (投与開始24時間)	6mg/kgを 12時間ごと	400mg(10mL)**を 12時間ごと	200mg(5mL)**を 12時間ごと	維持用量 (投与開始24時間以降)	4mg/kg 1日2回	200mg(5mL)** 1日2回	100mg(2.5mL)** 1日2回		静脈内投与	経口投与	負荷用量 (投与開始24時間)	9mg/kgを12時間ごと	推奨されない	維持用量 (投与開始24時間以降)	8mg/kg1日2回	9mg/kg 1日2回 (最大350mg 1日2回)
	静脈内投与			経口投与																				
		体重40kg以上の患者*	体重40kg未満の患者*																					
負荷用量 (投与開始24時間)	6mg/kgを 12時間ごと	400mg(10mL)**を 12時間ごと	200mg(5mL)**を 12時間ごと																					
維持用量 (投与開始24時間以降)	4mg/kg 1日2回	200mg(5mL)** 1日2回	100mg(2.5mL)** 1日2回																					
	静脈内投与	経口投与																						
	負荷用量 (投与開始24時間)	9mg/kgを12時間ごと	推奨されない																					
維持用量 (投与開始24時間以降)	8mg/kg1日2回	9mg/kg 1日2回 (最大350mg 1日2回)																						

<p>用法及び 用量 (続き)</p>	<p>投与は静脈内投与から開始して、著しい臨床的改善がみられた場合にのみ経口投与を検討することが推奨される。8mg/kg を静脈内投与したときのポリコナゾール曝露量は、9mg/kg を経口投与したときの約 2 倍に相当することに留意すること。</p> <p>上記の小児に対する経口投与の推奨事項は、ポリコナゾールを経口懸濁液用粉末として投与した試験に基づいて決定されたものである。経口懸濁液用粉末と錠剤との生物学的同等性は小児集団においては評価されていない。小児患者の胃腸通過時間は短いという仮定を考慮すると、小児患者における錠剤の吸収は成人患者と異なる可能性がある。したがって、2 歳～12 歳未満の小児には経口懸濁液を投与することが推奨される。</p> <p>その他すべての青少年（12～14 歳で体重 50kg 以上、15～17 歳は体重を問わない）成人と同様に投与すること。</p> <p>肝機能不全又は腎機能不全を有する 2 歳～12 歳未満の小児患者への投与は検討されていない。</p> <p><u>成人及び小児における予防</u></p> <p>予防投与は移植当日に開始し、投与期間は最長 100 日間とする。投与期間は、侵襲性真菌感染症の危険因子（好中球減少症又は免疫抑制）の有無に応じて可能な限り短くすること。免疫抑制状態又は移植片対宿主病が持続する場合に限り、移植後 180 日間を上限に投与期間を延長することができる。</p> <p>用量：予防のための推奨用量は各年齢集団の治療時と同じである。前出の推奨用量の表を参照すること。</p> <p>予防期間：180 日間を超える期間にわたって投与したときのポリコナゾールの安全性及び有効性は、臨床試験で十分に検討されていない。</p> <p>180 日間（6 ヶ月間）を超えるポリコナゾールによる予防については、ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価すること。</p> <p>用法：＜錠剤＞ブイフェンドフィルムコート錠は、食事の 1 時間以上前又は 1 時間以上後に服用すること。</p> <p>＜注射剤＞ブイフェンドは静注液として投与する前に溶解及び希釈が必要である。ボラス投与はしないこと。</p> <p>＜経口懸濁剤＞ブイフェンド経口懸濁液は、食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後に服用すること。</p>
-----------------------------	--

米国における承認状況（2014年9月現在）

国名	米国																									
会社名	ファイザー社																									
販売名	VFEND																									
剤形・規格	フィルムコート錠：50mg、200mg 注射液用粉末：1バイアル中 200mg 経口懸濁液用粉末：1ボトル中 45g																									
承認年月	2002年5月																									
効能又は効果	12歳以上の患者における以下の真菌感染症の治療 侵襲性アスペルギルス症 非好中球減少患者のカンジダ血症及び以下のカンジダ感染症：皮膚の播種性感染症ならびに腹部、腎臓、膀胱壁及び創傷感染症 食道カンジダ症 他剤無効又は他剤が忍容できない場合の <i>Scedosporium apiospermum</i> (<i>Pseudallescheria boydii</i> の無性型) 及び <i>Fusarium solani</i> を含むフサリウム属による重症真菌感染症																									
用法及び用量	<p>ブイフェンド錠又は経口懸濁剤は食事の1時間以上前又は1時間以上後に服用すること。ブイフェンド静注用は、10mg/mLに溶解し、次いで5mg/mL以下に希釈した後、最高1時間あたり3mg/kgで1～2時間かけて点滴静注する。ポーラス投与してはならない。</p> <p>推奨用法</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">感染症</th> <th>負荷用量</th> <th colspan="2">維持用量</th> </tr> <tr> <th>静脈内投与</th> <th>静脈内投与</th> <th>経口投与*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>侵襲性アスペルギルス症</td> <td>6mg/kgを12時間ごと (投与開始24時間)</td> <td>4mg/kgを12時間ごと</td> <td>200mgを12時間ごと</td> </tr> <tr> <td>非好中球減少患者のカンジダ血症及び他の深在性カンジダ感染症</td> <td>6mg/kgを12時間ごと (投与開始24時間)</td> <td>3～4mg/kgを12時間ごと</td> <td>200mgを12時間ごと</td> </tr> <tr> <td>食道カンジダ症</td> <td>—**</td> <td>—**</td> <td>200mgを12時間ごと</td> </tr> <tr> <td>スケドスポリウム症及びフサリウム症</td> <td>6mg/kgを12時間ごと (投与開始24時間)</td> <td>4mg/kgを12時間ごと</td> <td>200mgを12時間ごと</td> </tr> </tbody> </table> <p>*体重が40kg未満の成人患者に対しては経口維持用量を半分に減量すること。 **食道カンジダ症患者では評価されていない。</p>			感染症	負荷用量	維持用量		静脈内投与	静脈内投与	経口投与*	侵襲性アスペルギルス症	6mg/kgを12時間ごと (投与開始24時間)	4mg/kgを12時間ごと	200mgを12時間ごと	非好中球減少患者のカンジダ血症及び他の深在性カンジダ感染症	6mg/kgを12時間ごと (投与開始24時間)	3～4mg/kgを12時間ごと	200mgを12時間ごと	食道カンジダ症	—**	—**	200mgを12時間ごと	スケドスポリウム症及びフサリウム症	6mg/kgを12時間ごと (投与開始24時間)	4mg/kgを12時間ごと	200mgを12時間ごと
感染症	負荷用量	維持用量																								
	静脈内投与	静脈内投与	経口投与*																							
侵襲性アスペルギルス症	6mg/kgを12時間ごと (投与開始24時間)	4mg/kgを12時間ごと	200mgを12時間ごと																							
非好中球減少患者のカンジダ血症及び他の深在性カンジダ感染症	6mg/kgを12時間ごと (投与開始24時間)	3～4mg/kgを12時間ごと	200mgを12時間ごと																							
食道カンジダ症	—**	—**	200mgを12時間ごと																							
スケドスポリウム症及びフサリウム症	6mg/kgを12時間ごと (投与開始24時間)	4mg/kgを12時間ごと	200mgを12時間ごと																							

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA 分類、オーストラリアの分類）

本邦における禁忌、使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米 FDA、オーストラリアの分類とは異なる。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(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]

【使用上の注意】「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)。

出典	内容
米国の添付文書 (2017年7月)	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u> Voriconazole can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of VFEND in pregnant women. In animal reproduction studies, oral voriconazole was teratogenic in rats and embryotoxic in rabbits. Cleft palates and hydronephrosis/hydronephrosis were observed in rat pups exposed to voriconazole during organogenesis at and above 10 mg/kg (0.3 times the recommended maintenance dose of 200 mg every 12 hours based on body surface area comparisons). In rabbits, embryomortality, reduced fetal weight and increased incidence of skeletal variations, cervical ribs and extrasternal ossification sites were observed in pups when pregnant rabbits were orally dosed at 100 mg/kg (6 times the RMD based on body surface area comparisons) during organogenesis. Rats exposed to voriconazole from implantation to weaning experienced increased gestational length and dystocia, which were associated with increased perinatal pup mortality at the 10 mg/kg dose. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, inform the patient of the potential hazard to the fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20% respectively.</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u> No data are available regarding the presence of voriconazole in human milk, the effects of voriconazole on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VFEND and any potential adverse effects on the breastfed child from VFEND or from the underlying maternal condition.</p>

出典	内容
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	分類 : B3 (2017年10月) <参考 : 分類の概要> B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りである。

【使用上の注意】「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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年7月)	Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 12 years have not been established. A total of 22 patients aged 12 to 18 years with invasive aspergillosis were included in the therapeutic studies. Twelve out of 22 (55%) patients had successful response after treatment with a maintenance dose of voriconazole 4 mg/kg q12h. Sparse plasma sampling for pharmacokinetics in adolescents was conducted in the therapeutic studies. A population pharmacokinetic analysis was conducted on pooled data from 35 immunocompromised pediatric patients aged 2 to <12 years old who were included in two pharmacokinetic studies of intravenous voriconazole (single dose and multiple dose). Twenty-four of these patients received multiple intravenous maintenance doses of 3 mg/kg and 4 mg/kg. A comparison of the pediatric and adult population pharmacokinetic data revealed that the predicted average steady state plasma concentrations were similar at the maintenance dose of 4 mg/kg every 12 hours in children and 3 mg/kg every 12 hours in adults (medians of 1.19 µg/mL and 1.16 µg/mL in children and adults, respectively). There have been postmarketing reports of pancreatitis in pediatric patients.

XIII. 備考

その他の関連資料

◆ブイフェンド®ドライシロップ 2800mg

「ブイフェンド®ドライシロップの服用にあたって」

ブイフェンド® ドライシロップの服用に あたって



ブイフェンド®ドライシロップは
1日2回飲む薬です。
飲む前にこの説明書をよく読み、
薬を正しく服用してください。



ブイフェンド®ドライシロップとその付属品は以下のとおりです。

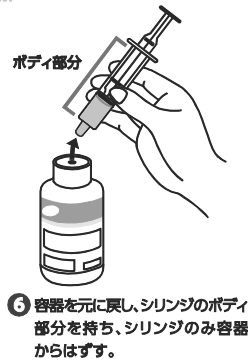
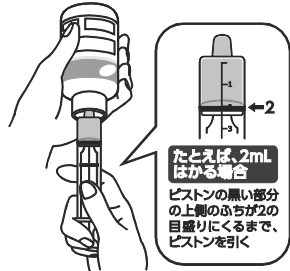
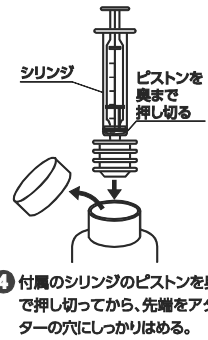
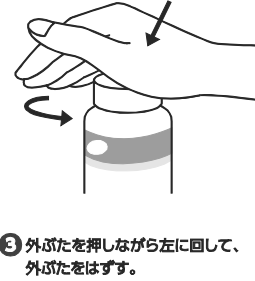


注) 計量カップは製品に添付されていません。ご入用の場合は医療機関にご相談ください。

2017年7月作成

ブイフェンド[®]ドライシロップ 服用の手順

服用の手順は2つあります。ご自身で溶かす場合は●から、すでに溶かして渡された場合は○から始めてください。



注意! 飲む前に外ぶたをしたまま必ずよく振ってください。
薬の容器を振った後は、すぐにシリンジで薬液をはかりとって飲んでください。

ブイフェンド®ドライシロップ Q&A

Q 薬は冷蔵庫で保管した方がよいですか？

A 水を加えた後のブイフェンド®ドライシロップは、直射日光や高温を避けて涼しいところで保管してください。

Q 医師・薬剤師に決められた期間分を飲んだ後、瓶に残った薬は取っ払い、再び飲んだりしてもよいですか？

A 決められた期間分を飲んだ後に残った薬は、そのまま取っ払い飲んだりせずに、必ず廃棄してください。

Q その他、保管上の注意を教えてください。

A 飲んだ後は、必ず外ぶたを閉めてください。
また、お子さまの手の届かないところに保管してください。

Q あやまって、決められた量とは異なる量を飲んでしまったら、どうしたらよいですか？

A すぐに、医師・薬剤師に相談してください(いつ、どのくらいの量を飲んでしまったのか、伝えてください)。

Q 飲んだ後で吐き出してしまったら、どうしたらよいですか？

A 医師・薬剤師に相談してください。

◆ブイフェンド®200mg 静注用

配合変化試験

1. 本剤に使用が予想される汎用性の高い輸液との配合変化試験

(添付文書に記載されている輸液との配合変化試験の結果)

ブイフェンド 200mg 静注用と、本剤に使用が予想される汎用性の高い輸液 14 種類との配合変化について検討した結果を以下に示す。

(1) 試料溶液

注射用水 19mL で溶解したポリコナゾール注射剤 200mg を輸液で希釈して、濃度 0.5mg/mL 及び 5mg/mL の試験溶液を調製した。

(2) 保存条件

冷蔵保存 (2~8℃) で 24 時間保存した後、30℃で 24 時間保存した。

(3) 測定項目

1) 0.5mg/mL の試験溶液 : 性状 (外観)、不溶性微粒子、pH、残存率

2) 5mg/mL の試験溶液 : 性状 (外観)、不溶性微粒子

1) 試料溶液 (0.5mg/mL) の配合変化試験結果

輸液及び補液名	試験項目	配合直後	配合 48 時間後
生理食塩液	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	6.1	6
	残存率 (%)	-	98
5%ブドウ糖注射液	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	4.9	5
	残存率 (%)	-	98
乳酸リンゲル液	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	6.6	6.5
	残存率 (%)	-	98
ソリタ-T1 号	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	5.2	5.2
	残存率 (%)	-	100
ソリタ-T3 号	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	5.2	5.2
	残存率 (%)	-	100

輸液及び補液名	試験項目	配合直後	配合 48 時間後
ソリタ-T3 号 G	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	5.1	5.2
	残存率 (%)	-	100
ソリタ-T4 号	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	5.1	5.1
	残存率 (%)	-	100
ソルデム 3	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	6.1	6.1
	残存率 (%)	-	100
フィジオゾール・3 号	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	4.8	4.8
	残存率 (%)	-	102
アクチット注	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	5.4	5.4
	残存率 (%)	-	100
ラクテック G 注	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	6.6	6.6
	残存率 (%)	-	100
ヴィーン F 注	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	7	7
	残存率 (%)	-	100
ヴィーン D 注	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	5.4	5.4
	残存率 (%)	-	100
ポタコール R	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	5	4.9
	残存率 (%)	-	100

2) 試料溶液 (5mg/mL) の配合変化試験結果

輸液及び補液名	試験項目	配合直後	配合 48 時間後
生理食塩液	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
5%ブドウ糖注射液	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
乳酸リンゲル液	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
ソリタ-T1 号	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
ソリタ-T3 号	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
ソリタ-T3 号 G	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
ソリタ-T4 号	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
ソルデム 3	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
フィジオゾール・3 号	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
アクチット注	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
ラクテック G 注	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
ヴィーン F 注	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
ヴィーン D 注	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
ポタコール R	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内

2. 輸液又は補液との配合変化試験

ブイフェンド 200mg 静注用と輸液又は補液との配合変化について検討した結果を以下に示す。ただし、この結果を以って、ブイフェンド 200mg 静注用とこれらの輸液又は補液との配合を推奨するものではない。

(1) 試料溶液

注射用水 19mL で溶解したポリコナゾール注射剤 200mg を輸液又は補液で希釈して、濃度 0.5mg/mL 及び 5mg/mL の試験溶液を調製した。

(2) 保存条件

5°C (±3°C) で 24 時間保存した後、30°C (±2°C) で 24 時間保存した。

(3) 測定項目

- 1) 0.5mg/mL の試験溶液 : 性状 (外観)、不溶性微粒子、pH、残存率
- 2) 5mg/mL の試験溶液 : 性状 (外観)、不溶性微粒子

1) 試料溶液 (0.5mg/mL) の配合変化試験結果

輸液及び補液名	試験項目	配合直後	配合 48 時間後
EL-3 号	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	5.5	5.5
	残存率 (%)	-	101
ソリター-T2 号	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	4.9	4.9
	残存率 (%)	-	101
アミノフリード	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	6.7	6.5
	残存率 (%)	-	101
低分子デキストラン L 注	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	5.4	5.5
	残存率 (%)	-	101
プロテアミン 12 注射液	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	6.1	6.1
	残存率 (%)	-	101

輸液及び補液名	試験項目	配合直後	配合 48 時間後
KN 補液 3B	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	5.4	5.5
	残存率 (%)	-	101
ラクテック注	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	6.2	6.4
	残存率 (%)	-	100
アミノトリパ1号	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	5.6	5.5
	残存率 (%)	-	101
アミノトリパ2号	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	5.6	5.5
	残存率 (%)	-	101
ハルトマン液 「コバヤシ」	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	6.1	6.4
	残存率 (%)	-	101
クリニット注 50%	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	6.6	6.9
	残存率 (%)	-	101
グリセオール注	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	pH	4.2	4.2
	残存率 (%)	-	101

2) 試料溶液 (5mg/mL) の配合変化試験結果

輸液及び補液名	試験項目	配合直後	配合 48 時間後
EL-3 号	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
ソリター-T2 号	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
アミノフリード	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
低分子デキストラン L 注	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
プロテアミン 12 注射液	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
KN 補液 3B	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
ラクテック注	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
アミノトリパ 1 号	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
アミノトリパ 2 号	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
ハルトマン液 「コバヤシ」	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
クリニット注 50%	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
グリセオール注	外観	無色、澄明で明らかに認められる不溶性異物を認めなかった	配合直後と比べ変化なし
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内

3. 高カロリー輸液等との配合変化試験

ブイフェンド 200mg 静注用と高カロリー輸液を含む各種輸液、注射液との配合変化について検討した結果を以下に示す。

ただし、この結果を以って、ブイフェンド 200mg 静注用とこれらの薬剤との配合を推奨するものではない。

(1) 配合方法

A：ブイフェンド 200mg 静注用 1 バイアルに注射用水 19mL を加えて溶かしてから、配合輸液を加えて 40mL (5.0mg/mL) の試料溶液とした。また、この試料溶液 5mL に配合輸液を加えて 50mL (0.5mg/mL) の試料溶液とした。

B：ブイフェンド 200mg 静注用 1 バイアルに注射用水 19mL を加えて溶かしてから、配合薬剤 1 バイアルを混ぜ、更に生理食塩水を加えて 40mL (5.0mg/mL) の試料溶液とした。また、ブイフェンド 200mg 静注用 1 バイアルに注射用水 19mL を加えて溶かしてから、配合薬剤 1 バイアルを混ぜ、更に生理食塩水を加えて 400mL (0.5mg/mL) の試料溶液とした。

(2) 保存条件

室内散光下において、1～30℃（室温）で保存した。

(3) 測定項目

1) 0.5mg/mL の試験溶液：外観、pH、含量*、残存率

2) 5mg/mL の試験溶液：外観、pH、含量*、残存率

*液体クロマトグラフ法によりポリコナゾール量を測定し、含量を算出した。

1) 試料溶液 (0.5mg/mL) の配合変化試験結果

輸液及び注射液	試験項目	配合前	配合直後	配合 24 時間後	配合方法
ハイカリック NC-H 輸液 (700mL)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	4.54	4.69	4.55	
	含量 (%)	-	100.5	100.6	
	残存率 (%)	-	-	100.1	
ビーフリード輸液 (500mL 袋)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	6.72	6.75	6.74	
	含量 (%)	-	100.9	100.5	
	残存率 (%)	-	-	99.6	
ネオパレン 1 号輸液 (1000mL 袋)	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	A
	pH	5.60	5.61	5.60	
	含量 (%)	-	101.6	102.2	
	残存率 (%)	-	-	100.6	
フルカリック 1 号輸液 (903mL)	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	A
	pH	5.04	5.06	5.04	
	含量 (%)	-	101.5	101.7	
	残存率 (%)	-	-	100.2	
フルカリック 2 号輸液 (1003mL)	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	A
	pH	5.25	5.30	5.26	
	含量 (%)	-	101.1	100.7	
	残存率 (%)	-	-	99.6	
エルネオパ 1 号輸液 (1000mL 袋)	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	A
	pH	5.13	5.12	5.13	
	含量 (%)	-	101.5	101.3	
	残存率 (%)	-	-	99.8	
ソルデム 3A 輸液 (200mL)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	6.05	6.01	6.05	
	含量 (%)	-	101.9	102.1	
	残存率 (%)	-	-	100.2	
フィジオ 140 輸液 (250mL 袋)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	6.03	6.06	6.03	
	含量 (%)	-	100.7	102.2	
	残存率 (%)	-	-	101.5	
ピーエヌツイン- 1 号輸液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	5.00	5.00	5.01	
	含量 (%)	-	99.5	99.8	
	残存率 (%)	-	-	100.3	

輸液及び注射液	試験項目	配合前	配合直後	配合 24 時間後	配合方法
ピーエヌツイン- 2号輸液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	5.09	5.12	5.10	
	含量 (%)	-	101.5	101.3	
	残存率 (%)	-	-	99.8	
ピーエヌツイン- 3号輸液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	5.18	5.19	5.17	
	含量 (%)	-	99.7	100.0	
	残存率 (%)	-	-	100.3	
ツインパル輸液 (500mL)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	6.70	6.70	6.62	
	含量 (%)	-	100.8	101.5	
	残存率 (%)	-	-	100.7	
KN3号輸液 (200mL袋)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	5.45	5.43	5.45	
	含量 (%)	-	103.2	102.6	
	残存率 (%)	-	-	99.4	
ソルデム1輸液 (200mL)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	6.09	6.09	6.13	
	含量 (%)	-	103.1	103.6	
	残存率 (%)	-	-	100.5	
ソリタ-T3号輸液 (200mL)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	5.51	5.52	5.51	
	含量 (%)	-	101.6	101.1	
	残存率 (%)	-	-	99.5	
ソリタ-T4号輸液 (200mL)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	5.50	5.47	5.46	
	含量 (%)	-	101.6	101.4	
	残存率 (%)	-	-	99.8	
フィジオ35輸液 (250mL袋)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	5.03	5.03	5.04	
	含量 (%)	-	101.2	100.7	
	残存率 (%)	-	-	99.5	
フラグミン静注 5000単位/5mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	B
	pH	5.98	5.89	6.05	
	含量 (%)	-	106.9	106.1	
	残存率 (%)	-	-	99.3	

2) 試料溶液 (5.0mg/mL) の配合変化試験結果

輸液及び注射液	試験項目	配合前	配合直後	配合 24 時間後	配合方法
ハイカリック NC-H 輸液 (700mL)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	4.63	4.66	4.68	
	含量 (%)	-	102.2	103.4	
	残存率 (%)	-	-	101.2	
ビーフリード輸液 (500mL 袋)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	6.82	6.78	6.79	
	含量 (%)	-	101.5	103.4	
	残存率 (%)	-	-	101.9	
ネオパレン 1 号輸液 (1000mL 袋)	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	A
	pH	5.66	5.68	5.70	
	含量 (%)	-	101.7	102.6	
	残存率 (%)	-	-	100.9	
フルカリック 1 号輸液 (903mL)	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	A
	pH	5.11	5.16	5.16	
	含量 (%)	-	102.3	102.1	
	残存率 (%)	-	-	99.8	
フルカリック 2 号輸液 (1003mL)	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	A
	pH	5.34	5.39	5.34	
	含量 (%)	-	101.6	101.2	
	残存率 (%)	-	-	99.6	
エルネオパ 1 号輸液 (1000mL 袋)	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	A
	pH	5.17	5.20	5.19	
	含量 (%)	-	102.7	105.0	
	残存率 (%)	-	-	102.2	
ソルデム 3A 輸液 (200mL)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	6.03	6.13	6.14	
	含量 (%)	-	103.7	103.1	
	残存率 (%)	-	-	99.4	
フィジオ 140 輸液 (250mL 袋)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	6.07	6.11	6.12	
	含量 (%)	-	102.3	103.7	
	残存率 (%)	-	-	101.4	
ピーエヌツイン- 1 号輸液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	5.01	5.07	5.09	
	含量 (%)	-	100.5	101.5	
	残存率 (%)	-	-	101.0	

輸液及び注射液	試験項目	配合前	配合直後	配合 24 時間後	配合方法
ピーエヌツイン- 2号輸液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	5.14	5.20	5.20	
	含量 (%)	-	102.9	102.5	
	残存率 (%)	-	-	99.6	
ピーエヌツイン- 3号輸液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	5.18	5.31	5.31	
	含量 (%)	-	100.5	100.5	
	残存率 (%)	-	-	100.0	
ツインパル輸液 (500mL)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	6.76	6.76	6.70	
	含量 (%)	-	102.8	102.3	
	残存率 (%)	-	-	99.5	
KN3号輸液 (200mL袋)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	5.48	5.62	5.64	
	含量 (%)	-	104.2	103.6	
	残存率 (%)	-	-	99.4	
ソルデム1輸液 (200mL)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	6.05	6.18	6.16	
	含量 (%)	-	103.8	103.5	
	残存率 (%)	-	-	99.7	
ソリタ-T3号輸液 (200mL)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	5.53	5.74	5.74	
	含量 (%)	-	102.9	102.8	
	残存率 (%)	-	-	99.9	
ソリタ-T4号輸液 (200mL)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	5.49	5.80	5.79	
	含量 (%)	-	102.3	103.8	
	残存率 (%)	-	-	101.5	
フィジオ35輸液 (250mL袋)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	A
	pH	5.06	5.10	5.12	
	含量 (%)	-	102.1	101.6	
	残存率 (%)	-	-	99.5	
フラグミン静注 5000単位/5mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	B
	pH	6.06	6.13	6.17	
	含量 (%)	-	101.3	101.6	
	残存率 (%)	-	-	100.3	

4. 抗生物質、ホルモン剤などとの配合変化試験

ブイフェンド 200mg 静注用と抗生物質、抗真菌剤、免疫抑制剤、抗ウイルス剤、ビタミン剤、強心剤、消化性潰瘍剤、ホルモン剤、制吐剤、非麻薬性鎮痛剤、蛋白分解酵素阻害剤、及び利尿剤との配合変化について検討した結果を以下に示す。

ただし、この結果を以って、ブイフェンド 200mg 静注用とこれらの薬剤との配合を推奨するものではない。

(1) 配合方法

配合方法		①ブイフェンド200mg静注用	②配合薬剤
I	-	生理食塩水19mLに溶解	配合薬剤なし
II	①と②を混合	注射用水19mLに溶解	2バイアルを生理食塩水100mLに溶解
III			1アンプル（又は1バイアル）を生理食塩水100mLに溶解
IV			1アンプル（又は1バイアル）を生理食塩水50mLに溶解
V	①を②に混合	注射用水19mLに溶解した液を生理食塩水10mLで希釈	調製なし
VI			1アンプル（又は1バイアル）を添付溶解液に溶解 ただし、注射用ビクシリン2gは2バイアルを使用
VII	①と②を混合	注射用水19mLに溶解	1バイアルを5w/v%ブドウ糖注射液10mLに溶解
VIII			1バイアルを5w/v%ブドウ糖注射液500mLに溶解
IX	①を②に混合		調製なし
X	①と②を混合		添付溶解液に溶解した液を生理食塩水100mLで希釈

(2) 測定項目

外観、pH、浸透圧比（配合前は実施せず）、残存率*

*液体クロマトグラフ法によりポリコナゾール量を測定し、含量を算出した。

輸液

商品名	メーカー名	配合方法	測定時間	性状	pH	浸透圧比	残存率(%)
大塚生理食塩水	大塚製薬	I	配合前	無色澄明	6.12	-	-
			配合直後	無色澄明	6.39	2.53	-
			24時間後	無色澄明	6.38	2.57	97.7

抗生物質

商品名	メーカー名	配合方法	測定時間	性状	pH	浸透圧比	残存率(%)
注射用タゴシッド200mg	アステラス製薬	II	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	7.69	1.14	-
			24時間後	無色澄明	7.67	1.14	101.6
塩酸バンコマイシン 点滴静注用0.5g	塩野義製薬	III	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	4.09	1.10	-
			24時間後	無色澄明	4.06	1.10	101.3
ハベカシン注射液100mg	明治製薬	III	配合前	無色澄明	6.55	-	-
			配合直後	無色澄明	6.85	1.10	-
			24時間後	無色澄明	6.84	1.09	100.5
ゲンタシン注60	シェリング・プラウ	III	配合前	無色澄明	5.02	-	-
			配合直後	無色澄明	5.56	1.09	-
			24時間後	無色澄明	5.51	1.09	100.7
硫酸アミカシン注射液 「萬有」200mg	萬有製薬	III	配合前	無色澄明	6.45	-	-
			配合直後	無色澄明	6.68	1.09	-
			24時間後	無色澄明	6.52	1.09	101.0
チエナム点滴用0.5g	萬有製薬	III	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	7.54	1.21	-
			24時間後	微黄色澄明	6.82	1.21	100.8
カルベニン点滴用0.5g	三共	III	配合前	淡黄色澄明	-	-	-
			配合直後	淡黄色澄明	6.87	1.35	-
			24時間後	黄色澄明	6.16	1.36	102.0
メロペン点滴用0.5g	大日本住友製薬	III	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	7.92	1.19	-
			24時間後	無色澄明	7.88	1.19	100.9

商品名	メーカー名	配合方法	測定時間	性状	pH	浸透圧比	残存率(%)
セファメジン α 注射用2g	アステラス製薬	VI	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	5.66	2.08	-
			24時間後	無色澄明	5.72	2.08	95.5
スルペラゾン静注用1g	ファイザー	III	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	5.72	1.26	-
			24時間後	無色澄明	5.17	1.25	101.2
モダシン静注用1g	グラクソ・スミスクライン	III	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	6.78	1.22	-
			24時間後	無色澄明	6.74	1.22	100.3
ファーストシン静注用1g	武田薬品工業	VI	配合前	黄色澄明	-	-	-
			配合直後	黄色澄明	8.20	2.79	-
			24時間後	黄色澄明	7.80	2.73	99.8
注射用マキシピーム1g	ブリistol・マイヤーズ	III	配合前	微黄色澄明	-	-	-
			配合直後	微黄色澄明	5.07	1.36	-
			24時間後	微黄色澄明	5.01	1.36	98.9
シプロキサニ注300mg	明治製菓	III	配合前	無色澄明	4.13	-	-
			配合直後	無色澄明	4.12	1.06	-
			24時間後	無色澄明	4.13	1.06	98.8
アザクタム注射用1g	エーザイ	VI	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	5.30	1.99	-
			24時間後	無色澄明	5.24	1.98	100.0
注射用ピクシリン2g	明治製菓	VI	配合前	微黄色澄明	-	-	-
			配合直後	微黄色澄明	9.41	3.83	-
			24時間後	微黄色澄明	8.64	3.51	99.8
ペントシリン注射用2g	大正富山医薬品	VI	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	6.35	2.09	-
			24時間後	無色澄明	6.01	2.04	99.1
点滴静注用 ミノマイシン100mg	武田薬品工業	VI	配合前	黄色澄明	-	-	-
			配合直後	黄色澄明	3.08	1.53	-
			24時間後	黄色澄明	3.05	1.54	99.4

商品名	メーカー名	配合方法	測定時間	性状	pH	浸透圧比	残存率(%)
オメガシン点滴用0.3g	明治製菓	Ⅲ	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	5.90	1.12	-
			24時間後	無色澄明	4.94	1.11	100.4
ダラシンS注射液600mg 4mL	ファイザー	Ⅴ	配合前	無色澄明	6.87	-	-
			配合直後	無色澄明	6.83	1.54	-
			24時間後	無色澄明	6.81	1.55	101.7
ザイボックス 注射液600mg	ファイザー	Ⅸ	配合前	微黄白色澄明	4.79	-	-
			配合直後	微黄白色澄明	4.71	1.07	-
			24時間後	微黄白色澄明	4.66	1.06	104.4

抗真菌剤

商品名	メーカー名	配合方法	測定時間	性状	pH	浸透圧比	残存率(%)
ファンギゾン50mg	ブリistol・マイヤーズ	Ⅷ	配合前	黄色澄明	-	-	-
			配合直後	淡黄色懸濁	-	-	-
			24時間後	淡黄色懸濁	-	-	-
ファンガード点滴用50mg	アステラス製薬	Ⅲ	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	6.28	1.12	-
			24時間後	無色澄明	6.30	1.12	99.8

免疫抑制剤

商品名	メーカー名	配合方法	測定時間	性状	pH	浸透圧比	残存率(%)
プログラフ注射液5mg	アステラス製薬	Ⅲ	配合前	無色澄明	5.65	-	-
			配合直後	無色澄明	6.25	1.64	-
			24時間後	無色澄明	6.26	1.63	99.1
サンディミュン 注射液5mL	ノバルティス ファーマ	Ⅲ	配合前	無色澄明	6.63	-	-
			配合直後	白色懸濁	6.47	1.97	-
			24時間後	白色懸濁	6.51	1.97	-

抗ウイルス剤

商品名	メーカー名	配合方法	測定時間	性状	pH	浸透圧比	残存率(%)
点滴静注用 ゾビラックス250mg	グラクソ・ スミスクライン	Ⅲ	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	10.69	1.15	-
			24時間後	無色澄明	10.59	1.16	94.6
点滴静注用 デノシン500mg	田辺製薬	Ⅲ	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	10.60	1.18	-
			24時間後	無色澄明	10.18	1.18	96.4

ビタミン剤

商品名	メーカー名	配合方法	測定時間	性状	pH	浸透圧比	残存率(%)
アリナミンF100注	武田薬品工業	V	配合前	無色澄明	3.47	-	-
			配合直後	無色澄明	4.11	3.85	-
			24時間後	無色澄明	4.12	4.13	102.7
ビタミン静注用	三共	VI	配合前	淡赤紫色澄明	-	-	-
			配合直後	淡赤紫色澄明	4.83	1.76	-
			24時間後	淡赤紫色澄明	4.79	1.78	98.6
フラビタン注射液20mg	アステラス製薬	V	配合前	黄色澄明	5.81	-	-
			配合直後	黄色澄明	6.17	1.40	-
			24時間後	黄色澄明	6.13	1.41	99.9

強心剤

商品名	メーカー名	配合方法	測定時間	性状	pH	浸透圧比	残存率(%)
イノバン注200mg	協和発酵工業	V	配合前	無色澄明	4.50	-	-
			配合直後	無色澄明	5.66	1.19	-
			24時間後	無色澄明	5.41	1.20	100.2
ネオフィリン注	エーザイ	V	配合前	無色澄明	9.10	-	-
			配合直後	無色澄明	9.19	1.16	-
			24時間後	無色澄明	9.20	1.17	99.2

消化性潰瘍剤

商品名	メーカー名	配合方法	測定時間	性状	pH	浸透圧比	残存率(%)
ガスター注射用20mg	アステラス製薬	Ⅳ	配合前	無色澄明	6.06	-	-
			配合直後	無色澄明	6.05	1.19	-
			24時間後	無色澄明	6.11	1.20	100.1
ゼンタック注射液50mg	グラクソ・スミスクライン	Ⅳ	配合前	無色澄明	6.93	-	-
			配合直後	無色澄明	6.73	1.15	-
			24時間後	無色澄明	6.71	1.15	99.6

ホルモン剤

商品名	メーカー名	配合方法	測定時間	性状	pH	浸透圧比	残存率(%)
水溶性プレドニン50mg	塩野義製薬	Ⅵ	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	6.69	1.49	-
			24時間後	無色澄明	6.66	1.48	100.2
ソル・メドロール500	ファイザー	Ⅲ	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	7.50	1.10	-
			24時間後	無色澄明	7.42	1.09	93.6*
ソル・コーテフ100mg	ファイザー	Ⅵ	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	7.28	1.39	-
			24時間後	無色澄明	7.22	1.38	100.1
サクシゾン100	日研化学	Ⅹ	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	7.18	1.10	-
			24時間後	無色澄明	7.11	1.10	101.1

*ソル・メドロール 500 由来の成分と重なっているため参考値である。

制吐剤

商品名	メーカー名	配合方法	測定時間	性状	pH	浸透圧比	残存率(%)
カイトリル注射液3mg	中外製薬	Ⅴ	配合前	無色澄明	5.54	-	-
			配合直後	無色澄明	5.60	1.41	-
			24時間後	無色澄明	5.57	1.40	97.8

非麻薬性鎮痛剤

商品名	メーカー名	配合方法	測定時間	性状	pH	浸透圧比	残存率(%)
レペタン注	大塚製薬	V	配合前	無色澄明	4.55	-	-
			配合直後	無色澄明	6.28	1.44	-
			24時間後	無色澄明	6.24	1.43	98.5

蛋白分解酵素阻害剤

商品名	メーカー名	配合方法	測定時間	性状	pH	浸透圧比	残存率(%)
ミラクリッド注射液 100,000単位	持田製薬	V	配合前	無色澄明	5.32	-	-
			配合直後	無色澄明	5.68	1.45	-
			24時間後	無色澄明	5.64	1.45	97.9
注射用フサン50 50mg	鳥居薬品	VII	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	4.08	1.56	-
			24時間後	無色澄明	4.03	1.55	99.5

利尿剤

商品名	メーカー名	配合方法	測定時間	性状	pH	浸透圧比	残存率(%)
ソルダクトン200mg	ファイザー	VI	配合前	無色澄明	-	-	-
			配合直後	無色澄明	9.33	1.50	-
			24時間後	無色澄明	9.33	1.49	100.3
ラシックス100mg注 10mL	アベンティス ファーマ	V	配合前	無色澄明	9.02	-	-
			配合直後	無色澄明	8.68	1.28	-
			24時間後	無色澄明	8.45	1.29	103.1

薬剤名及びメーカー名は配合試験実施時のものである。

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

