

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

日本薬局方ポリコナゾール錠

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

VORICONAZOLE Tab.50mg・Tab.100mg・Tab.200mg「AMEL」

剤形	ポリコナゾール錠50mg「アメル」： フィルムコーティング錠 ポリコナゾール錠100mg、錠200mg「アメル」： 割線入りフィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ポリコナゾール錠50mg「アメル」： 1錠中、日局ポリコナゾール50.000mgを含有する。 ポリコナゾール錠100mg「アメル」： 1錠中、日局ポリコナゾール100.000mgを含有する。 ポリコナゾール錠200mg「アメル」： 1錠中、日局ポリコナゾール200.000mgを含有する。
一般名	和名：ポリコナゾール 洋名：Voriconazole
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2016年2月15日 薬価基準収載年月日：2016年6月17日 発売年月日：2016年6月17日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2022年2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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）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。この変更に合わせて、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。

2008 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、添付文書で赤字・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があり，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		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	19
		3. 臨床成績	20
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 一般名	2	2. 薬理作用	22
3. 構造式又は示性式	2	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	23
5. 化学名（命名法）	3	2. 薬物速度論的パラメータ	24
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	3. 吸収	25
7. CAS登録番号	3	4. 分布	25
		5. 代謝	26
III. 有効成分に関する項目		6. 排泄	26
1. 物理化学的性質	4	7. トランスポーターに関する情報	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	8. 透析等による除去率	26
3. 有効成分の確認試験法	4		
4. 有効成分の定量法	4	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	27
IV. 製剤に関する項目		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	27
1. 剤形	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	27
2. 製剤の組成	5	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	27
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	6	5. 慎重投与内容とその理由	28
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	28
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	7. 相互作用	29
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	8. 副作用	33
7. 溶出性	9	9. 高齢者への投与	36
8. 生物学的試験法	18	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	37
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	18	11. 小児等への投与	37
10. 製剤中の有効成分の定量法	18	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
11. 力価	18	13. 過量投与	37
12. 混入する可能性のある夾雑物	18	14. 適用上の注意	37
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	18		
14. その他	18		

15. その他の注意	38
16. その他	38

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	39
2. 毒性試験	39

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	40
2. 有効期間又は使用期限	40
3. 貯法・保存条件	40
4. 薬剤取扱い上の注意点	40
5. 承認条件等	40
6. 包装	40
7. 容器の材質	40
8. 同一成分・同効薬	41
9. 国際誕生年月日	41
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	41
11. 薬価基準収載年月日	41
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	41
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	41
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	42
16. 各種コード	42
17. 保険給付上の注意	42

X I. 文献

1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	43

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44

X III. 備考

その他の関連資料	45
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボリコナゾールはフルコナゾール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カンジダ属に対する抗真菌性を高め、また、アスペルギルス属、クリプトコッカス属、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開発された。我が国では 2005 年 4 月に注射剤及び錠剤が承認され、2010 年 9 月に小児適用のシロップ剤が承認された。¹⁾

ボリコナゾール錠 50mg「アメル」、錠 100mg「アメル」、錠 200mg「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日薬食発第 0331015 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 24 年 2 月に承認を取得して同年 6 月に上市した。

平成 31 年 3 月に「重症又は難治性真菌感染症」における小児適応を追加取得した。

令和元年 12 月に「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の適応を追加取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) アゾール系抗真菌薬で、真菌細胞膜の主成分であるエルゴステロールの合成を阻害し膜機能を障害するが、作用機序はラノステロール C14_α 脱メチル化酵素の阻害である。¹⁾
- (2) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、肝障害、心電図 QT 延長、心室頻拍、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心不全、腎障害、呼吸窮迫症候群、ギラン・バレー症候群、血液障害、偽膜性大腸炎、痙攣、横紋筋融解症、間質性肺炎、低血糖、意識障害が現れることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

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

(2) 洋名：

VORICONAZOLE Tab.50mg 「AMEL」
VORICONAZOLE Tab.100mg 「AMEL」
VORICONAZOLE Tab.200mg 「AMEL」

(3) 名称の由来：

本剤の一般名「ボリコナゾール」、共和薬品工業㈱の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

ボリコナゾール(JAN、INN)

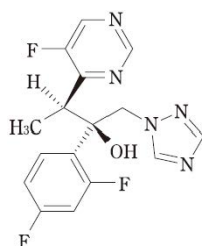
(2) 洋名(命名法)：

Voriconazole(JAN)

(3) ステム：

全身性抗真菌薬、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：C₁₆H₁₄F₃N₅O

分子量：349.31

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : VRCZ (日本化学療法学会)

7. CAS 登録番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

溶 媒	日局表現
メタノール、アセトニトリル	溶けやすい
エタノール(99.5)	やや溶けやすい
水	極めて溶けにくい
1mol/L 塩酸試液	溶ける

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

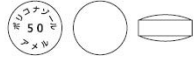
4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

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

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

IV-1-(1)の項参照

錠本体に表示。

(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 :

ポリコナゾール錠 50mg 「アメル」

1錠中、日局ポリコナゾール 50.000mg を含有する。

ポリコナゾール錠 100mg 「アメル」

1錠中、日局ポリコナゾール 100.000mg を含有する。

ポリコナゾール錠 200mg 「アメル」

1錠中、日局ポリコナゾール 200.000mg を含有する。

(2) 添加物：

ポリコナゾール錠「アメル」(50mg、100mg、200mg)

乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、カルナウバロウ

(3) 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

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性²⁾：

試験区分	加速試験
試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40℃±2℃、湿度：75±5%RH
包装形態	PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔

販売名	保存形態	試験項目	試験結果
ポリコナゾール錠 50mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、 溶出性、定量法	規格内
ポリコナゾール錠 100mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、 溶出性、定量法	規格内
ポリコナゾール錠 200mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、 溶出性、定量法	規格内

(2) 無包装下の安定性³⁾ :

ポリコナゾール錠「アメル」(50mg、100mg、200mg)

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40°C±2°C (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、 定量法、硬度	規格内
25±2°C、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、 定量法、硬度	規格内
25±2°C、 60±5%RH、 120 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、50 日間	性状、溶出性、 定量法、硬度	規格内
	ポリセロ分包		性状、溶出性、 定量法、硬度	規格内

(3) 分割品の安定性 :

ポリコナゾール錠 100mg 「アメル」

分割状態における安定性は、湿度(25°C75%RH、90 日)、光(120 万 lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2°C、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠の分割品	変化なし	変化なし	変化なし
定 量 ^{*1}	95.0 ~ 105.0%	100.8	99.8	99.2	99.6

※1.3 回の平均値(%)

光(25±2°C、60±5%RH、120 万 lx・hr^{*1}、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性 状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠の分割品	変化なし	変化なし
定 量 ^{*2}	95.0 ~ 105.0%	100.8	98.3	100.3

※1.1000 lx、50 日間

※2.3 回の平均値(%)

ポリコナゾール錠 200mg「アメル」

分割状態における安定性は、湿度(25°C75%RH、90日)、光(120万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2°C、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠の分割品	変化なし	変化なし	変化なし
定量 ^{*1}	95.0～105.0%	100.6	97.8	101.6	100.3

※1.3回の平均値(%)

光(25±2°C、60±5%RH、120万lx・hr^{*1}、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠の分割品	変化なし	変化なし
定量 ^{*2}	95.0～105.0%	100.6	99.0	99.8

※1.1000lx、50日間

※2.3回の平均値(%)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

(1) 溶出挙動における同等性⁴⁾

ポリコナゾール錠 50mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、ポリコナゾール製剤であるポリコナゾール錠 50mg 「アメル」及びポリコナゾール錠 200mg 「アメル」の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH5.0 pH6.8 水	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、ポリコナゾール製剤であるポリコナゾール錠 50mg 「アメル」及びポリコナゾール錠 200mg 「アメル」の溶出挙動の同等性を評価した結果、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

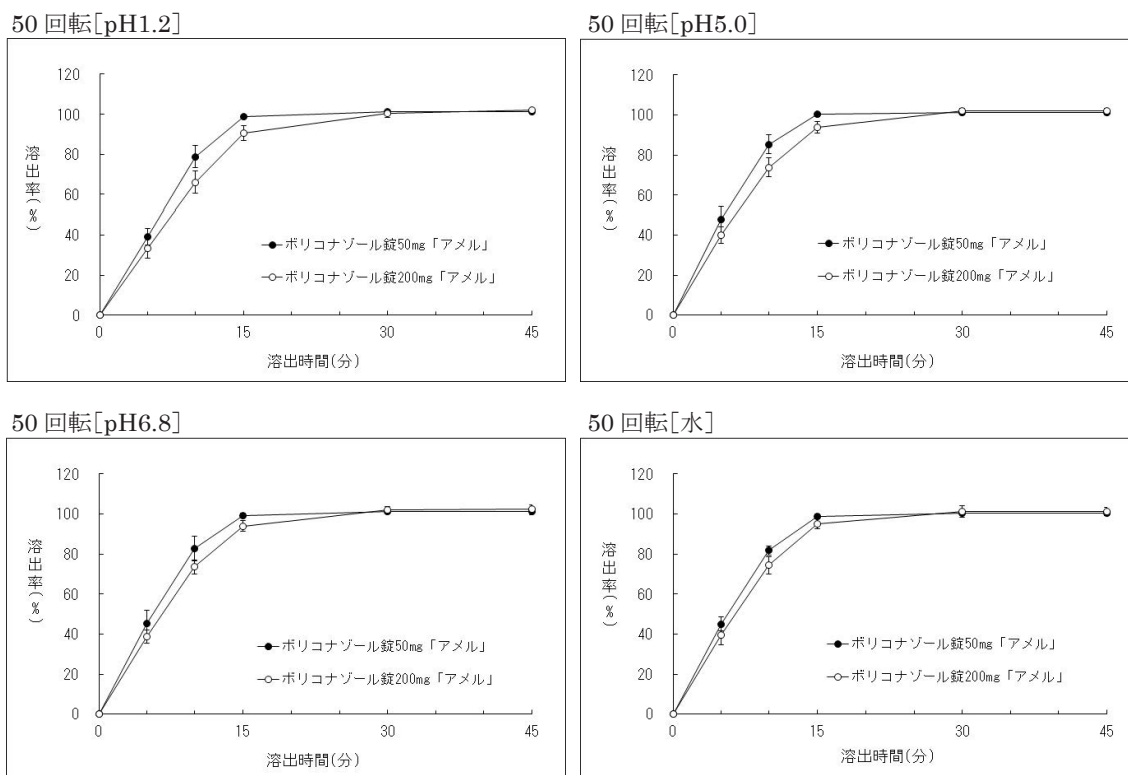


表 1. 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定基準			平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	90.5	98.9	適合
		pH5.0	85%以上	15分	93.7	100.3	適合
		pH6.8	85%以上	15分	94.0	99.3	適合
		水	85%以上	15分	95.1	99.0	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

50rpm、pH1.2

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	98.9	97.9	-1.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		98.3	-0.6		
		100.4	1.5		
		98.0	-0.9		
		99.7	0.8		
		98.2	-0.7		
		99.9	1.0		
		99.0	0.1		
		100.0	1.1		
		97.7	-1.2		
		98.4	-0.5		
		99.2	0.3		

50rpm、pH5.0

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	100.3	102.2	1.9	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		101.3	1.0		
		100.2	-0.1		
		100.7	0.4		
		99.7	-0.6		
		99.4	-0.9		
		99.7	-0.6		
		99.0	-1.3		
		100.9	0.6		
		99.9	-0.4		
		98.9	-1.4		
		102.0	1.7		

50rpm、pH6.8

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	99.3	98.7	-0.6	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		101.5	2.2		
		97.1	-2.2		
		100.0	0.7		
		98.9	-0.4		
		99.8	0.5		
		98.6	-0.7		
		99.8	0.5		
		100.2	0.9		
		99.3	0.0		
		98.8	-0.5		
		99.3	0.0		

50rpm、水

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	99.0	99.3	0.3	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		98.2	-0.8		
		97.8	-1.2		
		98.3	-0.7		
		98.8	-0.2		
		99.6	0.6		
		100.9	1.9		
		98.3	-0.7		
		99.2	0.2		
		100.4	1.4		
		99.0	0.0		
		98.5	-0.5		

ポリコナゾール錠 100mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、ポリコナゾール製剤であるポリコナゾール錠 100mg 「アメル」及びポリコナゾール錠 200mg 「アメル」の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

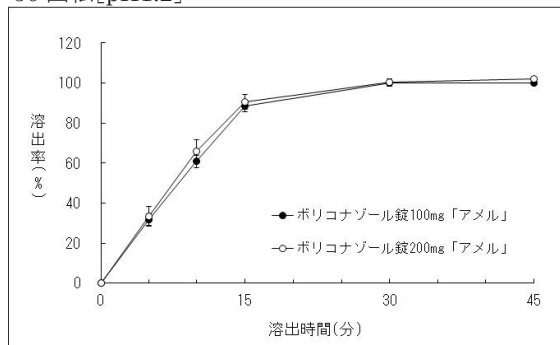
回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH5.0 pH6.8 水	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、ポリコナゾール製剤であるポリコナゾール錠 100mg 「アメル」及びポリコナゾール錠 200mg 「アメル」の溶出挙動の同等性を評価した結果、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

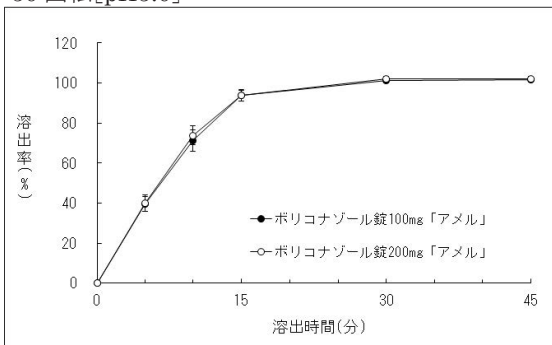
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean±S.D.)

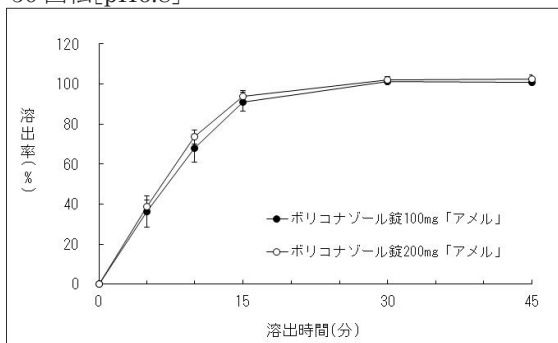
50 回転 [pH1.2]



50 回転 [pH5.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]

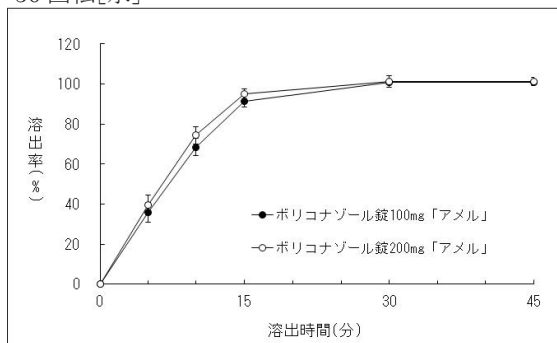


表 1. 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	90.5	88.5	適合
		pH5.0	85%以上	15分	93.7	93.7	適合
		pH6.8	85%以上	15分	94.0	91.1	適合
		水	85%以上	15分	95.1	91.4	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定 (個々の溶出率)

50rpm、pH1.2

判定時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	88.5	86.7	-1.8	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		93.1	4.6		
		90.0	1.5		
		86.4	-2.1		
		89.1	0.6		
		87.1	-1.4		
		84.5	-4.0		
		86.3	-2.2		
		88.7	0.2		
		93.5	5.0		
		85.3	-3.2		
91.4	2.9				

50rpm、pH5.0

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	93.7	90.3	-3.4	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		94.3	0.6		
		98.4	4.7		
		92.0	-1.7		
		92.9	-0.8		
		97.4	3.7		
		94.3	0.6		
		90.2	-3.5		
		94.3	0.6		
		90.4	-3.3		
		93.0	-0.7		
		96.4	2.7		

50rpm、pH6.8

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	91.1	87.1	-4.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		84.0	-7.1		
		87.2	-3.9		
		84.9	-6.2		
		90.8	-0.3		
		95.0	3.9		
		87.2	-3.9		
		95.2	4.1		
		95.0	3.9		
		96.2	5.1		
		94.4	3.3		
		96.7	5.6		

50rpm、水

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	91.4	87.6	-3.8	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		90.5	-0.9		
		90.2	-1.2		
		91.0	-0.4		
		92.1	0.7		
		97.7	6.3		
		89.3	-2.1		
		92.0	0.6		
		89.7	-1.7		
		89.0	-2.4		
		92.5	1.1		
		95.3	3.9		

ポリコナゾール錠 200mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、ポリコナゾール製剤であるポリコナゾール錠 200mg 「アメル」(試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 バドル法	
試験条件	試験液量：900mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第2液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH3.0 pH6.8 水	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、ポリコナゾール製剤であるポリコナゾール錠 200mg 「アメル」及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した結果、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

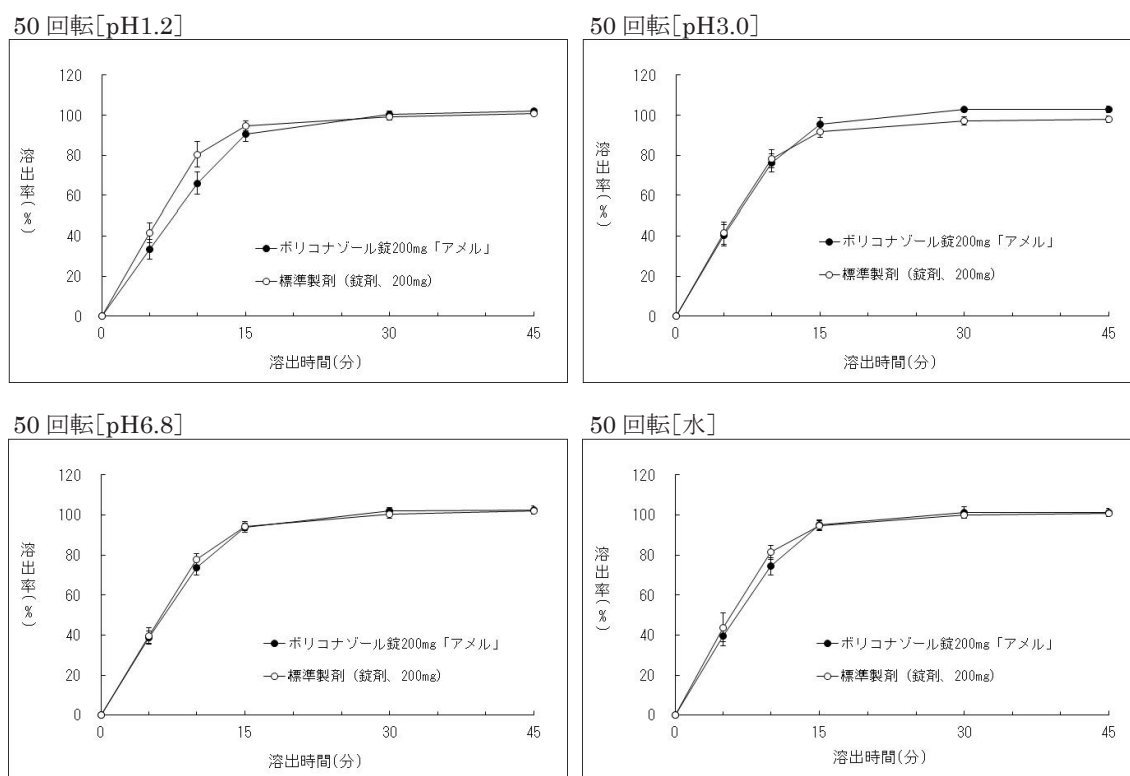


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		判定結果	
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤		試験製剤
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	94.7	90.5	適合
		pH3.0	85%以上	15分	91.9	95.7	適合
		pH6.8	85%以上	15分	94.1	94.0	適合
		水	85%以上	15分	94.7	95.1	適合

(2) 溶出規格

日本薬局方医薬品各条定められたポリコナゾール錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

販売名	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
ポリコナゾール錠 50mg「アメル」	50mg	50rpm	日本薬局方 溶出試験 第1液	30分	80%以上*
ポリコナゾール錠 100mg「アメル」	100mg	50rpm	日本薬局方 溶出試験 第1液	30分	80%以上*
ポリコナゾール錠 200mg「アメル」	200mg	50rpm	日本薬局方 溶出試験 第1液	30分	80%以上*

*Q値：日本薬局方溶出試験法判定法1による。

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

紫外可視吸光度測定法

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

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

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

〈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。

2. 用法及び用量

成人(体重 40kg 以上)

通常、ポリコナゾールとして初日は1回 300mg を1日2回、2日目以降は1回 150mg 又は1回 200mg を1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回 400mg 1日2回、2日目以降投与量の上限は1回 300mg 1日2回までとする。

成人(体重 40kg 未満)

通常、ポリコナゾールとして初日は1回 150mg を1日2回、2日目以降は1回 100mg を1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回 150mg 1日2回まで増量できる。

小児(2歳以上 12歳未満及び12歳以上で体重 50kg 未満)

ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回 9 mg/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1 mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1 mg/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300mg1日2回まで増量できる。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 注射剤からポリコナゾールの投与を開始した成人患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠剤又はドライシロップに切り替えることができる。
- (2) 小児においては、注射剤からポリコナゾールの投与を開始すること。患者の状態に応じて、経口投与可能であると医師が判断した場合に、錠剤又はドライシロップに切り替えることができるが、投与開始から1週間未満で注射剤から経口剤に変更した際の有効性及び安全性は検討されていないため慎重に判断すること。なお、ポリコナゾール注射剤では食道カンジダ症の適応はないため、小児の食道カンジダ症に対する本剤の使用は推奨されない。
- (3) 腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。
- (4) 軽度～中等度の肝機能低下(Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当)がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、2日目以降は通常の2日目以降投与量の半量とすること。
- (5) 投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。[「その他の注意」の項参照]
- (6) 小児で用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、必要最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも3日間は増量しないこと。
- (7) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。[臨床試験において、180日を超えた投与の有効性及び安全性は検討されていない。]

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(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：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・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)：

該当しない

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：

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トリアゾール系化合物、イミダゾール系化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾：

アゾール系抗真菌薬で、真菌細胞膜の主成分であるエルゴステロールの合成を阻害し膜機能を障害するが、作用機序はラノステロール C14_α 脱メチル化酵素の阻害である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁵⁾：

ポリコナゾール錠 200mg 「アメル」

1.65±0.98 時間[健康成人男子にポリコナゾール錠 200mg 「アメル」を 1 錠投与した場合]

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾：

ポリコナゾール錠 200mg 「アメル」

ポリコナゾール製剤であるポリコナゾール錠 200mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、ポリコナゾール錠 200mg 「アメル」又は標準製剤を健康成人男子 23 例 (1 群 12 例、11 例) に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。初めの 2 泊 3 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。 なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 3 日間以上とした。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にポリコナゾールとして 200mg 含有するポリコナゾール錠 200mg 「アメル」1 錠又は標準製剤 1 錠を、150mL の水とともに単回経口投与した。 投与後 4 時間までは、絶食かつ、安静にさせた。飲水については、投与後より投与 4 時間後までは絶飲水とした。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、12、24 及び 30 時間後の 13 時点とした。 採血量は 1 回につき 5mL とした。
分析法	LC/MS/MS 法

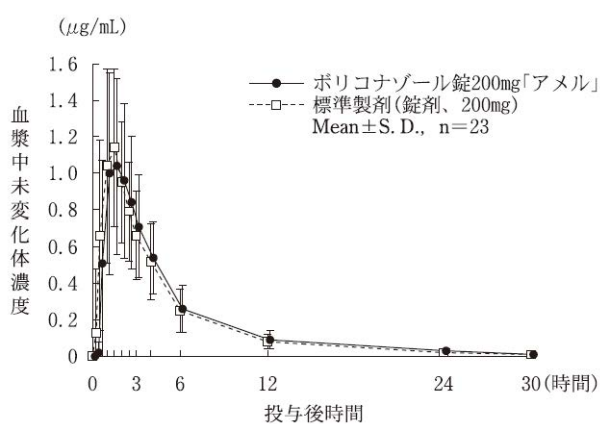
<薬物動態パラメータ>

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

(Mean±S.D.,n=23)

得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、AUC は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、Cmax については判定パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出挙動が類似していたことから、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC ₍₀₋₃₀₎	Cmax
2 剤剤間の対数変換値の差	$\log(1.01)$	$\log(0.97)$
90%信頼区間	$\log(0.92) \sim \log(1.10)$	$\log(0.797) \sim \log(1.18)$



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

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

該当資料なし

(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：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ¹⁾ :

96%

(4) 消失速度定数⁵⁾ :

0.11290±0.01738 (hr⁻¹)

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積⁶⁾ :

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⁷⁾ :

58%

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性 :

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性 :

該当資料なし

〈参考：動物〉

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。

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし

(4) 髄液への移行性 :

ポリコナゾール投与後 1 ～ 10 時間の血漿中ポリコナゾール濃度に対する髄液中ポリコナゾール濃度の比は 0.22 ～ 1.0 (中央値 0.46)であった。(外国データ)⁸⁾

(5) その他の組織への移行性 :

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

In vitro 試験において、ポリコナゾールは CYP2C19、CYP2C9 及び CYP3A4 によって代謝される。本剤の主要代謝物は N-オキシドである。^{7,9)}

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種：

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。

(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：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路⁷⁾：

肝代謝により消失する。

(2) 排泄率⁷⁾：

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。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

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

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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]

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、イバブラジン塩酸塩、麦角アルカロイド(エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩)、トリアゾラム、チカグレロル、アスナプレビル、ロミタピドメシル酸塩、プロナンセリン、スポレキサント、リバーロキサバン、リオシグアト、アゼルニジピン、オルメサルタンメドキシミル・アゼルニジピン、ベネトクラクス(再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期)、アナモレリン塩酸塩、ルラシドン塩酸塩[「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]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.1.効能又は効果」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

「V.2.用法及び用量」の項参照

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)

- (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]

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

- (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ロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。[「相互作用」の項参照]
- (7) 本剤は CYP3A に対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬に CYP3A により薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤(「併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。)が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること。[「相互作用」の項参照]

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。

(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 Cmax は 93%、AUC は、96%減少した。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素(CYP3A4)を誘導する。
リファブチン (ミコブティン)	リファブチンとの併用により、本剤の Cmax は 69%、AUC は 78%減少した。 本剤との併用によりリファブチンの Cmax は 3.0 倍、AUC は 4.3 倍増加した。	リファブチンは、本剤の代謝酵素(CYP3A4)を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
エファビレンツ (ストックリン)	エファビレンツとの併用により、本剤の Cmax は 61%、AUC は 77%減少した。 本剤との併用によりエファビレンツの Cmax は 1.4 倍、AUC は 1.4 倍増加した。	エファビレンツは、本剤の代謝酵素(CYP2C19 及び CYP2C9)を誘導する。 本剤はエファビレンツの代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
リトナビル (ノービア) リトナビル含有製剤 (カレトラ)	リトナビルとの併用により、本剤の Cmax は 66%、AUC は 82%減少した。	リトナビルは、本剤の代謝酵素(CYP2C19 及び CYP2C9)を誘導する。
カルバマゼピン (テグレートル) 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) キノジン硫酸塩水和物 (硫酸キノジン)	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT 延長、心室性不整脈(torsades de pointes を含む)などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
イバブラジン塩酸塩 (コララン)	本剤との併用により、イバブラジンの血中濃度が増加し、過度の徐脈があらわれるおそれがある。	本剤はイバブラジンの代謝酵素(CYP3A)を阻害する。

麦角アルカロイド エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン (クリアミン配合錠) ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (パルタンM)	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。
チカグレロル (ブリリント)	本剤との併用により、チカグレロルの血中濃度が上昇し、血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。	本剤はチカグレロルの代謝酵素(CYP3A)を阻害する。
アスナプレビル (スンベブラ)	本剤との併用により、アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現、または重症化するおそれがある。	本剤はアスナプレビルの代謝酵素(CYP3A)を阻害する。
ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタピッド)	本剤との併用により、ロミタピドの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はロミタピドの代謝酵素(CYP3A)を阻害する。
ブロナンセリン (ロナセン)	本剤との併用により、ブロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤はブロナンセリンの代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
スボレキサント (バルソムラ)	本剤との併用により、スボレキサントの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤はスボレキサントの代謝酵素(CYP3A)を阻害する。
リバーロキサバン (イグザレルト)	本剤との併用により、リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することにより、出血の危険性が增大するおそれがある。	本剤はリバーロキサバンの代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
リオシグアト (アデムパス)	本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はリオシグアトの代謝酵素である複数のCYP分子種(CYP1A1、CYP3A等)を阻害する。
アゼルニジピン (カルブロック) オルメサルタンメドキシミル・アゼルニジピン (レザルタス)	本剤との併用により、アゼルニジピンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はアゼルニジピンの代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。

ベネトクラクス(再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期) (ベネクレクタ)	本剤との併用により、ベネトクラクスの血中濃度が増加し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	本剤はベネトクラクスの代謝酵素(CYP3A)を阻害する。
アナモレリン塩酸塩 (エドルミズ)	本剤との併用により、アナモレリンの血中濃度が増加し、副作用の発現が増強されるおそれがある。	本剤はアナモレリンの代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
ルラシドン塩酸塩 (ラツェダ)	本剤との併用により、ルラシドン塩酸塩の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。	本剤はルラシドン塩酸塩の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。

(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
ベネトクラクス(再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の維持投与期、急性骨髄性白血病)	本剤との併用により、ベネトクラクスの血中濃度が増加するおそれがある。 ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤はベネトクラクスの代謝酵素(CYP3A)を阻害する。
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のCmaxは49%、AUCは69%減少した ¹⁰⁾ 。 本剤との併用により、フェニトインのCmaxは1.7倍、AUCは1.8倍増加した ¹⁰⁾ 。	フェニトインは、本剤の代謝酵素(CYP3A4)を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素(CYP2C9)を阻害する。
レテルモビル	レテルモビルとの併用により、本剤のCmaxは39%、AUC ₀₋₁₂ は44%減少した。 レテルモビルとの併用により、作用が減弱するおそれがある。	レテルモビルは本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP2C9)を誘導すると考えられる。
チロシキナーゼ阻害剤 ボスチニブ水和物、ニロチニブ塩酸塩水和物、イブルチニブ、ラロトレクチニブ硫酸塩	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ため、代替薬への変更を考慮すること。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A)を阻害する。
HIVプロテアーゼ阻害薬 ホスアンブレナビル	本剤との併用により、ホスアンブレナビルの活性代謝物であるアンブレナビルの血中濃度が増加するおそれがある。 ホスアンブレナビルとの併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はアンブレナビルの代謝酵素(CYP3A4)を阻害した。 <i>In vitro</i> 試験において、アンブレナビルは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験結果において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導するおそれがある。 <i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した。
トレチノイン	本剤との併用により、トレチノインの血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はトレチノインの代謝酵素 (CYP) を阻害する。
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物、エベロリムス	本剤との併用により、シクロスポリンの C_{max} は 1.1 倍に、AUC は 1.7 倍に増加した ¹¹⁾ 。 本剤との併用により、タクロリムスの C_{max} は 2.2 倍に、AUC は 3.2 倍に増加した。 本剤との併用により、エベロリムスの血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム	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 ¹²⁾ 。また、著しい INR 上昇を来した症例が報告されている [「重要な基本的注意」の項参照]	本剤はワルファリンの代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールの C_{max} は 2.2 倍、AUC は 3.8 倍増加した。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素 (CYP2C19 及び CYP3A4) を阻害する。
ミダゾラム	本剤との併用により、ミダゾラム 0.05mg/kg 単回静脈内投与時のミダゾラムの AUC は 3.7 倍に増加し、ミダゾラム 7.5mg 単回経口投与時(本邦未承認)のミダゾラムの C_{max} は 3.8 倍に、AUC は 10.3 倍に増加した ¹³⁾ 。	本剤はミダゾラムの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	本剤との併用により、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤は HMG-CoA 還元酵素阻害薬の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した。
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 ¹⁴⁾ 。	本剤はジアゼパムの代謝酵素 (CYP3A4 及び CYP2C19) を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムの Cmax は 1.2 倍、AUC は 1.5 倍増加した ¹⁵⁾ 。	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 Cmax が 30.7%、AUC が 47.2%増加した。	
オキシコドン	本剤との併用により、オキシコドンの Cmax と AUC が増加した ¹⁶⁾ 。	
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 ¹⁷⁾ 。	
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 Cmax と AUC が増加した ^{18, 19)} 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニル エストラジオール	ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤の Cmax は 14%、AUC は 46%増加した。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールの Cmax は 36%、AUC は 61%増加し、ノルエチステロンの Cmax は 15%、AUC は 53%増加した。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤の AUC は 59%減少した ²⁰⁾ 。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用(頻度不明)

- 1) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **肝障害**：重篤な肝障害(肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等)があらわれることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的(月に1～2回)に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **心電図 QT 延長、心室頻拍、心室細動、不整脈、完全房室ブロック**：心電図 QT 延長、心室頻拍(torsades de pointes を含む)、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **心不全**：心不全があらわれることがあるので、心機能に関する異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **腎障害**：重篤な腎障害(急性腎障害、腎炎、腎尿細管壊死等)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**：呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **ギラン・バレー症候群**：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) **血液障害**：骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) **偽膜性大腸炎**：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **痙攣**：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 12) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) **間質性肺炎**：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 14) 低血糖：重篤な低血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15) 意識障害：意識消失、意識レベルの低下等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用：

その他の副作用	
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。	
	頻度不明
血液及びリンパ系障害	白血球減少症、血小板減少症、貧血、リンパ節症
心臓障害	動悸、心嚢液貯留、肺水腫、脚ブロック
耳・迷路障害	聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈
内分泌障害	ADH 不適合分泌、副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
眼障害	羞明、霧視、視覚障害、眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症、眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐、腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎、腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、腭炎、舌浮腫、腹膜炎
全身障害及び投与局所様態	無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渇、悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群
肝胆道系障害	胆嚢炎、胆石症、肝腫大
感染症及び寄生虫症	副鼻腔炎
代謝及び栄養障害	食欲不振、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高コレステロール血症
筋骨格及び結合組織障害	背部痛、四肢痛、関節炎、骨膜炎
神経系障害	頭痛、認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損、末梢性ニューロパチー、錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、錐体外路症候群
精神障害	不眠症、錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視、不安、うつ病、激越
腎及び尿路障害	血尿、アルブミン尿
呼吸器、気管支及び縦隔障害	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、膾アミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少、BUN 増加

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(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：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

(2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者

重要な基本的注意

(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。

重大な副作用(頻度不明)

1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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ので、用量に留意するなど慎重に投与すること。

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)。

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。

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。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

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、他社が実施した国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え、目安としてトラフ血漿中濃度が $4.5\mu\text{g/mL}$ 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。他社が実施した国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。
- (2) 肺移植あるいは心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。²¹⁾
- (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。

16. その他

該当資料なし

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 :
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験 :
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験 :
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験 :
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験 :
該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性 :
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : 劇薬

処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分 : ポリコナゾール 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

気密容器、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 :

〈安定性試験〉²⁾

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

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等) :

くすりのしおり : 有り、患者向医薬品ガイド : 有り

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14.適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について :

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ポリコナゾール錠 50mg「アメル」 : PTP50錠(10錠×5)

ポリコナゾール錠 100mg「アメル」 : PTP50錠(10錠×5)

ポリコナゾール錠 200mg「アメル」 : PTP50錠(10錠×5)

7. 容器の材質

PTP包装 : ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔

PTP サイズ：10錠シート

ボリコナゾール錠 50mg 「アメル」：35×88(mm)

ボリコナゾール錠 100mg 「アメル」：42×98(mm)

ボリコナゾール錠 200mg 「アメル」：51×99(mm)

8. 同一成分・同効薬

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

同効薬：ミコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、イトラコナゾール等

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

製造販売承認年月日

2016年2月15日

承認番号

ボリコナゾール錠 50mg 「アメル」：22800AMX00309

ボリコナゾール錠 100mg 「アメル」：22800AMX00310

ボリコナゾール錠 200mg 「アメル」：22800AMX00311

11. 薬価基準収載年月日

2016年6月17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

2019年3月27日：「重症又は難治性真菌感染症」における小児に対する用法用量の追加

2019年12月18日：「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の適応を追加

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	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
ポリコナゾール錠 50mg「アメル」	124996501	6179001F1058	622499601
ポリコナゾール錠 100mg「アメル」	124997201	6179001F3034	622499701
ポリコナゾール錠 200mg「アメル」	124998901	6179001F2054	622499801

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店, ポリコナゾール(2016)
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験(無包装)
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験
- 5) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験
- 6) ブイフェント®錠 50mg、ブイフェント®錠 200mg、ブイフェント®200mg 静注用: 臨床薬理に関する概括評価(承認年月日: 2005.4.11、申請資料概要 2.5.3 (2))
- 7) Roffey, S. J., et al. : Drug Metab Dispos, 31 (6), 731 (2003)
- 8) Lutsar, I., et al. : Clin Infect Dis, 37 (5), 728 (2003)
- 9) Hyland, R., et al. : Drug Metab Dispos, 31 (5), 540 (2003)
- 10) Purkins, L., et al. : Br J Clin Pharmacol, 56 (Suppl.1), 37 (2003)
- 11) Romero, A. J., et al. : Clin Pharmacol Ther, 71 (4), 226 (2002)
- 12) Purkins, L., et al. : Br J Clin Pharmacol, 56 (Suppl.1), 24 (2003)
- 13) Saari, T. I., et al. : Clin Pharmacol Ther, 79, 362 (2006)
- 14) Saari, T. I., et al. : Eur J Clin Pharmacol, 63 (10), 941 (2007)
- 15) Saari, T. I., et al. : Br J Clin Pharmacol, 63 (1), 116 (2007)
- 16) Hagelberg, N. M., et al. : Eur J Clin Pharmacol, 65 (3), 263 (2009)
- 17) Saari, T. I., et al. : Eur J Clin Pharmacol, 64 (1), 25 (2008)
- 18) Hynninen, V. V., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 50 (6), 1967 (2006)
- 19) Hynninen, V. V., et al. : Fundam Clin Pharmacol, 21 (6), 651 (2007)
- 20) Rengelshausen, J., et al. : Clin Pharmacol Ther, 78 (1), 25 (2005)
- 21) Hamandi, B., et al. : Am J Transplant : Voriconazole and squamous cell carcinoma after lung transplantation : A multicenter study

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

ポリコナゾール錠 50mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、湿度(25°C75%RH、90日)、光(120万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2°C、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量 ^{*1}	95.0～105.0%	100.3	97.8	97.0	97.9

※1.3回の平均値(%)

光(25±2°C、60±5%RH、120万lx・hr^{*1}、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし
定量 ^{*2}	95.0～105.0%	100.3	96.5	97.2

※1.1000lx、50日間

※2.3回の平均値(%)

ポリコナゾール錠 100mg「アメル」

粉碎状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、90日)、光(120万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量 ^{※1}	95.0～105.0%	100.8	98.2	97.7	97.9

※1.3回の平均値(%)

光(25±2℃、60±5%RH、120万lx・hr^{※1}、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし
定量 ^{※2}	95.0～105.0%	100.8	96.1	98.4

※1.1000lx、50日間

※2.3回の平均値(%)

ポリコナゾール錠 200mg「アメル」

粉碎状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、90日)、光(120万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量 ^{※1}	95.0～105.0%	100.6	99.0	99.8	99.1

※1.3回の平均値(%)

光(25±2℃、60±5%RH、120万lx・hr^{※1}、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし
定量 ^{※2}	95.0～105.0%	100.6	97.0	98.8

※1.1000lx、50日間

※2.3回の平均値(%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、(株)じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm) (日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

ポリコナゾール錠 50mg 「アメル」：水(約55℃)、10分、8 Fr.チューブを通過した。

ポリコナゾール錠 100mg 「アメル」：水(約55℃)、10分、8 Fr.チューブを通過した。

ポリコナゾール錠 200mg 「アメル」：水(約55℃)、10分、8 Fr.チューブを通過した。