

(新聞発表用)

[製剤：輸入]

1	販 売 名	ブイフェンド錠 50mg ブイフェンド錠 200mg ブイフェンド 200mg 静注用
2	一 般 名	ポリコナゾール
3	申 請 者 名	ファイザー製薬株式会社 (現 ファイザー株式会社)
4	成 分 ・ 分 量	ブイフェンド錠 50mg 1錠中ポリコナゾール 50mg 含有 ブイフェンド錠 200mg 1錠中ポリコナゾール 200mg 含有 ブイフェンド 200mg 静注用 1バイアル中ポリコナゾール 200mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>&lt;ブイフェンド錠 50mg、ブイフェンド錠 200mg&gt; 通常、成人(体重 40kg 以上)にはポリコナゾールとして初日に 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 回食間投与する。なお、症状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。</p> <p>また、体重 40kg 未満の患者には、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 回食間投与する。なお、症状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。</p> <p>&lt;ブイフェンド 200mg 静注用&gt; 通常、成人には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。</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>&lt;ブイフェンド錠 50mg、ブイフェンド錠 200mg&gt; 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</p> <p>&lt;ブイフェンド 200mg 静注用&gt; 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、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</p>
7	備 考	「添付文書(案)」は別紙として添付 輸入先国名：アイルランド/米国/ドイツ 製造業者名：アイルランドファイザー社/DSM Pharmaceuticals 社/ドイツファイザー社 本剤は深在性真菌症治療剤である。

ブイフェンド<sup>®</sup>錠 50mg  
ブイフェンド<sup>®</sup>錠 200mg  
添付文書 (案)

ファイザー株式会社

2005年3月作成（新様式第1版）

日本標準商品分類番号	
876179	
承認番号	●●：●●
薬価収載	●●年●月
販売開始	●●年●月
国際誕生	2002年3月

深在性真菌症治療剤  
**ブイフェンド<sup>®</sup>錠 50mg**  
**ブイフェンド<sup>®</sup>錠 200mg**

**VFEND<sup>®</sup> Tablets**  
**ポリコナゾール錠**

劇薬

指定医薬品

要指示医薬品：注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

貯法：室温保存

使用期間：3年

使用期限：外箱に記載

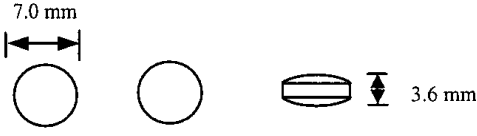
**【警告】**


- (1)本剤の使用にあたっては、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[「4.副作用（1）重大な副作用」の項参照]。
- (3)羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれることがあるので、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[「4.副作用（2）その他の副作用」の項参照]。

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

- (1) 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、硫酸キニジン、シサプリド、麦角アルカロイド（エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン）[「相互作用」（1）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」（1）の項参照]

【 組成・性状 】

販売名	ブイフェンド錠 50mg
成分・分量 (1錠中)	ポリコナゾール 50mg
外形・大きさ (mm)	
色/剤形/識別コード	白色/フィルムコート錠/XXXX
添加物	乳糖,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,ヒドロキシプロピルメチルセルロース,酸化チタン, トリアセチン

販売名	ブイフェンド錠 200mg
成分・分量 (1錠中)	ポリコナゾール 200mg
外形・大きさ (mm)	
色/剤形/識別コード	白色/フィルムコート錠/XXXX
添加物	乳糖,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,ヒドロキシプロピルメチルセルロース,酸化チタン, トリアセチン

【 効能・効果 】

下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アスペルギルス症, 肺アスペルギローマ, 慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・ カンジダ血症, 食道カンジダ症, カンジダ腹膜炎, 気管支・肺カンジダ症
- ・ クリプトコックス髄膜炎, 肺クリプトコックス症
- ・ フサリウム症
- ・ スケドスポリウム症

〈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。

## 【 用法・用量 】

通常、成人（体重 40kg 以上）にはポリコナゾールとして初日に 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 回食間投与する。なお、症状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。

また、体重 40kg 未満の患者には、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 回食間投与する。なお、症状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。

### 〈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、錠剤に切り替えることができる[「薬物動態」2.の項参照]。
2. 経口投与が可能な患者、注射剤から投与を開始し経口投与が可能となった患者及び腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない患者に対しては、錠剤を使用すること。
3. 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用量とし、2 日目以降の投与量を通常の半量とすること[「薬物動態」7.(1)の項参照]。
4. 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]。

## 【 使用上の注意 】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

### 2. 重要な基本的注意

- (1)電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。
- (2)本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (3)本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- (4)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、強い直射日光を避けさせること。

### 3. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素 CYP 2C19, 2C9 及び 3A4 で代謝される。また、CYP 2C19, 2C9 及び 3A4 の阻害作用を有する。

#### (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン (リマクタン <sup>®</sup> , アプ テシン <sup>®</sup> , リファジン <sup>®</sup> )	リファンピシンとの併用によ り、本剤の C <sub>max</sub> は 93%, AUC は、96%減少した <sup>1)</sup> 。	リファンピシンは、本剤の代謝酵 素 (CYP3A4) を誘導する。
リファブチン (国内未発売)	リファブチンとの併用により、 本剤の C <sub>max</sub> は 69%, AUC は 78% 減少した <sup>1)</sup> 。  本剤との併用によりリファブチ ンの C <sub>max</sub> は 3.0 倍, AUC は 4.3 倍増加した <sup>2)</sup> 。	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 <sup>®</sup> )	エファビレンツとの併用によ り、本剤の C <sub>max</sub> は 61%, AUC は 77%減少した <sup>3)</sup> 。  本剤との併用によりエファビレ ンツの C <sub>max</sub> は 1.4 倍, AUC は 1.4 倍増加した <sup>3)</sup> 。	エファビレンツは、本剤の代謝酵 素 (CYP2C19 及び CYP2C9) を誘 導する。  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 <sup>®</sup> , カレト ラ <sup>®</sup> )	リトナビルとの併用により、本 剤の C <sub>max</sub> は 66%, AUC は 82% 減少した <sup>4)</sup> 。	リトナビルは、本剤の代謝酵素 (CYP2C19 及び CYP2C9) を誘導 する。
カルバマゼピン (テグレート <sup>®</sup> )  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	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 <sup>®</sup> ) 硫酸キニジン (硫酸キニジン <sup>®</sup> ) シサプリド (アセナリン <sup>®</sup> , リサモール <sup>®</sup> )	本剤との併用により、これらの薬 剤の血中濃度が増加し、QT 延 長、心室性不整脈 (torsades de pointes を含む) などの心血管系の 副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
麦角アルカロイド 酒石酸エルゴタミ ン・無水カフェイン (カフェルゴット <sup>®</sup> ) メシル酸ジヒドロエ ルゴタミン (ジヒデ ルゴット <sup>®</sup> )	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。

## (2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤の $C_{max}$ は 49%、AUC は 69% 減少した <sup>5)</sup> 。 本剤との併用により、フェニトインの $C_{max}$ は 1.7 倍、AUC は 1.8 倍増加した <sup>5)</sup> 。	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) メシル酸サキナビル、アンプレナビル、メシル酸ネルフィナビル	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 <sup>6)</sup> 。 <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 <sup>6)</sup> 。
非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) メシル酸デラビルジン	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 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 <sup>7)</sup> 。 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 <sup>7)</sup> 。
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 <sup>8)</sup> 。 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 <sup>9)</sup> 。	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、プロトンポンプ阻害薬オメプラゾールの $C_{max}$ は 2.2 倍、AUC は 3.8 倍増加した <sup>11)</sup> 。	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 <sup>11)</sup> 。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素 (CYP2C19 及び CYP3A4) を阻害する。
ベンゾジアゼピン系 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 <sup>7),12)</sup> 。
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。
ビンカアルカロイド系 抗悪性腫瘍薬 硫酸ビンクリスチン 硫酸ビンプラスチン	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。

#### 4. 副作用

承認時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 78 例（78.0%）であった<sup>13)</sup>。主な副作用は、羞明（25.0%）、視覚障害（24.0%）、 $\gamma$ -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。

##### (1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) **アナフィラキシー様反応**：アナフィラキシー様反応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) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、多形紅斑**：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、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、海外臨床試験においては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、心室性頻脈、心室細動、不整脈、完全房室ブロック**：心電図 QT 延長、心室性頻脈（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（急性腎不全、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。



(2) その他の副作用

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

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	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, 色盲, 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	低血糖症, 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
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, 意識レベルの低下, 傾眠, 会話障害, 振戦, 視野欠損	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	うつ病, 不安, 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	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, 蕁麻疹, 血管浮腫, 皮膚エリテマトーデス
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		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	BUN 増加

種類 \ 頻度	5%以上	1~5%未満	頻度不明*
	加, $\gamma$ -GTP 増加	ム減少, 血中カリウム増加, 血圧低下, 血圧上昇, フィブリン D ダイマー増加, 血清 FDP 増加, 膵アミラーゼ増加, 好酸球増加, 血小板数減少	

\* 外国でのみ認められている副作用のため頻度不明。

## 5. 高齢者への投与

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

## 6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 動物実験で催奇形性作用が報告されているので, 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ラット 10mg/kg 以上投与において催奇形性 (口蓋裂, 水腎症/尿管水腫)<sup>14)</sup>, 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<sup>15)</sup>。]
- (2) 授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので, 授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること (母乳中への移行は不明であるため, 授乳中の婦人には授乳を避けさせること)。

## 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない (国内での使用経験はない)。

## 8. 過量投与<sup>16),17)</sup>

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

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

## 9. 適用上の注意

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

## 10. その他の注意

外国人患者において, ボリコナゾールの血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, 血中濃度が測定されていた症例の血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中濃度の閾値は認められていない。

## 【 薬物動態 】

### 1. 血中濃度

#### (1) 健康成人における単回投与時の血中濃度<sup>18)</sup>

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

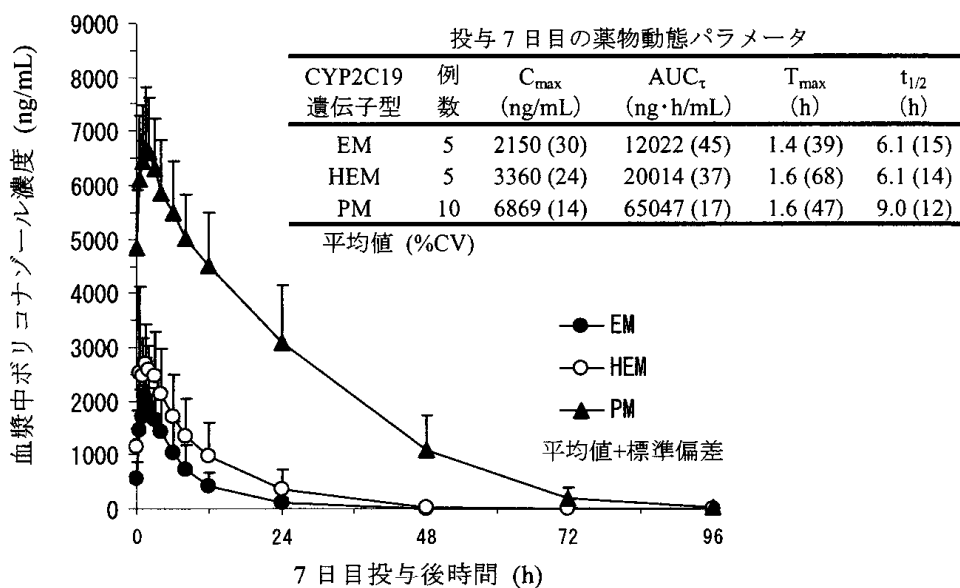
投与量 (mg)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
100	386 (54)	1.2 (33)	1816 (101)	4.8 (42)
200	910 (41)	1.6 (44)	5120 (70)	6.1 (41)
300	1805 (8)	1.3 (23)	11580 (41)	6.8 (31)
400	2883 (26)	2.0 (0)	31008 (62)	11.9 (51)

各用量 6 例, 平均値 (%CV)

## (2) 健康成人における反復投与時の血中濃度<sup>19)</sup>

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

日本人健康成人男性に、本剤 1 回 200mg 1 日 2 回反復投与 (負荷投与: 初日に 1 回 400mg 1 日 2 回) したところ、EM 及び HEM で 2 日目、PM で 3 日目にほぼ定常状態に達した。



## 2. 生物学的利用率

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<sup>20)</sup>。国内臨床第 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<sup>21)</sup>。

## 3. 食事の影響 (外国データ)<sup>22)</sup>

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

## 4. 分布

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<sup>20)</sup>。

### (1) 組織内移行 (外国データ)<sup>23)</sup>

ポリコナゾール投与後 1~10 時間の血漿中ポリコナゾール濃度に対する髄液中ポリコナゾール

濃度の比は 0.22～1.0（中央値 0.46）であった。

(2) 蛋白結合率<sup>24)</sup>

ポリコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、58%であった。

5. 代謝

*In vitro* 試験において、ポリコナゾールは CYP2C19、CYP2C9 及び CYP3A4 によって代謝される<sup>25)</sup>。本剤の主要代謝物は N-オキシドである<sup>24)</sup>。

6. 排泄<sup>24)</sup>

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。

7. 特別な集団における薬物動態

(1) 肝機能の低下した被験者（外国データ）<sup>26)</sup>

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

(2) 腎機能の低下した被験者（外国データ）<sup>27)</sup>

中等度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス 30～50mL/min）にポリコナゾールを反復静脈内投与（1 回 6mg/kg 1 日 2 回の負荷投与後、3mg/kg 5.5 日間投与）したとき、腎機能が正常な被験者と比べ AUC 及び C<sub>max</sub> に有意差は認められなかった。

(3) 血液透析<sup>28)</sup>

4 時間の血液透析により血漿中ポリコナゾールの 8%が除去された。

【 臨床成績 】

1. 臨床効果<sup>13) 29)~31)</sup>

開発時における国内 60 例及び外国 587 例の臨床試験成績は下記のとおりであった。

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 (1501001)	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	4/4	-	-	-
	気管支・肺カンジダ症	1/1	-	1/2	-
	カンジダ副鼻腔炎	-	-	1/1	-
	小計	11/12 (91.7%)	-	36/62 (58.1%)	162/248 (65.3%)
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	-	-	-
	アスペルギルス膿胸	1/1	-	-	-
	アスペルギルス脳感染症	-	1/2	4/12	-
	アスペルギルス副鼻腔炎	-	2/7	5/9	-
	アスペルギルス皮下感染症	-	1/1	4/7	-
	小計	28/40 (70.0%)	71/129 (55.0%)	53/114 (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	-	-	-
	クリプトコックス胸膜炎	-	-	0/1	-
	クリプトコックス脳感染症	-	-	3/9	-
	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	-
	クリプトコックス血症とクリプトコックス脳感染症の併発	-	-	1/1	-
	小計	8/8 (100%)	-	6/17 (35.3%)	-
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	-
	小計	-	-	4/8 (50.0%)	-
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	-
	小計	-	-	3/9 (33.3%)	-
	合計	47/60 (78.3%)	71/129 (55.0%)	102/210 (48.6%)	162/248 (65.3%)

## 【 薬効薬理 】

### 1. 抗真菌作用

- (1) ボリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し *in vitro* で抗真菌活性を示した<sup>32)</sup>。
- (2) ボリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した<sup>32)</sup>。
- (3) 免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した<sup>33~42)</sup>。

### 2. 作用機序

ボ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合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ボリコナゾールのエルゴステロール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合成に対する影響は少ない<sup>43)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

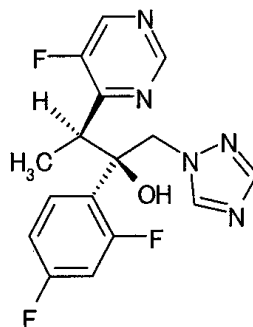
一般名：ボリコナゾール (voriconazole)

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

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O

分子量：349.31

構造式：



性状：ボリコナゾールは、白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリル又はジメチルアセトアミドに溶けやすく、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。

分配係数 (log D)：1.69 (pH 7.4, 1-オクタノール/水系)

## 【承認条件】

1. 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。

## 【包装】

ブイフェンド錠 50mg : 50錠 (PTP)

ブイフェンド錠 200mg : 50錠 (PTP)

## 【主要文献】

- 1) ファイザー社 : 社内資料
- 2) ファイザー社 : 社内資料
- 3) ファイザー社 : 社内資料
- 4) ファイザー社 : 社内資料
- 5) Purkins, L. *et al.* : Br. J. Clin. Pharmacol. 56(s1): 37, 2003
- 6) R. Hyland *et al.* : ファイザー社社内資料
- 7) R. Hyland *et al.* : ファイザー社社内資料
- 8) Romero, A. J. *et al.* : Clin. Pharmacol. Ther. 71(4): 226, 2002
- 9) ファイザー社 : 社内資料
- 10) Purkins, L. *et al.* : Br. J. Clin. Pharmacol. 56(s1): 24, 2003
- 11) ファイザー社 : 社内資料
- 12) R. Hyland *et al.* : ファイザー社社内資料
- 13) ファイザー製薬 : 社内資料
- 14) M. Leonard *et al.* : ファイザー社社内資料
- 15) 伊藤 理恵子 ほか : ファイザー (株) 社内資料
- 16) ファイザー社 : 社内資料
- 17) ファイザー社 : 社内資料
- 18) ファイザー (株) : 社内資料
- 19) ファイザー (株) : 社内資料
- 20) ファイザー社 : 社内資料
- 21) ファイザー (株) : 社内資料
- 22) ファイザー社 : 社内資料
- 23) Lutsar, I. *et al.* : Clin. Infect. Dis. 37: 728, 2003
- 24) Roffey, S. J. *et al.* : Drug Metab. Dispos. 31(6): 731, 2003
- 25) Hyland, R. *et al.* : Drug Metab. Dispos. 31 (5): 540, 2003



- 26) ファイザー社 : 社内資料  
 27) ファイザー社 : 社内資料  
 28) ファイザー社 : 社内資料  
 29) Herbrecht R. *et al.* : N. Engl. J. Med. 347 (6): 408, 2002  
 30) Perfect J. R. *et al.* : Clin. Infect. Dis. 2003 (36): 1122, 2003  
 31) ファイザー社 : 社内資料 (投稿中)  
 32) C. A. Hitchcock *et al.* : ファイザー社社内資料  
 33) C. A. Hitchcock *et al.* : ファイザー社社内資料  
 34) C. A. Hitchcock *et al.* : ファイザー社社内資料  
 35) C. A. Hitchcock *et al.* : ファイザー社社内資料  
 36) C. A. Hitchcock *et al.* : ファイザー社社内資料  
 37) C. A. Hitchcock *et al.* : ファイザー社社内資料  
 38) C. A. Hitchcock *et al.* : ファイザー社社内資料  
 39) C. A. Hitchcock *et al.* : ファイザー社社内資料  
 40) C. A. Hitchcock *et al.* : ファイザー社社内資料  
 41) C. A. Hitchcock *et al.* : ファイザー社社内資料  
 42) C. A. Hitchcock *et al.* : ファイザー社社内資料  
 43) C. A. Hitchcock *et al.* : ファイザー社社内資料

【 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 お客様相談室  
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7  
 フリーダイヤル 0120-664-467  
 FAX 03 (3379) 3053

【 輸入販売元 】



ファイザー株式会社  
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7