*2025年5月改訂(第10版)

貯法: 室温保存 有効期間:2年

深在性真菌症治療剤

日本標準商品分類番号 876179

承認番号 30200AMX00025000 販売開始 2020年 4月

ポサコナゾール錠

ノクサフィル[®]錠100mg

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

NOXAFIL® Tablets 100mg



2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

*** 2.1 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、メチルエルゴメ トリン、エルゴメトリン、シンバスタチン、アトルバス タチン、ピモジド、キニジン、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)、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の用 量漸増期]、スボレキサント、ダリドレキサント塩酸塩、 フィネレノン、エプレレノン、アゼルニジピン、オルメ サルタン メドキソミル・アゼルニジピン、マバカムテ ン、ロナファルニブ、ルラシドン塩酸塩、ブロナンセリ ン、ボクロスポリン、トリアゾラム、リバーロキサバン を投与中の患者 [10.1 参照]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ノクサフィル [®] 錠100mg			
有効成分	ポサコナゾール			
分量	1錠中に100mg			
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素、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、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール4000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄			

3.2 製剤の性状

24/13	312 4XA137 EV				
販売名		ノクサフィル®錠100mg			
剤形・色調		長円形・フィルムコーティング錠 (腸溶錠)・ 黄色			
	表面	100			
		長径:17.5mm、短径:6.7mm			
外形	裏面				
	側面				
		厚さ:6.7mm			
識別コ	コード	100			

4. 効能又は効果

- 造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫 瘍患者における深在性真菌症の予防
- 下記の真菌症の治療 侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症、コク シジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈真菌症(侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症、 コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫)の治

5.1 本剤を投与する前に、原因真菌を分離及び同定するための真 菌培養、病理組織学的検査等の他の検査のための試料を採取 すること。培養等の検査の結果が得られる前に薬物療法を開 始する場合でも、検査の結果が明らかになった時点でそれに 応じた抗真菌剤による治療を再検討すること。

〈真菌症(フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、ク ロモブラストミコーシス、菌腫)の治療〉

5.2 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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはポサ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300mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 錠剤と静注液は医師の判断で切り替えて使用することができる。 〈造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍 患者における深在性真菌症の予防〉
- 7.2 投与期間は好中球減少症又は免疫抑制からの回復に基づき設 定すること。急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の患者 では、好中球減少症の発症が予測される数日前に本剤による 予防を開始し、好中球数が500cells/mm3以上に増加後、7日 間程度投与を継続すること。

〈真菌症(侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症、 コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫)の治

7.3 投与期間は基礎疾患の状態、免疫抑制からの回復及び臨床効 果に基づき設定すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検 査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、 11.1.1 参照]
- 8.2 QT延長、心室頻拍(Torsade de pointesを含む)があらわ れることがあるので、本剤の投与前及び投与中は定期的に心 電図検査及び電解質検査(カリウム、マグネシウム、カルシ ウム等)を行い、必要に応じて電解質を補正すること。 [11.1.3 参照]
- 8.3 本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の 有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロン ビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に 投与すること。[10.2 参照]
- 8.4 本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等につい て十分な問診を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 他のアゾール系抗真菌剤に対し薬物過敏症の既往歴のあ る患者

類似の化学構造を有しており、交差過敏反応を起こすお それがある。

9.1.2 重篤な基礎疾患(血液悪性腫瘍等)のある患者 重度の肝機能障害が発現し、致死的な転帰をたどるおそ

れがある。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.3 体重120kgを超える患者

本剤の投与中は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタ リングするなど患者の状態を慎重に観察すること。 [16.6.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度 (eGFR < 20mL/min/1.73m²) の腎機能障害のある

本剤の投与中は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタ リングするなど患者の状態を慎重に観察すること。本剤 の曝露量が大きくばらつくおそれがある。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定 期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益 性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 ラットにおいて、臨床曝露量 (AUC) と同程度の曝露量で、 分娩障害、出生児数の減少、生存率低下、催奇形性が認めら れた。ウサギでは、臨床曝露量 (AUC) を上回る曝露量で、 吸収胚の増加及び胎児数の減少が認められた。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続 又は中止を検討すること。ラットで乳汁中への移行が報告さ れている。

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

ポサコナゾールは主にUDP-グルクロノシルトランスフェラー ゼ (UGT) 1A4を介して代謝され、P-糖蛋白 (P-gp) の基質 である。また、CYP3A4を強く阻害する。腸管ではP-gpを阻害 する可能性がある。[16.4、16.7.1 参照] *** 10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

**	*** 10.1 併用禁忌(併用しないこと)									
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子							
		麦角中毒を引き起こ								
	塩・無水カフェイ	すおそれがある。	用により、CYP3A4							
	ン・イソプロピルア		が阻害され、これら							
	ンチピリン(クリア		の薬剤の血漿中濃度							
	ミン配合錠)		が上昇すると予測さ							
	ジヒドロエルゴタミン		れる。							
	メチルエルゴメトリ									
	ン(パルタンM) エルゴメトリン									
	エルコストリン[2.1 参照]									
		横紋筋融解症を引き								
	ポバス)	概似別既胜症を引き 起こすおそれがある。								
	アトルバスタチン	100 y 40 (40/1 60/10)								
	(リピトール)									
	[2.1、16.7.2 参照]									
	ピモジド(オーラッ	QT延長、心室頻拍								
	プ)	(Torsade de								
	キニジン(硫酸キニ									
	ジン)	・ 心血管系の重篤な副								
	[2.1 参照]	作用を引き起こすお								
		それがある。								
**	ベネトクラクス[再発	腫瘍崩壊症候群の発								
		現を増強させるおそ								
	パ性白血病(小リンパ	れがある。								
	球性リンパ腫を含む)、									
	再発又は難治性のマン									
	トル細胞リンパ腫の用									
	量漸増期] (ベネクレ									
	クスタ) [2.1 参照]									
		スボレキサントの作								
	ルソムラ)	用を著しく増強させ								
	[2.1 参照]	るおそれがある。								
**		ダリドレキサント塩								
		酸塩の作用を増強さ								
	[2.1 参照]	せるおそれがある。								
*		これらの薬剤の作用								
	ンディア)	を増強させるおそれ								
	エプレレノン(セラ	がある。								
	ラ)									
	[2.1 参照]									
		アゼルニジピンの作								
	ルブロック)	用を増強させるおそ								
	オルメサルタン メド	れがある。								
	キソミル・アゼルニ									
	ジピン (レザルタス									
	配合錠)									
glast:	[2.1 参照]	コバカノニンの可ル								
**		マバカムテンの副作用を増強させ、収締								
	ザイオス) [2.1 参照]	用を増強させ、収縮 機能障害による心不								
	[2.1 沙川]	機能障害による心不 全の危険性を増大さ								
		土の危険ほど頃入させるおそれがある。								
**	ロナファルニブ (ゾ	ロナファルニブの作								
. •	キンヴィ)	用を増強させるおそ								
	[2.1 参照]	れがある。								

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
213714 14 14	これらの薬剤の作用	
(ラツーダ)	を増強させるおそれ	, , ,
ブロナンセリン(ロ	700つ。	が阻害され、これらの悲烈の中中に
ナセン)		の薬剤の血中濃度が
[2.1 参照]		上昇すると予測され
ボクロスポリン(ル		る。
プキネス)		
[2.1 参照]		
	トリアゾラムの作用	
シオン)	の増強及び作用時間	
[2.1 参照]	の延長を起こすおそ	
	れがある。	
リバーロキサバン	リバーロキサバンの	ポサコナゾールの併
(イグザレルト)	抗凝固作用を増強さ	用により、CYP3A4
[2.1 参照]	せ、出血の危険性を	が阻害され、また
	増大させるおそれが	P-gpも阻害される可
	ある。	能性があるため、リ
		バーロキサバンの血
		漿中濃度が上昇する
		と予測される。

			と予測される。
*	10.2 併用注意(併用)	こ注意すること)	,
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	リファブチン [16.7.2 参照]	険性を上回る場合を	リファブチンの併用 により、ポサコナ ゾールのクリアラン
		との併用は避けること。やむを得ず併用 する場合は、真菌症	スが亢進し、ポサコ ナゾールの血漿中濃 度が低下する。ポサ
		の発症の有無、全血球数の推移及びリファブチンの血漿中	なるUGT1A4及び/
		用 (ぶどう膜炎等) を注意深くモニタリ	
			用により、CYP3A4 が阻害され、リファ ブチンの血漿中濃度
	フェニトイン [16.7.2 参照]	治療上の有益性が危険性を上回る場合を	
		と。やむを得ず併用	ソールのクリアラン スが亢進し、ポサコ ナゾールの血漿中濃 度が低下する。ポサ
		の発症の有無を注意 深くモニタリングす るなど患者の状態を	コナゾールが基質と なるUGT1A4及び/ 又はP-gpに対する
		慎重に観察すること。	フェニトインの誘導作用が関与している可能性がある。
	ビンカアルカロイド 系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン ビンブラスチン等	チー、抗利尿ホルモ	ポサコナゾールの併 用により、CYP3A4 が阻害され、これら の薬剤の血漿中濃度
		重篤な副作用を引き 起こすおそれがある。	が上昇すると予測される。
		ビンカアルカロイド 系抗悪性腫瘍剤の投 与を受けている患者 は、他の抗真菌剤を	
		使用できない場合を 除き、ポサコナゾー ルを含むアゾール系	
		抗真菌剤の併用を避 けること。	
*		併用する場合は、ベ ネトクラクスを減量 するとともに、患者	
	リンパ球性リンパ腫 を含む)の維持投与	の状態を慎重に観察し、ベネトクラクスに関連した副作用発	
		現に十分に注意する	

-2-

急性骨髄性白血病]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤	併用する場合は、こ	ポサコナゾールの併
シクロスポリン		用により、CYP3A4
タクロリムス シロリムス		が阻害され、これら の薬剤の血中濃度が
[16.7.2 参照]	を慎重に観察し、副	
[10.7.2 3577]	作用発現に十分に注	
	意すること。併用中	
	及び中止時には、こ	
	れらの薬剤の血中濃	
	度をモニタリングし、 これらの薬剤の用量	
	を調節すること。	
CYP3A4によって代		ポサコナゾールの併
謝されるベンゾジア		用により、CYP3A4
ゼピン系薬剤		が阻害され、これら
ミダゾラム アルプラゾラム等		の薬剤の血漿中濃度 が上昇すると予測さ
[16.7.2 参照]	(ミダゾラム、アルプ	
[10.7.2]]	ラゾラム等)とポサ	140.00
	コナゾールとの併用	
	は、治療上の有益性	
	が危険性を上回る場合ないない。	
	合を除き避けること。 併用する場合には、	
	これらの薬剤の用量	
	を調節すること。	
CYP3A4によって代		
謝されるカルシウム	れらの薬剤に関連し	
拮抗剤	た副作用発現に十分	
ベラパミル ジルチアゼム	に注意すること。また、必要に応じてこ	
ニフェジピン等	れらの薬剤の用量を	
, , , , , ,	調節すること。	
CYP3A4によって代	併用する場合は、こ	
謝される抗HIV剤	れらの薬剤に関連し	
アタザナビル等 [16.7.2 参照]	た副作用発現に十分 に注意すること。	
[10.7.2 参照] 抗HIV剤		これらの薬剤の併用
エファビレンツ		により、ポサコナ
ホスアンプレナビ		ゾールのクリアラン
ル		スが亢進し、ポサコ
[16.7.2 参照]		ナゾールの血漿中濃
	する場合は、具風症 の発症の有無を注意	度が低下する。ポサフナゾールが基質と
		なるUGT1A4及び/
		又はP-gpに対するこ
	慎重に観察すること。	れらの薬剤の誘導作
		用が関与している可
ジゴキシン	併田する担合は A4	能性がある。 ポサコナゾールの併
ノコインノ		用により、ジゴキシ
		ンの血漿中濃度が上
	中濃度をモニタリン	昇するおそれがある。
	グすること。	ポサコナゾールによ
		るP-gpの阻害作用が
		関与している可能性 がある。
ワルファリン	ワルファリンの作用	アゾール系抗真菌剤
[8.3 参照]		でINR上昇が報告さ
	INR上昇があらわれ	
	ることがある。	

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、 異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行 うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

重度の肝機能異常 (0.6%)、胆汁うっ滞 (0.4%)、肝毒性 (0.2%)、黄疸 (0.1%)、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎 (いずれも頻度不明) があらわれることがある。[8.1、9.1.2 参照]

- 11.1.2 溶血性尿毒症症候群 (HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (いずれも頻度不明)
- 11.1.3 QT延長 (1.4%)、心室頻拍 (Torsade de pointesを含む) (頻度不明) [8.2 参照]
- 11.1.4 副腎機能不全 (0.1%)
- 11.1.5 低カリウム血症(4.7%)
- 11.1.6 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)
- *11.1.7 脳卒中(頻度不明)
- 11.1.8 急性腎障害 (0.4%)、腎不全 (0.2%)
- 11.1.9 汎血球減少症(0.1%)、白血球減少症(頻度不明)

11.2 その他の副作用

11.2 その他 「	5%以上	5%未満	頻度不明
血液及びリ		貧血、発熱性好中球減少	
ンパ系障害		症、好中球減少症、脾臓梗	
		塞、血小板減少症、骨髄機	
		能不全	m.>(1), Him
心臓障害		心房粗動、徐脈、洞性徐	心雷図異堂. 動
,0.//wk/14 E			悸
耳及び迷路		加、工工工/// / / / / / / / / / / / / / / / /	聴力障害
障害			神の万十一日
内分泌障害			血中ヒト絨毛性
11/11/2014日			ゴナドトロピン
			減少、偽アルト
			ステロン症
眼障害		複視、羞明、霧視、視力低	
松件口		下、脈絡膜硬化症、光視症	
胃腸障害	亜心 下	腹部不快感、腹部膨満、腹	联
日柳年日	痢	痛、肛門直腸不快感、便	
	N.1	秘、口内乾燥、消化不良、	
		小腸炎、心窩部不快感、お	
		くび、軟便、鼓腸、胃炎、	
		胃食道逆流性疾患、口唇乾	
		燥、口腔腫脹、口腔内潰瘍	
		形成、口腔障害、口腔知覚	
		不全、レッチング、口内	
		炎、嘔吐、腹部圧痛、腹	
		水、胃腸障害	
一般・全身		無力症、胸部不快感、胸	疼痛、舌浮腫
障害及び投		痛、悪寒、疲労、びくびく	
与部位の状		感、倦怠感、粘膜の炎症、	
態		浮腫、末梢性浮腫、末梢腫	
		脹、発熱、口渇、歩行障害	
肝胆道系障		肝機能異常、高ビリルビン	肝圧痛、固定導
害		血症、黄疸眼	勢保持困難
免疫系障害		移植片対宿主病	過敏症
感染症及び		アスペルギルス感染、細菌	
寄生虫症		感染、蜂巣炎、毛包炎、歯	
		肉膿瘍、喉頭炎、咽頭炎、	
		肺炎、肺真菌症、コリネバ	
		クテリウム感染、単純ヘル	
		ペス	
傷害、中毒		皮膚擦過傷	
及び処置合			
併症	A T 77 136	A OFFINAL TO LATE TO 126 LO	
臨床検査		AST増加、血中Al-P増加、	
	加	血中ビリルビン増加、血中	
		クレアチニン増加、血中	
		LDH増加、血中マグネシ	
		ウム減少、血中リン減少、	
		血中カリウム減少、CRP増加、胸部V組界党、心霊図	
		加、胸部X線異常、心電図	
		QT間隔異常、心電図ST部	
		分上昇、心電図異常T波、 心電図T波逆転、γ-GTP	
		心電図I 仮逆転、	
		「「」」 検査異常、肝機能検査値上	
		快宜共吊、肝機能快宜個上 昇、血小板数減少、QRS軸	
		群、皿小似数減少、QKS軸 異常、トランスアミナーゼ	
		上昇、体重減少、白血球数	
		減少、血圧上昇、ヘモグロ	

	5%以上	5%未満	頻度不明
代謝及び栄		食欲減退、水分過負荷、低	電解質失調、食
養障害		カルシウム血症、低血糖、	欲不振、高血糖
		低マグネシウム血症、低ナ	
		トリウム血症、低リン酸血	
		症、マグネシウム欠乏、高	
		カリウム血症、食欲亢進	
筋骨格系及		関節痛、関節炎、四肢腫	
び結合組織		瘤、筋骨格痛、頚部痛、四	
障害		肢痛、背部痛	
良性、悪性		骨髄異形成症候群	
及び詳細不		日地大ルルスルース和	
明の新生物			
(嚢胞及び			
ポリープを			
含む)			
神経系障害		失語症、浮動性めまい、味	錯成骨 ニュー
コアルエストド学日		覚不全、頭痛、灼熱感、認	
		知障害、意識レベルの低	
		下、脳症、痙攣発作、傾	
			チー、失神
₩ # # # # # # # # # # # # # # # # # # #			
精神障害		異常な夢、錯乱状態、不眠 症、睡眠障害、幻覚、幻	有仲内性障告、
			りつ柄
EZ TZ ZÑ 🖂 IIA		視、悪夢	関ロ領域はつい
腎及び尿路		慢性腎臓病、緊張性膀胱、	
障害		腎機能障害	ドーシス、間質
11 74 7 7		E SUNFUTCH	性腎炎
生殖系及び		骨盤液貯留	月経障害、乳房
乳房障害		In the state of th	痛
呼吸器、胸		咳嗽、鼻出血、しゃっく	肺高血圧症
郭及び縦隔		り、鼻閉、口腔咽頭痛、胸	
障害		水、胸膜痛、湿性咳嗽、呼	
		吸不全、頻呼吸、鼻粘膜障	
		害	
皮膚及び皮		皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、全	
下組織障害		身性剥脱性皮膚炎、皮膚乾	性皮疹
		燥、紅斑、点状出血、そう	
		痒症、発疹、斑状皮疹、斑	
		状丘疹状皮疹、麻疹様発	
		疹、そう痒性皮疹、皮膚病	
		変、中毒性皮疹、じん麻	
		疹、寝汗	
血管障害		高血圧、低血圧、起立性低	
		血圧、血管炎	
			·

□0/土法

梅库太阳

E0/ N/ L

13. 過量投与

ポサコナゾールは血液透析で除去されない。[16.6.2 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、分割したり、 砕いたり、噛んだりせずに、飲みくだすよう患者に指導 すること。
- 14.1.2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 幼若イヌの生後2~8週に静脈内投与した試験において、側脳室拡張の発現頻度の増加がみられたが、5ヵ月の休薬後には本所見の発現頻度の増加は認められなかった。本所見がみられたイヌでは、神経系、行動又は発達に異常は認められなかった。また、幼若イヌの生後4日~9ヵ月に経口投与した試験では、脳に同様の所見は観察されなかった。
- 15.2.2 ラットに臨床曝露量 (AUC) の2.4倍以上の曝露量で投与したところ、副腎の皮質腺腫及び癌並びに褐色細胞腫が増加した。ラットの副腎皮質腫瘍は、副腎皮質ステロイドの慢性的な産生抑制に続く内分泌系のかく乱と整合するものである。また、褐色細胞腫の増加は、カルシウムホメオスタシスの変化に続発するラット特有の現象であると考えられている。ポサコナゾールを投与したヒトでは、カルシウムホメオスタシスの変化や副腎腫瘍は報告されていない。

16. 薬物動態

16.1 加中濃度

16.1.1 経口投与後の薬物動態パラメータ

健康成人において、ポサコナゾール錠の T_{max} (中央値)は $4\sim5$ 時間であり、 $200\sim600$ mgの用量範囲で単回投与した際、ポサコナゾールの薬物動態は概して用量比例性を示した。

健康成人にポサコナゾール錠200又は400mgを10日間反復経口投与(初日は1日2回、2日目以降は1日1回投与)した際のポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータは表1のとおりであった。

表1 健康成人に1回200又は400mgで10日間反復経口投与(初日は1日2回、2日目以降は1日1回投与)した際の定常状態におけるポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	AUC _{0-24hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} a (hr)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)
200	6	31700 (22)	1840 (30)	4.50 (3.00-6.00)	24.5 (23)	6.54 (19)
400	5	52600 (20)	2820 (20)	4.00 (4.00-6.00)	25.0 (30)	7.84 (19)

平均値 (変動係数%)

a中央値(範囲)

ポサコナゾールの母集団薬物動態モデルに基づき推定された日本人深在性真菌症治療患者に1回300mgで初日は1日2回、2日目以降は1日1回でポサコナゾール錠を経口投与した際の定常状態におけるポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータは表2のとおりであった。

表2 母集団薬物動態モデルに基づき推定された日本人深在性真菌症治療患者に1回 300mg(初日は1日2回、2日目以降は1日1回)でポサコナゾール錠を経口投与した 際の定常状態におけるポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

	食事状況	例数	AUClast	Cmax	Cavg	Cmin
J			(ng·hr/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)
	売胎時	空腹時 6	74137	4197	3608	3067
	工及时		(40)	(38)	(40)	(44)
ĺ	A-14	4.4	67418	3949	3336	2666
	食後	44	(98)	(76)	(87)	(110)

幾何平均 (幾何変動係数%)

16.2 الكالا

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人において、ポサコナゾール錠の絶食下投与での絶対的経口バイオアベイラビリティは約60%であった。

16.2.2 経口吸収に対する食事の影響

健康成人にポサコナゾール錠300mgを単回経口投与した際、高脂肪食摂取後投与では空腹時投与に比べ、AUCは1.51倍、Cmaxは1.16倍に増加した。本剤は、食事とは関係なく投与可能である(外国人データ)。

16.3 分布

健康成人にポサコナゾール錠300mgを経口投与した際の見かけの平均分布容積は 339Lであり、血管外への分布が示された。

ポサコナゾールはヒト血漿蛋白との結合率が高く(>98%)、大部分はアルブミンに結合する($in\ vitro$)(外国人データ)。

16.4 代謝

健康成人に [14C] ポサコナゾールの経口懸濁液 $^{(\pm)}$ 投与後、血漿中でポサコナゾールは主に未変化体として存在していた。血漿中代謝物の大部分はグルクロン酸抱合体で、チトクロムP450 (CYP) により生成される酸化代謝物は、少量しか認められなかった(外国人データ)。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人に [14C] ポサコナゾールを経口懸濁液注)として投与した際、放射能は主として糞中に排泄され(投与放射能の77%)、その主成分は未変化体であった(投与放射能の66%)。消失における腎排泄の寄与は小さく、投与放射能の14%が尿中に排泄された (未変化体は投与放射能の0.2%未満)。尿及び糞中に排泄される代謝物は、投与放射能の約17%であった(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 体重

ポサコナゾールの母集団薬物動態解析において、体重はポサコナゾールのクリアランスに関連しており、低体重の患者ではポサコナゾールの曝露量は概して増加することが示唆された(日本人及び外国人データ)。体重が120kgを超える患者ではポサコナゾールの曝露量が低くなるおそれがある。[9.1.3 参照]

16.6.2 腎機能障害

ポサコナゾール経口懸濁液注)の単回投与後、軽度及び中等度の腎機能障害 $(12例、クレアチニンクリアランス \geq 20 m L/min/1.73 m^2)$ がポサコナゾールの薬物動態に及ぼす影響はみられなかったため、用量調節の必要はない。重度 腎機能障害 $(6例、クレアチニンクリアランス < 20 m L/min/1.73 m^2)$ を有する被験者では、ポサコナゾールのAUCのばらつき(変動係数: 96%)がその他の腎機能障害群(変動係数:32%)と比較して大きかった(表3)。ポサコナゾールは血液透析で除去されない(外国人データ)。[9.2.1、13.8 m]

表3 ポサコナゾール経口懸濁液400mg注)を腎機能正常被験者又は腎機能障害を有する 被験者に食後単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ

被験者	例数	AUClast	Cmax	T _{max} a	t1/2	
		(ng⋅hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(hr)	
腎機能正常	6	17554	555	5.50	24.1	
月饭肥止市	0	(40)	(40)	(5.00-8.00)	(22)	
軽度	_	15425	631	5.00	28.1	
腎機能障害	6	(28)	(47)	(5.00-6.00)	(22)	
中等度	_	17316	486	8.00	29.6	
腎機能障害	6	(32)	(37)	(5.00-12.00)	(17)	
重度	6	20826	809	5.00	23.4b	
腎機能障害	0	(96)	(93)	(5.00-7.00)	(23)	

平均値(変動係数%)

a中央値(範囲)、b4例

16.6.3 肝機能障害

軽度、中等度及び重度肝機能障害(それぞれChild-PughクラスA、B及びC)を有する被験者並びに肝機能正常被験者にポサコナゾール経口懸濁液 400mg^{注)}を単回投与した際の血漿中薬物動態パラメータは表4のとおりであった(外国人データ)。

表4 ポサコナゾール経口懸濁液400mg注)を肝機能正常被験者又は肝機能障害を有する 被験者に食後単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ

MAKE TO A CONTROL OF THE PARTY					
被験者	例数	AUC0-∞ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} a (hr)	t1/2 (hr)
軽度 肝機能障害	6	31700 ^c (39)	694 (41)	6.50 (5.00-12.00)	38.5 ^c (28)
肝機能正常b	6	23400 ^c (20)	689 (30)	5.00 (5.00-6.00)	26.9 ^c (19)
中等度 肝機能障害	6	25700c (24)	724 (15)	5.00 (4.00-6.00)	27.3 ^c (24)
肝機能正常b	6	22300c (59)	517 (80)	5.50 (4.00-8.00)	26.5c (22)
重度 肝機能障害	6	24400 (37)	403 (31)	9.00 (6.00-24.00)	43.1 (43)
肝機能正常b	6	18700 ^c (40)	608 (35)	5.00 (5.00-6.00)	27.6 ^c (20)

平均值(変動係数%)

a中央値 (範囲)、b肝機能障害を有する被験者と人種、年齢、身長、体重及び性別でマッチングさせた肝機能正常被験者、c5例

16.6.4 高齢者

ボサコナゾールの母集団薬物動態解析において、加齢はポサコナゾールのクリアランスに関連しており、高年齢の患者ではポサコナゾールの曝露量は概して増加することが示唆された (日本人及び外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 In vitro試験

ポサコナゾールの主要な代謝経路はUGT1A4を介したUDPグルクロン酸抱合である。また、ポサコナゾールはP-gpの基質である。ポサコナゾールはCYP3A4の強力な阻害剤であるため、ポサコナゾールとの併用によりCYP3A4で代謝される薬物の血中濃度は増加する可能性がある。また、ポサコナゾールは腸管でP-gpを阻害する可能性がある。[10. 参照]

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

表5に注意喚起のある併用薬に関して、臨床薬物相互作用試験で認められた薬 物動態への影響をまとめた(外国人データ)。[10.1、10.2 参照]

表5 併用による薬物動能への影響

表5 併用による薬物動態への影響						
	平均比(90%信頼区間)					
例数a	[併用時/非併用時]					
	ポサコナゾールへの影響	併用薬への影響				
8/12	AUC: 0.51 (0.37, 0.71)					
	Cmax: 0.57 (0.43, 0.75)	_				
12/12	AUC: 0.50 (0.36, 0.71)					
12/12	Cmax: 0.59 (0.44, 0.79)	_				
11/12	AUC: 0.50 (0.43, 0.60)					
11/13	C _{max} : 0.55 (0.47, 0.66)	_				
20/20	AUC: 0.77 (0.68, 0.87)					
20/20	Cmax: 0.79 (0.71, 0.89)	_				
0 /0		AUC: 1.72 (1.51, 1.95)				
0/0	_	Cmax: 1.31 (1.10, 1.57)				
4/4	-	血中トラフ濃度上昇				
		(シクロスポリンの用量は最大				
		で29%減量が必要であった。)				
34/34		AUC: 4.58 (4.03, 5.19)				
		Cmax: 2.21 (2.01, 2.42)				
12/12	_	AUC: 8.88 (7.26, 10.9)				
		C _{max} : 6.72 (5.62, 8.03)				
12/12		AUC: 6.24 (5.43, 7.16)				
12/12	_	Cmax: 1.62 (1.41, 1.86)				
12/12		AUC: 4.97 (4.46, 5.54)				
	_	Cmax: 2.38 (2.13, 2.66)				
12/12		AUC: 10.60 (8.63, 13.02)				
12/12	_	Cmax: 11.41 (7.99, 16.29)				
10/10		AUC: 3.68 (2.89, 4.70)				
ıg QD 12/12		Cmax: 2.55 (1.89, 3.45)				
		〈アタザナビル〉				
12/12		AUC: 2.46 (1.93, 3.13)				
		Cmax: 1.53 (1.13, 2.07)				
	_	〈リトナビル〉				
		AUC: 1.80 (1.39, 2.31)				
		Cmax: 1.49 (1.04, 2.15)				
	例数a 8/12 12/12 11/13 20/20 8/8 4/4 34/34 12/12 12/12 12/12	例数a				

QD:1日1回投与、BID:1日2回投与 a例数(併用時/非併用時)

注)本剤と剤形が異なる。本剤の用法及び用量は、通常、成人にはポサ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300mgを1日1回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防〉

17.1.1 海外第Ⅲ相試験 (P01899試験)

侵襲性真菌症の発症リスクが高い患者を対象にポサコナゾールの侵襲性真菌症の予防効果を評価するため、第Ⅲ相、無作為化、実薬対照試験を実施した。主要有効性評価項目は、外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した侵襲性真菌症(確定診断例又は臨床診断例)の発症率であった。

P01899試験は、急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群に対する寛解導入化学療法により持続性の好中球減少症を有する又は予測される患者を対象に、ポサコナゾール経口懸濁液群(1回200mg1日3回、食事とともに投与)は)と対照群(フルコナゾール1回400mg1日1回又はイトラコナゾール1回200mg1日 2回)を評価した評価者盲検試験であった。投与期間の中央値は、両投与群で類似していた(ポサコナゾール群:25日間、フルコナゾール/イトラコナゾール群:21日間)。無作為割付けから治験薬の最終投与7日後までの期間の侵襲性真菌症(確定診断例又は臨床診断例)の発症率において、フルコナゾール/イトラコナゾール群に対するポサコナゾール経口懸濁液群の優越性が示されたり。

表1 好中球減少症を有する又は予測される患者における無作為割付けから治験薬の最終 投与7日後までの期間の侵襲性真菌症の発症率 (%) (P01899試験、全無作為化例)

侵襲性真菌症 (確定診断例又は臨床診断例) †の発症率n/N (%)		
ポサコナゾール経口懸濁液群	フルコナゾール/イトラコナゾール群	P値
7/304 (2)	25/298 (8)	0.0009

†外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した。

副作用発規割合は、ポサコナゾール経口懸濁液群で34%(102/304例)であった。主な副作用は、悪心7%(22/304例)、下痢7%(20/304例)、嘔吐5%(14/304例)、QT/QTc延長4%(12/304例)、低カリウム血症3%(9/304例)、発疹3%(9/304例)、脱痛3%(9/304例)、粘膜炎NOS2%(7/304例)、ビリルビン血症2%(7/304例)、肝酵素上昇2%(7/304例)、AST増加2%(6/304例), MI代不良2%(5/304例)、ア-GTP増加2%(5/304例)、頭痛2%(5/304例)であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (C/I98-316試験)

侵襲性真菌症の発症リスクが高い患者を対象にポサコナゾールの侵襲性真菌症の予防効果を評価するため、第Ⅲ相、無作為化、実薬対照試験を実施した。主要有効性評価項目は、外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した侵襲性真菌症(確定診断例又は臨床診断例)の発症率であった。

C/198-316試験は、移植片対宿主病を有する同種造血幹細胞移植患者を対象に、ポサコナゾール経口懸濁液群(1回200mg1日3回、食事とともに投与)注)と対照群(フルコナゾール1回400mg1日1回)を評価した二重盲検試験であった。投与期間の中央値は、両投与群で類似していた(ポサコナゾール群:111日間、フルコナゾール群:108日間)。無作為割付けから治験薬投与112日後までの期間の侵襲性真菌症(確定診断例又は臨床診断例)の発症率において、フルコナゾール群に対するポサコナゾール経口懸濁液群の非劣性が示された²)。

表2 移植片対宿主病を有する同種造血幹細胞移植患者における無作為割付けから治験薬 投与112日後までの期間の侵襲性真菌症の発症率(%)(C/198-316試験、全無作為 化例)

1000						
侵襲性真菌症(臨床診断例) †の ポサコナゾール 経口懸濁液群	発症率n/N (%)	オッズ比	P値	95.01% 信頼区間	最大値 [‡]	
16/301 (5)	27/299 (9)	0.5614	0.0740	0.2959- 1.0651	1.1625	

†外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した

副作用発現割合は、ポサコナゾール経口懸濁液群で36%(107/301例)であった。主な副作用は、悪心7%(22/301例)、嘔吐4%(13/301例)、ALT 増加3%(9/301例)、 γ -GTP増加3%(9/301例)、AST増加3%(8/301例)、ド痢3%(8/301例)、ビリルビン血症3%(8/301例)、肝酵素上昇3%(8/301例)、血中クレアチニン増加2%(6/301例)、Al-P増加2%(5/301例)、薬物濃度変化2%(5/301例)であった。

17.1.3 海外後期第 I 相/第Ⅲ相試験 (P05615試験)

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の予防又は治療患者並びに血液悪性腫瘍に 対する化学療法に伴う好中球減少症を有する又は予測される患者に対して、真 菌感染の予防薬としてポサコナゾールの錠剤を投与した際の薬物動態及び安全 性を評価する後期第Ⅰ相/第Ⅲ相、非対照試験を実施した。

P05615試験では、210例にポサコナゾール錠剤を初日に1回300mgを1日2回、 2日目以降は300mgを1日1回経口投与した(投与期間の中央値28日間)³⁾。

副作用発現割合は、40%(84/210例)であった。主な副作用は、悪心11%(23/210例)、下痢8%(16/210例)、腹痛4%(9/210例)、嘔吐4%(9/210例)、ALT増加4%(9/210例)、AST増加4%(8/210例)、低カリウム血症3%(6/210例)、上腹部痛2%(5/210例)、消化不良2%(5/210例)、肝機能検査異常2%(5/210例)、低リン酸血症2%(5/210例)、発疹2%(5/210例)、鼓腸2%(4/210例)であった。

17.1.4 海外後期第 I 相/第Ⅲ相試験 (P05520試験)

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の予防又は治療患者並びに血液悪性腫瘍に 対する化学療法に伴う好中球減少症を有する又は予測される患者に対して、真 菌感染の予防薬としてポサコナゾールの静注液を投与した際の薬物動態及び安 全性を評価する後期第 I 相/ 第111 相、非対照試験を実施した。 P05520試験では、237例にポサコナゾール静注液を初日に1回300mgを1日2

P05520試験では、237例にポサコナゾール静注液を初日に1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回中心静脈ラインから点滴静注した(投与期間の中央値9日間) 4)。

副作用発現割合は、静注液投与期で30%(72/237例)であった。主な副作用は、下痢8%(19/237例)、悪心5%(12/237例)、発疹5%(11/237例)、嘔吐4%(9/237例)、低カリウム血症4%(9/237例)、頭痛3%(6/237例)、人工増加2%(5/237例)、血中ビリルビン増加2%(5/237例)、味覚異常2%(5/237例)、食飲減退2%(4/237例)、低マグネシウム血症2%(4/237例)、そう痒症2%(4/237例)であった。

〈真菌症(侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫)の治療〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験 (P101試験)

深在性真菌症患者を対象にポサコナゾールの有効性及び安全性を評価するため、第Ⅲ相、無作為化、非盲検、実薬対照試験を実施した。慢性肺アスペルギルス症と
は侵襲性アスペルギルス症と治験担当医師により診断された患者は2:1
の比でポサコナゾール群又はポリコナゾール群に無作為に割り付けられた。また、ムーコル症と治験担当医師により診断された3例は、すべてポサコナゾールを投与した。投与開始時の製剤(経口剤又は注射剤)は、患者の状態に応じて選択し、ポサコナゾール群については初日に1回300mgを1日2回、2日目以降降は300mgを1日1回、錠剤では経口投与、静注液では中心静脈テインから点滴静注した。ボリコナゾール群については注射剤では初日に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、経口剤では初日に1回300mgを1日2回、2日目以降は1回4mg/kgを1日2回点滴静注、経口剤では初日に1回300mgを1日2回、2日目以降は1回4mg/kgを1日2回経口投与した。ムーコル症患者へのポサコナゾール(錠剤又は静注液)の投与期間は3例とも84日間であった。

(1) 侵襲性アスペルギルス症

侵襲性アスペルギルス症についての外部の判定委員会評価者が判定した治験薬初回投与から42日時点の総合効果 † は、ポサコナゾール群の5例のうち2例で、ボリコナゾール群の3例全例で有効であった。

本無作為割付けから治験薬投与112日後までの期間における侵襲性真菌症(確定診断又は 臨床診断例)の発症率に基づき算出する値で、フルコナゾール群の侵襲性真菌症の発症 率との15%の差に相当する。95.01%信頼区間の上限がこの最大値より下回った場合、 非劣性と判定した。

(2) ムーコル症

ムーコル症についての外部の判定委員会評価者が判定した治験薬初回投与から 84日時点の総合効果†は、ポサコナゾールを投与された3例全例で有効であった5)。

†臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果に基づき総合効果を完全奏効、 -部奏効、不変、悪化、判定不能の5段階で評価し、このうち、完全奏効及 び一部奏効を有効とした。

副作用発現割合は、ポサコナゾール(錠剤又は静注液)群で73%(56/77例) であった(投与期間の中央値78日間)。主な副作用は、発熱22%(17/77例)、 高血圧14%(11/77例)、肝機能異常13%(10/77例)、低カリウム血症13% (10/77例)、食欲減退12%(9/77例)、ALT増加9%(7/77例)、AST増加9% (7/77例)、心電図QT延長8% (6/77例)、悪心5% (4/77例)、発疹5% (4/77例) であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験 (P00041試験)

標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症患者(確定診断又は臨床診 断例)を対象にポサコナゾール経口懸濁液(800mg/日を分割して、食事と ともに投与) ^{注)}の有効性及び安全性を評価するため、第Ⅲ相、非盲検試験を 実施した。侵襲性真菌症診断を含む患者の試験組入れの適格性及び有効性を外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した。

発症頻度が低い以下の疾患における治療終了時の総合効果についても、外部の 判定委員会評価者が盲検下で判定した6)。

(1) フサリウム症

ポサコナゾール経口懸濁液の経口投与を受けたフサリウム症患者18例のうち、7 例で治療終了時の総合効果が有効(完全奏効又は一部奏効)であった。

(2) ムーコル症

ポサコナゾール経口懸濁液の経口投与を受けたムーコル症患者11例のうち、6例 で治療終了時の総合効果が有効(完全奏効又は一部奏効)であった。

コクシジオイデス症

ポサコナゾール経口懸濁液の経口投与を受けたコクシジオイデス症患者16例の カラ、11例で治療終了時の総合効果が有効(完全奏効又は一部奏効)であった。 クロモブラストミコーシス及び薗腫 ポサコナゾール経口懸濁液の経口投与を受けたクロモブラストミコーシス及び薗

腫患者11例のうち、9例で治療終了時の総合効果が有効 (完全奏効又は一部奏

副作用発現割合は、42% (140/330例) であった (投与期間の中央値102.5日 間)。主な副作用は、悪心9%(31/330例)、嘔吐6%(19/330例)、腹痛5% (16/330例)、頭痛5% (15/330例)、下痢3% (11/330例)、ALT増加3% (11/330例)、AST増加3% (9/330例)、発疹3% (9/330例) であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験 (P069試験)

侵襲性アスペルギルス症患者を対象にポサコナゾールの一次治療における有効 性及び安全性を評価するため、第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実業対照試験を 実施した。患者は、死亡及び予後不良のリスク(高リスク、低リスク)により 層別され、1:1の比でポサコナゾール群又はボリコナゾール群に無作為に割 り付けられた。投与開始時の製剤(経口剤又は注射剤)は、患者の状態に応じ て選択し、ポサコナゾール群については初日に1回300mgを1日2回、2日目以 降は300mgを1日1回、錠剤では経口投与、静注液では中心静脈ラインから点 滴静注した。ポリコナゾール群については注射剤では初日に1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4mg/kgを1日2回中心静脈ラインから点滴静注、経口剤では初日に1回300mgを1日2回、2日目以降は1回200mgを1日2回経口投与し た。すべての患者の侵襲性アスペルギルス症の診断、侵襲性アスペルギルス症 関連の死亡及び有効性データを外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した。 主要有効性評価項目は、ITT集団(無作為化され、治験薬を1回以上投与され たすべての被験者集団) における治験薬投与42日後までの全死亡率であった。 ITT集団における治験薬投与42日後までの全死亡率において、ボリコナゾール 群に対するポサコナゾール群の非劣性が示された7)。

(4) (1005 に (111 未 (1) (1 005 に (111 未 (1)) (1 005 に (111 未 (1))) (1 0 (1 0) に (1 0					
人區回	投与群別、未調整データの要約		群間差		
全原因による	n/N (%)		(ポサコナゾール群-ボリコナゾール群) †		
死亡	ポサコナゾール群	ボリコナゾール群	群間差の 推定値(%)	95%信頼区間	P値
死亡	44/288 (15.3)	59/287 (20.6)	-5.3	-11.6, 1.0	< 0.0001
生存	244/288 (84.7)	228/287 (79.4)			

†死亡及び予後不良のリスク(高リスク、低リスク)を層別因子とした層別Miettinen and Nurminen法を用いて算出した。95%信頼区間の上限が非劣性マージンである10%を下回った場合、ポサコナゾール群はボリコナゾール群に対して非劣性と判定した。 データの欠測又は判定不能は、無効 (死亡) とみなした。

副作用発現割合は、ポサコナゾール(錠剤又は静注液)群で30%(86/288例)であった(投与期間の中央値67日間)。主な副作用は、ALT増加8%(22/288例)、AST増加6%(18/288例)、悪心4%(12/288例)、低カリウム血症4% (11/288例)、嘔吐3% (9/288例)、血中ビリルビン増加3% (8/288例)、血 中Al-P増加2% (7/288例)、肝機能異常2% (5/288例)、γ-GTP増加2% (5/288例) であった。

注) 本剤と剤形が異なる。本剤の用法及び用量は、通常、成人にはポサコナゾールとして 初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ポサコナゾールは、真菌細胞の細胞膜を構成するエルゴステロールの生合成を阻 害することにより抗真菌作用を示す。

18.2 抗直菌作用

ポサコナゾールは次の真菌に対してin vitroで抗真菌作用を示した。

Aspergillus (C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. krusei、C. lusitaniae、C. glabiatak C. parapsiosis C. tropicatis C. krusei、C. lusitaniae、C. guilliermondii、C. dubliniensiss Cryptococcus neoformans、Fusarium属、ムーコル目 [Mucor属、Rhizopus属、Cunninghamella属、Rhizomucor属、Lichtheimia属(Absidia属)、Apophysomyces属、Saksenaea属、Cokeromyces属〕、クロモプラストミコーシス及び菌腫の原因真菌 [Fonsecaea属、Scedosporium属、 Pseudallescheria属、Exophiala属 (Wangiella属)、Phialophora属、 Cladosporium属、Cladophialophora属、Alternaria属、Bipolaris属、 Aspergillus nidulans等]、二形性真菌(Histoplasma属、Blastomyces属、 Coccidioides属、Paracoccidioides属、Penicillium marneffei、 Sporothrix属)、皮膚糸状菌 (Trichophyton属、Microsporum属等)

ポサコナゾールは他のアゾール系抗真菌薬に低感受性又は耐性を示す次の酵母様 真菌及び糸状菌に対して幅広い抗真菌スペクトルを示した。

- Candida属(ボリコナゾール、イトラコナゾール又はフルコナゾールに対し て耐性を示すC. albicansの分離株を含む) フルコナゾールに対して自然耐性を示すC. glabrata及びC. krusei アムホテリシンBに対して自然耐性を示すC. lusitaniae

- Aspergillus属(ポリコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール又はアムホテリシンBに対して耐性を示す分離株を含む)
- 以前はアゾール系抗真菌薬が感受性を示さないとされていたムーコル目等の分 離株 [Mucor属、Rhizopus属、Rhizomucor属、Lichtheimia属 (Absidia属) 等]

ポサコナゾールは一部の真菌に対してin vitroで殺菌的に作用した。

ボサコナノールは酵母技権真菌及び糸状菌による感染動物(マウス、モルモット及びウサギ)モデルで抗真菌作用を示したが、最小発育阻止濃度と効果に一貫した 相関性は認められなかった。

18.3 薬剤耐性

C. albicansではポサコナゾールに対する耐性株は実験的に誘導出来なかったが、C. A. fumigatusではポサコナゾールに低感受性を示す変異株が実験的にC1×C10C20 頻度で出現した。ポサコナゾールに低感受性を示すC2. albicans及びC3. fumigatusの臨床分離株がまれに認められる。このような低感受性を示すまれな 例では、低感受性と臨床での有効性に明らかな相関性は認められていない。他の アゾール系抗真菌薬に耐性の真菌による感染症患者で有効性が認められており、 このことは他のアゾール系抗真菌薬又はアムホテリシンBに耐性が誘導された Candida属及びAspergillus属の株に対してin vitroで抗真菌作用を示すことと 一致している。ポサコナゾールのブレイクポイントはいずれの菌種に対しても決 定されていない。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:ポサコナゾール (Posaconazole)

略 号: PSCZ

化学名:4-(4-{4-[4-({(3R,5R)-5-(2,4-Difluorophenyl)-5-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl) methyl]tetrahydrofuran-3-yl}methoxy)phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(2S,3S)-2-hydroxypentan-3-yl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

分子式: C37H42F2N8O4 分子量:700.79

性 状: 白色の粉末で、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けに くく、水にほとんど溶けない。

化学構造式:

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

48錠 [12錠 (PTP) ×4]

23. 主要文献

- 社内資料:海外第Ⅲ相試験(P01899試験)(2020年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 2) 社内資料:海外第Ⅲ相試験(C/I98-316試験)(2020年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 3) 社内資料:海外後期第 I 相/第Ⅲ相試験(P05615試験)(2020年1月23日承認、 CTD2 7 6 2)
- 4) 社内資料:海外後期第 I 相/第Ⅲ相試験(P05520試験)(2020年1月23日承認、 CTD2.7.6.2)
- 5) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験 (P101試験) (2020年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 6) 社内資料:海外第Ⅲ相試験 (P00041試験) (2020年1月23日承認、CTD2.7.6.4)
- 7) Maertens JA, et al. Lancet. 2021; 397: 499-509.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター 東京都千代田区九段北1-13-12 医療関係者の方:フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

E-TEMP03-05