CTD 第 1 部
1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

20XX 年 XX 月作成（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：2年

日本標準商品分類番号
876179

承認番号	
販売開始	20XX 年 XX 月

深在性真菌症治療剤
ポサコナゾール錠

ノクサフィル®錠100 mg

NOXAFIL® Tablets 100 mg

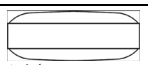
MSD

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100 mg
有効成分	ポサコナゾール
分量	1錠中に100 mg
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

販売名		ノクサフィル®錠100 mg
剤形・色調		長円形・フィルムコーティング錠（腸溶錠）・黄色
外形	表面	 長径：17.5 mm、短径：6.7 mm
	裏面	
	側面	 厚さ：6.7 mm
識別コード		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**
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（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〉
5.1 他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。
5.2 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。

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300 mg を1日2回、2日目以降は300 mg 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500 cells/mm^{3}以上に増加後、7日間程度投与を継続すること。
〈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〉
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（Torsades 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120 kg 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<20 mL/min/1.73 m^2）の腎機能障害のある患者
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

C Confidential

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）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 メチルエルゴメトリン（パルタンM） エルゴメトリン ［2.1参照］	麦角中毒を引き起こすおそれがある。	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が上昇すると予測される。
シンバスタチン（リポバス） アトルバスタチン（リピトール） ［2.1、16.7.2参照］	横紋筋融解症を引き起こすおそれがある。	
ピモジド（オーラップ） キニジン（硫酸キニジン） ［2.1参照］	QT 延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）等の心血管系の重篤な副作用を引き起こすおそれがある。	

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン ［16.7.2参照］	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、リファブチ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濃度上昇に伴う副作用（ぶどう膜炎等）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。	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。ポサコナゾールが基質となるUGT1A4及び／又は P-gp に対するリファブチンの誘導作用が関与している可能性がある。ポサコナゾールの
		併用により、CYP3A4が阻害され、リファブチンの血漿中濃度が上昇する。
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除き、フェニトイ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。	フェニトインの併用により、ポサコナゾ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。ポサコナゾールが基質となるUGT1A4及び／又は P-gp に対する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	神経毒性、痙攣発作、末梢性ニューロパチー、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、麻痺性イレウス等の重篤な副作用を引き起こすおそれがある。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。	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が上昇すると予測される。
免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス シロリムス ［16.7.2参照］	併用する場合は、これらの薬剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副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。	ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。
CYP3A4によって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム トリアゾラム アルプラゾラム等 ［16.7.2参照］	鎮静の延長や呼吸抑制のおそれがあるため、CYP3A4によって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤（ミダゾラム、トリアゾラム、アルプラゾラム等）とポサ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。	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が上昇すると予測される。
CYP3A4によって代謝されるカルシウム拮抗剤 ベラパミル ジルチアゼム ニフェジピン等	併用する場合は、これらの薬剤に関連した副作用発現に十分に注意すること。また、必要に応じてこれらの薬剤の用量を調節すること。	

C Confidential

CYP3A4によって代謝される抗HIV剤 アタザナビル等 ［16.7.2参照］	併用する場合は、これらの薬剤に関連した副作用発現に十分に注意すること。	
抗HIV剤 エファビレンツ ホスアンプレナビル ［16.7.2参照］	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、これらの薬剤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。	これらの薬剤の併用により、ポサコナゾ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。ポサコナゾールが基質となるUGT1A4及び／又はP-gpに対するこれらの薬剤の誘導作用が関与している可能性がある。
ジゴキシン	併用する場合は、併用開始時及び中止時にジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングすること。	ポサコナゾールの併用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。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 ［8.3参照］	ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある。	アゾール系抗真菌剤でINR上昇が報告されている。

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%）、肝毒性（0.4%）、胆汁うっ滞（0.6%）、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸（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（1.9%）**、心室頻拍**（Torsades de pointesを含む）（頻度不明）

［8.2参照］

11.1.4 副腎機能不全（頻度不明）

11.1.5 低カリウム血症（5.2%）

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.7 脳血管発作（頻度不明）

11.1.8 急性腎障害（0.4%）**、腎不全**（頻度不明）

11.1.9 白血球減少症、汎血球減少症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、脾臓梗塞、血小板減少症	好酸球増加症、リンパ節症、凝血異常、出血
心臓障害		心房粗動、徐脈、洞性徐脈、上室性期外収縮、頻脈	心電図異常、動悸
耳及び迷路障害			聴力障害
内分泌障害			血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン減少、偽アルドステロン症
眼障害		複視、羞明、霧視、視力低下	暗点
胃腸障害	悪心、下痢	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、肛門直腸不快感、便秘、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	膵炎、口腔浮腫、胃腸出血、イレウス
一般・全身障害及び投与部位の状態		無力症、胸部不快感、胸痛、悪寒、疲労、びくびく感、倦怠感、粘膜の炎症、浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、発熱、口渇	疼痛、舌浮腫、顔面浮腫
肝胆道系障害		肝機能異常、高ビリルビン血症、黄疸眼	肝圧痛、固定姿勢保持困難
免疫系障害		移植片対宿主病	過敏症
感染症及び寄生虫症		アスペルギルス感染、細菌感染、蜂巣炎、毛包炎、歯肉膿瘍、喉頭炎、咽頭炎、肺炎、肺真菌症	
傷害、中毒及び処置合併症		擦過傷	
臨床検査		ALT増加、AST増加、血中Al-P増加、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増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇、血小板数減少、QRS軸異常、トランスアミナーゼ上昇、体重減少、白血球数減少	
代謝及び栄養障害		食欲減退、水分過負荷、低カルシウム血症、低血糖、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	電解質失調、食欲不振、高血糖
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、関節炎、四肢腫瘤、筋骨格痛、頚部痛、四肢痛	背部痛
神経系障害		失語症、浮動性めまい、味覚異常、頭痛	錯感覚、傾眠、痙攣、ニューロパチー、感覚鈍麻、振戦、脳症、末梢性ニューロパチー、失神
精神障害		異常な夢、錯乱状態、不	精神病性障

C Confidential

		眠症、睡眠障害	害、うつ病
腎及び尿路障害		慢性腎臓病、緊張性膀胱	腎尿細管性アシドーシス、間質性腎炎
生殖系及び乳房障害			月経障害、乳房痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、鼻出血、しゃっくり、鼻閉、口腔咽頭痛、胸水、胸膜痛、湿性咳嗽、呼吸不全、頻呼吸	肺高血圧症
皮膚及び皮下組織障害		皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、点状出血、そう痒症、発疹、全身性皮疹、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	口腔内潰瘍形成、脱毛症、小水疱性皮疹
血管障害		高血圧、低血圧、起立性低血圧、血管炎	

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 血中濃度

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4～5時間であり、200～600 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400 mg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400 mg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	$AUC_{0\text{-}24hr}$（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300 mg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300 mg（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	AUC_{last}（ng･hr/mL）	C_{max}（ng/mL）	C_{avg}（ng/mL）	C_{min}（ng/mL）
空腹時	6	74137（40）	4197（38）	3608（40）	3067（44）
食後	44	67418（98）	3949（76）	3336（87）	2666（110）

幾何平均（幾何変動係数%）

16.2 吸収

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300 mg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、C_{max}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300 mgを経口投与した際の見かけの平均分布容積は339 L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[^{14}C]ポサコナゾールの経口懸濁液[注)]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[^{14}C]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120 kg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

C Confidential

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≥20 mL/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 mL/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. 参照］

表3　ポサコナゾール経口懸濁液400 mg[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	AUC_{last} (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
腎機能正常	6	17554 (40)	555 (40)	5 50 (5 00-8 00)	24 1 (22)
軽度腎機能障害	6	15425 (28)	631 (47)	5 00 (5 00-6 00)	28 1 (22)
中等度腎機能障害	6	17316 (32)	486 (37)	8 00 (5 00-12 00)	29 6 (17)
重度腎機能障害	6	20826 (96)	809 (93)	5 00 (5 00-7 00)	23 4[b] (23)

平均値（変動係数%）

[a] 中央値（範囲）、[b] 4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400 mg[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400 mg[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

被験者	例数	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (hr)	$t_{1/2}$ (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	25700[c] (24)	724 (15)	5 00 (4 00-6 00)	27 3[c] (24)
肝機能正常[b]	6	22300[c] (59)	517 (80)	5 50 (4 00-8 00)	26 5[c] (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)

平均値（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、[c] 5例

16.6.4 高齢者

ポ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　併用による薬物動態への影響

併用薬	例数[a]	平均比（90%信頼区間）［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
リファブチン 300 mg QD	8/12	AUC：0 51（0 37, 0 71） C_{max}：0 57（0 43, 0 75）	－
フェニトイン 200 mg QD	12/12	AUC：0 50（0 36, 0 71） C_{max}：0 59（0 44, 0 79）	－
エファビレンツ 400 mg QD	11/13	AUC：0 50（0 43, 0 60） C_{max}：0 55（0 47, 0 66）	－
ホスアンプレナビル 700 mg BID	20/20	AUC：0 77（0 68, 0 87） C_{max}：0 79（0 71, 0 89）	－
リファブチン 300 mg QD	8/8	－	AUC：1 72（1 51, 1 95） C_{max}：1 31（1 10, 1 57）
シクロスポリン	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。）
タクロリムス 0 05 mg/kg 単回投与	34/34	－	AUC：4 58（4 03, 5 19） C_{max}：2 21（2 01, 2 42）
シロリムス 2 mg 単回投与	12/12	－	AUC：8 88（7 26, 10 9） C_{max}：6 72（5 62, 8 03）
ミダゾラム（静注） 0 4 mg 単回投与	12/12	－	AUC：6 24（5 43, 7 16） C_{max}：1 62（1 41, 1 86）
ミダゾラム（経口） 2 mg 単回投与	12/12	－	AUC：4 97（4 46, 5 54） C_{max}：2 38（2 13, 2 66）
シンバスタチン 40 mg 単回投与	12/12	－	AUC：10 60（8 63, 13 02） C_{max}：11 41（7 99, 16 29）
アタザナビル 300 mg QD	12/12	－	AUC：3 68（2 89, 4 70） C_{max}：2 55（1 89, 3 45）
アタザナビル／リトナビル 300 mg/100 mg QD	12/12	－	＜アタザナビル＞ AUC：2 46（1 93, 3 13） C_{max}：1 53（1 13, 2 07） ＜リトナビル＞ AUC：1 80（1 39, 2 31） C_{max}：1 49（1 04, 2 15）

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・用量は、通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300 mg を1日2回、2日目以降は300 mg 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200 mg 1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400 mg1日1回又はイトラコナゾール1回200 mg1日2回）を評価した評価者盲検試験であった。投与期

C Confidential

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[1)]。

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。

副作用発現割合は、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）、腹痛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）、ALT増加2%（7／304例）、AST増加2%（6／304例）、消化不良2%（5／304例）、γ-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/I98-316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200 mg 1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400 mg1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/I98-316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（%）		オッズ比	P値	95 01% 信頼区間	最大値‡
ポサコナゾール経口懸濁液群	フルコナゾール群				
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。

‡ 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。

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）、下痢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300 mgを1日2回、2日目以降は300 mg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Ⅲ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300 mgを1日2回、2日目以降は300 mg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%（7／237例）、腹痛3%（6／237例）、ALT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）、食欲減退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（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又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ボ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300 mgを1日2回、2日目以降は300 mg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。ボリコナゾール群については注射剤では初日に1回6 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注、経口剤では初日に1回300 mgを1日2回、2日目以降は1回200 mg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。

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)]。

† ムーコル症では、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、一部奏効、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）、

C Confidential

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（800 mg/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。
(3) 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例のうち、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。
(4) クロモブラストミコーシス及び菌腫
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菌腫患者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効）であった。

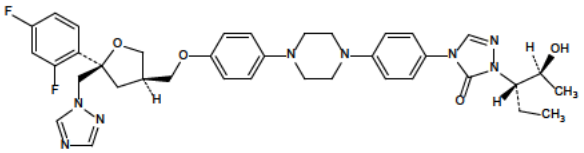
副作用発現割合は、42%（140／330例）であった（投与期間の中央値102 5日間）。主な副作用は、悪心9%（31／330例）、嘔吐6%（19／330例）、腹痛5%（16／330例）、頭痛5%（15／330例）、下痢3%（11／330例）、ALT 増加3%（11／330例）、AST増加3%（9／330例）、発疹3%（9／330例）であった。

注）本剤と剤形が異なる。本剤の用法・用量は、通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300 mgを1日2回、2日目以降は300 mg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 抗真菌作用
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 属（*A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. niger*、*A. terreus* 等）、*Candida* 属（*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*、*C. krusei*、*C. lusitaniae*、*C. guilliermondii*、*C. dubliniensis* 等）、*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］、クロモブ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（ボリコナゾール、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。
ポサコナゾールは酵母様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、*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1×10^{-8}～1×10^{-9}の頻度で出現した。ポサコナゾールに低感受性を示す *C. albicans* 及び *A. 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-({(3*R*,5*R*)-5-(2,4-Difluorophenyl)-5-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]tetrahydrofuran-3-yl}methoxy)phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxypentan-3-yl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one
分子式：$C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$
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：



22. 包装
48錠［12錠（PTP）×4］

23. 主要文献

1）社内資料：海外第Ⅲ相試験（P01899試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.3）
2）社内資料：海外第Ⅲ相試験（C/I98-316試験）（20XX 年 XX 月 XX 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）（20XX 年 XX 月 XX 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）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.2）
5）社内資料：国内第Ⅲ相試験（P101試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.3）
6）社内資料：海外第Ⅲ相試験（P00041試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.4）

C Confidential

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

C Confidential

20XX 年 XX 月作成（第1版）

貯　　法：2～8 C
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
876179

承認番号	
販売開始	20XX 年 XX 月

深在性真菌症治療剤
ポサコナゾール注射液

ノクサフィル®
点滴静注300 mg

NOXAFIL® for Intravenous Infusion 300 mg

MSD

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®点滴静注300 mg
有効成分	ポサコナゾール
分量／容量注)（1バイアル中）	300 mg／16.7 mL
添加剤	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6680 mg、エデト酸ナトリウム水和物3 mg、pH 調整剤

注）本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、1バイアル中に17.6 mL の液が充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	ノクサフィル®点滴静注300 mg
剤形	注射剤（バイアル）
pH	2.3～2.9
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	無色～黄色澄明の液

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**
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（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〉
5.1 他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。
5.2 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。

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300 mg を1日2回、2日目以降は300 mg を1日1回、中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注する。

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。ただし、臨床試験において静注液の長期投与の経験は限られており、静注液の添加剤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は腎機能障害のある患者で蓄積し、腎機能の悪化等を引き起こすおそれがあることから、静注液の投与は最小限の期間とし、経口投与可能な患者には、錠剤を選択すること。［9.2.1参照］
〈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500 cells/mm^{3}以上に増加後、7日間程度投与を継続すること。
〈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〉
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（Torsades 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120 kg 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］

C Confidential

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度以上（eGFR<50 mL/min/1.73 m^2）の腎機能障害のある患者

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。投与する場合には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への切り替えを考慮すること。添加剤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が蓄積し、腎機能障害を悪化させるおそれがある。［7.1参照］

9.2.2 重度（eGFR<20 mL/min/1.73 m^2）の腎機能障害のある患者

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。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）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 メチルエルゴメトリン（パルタンM） エルゴメトリン ［2.1参照］	麦角中毒を引き起こすおそれがある。	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が上昇すると予測される。
シンバスタチン（リポバス） アトルバスタチン（リピトール） ［2.1、16.7.2参照］	横紋筋融解症を引き起こすおそれがある。	
ピモジド（オーラップ） キニジン（硫酸キニジン） ［2.1参照］	QT 延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）等の心血管系の重篤な副作用を引き起こすおそれがある。	

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン ［16.7.2参照］	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、リファブチ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濃度上昇に伴う副作用（ぶどう膜炎等）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。	ポサコナゾ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。ポサコナゾールが基質となるUGT1A4及び／又はP-gpに対するリファブチンの誘導作用が関与している可能性がある。ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、リファブチンの血漿中濃度が上昇する。
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除き、フェニトイ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。	フェニトインの併用により、ポサコナゾ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。ポサコナゾールが基質となるUGT1A4及び／又はP-gpに対する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	神経毒性、痙攣発作、末梢性ニューロパチー、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、麻痺性イレウス等の重篤な副作用を引き起こすおそれがある。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。	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が上昇すると予測される。
免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス シロリムス ［16.7.2参照］	併用する場合は、これらの薬剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副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。	ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。
CYP3A4によって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム トリアゾラム アルプラゾラム等 ［16.7.2参照］	鎮静の延長や呼吸抑制のおそれがあるため、CYP3A4によって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤（ミダゾラム、トリアゾラム、アルプラゾラム等）とポサコナゾールとの併用は、治療上の	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が上昇すると予測される。

C Confidential

	有益性が危険性を上回る場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拮抗剤 ベラパミル ジルチアゼム ニフェジピン 等	併用する場合は、これらの薬剤に関連した副作用発現に十分に注意すること。また、必要に応じて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抗HIV剤 アタザナビル 等 ［16.7.2参照］	併用する場合は、これらの薬剤に関連した副作用発現に十分に注意すること。	
抗HIV剤 エファビレンツ ホスアンプレナビル ［16.7.2参照］	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、これらの薬剤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。	これらの薬剤の併用により、ポサコナゾ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。ポサコナゾールが基質となるUGT1A4及び／又はP-gpに対するこれらの薬剤の誘導作用が関与している可能性がある。
ジゴキシン	併用する場合は、併用開始時及び中止時にジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングすること。	ポサコナゾールの併用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。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 ［8.3参照］	ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある。	アゾール系抗真菌剤でINR上昇が報告されている。

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%）、肝毒性（0.4%）、胆汁うっ滞（0.6%）、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸（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（1.9%）、**心室頻拍**（Torsades de pointesを含む）（頻度不明）
［8.2参照］

11.1.4 副腎機能不全（頻度不明）

11.1.5 低カリウム血症（5.2%）

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.7 脳血管発作（頻度不明）

11.1.8 急性腎障害（0.4%）、**腎不全**（頻度不明）

11.1.9 白血球減少症、汎血球減少症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、脾臓梗塞、血小板減少症	好酸球増加症、リンパ節症、凝血異常、出血
心臓障害		心房粗動、徐脈、洞性徐脈、上室性期外収縮、頻脈	心電図異常、動悸
耳及び迷路障害			聴力障害
内分泌障害			血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン減少、偽アルドステロン症
眼障害		複視、羞明、霧視、視力低下	暗点
胃腸障害	悪心、下痢	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、肛門直腸不快感、便秘、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	膵炎、口腔浮腫、胃腸出血、イレウス
一般・全身障害及び投与部位の状態		無力症、胸部不快感、胸痛、悪寒、疲労、びくびく感、注入部位疼痛、注入部位静脈炎、注入部位血栓、倦怠感、粘膜の炎症、浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、発熱、口渇	疼痛、舌浮腫、顔面浮腫
肝胆道系障害		肝機能異常、高ビリルビン血症、黄疸眼	肝圧痛、固定姿勢保持困難
免疫系障害		移植片対宿主病	過敏症
感染症及び寄生虫症		アスペルギルス感染、細菌感染、蜂巣炎、毛包炎、歯肉膿瘍、喉頭炎、咽頭炎、肺炎、肺真菌症	
傷害、中毒及び処置合併症		擦過傷	
臨床検査		ALT増加、AST増加、血中Al-P増加、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増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇、血小板数減少、QRS軸異常、トランスアミナーゼ上昇、体重減少、白血球数減少	
代謝及び栄養障害		食欲減退、水分過負荷、低カルシウム血症、低血糖、低マグネシウム血症、	電解質失調、食欲不振、高血糖

C Confidential

		低ナトリウム血症、低リン酸血症、マグネシウム欠乏	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、関節炎、四肢腫瘤、筋骨格痛、頚部痛、四肢痛	背部痛
神経系障害		失語症、浮動性めまい、味覚異常、頭痛	錯感覚、傾眠、痙攣、ニューロパチー、感覚鈍麻、振戦、脳症、末梢性ニューロパチー、失神
精神障害		異常な夢、錯乱状態、不眠症、睡眠障害	精神病性障害、うつ病
腎及び尿路障害		慢性腎臓病、緊張性膀胱	腎尿細管性アシドーシス、間質性腎炎
生殖系及び乳房障害			月経障害、乳房痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、鼻出血、しゃっくり、鼻閉、口腔咽頭痛、胸水、胸膜痛、湿性咳嗽、呼吸不全、頻呼吸	肺高血圧症
皮膚及び皮下組織障害		皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、点状出血、そう痒症、発疹、全身性皮疹、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	口腔内潰瘍形成、脱毛症、小水疱性皮疹
血管障害		高血圧、低血圧、起立性低血圧、血栓性静脈炎、血管炎	

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 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は静脈内投与の前に希釈すること。

14.1.2 バイアルを室温に戻した後、バイアルから16.7 mL抜き取り、150～283 mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液が入った点滴バッグ又はボトルに添加し、最終濃度を1～2 mg/mLとする。

14.1.3 以下の希釈液とは配合変化を起こすので使用しないこと。

乳酸リンゲル液、5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液、4.2%炭酸水素ナトリウム注射液

14.1.4 本剤は保存剤を含まないため、希釈後は速やかに使用すること。速やかに使用しない場合は、冷蔵保存（2～8℃）し、24時間以内に使用すること。1回使い切りであり、残液は廃棄すること。

14.1.5 本剤を希釈後、投与する前に目視で異物がないか確認すること。希釈後の溶液は無色～微黄色である。溶液に異物や変色があった場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の急速静注は行わないこと。

14.2.2 治療上やむを得ないと判断される場合を除き、他の薬剤を同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。やむを得ず他の薬剤を同一の輸液ラインから同時注入する場合には、配合変化を起こさない薬剤を用いること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

ポサコナゾールを末梢静脈内に単回又は反復投与したときの安全性について、以下の臨床試験成績が報告されている。

- 外国人健康成人9例にポサコナゾール静注液200 mgを90分間かけて単回末梢静脈内投与したとき、注入部位反応が67%（6／9例）で認められた（P04985試験）。
- 外国人健康成人にポサコナゾール静注液（50、100、200、250及び300 mg用量：各9例）を30分間かけて単回末梢静脈内投与したとき、血栓性静脈炎が4%（2／45例）、注入部位反応が16%（7／45例）で認められた（P06356試験パート1）。
- 外国人健康成人13例にポサコナゾール静注液300 mgを30分間かけて単回末梢静脈内投与したとき、血栓性静脈炎が7%（1／13例）で認められた（P07783試験パート1）。
- 外国人健康成人5例にポサコナゾール静注液100 mgを30分間かけて1日1回（初日のみ1日2回）、10日間反復末梢静脈内投与したとき、血栓性静脈炎が60%（3／5例）、注入部位反応が80%（4／5例）で認められた（P06356試験パート2）。

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 血中濃度

16.1.1 点滴静注後の薬物動態パラメータ

健康成人にポサコナゾール300 mgを30分間かけて単回点滴静注した際のポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの平均値（変動係数）は、$AUC_{0-\infty}$が48400 ng･hr/mL（15%）、C_{max}が3300 ng/mL（41%）、消失半減期が21.8時間（13%）、クリアランスが6.32 L/hr（16%）であった。

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300 mg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静注液を点滴静注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1のとおりであった。

表1 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300 mg（初日は1日2回、2日目以降は1日1回）でポサコナゾール静注液を点滴静注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

例数	AUC_{last} (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{avg} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)
16	82653 (41)	5453 (46)	3719 (42)	3019 (46)

幾何平均（幾何変動係数%）

16.3 分布

健康成人にポサコナゾール300 mgを30分間かけて点滴静注した際の平均分布容積は197 L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[^{14}C]ポサコナゾールの経口懸濁液[注)]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

C Confidential

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[^{14}C]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120 kg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≥20 mL/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 mL/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2）。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）。［9.2.2、13. 参照］

表2　ポサコナゾール経口懸濁液400 mg[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	AUC_{last}（ng･hr/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（hr）	$t_{1/2}$（hr）
腎機能正常	6	17554（40）	555（40）	5 50（5 00-8 00）	24 1（22）
軽度腎機能障害	6	15425（28）	631（47）	5 00（5 00-6 00）	28 1（22）
中等度腎機能障害	6	17316（32）	486（37）	8 00（5 00-12 00）	29 6（17）
重度腎機能障害	6	20826（96）	809（93）	5 00（5 00-7 00）	23 4[b]（23）

平均値（変動係数%）

[a] 中央値（範囲）、[b] 4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400 mg[注)]を単回投与した際の血漿中薬物動態パラメータは表3のとおりであった（外国人データ）。

表3　ポサコナゾール経口懸濁液400 mg[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

被験者	例数	$AUC_{0-\infty}$（ng･hr/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（hr）	$t_{1/2}$（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	25700[c]（24）	724（15）	5 00（4 00-6 00）	27 3[c]（24）
肝機能正常[b]	6	22300[c]（59）	517（80）	5 50（4 00-8 00）	26 5[c]（22）
重度肝機能障害	6	（37）18700[c]（40）	（31）608（35）	（6 00-24 00）5 00（5 00-6 00）	（43）27 6[c]（20）

平均値（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、[c] 5例

16.6.4 高齢者

ポ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4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4　併用による薬物動態への影響

併用薬	例数[a]	平均比（90%信頼区間）［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
リファブチン 300 mg QD	8/12	AUC：0 51（0 37, 0 71） C_{max}：0 57（0 43, 0 75）	－
フェニトイン 200 mg QD	12/12	AUC：0 50（0 36, 0 71） C_{max}：0 59（0 44, 0 79）	－
エファビレンツ 400 mg QD	11/13	AUC：0 50（0 43, 0 60） C_{max}：0 55（0 47, 0 66）	－
ホスアンプレナビル 700 mg BID	20/20	AUC：0 77（0 68, 0 87） C_{max}：0 79（0 71, 0 89）	－
リファブチン 300 mg QD	8/8	－	AUC：1 72（1 51, 1 95） C_{max}：1 31（1 10, 1 57）
シクロスポリン	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。）
タクロリムス 0 05 mg/kg 単回投与	34/34	－	AUC：4 58（4 03, 5 19） C_{max}：2 21（2 01, 2 42）
シロリムス 2 mg 単回投与	12/12	－	AUC：8 88（7 26, 10 9） C_{max}：6 72（5 62, 8 03）
ミダゾラム（静注） 0 4 mg 単回投与	12/12	－	AUC：6 24（5 43, 7 16） C_{max}：1 62（1 41, 1 86）
ミダゾラム（経口） 2 mg 単回投与	12/12	－	AUC：4 97（4 46, 5 54） C_{max}：2 38（2 13, 2 66）
シンバスタチン 40 mg 単回投与	12/12	－	AUC：10 60（8 63, 13 02） C_{max}：11 41（7 99, 16 29）
アタザナビル 300 mg QD	12/12	－	AUC：3 68（2 89, 4 70） C_{max}：2 55（1 89, 3 45）
アタザナビル／リトナビル 300 mg/100 mg QD	12/12	－	＜アタザナビル＞ AUC：2 46（1 93, 3 13） C_{max}：1 53（1 13, 2 07） ＜リトナビル＞ AUC：1 80（1 39, 2 31） C_{max}：1 49（1 04, 2 15）

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・用量は、通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300 mgを1日2回、2日目

C Confidential

以降は300 mgを1日1回、中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注である。

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200 mg 1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400 mg1日1回又はイトラコナゾール1回200 mg1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[1)]。

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（%）		P値
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	
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。

副作用発現割合は、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）、腹痛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）、ALT 増加2%（7／304例）、AST 増加2%（6／304例）、消化不良2%（5／304例）、γ-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/I98-316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200 mg 1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400 mg1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/I98-316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（%）		オッズ比	P値	95 01%信頼区間	最大値‡
ポサコナゾール経口懸濁液群	フルコナゾール群				
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。

‡ 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。

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）、下痢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300 mgを1日2回、2日目以降は300 mg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Ⅲ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300 mgを1日2回、2日目以降は300 mg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%（7／237例）、腹痛3%（6／237例）、ALT 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）、食欲減退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（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又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ボ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

C Confidential

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300 mgを1日2回、2日目以降は300 mg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。ボリコナゾール群については注射剤では初日に1回6 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注、経口剤では初日に1回300 mgを1日2回、2日目以降は1回200 mg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。

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]。

† ムーコル症では、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、一部奏効、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（800 mg/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。

(3) 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例のうち、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。

(4) クロモブラストミコーシス及び菌腫

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菌腫患者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効）であった。

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。

注）本剤と剤形が異なる。本剤の用法・用量は、通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300 mgを1日2回、2日目以降は300 mgを1日1回、中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注である。

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 抗真菌作用

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 属（*A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. niger*、*A. terreus* 等）、*Candida* 属（*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*、*C. krusei*、*C. lusitaniae*、*C. guilliermondii*、*C. dubliniensis* 等）、*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］、クロモブ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（ボリコナゾール、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。

ポサコナゾールは酵母様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、*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1×10^{-8}～1×10^{-9}の頻度で出現した。ポサコナゾールに低感受性を示す *C. albicans* 及び *A. 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-({(3*R*,5*R*)-5-(2,4-Difluorophenyl)-5-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]tetrahydrofuran-3-yl}methoxy)phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxypentan-3-yl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

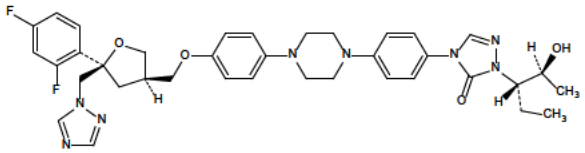
分子式：$C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$

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：

C Confidential



22. 包装
1バイアル（16.7 mL）×10

23. 主要文献
1）社内資料：海外第Ⅲ相試験（P01899試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6 3）
2）社内資料：海外第Ⅲ相試験（C/I98-316試験）（20XX 年 XX 月 XX 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）（20XX 年 XX 月 XX 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）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.2）
5）社内資料：国内第Ⅲ相試験（P101試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6 3）
6）社内資料：海外第Ⅲ相試験（P00041試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.4）

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

C Confidential

目次

頁

表一覧 2
略号及び用語の定義 3
1.8　添付文書（案） 4
1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.2.1　効能又は効果（案） 4
1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠 4
1.8.2.2.1　国内及び海外における主要真菌の臨床分離株の薬剤感受性 5
1.8.2.2.2　深在性真菌症の予防（造血幹細胞移植患者及び好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者） 5
1.8.2.2.3　真菌症の治療 10
1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠 15
1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠 16
1.8.3.1　用法及び用量（案） 16
1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠 16
1.8.3.2.1　ポサコナゾール経口懸濁液の有効性及び安全性の評価結果（海外臨床試験） 16
1.8.3.2.2　ポサコナゾール錠剤及び静注液の薬物動態、安全性及び有効性の評価結果（海外臨床試験） 17
1.8.3.2.3　日本人深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（P101試験）の検討用量の設定 18
1.8.3.2.4　本邦での臨床推奨用法・用量 19
1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠 21
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠 23

Confidential

表一覧

頁

表 1.8-1　有効性の評価期間（P01899試験、C/I98-316試験）.....6

表 1.8-2　侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率 （All Randomized Subjects）（P01899試験、C/I98-316試験）.....8

表 1.8-3　治験薬投与65日後の生存率及び治験薬投与期間における侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の発症率 （P01899試験、C/I98-316試験、P05615試験 300 mg コホート、P05520試験300 mg コホート）.....8

表 1.8-4　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及び菌腫の治療におけるポサコナゾールの有効性評価の要約 ［P02952試験（P00041/P02387試験）、P101試験、P01893試験、P02095試験、C/I97-280 試験］.....11

表 1.8-5　治療及び予防試験でのポサコナゾール経口懸濁液投与時の有効性に関する曝露量（C_{avg}）に基づく四分位解析の結果.....17

表 1.8-6　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....23

略号及び用語の定義

略号	定義	
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BID	bis in die (twice daily)	1日2回
CAC	Clinical Adjudication Committee	臨床判定委員会
C_{avg}	Average plasma concentration	平均血漿中濃度
CCr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州の医薬品委員会
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CV	Coefficient of variation, expressed as a percent	変動係数（%）
CYP	Cytochrome P450	チトクロムP450
DRC	Data Review Committee	データレビュー委員会
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EORTC-MSG	European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group	－
FAS	Full Analysis Set	－
FDA	Food and Drug Administration	米国の食品医薬品局
FLCZ	Fluconazole (FLU)	フルコナゾール
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GVHD	Graft-versus-host disease	移植片対宿主病
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
HUS	Haemolytic uraemic syndrome	溶血性尿毒症症候群
ITCZ	Itraconazole (ITZ)	イトラコナゾール
ITT	Intent-to-Treat	－
MDS	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC_{90}	Minimum inhibitory concentration 90	90%以上の株の発育を阻止する濃度
MITT	Modified Intent-to-Treat	－
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
POS	Posaconazole	ポサコナゾール
PTP	Press through package	PTP包装シート
QD	quaque die (once daily)	1日1回
QID	quarter in die (four times daily)	1日4回
SBECD	Betadex sulfobutyl ether sodium	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
TID	ter in die (three times daily)	1日3回
TTP	Thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
UGT	Uridine 5’-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン5’-二リン酸グルクロン酸転移酵素

1.8　添付文書（案）

1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果（案）

- 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
  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

1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠

ポサコナゾールは幅広い抗真菌スペクトルを有するアゾール系抗真菌薬である。各国から収集したフルコナゾール耐性、イトラコナゾール耐性、ボリコナゾール耐性及びアムホテリシン B 耐性の株を含む、約19,000株の臨床的に重要な酵母様真菌及び糸状菌の大部分の株に対して、ポサコナゾールは、フルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール及びアムホテリシン B よりも優れた抗真菌作用を示し、また、ポサコナゾールの治療又は予防投与により、*Aspergillus* 属、*Fusarium solani*、ムーコル目、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌［*Fonsecaea pedrosoi*、*Exophiala dermatitidis*、*Pseudallescheria boydii*（*Scedosporium apiospermum*）］、二形性真菌（*Coccidiodes immitis*）、*Candida* 属及び *Cryptococcus neoformans* による感染症に対して良好な抗真菌作用を示すことが各種感染動物モデルでも確認されている[2.6.2 項]。

ポサコナゾールは、1）ヒトの酵素や受容体等ではなく、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に必須の酵素であるラノステロール14α-脱メチル酵素を阻害する抗真菌薬であること[2.6.2.2.5 項]、2）ポサコナゾールに対する主要真菌の感受性は、海外データと比較して国内データで低い傾向は確認されていないこと[2.7.3.3.2.1.1 項]、3）深在性真菌症のハイリスク患者における抗真菌薬の予防投与、並びに今回製造販売承認申請する深在性真菌症の治療に関する医療環境には国内外で大きな差がないこと [2.5.1.2.3 項] [2.5.1.2.4 項] [2.7.3.1.1 項] 、4）国内第Ⅲ相試験に組み入れられた日本人の深在性真菌症の治療患者で観察されたポサコナゾールの曝露量、並びに日本人の深在性真菌症のハイリスク患者で予測されるポサコナゾールの曝露量が、有効性評価に用いた海外臨床試験データに基づき設定した有効性の目標曝露量の条件［被験者の90%以上で定常状態における平均血漿中濃度（C_{avg}）が500 ng/mL 以上に到達していること］を満たしたこと[2.7.2.1.4.3 項] 、5）ポサコナゾールの安全性プロファイルに国内外で大きな差は認められていないこと[2.5.5.6.5 項] [2.5.5.7 項] [2.5.5.8 項] [2.5.5.9 項]から、ポサコナゾールの海外臨床試験で得られた深在性真菌症の予防及び真菌症の治療に関する有効性結果を、国内での有効性評価に使用することは可能と考えた。

非日本人患者及び日本人患者を対象とした種々の臨床試験で得られた以下のエビデンスから、日本人成人患者での深在性真菌症の予防並びにフサリウム症、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及び菌腫の治療におけるポサコナゾール（1回300 mg を初日は1日2回、2日目以降は1日1回）錠剤†の経口投与及び静注液†の静脈内投与の有効性が支持された。

†ポサコナゾールの臨床開発では複数の製剤を用いてポサコナゾールのプロファイルを検討したが、そのうち、「新錠剤」「静注用溶液」の2種類の製剤を市販予定製剤として選択した。これらの製剤は、本申請資料の臨床に関するセクションでは、「新錠剤」「静注用溶液」と表記したが、添付文書（案）では、それぞれ、「錠剤」、「静注液」と表記することとしたため、添付文書（案）について説明する1.8 項でも、「錠剤」、「静注液」の表記を用いた。

1.8.2.2.1　国内及び海外における主要真菌の臨床分離株の薬剤感受性

深在性真菌症患者で分離される糸状菌（*Aspergillus* 属、*Fusarium* 属、ムーコル目、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌）、並びに酵母様真菌（*Candida* 属及び *Cryptococcus neoformans*）について、国内外の臨床分離株のポサコナゾールに対する感受性を比較した[表 2.7.3-32]。国内外の主要真菌の薬剤感受性データは、国内第Ⅲ相試験（P101試験）より得られた臨床分離株のうち薬剤感受性が測定されたもの[資料5.3.5.1.5: P101] 、国内において20[redacted]年～20[redacted]年に臨床検体から分離された糸状菌又は酵母様真菌[2.6.2.2.1.1 項]及び海外において1990年半ばから約10年間に収集された臨床的に重要な臨床分離株[2.6.2.2.1.2 項]に対するものを用いた。

国内と海外で比較が可能であった菌種のうち、国内の臨床分離株に対するポサコナゾールの MIC_{90}値（10株未満の菌種では MIC の最高値）が海外の臨床分離株と比較して2管以上低値を示した菌種が一部にあったものの、それ以外の菌種では施設間又は測定間誤差の範囲である1管以内の差であり、ポサコナゾールに対する臨床分離株の感受性に国内と海外で明らかな差は認められなかった。

国内外の臨床分離株に対するポサコナゾールの作用濃度は、糸状菌については、*Fusarium* 属、*Mucor* 属、*Rhizopus* 属、*S. apiospermum*（*P. boydii*）及び *Cladosporium* 属に対するポサコナゾールの MIC_{90}値が、2～32 μg/mL と比較的高値を示したが、それ以外の *Aspergillus* 属、ムーコル目、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌、並びに二形性真菌に対するポサコナゾールの MIC_{90}値又は10株未満の菌種に対する MIC の最高値は、0.06～1 μg/mL であった。酵母様真菌については、フルコナゾール等のアゾール系抗真菌薬に一次耐性を示す *C. glabrata* に対するポサコナゾールの MIC_{90}値は2～4 μg/mL であり、それ以外の *Candida* 属及び *Cr. neoformans* に対するポサコナゾールの MIC_{90}値は、0.015～1 μg/mL であった[2.6.2.6.2 項] [2.7.3.3.2.1.1 項]。

1.8.2.2.2　深在性真菌症の予防（造血幹細胞移植患者及び好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者）

侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象に侵襲性真菌症の予防におけるポサコナゾールの有効性を評価するため、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた2つの無作為化、実薬対照試験（P01899試験、C/I98-316試験）を実施した。これらの試験は、2つの異なる患者集団［P01899試験：急性骨髄性白血病（AML）又は骨髄異形成症候群（MDS）に対する寛解導入化学療法による好中球減少症を有する患者、C/I98-316試験：造血幹細胞移植（HSCT）後の移植片対宿主病（GVHD）患者］を対象とした。P01899試験は、海外第Ⅲ相、無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験であり、ポサコナゾール（200 mg 1日3回）又は標準的抗真菌治療（フルコナゾール経口懸濁液400 mg を1日1回又はイトラコナゾール内用液200 mg を1日2回）を化学療法のサイクルごとに、

AML 及び MDS の完全寛解、好中球減少症の回復、侵襲性真菌症の発症又は治験実施計画書に規定したその他のエンドポイントに到達するまで投与し、無作為割付から最長12週間（84日間）継続することとした。一方、C/I98-316試験は、海外第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験であり、同種 HSCT 後の GVHD を有するハイリスク患者を対象に、侵襲性真菌症の予防薬としてポサコナゾール（200 mg 1日3回投与）又はフルコナゾール（400 mg 1日1回投与）を最長16週間（112日間）投与することとした。いずれの試験でも、外部専門家からなるデータレビュー委員会（DRC）が、侵襲性真菌症が疑われたすべての症例について、EORTC-MSG 基準に基づく侵襲性真菌症の判定（確定診断例、臨床診断例、疑い例又は感染なし）、感染症の発現日、主要原因真菌（フルコナゾール又はイトラコナゾール耐性菌か否かの判定を含む）を盲検下で評価した。

今回製造販売承認申請するポサコナゾール錠剤及び静注液を用いた侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした臨床試験（P05615試験、P05520試験）は、上記2試験でハイリスク患者に対するポサコナゾールの予防投与の有効性、安全性及び薬物動態を検討した結果に基づき、ポサコナゾールの有効性の目標曝露量を設定した上で開発を進めた[2.7.2.1.4 項]。これら2試験では同様のハイリスク患者集団における、ポサコナゾール錠剤及び静注液の薬物動態及び安全性の評価を主目的とした後期第 I 相／第Ⅲ相、非盲検、非対照試験として、最長28日間投与することとした。

したがって、ポサコナゾールの深在性真菌症の予防効果の評価は、主としてポサコナゾール経口懸濁液を用いた P01899試験及び C/I98-316試験に基づく[2.7.3.3.2.2 項]。なお、[1.8.3.2.2 項]に示すとおり、P05615試験、P05520試験で検討したポサコナゾール錠剤及び静注液の用法・用量により、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた P01899試験及び C/I98-316試験データに基づいて設定した有効性の目標曝露量を達成できることを確認した。

表 1.8-1　有効性の評価期間（P01899 試験、C/I98-316 試験）

	On Treatment Period： 治験薬投与期間 における評価	Fix-Time Period: 一定期間 における評価	治験実施計画書で 規定した治験薬の 最長投与期間	治験薬曝露期間 （日） 中央値（範囲）
P01899試験	無作為割付けから治験薬（経口剤）の最終投与7日後まで （Oral Treatment Phase） （主要評価時点）	無作為割付けから100日後まで （100-Day Phase） （副次評価時点）	12週間 （84日間）	POS 群： 25 (1-151) FLCZ/ITCZ 群： 21 (1-112)
C/I98-316試験	治験薬投与開始から 最終投与7日後まで （While on Treatment） （副次評価時点）	無作為割付けから治験薬投与 112日後（16週後）まで （Primary Time Period） （主要評価時点）	16週間 （112日間）	POS 群： 111 (1-138) FLCZ 群： 108 (1-130)

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール

主要有効性評価項目は、P01899試験及び C/I98-316試験のいずれの試験でも、All Randomized Subjects における侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率としたが、主要評価期間は両試験で異なり、P01899試験では無作為割付けから治験薬（経口剤）の最終投与7

日後まで（治験薬投与期間における評価）とし、C/I98-316試験では無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）までの期間（一定期間における評価）とした[表 1.8-1]。また、主要有効性評価項目は、P01899試験では侵襲性真菌症発症率の群間差に基づき評価し、C/I98-316試験では急性及び慢性GVHDを層別因子としてMantel-Haenszelの方法で調整した侵襲性真菌症発症率のオッズ比の信頼区間を算出して評価した。いずれの試験でも非劣性の基準を満たした場合のみ、優越性の評価を行った。また、いずれの試験でも、治験薬投与期間における評価と一定期間における評価を実施した[表 1.8-2]。

C/I98-316試験及びP01899試験のいずれの試験でも、治験薬投与期間及び一定期間における侵襲性真菌症発症率は、対照群（フルコナゾール群又はフルコナゾール／イトラコナゾール群）と比較してポサコナゾール群で低かった[2.7.3.3.2.2.1.1 項] [2.7.3.3.2.2.1.2 項]。P01899試験では、主要評価項目である治験薬投与期間［無作為割付けから治験薬（経口剤）の最終投与7日後まで（Oral Treatment Phase）］における侵襲性真菌症（DRC判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率は、フルコナゾール／イトラコナゾール群と比較してポサコナゾール群で有意に低く［ポサコナゾール群2%（7/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群8%（25/298例）、P=0.0009］、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群の優越性が示された。C/I98-316試験では、主要評価項目である一定期間［無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）］における侵襲性真菌症（DRC判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率は、ポサコナゾール群5%（16/301例）、フルコナゾール群9%（27/299例）であった。侵襲性真菌症の発症率のオッズ比は0.5614と推定され、その95.01%信頼区間は0.2959～1.0651であり、95.01%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性基準［主要評価期間に報告された侵襲性真菌症発現例数に基づき算定された最大値（患者全体の発現例数が43例の場合は1.1625）；侵襲性真菌症の発症率の15%の差に相当］を下回ったことから、ポサコナゾール群のフルコナゾール群に対する非劣性が検証された。

両試験とも、評価期間中に発症した侵襲性真菌症の原因真菌として最もよく認められたのは *Aspergillus* 属であった。各試験とも、治験薬投与期間及び一定期間のいずれの評価期間においても、*Aspergillus* 属による侵襲性真菌症（DRC判定による確定診断例／臨床診断例）発症率は、対照群（フルコナゾール群又はフルコナゾール／イトラコナゾール群）と比較してポサコナゾール群で低かった[2.7.3.3.2.2.1.4 項]。

表 1.8-2　侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率

（All Randomized Subjects）（P01899 試験、C/I98-316 試験）

評価対象の真菌症（DRC 判定）	評価試験	On Treatment Period：治験薬投与期間における評価		Fix-Time Period：一定期間における評価†	
		POS 群	対照群‡	POS 群	対照群‡
侵襲性真菌症	P01899試験	2%（7/304例）	8%（25/298例）	5%（14/304例）	11%（33/298例）
	C/I98-316試験	2%（7/301例）	7%（22/299例）	5%（16/301例）	9%（27/299例）
Aspergillus 属による侵襲性真菌症	P01899試験	1%（2/304例）	7%（20/298例）	1%（4/304例）	9%（26/298例）
	C/I98-316試験	1%（3/301例）	6%（17/299例）	2%（7/301例）	7%（21/299例）

POS：ポサコナゾール、DRC：データレビュー委員会
† [表 1.8-1]参照
‡ P01899試験：フルコナゾール／イトラコナゾール群、C/I98-316試験：フルコナゾール群
治験薬の用法・用量（QD：1日1回、BID：1日2回、TID：1日3回）
P01899試験
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与
C/I98-316試験
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

ポサコナゾール錠剤及び静注液を用いた侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした臨床試験（P05615試験、P05520試験）において、ポサコナゾール錠剤又は静注液を投与初日に300 mg 1日2回、2日目以降は300 mg 1日1回を最長28日間投与した際に、治験薬投与65日後の生存率及び侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の発症率は、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた AML/MDS 患者を対象とした無作為化、実薬対照試験（P01899試験）並びに HSCT 患者を対象とした無作為化、実薬対照試験（C/I98-316試験）で観察された結果と同様であり[表 1.8-3]、ポサコナゾール経口懸濁液の主要第Ⅲ相試験で検証された侵襲性真菌症の予防効果がポサコナゾール錠剤及び静注液を用いた場合にも得られることが示された[2.7.3.3.2.2.2 項]。

表 1.8-3　治験薬投与 65 日後の生存率

及び治験薬投与期間における侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の発症率

（P01899 試験、C/I98-316 試験、P05615 試験 300 mg コホート、P05520 試験 300 mg コホート）

評価項目	基礎疾患	P01899試験† POS 経口懸濁液	C/I98-316試験† POS 経口懸濁液	P05615試験† POS 錠剤 300 mg コホート	P05520試験† POS 静注液 300 mg コホート
治験薬投与65日後の生存率	AML/MDS	87%（259/297例）	NA	92%（109/119例）	89%（117/131例）
	HSCT	NA	86%（250/291例）	89%（81/91例）	88%（72/82例）
侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）‡の発症率	AML/MDS	2%（7/304例）	NA	1%（1/119例）	2%（3/155例）
	HSCT	NA	2%（7/301例）	0%（0/91例）	0%（0/82例）

POS：ポサコナゾール、AML：急性骨髄性白血病、MDS：骨髄異形成症候群、HSCT：造血幹細胞移植、NA：該当なし、DRC：データレビュー委員会
† 解析対象集団：P01899試験及び C/I98-316試験では All Randomized Subjects、P05615試験及び P05520試験では All Treated Subjects
‡ P01899試験及び C/I98-316試験：DRC 判定、P05615試験及び P05520試験：治験担当医師判定
治験薬の用法・用量（QD：1日1回、BID：1日2回、TID：1日3回）
P01899試験
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾ

ール内用液200 mg を BID 経口投与
C/I98-316試験
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与
P05615試験300 mg コホート
・ポサコナゾール錠剤300 mg を治験薬投与1日目は BID、2日目以降は QD 経口投与
P05520試験300 mg コホート（コホート2と3の併合）
・コホート2：ポサコナゾール静注液300 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2～14日目は QD にて中心静脈内投与、治験薬投与15日目以降は、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を BID にて14日間経口投与
・コホート3：ポサコナゾール静注液300 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2～5日目（薬物動態評価期間の延長例では10日目まで）は QD にて中心静脈内投与（同一の末梢静脈カテーテルからの投与は1回のみ可とした）、治験薬投与6日目（又は11日目）以降、切替え可能な場合は、ポサコナゾール経口懸濁液200 mg TID 又は400 mg BID にて最長23日間経口投与

以上のように、造血幹細胞移植患者及び好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者のいずれの深在性真菌症のハイリスク患者においても、ポサコナゾールの投与により深在性真菌症に対する予防効果が示されたことから、ポサコナゾールの効能・効果として「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」を設定した。

1.8.2.2.3　　真菌症の治療

真菌症の治療におけるポサコナゾールの有効性に関するエビデンスは、主に、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］†及びポサコナゾール錠剤及び静注液を用いた深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（P101試験）‡に基づく。これらの試験では、独立した効果判定委員会が盲検下で原因真菌別に真菌症の治療効果を評価した。いずれの試験でも *Aspergillus* 属による真菌症患者が組み入れられた被験者の大多数を占めていたが、本項では、今回製造販売承認申請するフサリウム症、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及び菌腫の治療におけるポサコナゾールの有効性について示す。なお、*Aspergillus* 属による真菌症を含め、今回製造販売承認申請する効能・効果には含めない原因真菌による真菌症の治療に関する有効性結果は、[2.7.3 項]及び各試験の[2.7.6 項]に示す。

[表 1.8-4]には、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及び菌腫の治療におけるポサコナゾールの有効性評価の要約を示す。P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］では、*Aspergillus* 属以外の原因真菌による真菌症（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及び菌腫を含む）の評価例数が、ポサコナゾール群及び外部対照群とも少ないため、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（ITT）のうち、各真菌症について DRC が侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）と判定した被験者について記述的な評価をした。ITT のうち、各真菌症について DRC によって侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）、かつ、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容であると判定された被験者についても評価した。

なお、ポサコナゾール経口懸濁液の海外未承認の用量（P01893試験：600 mg BID 群、800 mg QD 群）、並びに海外未承認の旧カプセルを用いた臨床試験（C/I97-280試験：400 mg QD）でも、ポサコナゾールの *Aspergillus* 属以外による真菌症治療に対する有効性を支持する結果が得られている[表 1.8-4]。これらの用量あるいは製剤で得られたポサコナゾールの曝露量は、[1.8.3.2.2 項]で述べたポサコナゾールの有効性の目標曝露量（定常状態における C_{avg}が500 ng/mL 以上）を、旧カプセル400 mg QD（C/I97-280試験）では上回っていたが、経口懸濁液600 mg BID 群及び800 mg QD 群（P01893試験）では下回っていた[2.7.2.1.4.1 項]。

†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では、治療の選択肢となる抗真菌薬がないため、同一試験において被験薬群と対照群の有効性データを直接比較する試験デザインを設定することが困難である。しかし、こうした患者におけるポサコナゾール経口懸濁液の有効性をより客観的に評価するため、救済治療としてポサコナゾール経口懸濁液が投与された P00041試験の実施とほぼ同時期に同一医療機関において、P00041試験の選択・除外基準とほぼ同様の条件を満たす患者に対して実施された救済治療としての標準的抗真菌治療の有効性データについてレトロスペクティブに調査する P02387試験を計画した。さらに、両試験から得られた有効性データを比較するための P02952試験を設定した。P02952試験では、評価バイアスを最小化するため、外部のデータレビュー委員会（DRC）が P00041試験と P02387試験の被験者の適格性及び有効性の結果を盲検下で評価した。

‡深在性真菌症の日本人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実施した国内第Ⅲ相、無作為化、非盲検、実薬対照試験（P101試験）では、治験担当医師により慢性肺アスペルギルス症又は侵襲性アスペルギルス症と診断された患者が2：1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。治験担当医師によりムーコル症と診断された被験者3例は、すべてポサコナゾールを投与された。外部の臨床判定委員会（CAC）が各被験者の深在性真菌症診断名の妥当性並びに有効性の結果を盲検下で評価した。

表 1.8-4　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及び菌腫の治療におけるポサコナゾールの有効性評価の要約

［P02952 試験（P00041/P02387 試験）、P101 試験、P01893 試験、P02095 試験、C/I97-280 試験］

診断名	試験番号	POS の投与レジメン	評価項目	評価集団	有効率 % (n/N)
フサリウム症	P02952（P00041/P02387）	POS-OS 400 mg BID	治療終了時の総合効果†の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）	MITT	POS 群: 38.9 (7/18例) 対照群: 50.0 (2/4例)
				ITT	POS 群: 45.8 (11/24例) 対照群: 50.0 (3/6例)
	P01893	POS-OS 400 mg BID 群	治療終了時の臨床効果‡の有効率（治験担当医師判定による完全奏効及び一部奏効）	Efficacy Evaluable Subjects	POS-OS 400 mg BID 群: 2/2例
ムーコル症	P02952（P00041/P02387）	POS-OS 400 mg BID	治療終了時の総合効果†の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）	MITT	POS 群: 54.5 (6/11例) 対照群: 50.0 (4/8例)
				ITT	POS 群: 53.8 (7/13例) 対照群: 50.0 (5/10例)
	P101	POS 錠剤 又は静注液 初日は300 mg BID、 2日目以降は300 mg QD	Day84時点の総合効果§の有効率（CAC 判定による完全奏効又は一部奏効）	FAS	POS 群:100 (3/3例)
	P01893	POS-OS 400 mg BID 群 600 mg BID 群 800 mg QD 群	治療終了時の臨床効果‡の有効率（治験担当医師判定による完全奏効及び一部奏効）	Efficacy Evaluable Subjects	POS-OS 400 mg BID 群: 0/1例 600 mg BID 群: 1/1例 800 mg QD 群: 0/1例
	P02095	POS-OS 400 mg BID	投与4週後の無増悪例（治験薬投与4週後に生存、4週間のポサコナゾール経口懸濁液の投与を完了、治験薬投与4週後の総合効果が不変、一部奏効又は完全奏効）	適格基準に合致した治験薬投与例	POS 群:4/5例
コクシジオイデス症	P02952（P00041/P02387）	POS-OS 400 mg BID	治療終了時の総合効果†の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）	MITT	POS 群: 68.8 (11/16例) 対照群: 42.9 (3/7例)
				ITT	POS 群: 63.2 (12/19例) 対照群: 42.9 (3/7例)
	C/I97-280	POS 旧カプセル400 mg QD	治験薬投与6ヵ月後の臨床効果の有効率［コクシジオイデス症の標準化スコアの合計（症状スコア、病変部位スコア、血清学的スコア及び培養スコアの合計）がベースライン時と比較して50%以上減少した被験者の割合］	Protocol Evaluable Subjects	POS 群:80 (12/15例)
クロモブラストミコーシス及び菌腫	P02952（P00041/P02387）	POS-OS 400 mg BID	治療終了時の総合効果†の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）	MITT	POS 群: 81.8 (9/11例) 対照群: 0.0 (0/2例)
				ITT	POS 群: 81.8 (9/11例) 対照群: 0.0 (0/2例)
	P01893	POS-OS 800 mg QD 群	治療終了時の臨床効果‡の有効率（治験担当医師判定による完全奏効及び一部奏効）	Efficacy Evaluable Subjects	POS-OS 800 mg QD 群:1/1例

POS：ポサコナゾール、OS：経口懸濁液、CAC：臨床判定委員会、DRC：データレビュー委員会
MITT：DRC 判定による侵襲性真菌症の確定診断例／臨床診断例のうち、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の被験者
ITT：治験薬を1回以上投与されたすべての被験者。各真菌症の評価では、ITT のうち、DRC が侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）と判定した被験者を評価した。
FAS：治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（Intent-to-Treat Subset：ITT）のうち、臨床判定委員会が侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）と判定し、かつ解析項目のベースラインデータを有する被験者
Efficacy Evaluable Subjects：治験薬を1回以上投与され、治療期終了時又は治験薬最終投与7日後に有効性を評価した被験者
Protocol Evaluable Subjects：治験実施計画書で定義した有効性評価集団に適合した被験者

† 真菌症に関する症状、徴候、並びに画像及び真菌学的検査の異常所見に基づき総合効果を完全奏効、一部奏効、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。
‡真菌症に関する症状、徴候、並びに画像及び気管支鏡の異常所見に基づき臨床効果を完全奏効、一部奏効、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。
§ムーコル症では、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、一部奏効、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。

治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回）

P02952試験（投与期間：最長365日間）
・POS 群（P00041試験）：入院被験者には、入院中は POS-OS 200 mg を QID、退院後は400 mg を BID、外来被験者には、POS-OS 400 mg を BID 経口投与
・外部対照群（P02387試験）：主に P00041試験に参加した実施医療機関における P00041試験実施時期の救済治療としての標準的抗真菌療法

P101試験（投与期間：原則84日間）
・POS 群：錠剤又は静注液300 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2日目以降は原則84日目まで300 mg を QD にて投与。投与開始前の製剤（錠剤又は静注液）は、患者の状態に応じて選択。

P01893試験（難治性侵襲性真菌症患者の投与期間：6ヵ月間）
・400 mg BID 群：POS 経口懸濁液を負荷用量として200 mg QID、維持用量として400 mg BID 経口投与
・600 mg BID 群：POS 経口懸濁液を負荷用量として400 mg QID、維持用量として600 mg BID 経口投与
・800 mg QD 群：POS 経口懸濁液を負荷用量として800 mg BID、維持用量として800 mg QD 経口投与

P02095試験（投与期間：治験担当医師が被験者ごとに適切な投与期間を判断する。ムーコル症患者では4週間以上投与。8週間を超える継続投与が必要な場合は、最長36ヵ月間又はポサコナゾールが上市されるまで。）
・重篤な疾患を有する被験者では、POS-OS 200 mg を QID 食事又は栄養補助剤とともに経口／経腸投与され、状態が安定している外来の被験者では、POS 経口懸濁液400 mg を BID 食事又は栄養補助剤とともに経口投与

C/I97-280試験（投与期間：6ヵ月間）
・POS 旧カプセル400 mg を QD 経口投与

1.8.2.2.3.1　フサリウム症の治療 [2.7.3.3.2.3.2 項]

フサリウム症に対するポサコナゾールの有効性データは、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］及び海外第Ⅱ相試験（P01893試験）の2つの臨床試験から得られた。国内第Ⅲ相試験である P101試験でもフサリウム症患者におけるポサコナゾールの有効性評価を計画していたが、フサリウム症患者の組み入れはなかった。

P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］では、ITT のうち、治療終了時（End of Treatment）の *Fusarium* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、ポサコナゾール群45.8%（11/24例）、外部対照群50.0%（3/6例）であった。このうち、DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効又は不耐容例（MITT）における治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率は、ポサコナゾール群38.9%（7/18例）、外部対照群50.0%（2/4例）であった。ポサコナゾール群では組み入れられた患者の半数が播種性感染患者であるが、播種性感染患者を含めてポサコナゾールの有効性が示された。ポサコナゾール群の5例では治験薬投与開始前30日以内の培養検査で *Fusarium solani* が分離されたが、治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は60.0%（3/5例）であった。

免疫不全の難治性侵襲性真菌症患者にポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外第Ⅱ相、非盲検、無作為化、用量比較試験である P01893試験では、治験実施計画書で定義した有効性評価集団に適合した被験者（Efficacy Evaluable Subjects）のうち、*Fusarium* 属による難治性侵襲性真菌症と

診断されたのは2例（ポサコナゾール400 mg BID 群）であった。いずれも下気道を感染部位とする患者であるが、治療期終了時の治験担当医師判定による臨床効果は有効と判定された。

以上のように、フサリウム症患者を組み入れた臨床試験において、ポサコナゾールの投与によりフサリウム症に対する治療効果が示されたことから、ポサコナゾールの効能・効果として「フサリウム症の治療」を設定した。

1.8.2.2.3.2　ムーコル症の治療 [2.7.3.3.2.3.3 項]

ムーコル症に対するポサコナゾールの有効性データは、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］又は海外第Ⅱ相試験（P01893試験）、臨床的に適切な治療がすべて無効であった侵襲性真菌症患者又はポサコナゾールを用いた維持療法の継続若しくは二次予防が必要な侵襲性真菌症患者を対象とした海外後期第Ⅲ相限定アクセス治療試験（P02095試験）で一部の実施医療機関が参加した補助試験から得られた。ムーコル症にポサコナゾールの錠剤及び静注液を投与した際の有効性データは、国内第Ⅲ相試験である P101試験に参加したムーコル症患者から得られた。

P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］では、ITT のうち、治療終了時（End of Treatment）のムーコル目による侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、ポサコナゾール群53.8%（7/13例）、外部対照群50.0%（5/10例）であった。なお、このうち、DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効又は不耐容例（MITT）における治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率は、ポサコナゾール群54.5%（6/11例）、外部対照群50.0%（4/8例）であり、DRC のいずれかのメンバーによって副鼻腔感染が特定された被験者における総合効果の有効率も両投与群で同様であった（ポサコナゾール群2/5例、外部対照群3/5例）。

P101試験でポサコナゾール錠剤及び／又は静注液の投与を1回以上受けたムーコル症の被験者は3例であり、Day 84時点で臨床判定委員会（CAC）が判定したムーコル症の総合効果は3例とも有効であった。なお、このうちの1例は、スクリーニング時の真菌学的検査で原因真菌（*Rhizopus microsporus*）が同定されていた。

免疫不全の難治性侵襲性真菌症患者にポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外第Ⅱ相、非盲検、無作為化、用量比較試験である P01893試験では、治験実施計画書で定義した有効性評価集団に適合した被験者（Efficacy Evaluable Subjects）のうち、ムーコル目による難治性侵襲性真菌症と診断されたのは3例（ポサコナゾール400 mg BID 群、600 mg BID 群及び800 mg QD 群：各1例）であった。このうちの1例（600 mg BID 群）は、治療期終了時の治験担当医師判定による臨床効果が有効と判定された。当該症例は、投与開始前の真菌学的検査で *Rhizopus* 属が分離された、副鼻腔を感染部位とする患者であった[2.7.6.3.4.7 項]。

臨床的に適切な治療がすべて無効であった侵襲性真菌症患者又はポサコナゾールを用いた維持療法の継続若しくは二次予防が必要な侵襲性真菌症患者を対象とした P02095試験の補助試験で、ムーコル症の有効性評価が計画された。組入れが6例のみであったことから有効性解析は行わなか

ったが、試験の適格性基準に合致した5例のうち、治験薬投与4週後の無増悪例（治験薬投与4週後に生存、4週間のポサコナゾールの投与を完了、治験薬投与4週後の総合効果が不変、一部奏効又は完全奏効）は4例（一部奏効2例、不変2例）であった。

以上のように、ムーコル症患者を組み入れた臨床試験において、ポサコナゾールの投与によりムーコル症に対する治療効果が示されたことから、ポサコナゾールの効能・効果として「ムーコル症の治療」を設定した。

1.8.2.2.3.3　コクシジオイデス症の治療 [2.7.3.3.2.3.5 項]

コクシジオイデス症に対するポサコナゾールの有効性データは、ポサコナゾール経口懸濁液を用いて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を対象にした海外第Ⅲ相試験P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］及びポサコナゾール旧カプセルを用いて一次治療の慢性活動性肺コクシジオイデス症又は非髄膜性播種性コクシジオイデス症患者を対象に実施した海外第Ⅱ相試験（C/I97-280試験）の2つの臨床試験から得られた。

P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］では、ITT のうち、治療終了時（End of Treatment）の *Coccidioides* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、ポサコナゾール群63.2%（12/19例）、外部対照群42.9%（3/7例）であった。このうち、DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効又は不耐容例（MITT）における治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率は、ポサコナゾール群68.8%（11/16例）、外部対照群42.9%（3/7例）であった。

一次治療の慢性活動性肺コクシジオイデス症を対象とした C/I97-280試験では、慢性活動性肺コクシジオイデス症又は非髄膜性播種性コクシジオイデス症患者にポサコナゾール旧カプセル400 mg を1日1回、6ヵ月間経口投与した際の治験薬投与6ヵ月後の臨床効果を評価した。治験実施計画書で定義した有効性評価集団に適合した被験者（Protocol Evaluable Subjects）における臨床効果の有効率は80%（12/15例）であった。臨床効果が有効であった12例のベースライン時の疾患分類の内訳は、軟部組織疾患5例、慢性活動性肺疾患3例、骨疾患3例、並びに骨及び軟部組織疾患1例で、臨床効果が無効であった3例は、いずれも慢性活動性肺疾患であった。

以上のように、コクシジオイデス症患者を組み入れた臨床試験において、ポサコナゾールの投与によりコクシジオイデス症に対する治療効果が示されたことから、ポサコナゾールの効能・効果として「コクシジオイデス症の治療」を設定した。

1.8.2.2.3.4　クロモブラストミコーシス及び菌腫の治療 [2.7.3.3.2.3.4 項]

クロモブラストミコーシス及び菌腫に対するポサコナゾールの有効性データは、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］及び海外第Ⅱ相試験（P01893試験）の2つの臨床試験から得られた。

P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］に組み入れられた

クロモブラストミコーシス及び菌腫患者は、全例が MITT の基準に合致し、DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効又は不耐容に該当しない被験者はいなかった。MITT における治療終了時（End of Treatment）のクロモブラストミコーシス及び菌腫に対する総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、ポサコナゾール群81.8%（9/11例）であったが、外部対照群2例には有効例はいなかった。ポサコナゾール群の5例では治験薬投与開始前30日以内の培養検査で *Fonsecaea pedrosoi* が分離されたが、治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は80.0%（4/5例）であった。

免疫不全の難治性侵襲性真菌症患者にポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外第Ⅱ相、非盲検、無作為化、用量比較試験である P01893試験では、治験実施計画書で定義した有効性評価集団に適合した被験者（Efficacy Evaluable Subjects）のうち、クロモブラストミコーシスの原因真菌による難治性侵襲性真菌症と診断された1例（ポサコナゾール800 mg QD 群）で、治療期終了時の治験担当医師判定による臨床効果が有効と判定された。当該症例は、投与開始前の真菌学的検査で *Cladophialophora bantiana* が分離された、皮膚を感染部位とする患者であった[2.7.6.3.4.7 項]。

以上のように、クロモブラストミコーシス及び菌腫患者を組み入れた臨床試験において、ポサコナゾールの投与によりクロモブラストミコーシス及び菌腫に対する治療効果が示されたことから、ポサコナゾールの効能・効果として「クロモブラストミコーシス及び菌腫の治療」を設定した。

1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

効能又は効果に関連する注意（案）		設定根拠
〈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〉		
5.1	<錠剤> <静注液> 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。	海外治療試験における本薬の評価対象患者（標準的抗真治療が無効又は不耐容な患者）、海外での本薬の承認効能・効果、海外の治療ガイドラインにおける本薬に関する記載（救済療法、維持療法又は代替療法での使用を推奨）を踏まえ、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及び菌腫の治療における適切な投与対象患者に関する注意事項として設定した。
5.2	<錠剤> <静注液> 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。	真菌症の治療における適切な患者選択及び治療選択のために必要な検査に関する一般的な注意事項として設定した。

1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　用法及び用量（案）

- <錠剤>
  通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300 mg を1日2回、2日目以降は300 mg を1日1回経口投与する。
- <静注液>
  通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300 mg を1日2回、2日目以降は300 mg を 1日1回、中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注する。

1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠

ポサコナゾールの錠剤†と静注液†の用法・用量は、「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」及び「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及び菌腫の治療」のいずれの効能・効果に対しても、同一の用法・用量とすることとした。また、錠剤と静注液では、投与経路が異なるものの、用法・用量は負荷用量及び維持用量を含め同一とした。以下にその根拠を示す。

†ポサコナゾールの臨床開発では複数の製剤を用いてポサコナゾールのプロファイルを検討したが、そのうち、「新錠剤」「静注用溶液」の2種類の製剤を市販予定製剤として選択した。これらの製剤は、本申請資料の臨床に関するセクションでは、「新錠剤」「静注用溶液」と表記したが、添付文書（案）では、それぞれ、「錠剤」、「静注液」と表記することとしたため、添付文書（案）について説明する1.8 項でも、「錠剤」、「静注液」の表記を用いた。

1.8.3.2.1　ポサコナゾール経口懸濁液の有効性及び安全性の評価結果（海外臨床試験）

[1.8.2.2.2 項]に示したように、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた2つの海外第Ⅲ相、無作為化、比較試験（P01899試験、C/I98-316試験）では、ハイリスク患者の深在性真菌症に対するポサコナゾールの予防効果について、対照薬（フルコナゾール／イトラコナゾール群又はフルコナゾール群）に対する優越性又は非劣性が検証されている[2.5.4.3 項] [2.7.3.2.1.1 項] [2.7.3.2.1.2 項]。また、侵襲性真菌症患者を対象としたポサコナゾール経口懸濁液を用いた海外第Ⅲ相試験（P00041試験）では、最も多く報告された *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症に対する治療効果を含め、侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率が良好であったことが、外部対照群（P02387試験）との比較（P02952試験）で確認されている[2.7.3.2.2.1 項]。[1.8.2.2.3 項]に示したように、発症頻度がより低く、評価例数が少なかったフサリウム症、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及び菌腫に対しても、ポサコナゾールの良好な治療効果が示された[2.7.3.3.1.2 項]。

これら2つの予防投与試験におけるポサコナゾールの安全性は、重篤な副作用の全般的な発現割合が対照群と比較してポサコナゾール群で若干高かったものの、ポサコナゾール群で特異的に多く発現した事象はなく（いずれの事象も発現割合1%未満）、死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合は対照群と比較してポサコナゾール群で低く、有害事象、副作用、重篤な有害事象の発現割合などは対照群と同程度であり、侵襲性真菌症のハイリスク患者におけるポサコナゾール投与の忍容性が確認されている[2.5.5.2.1 項]。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を対象とした治療試験（P00041試験、P01893試験）では、安全性評価のための対照群の設定ができず、ポサコナゾール投与例のみでの安全性評価ではあるが、死亡に至った有害事象の全般的な発現割合が予防投与試験と比較して数値的に高かった以外は、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象、投与中止に至った副作用並びに死亡に至った副作用の発現割合は、予防投与試験と治療試験で同程度であった[2.5.5.2.4 項]。

1.8.3.2.2　ポサコナゾール錠剤及び静注液の薬物動態、安全性及び有効性の評価結果（海外臨床試験）

海外でのポサコナゾールの錠剤及び静注液の開発にあたっては、海外規制当局（米国 FDA 及び欧州 CHMP）との相談において、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた2つの予防投与試験（P01899試験、C/I98-316試験）並びに治療試験（P00041試験）のデータに基づき、有効性と曝露量（C_{avg}）との関係 [表 1.8-5] 並びに安全性と曝露量（C_{avg}）との関係が四分位解析により評価された。これら試験において安全性の観点から曝露量の上限に関する明確な根拠は示されておらず、有効性については、治療及び予防試験ともに、ポサコナゾールの曝露量が最も低いグループで有効率は低かったが、より曝露量の高い他のグループでは良好な有効性が示された。これらの結果に基づき、有効性の面で主たる合意が得られ、ポサコナゾールの有効性の目標曝露量を「被験者の90%以上で定常状態における C_{avg} が500 ng/mL 以上に到達していること」とした[2.7.2.1.4.1 項]。

表 1.8-5　治療及び予防試験でのポサコナゾール経口懸濁液投与時の有効性に関する曝露量（C_{avg}）に基づく四分位解析の結果

	P00041試験† (Treatment of refractory aspergillosis)		P01899試験‡ (Prophylaxis in AML/MDS)		C/I98-316試験‡ (Prophylaxis in GVHD)	
	C_{avg} Mean (%CV) (ng/mL)	Response% (n/N)	C_{avg} Range (ng/mL)	Response% (n/N)	C_{avg} Range (ng/mL)	Response% (n/N)
Q1	134 (45)	24 (4/17)	90-322	45.3 (24/53)	22-557	55.6 (35/63)
Q2	411 (21)	53 (9/17)	322-490	63.0 (34/54)	557-915	79.4 (50/63)
Q3	719 (12)	53 (9/17)	490-734	53.7 (29/54)	915-1563	82.5 (52/63)
Q4	1250 (28)	75 (12/16)	734-2200	72.2 (39/54)	1563-3650	82.5 (52/63)

治験薬の用法・用量（BID：1日2回、TID：1日3回、QID：1日4回）
P00041試験
　入院被験者には、入院中はポサコナゾール経口懸濁液200 mg を QID、退院後は400 mg を BID 経口投与
　外来被験者には、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を BID 経口投与
C/I98-316試験
　ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
P01899試験
　ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
Response%：
　P00041試験では総合効果判定で有効と判定された割合（%）とした。
　P01899及び C/I98-316試験では［100%－（治療失敗と判定された割合（%）］により算出した。
C_{avg}：定常状態時のポサコナゾールの平均血漿中濃度
AML：急性骨髄性白血病、MDS：骨髄異形成症候群、GVHD：移植片対宿主病
† 侵襲性真菌症の救済治療
‡ 予防投与

Source data: [資料5.4: 009] [資料5.4: 010]

この合意を踏まえて実施した、侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象としたポサコナゾール錠剤を用いた後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験）並びにポサコナゾール静注液を用いた後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05520試験）では、ポサコナゾール1回300 mgを初日に1日2回、2日目以降は1日1回投与（以下、300 mg 用量）により、有効性の目標曝露量の条件「被験者の90%以上で定常状態における C_{avg} が500 ng/mL 以上に到達していること」が達成された[2.7.2.1.4.2 項]。一方で、ポサコナゾール静注液を投与したP05520試験では経口懸濁液の試験で認められた C_{avg} の範囲を超える曝露量[表 1.8-5]は認められなかったが、錠剤を用いた P05615試験では、79例中6例の HSCT患者で C_{avg} が経口懸濁液の試験で認められた範囲を超えた[2.7.2.1.4.2.1 項]。後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験、P05520試験）データに基づく安全性と曝露量（C_{avg}）の四分位解析では、いずれの試験においても安全性と曝露量との間に関連性は認められなかった[2.7.2.1.4.2 項]。

また、中等度以上の腎機能障害（CCr <50 mL/min）患者を組入れ対象から除外したP05520試験では、腎機能障害の悪化のリスクが報告され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）が添加されたポサコナゾール静注液を投与した際に、SBECDに関連する臨床的に重要な所見は認められず [2.5.5.4.2 項]、ポサコナゾール錠剤（P05615試験）及びポサコナゾール静注液（P05520試験）で観察された安全性プロファイルは、ポサコナゾール静注液の静脈内投与時に報告された注入部位の局所反応[2.5.5.4.1 項]を除き、それまでにポサコナゾール投与で確認されていた安全性プロファイルと同様であった。また、いずれの試験でも、治験薬投与65日後の生存率及び治験薬投与期間における侵襲性真菌症の発症率が、ポサコナゾールの経口懸濁液投与時に観察されたものと同程度であった[2.5.4.3 項] [2.7.3.3.2.2.2 項]。

これらのエビデンスから、P05615試験及びP05520試験で検討した用法・用量（1回300 mgを初日に1日2回、2日目以降は1日1回投与）の投与により、良好な有効性が示されると考えられた。また、P05615試験及びP05520試験の結果を加えても、安全性の観点から曝露量の上限に関する明確な根拠は示されなかった。

1.8.3.2.3　日本人深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（P101試験）の検討用量の設定

投与経路が異なる以外、負荷用量及び維持用量を含め、同一の用法・用量を投与したポサコナゾールの錠剤及び静注液の海外後期第Ⅰ相／Ⅲ相試験（P05615試験、P05520試験）では、有効性の目標曝露量の条件（被験者の90%以上で定常状態における C_{avg} が500 ng/mL 以上に到達していること）を満足することが示され、ポサコナゾール経口懸濁液投与時と同様の有効性も認められた。また、確認された曝露量の範囲ではポサコナゾールの安全性及び忍容性が良好であり、また、ポサコナゾール錠剤及び静注液投与後の健康被験者におけるポサコナゾールの薬物動態は、日本人（P067試験）と非日本人（P05637試験、P06356試験）で類似していることが確認された[2.7.2.1.4.2.3 項]。これらの事実に基づき、日本人深在性真菌症患者を対象としたP101試験でも、錠剤及び静注液の検討用法・用量としてポサコナゾール1回300 mgを初日は1日2回、2日目以降は1日1回の投与を選択することとした。また、ポサコナゾール静注液にはSBECDが添加されていることから、重度の腎機能障害患者（CCr <30 mL/min）及び透析患者は試験の対象患者から除外し、中等度の腎

機能障害患者（CCr 30～50 mL/min）では、血清クレアチニンを注意深く観察し、上昇が見られた場合は経口剤への切替えを検討することとした[2.7.6.3.5 項]。

1.8.3.2.4　　本邦での臨床推奨用法・用量

1.8.3.2.4.1　　真菌症の治療

薬物動態の観点から

P101試験でポサコナゾールの錠剤又は静注液の300 mg用量を日本人治療患者に投与したところ、ポサコナゾールの曝露量（C_{avg}）は有効性の目標曝露量の条件を達成していることが確認され、母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションでは、被験者の99%以上で定常状態の C_{avg} が500 ng/mL 以上となることが示された [2.7.2.1.4.3 項]。

安全性の観点から

治験薬の投与期間（投与開始1ヵ月間）をそろえて評価したポサコナゾール投与例の安全性プロファイルの比較結果からは、国内治療試験（P101試験）、海外治療試験（P00041試験／P01893試験）及び海外予防投与試験［P01899試験／C/I98-316試験／P05615試験（300 mg コホート）、P05520試験（300 mg コホート）］における有害事象、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象の発現割合に大きな差はなく、副作用及び投与中止に至った副作用の全般的な発現割合が国内治療試験で高かったものの、認められた副作用はほとんどが軽度又は中等度であり、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった[2.5.5.6.5 項] [2.5.5.7 項] [2.7.4.4.3.3 項]。

また、国内外の試験で認められた主要な有害事象（QT 延長、低カリウム血症、高血圧、食欲減退、発熱、肝機能異常、ALT 増加、AST 増加、悪心、下痢、嘔吐、発疹及び浮動性めまい）とポサコナゾールの曝露量（C_{avg}）との関係について、P101試験で認められたポサコナゾールの曝露量との関連性を検討したところ、主要な有害事象及び副作用の発現並びに各有害事象発現患者での投与中止に関して、概して曝露量との関連性は認められなかった[2.7.2.1.4.3.2 項]。

なお、ポサコナゾール経口及び静脈内投与時の母集団薬物動態モデル及びシミュレーションの結果から、主に低体重と高年齢がポサコナゾールの高曝露量につながり、バイオアベイラビリティに関する病態の効果も曝露量を増加させる内因性要因の一つであることが示されていることから、低体重（45 kg 未満）及び高齢者（65歳以上）の被験者の安全性プロファイルについて、国内外の患者対象試験からのデータをもとに確認したが、P101試験の安全性評価では、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用並びに投与中止に至った副作用の発現割合は、低体重高齢者（45 kg 未満・65歳以上の被験者；6例）とそれ以外の集団（45 kg 以上・65歳未満の被験者、45 kg 以上・65歳以上の被験者）で類似していた。投与中止に至った有害事象の割合は、低体重高齢者（45 kg 未満・65歳以上）がその他の集団より高かったものの、高頻度に認められた特定の事象はなく、また、敗血症の1例を除き、いずれも投与中止により回復した非重篤な有害事象であった[2.5.5.9 項]。患者対象の海外試験では、低体重高齢者（45 kg 未満・65歳以上）でのポサコナゾールの投与例は、予防投与試験（P01899試験）と治療試験（P00041試験）の各1例のみであり、いず

れの症例でも重篤な有害事象を含むいくつかの有害事象が報告されているものの、軽度の強心剤濃度増加以外は、治験薬との因果関係はなしと判定された[2.5.5.9 項]。評価例数が限られていることから解釈には注意が必要であるが、国内外の体重45 kg 未満65歳以上の低体重高齢者の安全性プロファイルに、特定の傾向は認められていない。

以上のように、P101試験に参加した日本人の真菌症治療患者では低体重高齢者が多く含まれ、また、非日本人患者と同程度かより高い C_{avg} が認められたが、日本人の真菌症治療患者への300 mg 用量の錠剤又は静注液の投与におけるポサコナゾールの忍容性は良好で、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

安全性の観点から（静注液の使用）

ポサコナゾール静注液を用いた臨床試験（P05520試験、P101試験）では、ポサコナゾール静注液を中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注した際の忍容性は良好であったが、第 I 相試験において末梢静脈カテーテルからポサコナゾール静注液を約90分間かけて単回点滴静注した際には注入部位反応が許容できない割合で発現し（P04985試験）、注入時間を30分間に短縮して単回投与した際には、注入部位反応及び血栓性静脈炎は発現しなかったか（P067試験）、発現した場合でも発現割合は低下し、投与を中止することなく回復したことが確認されている（P06356試験パート1、P07783試験パート1）。しかし、注入時間を30分に短縮しても、同一の末梢静脈ラインから繰り返して投与した際には血栓性静脈炎が許容できない割合で認められた（P06356試験パート2）[2.5.5.4.1 項] [2.7.4.2.2.6.13 項]。このため、ポサコナゾール静注液は、中心静脈カテーテル又は末梢挿入中心静脈カテーテルを含む中心静脈ラインから、約90分間かけて緩徐に点滴静注すること。

有効性の観点から

ムーコル症に対するポサコナゾールによる治療効果は、国内第Ⅲ相試験（P101試験）でポサコナゾールの錠剤及び／又は静注液の300 mg 用量を投与した3例中3例で総合効果が有効と判定されており、海外治療試験で認められたムーコル症に対するポサコナゾールによる治療効果が日本人患者でも確認された[2.5.4.4.2 項]。輸入真菌症であるコクシジオイデス症は海外分離株の感受性データしかないが、フサリウム症、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌のポサコナゾールに対する感受性に国内外で差が認められないだけでなく[1.8.2.2.1 項] [2.7.3.3.2.1.1 項]、発現頻度が低いこれらの真菌症に関して海外有効性データを使用する際の条件[1.8.2.2 項]をいずれも満たしており[2.7.3.3.2.1 項]、非日本人の真菌症患者で認められポサコナゾールの治療効果と同様の効果が日本人の真菌症患者でも認められると考えられた。

まとめ

以上のように、日本人の真菌症治療患者への錠剤又は静注液の300 mg 用量の投与において、1) P101試験ではポサコナゾールの曝露量を増加させる内因性要因である低体重かつ高年齢の被験者が多く含まれたが、ポサコナゾールの忍容性は良好で、日本人特有の安全性上の懸念は認められ

なかったこと、2）日本人ムーコル症患者3例中3例で示されたポサコナゾールの良好な治療効果、並びにポサコナゾールの感受性が国内外で差が認められず、ポサコナゾールの曝露量（C_{avg}）は有効性の目標曝露量の条件（被験者の90%以上で定常状態における C_{avg} が500 ng/mL 以上）を達成することが確認されたことから、本邦でのフサリウム症、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及び菌腫の治療では、ポサコナゾールの錠剤又は静注液として1回300 mg を初日に1日2回、2日目以降は1日1回投与することが推奨される。

1.8.3.2.4.2　　深在性真菌症の予防

日本人予防患者へのポサコナゾールの投与経験はないが、日本人の HSCT 患者及び血液疾患を持つ好中球減少症患者などのハイリスク患者の年齢・体重の疫学情報に基づくシミュレーションの結果から、想定される日本人予防患者にポサコナゾールを300 mg の用量で投与した際、C_{avg} の分布は、非日本人予防患者と類似することが示された[2.7.2.1.4.3 項]。このため、日本人予防患者にポサコナゾール錠剤及び静注液を300 mg の用量で投与した際、大多数（98%以上）の患者で定常状態での C_{avg} が有効性の目標曝露量である500 ng/mL 以上となると予測され、非日本人のハイリスク患者で検証された深在性真菌症の予防効果[1.8.2.2.2 項]が同様に発揮され、また、安全性の観点からも、臨床的に許容可能な安全性プロファイルを示すと考えられる。

以上の点から、本邦での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では、ポサコナゾールの錠剤又は静注液として1回300 mg を初日に1日2回、2日目以降は1日1回投与することが推奨される。

1.8.3.3　　用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

用法及び用量に関連する注意（案）		設定根拠
〈効能共通〉		
7.1	<錠剤> 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。	<錠剤> 患者の状態に応じて注射剤から錠剤への切替え（患者の状態が改善して経口投与が可能になった場合、外来治療に移行する場合など）、あるいは、錠剤から注射剤への切替え（血液悪性腫瘍に対する化学療法や造血幹細胞移植後の移植片対宿主病により消化器症状が生じて経口投与が困難となった場合など）が必要になることがある。以下の点から、医師の判断で本薬錠剤と静注液の切替えは可能と考えられるため、注意事項として設定した。本薬錠剤の予防投与試験（P05615試験）及び本薬静注液の 予防投与試験（P05520試験）での安全性プロファイルは、注射剤特有の有害事象（注入部位反応）を除き、本薬経口懸濁液を投与した予防投与併合集団（C/I98-316 及び P01899試験）の安全性プロ ファイルと概して類似していた[2.5.5.2.2 項] [2.5.5.2.3項] [2.5.5.4 項]。日本人を対象に本薬錠剤及び静注液を投与した治療試験（P101試験）では、日本人特有の安全性の懸念はなく[2.5.5.2.5 項]、投与経路別の安全性に大きな違いは認めなかった。さらに、日本人及び非日本人集団から得られた薬物動態データより、本薬錠剤及び静注液は、臨床試験で真菌症の予防効果及び治療効果を示した経口懸濁液と同程度以上の曝露を示すと考えられた。
	<静注液> 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。ただし、臨床試験におい	<静注液> 患者の状態に応じて注射剤から錠剤への切替え（患者の状態が改善して経口投与が可能になった場合、外来治療に移行する場合など）、あるいは、錠剤から注射剤への切替え（血液悪性腫瘍に対する化学療法や造血幹細胞移

	て静注液の長期投与の経験は限られており、静注液の添加剤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は腎機能障害のある患者で蓄積し、腎機能の悪化等を引き起こすおそれがあることから、静注液の投与は最小限の期間とし、経口投与可能な患者には、錠剤を選択すること。［9.2.1参照］	植後の移植片対宿主病により消化器症状が生じて経口投与が困難となった場合など）が必要になることがある。以下の点から、医師の判断で本薬錠剤と静注液の切替えは可能と考えられるため、注意事項として設定した。ただし、臨床試験において静注液の長期投与の経験は限られており[2.7.4.1.2 項]、静注液の添加剤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は腎機能障害のある患者で蓄積し、腎機能の悪化等を引き起こすおそれがあることから、静注液の投与は最小限の期間とし、経口投与可能な患者には、錠剤を選択することとした。 本薬錠剤の予防投与試験（P05615試験）及び本薬静注液の 予防投与試験（P05520試験）での安全性プロファイルは、注射剤特有の有害事象（注入部位反応）を除き、本薬経口懸濁液を投与した予防投与併合集団（C/I98-316及び P01899試験）の安全性プロ ファイルと概して類似していた[2.5.5.2.2 項] [2.5.5.2.3項] [2.5.5.4 項]。日本人を対象に本薬錠剤及び静注液を投与した治療試験（P101試験）では、日本人特有の安全性の懸念はなく[2.5.5.2.5 項]、投与経路別の安全性に大きな違いは認めなかった。さらに、日本人及び非日本人集団から得られた薬物動態データより、本薬錠剤及び静注液は、臨床試験で真菌症の予防効果及び治療効果を示した経口懸濁液と同程度以上の曝露を示すと考えられた。
〈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	<錠剤> <静注液> 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500 cells/mm^{3}以上に増加後、7日間程度投与を継続すること。	予防目的での至適投与期間は患者の状態に応じて異なる。投与期間を決定するための一般的な注意事項として設定した。また、急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の患者での投与期間については、ポサコナゾール経口懸濁液の予防投与試験（P01899試験）において、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500 cells/mm^{3}以上に増加後、最長7日間投与を継続した際の有効性及び安全性が示されたことから設定した。
〈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〉		
7.3	<錠剤> <静注液> 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。	治療目的での至適投与期間は患者の状態に応じて異なる。投与期間を決定するための一般的な注意事項として設定した。

1.8.4　　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を[表 1.8-6] に示す。なお、錠剤及び静注液には共通部分が多いため、まとめて記載した。

表 1.8-6　使用上の注意（案）及びその設定根拠

	使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告	設定なし	
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	<錠剤> <静注液> 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	<錠剤> <静注液> 2.1 臨床薬物相互作用試験（P04490試験及び P05359試験）の結果に基づき、これらの薬剤とポサコナゾールとの併用により併用薬の血漿中濃度が上昇し、併用薬による深刻な安全性への懸念が考えられるため設定した（［10.1 併用禁忌］の設定根拠 参照）。 2.2 過敏症を起こすおそれがあるため設定した。
8. 重要な基本的注意	<錠剤> <静注液> 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（Torsades 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。	<錠剤> <静注液> 8.1 本剤の投与により、肝機能異常、肝毒性、肝不全、肝炎等の肝機能障害があらわれることがある。重篤な肝機能障害への進展を未然に防ぐために必要な注意事項として設定した。 8.2 本剤の投与により、QT 延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）があらわれることがある。本事象の発現リスクを低減させる、又は致死的な転帰を未然に防ぐために必要な注意事項として設定した。 8.3 平成28年10月18日付薬生安発1018第3号に基づき、アゾール系抗真菌剤（経口剤・注射剤）に共通の注意事項として設定した。 8.4 過敏症を起こすおそれがあるため、一般的な注意事項として設定した。
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	<錠剤> <静注液> 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120 kg 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］	<錠剤> <静注液> 9.1.1 アゾール系抗真菌剤として類似の化学構造を有しており、交差過敏反応を起すおそれがあるため設定した。 9.1.2 海外臨床試験において、重篤な基礎疾患（血液悪性腫瘍等）のある患者では、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ことから、治療選択に関する重要な情報として設定した。 9.1.3 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

		なるおそれがあることから、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が重要であるため設定した。
9.2 腎機能障害患者	<錠剤> 9.2.1 重度（eGFR<20 mL/min/1.73 m^2）の腎機能障害のある患者 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。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］ <静注液> 9.2.1 中等度以上（eGFR<50 mL/min/1.73 m^2）の腎機能障害のある患者 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。投与する場合には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への切り替えを考慮すること。添加剤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が蓄積し、腎機能障害を悪化させるおそれがある。［7.1参照］ 9.2.2 重度（eGFR<20 mL/min/1.73 m^2）の腎機能障害のある患者 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。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］	<錠剤> 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者ではポサコナゾールの曝露量がばらつくおそれがあることから、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が重要であるため設定した。 <静注液> 9.2.1 中等度以上の腎機能障害のある患者では、本剤の添加剤であ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が蓄積し、腎機能障害を悪化させるおそれがあることから、治療選択に関する重要な注意事項として設定した。 9.2.2 重度の腎機能障害のある患者ではポサコナゾールの曝露量がばらつくおそれがあることから、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が重要であるため設定した。
9.3 肝機能障害患者	設定なし	
9.4 生殖能を有する者	<錠剤> <静注液> 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］	<錠剤> <静注液> ポサコナゾールの動物実験（SN[redacted]071、SN[redacted]072及びSN[redacted]266）において、臨床曝露量（AUC）と同程度又は上回る曝露量で分娩又は出生児に関する異常所見を認めたことから設定した。
9.5 妊婦	<錠剤> <静注液> 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］	<錠剤> <静注液> 妊娠中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦での安全性は確立していないため設定した。一方で、ポサコナゾールの動物実験（SN[redacted]071、SN[redacted]072及びSN[redacted]266）において、臨床曝露量（AUC）と同程度又は上回る曝露量で分娩又は出生児に関する異常所見を認めたことから、本項に記載して注意喚起することとした。
9.6 授乳婦	<錠剤> <静注液> 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。	<錠剤> <静注液> 授乳婦への本剤の投与経験はなく、授乳婦及び哺乳中の児への影響は不明であることから設定した。一方で、ラットで乳汁中への移行が報告されていることから、本項に記載して注意喚起することとした。
9.7 小児等	<錠剤> <静注液>	<錠剤> <静注液>

<table>
<tr><td></td><td>小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。</td><td>小児等を対象とした国内臨床試験は実施していないため設定した。</td></tr>
<tr><td>9.8 高齢者</td><td>設定なし</td><td></td></tr>
<tr><td>10. 相互作用</td><td><錠剤> <静注液>
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］</td><td><錠剤> <静注液>
ポサコナゾールの薬物動態学的な相互作用の機序となる薬物代謝酵素及びトランスポーターに関する情報を、基質認識性と酵素阻害能の両面から要約した。</td></tr>
<tr><td>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</td><td><錠剤> <静注液>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>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
メチルエルゴメトリン（パルタン M）
エルゴメトリン
［2.1参照］</td><td>麦角中毒を引き起こすおそれがある。</td><td rowspan="3">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が上昇すると予測される。</td></tr>
<tr><td>シンバスタチン（リポバス）
アトルバスタチン（リピトール）
［2.1、16.7.2参照］</td><td>横紋筋融解症を引き起こすおそれがある。</td></tr>
<tr><td>ピモジド（オーラップ）
キニジン（硫酸キニジン）
［2.1参照］</td><td>QT 延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）等の心血管系の重篤な副作用を引き起こすおそれがある。</td></tr>
</table></td><td><錠剤> <静注液>
臨床薬物相互作用試験（P05359試験）において、ポサコナゾールの併用により CYP3A4の基質であるシンバスタチンの血漿中濃度の上昇が認められた。また、CYP3A4のプローブ基質であるミダゾラムを用いた臨床薬物相互作用試験（P04490試験）により、ポサコナゾールは CYP3A4に対し強い阻害作用を有していることを確認した。したがって、併用禁忌にリストした CYP3A4に対し高感度な基質［麦角アルカロイド（エルゴタミン含有製剤、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン及びエルゴメトリン）、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（シンバスタチン及びアトルバスタチン）、ピモジド及びキニジン］では、ポサコナゾールを併用した際、併用薬の血漿中濃度が上昇し、併用薬による深刻な安全性への懸念が考えられるため設定した。</td></tr>
<tr><td>10.2 併用注意（併用に注意すること）</td><td><錠剤> <静注液>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>リファブチン
［16.7.2参照］</td><td>治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、リファブチ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濃度上昇に伴う副作用（ぶどう膜炎等）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。</td><td>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。
ポサコナゾールが基質となる UGT1A4及び／又は P-gp に対するリファブチンの誘導作用が関与している可能性がある。
ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、リファブチンの血漿中濃度が</td></tr>
</table></td><td><錠剤> <静注液>
臨床薬物相互作用試験（[redacted]-207試験、C[redacted]-201試験及び P04490試験）の結果、薬物代謝酵素（UGT を含む）及びトランスポーター（P-gp を含む）の誘導剤として知られるリファブチン、フェニトイン及びエファビレンツとポサコナゾールを併用した際、ポサコナゾールの血漿中濃度の低下が認められた。また、ホスアンプレナビルとポサコナゾールを併用した際、ポサコナゾールの血漿中濃度が低下することが報告されている[2.7.2.3.4.1.1 項]。よって、これら薬剤とポサコナゾールを併用する際は、ポサコナゾールの血漿中濃度の低下に伴う真菌症の発症の危険性を考慮する必要があると考え、設定した。
また、臨床薬物相互作用試験（[redacted]-207試験、C[redacted]-247試験、P02862試験、P04490試験及び P05359試験）において、ポサコナゾールの併用により、CYP3A4の基質であるリファブチン、シクロスポリン、タクロリムス、シロ</td></tr>
</table>

			上昇する。	リムス、ミダゾラム及びアタザナビルの血中濃度の上昇が認められた。ポサコナゾールはCYP3A4に対し強い阻害作用を有しており、これらの薬剤を含め、併用注意にリストしたCYP3A4の基質となるビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、抗HIV剤及びカルシウム拮抗剤等の薬剤では、ポサコナゾールを併用した際、併用薬の血中濃度が上昇し、併用薬による安全性への懸念が考えられるため設定した。 他のアゾール系の薬剤とジゴキシンの併用によりジゴキシンの血漿中濃度が上昇したことが報告されている[2.7.2.3.4.2.2項]。機序は不明であるが、ポサコナゾールとの併用でも、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させるおそれがあると考えられ、ジゴキシンの作用の増強による安全性への懸念を考慮して設定した。 平成28年10月18日付薬生安発 1018第3号「「使用上の注意」の改訂について」に基づき、アゾール系抗真菌剤（経口剤・注射剤）に共通の注意事項としてワルファリンを設定した。
	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除き、フェニトイ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。	フェニトインの併用により、ポサコナゾ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。ポサコナゾールが基質となるUGT1A4及び／又はP-gpに対する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	神経毒性、痙攣発作、末梢性ニューロパチー、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、麻痺性イレウス等の重篤な副作用を引き起こすおそれがある。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。	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が上昇すると予測される。	
	免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス シロリムス ［16.7.2参照］	併用する場合は、これらの薬剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副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。	ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。	
	CYP3A4によって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム トリアゾラム アルプラゾラム等 ［16.7.2参照］	鎮静の延長や呼吸抑制のおそれがあるため、CYP3A4によって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤（ミダゾラム、トリアゾラム、アルプラゾラム等）とポサ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を除き避けること。併用する場合には、これら	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が上昇すると予測される。	

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>の薬剤の用量を調節すること。</td><td></td></tr>
<tr><td>CYP3A4によって代謝されるカルシウム拮抗剤
ベラパミル
ジルチアゼム
ニフェジピン
等</td><td>併用する場合は、これらの薬剤に関連した副作用発現に十分に注意すること。また、必要に応じてこれらの薬剤の用量を調節すること。</td><td></td></tr>
<tr><td>CYP3A4によって代謝される抗HIV剤
アタザナビル
等
［16.7.2参照］</td><td>併用する場合は、これらの薬剤に関連した副作用発現に十分に注意すること。</td><td></td></tr>
<tr><td>抗HIV剤
エファビレンツ
ホスアンプレナビル
［16.7.2参照］</td><td>治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、これらの薬剤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。</td><td>これらの薬剤の併用により、ポサコナゾ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。ポサコナゾールが基質となるUGT1A4及び／又はP-gpに対するこれらの薬剤の誘導作用が関与している可能性がある。</td></tr>
<tr><td>ジゴキシン</td><td>併用する場合は、併用開始時及び中止時にジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングすること。</td><td>ポサコナゾールの併用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。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。</td></tr>
<tr><td>ワルファリン
［8.3参照］</td><td>ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある。</td><td>アゾール系抗真菌剤でINR上昇が報告されている。</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>11. 副作用</td><td colspan="2"><錠剤> <静注液>
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。</td><td><錠剤> <静注液>
本剤の副作用に共通する注意事項として設定した。</td></tr>
<tr><td>11.1 重大な副作用</td><td colspan="2"><錠剤> <静注液>
11.1.1肝機能障害
重度の肝機能異常（0.6%）、肝毒性（0.4%）、胆汁うっ滞（0.6%）、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸（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）</td><td><錠剤> <静注液>
国内外臨床試験において認められ、特に注意が必要な副作用を設定した。発現割合は、主要な臨床試験のうち、承認予定の用法・用量で実施された海外臨床試験（P05615試験及びP05520試験）及び国内臨床試験（P101試験）の併合データに基づき記載した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>11.1.3QT 延長（1.9%）、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）（頻度不明）
［8.2参照］
11.1.4副腎機能不全（頻度不明）
11.1.5低カリウム血症（5.2%）
11.1.6皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）
11.1.7脳血管発作（頻度不明）
11.1.8急性腎障害（0.4%）、腎不全（頻度不明）
11.1.9白血球減少症、汎血球減少症（頻度不明）</td><td></td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用</td><td><錠剤>
<table>
<tr><th></th><th>5%
以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td>貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、脾臓梗塞、血小板減少症</td><td>好酸球増加症、リンパ節症、凝血異常、出血</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>心房粗動、徐脈、洞性徐脈、上室性期外収縮、頻脈</td><td>心電図異常、動悸</td></tr>
<tr><td>耳及び迷路障害</td><td></td><td></td><td>聴力障害</td></tr>
<tr><td>内分泌障害</td><td></td><td></td><td>血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン減少、偽アルドステロン症</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td>複視、羞明、霧視、視力低下</td><td>暗点</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、下痢</td><td>腹部不快感、腹部膨満、腹痛、肛門直腸不快感、便秘、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</td><td>膵炎、口腔浮腫、胃腸出血、イレウス</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td></td><td>無力症、胸部不快感、胸痛、悪寒、疲労、びくびく感、倦怠感、粘膜の炎症、浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、発熱、口渇</td><td>疼痛、舌浮腫、顔面浮腫</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td>肝機能異常、高ビリルビン血症、黄疸眼</td><td>肝圧痛、固定姿勢保持困難</td></tr>
<tr><td>免疫系障</td><td></td><td>移植片対宿主病</td><td>過敏症</td></tr>
</table></td><td><錠剤> <静注液>
主要な臨床試験のうち、承認予定の用法・用量で実施された海外臨床試験（P05615試験及び P05520試験）及び国内臨床試験（P101試験）の併合データに基づき0%超の副作用を記載した。
また、他の海外臨床試験及び海外市販後において報告された副作用を「頻度不明」として設定した。</td></tr>
</table>

害			
感染症及び寄生虫症		アスペルギルス感染、細菌感染、蜂巣炎、毛包炎、歯肉膿瘍、喉頭炎、咽頭炎、肺炎、肺真菌症	
傷害、中毒及び処置合併症		擦過傷	
臨床検査		ALT 増加、AST 増加、血中 Al-P 増加、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 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 増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇、血小板数減少、QRS 軸異常、トランスアミナーゼ上昇、体重減少、白血球数減少	
代謝及び栄養障害		食欲減退、水分過負荷、低カルシウム血症、低血糖、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	電解質失調、食欲不振、高血糖
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、関節炎、四肢腫瘤、筋骨格痛、頚部痛、四肢痛	背部痛
神経系障害		失語症、浮動性めまい、味覚異常、頭痛	錯感覚、傾眠、痙攣、ニューロパチー、感覚鈍麻、振戦、脳症、末梢性ニューロパチー、失神
精神障害		異常な夢、錯乱状態、不眠症、睡眠障害	精神病性障害、うつ病
腎及び尿		慢性腎臓病、緊	腎尿細管性ア

路障害		張性膀胱	シドーシス、間質性腎炎
生殖系及び乳房障害			月経障害、乳房痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、鼻出血、しゃっくり、鼻閉、口腔咽頭痛、胸水、胸膜痛、湿性咳嗽、呼吸不全、頻呼吸	肺高血圧症
皮膚及び皮下組織障害		皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、点状出血、そう痒症、発疹、全身性皮疹、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	口腔内潰瘍形成、脱毛症、小水疱性皮疹
血管障害		高血圧、低血圧、起立性低血圧、血管炎	

<静注液>

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、脾臓梗塞、血小板減少症	好酸球増加症、リンパ節症、凝血異常、出血
心臓障害		心房粗動、徐脈、洞性徐脈、上室性期外収縮、頻脈	心電図異常、動悸
耳及び迷路障害			聴力障害
内分泌障害			血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン減少、偽アルドステロン症
眼障害		複視、羞明、霧視、視力低下	暗点
胃腸障害	悪心、下痢	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、肛門直腸不快感、便秘、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	膵炎、口腔浮腫、胃腸出血、イレウス

			成、口腔障害、口腔知覚不全、レッチング、口内炎、嘔吐	
一般・全身障害及び投与部位の状態			無力症、胸部不快感、胸痛、悪寒、疲労、びくびく感、注入部位疼痛、注入部位静脈炎、注入部位血栓、倦怠感、粘膜の炎症、浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、発熱、口渇	疼痛、舌浮腫、顔面浮腫
肝胆道系障害			肝機能異常、高ビリルビン血症、黄疸眼	肝圧痛、固定姿勢保持困難
免疫系障害			移植片対宿主病	過敏症
感染症及び寄生虫症			アスペルギルス感染、細菌感染、蜂巣炎、毛包炎、歯肉膿瘍、喉頭炎、咽頭炎、肺炎、肺真菌症	
傷害、中毒及び処置合併症			擦過傷	
臨床検査			ALT 増加、AST 増加、血中 Al-P 増加、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 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 増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇、血小板数減少、QRS 軸異常、トランスアミナーゼ上昇、体重減少、白血球数減少	
代謝及び栄養障害			食欲減退、水分過負荷、低カルシウム血症、低血糖、低マグネ	電解質失調、食欲不振、高血糖

			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		
	筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、関節炎、四肢腫瘤、筋骨格痛、頚部痛、四肢痛	背部痛	
	神経系障害		失語症、浮動性めまい、味覚異常、頭痛	錯感覚、傾眠、痙攣、ニューロパチー、感覚鈍麻、振戦、脳症、末梢性ニューロパチー、失神	
	精神障害		異常な夢、錯乱状態、不眠症、睡眠障害	精神病性障害、うつ病	
	腎及び尿路障害		慢性腎臓病、緊張性膀胱	腎尿細管性アシドーシス、間質性腎炎	
	生殖系及び乳房障害			月経障害、乳房痛	
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、鼻出血、しゃっくり、鼻閉、口腔咽頭痛、胸水、胸膜痛、湿性咳嗽、呼吸不全、頻呼吸	肺高血圧症	
	皮膚及び皮下組織障害		皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、点状出血、そう痒症、発疹、全身性皮疹、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	口腔内潰瘍形成、脱毛症、小水疱性皮疹	
	血管障害		高血圧、低血圧、起立性低血圧、血栓性静脈炎、血管炎		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	設定なし				
13. 過量投与	<錠剤><静注液> ポサコナゾールは血液透析で除去されない。［16.6.2参照］				<錠剤> <静注液> ポサコナゾールは血液透析で除去されないため、本項に記載して注意喚起することとした。

14. 適用上の注意	<錠剤> 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。 14.1.2PTP 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。 <静注液> 14.1　薬剤調製時の注意 14.1.1本剤は静脈内投与の前に希釈すること。 14.1.2バイアルを室温に戻した後、バイアルから16.7 mL 抜き取り、150～283 mL の生理食塩液又は5 %ブドウ糖注射液が入った点滴バッグ又はボトルに添加し、最終濃度を1～2 mg/mL とする。 14.1.3以下の希釈液とは配合変化を起こすので使用しないこと。 乳酸リンゲル液、5 %ブドウ糖加乳酸リンゲル液、4.2 %炭酸水素ナトリウム注射液 14.1.4本剤は保存剤を含まないため、希釈後は速やかに使用すること。速やかに使用しない場合は、冷蔵保存（2～8℃）し、24時間以内に使用すること。1回使い切りであり、残液は廃棄すること。 14.1.5本剤を希釈後、投与する前に目視で異物がないか確認すること。希釈後の溶液は無色～微黄色である。溶液に異物や変色があった場合は使用しないこと。 14.2　薬剤投与時の注意 14.2.1本剤の急速静注は行わないこと。 14.2.2治療上やむを得ないと判断される場合を除き、他の薬剤を同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。やむを得ず他の薬剤を同一の輸液ラインから同時注入する場合には、配合変化を起こさない薬剤を用いること。	<錠剤> 14.1.1本剤の製剤特性を考慮して、一般的な注意事項として設定した。 14.1.2PTP 包装の一般的な注意事項として、平成8年3月27日付日薬連発第240号「PTP の誤飲対策について」及び平成8年4月18日付日薬連発第304号「PTP の誤飲対策について（改訂）」に基づき、安全性を考慮し、設定した。 <静注液> 14.1.1、14.1.2 臨床試験実施時の手順に基づき設定した。 14.1.3、14.1.4 本剤の希釈後の安定性試験の結果に基づき設定した。 14.1.5本剤希釈液の外観に明らかな変化が認められる場合は品質が変化している可能性が考えられ、不溶性異物がある場合には使用すべきでないことから設定した。 14.2.1健康被験者を対象とした臨床試験（P04985試験、P06356試験、P07783試験及び P067試験）及び患者を対象とした臨床試験（P05520試験及び P101試験）での中心静脈内投与時と末梢静脈内投与時の安全性評価に基づき設定した。 14.2.2本剤と他の薬剤との配合変化試験の結果（外観、不溶性異物、濁度）に基づき設定した。
15. その他の注意		
15.1 臨床使用に基づく情報	<錠剤> 設定なし <静注液> ポサコナゾールを末梢静脈内に単回又は反復投与したときの安全性について、以下の臨床試験成績が報告されている。 ・ 外国人健康成人9例にポサコナゾール静注液 200 mg を90分間かけて単回末梢静脈内投与したとき、注入部位反応が 67%（6／9例）で認められた（P04985試験）。 ・ 外国人健康成人にポサコナゾール静注液（50、100、200、250及び300 mg 用量：各9例）を30分間かけて単回末梢静脈内投与したとき、血栓性静脈炎が4%（2／45例）、注入部位反応が16%（7／45例）で認められた（P06356試験パート1）。 ・ 外国人健康成人13例にポサコナゾール静注	<静注液> 健康被験者を対象とした臨床試験（P04985試験、P06356試験及び P07783試験）での末梢静脈内投与時の安全性評価に基づき設定した。

	液300 mg を30分間かけて単回末梢静脈内投与したとき、血栓性静脈炎が7%（1／13例）で認められた（P07783試験パート1）。 ・ 外国人健康成人5例にポサコナゾール静注液100 mg を30分間かけて1日1回（初日のみ1日2回）、10日間反復末梢静脈内投与したとき、血栓性静脈炎が60%（3／5例）、注入部位反応が80%（4／5例）で認められた（P06356試験パート2）。	
15.2 非臨床試験に基づく情報	<錠剤> <静注液> 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。	<錠剤> <静注液> 15.2.1ポサコナゾールの動物実験（tt[redacted]9018及びSN[redacted]194）において、幼若イヌで認められた異常所見に基づき設定した。 15.2.2ポサコナゾールの動物実験（SN[redacted]088）において、ラットで認められた副腎皮質･髄質腫瘍に基づき設定した。

CTD 第 1 部
1.9 一般的名称に係る文書

MSD 株式会社

目次

頁
1.9　一般的名称に係る文書 2
1.9.1　一般的名称（JAN） 2
1.9.2　国際一般名（INN） 3

Confidential

1.9　一般的名称に係る文書

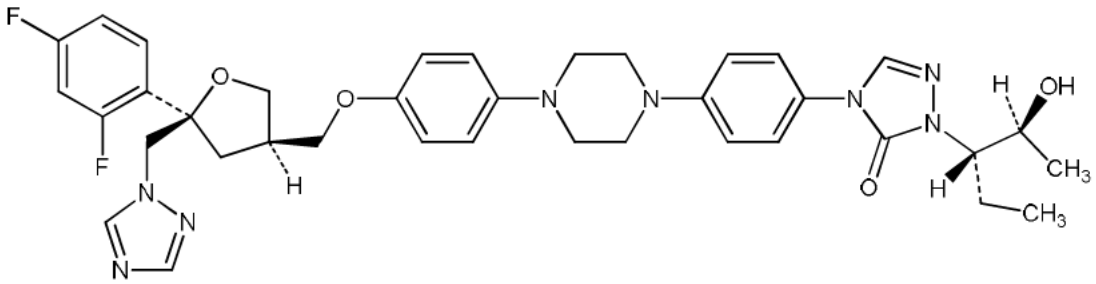
1.9.1　一般的名称（JAN）

日本における医薬品一般的名称（JAN）及び化学構造式は、平成28年9月30日薬生薬審発0930第13号により通知された（登録番号27-4-B13）。

【JAN（日本名）】ポサコナゾール
【JAN（英　名）】Posaconazole

【化学名】
（日本名）
4-(4-{4-[4-({(3*R*,5*R*)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-[(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]テトラヒドロフラン-3-イル}メトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-2-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシペンタン-3-イル]-2,4-ジヒドロ-3*H*-1,2,4-トリアゾール-3-オン
（英名）
4-(4-{4-[4-({(3*R*,5*R*)-5-(2,4-Difluorophenyl)-5-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]tetrahydrofuran-3-yl}methoxy)phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxypentan-3-yl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

【構造式】



Confidential

1.9.2　　国際一般名（INN）

r-INN は、posaconazole として List 44（WHO Drug Information, 2000, Vol. 14, No. 3, p201）に収載され、その後訂正版が List45（WHO Drug Information, 2001, Vol. 15, No.1, p. 55） に収載された。

C Confidential

CTD 第 1 部
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

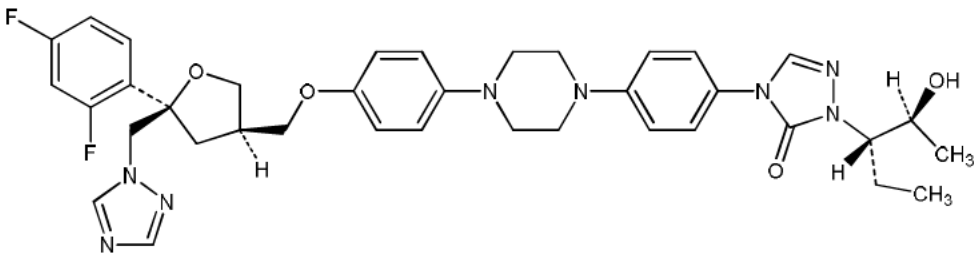
表一覧

頁

表 1.10-1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....3

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>4-(4-{4-[4-({(3R,5R)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]テトラヒドロフラン-3-イル}メトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-2-[(2S,3S)-2-ヒドロキシペンタン-3-イル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>○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
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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>ノクサフィル錠100 mg：
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300 mg を1日2回、2日目以降は300 mg を1日1回経口投与する。
ノクサフィル点滴静注300 mg：
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300 mg を1日2回、2日目以降は300 mg を1日1回、中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：
ポサコナゾール
製剤：
ノクサフィル錠100 mg（1錠中にポサコナゾールを100 mg 含有）
ノクサフィル点滴静注300 mg（1バイアル中にポサコナゾールを300 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table>
<tr><th rowspan="2" colspan="2">動物種</th><th colspan="3">概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><th>経口投与
（原薬）</th><th>静脈内投与
（原薬）</th><th>静脈内投与
（懸濁液 a）</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>雄</td><td>2500</td><td>25</td><td>>90</td></tr>
<tr><td></td><td>雌</td><td>2000</td><td>20</td><td>>90</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>雄</td><td>>5000</td><td>25</td><td>>90</td></tr>
<tr><td></td><td>雌</td><td>4000</td><td>25</td><td>>90</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>雌雄</td><td>>2000</td><td>実施せず</td><td>実施せず</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>雌雄</td><td>実施せず</td><td>実施せず</td><td>>100</td></tr>
</table>
a: 技術的な問題により開発を中止した静注用製剤</td></tr>
</table>

亜急性及び慢性

動物種 被験物質	投与期間 投与経路	投与量 ［無毒性量］ （mg/kg/日）	主な所見
ラット 原薬	1ヵ月間 経口	0, 15, 45, 90, 180 [< 15]	15 mg/kg/日以上：リンパ系器官･肺のリン脂質症、副腎の皮質肥大･細胞質空胞変性･顎下腺の細胞質空胞化･心筋炎･卵巣間質過形成、性周期の延長又は消失 45 mg/kg/日以上：死亡、肝臓のリン脂質症、腎皮質上皮の細胞質空胞化･子宮筋層萎縮
ラット 原薬	6ヵ月間 経口	0, 5, 15, 45 [< 5]	5 mg/kg/日以上：泡沫状肺胞マクロファージ･卵巣間質細胞の肥大･過形成･副腎の細胞質空胞化･好塩基性尿細管 15 mg/kg/日以上：肝臓のクッパー細胞空胞化･尿細管の単細胞壊死、心臓の重量増加 45 mg/kg/日：死亡、リンパ系器官の泡沫状組織球
ラット 懸濁液[a]	3ヵ月間 静脈内	雄: 0, 10, 20, 30 雌: 0, 10, 15, 20 [雄: < 10] [雌: < 10]	10 mg/kg/日以上：副腎･腎臓･脾臓･胸腺･心臓･肝臓･肺及び卵巣の重量増加、子宮の重量減少･副腎のうっ血、副腎皮質の空胞変性･肥大･萎縮、近位尿細管の空胞化・好塩基性尿細管･尿細管拡張、卵巣間質細胞空胞化･黄体過形成･子宮萎縮･膣の粘液分泌、唾液腺の細胞質空胞化･骨髄の細胞過多･心臓の心筋炎･線維化･投与部位の血管周囲炎症･線維化･肺の間質性炎･小腸パイエル板のリンパ濾胞過形成･脾臓のうっ血･髄外造血･各種組織に空胞化マクロファージの集簇 15 mg/kg/日以上：骨の低形成･リンパ節のリンパ濾胞過形成 20 mg/kg/日以上：死亡、骨端異形成･肝臓の門脈周囲細胞肥大 30 mg/kg/日：骨折、腎臓の円柱･腰下リンパ節の化膿性肉芽腫性炎症
イヌ 原薬	1ヵ月間 経口	0, 6, 15, 45, 90 [< 6]	6 mg/kg/日以上：リン脂質症に関連した脾臓･リンパ節･腸管集合リンパ小節の空胞化組織球･泡沫状肺胞マクロファージ 15 mg/kg/日以上：尿量増加･カルシウム排泄増加･尿浸透圧の低下、副腎の重量増加 45 mg/kg/日以上：死亡、血清中カリウム減少による心電図の変化、ALT･AP･AST･乳酸デヒドロゲナーゼ及びトリグリセリドの増加、血清中電解質･アルブミン･総タンパク･コレステロールの減少、フィブリン体分解物の増加･血小板数の減少･播種性血管内凝固、副腎皮質の変化･リンパ系器官の萎縮･腎皮質の好塩基性尿細管･骨髄の顆粒球過形成･心筋炎･精細胞の巨細胞･精細管萎縮･前立腺の低形成／萎縮

	イヌ 原薬	1ヵ月間 経口	0, 0.3, 1, 3, 6 [< 0.3]	0.3 mg/kg/日以上：尿中カルシウム排泄増加 3 mg/kg/日以上：肺胞マクロファージ浸潤、リンパ系器官の空胞化組織球
	イヌ 原薬	6ヵ月間 経口	0, 3, 10, 30 [< 3]	3 mg/kg/日以上：リン脂質症に関連した泡沫状肺胞マクロファージ･リンパ系組織の空胞化組織球 10 mg/kg/日以上：死亡、リン脂質症に関連した空胞化肝クッパー細胞、肺の傷害性痕跡･組織球性肺炎の痕跡 30 mg/kg/日：副腎の重量増加･副腎皮質過形成･線維化血栓、リン脂質症に関連した小腸神経節･脳視床領域の神経細胞空胞化、脳髄質･脊髄の軸索肥大
	イヌ 原薬	12ヵ月間 経口	0, 3, 10, 30 [< 3]	3 mg/kg/日以上：血清 ALT の増加･アルブミン･カルシウムの減少、尿中カルシウム排泄増加、種々の臓器のリン脂質症、副腎網状帯の空胞化･胸骨骨髄細胞過多･精巣の精細管萎縮･精細胞変化･精巣上体管腔内の細胞残屑･胸腺のリンパ組織萎縮 10 mg/kg/日以上：血圧の上昇 30 mg/kg/日：副腎の重量増加･肥大、脾臓のリンパ組織萎縮･腎皮質の好塩基性尿細管、梗塞による大脳軟化症、リン脂質症による脳神経細胞の空胞化
	イヌ 溶液 [b, c]	3ヵ月間 静脈内	0, 9 [9]	9 mg/kg/日：リン脂質症に関連した肺の多発性褪色巣 脳重量･脳の病理組織学的検査･脳室容積に本薬の投与に関連した変化なし
	サル 原薬	1ヵ月間 経口	0, 15, 45, 90, 180 [< 15]	15 mg/kg/日以上：リン脂質症に関連した骨髄マクロファージ空胞化 45 mg/kg/日以上：リン脂質症に関連した脾臓マクロファージ空胞化、肝クッパー細胞の肥大 180 mg/kg/日：再生性貧血、肺胞･腸間膜リンパ節のリン脂質症に関連した空胞化マクロファージ集簇、肝臓･心臓の重量増加、副腎肥大
	サル 溶液 [b]	1ヵ月間 静脈内	0, 4, 8, 12 [4]	4 mg/kg/日以上：リン脂質症に関連した肺胞の空胞化マクロファージ浸潤 8 mg/kg/日以上：リン脂質症に関連した副腎の単細胞壊死･リンパ組織球浸潤･うっ血／出血／浮腫･束状帯の過形成／肥大･大動脈･回腸･脾臓･下顎リンパ節･腸間膜リンパ節･肝臓の空胞化マクロファージの浸潤 12 mg/kg/日：切迫屠殺、副腎の重量増加
	サル 懸濁液 [a]	3ヵ月間 静脈内	0, 8, 15, 30 [< 8]	8 mg/kg/日以上：赤血球系パラメータの変化、ステロイドホルモン合成阻害作用に起因した血清中･尿中アルドステロン･尿中

	<table><tr><td></td><td></td><td></td><td>コルチゾールの減少･血漿中 ACTH の増加、総白血球数の増加、副腎皮質の球状帯･束状帯･網状帯の萎縮･皮質細胞の空胞化･過形成単細胞壊死、副腎･肝臓･脾臓・下垂体の重量増加、精巣の精細管変性･間質細胞の空胞化･投与部位の炎症性変化、リン脂質症に関連した肝臓のクッパー細胞の空胞化･骨髄･肺･種々のリンパ組織の空胞化マクロファージ浸潤 15 mg/kg/日以上 : 副腎皮質の機能不全と関連した死亡、体温低下、心拍数減少、血液生化学的検査項目での変化、D ダイマーの増加、精巣のセルトリ細胞空胞化、リン脂質症に関連した胃腸粘膜の空胞化マクロファージ浸潤 30 mg/kg/日：大腿骨骨髄の細胞希薄化・脂肪漿液性萎縮</td></tr></table> a: 技術的な問題により開発を中止した静注用製剤 b: 市販予定の静注用製剤（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を含む） c: 生死の確認、一般状態、体重、摂餌量、剖検、脳の器官重量、病理組織学的検査及び脳室容積（探索的な MRI 検査）の検討を行った。
副作用	副作用発現割合（含、臨床検査値異常） 国内第Ⅲ相試験（P101試験）[1)]における副作用発現割合[2)]； 56例/77例 ＝73%（臨床検査値異常を含む） 副作用の種類 ／ 発現割合（N=77） 発熱 22% 高血圧 14% 肝機能異常 13% 低カリウム血症 13% 食欲減退 12% ALT 増加 9% AST 増加 9% 心電図 QT 延長 8% 悪心 5% 発疹 5% 1) 深在性真菌症の日本人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した国内第Ⅲ相試験のデータ 2) 初日に1回300 mg を1日2回、2日目以降は300 mg 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
会社	MSD 株式会社　製剤：輸入

CTD 第 1 部
1.12 添付資料一覧

MSD 株式会社

ポサコナゾール　錠剤／注射剤
1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書					
3.2	データ又は報告書					
3.2.S	Drug Substance					
3.2.S.1	General Information					
3.2.S.1.1	Nomenclature					
3.2.S.1.2	Structure					
3.2.S.1.3	General Properties					
3.2.S.2	Manufacture					
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)					
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls					
3.2.S.2.3	Control of Materials					
3.2.S.2.4	Control of Critical Steps and Intermediates					
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation					
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development					
3.2.S.3	Characterization					
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics					
3.2.S.3.2	Impurities					
3.2.S.4	Control of Drug Substance					
3.2.S.4.1	Specifications					
3.2.S.4.2	Analytical Procedures					
3.2.S.4.2.1	Analytical Procedures - Description					
3.2.S.4.2.2	Analytical Procedures - ID Assay and Related Compounds RF					
3.2.S.4.2.3	Analytical Procedures - Determination of Moisture					
3.2.S.4.2.4	Analytical Procedures - Related Compounds by Achiral HPLC					
3.2.S.4.2.5	Analytical Procedures - Determination by GC of Methanol					
3.2.S.4.2.6	Analytical Procedures - Particle Size					
3.2.S.4.2.7	Analytical Procedures - Microbial Quality					
3.2.S.4.2.8	Analytical Procedures - Bacterial Endotoxin					
3.2.S.4.2.9	Analytical Procedures - Identification IR RF					
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures					
3.2.S.4.3.1	Validation of Analytical Procedures - ID by Infrared					
3.2.S.4.3.2	Validation of Analytical Procedures - Chiral HPLC					
3.2.S.4.3.3	Validation of Analytical Procedures - Specific Rotation					
3.2.S.4.3.4	Validation of Analytical Procedures - Moisture					
3.2.S.4.3.5	Validation of Analytical Procedures - Liquid Chromatographic (HPLC)					
3.2.S.4.3.6	Validation of Analytical Procedures - Gas Chromatography					
3.2.S.4.3.7	Validation of Analytical Procedures - Particle Size					
3.2.S.4.4	Batch Analyses					
3.2.S.4.5	Justification of Specifications					
3.2.S.5	Reference Standards or Materials					
3.2.S.6	Container Closure System					
3.2.S.7	Stability					
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions					
3.2.S.7.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitments					
3.2.S.7.3	Stability Data					
3.2.P	Drug Product（ノクサフィル錠100mg、錠剤）					
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product					

ポサコナゾール 錠剤／注射剤
1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P.2	Pharmaceutical Development					
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product					
3.2.P.2.2	Drug Product					
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development					
3.2.P.2.4	Container Closure System					
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes					
3.2.P.2.6	Compatibility					
3.2.P.3	Manufacture					
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)					
3.2.P.3.2	Batch Formula					
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls					
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates					
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation					
3.2.P.4	Control of Excipients					
3.2.P.4.1	Specifications					
3.2.P.4.2	Analytical Procedures					
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures					
3.2.P.4.4	Justification of Specifications					
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin					
3.2.P.4.6	Novel Excipients					
3.2.P.5	Control of Drug Product					
3.2.P.5.1	Specifications					
3.2.P.5.2	Analytical Procedures					
3.2.P.5.2	Analytical Procedures - Assay and Degradation Products					
3.2.P.5.2	Analytical Procedures - Content Uniformity					
3.2.P.5.2	Analytical Procedures - Dissolution					
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures					
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures - Assay and Degradation Products					
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures - Content Uniformity					
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedure - Dissolution					
3.2.P.5.4	Batch Analyses					
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities					
3.2.P.5.6	Justification of Specifications					
3.2.P.6	Reference Standards or Materials					
3.2.P.7	Container Closure System					
3.2.P.8	Stability					
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion					
3.2.P.8.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment					
3.2.P.8.3	Stability Data					
3.2.P	Drug Product（ノクサフィル点滴静注300mg、注射剤）					
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product					
3.2.P.2	Pharmaceutical Development					
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product					
3.2.P.2.2	Drug Product					
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development					
3.2.P.2.4	Container Closure System					
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes					

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P.2.6	Compatibility					
3.2.P.3	Manufacture					
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)					
3.2.P.3.2	Batch Formula					
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls					
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates					
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation					
3.2.P.4	Control of Excipients					
3.2.P.4.1	Specifications					
3.2.P.4.2	Analytical Procedures					
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures					
3.2.P.4.4	Justification of Specifications					
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin					
3.2.P.4.6	Novel Excipients					
3.2.P.5	Control of Drug Product					
3.2.P.5.1	Specifications					
3.2.P.5.2	Analytical Procedures					
3.2.P.5.2.1	Analytical Procedures - Description Color					
3.2.P.5.2.3	Analytical Procedures - HPLC ID Assay Deg					
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures					
3.2.P.5.3.2	Validation of Analytical Procedures - HPLC ID Assay Deg					
3.2.P.5.4	Batch Analyses					
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities					
3.2.P.5.6	Justification of Specifications					
3.2.P.6	Reference Standards or Materials					
3.2.P.7	Container Closure System					
3.2.P.8	Stability					
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion					
3.2.P.8.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment					
3.2.P.8.3	Stability Data					
3.2.A	Appendices（ノクサフィル錠100mg、錠剤）					
3.2.A.1	Facilities and Equipment					
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation					
3.2.A.3	Novel Excipients					
3.2.A	Appendices（ノクサフィル点滴静注300mg、注射剤）					
3.2.A.1	Facilities and Equipment					
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation					
3.2.A.3	Novel Excipients					
3.2.R	Regional Information					
3.3	参考文献					
該当資料なし						
4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書					
4.2	試験報告書					
4.2.1	薬理試験					
4.2.1.1	効力を裏付ける試験					

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.2.1.1.1: PD101]	MK-5592 / SCH 056592 MIC/MEC（薬剤感受性）測定.	伊與田貴子、藤原恵利子、金岡碧、他.	国内	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.2: PD102]	In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts.	Sabatelli F, Patel R, Mann PA, et al.	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 2009-15.	参考資料	無
[資料4.2.1.1.3: D-46088]	A comparative study of the *in vitro* susceptibilities of clinical and laboratory-selected resistant isolates of *Aspergillus* spp. to amphotericin B, itraconazole, voriconazole and posaconazole (SCH 56592).	Manavathu EK, Cutright JL, Loebenberg D, et al.	海外	J Antimicrob Chemother. 2000; 46: 229-34.	参考資料	無
[資料4.2.1.1.4: D-46087]	MFC testing of posaconazole against yeasts and moulds.	Sabatelli F, Mendrick C, Patel R.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.5: D-46071]	Time-kill studies using posaconazole and amphotericin B against *Candida albicans* .	Patel R, Norris C, Mendrick C, et al.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.6: PD103]	A comparative study of the post-antifungal effect (PAFE) of amphotericin B, triazoles and echinocandins on *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* .	Manavathu EK, Ramesh MS, Baskaran I, et al.	海外	J Antimicrob Chemother. 2004; 53: 386-9.	参考資料	無
[資料4.2.1.1.7: P-6185]	SCH 56592 Studies.	Parmegiani R, Cacciapuoti A, Nomeir A, et al.	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.8: D-55092]	Efficacy of an intravenous formulation of posaconazole in the prophylactic treatment of *Aspergillus fumigatus* pulmonary infections in immunocompromised mice.	Cacciapuoti A.	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.9: D-46063]	Extended treatment with posaconazole against *Aspergillus flavus* in a pulmonary infection model in mice.	Menzel F, Cacciapuoti A.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.10: D-46064]	Delayed treatment with posaconazole against *Aspergillus flavus* and *Candida albicans* in mouse infection models.	Menzel F, Cacciapuoti A.	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.2.1.1.11: D-46062]	Comparative efficacy of posaconazole and voriconazole in guinea pig fungal infection models.	Menzel F, Cacciapuoti A.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.12: PD104]	Treatment of murine fusariosis with SCH 56592.	Lozano-Chiu M, Arikan S, Paetznick VL, et al.	海外	Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43: 589-91.	参考資料	無
[資料4.2.1.1.13: PD105]	In vivo activity of posaconazole against *Mucor* spp. in an immunosuppressed-mouse model.	Sun QN, Najvar LK, Bocanegra R, et al.	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 2310-2.	参考資料	無
[資料4.2.1.1.14: PD106]	Antifungal therapy in an athymic murine model of chromoblastomycosis by *Fonsecaea pedrosoi* .	Calvo E, Pastor FJ, Mayayo E, et al.	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 3709-13.	参考資料	無
[資料4.2.1.1.15: PD107]	Posaconazole therapy of disseminated phaeohyphomycosis in a murine model.	Graybill JR, Najvar LK, Johnson E, et al.	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 2288-91.	参考資料	無
[資料4.2.1.1.16: PD108]	Activity of posaconazole against *Pseudallescheria boydii* : in vitro and in vivo assays.	González GM, Tijerina R, Najvar LK, et al.	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 1436-8.	参考資料	無
[資料4.2.1.1.17: PD109]	In vitro and in vivo activities of posaconazole against *Coccidioides immitis* .	González GM, Tijerina R, Najvar LK, et al.	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 1352-6.	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.2.1.1.18: D-46159]	In-vitro and in-vivo activities of SCH56592 against *Cryptococcus neoformans* .	Hossain MA, Maesaki S, Mitsutake K, et al.	国内	J Antimicrob Chemother. 1999; 44: 827-9.	参考資料	無
[資料4.2.1.1.19: D-46076]	In vitro interaction studies using posaconazole in combination with caspofungin, voriconazole, itraconazole, amphotericin B, and terbinafine against moulds.	Sabatelli F, Mendrick G, Norris C, et al.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.20: D-46075]	In vitro interaction studies using posaconazole in combination with caspofungin, voriconazole, itraconazole, fluconazole, amphotericin B, 5-flucytosine, or terbinafine against yeasts.	Sabatelli F, Norris C, Mendrick C, et al.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.21: D-46067]	Interaction between posaconazole and caspofungin in concomitant treatment of mice with systemic *Aspergillus* infection.	Halpern J, Cacciapuoti A.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.22: D-46066]	Interaction between posaconazole and caspofungin in concomitant treatment of mice with a systemic *Candida albicans* infection.	Dooling C, Gurnani M, Menzel F, et al.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.23: D-46037]	Pharmacodynamics of a new triazole, posaconazole, in a murine model of disseminated candidiasis.	Andes D, Marchillo K, Conklin R, et al.	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 137-42.	参考資料	無
[資料4.2.1.1.24: D-46030]	Posaconazole is a potent inhibitor of sterol 14α-demethylation in yeasts and molds.	Munayyer HK, Mann PA, Chau AS, et al.	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 3690-6.	参考資料	無
[資料4.2.1.1.25: D-46049]	Three-dimensional models of wild-type and mutated forms of cytochrome P450 14 α-sterol demethylases from *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* provide insights into posaconazole binding.	Xiao L, Madison V, Chau AS, et al.	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 568-74.	参考資料	無
[資料4.2.1.1.26: D-45922]	Development of posaconazole resistance in *Aspergillus fumigatus* ND158.	Mann P, Mendrick C, Cacciapuoti A, et al.	海外	社内資料	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.2.1.1.27: D-46044]	Screening for posaconazole resistance in *Candida albicans* strain C43.	Brown N, Mendrick C, McNicholas P.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.28: PD110]	Changes in susceptibility to posaconazole in clinical isolates of *Candida albicans* .	Li X, Brown N, Chau AS, et al.	海外	J Antimicrob Chemother. 2004; 53: 74-80.	参考資料	無
[資料4.2.1.1.29: D-44473]	Effects of deleting genes, encoding specific efflux pumps in *Candida glabrata* , on POS susceptibility.	Sanglard D.	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.1.2	副次的薬理試験					
該当資料なし						
4.2.1.3	安全性薬理試験					
[資料4.2.1.3.1: D-27192]	Safety pharmacology of SCH 56592 in rats.	Casati C, Monopoli A.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.3.2: 45804]	Effect of SCH 56592 on cloned hERG channels expressed in mouse L-929 cells.	Sorota S.	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.3.3: SN[redacted]538]	Effect of SCH 56592 on action potential parameters in dog isolated cardiac purkinje fibres.	Routledge H.	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.3.4: SN[redacted]122]	The cardiovascular evaluation of SCH 56592 following 28 days of oral dosing in rats.	Hassler CR.	海外	社内資料	評価資料 GLP	無

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.2.1.3.5: SN[redacted]117]	A cardiovascular safety pharmacology study of SCH 56592-RTP formulation (intravenous infusion) in male cynomolgus monkeys.	Hassler CR.	海外	社内資料	評価資料 GLP	無
[資料4.2.1.3.6: SN[redacted]383]	A cardiovascular safety pharmacology study of SCH 56592-RTP formulation (intravenous infusion) in male cynomolgus monkeys at a high dose level.	Hassler CR.	海外	社内資料	評価資料 GLP	無
[資料4.2.1.3.7: SN[redacted]330]	Effect of single dose IV administration of SCH 56592 (RTP) on respiratory parameters of rats.	Stonerook MJ.	海外	社内資料	評価資料 GLP	無
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験					
該当資料なし						
4.2.2	薬物動態試験					
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書					
[資料4.2.2.1.1: SN[redacted]291]	SCH 56592: VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC (HPLC) METHOD FOR THE DETERMINATION OF SCH 56592 IN MOUSE PLASMA	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.2: SN[redacted]063]	SCH 56592: VALIDATION OF A HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC (HPLC) METHOD FOR THE DETERMINATION OF SCH 56592 IN MOUSE PLASMA	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.3: SN[redacted]079]	SCH 56592: VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC-TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF SCH 56592 IN MOUSE AND RAT PLASMA	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.4: SN[redacted]400]	SCH 56592: VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF SCH 56592 IN RAT PLASMA	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.5: SN[redacted]393]	SCH 56592: VALIDATION OF A HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC (HPLC) METHOD FOR THE DETERMINATION OF SCH 56592 IN RAT PLASMA	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.6: SN[redacted]411]	SCH 56592: VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF SCH 56592 IN RABBIT PLASMA	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.7: SN[redacted]410]	SCH 56592: VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF SCH 56592 IN DOG PLASMA	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.8: SN[redacted]304]	SCH 56592: VALIDATION OF A HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC (HPLC) METHOD FOR THE DETERMINATION OF SCH 56592 IN DOG PLASMA	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.2.2.1.9: SN[redacted]475]	SCH 56592: VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC-TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF SCH 56592 IN DOG PLASMA	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.10: SN[redacted]293]	SCH 56592: VALIDATION OF AN HPLC-MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF SCH 56592 IN CYNOMOLGUS MONKEY PLASMA	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.11: SN[redacted]031]	SCH 56592: VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC-TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD USING ATMOSPHERIC PRESSURE CHEMICAL IONIZATION FOR THE DETERMINATION OF SCH 56592 IN MONKEY PLASMA	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.12: SN[redacted]064]	SCH 56592: VALIDATION OF A HIGH-PEFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC (HPLC) METHOD FOR THE DETERMINATION OF SCH 56592 IN MOUSE URINE	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.13: SN[redacted]394]	SCH 56592: VALIDATION OF A HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC (HPLC) METHOD FOR THE DETERMINATION OF SCH 56592 IN RAT URINE	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.14: SN[redacted]303]	SCH 56592: VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC (HPLC) METHOD FOR THE DETERMINATION OF SCH 56592 IN DOG URINE	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.2.2	吸収					
[資料4.2.2.2.1: SN[redacted]430]	SCH 56592: PHARMACOKINETICS AND EXCRETION OF ^{14}C-SCH 56592 IN MICE FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS OR ORAL DOSE	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.2: SN[redacted]362]	SCH 56592: A STUDY TO EVALUATE DOSE PROPORTIONALITY AND DISPOSITION OF ^{14}C-SCH 56592 AFTER A SINGLE ORAL DOSE TO MALE MICE	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.3: D46069]	Pharmacokinetics of Posaconazole in Infected (Candida albicans) and Uninfected Normal Mice	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.4: SN[redacted]330]	SCH 56592: ABSORPTION, METABOLISM AND EXCRETION OF ^{14}C-SCH 56592 IN RATS FOLLOWING A SINGLE ORAL OR INTRAVENOUS DOSE	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.5: SN[redacted]428]	SCH 56592: TISSUE DISTRIBUTION, PHARMACOKINETICS AND EXCRETION OF ^{14}C-SCH 56592 FOLLOWING SINGLE OR MULTIPLE (21 DAYS) ORAL DOSES IN MALE AND FEMALE RATS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.6: SN[redacted]429]	SCH 56592: PLACENTAL TRANSFER OF ^{14}C-SCH 56592 FOLLOWING A SINGLE ORAL DOSE TO PREGNANT RATS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.7: SN[redacted]331]	TISSUE DISTRIBUTION OF ^{14}C-SCH 56592 IN MALE AND FEMALE PIGMENTED RATS FOLLOWING A SINGLE ORAL DOSE	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.8: SN[redacted]034]	SCH 56592: PLASMA PHARMACOKINETICS OF SCH 56592 FOLLOWING IV ADMINISTRATION OF SCH 56592-RTP TO MALE AND FEMALE RATS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.2.2.2.9: DM27398]	SCH 56592: IN-HOUSE EVALUATION OF A RABBIT NEUTROPENIC-MODEL AND ITS USE TO COMPARE PHARMACOKINETICS OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED SCH 56592 TO EITHER NEUTROPENIC OR CONTROL FEMALE NEW ZEALAND WHITE RABBITS	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.10: SN[redacted]332]	SCH 56592: ABSORPTION, METABOLISM AND EXCRETION OF ^{14}C-SCH 56592 IN DOGS FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS OR ORAL DOSE	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.11: SN[redacted]248]	SCH 56592: BILIARY EXCRETION AND ENTEROHEPATIC CIRCULATION OF ^{14}C-SCH 56592 IN BILE DUCT-CANNULATED MALE DOGS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.12: SN[redacted]487]	SCH 56592: THE EFFECT OF BILE ON THE ABSORPTION OF SCH 56592 IN DOGS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.13: DM27344]	SCH 56592: PLASMA PHARMACOKINETICS OF SCH 56592 IN MONKEYS FOLLOWING A SINGLE ORAL OR INTRAVENOUS DOSE OF VARIOUS FORMULATIONS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.14: DM27600]	SCH 56592: PHARMACOKINETICS OF SCH 56592 FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS DOSE OF 4 OR 8 MG/KG TO MALE CYNOMOLGUS MONKEYS	[redacted] and Schering-Plough Research Institute, Summit	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.15: SN[redacted]443]	SCH 56592: PHARMACOKINETICS OF SCH 56592 IN MONKEYS AFTER A SINGLE INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN CYCLODEXTRIN (HPβCD) OR AS THE RTP FORMULATION	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.16: DM27489]	SCH 56592: PLASMA PHARMACOKINETICS OF SCH 56592 IN MONKEYS FOLLOWING A SINGLE ORAL DOSE OF VARIOUS FORMULATIONS	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.17: SN[redacted]034]	ONE-MONTH INTRAVENOUS TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF SCH 56592 (RTP FORMULATION) IN RATS WITH A ONE-MONTH POSTDOS PERIOD	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.18: SN[redacted]410]	TWO-WEEK INTRAVENOUS (INFUSION) TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF SCH 56592 IN RATS	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.19: SN[redacted]233]	2-WEEK INTRAVENOUS (INFUSION) TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF SCH 56592 IN RATS	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.2.3	分布					
[資料4.2.2.3.1: SN[redacted]564]	SCH 56592: DISPOSITION OF SCH 56592 IN SELECTED ORGANS FOLLOWING A SINGLE IV BOLUS ADMINISTRATION OF SCH 56592-RTP OR SCH 56592-HPβCD FORMULATION TO MALE RATS	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.3.2: SN[redacted]153]	SCH 56592: PILOT PLASMA CONCENTRATIONS AND DISTRIBUTION OF SCH 56592 IN RATS FOLLOWING SINGLE IV ADMINISTRATION OF SCH 56592-RTP AND SCH 56592-HPβCD FORMULATIONS	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.2.2.3.3: SN[redacted]458]	SCH 56592: IN VITRO BINDING OF SCH 56592 TO MOUSE, RAT, RABBIT, MONKEY, DOG, AND HUMAN PLASMA PROTEINS USING ULTRAFILTRATION	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.3.4: SN[redacted]356]	SCH 56592: PILOT PROTEIN BINDING OF ^{14}C-SCH 56592 IN RAT, DOG AND HUMAN PLASMA BY EQUILIBRIUM DIALYSIS	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.3.5: SN[redacted]459]	SCH 56592: IN VITRO BINDING OF SCH 56592 TO PURIFIED HUMAN SERUM PROTEINS	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.3.6: SN[redacted]125]	SCH 56592: PILOT PLACENTAL TRANSFER FOLLOWING ADMINISTRATION OF A SINGLE ORAL DOSE OF ^{14}C-SCH 56592 SOLUTION TO PREGNANT RATS	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.2.4	代謝					
[資料4.2.2.4.1: SN[redacted]041]	SCH 56592: BILIARY EXCRETION OF RADIOACTIVITY FOLLOWING SINGLE INTRAVENOUS AND ORAL ADMINISTRATION OF ^{14}C-SCH 56592 TO RATS	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.4.2: SN[redacted]547]	SCH 56592: PILOT RAT METABOLITE PROFILING FOLLOWING ADMINISTRATION OF A SINGLE ORAL DOSE OF ^{14}C-SCH 56592 SUSPENSION	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.4.3: DM27209]	SCH 56592: METABOLITE PROFILING OF SCH 56592 IN RATS AFTER A MULTIPLE PO ADMINISTRATION IN CYCLODEXTRIN OR 0.4% METHYLCELLULOSE OR A MULTIPLE INTRAVENOUS ADMINISTRATION AS THE RTP FORMULATION	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.4.4: SN[redacted]548]	SCH 56592: PILOT DOG METABOLITE PROFILING FOLLOWING ADMINISTRATION OF A SINGLE ORAL DOSE OF ^{14}C-SCH 56592 SUSPENSION	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.4.5: DM27254]	SCH 56592: METABOLITE PROFILING OF SCH 56592 FOLLOWING A SINGLE ORAL OR INTRAVENOUS DOSE TO MALE CYNOMOLGUS MONKEYS	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.4.6: SN[redacted]510]	SCH 56592: IN VITRO GLUCURONIDATION OF SCH 56592 BY HUMAN INTESTINAL MICROSOMES	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.4.7: DM27201]	SCH 56592: IN VITRO METABOLISM OF SCH 56592 WITH HUMAN LIVER MICROSOMES AND/OR UGTS IN THE PRESENCE OF RTP IV FORMULATION	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.4.8: SN[redacted]052]	SCH 56592: IDENTIFICATION OF HUMAN UDP-GLUCURONOSYLTRANSFERASE ENZYME(S) RESPONSIBLE FOR THE GLUCURONIDATION OF SCH 56592	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.4.9: DM27215]	SCH 56592: IDENTIFICATION OF HUMAN CYTOCHROME P450 ENZYME(S) RESPONSIBLE FOR THE METABOLISM OF SCH 56592	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.2.2.4.10: SN[redacted]309]	SCH 56592: CHARACTERIZATION OF AN N-OXIDE OF SCH 56592 DETECTED BY LC-MS IN HUMAN PLASMA AND URINE	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.4.11: SN[redacted]418]	SCH 56592: SCALE-UP OF THE MAJOR HUMAN SCH 56592-GLUCURONIDE WITH RECOMBINANT HUMAN UGT ENZYMES	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.2.5	排泄					
[資料4.2.2.5.1: SN[redacted]052]	SCH 56592: IN VIVO STABILITY OF ^{14}C-SCH 56592 FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS DOSE IN MALE RATS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.5.2: SN[redacted]329]	SCH 56592: IN VIVO STABILITY OF ^{14}C-SCH 56592 FOLLOWING A SINGLE ORAL DOSE IN MALE RATS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.5.3: SN[redacted]126]	SCH 56592: PILOT MILK SECRETION STUDY FOLLOWING ADMINISTRATION OF A SINGLE ORAL DOSE OF ^{14}C-SCH 56592 SOLUTION TO POST-PARTUM RATS	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.5.4: SN[redacted]431]	SCH 56592: TRANSFER OF RADIOACTIVITY INTO MILK FOLLOWING ADMINISTRATION OF A SINGLE ORAL DOSE OF ^{14}C-SCH 56592 SUSPENSION TO 12-DAY POSTPARTUM RATS	Schering-Plough Research Institute, Kenilworth	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）					
[資料4.2.2.6.1: SN[redacted]365]	SCH 56592 AND [redacted]: AN EXPLORATORY STUDY OF THE EFFECTS OF SCH 56592 AND [redacted] ON MALE RAT LIVER DRUG METABOLIZING ENZYMES	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.2: SN[redacted]374]	SCH 56592: A COMPARISON OF THE EFFECTS OF SCH 56592 AND [redacted] (ITRACONAZOLE) ON LIVER MICROSOMAL CYTOCHROME P450 ENZYME(S) IN MALE RATS	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.3: SN[redacted]048]	SCH 56592: CHARACTERIZATION OF THE INHIBITION SPECTRA OF SCH 56592 FOR SIX HUMAN CYTOCHROME P-450 ENZYMES	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.4: SN[redacted]379]	SCH 56592: EVALUATION OF SCH 56592 AS AN INHIBITOR OF STEROID BIOSYNTHESIS IN RATS	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.5: SN[redacted]193]	SCH 56592: EVALUATION OF SCH 56592 AS AN INHIBITOR OF STEROID BIOSYNTHESIS IN THE DOG	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.6: SN[redacted]147]	SCH 56592: EVALUATION OF SCH 56592 AS A SUBSTRATE FOR THE MULTIDRUG RESISTANCE TRANSPORTER ENZYME MDR1 VIA ATP HYDROLYSIS ASSAY	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.7: SN[redacted]082]	SCH 56592: EVALUATION OF THE EFFECT OF SCH 56592 ON MDR1 MEDIATED TRANSPORT IN VIABLE WHOLE CELL SYSTEMS	Schering-Plough Research Institute, Lafayette	海外	社内資料	参考資料	無

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.2.2.6.8: PK001]	Evaluation of Posaconazole as a Substrate of Human Hepatic Uptake Transporters in HEK293-OATP1B1 and -OATP1B3 Transfected Cells and in Human Hepatocytes, and as an Inhibitor of Human OATP1B1 and OATP1B3 Transporters	Merck Research Laboratories, Rahway	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.2.7	その他の薬物動態試験					
該当資料なし						
4.2.3	毒性試験					
4.2.3.1	単回投与毒性試験					
[資料4.2.3.1.1: SN[redacted]021]	ACUTE ORAL TOXICITY STUDY OF SCH 56592 IN MICE	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.1.2: SN[redacted]022]	ACUTE INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF SCH 56592 IN MICE	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.1.3: SN[redacted]110]	AN ACUTE INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF SCH 56592 (RTP FORMULATION) IN MICE	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.1.4: SN[redacted]019]	ACUTE ORAL TOXICITY STUDY OF SCH 56592 IN RATS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.1.5: SN[redacted]020]	ACUTE INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF SCH 56592 IN RATS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.1.6: SN[redacted]109]	AN ACUTE INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF SCH 56592 (RTP FORMULATION) IN RATS	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.1.7: SN[redacted]023]	SINGLE-DOSE TOXICITY STUDY OF SCH 56592 IN BEAGLE DOGS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.1.8: SN[redacted]111]	AN ACUTE INTRAVENOUS RISING-DOSE TOXICITY STUDY OF SCH 56592 (RTP FORMULATION) IN CYNOMOLGUS MONKEYS	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.2	反復投与毒性試験					
[資料4.2.3.2.1: SN[redacted]074]	ONE-MONTH ORAL (GAVAGE) TOXICITY STUDY　OF SCH 56592 IN RATS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.2: SN[redacted]076]	SIX-MONTH ORAL (GAVAGE) TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF SCH 56592 IN RATS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.3: SN[redacted]034]	ONE-MONTH INTRAVENOUS TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF SCH 56592 (RTP FORMULATION) IN RATS WITH A ONE-MONTH POSTDOSE PERIOD	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.4: SN[redacted]421]	THREE-MONTH INTRAVENOUS (BOLUS) TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF SCH 56592 IN RATS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.5: SN[redacted]017]	Beagle Dogs FIVE-DAY INVESTIGATIONAL ORAL (GAVAGE) STUDY OF SCH 56592 IN BEAGLE DOGS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.2.6: SN[redacted]075]	ONE-MONTH ORAL (GAVAGE) TOXICITY STUDY OF SCH 56592 IN BEAGLE DOGS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.7: SN[redacted]218]	ONE-MONTH ORAL (GAVAGE) TOXICITY STUDY OF SCH 56592 IN BEAGLE DOGS AT LOW DOSES	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.8: SN[redacted]077]	SIX-MONTH ORAL (GAVAGE) TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF SCH 56592 IN BEAGLE DOGS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.2.3.2.9: SN[redacted]302]	TWELVE-MONTH ORAL (GAVAGE) TOXICITY STUDY OF SCH 56592 IN BEAGLE DOGS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.10: t[redacted]1062]	Three-Month Intravenous Infusion Toxicity Study in Dogs	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.11: SN[redacted]281]	ONE-MONTH ORAL (GAVAGE) TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF SCH 56592 IN CYNOMOLGUS MONKEYS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.12: SN[redacted]110]	28-DAY INTRAVENOUS INFUSION TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY WITH SCH 56592 IN CYNOMOLGUS MONKEYS	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.13: SN[redacted]055]	A 30-DAY PILOT INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF SCH 56592 RTP FORMULATION IN THE CYNOMOLGUS MONKEY	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.2.14: SN[redacted]033]	A 30-DAY INTRAVENOUS INFUSION TOXICITY STUDY OF SCH 56592 RTP FORMULATION IN THE CYNOMOLGUS MONKEY	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.2.15: SN[redacted]308]	THREE-MONTH INTRAVENOUS (BOLUS) TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF SCH 56592 IN CYNOMOLGUS MONKEYS WITH A FOUR-WEEK POSTDOSE PERIOD	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.3	遺伝毒性試験					
4.2.3.3.1	In Vitro試験					
[資料4.2.3.3.1.1: SN[redacted]349]	Exploratory Bacterial Mutagenicity Study of SCH 56592 (Non-GLP)	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.3.1.2: SN[redacted]026]	BACTERIAL MUTAGENICITY STUDY OF SCH 56592	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.3.1.3: SN[redacted]114]	BACTERIAL MUTAGENICITY STUDY OF SCH 56592 (IV FORMULATION)	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.3.1.4: SN[redacted]321]	BACTERIAL MUTAGENICITY STUDY OF SCH 56592 (INJECTABLE SUSPENSION) AND PLACEBO	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.3.1.5: SN[redacted]082]	CHINESE HAMSTER OVARY (CHO) CELL MUTAGENICITY STUDY OF SCH 56592 AT THE HGPRT LOCUS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.3.1.6: SN[redacted]049]	CHROMOSOME ABERRATION STUDY OF SCH 56592 IN HUMAN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.3.1.7: SN[redacted]115]	Chromosome Aberration Study of SCH 56592 (IV Formulation) in Human Peripheral Blood Lymphocytes	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.3.1.8: SN[redacted]322]	Chromosome Aberration Study of SCH 56592 (Injectable Suspension) and Placebo in Human Peripheral Blood Lymphocytes	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.3.2	In Vivo試験					

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.2.3.3.2.1: SN[redacted]083]	MOUSE BONE MARROW ERYTHROCYTE MICRONUCLEUS STUDY OF SCH 56592	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.3.2.2: SN[redacted]140]	Mouse Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Study of SCH 56592 (Injectable Suspension) and Placebo	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.4	がん原性試験					
4.2.3.4.1	長期がん原性試験					
[資料4.2.3.4.1.1: SN[redacted]259]	THREE-WEEK INVESTIGATIONAL PALATABILITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF SCH 56592 IN MICE	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.4.1.2: SN[redacted]087]	THREE-MONTH ORAL (DIET) DOSE RANGE FINDING STUDY OF SCH 56592 IN MICE	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.4.1.3: SN[redacted]089]	ORAL (DIET) ONCOGENICITY STUDY OF SCH 56592 IN MICE	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.4.1.4: SN[redacted]028]	A TWO YEAR ORAL (DIET) CARCINOGENICITY STUDY OF SCH 56592 IN MICE	[redacted] ([redacted])	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.4.1.5: SN[redacted]258]	FOUR-WEEK INVESTIGATIONAL PALATABILITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF SCH 56592 IN RATS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.4.1.6: SN[redacted]086]	THREE-MONTH ORAL (DIET) DOSE RANGE FINDING STUDY OF SCH 56592 IN RATS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.4.1.7: SN[redacted]088]	ORAL (DIET) ONCOGENICITY STUDY OF SCH 56592 IN RATS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験					
該当資料なし						
4.2.3.4.3	その他の試験					
該当資料なし						
4.2.3.5	生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
[資料4.2.3.5.1.1: SN[redacted]073]	Pilot Fertility Study of SCH 56592 in Male and Female Rats	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.5.1.2: SN[redacted]085]	ORAL STUDY OF FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT OF SCH 56592 IN FEMALE RATS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.5.1.3: SN[redacted]185]	ORAL STUDY OF FERTILITY OF SCH 56592 IN MALE RATS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験					
[資料4.2.3.5.2.1: SN[redacted]061]	Pilot Embryo-Fetal Development Study of SCH 56592 in Rats	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.5.2.2: SN[redacted]071]	ORAL EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT STUDY OF SCH 56592 IN RATS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.5.2.3: SN[redacted]062]	Pilot Embryo-Fetal Development Study of SCH 56592 in Rabbits	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.5.2.4: SN[redacted]072]	ORAL EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT STUDY OF SCH 56592 IN RABBITS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.5.3	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					

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.2.3.5.3.1: SN[redacted]266]	AN ORAL PERINATAL AND POSTNATAL DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY OF SCH 56592 IN RATS	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験					
[資料4.2.3.5.4.1: SN[redacted]366]	SCH 56592: A DOSE RANGE FINDING ORAL (GAVAGE) TOXICITY STUDY IN THE NEONATAL RAT	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.5.4.2: SN[redacted]193]	SCH 56592: A THREE-MONTH ORAL (GAVAGE) TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY IN NEONATAL AND JUVENILE RATS WITH A SIX-WEEK RECOVERY PERIOD	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.5.4.3: SN[redacted]005]	A 12-WEEK ORAL (GAVAGE) TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF SCH 56592 IN NEONATAL AND JUVENILE RATS	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.5.4.4: SN[redacted]367]	A TWO-WEEK DOSE RANGE FINDING ORAL (GAVAGE) TOXICITY STUDY OF SCH 56592 IN JUVENILE BEAGLE DOGS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.5.4.5: SN[redacted]194]	A NINE-MONTH ORAL (GAVAGE) NEUROTOXICITY STUDY OF SCH 56592 WITH A THREE-MONTH POSTDOSE PERIOD IN JUVENILE BEAGLE DOGS	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.5.4.6: t[redacted]9018]	An Age-targeted 6-week Intravenous Injection Toxicity Study of Posaconazole (MK-5592) With a Five-month Postdose Period in Juvenile Beagle Dogs	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.5.4.7: t[redacted]1001]	Three-Month Intravenous Toxicity Study in Post-Weaning Juvenile Dogs with a 9-Week Treatment-Free Period	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.6	局所刺激性試験					
[資料4.2.3.6.1: SN[redacted]007]	SINGLE-DOSE LOCAL TOLERANCE (INTRAVENOUS, INTRA-ARTERIAL, INTRAMUSCULAR AND PARAVENOUS) STUDY OF SCH 56592 IN FEMALE RABBITS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.6.2: SN[redacted]474]	SINGLE-DOSE LOCAL INTRAVENOUS INFUSION TOLERANCE STUDY OF SCH 56592 IN FEMALE RABBITS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.6.3: SN[redacted]116]	INTRAVENOUS TOLERANCE STUDY OF SCH 56592 RTP FORMULATION IN RABBITS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.6.4: SN[redacted]115]	MUSCLE IRRITATION STUDY OF SCH 56592 RTP FORMULATION IN RABBITS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.6.5: SN[redacted]113]	SUBCUTANEOUS IRRITATION STUDY OF SCH 56592 RTP FORMULATION IN RATS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.6.6: OT[redacted]1110]	Acute Dermal Toxicity Study of Posaconazole (SCH 56592) in Rats	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.6.7: OT[redacted]1107]	Primary Dermal Irritation Study in Rabbits with Posaconazole (SCH 56592)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.6.8: SN[redacted]112]	PAIN-ON-INJECTION STUDY OF SCH 56592 RTP FORMULATION IN RATS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.6.9: SN[redacted]114]	INTRA-ARTERIAL TOLERANCE STUDY OF SCH 56592 RTP FORMULATION IN RABBITS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.2.3.6.10: OT[redacted]1108]	Primary Eye Irritation Study with Posaconazole (SCH 56592) in Rabbits With and Without Rinsing	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7	その他の毒性試験					
4.2.3.7.1	抗原性試験					
[資料4.2.3.7.1.1: OT[redacted]1109]	Dermal Sensitization Study of Posaconazole (SCH 56592) in Guinea Pigs-Maximization Test	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.1.2: SN[redacted]053]	DERMAL SENSITIZATION STUDY OF SCH 56592 RTP FORMULATION IN GUINEA PIGS (MAGNUSSON AND KLIGMAN MAXIMIZATION TECHNIQUE)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.2	免疫毒性試験					
[資料4.2.3.7.2.1: SN[redacted]336]	1- AND 3-MONTH PLAQUE FORMING ASSAY IMMUNOTOXICOLOGY STUDY WITH A 1-MONTH POSTDOSE PERIOD IN CD-1® MICE DOSED WITH SCH 56592 VIA DIETARY ADMIXTURE	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.7.2.2: SN[redacted]337]	1-AND 3-MONTH LEUKOCYTE PHENOTYPE [FLUORESCENT ACTIVATED CELL SORTER ANALYSIS (FACS)] IMMUNOTOXICOLOGY STUDY WITH A 1-MONTH POSTDOSE PERIOD IN CD-1® MICE DOSED WITH SCH 56592 VIA DIETARY ADMIXTURE	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.7.2.3: SN[redacted]338]	1-AND 3-MONTH NATURAL KILLER (NK) CELL ASSAY IMMUNOTOXICOLOGY STUDY WITH A 1-MONTH POSTDOSE PERIOD IN CD-1® MICE DOSED WITH SCH 56592 VIA DIETARY ADMIXTURE	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.7.2.4: SN[redacted]323]	SEVEN-DAY INTRAVENOUS (BOLUS) STUDY OF SCH 56592 LIPID-CONTAINING PARTICULATE FORMULATION IN RATS: ASSESSMENT OF THE PHAGOCYTIC CAPACITY OF THE MONONUCLEAR PHAGOCYTIC SYSTEM	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験					
[資料4.2.3.7.3.1: SN[redacted]123]	ONE-MONTH INVESTIGATIVE STUDY OF CALCIUM HOMEOSTASIS IN RATS ADMINISTERED SCH 56592 VIA DIETARY ADMIXTURE	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.7.3.2: SN[redacted]547]	ONE-MONTH INVESTIGATIVE STUDY OF ADRENAL CORTICAL FUNCTION IN MALE RATS ADMINISTERED SCH 56592 VIA DIETARY ADMIXTURE	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.7.3.3: SN[redacted]136]	ORAL TOXICITY OF SCH 56592 TO DETERMINE EFFECTS ON CIRCULATING VON WILLEBRAND FACTOR IN DOGS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.3.4: SN[redacted]092]	TWO-WEEK ORAL TOXICITY STUDY OF SCH 56592 TO INVESTIGATE COAGULOPATHY IN DOGS	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.7.3.5: SN[redacted]029]	A 12-MONTH ORAL GAVAGE TOXICITY AND NEUROPATHOLOGY STUDY OF SCH 56592 IN BEAGLE DOGS WITH 1- AND 3-MONTH POSTDOSE PERIODS AND NEUROLOGIC EVALUATIONS	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.2.3.7.3.6: SN[redacted]283]	12-MONTH ORAL (GAVAGE) TOXICITY AND NEUROPATHOLOGY STUDY OF SCH 56592 IN CYNOMOLGUS MONKEYS WITH 1- AND 3-MONTH POSTDOSE PERIODS AND NEUROLOGIC EVALUATIONS	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.7.4	依存性試験					
該当資料なし						
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験					
該当資料なし						
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験					
該当資料なし						
4.2.3.7.7	その他の試験					
該当資料なし						
4.3	参考文献					
[資料4.3: PD1]	CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; approved standard--second edition.	Rex JH, Alexander BD, Andes D, et al.	-	CLSI document M38-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.	-	-
[資料4.3: PD2]	CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard--third edition.	Rex JH, Alexander BD, Andes D, et al.	-	CLSI document M27-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.	-	-
[資料4.3: PD3]	Resistance of *Candida* species to fluconazole.	Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA.	-	Antimicrob Agents Chemother. 1995; 39: 1-8.	-	-
[資料4.3: PD4]	Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance.	White TC, Marr KA, Bowden RA.	-	Clin Microbiol Rev. 1998; 11: 382-402.	-	-
[資料4.3: PD5]	NCCLS. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; approved standard.	Pfaller MA, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, et al.	-	NCCLS document M38-A. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2002.	-	-
[資料4.3: PD6]	NCCLS. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard--second edition.	Pfaller MA, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, et al.	-	NCCLS document M27-A2. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2002.	-	-
[資料4.3: PD7]	Antifungal drug resistance of pathogenic fungi.	Kontoyiannis DP, Lewis RE.	-	Lancet. 2002; 359: 1135-44.	-	-
[資料4.3: PD8]	NCCLS. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi; proposed standard.	Pfaller MA, Bartlett MS, Espinel-Ingroff A, et al.	-	NCCLS document M38-P. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1998.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.3: PD9]	NCCLS. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard.	Galgiani JN, Bartlett MS, Ghannoum MA, et al.	-	NCCLS document M27-A. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1997.	-	-
[資料4.3: PD10]	Invasive aspergillosis in patients with AIDS.	Khoo SH, Denning DW.	-	Clin Infect Dis. 1994; 19: S41-8.	-	-
[資料4.3: PD11]	病原黒色真菌*Exophiala jeanselmei* の分子生物学的同定について.	河崎昌子.	-	金医大誌. 2005; 30: 334-9.	-	-
[資料4.3: PD12]	Characterization and quantitation of the pharmacodynamics of fluconazole in a neutropenic murine disseminated candidiasis infection model.	Andes D, van Ogtrop M.	-	Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43: 2116-20.	-	-
[資料4.3: PD13]	Pharmacodynamics of fluconazole in a murine model of systemic candidiasis.	Louie A, Drusano GL, Banerjee P, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42: 1105-9.	-	-
[資料4.3: PD14]	In vivo pharmacodynamics of a new triazole, ravuconazole, in a murine candidiasis model.	Andes D, Marchillo K, Stamstad T, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 1193-9.	-	-
[資料4.3: PD15]	*Candida albicans* mutations in the ergosterol biosynthetic pathway and resistance to several antifungal agents.	Sanglard D, Ischer F, Parkinson T, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 2404-12.	-	-
[資料4.3: PD16]	Identification of two different 14-α sterol demethylase-related genes (*cyp51A* and *cyp51B*) in *Aspergillus fumigatus* and other *Aspergillus* species.	Mellado E, Diaz-Guerra TM, Cuenca-Estrella M, et al.	-	J Clin Microbiol. 2001; 39: 2431-8.	-	-
[資料4.3: PD17]	Prevalence of molecular mechanisms of resistance to azole antifungal agents in *Candida albicans* strains displaying high-level fluconazole resistance isolated from human immunodeficiency virus-infected patients.	Perea S, López-Ribot JL, Kirkpatrick WR, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45: 2676-84.	-	-
[資料4.3: PD18]	Amino acid substitutions in the cytochrome P-450 lanosterol 14α-demethylase (CYP51A1) from azole-resistant *Candida albicans* clinical isolates contribute to resistance to azole antifungal agents.	Sanglard D, Ischer F, Koymans L, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42: 241-53.	-	-
[資料4.3: PD19]	Resistance mechanisms in clinical isolates of *Candida albicans*.	White TC, Holleman S, Dy F, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 1704-13.	-	-
[資料4.3: PD20]	Optimal susceptibility testing conditions for detection of azole resistance in *Aspergillus* spp.: NCCLS collaborative evaluation.	Espinel-Ingroff A, Bartlett M, Chaturvedi V, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45: 1828-35.	-	-
[資料4.3: PD21]	NCCLS. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; proposed standard.	Galgiani JN, Bartlett MS, Espinel-Ingroff A, et al.	-	NCCLS document M27-P. Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1992.	-	-

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.3: PD22]	Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for the triazoles and six *Aspergillus* spp. for the CLSI broth microdilution method (M38-A2 document).	Espinel-Ingroff A, Diekema DJ, Fothergill A, et al.	-	J Clin Microbiol. 2010; 48: 3251-7.	-	-
[資料4.3: PD23]	International evaluation of MIC distributions and epidemiological cutoff value (ECV) definitions for *Fusarium* species identified by molecular methods for the CLSI broth microdilution method.	Espinel-Ingroff A, Colombo AL, Cordoba S, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60: 1079-84.	-	-
[資料4.3: PD24]	Multilaboratory study of epidemiological cutoff values for detection of resistance in eight *Candida* species to fluconazole, posaconazole, and voriconazole.	Espinel-Ingroff A, Pfaller MA, Bustamante B, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58: 2006-12.	-	-
[資料4.3: PD25]	Wild-type MIC distributions and epidemiologic cutoff values for fluconazole, posaconazole, and voriconazole when testing *Cryptococcus neoformans* as determined by the CLSI broth microdilution method.	Pfaller MA, Castanheira M, Diekema DJ, et al.	-	Diagn Microbiol Infect Dis. 2011; 71: 252-9.	-	-
[資料4.3: PD26]	Resistance to Antifungal Drugs.	Sanglard D.	-	Kauffman CA, Pappas PG, Sobel JD, Dismukes WE, editors. Essentials of Clinical Mycology, Second Edition. New York; Springer; 2011. p135-51.	-	-
[資料4.3: PD27]	Azoles.	Andes DR, Dismukes WE.	-	Kauffman CA, Pappas PG, Sobel JD, Dismukes WE, editors. Essentials of Clinical Mycology, Second Edition. New York; Springer; 2011. p61-93.	-	-
[資料4.3: PD28]	Anti-*Candida* drugs--the biochemical basis for their activity.	Vanden Bossche H, Willemsens G, Marichal P.	-	Crit Rev Microbiol. 1987; 15: 57-72.	-	-
[資料4.3: PD29]	Correlation between triazole treatment history and susceptibility in clinically isolated *Aspergillus fumigatus* .	Tashiro M, Izumikawa K, Hirano K, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56: 4870-5.	-	-
[資料4.3: PD30]	A new *Aspergillus fumigatus* resistance mechanism conferring in vitro cross-resistance to azole antifungals involves a combination of *cyp51A* alterations.	Mellado E, Garcia-Effron G, Alcázar-Fuoli L, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51: 1897-904.	-	-
[資料4.3: PD31]	Emergence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* and spread of a single resistance mechanism.	Snelders E, van der Lee HA, Kuijpers J, et al.	-	PLoS Med. 2008; 5: e219.	-	-
[資料4.3: PD32]	Azole resistance profile of amino acid changes in *Aspergillus fumigatus* CYP51A based on protein homology modeling.	Snelders E, Karawajczyk A, Schaftenaar G, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 2425-30.	-	-

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.3: PD33]	Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* : A consequence of antifungal use in agriculture?	Berger S, El Chazli Y, Babu AF, et al.	-	Front Microbiol. 2017; 8: 1024.	-	-
[資料4.3: PD34]	First clinical isolation report of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* with TR_{34}/L98H-type mutation in Japan.	Toyotome T, Hagiwara D, Kida H, et al.	-	J Infect Chemother. 2017; 23: 579-81.	-	-
[資料4.3: PD35]	Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* containing a 34-bp tandem repeat in *cyp51A* promoter is isolated from the environment in Japan.	Onishi K, Muhammad Sarumoh B, Hagiwara D, et al.	-	Med Mycol J. 2017; 58E: E67-E70.	-	-
[資料4.3: PD36]	Antifungal drug resistance mechanisms.	Pemán J, Cantón E, Espinel-Ingroff A.	-	Expert Rev Anti Infect Ther. 2009; 7: 453-60.	-	-
[資料4.3: 4101]	Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: Clinical relevance.	Venkatakrishnan K, Von Moltke LL, Greenblatt DJ.	-	Clin Pharmacokinet. 2000; 38: 111-80.	-	-
[資料4.3: 4102]	Chiral high-performance liquid chromatographic analysis of antifungal SCH 56592 and evaluation of its chiral inversion in animals and humans.	Kim H, Lin CC, Laughlin M, et al.	-	Chirality. 2000; 12:590-7.	-	-
[資料4.3: 4103]	Active transport of fluorescent P-glycoprotein substrates: Evaluation as markers and interaction with inhibitors.	Wang EJ, Casciano CN, Clement RP, et al.	-	Biochem Biophys Res Commun. 2001; 289:580-5.	-	-
[資料4.3: 4104]	Interaction of cytochrome P450 3A inhibitors with P-glycoprotein.	Yasuda K, Lan LB, Sanglard D, et al.	-	J Pharmacol Exp Ther. 2002; 303:323-32.	-	-
[資料4.3: 4105]	Methadone N-oxide in the urine of methadone maintenance subjects-an artifact?	Sullivan HR, Due SL, McMahon RE.	-	J Pharm Pharmac. 1973; 25:1009-10.	-	-
[資料4.3: 4106]	Separation of morphine and its oxidation products by capillary zone electrophoresis.	Proksa B.	-	J Pharm Biomed Anal. 1999; 20: 179-83.	-	-
[資料4.3: 4107]	Analytical controls in drug metabolic studies.	Cone EJ, Buchwald WF, Darwin WD.	-	Drug Metab Dispos. 1982; 10: 561-7.	-	-
[資料4.3: 4108]	Ketoconazole blocks adrenal steroidogenesis by inhibiting cytochrome P450-dependent enzymes.	Loose DS, Kan PB, Hirst MA, et al.	-	J Clin Invest. 1983; 71:1495-9.	-	-
[資料4.3: TX1]	Oral toxicity study of itraconazole ([redacted]) to investigate coagulopathy in dogs. P-6295.	Lafayette (NJ): Schering-Plough Research Institute.	-	社内資料	-	-
[資料4.3: TX2]	Summary Basis of Approval for Vfend (voriconazole). NDA 21-266, 21-267.	FDA	-	Summary Basis of Approval	-	-
[資料4.3: TX3]	Summary Basis of Approval for Sporanox (itraconazole). NDA 20-966.	FDA	-	Summary Basis of Approval	-	-

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.3: TX4]	Summary Basis of Approval for Diflucan (fluconazole). NDA 19-949.	FDA	-	Summary Basis of Approval	-	-
[資料4.3: TX5]	Orally administered ketoconazole rapidly appears in seminal plasma and suppresses sperm motility.	Vickery BH, Burns J, Zaneveld LJ, et al.	-	Adv Contracept. 1985; 1: 341-53.	-	-
[資料4.3: TX6]	Endocrinological effects of single daily ketoconazole administration in male beagle dogs. Acta Endocrinol (Copenh).	De Coster R, Beerens D, Dom J, et al.	-	Acta Endocrinol (Copenh). 1984; 107: 275-81.	-	-
[資料4.3: TX7]	Ketoconazole-induced changes in selected canine hormone concentrations.	Willard MD, Nachreiner R, McDonald R, et al.	-	Am J Vet Res. 1986; 47: 2504-9.	-	-
[資料4.3: TX8]	Ketoconazole impairs early pregnancy and the decidual cell response via alterations in ovarian function.	Cummings AM, Hedge JL, Laskey J.	-	Fundam Appl Toxicol. 1997; 40: 238-46.	-	-
[資料4.3: TX9]	A comparative study of the effects of ketoconazole and fluconazole on 17-β-estradiol production by rat ovaries in vitro.	Latrille F, Charuel C, Lodola A.	-	Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1989; 64: 173-6.	-	-
[資料4.3: TX10]	Effects of ketoconazole on rat ovarian steroidogenic activities.	Malozowski S, Mericq V, Cassorla F.	-	Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1986; 52: 403-6.	-	-
[資料4.3: TX11]	Depression of ovarian estradiol-17β following single oral dose of ketoconazole.	Watanabe H, Menzies JA.	-	Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1985; 48: 141-4.	-	-
[資料4.3: TX12]	Sugars and adrenomedullary proliferative lesions: the effects of lactose and various polyalcohols.	Baer A.	-	J Am Coll Toxicol. 1988; 7: 71-81.	-	-
[資料4.3: TX13]	Low digestible carbohydrates (polyols and lactose): significance of adrenal medullary proliferative lesions in the rat.	Lynch BS, Tischler AS, Capen C, et al.	-	Regul Toxicol Pharmacol. 1996; 23: 256-97.	-	-
[資料4.3: TX14]	Different responses to mitogenic agents by adult rat and human chromaffin cells in vitro.	Tischler AS, Riseberg JC.	-	Endocr Pathol. 1993; 4: 15-19.	-	-
[資料4.3: TX15]	Vitamin D3-induced proliferative lesions in the rat adrenal medulla.	Tischler AS, Powers JF, Pignatello M, et al.	-	Toxicol Sci. 1999; 51: 9-18.	-	-
[資料4.3: TX16]	Enzootic and epizootic adrenal medullary proliferative disease of rats: influence of dietary factors which affect calcium absorption.	Roe FJC, Bär A.	-	Hum Toxicol. 1985; 4: 27-52.	-	-
[資料4.3: TX17]	Association of adrenal pheochromocytoma and lung pathology in inhalation studies with particulate compounds in the male F344 rat - the National Toxicology Program experience.	Ozaki K, Haseman JK, Hailey JR, et al.	-	Toxicol Pathol. 2002; 30: 263-70.	-	-
[資料4.3: TX18]	Co-expression of a Ca2+-inhibitable adenyl cyclase and of a Ca2+-sensing receptor in the cortical thick ascending limb cell of the rat kidney. Inhibition of hormone-dependent cAMP accumulation by extracellular Ca2+.	de Jesus Ferreira MC, Héliès-Touissant C, Imbert-Teboul M, et al.	-	J Biol Chem. 1998; 273: 15192-202.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.3: TX19]	Human carcinogenic risk assessment based on hormonal effects in a carcinogenicity study in rats with the antifungal agent, fluconazole.	Paulus G, Longeart L, Monro AM.	-	Teratog Carcinog Mutagen. 1994; 14: 251-7.	-	-
[資料4.3: TX20]	Diflucan® (fluconazole). Physicians' Desk Reference 58th ed.	-	-	Thomson PDR. Montvale, NJ 2004. p2590-4.	-	-
[資料4.3: TX21]	Vfend® (voriconazole). Physicians' Desk Reference 58th ed.	-	-	Thomson PDR. Montvale, NJ 2004. p2654-62.	-	-
[資料4.3: TX22]	Spontaneous neoplastic lesions in the Crl:CD-1® (ICR)BR mouse.	Giknis MLA, Clifford CB.	-	Charles River Laboratories. 2000.	-	-
[資料4.3: TX23]	Antimicrobial agents: Antifungal agents.	Bennett JE.	-	Hardman JG et al. eds. Goodmand and Gilmans the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill. 1996; 1175-90.	-	-
[資料4.3: TX24]	Nonneoplastic lesions in the cardiovascular system.	Lewis DJ.	-	In: Mohr U, Dungworth DL, Capen CC, eds. Pathobiology of the Aging Rat. Volume 1. Washington D.C.: ISLI Press. 1992; 301-9.	-	-
[資料4.3: TX25]	Spontaneous neoplastic lesions and selected non-neoplastic lesions in the Crl:CD® BR rat. Charles River Laboratories.	Lang PL.	-	Charles River Laboratories. February 1992.	-	-
[資料4.3: TX26]	Cardiotoxicity of catecholamines and related agents.	Dhalla NS, Yates JC, Naimark B, et al.	-	In: Acosta D Jr, ed. Cardiovascular Toxicology. 2nd ed. New York: Raven Press. 1992; 239-82.	-	-
[資料4.3: TX27]	Cell biology of von Willebrand factor.	Wagner DD.	-	Annu Rev Cell Biol. 1990; 6: 217-46.	-	-
[資料4.3: TX28]	Human von Willebrand factor: a mulitvalent protein composed of identical subunits.	Chopek MW, Girma JP, Fujikawa K, et al.	-	Biochemistry. 1986; 25: 3146-55.	-	-
[資料4.3: TX29]	Cationic amphiphilic drug-induced phospholipidosis.	Halliwell WH.	-	Toxicol Pathol. 1997; 25: 53-60.	-	-
[資料4.3: TX30]	Peripheral nerves.	Dyck PJ, Dyck PJB, Giannini C, et al.	-	In: Graham DI, Lantos PL, eds. Greenfield's Neuropathology. 7th ed. London: Arnold. 2002; 551-675.	-	-
[資料4.3: TX31]	Vitamin D3, lactose, and xylitol stimulate chromaffin cell proliferation in the rat adrenal medulla.	Tischler AS, Powers JF, Downing JC, et al.	-	Toxicol Appl Pharmacol. 1996; 140: 115-23.	-	-
[資料4.3: TX32]	Subchronic and chronic toxicity/carcinogenicity feeding studies with lactitol in rats.	Sinkeldam EJ, Woutersen RA, Hollanders VMH, et al.	-	J Am Coll Toxicol. 1992; 11: 165-88.	-	-

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.3: TX33]	Toxic responses of the endocrine system.	Capen CC.	-	In: Klaassen CD, ed. Casarett and Doull's toxicology. The basic science of poisons. 6th ed. New York: McGraw-Hill Book Co. 2001; 711-59.	-	-
[資料4.3: TX34]	Adrenal gland: structure, function, and mechanisms of toxicity.	Rosol TJ, Yarrington JT, Latendresse J, et al.	-	Toxicol Pathol. 2001; 29: 41-8.	-	-
[資料4.3: TX35]	The association between severe nephropathy and pheochromocytoma in the male F344 rat - The National Toxicology Program experience.	Nyska A, Haseman JK, Hailey JR, et al.	-	Toxicol Pathol. 1999; 27: 456-62.	-	-
[資料4.3: TX36]	Characteristics of histiocytic lesions in the reticuloendothelial system of NZB mice.	Sadahira Y, Mori M, Ozaki M, et al.	-	Acta Pathol Jpn. 1987; 37: 1719-29.	-	-
[資料4.3: TX37]	Sporanox® (itraconazole). Physicians' Desk Reference 58th ed.	-	-	Thomson PDR. Montvale, NJ 2004. p1768-72.	-	-
[資料4.3: TX38]	Nizoral® (ketoconazole). Physicians' Desk Reference 58th ed.	-	-	Thomson PDR. Montvale, NJ 2004. p1757-59.	-	-
[資料4.3: TX39]	The effects of itraconazole on immune responses in ICR mice.	Kim JH, Ahn YK.	-	J Toxicol Sci. 1994; 19: 7-15.	-	-
[資料4.3: TX40]	Main vascular changes seen in the saline controls of continuous infusion studies in the cynomolgus monkey over an eight-year period.	Lilbert J, Burnett R.	-	Toxicol Pathol. 2003; 31: 273-80.	-	-
5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書					
5.2	全臨床試験一覧表					
5.3	臨床試験報告書					
5.3.1	生物薬剤学試験報告書					
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書					
[資料5.3.1.1.1: P07783]	A parallel group, pharmacokinetic trial to estimate the absolute bioavailability and the multiple dose pharmacokinetics of MK-5592 (SCH 56592) solid oral tablets D-yellow in healthy adults	Merck Sharp & Dohme Corp.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.1.2: P02812]	An open-label, randomized study in healthy volunteers to evaluate the effect of a nutritional supplement on the pharmacokinetics of posaconazole	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.1.3: P112]	A relative bioavailability study to assess the effect of food on the posaconazole (MK-5592) pharmacokinetics following the administration of the final market tablet formulation in healthy subjects	Merck Sharp & Dohme Corp.	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書					
[資料5.3.1.2.1: P[redacted]_099]	Effect of food on the relative bioavailability of two solid oral formulations of SCH 56592 in healthy adult volunteers	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.1.2.2: [redacted]_099]	The relative bioavailability of the oral suspension vs. solid dosage form in healthy volunteers	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.2.3: P04975]	The evaluation of the posaconazole (SCH 56592) pharmacokinetics for new capsule and tablet formulations relative to marketed oral suspension (Noxafil ®) in healthy volunteers	Schering-Plough Research Institute, a division of Schering Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.2.4: P07691]	A relative bioavailability study to compare the pharmacokinetics of two different solid oral MK-5592 (SCH 56592) tablet formulations and an oral suspension in healthy adults	Merck Sharp & Dohme Corp.	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書					
該当資料なし						
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書					
[資料5.3.1.4.1: 00TNTS]	SCH 56592: Validation of the method for the determination of SCH 56592 concentrations in human plasma by high performance liquid chromatography with UV-detection	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.2: 0050QM]	SCH 56592: Validation of a high-performance liquid chromatographic (HPLC) method for the determination of SCH 56592 in human plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.3: 00JLV3]	SCH 56592: Validation of a high performance liquid chromatographic-mass spectrometric (LC-MS/MS) method for the determination of SCH 56592 concentrations in human plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.4: 0056BL]	SCH 56592: Validation of a high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method for the determination of SCH 56592 concentrations in plasma ultrafiltrate	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.5: 04GR6J]	SCH 56592: Validation of a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method for the determination of SCH 56592 concentrations in human plasma (LCMSC 549)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.6: 004G50]	SCH 56592: Validation of a high performance liquid chromatographic-mass spectrometric (LC-MS/MS) method for the determination of SCH 56592 concentrations in human urine	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.7: 0032YD]	SCH 56592: Validation of a high performance liquid chromatographic method for the determination of SCH 56592 in human urine	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.8: 00FG7T]	SCH 56592: Validation of a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method for the determination of SCH 56592 concentrations in human plasma (CB2003.003)	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.1.4.9: 00P6RQ]	SCH 56592: Validation of a 96-well sample processing and liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method for the determination of SCH 56592 concentrations in human plasma	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.10: 04CY5L]	Determination of the Concentration of MK-5592 in Human Plasma by LC-MS/MS in Support of Clinical Study Referenced MK-5592-111	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.11: JPC[redacted]_361_12_BA1]	「SCH56592第Ｉ相単回投与試験」（治験実施計画書番号：JPC-[redacted]-361-12-02）におけるヒト血漿中SCH56592の濃度測定（試験番号：[redacted]N125）	[redacted]	国内	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.12: JPC[redacted]_361_12_BA2]	「SCH56592第Ｉ相単回投与試験」（治験実施計画書番号：JPC-[redacted]-361-12-02）におけるヒト尿中SCH56592の濃度測定（試験番号：[redacted]N125）	[redacted]	国内	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.13: 00J9S5]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P05011 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.14: 00J9ZL]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P05014 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.15: 00N243]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P05637 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.16: 006N2X]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P02812 using a high performance liquid chromatographic-mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.17: 00MJDM]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P04975 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.18: 03JPGB]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. PN 082-00 (P07691) using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.19: 03JPH2]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. PN 085-00 (P07783) using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.20: 03TSP8]	Quantitation of SCH 56592 in human plasma via UPLC with MS/MS detection (P112)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.21: 006N40]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P01940 using a high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.22: 006NJJ]	Determination of SCH 56592 concentrations in human urine samples from Protocol No. P01940 using a high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.23: 007YSL]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma ultrafiltrate samples from Protocol No. P01940 using a high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.1.4.24: 006NF5]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P02810 using a high performance liquid chromatographic-mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.25: 006NF7]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P02811 using a high performance liquid chromatographic-mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.26: 00JD0W]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P03742 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.27: 04ZDNL]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Study No. C[redacted]-173-01 using a high-performance liquid chromatographic method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.28: C[redacted]_201_BA]	Assay Method and Validation (Protocol C[redacted]-201)	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.29: 006NP0]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P02489 using a high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.30: 006NVK]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P02862 using a high performance liquid chromatographic-mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.31: 00FYJ7]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P04490 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method (Cohort 1 and 2)	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.32: 00H53Q]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P04490 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method (Cohort 3)	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.33: 00H5X8]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P04490 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method (Cohort 4)	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.34: 00JJQQ]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P04931 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.35: 00LHCS]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P05359 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.36: 00TKBD]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P07764 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.37: 006DF2]	Determination of SCH 56592 concentrations in plasma samples from Protocol No. C[redacted]-421 using a high-performance liquid chromatographic method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.38: 03TXK6]	Quantitation of SCH 56592 in human plasma via UPLC with MS/MS detection (P05520)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.1.4.39: 00TKNP]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P05520 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.40: 00VLV2]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P05615 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method (DM27496)	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.41: 03JF6H]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P05615 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method (LCMSC 549 V 1.00)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.42: 04JSL6]	Determination of the concentration of MK-5592 in human plasma by LC-MS/MS in support of clinical study referenced MK-5592-117	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.43: 006Z9Y]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P01893 using a high performance liquid chromatographic-mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.44: 0086F5]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P00041 using a high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.45: 00D2ZJ]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Protocol No. P01899 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.46: 00J9BK]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Study No. P02095 using a liquid chromatographictandem mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.47: 00KG4Q]	Determination of SCH 56592 concentrations in human plasma samples from Study No. P02095 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.48: 004ZVV]	Zidovudine/lamivudine: Validation of a high-performance liquid chromatographic/mass spectrometric (HPLC/MS/MS) method for the determination of zidovudine and lamivudine in human plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.49: 004ST5]	Ritonavir/indinavir: Validation of a high–performance liquid chromatographic/mass spectrometric (HPLC/MS/MS) method for the determination of ritonavir and indinavir in human plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.50: 006DSH]	Phenytoin: Validation of a high performance liquid chromatographic (HPLC) method for the determination of phenytoin in human plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.51: 0047ZM]	LC/MS/MS analysis of glipizide in human plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.52: 004X42]	Determination of rifabutin in human plasma by high-performance liquid chromatography with UV-detection (including addendum)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.1.4.53: 004X3Z]	Method validation report for the determination of cyclosporin A in human whole blood using LC-API/MS/MS (including amendments)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.54: 005CDN]	Validation of a high performance liquid chromatographic-mass spectrometric (LC-MS/MS) method for the determination of tacrolimus concentrations in human whole blood	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.55: 00B2PX]	Quantitation of efavirenz in human plasma via HPLC with ultraviolet detection	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.56: 00FY5W]	SCH 30048: Quantitation of ketoconazole in human plasma via HPLC with MS/MS detection	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.57: 00GGDY]	Validation of a method for the determination of rapamycin in human whole blood by LC/MS/MS detection	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.58: 00LRR0]	Validation of a method for the determination of atazanavir in human plasma by HPLC with MS/MS detection	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.59: 00H0HG]	Abbreviated validation of a method for the determination of lopinavir and ritonavir in human plasma by LC/MSMS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.60: 00LJ5D]	SCH 28711: LC/MS/MS analysis of midazolam and 1-hydroxy midazolam in human plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.61: 00NSFP]	Midazolam: validation of a 96-well sample processing and liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method for the determination of midazolam, 1'-hydroxymidazolam and 4'-hydroxymidazolam concentrations in human plasma	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.62: 00LJBD]	Quantitation of simvastatin and simvastatin acid in human plasma via HPLC with MS/MS detection	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.63: 00CSYG]	Determination of fluconazole in human plasma by LC/MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.64: 00CT5M]	Determination of itraconazole and 2-hydroxyitraconazole in human plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.65: 006N7X]	Determination of glipizide concentrations in human plasma samples from Protocol No. P02489 using a high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.66: 006P0Y]	Determination of tacrolimus concentrations in human whole blood samples from Protocol No. P02862 using a high performance liquid chromatographic-mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.67: 00HC05]	Determination of efavirenz concentrations in human plasma samples from Protocol No. P04490 using a high performance liquid chromatographic method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.68: 00FZ96]	Determination of ketoconazole concentrations in human plasma samples from Protocol No. P04490 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.1.4.69: 00G7DQ]	Determination of rapamycin in human blood from Protocol No. P04490 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.70: 00H5ZW]	Determination of atazanavir and ritonavir in human plasma from Protocol No. P04490 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.71: 00G36M]	Determination of midazolam concentrations in human plasma samples from Protocol No. P04490 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.72: 00KWXR]	Determination of caspofungin concentrations in human plasma samples from Protocol No. P04931 using solid phase extraction and high performance liquid chromatography	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.73: 00KYD2]	Determination of micafungin concentrations in human plasma samples from Protocol No. P04931 using high performance liquid chromatography	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.74: 00LCQT]	Determination of midazolam, 1'-hydroxymidazolam and 4'-hydroxymidazolam concentrations in human plasma samples from Protocol No. P05359 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	Schering-Plough Research Institute	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.75: 00LLM8]	Determination of simvastatin and simvastatin acid concentrations in human plasma samples from Protocol No. P05359 using a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.76: 00D3S6]	Determination of fluconazole concentrations in human plasma samples from Protocol No. P01899 using a high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.77: 00DBXQ]	Determination of itraconazole and 2-hydroxyitraconazole concentrations in human plasma samples from Protocol No. P01899 using a high performance liquid chromatography method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書					
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書					
該当資料なし						
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書					
該当資料なし						
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書					
該当資料なし						
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書					
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書					
[資料5.3.3.1.1: JPC[redacted]_361_12]	SCH 56592の第Ｉ相単回投与試験	シェリング・プラウ株式会社	国内	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.1.2: I_P05011]	SCH 56592の第Ｉ相反復投与試験	シェリング・プラウ株式会社	国内	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.1.3: I_P05014]	SCH 56592の空腹時投与におけるバイオアベイラビリティ比較試験	シェリング・プラウ株式会社	国内	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.3.1.4: P067]	A single/multiple oral dose and single peripheral intravenous dose study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of MK-5592 in healthy Japanese subjects	MSD K.K.	国内	社内資料	評価資料	無
[資料5.3.3.1.5: P[redacted]_098]	Rising, single-dose safety and tolerance of SCH 56592 in healthy male volunteers	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.1.6: P[redacted]_089]	Rising multiple-dose safety and tolerance of SCH 56592 in healthy volunteers	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.1.7: P05637]	The evaluation of posaconazole (SCH 56592) pharmacokinetics for a new solid oral formulation in healthy volunteers	Schering-Plough Research Institute, a division of Schering Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.1.8: P04985]	An evaluation of the pharmacokinetics and safety of posaconazole (SCH 56592) IV solution in healthy volunteers	Schering-Plough Research Institute, a division of Schering Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.1.9: P06356]	An evaluation of the safety and pharmacokinetics of posaconazole (POS, SCH 56592) IV solution via peripheral administration in healthy volunteers	Merck Sharp & Dohme Corp.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.1.10: P04547]	An open-label study in healthy volunteers to measure the plasma, epithelial lining fluid, and pulmonary alveolar cell concentrations of posaconazole (SCH 56592) (Noxafil®) after multiple oral doses	Integrated Therapeutics Group, Inc., a subsidiary of Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.1.11: P05270]	Open-label study in healthy subjects to measure dermal concentration of posaconazole (SCH 56592) (Noxafil®) after oral administration of 400 mg twice daily	Schering-Plough Research Institute, a division of Schering Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.1.12: C[redacted]_104]	The absorption, metabolism and excretion of 14C-SCH 56592 following a single dose of oral suspension in healthy male volunteers	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.1.13: P02418]	The absorption, metabolism and excretion of 14C-SCH 56592 following a single dose of oral suspension in healthy male subjects	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	-				
[資料5.3.3.2.1: C[redacted]_421]	Pharmacokinetic evaluation in neutropenic oncology patients	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.3.2.2: P05615]	Pharmacokinetics and safety of solid oral posaconazole (SCH 56592) in subjects at high risk for invasive fungal infections	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	評価資料	無
[資料5.3.3.2.3: P05520]	Pharmacokinetics, safety, and tolerability of intravenous posaconazole solution followed by oral posaconazole suspension (SCH 56592) in subjects at high risk for invasive fungal infections	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	評価資料	無
[資料5.3.3.2.4: P117]	Pharmacokinetics and safety of solid oral posaconazole (MK-5592, POS) in Chinese subjects at high risk for invasive fungal infections	Merck Sharp & Dohme Corp.	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書					
[資料5.3.3.3.1: P02810]	A multiple-dose study in healthy volunteers to evaluate the effect of gender and age on the pharmacokinetics of posaconazole	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.3.2: P02811]	Effect of ethnicity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole in healthy subjects	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.3.3: P111]	Characterization of the pharmacokinetics of posaconazole (MK-5592, POS) administered by intravenous (IV) solution and oral tablet in healthy Chinese subjects	Merck Sharp & Dohme Corp.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.3.4: P01940]	The single-dose safety, tolerability and pharmacokinetics of posaconazole in subjects with various degrees of chronic renal insufficiency	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.3.5: P[redacted]_195]	Single dose pharmacokinetics in subjects with various degrees of chronic liver disease	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.3.6: P03742]	The safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose administration of posaconazole (SCH 56592) in subjects with hepatic impairment	Schering-Plough Research Institute, a division of Schering Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書					
[資料5.3.3.4.1: P[redacted]_016]	Effect on cytochrome P450 drug metabolism enzymes	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.4.2: C[redacted]_173]	Evaluation of a potential pharmacokinetic drug interaction between SCH 56592 and cimetidine in healthy volunteers	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.4.3: P[redacted]_207]	Pharmacokinetic drug interaction with rifabutin in healthy volunteers	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.4.4: C[redacted]_201]	Pharmacokinetic drug interaction study with phenytoin in healthy volunteers	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.4.5: C[redacted]_247]	Pharmacokinetic drug interaction study with cyclosporine in heart transplant patients	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.3.4.6: P02862]	An open-label, one-sequence crossover, drug interaction study to determine the pharmacokinetics and safety of tacrolimus administered with posaconazole in healthy subjects	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190]	Pharmacokinetic drug interaction study with zidovudine/lamivudine and protease inhibitors in HIV-infected patients	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.4.8: P04490]	Effect of posaconazole (POS) on the pharmacokinetics of four CYP3A4 substrates in healthy volunteers: midazolam, sirolimus, ritonavir boosted atazanavir, and efavirenz	Schering-Plough Research Institute, a division of Schering Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.4.9: P05359]	The effect of posaconazole (POS) on the pharmacokinetics of midazolam and simvastatin (two CYP3A4 substrates) in healthy volunteers	Schering-Plough Research Institute, a division of Schering Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.4.10: P02489]	An open-label, one-sequence crossover, drug interaction study to determine the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of glipizide administered with posaconazole in healthy volunteers	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.4.11: P04931]	Effect of posaconazole (Noxafil®; POS) on the pharmacokinetics of caspofungin (Cancidas®; CAS) and micafungin (Mycamine™; MICA) in healthy subjects	Integrated Therapeutics Group, Inc., a subsidiary of Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.4.12: C[redacted]_120]	Effect of antacid administration on the absorption of SCH 56592 in healthy adult volunteers	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.4.13: P07764]	A study to evaluate the effect of concomitant medications that affect the gastric pH and gastric motility on the pharmacokinetics of posaconazole after solid oral administration in healthy volunteers	Schering-Plough Research Institute, a division of Schering Corporation, a Subsidiary of Merck & Co, Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書					
[資料5.3.3.5.1: 050M69]	Modeling & simulation report: A population pharmacokinetic analysis of MK-5592 (SCH56592, Posaconazole, Noxafil) across solid oral tablet and IV formulations and exposure-response analysis of adverse events in Japanese patients	Merck Research Laboratories, Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.5.2: 04WDT3]	Modeling & simulation analysis plan: Pharmacokinetics of posaconazole (MK-5592, POS) administered as solid oral tablets or intravenous solution in Japanese subjects	Merck Research Laboratories, Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.3.5.3: 00VZZX]	Modeling & simulation report: A population pharmacokinetic model for solid oral tablet formulation of MK-5592 (SCH56592, Posaconazole, Noxafil)	Merck Research Laboratories, Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.5.4: 03HPSR]	Modeling & simulation report: A population pharmacokinetic model for IV solution of MK-5592 (SCH56592, Posaconazole, Noxafil)	Merck Research Laboratories, Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.5.5: 04JKHG]	Modeling & simulation report: A population pharmacokinetic model for solid oral tablet formulation of MK-5592 (SCH56592, Posaconazole, Noxafil): Extension to Chinese subjects	Merck Research Laboratories, Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書					
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書					
該当資料なし						
5.3.4.2	患者におけるPD 試験及びPK/PD 試験報告書					
該当資料なし						
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書					
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書					
[資料5.3.5.1.1: P01899]	A Randomized Controlled Trial of Posaconazole (SCH 56592) vs Standard Azole Therapy for the Prevention of Invasive Fungal Infections Among High-Risk Neutropenic Patients	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	評価資料	無
[資料5.3.5.1.2: CI98_316]	Phase III Randomized, Double-Blind (Double-Dummy) Study of the Safety, Tolerance and Efficacy of SCH 56592 vs Fluconazole in the Prophylaxis of Invasive Fungal Infections in High-Risk Recipients of Allogeneic Progenitor Cell Transplantation With Graft-Versus-Host Disease	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	評価資料	無
[資料5.3.5.1.3: P02952]	Data Review Committee Procedures and Analysis for the Comparison of Data from P00041 and P02387	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	評価資料	無
[資料5.3.5.1.4: P01893]	Phase 2 Study of Safety, Tolerance, Efficacy, and Pharmacokinetics of Posaconazole (SCH 56592) for the Treatment of Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Hosts	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.1.5: P101]	深在性真菌症の日本人患者を対象としたMK-5592とボリコナゾールの安全性及び有効性を検討する無作為化、実薬対照、第Ⅲ相非盲検試験	MSD株式会社	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.5.2	非対照試験報告書					
[資料5.3.5.2.1: P00041]	Open-Label, Treatment Protocol for the Safety and Efficacy of Posaconazole (SCH 56592) in the Treatment of Invasive Fungal Infections	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	評価資料	無
[資料5.3.5.2.2: P02387]	A Retrospective Study to Establish a Historic Database on the Efficacy of Standard Antifungal Therapy in Patients with Invasive Fungal Infection	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	評価資料	無
[資料5.3.5.2.3: CI97_280]	Phase II Trial of the Safety, Tolerance, and Efficacy of Long-Term Therapy with SCH 56592 (400 mg once daily) in the Treatment of Chronic Active Pulmonary or Non-Meningeal Disseminated Coccidioidomycosis	Schering-Plough Corporation	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.5.2.4: P02095]	Open-Label Limited Access Protocol of Posaconazole (SCH 56592) in Invasive Fungal Infections	Schering-Plough Research Institute, a division of Schering Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書					
[資料5.3.5.3.1: Composite_tab]	The effect of weight, gender, race, age, and formulation on pharmacokinetics following administration of single doses of 100 mg to 400 mg posaconazole and multiple doses of 200 mg to 400 mg in healthy and patient populations	Merck Research Laboratories, Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.3.2: Composite_IV]	The effect of weight, gender, race, and age on pharmacokinetics following administration of single doses of 50 mg to 300 mg posaconazole IV in healthy and patient populations	Merck Research Laboratories, Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書					
該当資料なし						
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書					
[資料5.3.6.1: 04W8JC]	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) for Posaconazole [Reporting Interval: 02-AUG-2017 to 01-FEB-2018]	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.6.2: SUSAR]	医薬品医療機器総合機構に報告した重篤な副作用の一覧	MSD株式会社	国内	社内資料	参考資料	無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録					
[資料5.3.7.1.1: P05615_demog]	P05615_症例一覧表（被験者背景）	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.1.2: P05520_demog]	P05520_症例一覧表（被験者背景）	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.1.3: P01899_demog]	P01899_症例一覧表（被験者背景）	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.1.4: CI98_316_demog]	C/I98-316_症例一覧表（被験者背景）	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.1.5: P02952_demog]	P02952_症例一覧表（被験者背景）（P00041試験は[資料5.3.7.1.7: P00041_demog]、P02387試験は[資料5.3.7.1.8: P02387_demog]を参照）	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.1.6: P101_demog]	P101_症例一覧表（被験者背景）	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.1.7: P00041_demog]	P00041_症例一覧表（被験者背景）	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.1.8: P02387_demog]	P02387_症例一覧表（被験者背景）	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.2.1: P05615_effi]	P05615_個々の有効性反応データ	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.2.2: P05520_effi]	P05520_個々の有効性反応データ	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.2.3: P01899_effi]	P01899_個々の有効性反応データ	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.2.4: CI98_316_effi]	C/I98-316_個々の有効性反応データ	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.2.5: P02952_effi]	P02952_個々の有効性反応データ（P00041試験は[資料5.3.7.2.7: P00041_effi]、P02387試験は[資料5.3.7.2.8: P02387_effi]を参照）	-	-	-	-	無

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.7.2.6: P101_effi]	P101_個々の有効性反応データ	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.2.7: P00041_effi]	P00041_個々の有効性反応データ	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.2.8: P02387_effi]	P02387_個々の有効性反応データ	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.3.1: P05615_ae]	P05615_有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.3.2: P05520_ae]	P05520_有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.3.3: P01899_ae]	P01899_有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.3.4: CI98_316_ae]	C/I98-316_有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.3.5: P02952_ae]	P02952_有害事象一覧表（P00041試験は[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]を参照、P02387試験は該当なし）	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.3.6: P101_ae]	P101_有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]	P00041_有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.3.8: P02387_ae]	P02387_有害事象一覧表（該当なし）	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.4.1: P05615_death]	P05615_死亡に至った有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.4.2: P05520_death]	P05520_死亡に至った有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.4.3: P01899_death]	P01899_死亡に至った有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.4.4: CI98_316_death]	C/I98-316_死亡に至った有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.4.5: P02952_death]	P02952_死亡に至った有害事象一覧表（P00041試験は[資料5.3.7.4.7: P00041_death]を参照、P02387試験は該当なし）	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.4.6: P101_death]	P101_死亡に至った有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.4.7: P00041_death]	P00041_中止又は死亡に至った有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.4.8: P02387_death]	P02387_死亡に至った有害事象一覧表（該当なし）	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.5.1: P05615_sae]	P05615_重篤な有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.5.2: P05520_sae]	P05520_重篤な有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.5.3: P01899_sae]	P01899_重篤な有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.5.4: CI98_316_sae]	C/I98-316_重篤な有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.5.5: P02952_sae]	P02952_重篤な有害事象一覧表（P00041試験は[資料5.3.7.5.7: P00041_sae]を参照、P02387試験は該当なし）	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.5.6: P101_sae]	P101_重篤な有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.5.7: P00041_sae]	P00041_重篤な有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.5.8: P02387_sae]	P02387_重篤な有害事象一覧表（該当なし）	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.6.1: P05615_discon]	P05615_投与中止に至った有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.6.2: P05520_discon]	P05520_投与中止に至った有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.6.3: P01899_discon]	P01899_投与中止に至った有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.6.4: CI98_316_discon]	C/I98-316_投与中止に至った有害事象一覧表	-	-	-	-	無

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.7.6.5: P02952_discon]	P02952_投与中止に至った有害事象一覧表［P00041試験は[資料5.3.7.4.7: P00041_death]（中止又は死亡に至った有害事象一覧表）を参照、P02387試験は該当なし］	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.6.6: P101_discon]	P101_投与中止に至った有害事象一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.6.7: P00041_discon]	P00041_投与中止に至った有害事象一覧表［[資料5.3.7.4.7: P00041_death]（中止又は死亡に至った有害事象一覧表）を参照］	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.6.8: P02387_discon]	P02387_投与中止に至った有害事象一覧表（該当なし）	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.7.1: P05615_lab]	P05615_臨床検査値異常変動一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.7.2: P05520_lab]	P05520_臨床検査値異常変動一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.7.3: P01899_lab]	P01899_臨床検査値異常変動一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.7.4: CI98_316_lab]	C/I98-316_臨床検査値異常変動一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.7.5: P02952_lab]	P02952_臨床検査値異常変動一覧表（P00041試験は[資料5.3.7.7.7: P00041_lab]、P02387試験は[資料5.3.7.7.8: P02387_lab]を参照）	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.7.6: P101_lab]	P101_臨床検査値異常変動一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.7.7: P00041_lab]	P00041_臨床検査値異常変動一覧表	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.7.8: P02387_lab]	P02387_臨床検査値異常変動一覧表	-	-	-	-	無
5.4	参考文献					
[資料5.4: 001]	病原真菌と真菌症　改訂4版　Ⅲ真菌症の疫学と感染機序	山口英世	-	南山堂	-	-
[資料5.4: 002]	深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014	深在性真菌症のガイドライン作成委員会	-	協和企画	-	-
[資料5.4: 003]	造血細胞移植ガイドライン　真菌感染症の予防と治療（2017年9月）.	日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編.	-	https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/01_04_shinkin.pdf	-	-
[資料5.4: 004]	病原真菌と真菌症　改訂4版　Ⅵ日和見感染型深在性真菌症	山口英世	-	南山堂	-	-
[資料5.4: 005]	抗菌薬不応性発熱性患者における抗真菌治療開始のタイミング	吉田稔	-	日本化学療法学会雑誌. 2005; 53: 673-8.	-	-
[資料5.4: 006]	病原真菌と真菌症　改訂4版　Ⅴ真菌症の化学療法薬（抗真菌薬）	山口英世	-	南山堂	-	-
[資料5.4: 007]	Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole.	Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, et al.	-	Clin Infect Dis. 2004; 39: 743-6.	-	-
[資料5.4: 008]	Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis.	Siwek GT, Dodgson KJ, de Magalhaes-Silverman M, et al.	-	Clin Infect Dis. 2004; 39: 584-7.	-	-
[資料5.4: 009]	Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial.	Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al.	-	Clin Infect Dis. 2007; 44: 2-12.	-	-
[資料5.4: 010]	Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma.	Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JVS.	-	Clin Pharmacol Ther. 2010; 88: 115-9.	-	-

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 011]	造血細胞移植ガイドライン　造血細胞移植後の感染管理（第4版）（2017年9月）.	日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編.	-	https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/01_01_kansenkanri_ver04.pdf	-	-
[資料5.4: 012]	Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database.	Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al.	-	Clin Infect Dis. 2010; 50: 1091-100.	-	-
[資料5.4: 013]	公開情報2016年1～12月年報（全集計対象医療機関）院内感染対策サーベイランス 検査部門.	厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）.	-	https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2016/3/1/ken_Open_Report_201600.pdf	-	-
[資料5.4: 014]	Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: the data from 1989 to 2009 in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan.	Suzuki Y, Kume H, Togano T, et al.	-	Med Mycol. 2013; 51: 522-6.	-	-
[資料5.4: 015]	白血病死に占める深在性真菌症罹患者数の推計 －病理剖検輯報による疫学調査成績からの解析－.	栂野富輝、渋谷和俊、久米光.	-	Med Mycol J. 2012; 53: 53-8.	-	-
[資料5.4: 016]	わが国における接合菌症の現状―アンケート調査から―.	亀井克彦、渡辺哲、掛屋弘、他.	-	感染症学雑誌; 2011; 85: 448.	-	-
[資料5.4: 017]	Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases.	van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al.	-	Clin Infect Dis. 2006; 42: e61-5.	-	-
[資料5.4: 018]	Epidemiological study of Fusarium species causing invasive and superficial fusariosis in Japan.	Muraosa Y, Oguchi M, Yahiro M, et al.	-	Med Mycol J. 2017; 58: E5-E13.	-	-
[資料5.4: 019]	A nationwide survey of deep fungal infections and fungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation in Japan.	Imataki O, Kami M, Kim SW, et al.	-	Bone Marrow Transplant. 2004; 33: 1173-9.	-	-
[資料5.4: 020]	Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies.	Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, et al.	-	Int J Hematol. 2012; 96: 748–57.	-	-
[資料5.4: 021]	輸入真菌症の現状と対策.	渡辺哲、亀井克彦.	-	日本内科学会雑誌. 2014; 103: 2674-9.	-	-
[資料5.4: 022]	病原真菌と真菌症改訂4版　IX 主な深部皮膚真菌症.	山口英世.	-	南山堂　2007. p248-58.	-	-
[資料5.4: 023]	上腕に小型の皮疹を生じた*Fonsecaea pedrosoi*によるクロモミコーシスの1例：症例報告及び本邦における黒色真菌感染症報告例のまとめ.	菊地夕子、近藤真帆、矢口均、他.	-	Jpn J Med Mycol. 2007; 48: 85-9.	-	-
[資料5.4: 024]	Mycetoma of foot: a rare case report and review of the literature.	Sakayama K, Kidani T, Sugawara Y, et al.	-	Foot Ankle Int. 2004; 25: 763-7.	-	-
[資料5.4: 025]	真菌性下腿菌腫.	木村雅友、古田朋子、前倉俊治、他.	-	臨床病理. 1997; 45: 801-4.	-	-
[資料5.4: 026]	*Madurella grisea*による足菌腫の1例.	赤松まゆみ、石井康子、松尾聿朗、他.	-	Jpn J Med Mycol. 1995; 36: 321-5.	-	-
[資料5.4: 027]	Madura Footの1例.	森將晏.	-	岡山外科病理雑誌. 1992; 29: 54-5.	-	-

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 028]	真菌によるmycetomaの1例.	高橋利明、高沢晴夫、鈴木峻、他.	-	関東整形災害外科学会雑誌. 1984; 15: 262-4.	-	-
[資料5.4: 029]	Eumycetoma caused by Trichophyton species successfully treated with terbinafine and surgery.	Namba HD, Umemura H, Asagoe K.	-	J Dermatol. 2017; 44: e97-8.	-	-
[資料5.4: 030]	Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients.	Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, et al.	-	Bone Marrow Transplant. 1997; 19: 801-8.	-	-
[資料5.4: 031]	Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients.	Baddley JW, Stroud TP, Salzman D, et al.	-	Clin Infect Dis. 2001; 32: 1319-24.	-	-
[資料5.4: 032]	Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective.	Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al.	-	Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15: 1143-238.	-	-
[資料5.4: 033]	Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America.	Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al.	-	Clin Infect Dis. 2011; 52: e56-93.	-	-
[資料5.4: 034]	Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline.	Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al.	-	Clin Microbiol Infect. 2018; 24: e1-38.	-	-
[資料5.4: 035]	ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: Fusarium spp., Scedosporium spp. and others.	Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, et al.	-	Clin Microbiol Infect. 2014; 20 Suppl 3: 27–46.	-	-
[資料5.4: 036]	JAID/JSC感染症治療ガイド2014.	JAID/JSC感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会編.	-	ライフサイエンス出版　2014. p117-9.	-	-
[資料5.4: 037]	ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients.	Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al.	-	Haematologica. 2017; 102: 433-44.	-	-
[資料5.4: 038]	2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis.	Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al.	-	Clin Infect Dis. 2016; 63: e112-46.	-	-
[資料5.4: 039]	日本皮膚科学会ガイドライン　皮膚真菌症診断・治療ガイドライン.	渡辺晋一、望月隆、五十棲健、他.	-	日本皮膚科学会雑誌. 2009; 119: 851-62.	-	-
[資料5.4: 040]	ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi.	Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, et al.	-	Clin Microbiol Infect. 2014; 20 Suppl 3: 47-75.	-	-
[資料5.4: 041]	Experimental infusion thrombophlebitis. Importance of the infusion rate.	Hessov I, Bojsen-Møller M.	-	Eur J Intensive Care Med. 1976 Sep;2(2):103-5.	-	-

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 042]	Experimental infusion thrombophlebitis. Importance of the pH of glucose solutions.	Hessov I, Bojsen-Møller M.	-	Eur J Intensive Care Med. 1976 Sep;2(2):97-101.	-	-
[資料5.4: 043]	A semi-automated procedure for the determination of caspofungin in human plasma using solid-phase extraction and HPLC with fluorescence detection using secondary ionic interactions to obtain a highly purified extract.	Bi S, Schwartz MS, Desai RB, et al.	-	J Liq Chromatogr Relat Technol.2005; 28: 2895–908.	-	-
[資料5.4: 044]	Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease, and volunteers with renal dysfunction.	Hebert MF, Smith HE, Marbury TC, et al.	-	J Clin Pharmacol. 2005; 45: 1145-52.	-	-
[資料5.4: 045]	Use of high-performance liquid chromatographic and microbiological analyses for evaluating the presence or absence of active metabolites of the antifungal posaconazole in human plasma.	Kim H, Kumari P, Laughlin M, et al.	-	J Chromatogr A. 2003; 987: 243-8.	-	-
[資料5.4: 046]	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（薬生薬審発0723第4号　平成30年7月23日）	厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長	-	-	-	-
[資料5.4: 047]	Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers (As of Sep 26, 2016).	U.S. Food and Drug Administration	-	https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm	-	-
[資料5.4: 048]	Comparative effects of rifabutin and rifampicin on cytochromes P450 and UDP-glucuronosyl-transferases expression in fresh and cryopreserved human hepatocytes.	Reinach B, de Sousa G, Dostert P, et al.	-	Chem Biol Interact. 1999 ; 121: 37-48.	-	-
[資料5.4: 049]	Atazanavir for the treatment of human immunodeficiency virus infection.	Busti AJ, Hall RG, Margolis DM.	-	Pharmacotherapy. 2004; 24: 1732-47.	-	-
[資料5.4: 050]	Posaconazole plasma exposure correlated to intestinal mucositis in allogeneic stem cell transplant patients.	Vanstraelen K, Prattes J, Maertens J, et al.	-	Eur J Clin Pharmacol. 2016; 72: 953-63.	-	-
[資料5.4: 051]	Down-regulation of OATP1B proteins correlates with hyperbilirubinemia in advanced cholestasis.	Sticova E, Lodererova A, van de Steeg E, et al.	-	Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8: 5252-62.	-	-
[資料5.4: 052]	The prediction of drug-glucuronidation parameters in humans: UDP-glucuronosyltransferase enzyme-selective substrate and inhibitor probes for reaction phenotyping and in vitro-in vivo extrapolation of drug clearance and drug-drug interaction potential.	Miners JO, Mackenzie PI, Knights KM.	-	Drug Metab Rev. 2010; 42: 196-208.	-	-
[資料5.4: 053]	Oxazepam pharmacokinetics in patients with epilepsy treated long-term with phenytoin alone or in combination with phenobarbitone.	Scott AK, Khir AS, Steele WH, et al.	-	Br J Clin Pharmacol. 1983; 16: 441-4.	-	-
[資料5.4: 054]	Effect of posaconazole on the pharmacokinetics of fosamprenavir and vice versa in healthy volunteers.	Brüggemann RJ, van Luin M, Colbers EP, et al.	-	J Antimicrob Chemother. 2010; 65: 2188-94.	-	-
[資料5.4: 055]	Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients.	Romero AJ, Le Pogamp P, Nilsson LG, et al.	-	Clin Pharmacol Ther. 2002; 71: 226-34.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 056]	Unexpected drug-drug interactions in human immunodeficiency virus (HIV) therapy: induction of UGT1A1 and bile efflux transporters by Efavirenz.	Lee LS, Pham P, Flexner C.	-	Ann Acad Med Singapore. 2012; 41: 559-62.	-	-
[資料5.4: 057]	Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring.	Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, et al.	-	Ther Drug Monit. 2007; 29: 687-710.	-	-
[資料5.4: 058]	Ultrasensitive quantification of the CYP2E1 probe chlorzoxazone and its main metabolite 6-hydroxychlorzoxazone in human plasma using ultra performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry after chlorzoxazone microdosing.	Witt L, Suzuki Y, Hohmann N, et al.	-	J Chromatogr B. 2016; 1027: 207-13.	-	-
[資料5.4: 059]	Itraconazole decreases renal clearance of digoxin.	Jalava KM, Partanen J, Neuvonen PJ.	-	Ther Drug Monit. 1997; 19: 609-13.	-	-
[資料5.4: 060]	Safety and efficacy of micafungin for prophylaxis against invasive fungal infections in Japanese patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Results of a post-marketing surveillance study.	Kobayashi C, Hanadate T, Niwa T, et al.	-	J Infect Chemother. 2015; 21: 438-43.	-	-
[資料5.4: 061]	A prospective feasibility study of primary prophylaxis against invasive fungal disease with voriconazole following umbilical cord blood transplantation with fludarabine-based conditioning.	Takagi S, Araoka H, Uchida N, et al.	-	Int J Hematol. 2014; 99: 652-8.	-	-
[資料5.4: 062]	Distinct clinical features of infectious complications in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis in the Nagasaki transplant group.	Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, et al.	-	Biol Blood Marrow Transplant. 2013; 19: 607-15.	-	-
[資料5.4: 063]	Efficacy and safety of micafungin as an empirical antifungal therapy for suspected fungal infection in neutropenic patients with hematological disorders.	Yoshida M, Tamura K, Imamura M, et al.	-	Ann Hematol. 2012; 91: 449-57.	-	-
[資料5.4: 064]	Efficacy and safety of micafungin as an empirical therapy for invasive fungal infections in patients with hematologic disorders: a multicenter, prospective study.	Yamaguchi M, Kurokawa T, Ishiyama K, et al.	-	Ann Hematol. 2011; 90: 1209-17.	-	-
[資料5.4: 065]	Use of micafungin versus fluconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients receiving hematopoietic stem cell transplantation.	Hiramatsu Y, Maeda Y, Fujii N, et al.	-	Int J Hematol. 2008; 88: 588-95.	-	-
[資料5.4: 066]	An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients.	Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al.; American Thoracic Society Fungal Working Group	-	Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183(1):96-128.	-	-