日本標準商品分類番号	876179

医薬品リスク管理計画対象製品

総合製品情報概要

深在性真菌症治療剤

薬価基準収載

ノクサフィル®錠100mg 点滴静注300mg

ポサコナゾール錠/注射液 NOXAFIL®

劇薬／処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 エルゴタミン酒石酸塩･無水カフェイン･イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン、エルゴメトリン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ピモジド、キニジン、ベネトクラクス［再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期］、スボレキサント、ルラシドン塩酸塩、ブロナンセリン、トリアゾラムを投与中の患者［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

MSD株式会社

目　次

Ⅰ 開発の経緯 …… 3

Ⅱ 製品特性 …… 4

Ⅲ 製品情報(ドラッグインフォメーション) …… 5

Ⅳ 臨床成績 …… 13
- 侵襲性真菌症の予防投与 …… 15
  - 海外第Ⅲ相試験(C/I98-316試験)
    - 同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者における侵襲性真菌症に対する予防効果(海外データ) …… 15
  - 海外第Ⅲ相試験(P01899試験)
    - 血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症が確認/予測される患者における侵襲性真菌症に対する予防効果(海外データ) …… 19
- 侵襲性真菌症の治療 …… 23
  - 海外第Ⅲ相試験(P069試験)
    - 侵襲性アスペルギルス症に対する治療効果(海外データ) …… 23
  - 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に対する治療効果(海外データ) …… 27

Ⅴ 薬物動態 …… 30
- 血中濃度 …… 30
- 腎機能障害者(外国人データ) …… 35
- 肝機能障害者(外国人データ) …… 36
- 性別・年齢・体重の影響 …… 37
- 吸収 …… 37
- 分布 …… 37
- 代謝 …… 38
- 排泄(外国人データ) …… 39
- トランスポーターに関する情報 …… 39
- 薬物間相互作用 …… 40
- 心電図に及ぼす影響(外国人データ) …… 41

Ⅵ 薬効薬理 …… 42
- 作用部位 …… 42
- 薬剤耐性(耐性機序) …… 43
- 非臨床試験 …… 45

Ⅶ 安全性薬理試験及び毒性試験 …… 48
- 安全性薬理試験 …… 48
- 毒性試験 …… 49

Ⅷ 有効成分に関する理化学的知見 …… 54

Ⅸ 製剤学的事項 …… 54
- 製剤の各条件下における安定性 …… 54

Ⅹ 取扱い上の注意/包装/関連情報 …… 55
- 取扱い上の注意 …… 55
- 包装 …… 55
- 関連情報 …… 55

Ⅺ 主要文献 …… 56

Ⅻ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む) …… 57

Ⅰ 開発の経緯

深在性真菌症は血液疾患領域、呼吸器内科領域及び外科・救急・集中治療領域をはじめ、幅広い領域の患者にみられる臓器又は全身性の感染症であり、早期診断・早期治療が求められる重篤な疾患です。深在性真菌症は診断が容易ではなく、発症すると予後が不良であるため、血液疾患領域では抗真菌薬の予防投与が海外の主要なガイドライン及び本邦のガイドラインでも推奨されています。また、増加傾向が注目されているムーコル症や、発症頻度は低いものの注意が必要な真菌感染症であるフサリウム症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫では治療の選択肢が限られている状況でした。

ノクサフィル®錠100mg/点滴静注300mg(一般名：ポサコナゾール 以下、ノクサフィル®)は、Schering-Plough Corporation[現Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD)]により創製、開発されたアゾール系抗真菌薬です。ノクサフィル®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し、各種酵母様真菌及び糸状菌に対して抗真菌作用を示します。

ノクサフィル®は、これまでに種々の製剤を用いて開発が進められ、2005年10月にEUで初めて経口懸濁液が承認された後、2013年11月及び2014年3月には錠剤及び静注用製剤がそれぞれ承認されました。2018年10月現在、経口懸濁液は73の国及び地域で、錠剤は51の国及び地域で、静注用製剤は42の国及び地域でそれぞれ承認されています。

経口懸濁液は医療上の必要性を満たすために開発されましたが、有効性を最大化させる血中濃度の達成のために十分量の食事か栄養補助剤とともに1日複数回服用の必要がありました。しかしながら急性期の免疫不全者や化学療法実施中の白血病患者は消化管障害が生じている場合も多く、経口懸濁液を食事とともに服用することが難しい場合も多くあります。そこで本邦でのノクサフィル®の開発は、食事の摂取に関係なく十分な曝露量を確保できる錠剤及び経口投与が困難な患者に対しても投与を可能とする静注用製剤について進めることとし、日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験及び日本人の深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験が実施されました。経口懸濁液による海外臨床試験で得られた侵襲性真菌症の予防及び真菌症の治療に関する成績とともに製造販売承認申請を行い、「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」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、菌腫の治療」を適応症として錠剤及び静注用製剤が2020年1月に承認を取得しました。

発症予防に重点が置かれ、抗真菌薬の予防投与が行われている現在においても、特に血液疾患領域では侵襲性アスペルギルス症による感染症の発症例や死亡例が報告されており、他の真菌感染症と比較して発症頻度が高くなっています。その治療ニーズを満たすため、外国人の侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験が実施され、日本人の深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の結果と併せて、製造販売承認事項一部変更申請を行い、「侵襲性アスペルギルス症の治療」が2021年9月に追加承認されました。

Ⅱ 製品特性

1 ノクサフィル®は、侵襲性真菌症予防における複数のエビデンスを有し、海外ガイドラインにおいて予防投与として推奨を得ています。

●IDSAのアスペルギルス症治療の実践的臨床ガイドラインにおいて、長期間好中球減少症を発症している侵襲性アスペルギルス症のリスクが高い患者に対する侵襲性アスペルギルス症の予防として、strong recommendation; high-quality evidenceで推奨されています。

アスペルギルス症治療の実践的臨床ガイドライン：Infectious Diseases Society of America
(Patterson TF et al. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4): e1-e60. P.e7, PROPHYLAXIS OF INVASIVE ASPERGILLOSIS. V. 66)

●ESCMID、ECMM及びERSのアスペルギルス症診療ガイドラインにおいて、侵襲性アスペルギルス症発症率低減を目的とした一次予防として、血液悪性腫瘍疾患患者、中等～重症のGVHDかつ/又は高用量の免疫抑制治療を受けている患者はA-Iで推奨されています。

アスペルギルス症診療ガイドライン：2017 ESCMID-ECMM-ERS
ESCMID=European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases,
ECMM=European Confederation of Medical Mycology, ERS=European Respiratory Society
(Ullumann AJ et al. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24 Suppl 1: e1-e38. P.e14, Table 26.)

2 予防投与により既存のアゾール系薬（フルコナゾール/イトラコナゾール）を対照とした試験において、侵襲性真菌症の発症抑制効果を示しました。

●移植片対宿主病を有する同種造血幹細胞移植患者に対する海外第Ⅲ相試験（C/I98-316試験）の予防投与において、主要評価項目である侵襲性真菌症の発症率はフルコナゾール群に対し、ノクサフィル®の非劣性が検証されました（オッズ比[95.01% CI]：0.5614[0.2959～1.0651]）。（16ページ）

●持続性好中球減少症を伴う又は予測される急性骨髄性白血病（AML）/骨髄異形成症候群（MDS）患者に対する海外第Ⅲ相試験（P01899試験）において、主要評価項目である侵襲性真菌症の発症率はフルコナゾール/イトラコナゾール群に対し、ノクサフィル®の非劣性及び優越性が検証されました（群間差：−6.09%、P=0.0009、χ^2検定）。（20ページ）

ノクサフィル®の侵襲性真菌症の予防効果に関するエビデンスは、日本人患者を対象とした予防投与の臨床試験を新たに実施することなく、承認時評価資料である海外臨床試験データに基づいて承認されており、国内の承認内容とは異なる製剤（経口懸濁剤）を用いた成績が含まれています。

3 侵襲性アスペルギルス症に対する治療効果を示しました。

●侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（P069試験）において、主要評価項目である治験薬の投与42日後までの全死亡率は、ノクサフィル®群15.3%（44/288例）、ボリコナゾール群20.6%（59/287例）、群間差の点推定値は-5.3%[95%CI：-11.6, 1.0]であり、群間差の95%CIの上限が事前に規定した非劣性マージンである10%を下回ったことから、ボリコナゾールに対するノクサフィル®の非劣性が検証されました。（24ページ）

ノクサフィル®の侵襲性アスペルギルス症の治療効果に関するエビデンスには、国内の承認内容とは異なる用法及び用量による成績が含まれています。

4 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）に対する治療効果を示しました。

●標準的抗真菌治療が無効又は不耐容である侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（P00041試験）において、主要評価項目であるフサリウム症、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、菌腫の原因真菌等による侵襲性真菌症に対する総合効果（有効率）は、50.0%（119/238例）でした。（28ページ）

ノクサフィル®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、菌腫の治療効果に関するエビデンスは、国内で実施した臨床試験成績及び承認時評価資料である海外臨床試験データに基づいて承認されており、国内の承認内容とは異なる製剤（経口懸濁液）及び菌種を用いた成績が含まれています。

5 ノクサフィル®は、アスペルギルス属やムーコル目にも抗真菌活性を示すアゾール系抗真菌薬です（*in vitro*）。（45、46ページ）

6 ノクサフィル®は、錠剤と静注液の2剤形です。

7 安全性

重大な副作用として、肝機能障害[重度の肝機能異常（0.6%）、胆汁うっ滞（0.4%）、肝毒性（0.2%）、黄疸（0.1%）、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎（いずれも頻度不明）]、溶血性尿毒症症候群（HUS）及び血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（いずれも頻度不明）、QT延長（1.4%）、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）（頻度不明）、副腎機能不全（0.1%）、低カリウム血症（4.7%）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、脳血管発作（頻度不明）、急性腎障害（0.4%）、腎不全（0.2%）、汎血球減少症（0.1%）、白血球減少症（頻度不明）が報告されています。
主な副作用（5%以上）は、悪心、下痢、ALT増加でした。
製品電子添文における副作用及び各試験成績の安全性（18、22、26、29ページ）をご参照ください。

Ⅲ 製品情報(ドラッグインフォメーション)

＊ノクサフィル®錠100mg 2022年7月改訂(第6版)
＊ノクサフィル®点滴静注300mg 2022年7月改訂(第6版)

2. 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
＊2.1 エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン、エルゴメトリン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ピモジド、キニジン、ベネトクラクス[再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期]、スボレキサント、ルラシドン塩酸塩、ブロナンセリン、トリアゾラムを投与中の患者[10.1参照]
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

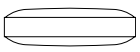
3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ノクサフィル®錠100mg	ノクサフィル®点滴静注300mg
有効成分	ポサコナゾール	
1錠／1バイアル中の分量・容量	1錠中に100mg	300mg／16.7mL注)
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	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6680mg、エデト酸ナトリウム水和物3mg、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17.6mL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®錠100mg	ノクサフィル®点滴静注300mg
剤形・色調		長円形・フィルムコーティング錠 (腸溶錠)・黄色	注射剤(バイアル)
外形	表面	 長径:17.5mm、短径:6.7mm	−
	裏面		
	側面	 厚さ:6.7mm	
識別コード		100	−
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

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

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

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

6. 用法及び用量

錠100mg

通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。

点滴静注300mg

通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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〉

錠100mg

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。

点滴静注300mg

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500cells/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（侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫）の治療〉

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120kgを超える患者

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

9.2 腎機能障害患者

錠100mg

9.2.1 重度(eGFR<20mL/min/1.73m²)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]

点滴静注300mg

9.2.1 中等度以上(eGFR<50mL/min/1.73m²)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<20mL/min/1.73m²)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。	
ベネトクラクス[再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期](ベネクレクスタ) [2.1参照]	腫瘍崩壊症候群の発現を増強させるおそれがある。	
スボレキサント(ベルソムラ) [2.1参照]	スボレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある。	
ルラシドン塩酸塩(ラツーダ) ブロナンセリン(ロナセン) [2.1参照]	これらの薬剤の作用を増強させるおそれがある。	ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が上昇すると予測される。
＊トリアゾラム(ハルシオン) [2.1参照]	トリアゾラムの作用の増強及び作用時間の延長を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。
ベネトクラクス[再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の維持投与期、急性骨髄性白血病]	併用する場合は、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、ベネトクラクスに関連した副作用発現に十分に注意すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 　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、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。	
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%）、胆汁うっ滞（0.4%）、肝毒性（0.2%）、黄疸（0.1%）、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎（いずれも頻度不明）があらわれることがある。[8.1、9.1.2参照]

11.1.2 溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（いずれも頻度不明）

11.1.3 QT延長（1.4%）、**心室頻拍（Torsades de pointesを含む）**（頻度不明）[8.2参照]

11.1.4 副腎機能不全（0.1%）

11.1.5 低カリウム血症（4.7%）

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

11.1.7 脳血管発作（頻度不明）

11.1.8 急性腎障害（0.4%）、**腎不全**（0.2%）

11.1.9 汎血球減少症（0.1%）、**白血球減少症**（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	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、骨髄機能不全	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、脈絡膜硬化症、光視症	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、腹部圧痛、腹水、胃腸障害	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		**錠100mg** 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、歩行障害 **点滴静注300mg** 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、歩行障害	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、コリネバクテリウム感染、単純ヘルペス	
傷害、中毒及び処置合併症		皮膚擦過傷	
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、血圧上昇、ヘモグロビン減少、後骨髄球数増加、血小板数増加	
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、高カリウム血症、食欲亢進	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	
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)		骨髄異形成症候群	

	5%以上	5%未満	頻度不明
神経系障害		失語症、浮動性めまい、味覚不全、頭痛、灼熱感、認知障害、意識レベルの低下、脳症、痙攣発作、傾眠、味覚障害	錯感覚、ニューロパチー、感覚鈍麻、振戦、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、幻覚、幻視、悪夢	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、腎機能障害	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		骨盤液貯留	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、鼻粘膜障害	肺高血圧症
皮膚及び皮下組織障害		皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、点状出血、そう痒症、発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様発疹、そう痒性皮疹、皮膚病変、中毒性皮疹、じん麻疹、寝汗	脱毛症、小水疱性皮疹
血管障害		**錠100mg** 高血圧、低血圧、起立性低血圧、血管炎 **点滴静注300mg** 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

錠100mg

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。

点滴静注300mg

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16.7mL抜き取り、150～283mL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1～2mg/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

錠100mg

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。

点滴静注300mg

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200mg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300mg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300mg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100mg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。

Ⅳ 臨床成績

■「禁忌」等その他項目につきましては、5～12ページをご参照ください。

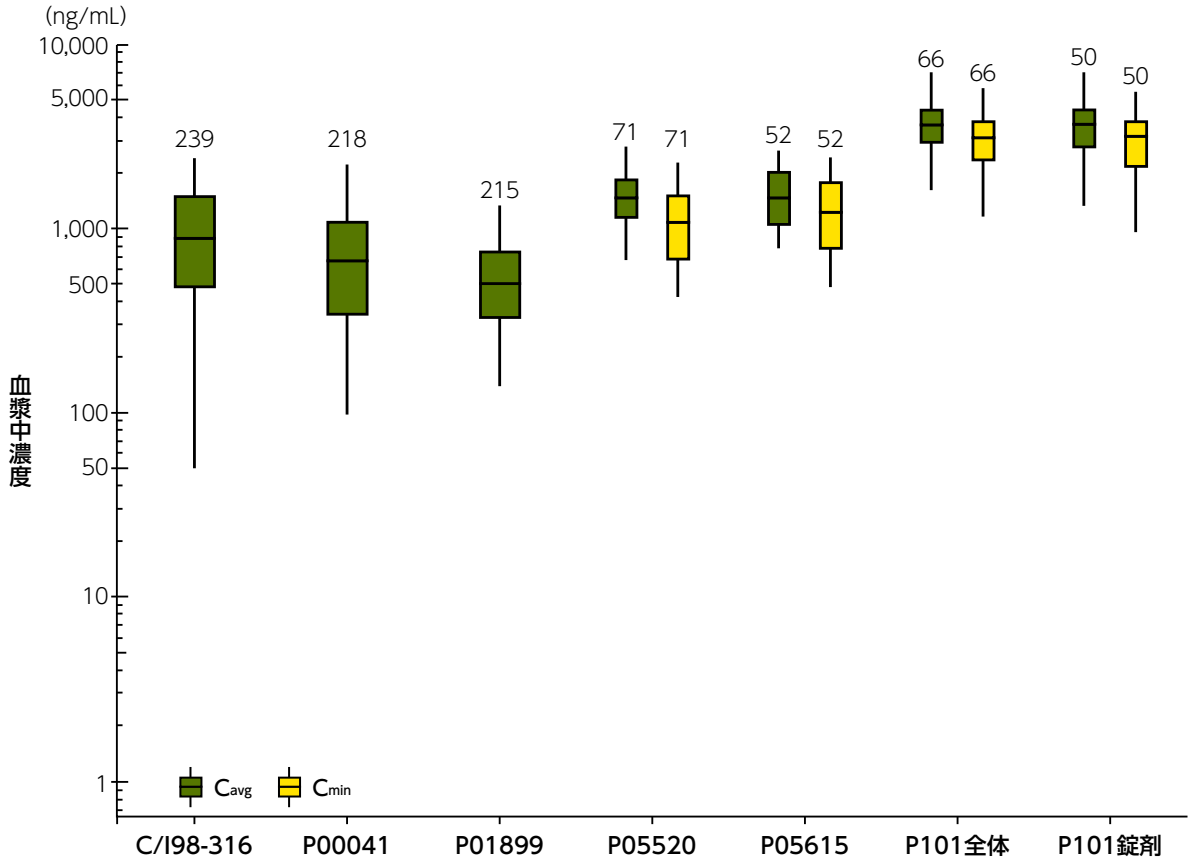
【国内承認申請の臨床データパッケージ（掲載分のみ抜粋）】

試験番号 国内/海外 使用製剤	目　的	対　象	試験デザイン	ページ	
侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした予防投与試験					
後期第Ⅰ/Ⅲ相 P05615試験 海外、錠剤	薬物動態、安全性、忍容性及び有効性の評価	侵襲性真菌症のハイリスク患者（血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症、同種HSCT後のGVHD）235例 （200mgコホート：20例、300mgコホート：215例）	多施設共同、非盲検、非対照試験、2パート	32	※1
後期第Ⅰ/Ⅲ相 P05520試験 海外、静注液/経口懸濁液	薬物動態、安全性、忍容性及び有効性の評価	侵襲性真菌症のハイリスク患者（血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症、同種HSCT後のGVHD）287例 （コホート0：ノクサフィル®静注用溶液200mg群11例及びプラセボ群11例、コホート1：21例、コホート2及び3：244例）	多施設共同、非盲検試験	33	※1
第Ⅲ相 P01899試験 海外、経口懸濁液	安全性及び有効性の比較・評価	侵襲性真菌症のハイリスク患者（血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症） （ノクサフィル®群：304例 フルコナゾール／イトラコナゾール群：298例）	多施設共同、無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間、比較、検証試験	19	
第Ⅲ相 C/I98-316試験 海外、経口懸濁液	安全性及び有効性の比較・評価	侵襲性真菌症のハイリスク患者（同種HSCT後のGVHD） （ノクサフィル®群：301例、フルコナゾール群：299例）	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、比較、検証試験	15	
侵襲性真菌症患者を対象とした治療試験					
第Ⅲ相 P069試験 海外、静注液/錠剤	安全性及び有効性の比較・評価	侵襲性アスペルギルス症の確定診断例、臨床診断例及び疑い例　585例※2 （ノクサフィル®群：288例 ボリコナゾール群：287例）	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、比較、検証試験	23	
第Ⅲ相 P00041試験 海外、経口懸濁液	安全性及び有効性の比較・評価	標準抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症患者330例	多施設共同、非盲検、非対照試験	27	
第Ⅲ相 P101試験 国内、静注液/錠剤	安全性及び有効性の比較・評価	日本人深在性真菌症患者 ノクサフィル®群：78例 ボリコナゾール群：38例 （コホート1：ノクサフィル®群15例及びボリコナゾール群7例、コホート2：ノクサフィル®群63例及びボリコナゾール群31例）	多施設共同、実薬対照、非盲検、比較試験	14	

※1：ブリッジング
※2：無作為化されたが、治験薬を投与されなかった10例（各群5例）を含む。
HSCT：造血幹細胞移植、GVHD：移植片対宿主病

ノクサフィル®は、錠剤及び静注液の有効性を主要評価とした臨床試験は実施していませんが、経口懸濁液で実施した海外臨床試験とのブリッジングを目的として後期第I相/第Ⅲ相試験(P05615試験、P05520試験)を実施しています。
経口懸濁液で実施された海外第Ⅲ相試験(P01899試験、C/I98-316試験、P00041試験)の有効性に基づき目標曝露量が設定され、これを満たす海外後期第I相/第Ⅲ相試験(P05615試験、P05520試験)で評価された用法用量の錠剤及び静注液を用いて国内第Ⅲ相試験を実施した結果、日本人深在性真菌症治療患者において忍容性及び経口懸濁液を用いた海外第Ⅲ相臨床試験と同程度以上の曝露量(C_{avg})が確認されました。また日本人予防患者に対する投与経験はないものの、疫学情報に基づくシミュレーションの結果から、大多数の患者での外国人予防及び治療患者に経口懸濁液を投与したときの曝露量(C_{avg})と比較し、同程度以上の曝露量(C_{avg}及びC_{min})の達成を示すと考えられました。

▶各試験間でのノクサフィル®のC_{avg}及びC_{min}の比較[1)]



1)承認時評価資料(各試験における血中濃度比較)

ノクサフィル®の侵襲性真菌症の予防効果に関するエビデンスは、日本人患者を対象とした予防投与の臨床試験を新たに実施することなく、承認時評価資料である海外臨床試験データに基づいて承認されており、国内の承認内容とは異なる製剤(経口懸濁液)を用いた成績が含まれています。

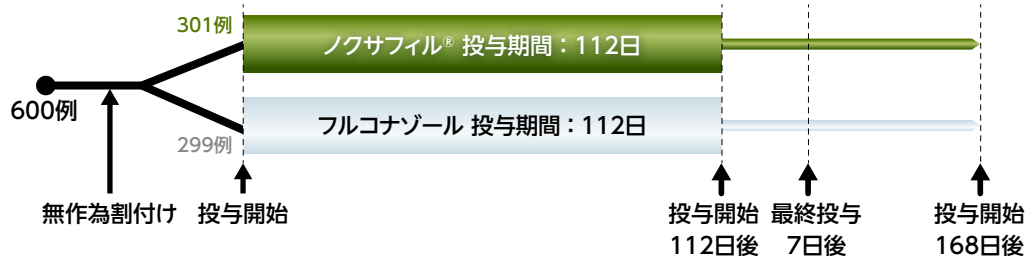
Ⅲ 侵襲性真菌症の予防投与

海外第Ⅲ相試験(C/I98-316試験)[2)3)]

同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者における侵襲性真菌症に対する予防効果(検証試験、海外データ)

2)承認時評価資料(侵襲性真菌症予防に対する海外第Ⅲ相試験:C/I98-316試験)
3)Ullmann AJ et al. *N Engl J Med*. 2007;356(4):335-347
利益相反:本研究はSchering-Plough(現MSD)の資金により行われた

● 試験概要

主要目的	侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象に、ノクサフィル®経口懸濁液*を予防投与した際の有効性をフルコナゾールと比較検討し、安全性、忍容性を評価する。
対象	同種HSCT後に急性(グレード2～4)又は慢性GVHDを発症した患者、又はGVHDに対する2週間以上の高用量の免疫抑制治療を受けることが見込まれる患者600例
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、比較、検証試験
投与方法	施設及びGVHD(急性/慢性)を層別因子として1:1の比でノクサフィル®群又はフルコナゾール群に無作為割付け後、ノクサフィル®群は経口懸濁液200mgを1日3回食事とともに経口投与*、フルコナゾール群は400mgカプセルを1日1回経口投与(食事条件の規定なし)し、最長112日間一定用量で維持した。  112日間の投与期間を完了した患者では、最終投与日=投与開始112日後
評価項目	**主要評価項目**: ・無作為割付けから治験薬投与112日後までにおける侵襲性真菌症の発症率(検証項目) **原因真菌別評価(主要評価項目のサブグループ解析)**: ・原因菌種別の無作為割付けから治験薬投与112日後までにおける侵襲性真菌症の発症率 以上の侵襲性真菌症はDRC判定による確定診断例/臨床診断例とした。 **重要な副次評価項目**: ・無作為割付けから治験薬投与112日後までにおけるアスペルギルス属による侵襲性真菌症の発症率 ・治験薬投与開始から最終投与7日後までにおける侵襲性真菌症の発症率 ・治験薬投与開始から最終投与7日後までにおけるアスペルギルス属による侵襲性真菌症の発症率 以上の侵襲性真菌症はDRC判定による確定診断例/臨床診断例とした。 **安全性**:有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重及び心電図
解析計画	・**解析対象集団**:有効性解析対象集団は無作為割付けされたすべての患者(全無作為化例)又は無作為割付けされ、治験薬を1回以上投与されたすべての患者(All Treated Subjects)とした。安全性解析対象集団は全無作為化例とした。 ・**有効性**:主要評価項目は侵襲性真菌症(DRC判定による確定診断例/臨床診断例)の発症率を算出し、急性及び慢性GVHDを層別因子としてMantel-Haenszelの方法で調整したオッズ比の信頼区間に基づき、ノクサフィル®群のフルコナゾール群に対する非劣性を検証し、非劣性が示された場合には優越性も検証した。非劣性の判定基準は侵襲性真菌症の発症率のオッズ比の95.01%信頼区間の上限が事前に規定した最大値未満(侵襲性真菌症の発症率の差の15%未満に相当)とし、優越性の判定基準は95.01%信頼区間の上限を1未満とした。重要な副次評価項目は主要評価項目と同様に解析した。主要評価項目においては、原因菌種別にサブグループ解析を行うこととした。投与開始168日後に侵襲性真菌症の発症率を追跡評価した。
解析対象例数	全無作為化例:600例(ノクサフィル®群301例、フルコナゾール群299例) All Treated Subjects:579例(ノクサフィル®群291例、フルコナゾール群288例)

HSCT:造血幹細胞移植、GVHD:移植片対宿主病、DRC:データレビュー委員会
*:国内未承認の剤形、用法・用量

▶ 患者背景因子及び投与期間(全無作為化例)

		ノクサフィル®群(N=301)	フルコナゾール群(N=299)
移植片対宿主病(GVHD)	急性GVHD	202例(67%)	197例(66%)
	慢性GVHD	98例(33%)	100例(33%)
	不明	1例(<1%)	2例(1%)
主要診断※1	急性骨髄性/非リンパ性白血病	81例(27%)	66例(22%)
	急性リンパ性白血病	25例(8%)	36例(12%)
	慢性骨髄性白血病	98例(33%)	104例(35%)
	非ホジキンリンパ腫	39例(13%)	35例(12%)
移植からベースラインまでの期間の中央値(範囲)		63日(0～1,858日)	64日(0～1,692日)
投与期間の中央値(範囲)※2		111日(1～138日)	108日(1～130日)

※1:主要診断を複数回受けた患者はそれぞれの主要診断カテゴリでカウントした(いずれかの群で10%以上を表示)。
※2:ノクサフィル®群の10例及びフルコナゾール群の11例(無作為割付けされたが治験薬の投与を一度も受けなかった)を除く。

● 有効性

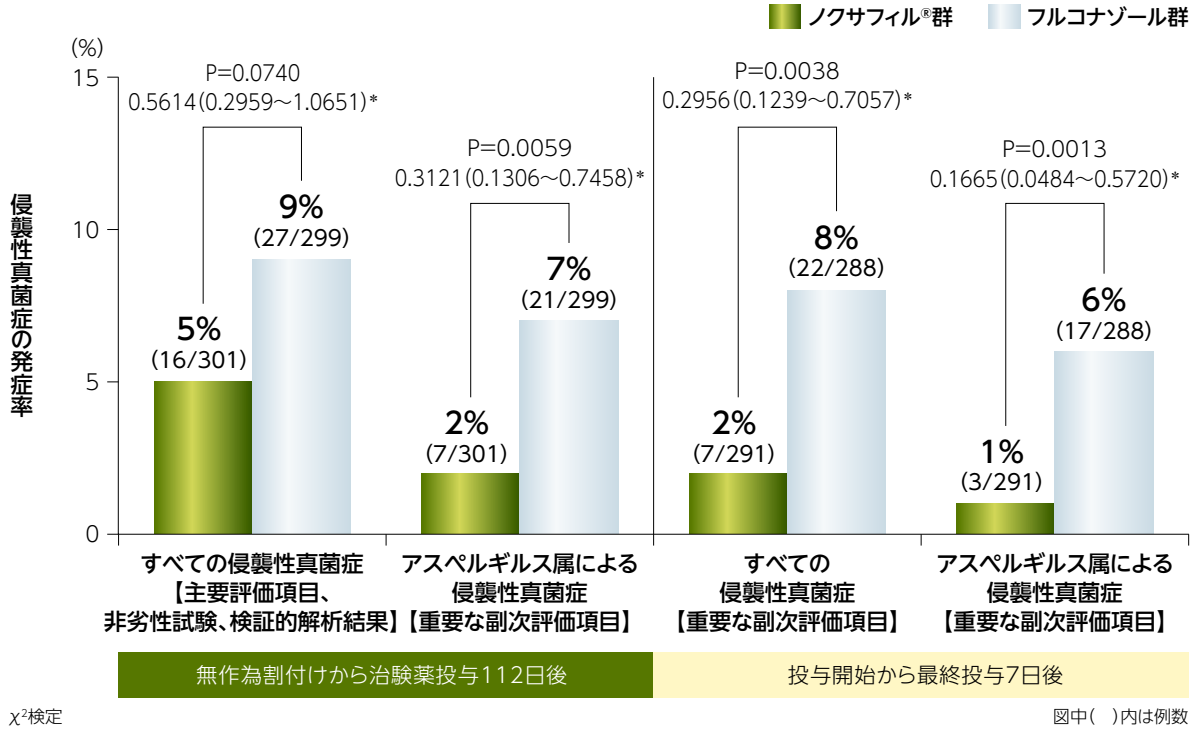
1）無作為割付けから投与112日後/投与開始から最終投与7日後までの侵襲性真菌症の発症率（主要評価項目、非劣性試験、検証的解析結果/重要な副次評価項目）

無作為割付けから治験薬投与112日後までの侵襲性真菌症※の発症率（主要評価項目、非劣性試験、検証的解析結果）は、ノクサフィル®群5%（16/301例）、フルコナゾール群9%（27/299例）でした。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でした。95.01%信頼区間の上限が事前に規定した最大値（侵襲性真菌症の発症率の15%の差に相当）の1.1625未満であったため、ノクサフィル®群のフルコナゾール群に対する非劣性が検証されましたが、95.01%信頼区間の上限が1以上であったため、優越性は示されませんでした。

重要な副次評価項目であるアスペルギルス属による侵襲性真菌症※の発症率、投与開始から最終投与7日後の侵襲性真菌症※及びアスペルギルス属による侵襲性真菌症※の発症率は以下のとおりでした。

※：DRC判定による確定診断例又は臨床診断例

▶すべての侵襲性真菌症及びアスペルギルス属による侵襲性真菌症の発症率（全無作為化例）



χ^2検定

図中（　）内は例数

＊：ベースライン時のGVHD分類（急性又は慢性）で調整したMantel-Haenszel検定
主要評価項目であるすべての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であった。95.01%信頼区間の上限が事前に規定した最大値（侵襲性真菌症の発症率の15%の差に相当）の1.1625未満であったため、ノクサフィル®群のフルコナゾール群に対する非劣性が検証されたが、95.01%CIの上限が1以上であったため、優越性は示されなかった。

DRC：データレビュー委員会

注意：本邦で承認されたノクサフィル®の剤形は錠剤又は静注液です。

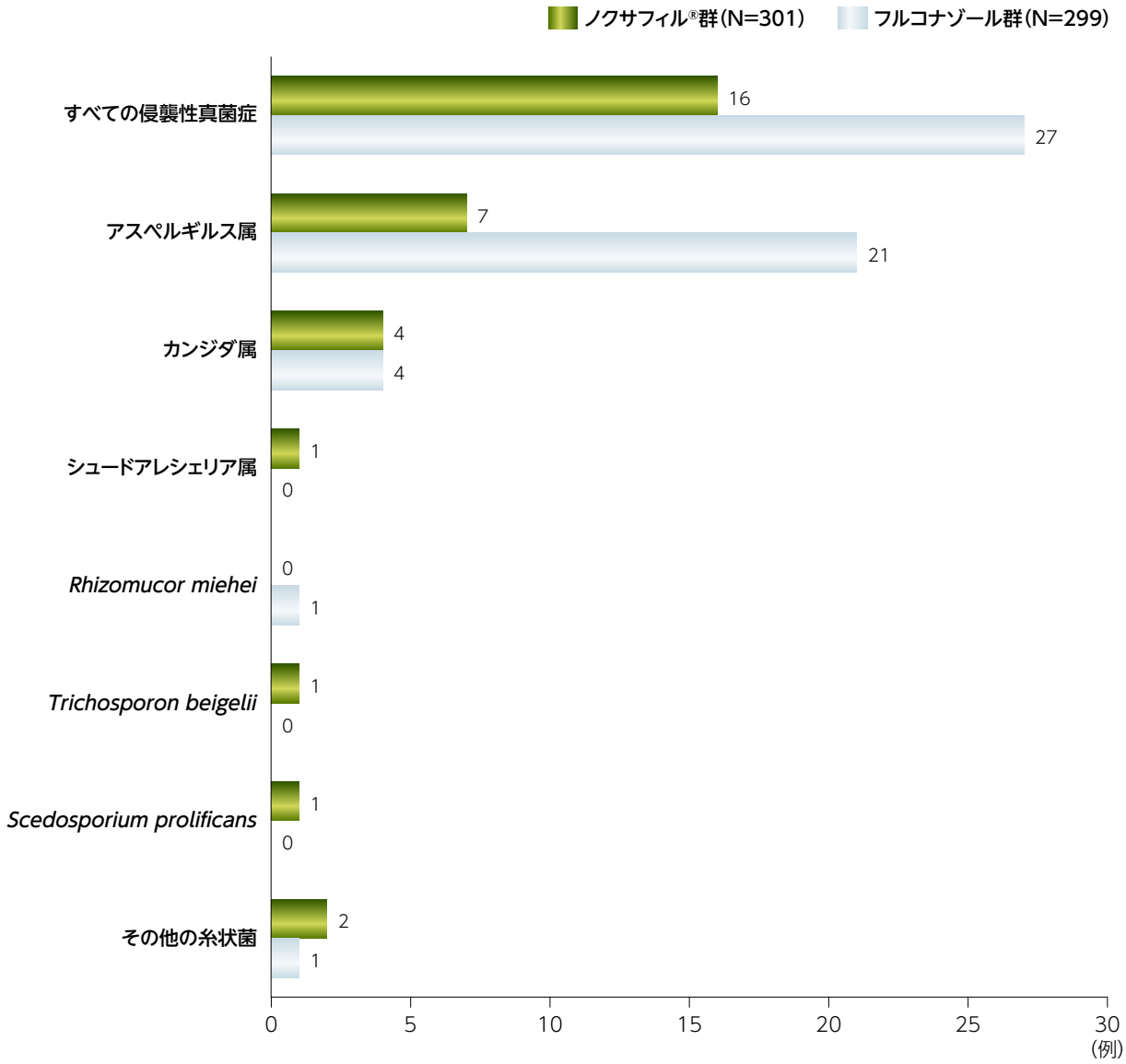
6. 用法及び用量
錠100mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。
点滴静注300mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意－抜粋－
〈造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防〉
7.2 投与期間は好中球減少症又は免疫抑制からの回復に基づき設定すること。急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の患者では、好中球減少症の発症が予測される数日前に本剤による予防を開始し、好中球数が500cells/mm^{3}以上に増加後、7日間程度投与を継続すること。

2）原因菌種別の無作為割付けから治験薬投与112日後までにおける侵襲性真菌症の内訳（主要評価項目のサブグループ解析）

侵襲性真菌症（DRC判定による確定診断例/臨床診断例）を発症した43例の原因真菌は、アスペルギルス属（ノクサフィル®群7/16例、フルコナゾール群21/27例）、カンジダ属（各群4例）等でした。なお、フルコナゾール耐性菌が38/43例（ノクサフィル®群14例、フルコナゾール群24例）で検出されました。

▶**無作為割付けから治験薬投与112日後までに発症した侵襲性真菌症（主要評価項目）の原因真菌（全無作為化例）（主要評価項目のサブグループ解析）**



注意：本邦で承認されたノクサフィル®の剤形は錠剤又は静注液です。

● 安全性

副作用は、ノクサフィル®群301例中107例(36%)、フルコナゾール群299例中115例(38%)に認められました。主な副作用は、ノクサフィル®群で悪心22例(7%)、嘔吐13例(4%)、γ-GTP増加及び血清ALT増加各9例(3%)、フルコナゾール群で悪心28例(9%)、嘔吐15例(5%)、下痢12例(4%)などでした。

重篤な副作用はノクサフィル®群40例、フルコナゾール群29例であり、発現頻度の高かった重篤な副作用は、ノクサフィル®群で肝酵素上昇6例、γ-GTP増加5例、フルコナゾール群でγ-GTP増加3例、肝酵素上昇1例でした。投与中止に至った副作用はノクサフィル®群33例、フルコナゾール群37例であり、発現頻度の高かった投与中止に至った副作用は、ノクサフィル®群で悪心10例、嘔吐7例、肝酵素上昇6例、フルコナゾール群で嘔吐7例、悪心6例、肝酵素上昇2例でした。

死亡に至った副作用は、ノクサフィル®群の薬物毒性NOS及び脳症各1例、フルコナゾール群の腎不全1例でした。

NOS：特定不能

6. 用法及び用量

錠100mg

通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。

点滴静注300mg

通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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－抜粋－

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

7.2 投与期間は好中球減少症又は免疫抑制からの回復に基づき設定すること。急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の患者では、好中球減少症の発症が予測される数日前に本剤による予防を開始し、好中球数が500cells/mm^{3}以上に増加後、7日間程度投与を継続すること。

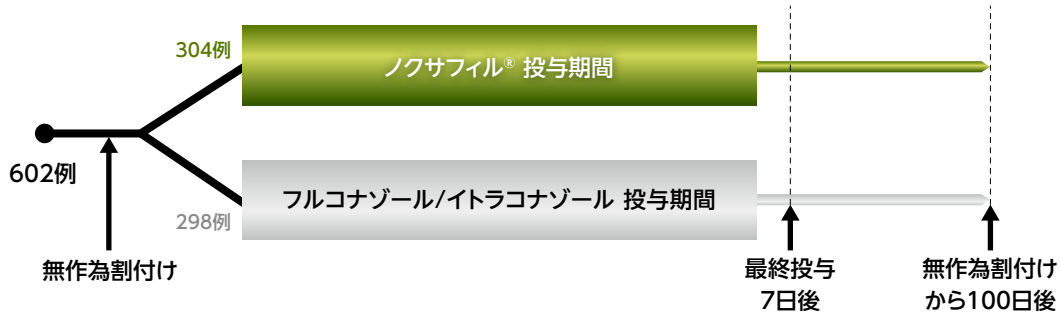
ノクサフィル®の侵襲性真菌症の予防効果に関するエビデンスは、日本人患者を対象とした予防投与の臨床試験を新たに実施することなく、承認時評価資料である海外臨床試験データに基づいて承認されており、国内の承認内容とは異なる製剤（経口懸濁液）を用いた成績が含まれています。

海外第Ⅲ相試験（P01899試験）[4)5)]

血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症が確認/予測される患者における侵襲性真菌症に対する予防効果（検証試験、海外データ）

4）承認時評価資料（侵襲性真菌症予防に対する海外第Ⅲ相試験：P01899試験）
5）Cornely OA et al. *N Engl J Med.* 2007；356（4）：348-359
利益相反：本研究はSchering-Plough（現MSD）の資金により行われた

● 試験概要

主要目的	侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象に、ノクサフィル®経口懸濁液*1を予防投与した際の有効性をフルコナゾール*2又はイトラコナゾール*3と比較検討し、安全性、忍容性を評価する。
対象	寛解導入化学療法に起因する持続性好中球減少症が確認/予測されるAML/MDS患者602例
試験デザイン	多施設共同、無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間、比較、検証試験
投与方法	ベースライン時の診断又は状態、地域、フルコナゾール/イトラコナゾール別に層別して1：1の比でノクサフィル®群又は対照薬（フルコナゾール又はイトラコナゾール）群に無作為割付け後、ノクサフィル®群は経口懸濁液200mgを1日3回食事又は脂肪分を含む経口栄養補助剤とともに経口投与し*1、対照薬群はフルコナゾールドライシロップ400mgを1日1回経口投与（食事条件の規定なし）*2、又はイトラコナゾール内用液200mgを1日2回、空腹時又はグレープフルーツ/同ジュース非摂取時に経口投与*3した。  治験薬最終投与30日後又は無作為割付けから100日後のいずれか遅い時点まで 投与期間は、以下のいずれかに該当するまで、無作為割付けから最長84日間継続した； ①好中球減少症［好中球絶対数（ANC）<500/mm³］の回復、②AML及びMDSの完全寛解、 ③侵襲性真菌症の発症、④その他の中止/終了基準に該当
評価項目	**主要評価項目**：無作為割付けから最終投与7日後までの侵襲性真菌症の発症率（検証項目） **重要な副次評価項目**：・無作為割付けから治験薬の最終投与7日後までのアスペルギルス属による侵襲性真菌症の発症率 ・無作為割付けから100日後までの侵襲性真菌症の発症率及び発症までの期間 ・無作為割付けから100日後までの死亡までの期間 以上の侵襲性真菌症はDRC判定による確定診断例/臨床診断例とした（盲検下で判定）。 **安全性**：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重及び心電図
解析計画	・**解析対象集団**：有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団は、無作為割付けされたすべての患者（全無作為化例）とした。 ・**有効性**：主要評価項目は、ノクサフィル®群のフルコナゾール/イトラコナゾール群に対する非劣性を検証し、非劣性が示された場合に、ノクサフィル®群のフルコナゾール/イトラコナゾール群に対する優越性を検証した。非劣性の判定基準は、侵襲性真菌症の発症率の群間差の95.13%信頼区間の上限が4%未満とし、優越性の判定基準は、95.13%信頼区間の上限が0%未満とした。重要な副次評価項目のうち侵襲性真菌症（アスペルギルス属含む）の発症率は主要評価項目と同様に解析した。無作為割付けから100日後までの侵襲性真菌症の発症及び死亡までの期間については、Kaplan-Meier法で検討した。
解析対象例数	全無作為化例：602例 ［ノクサフィル®群304例、フルコナゾール/イトラコナゾール群298例（フルコナゾール240例、イトラコナゾール58例）］ 治験薬の投与を1回以上受けた患者：ノクサフィル®群297例、フルコナゾール/イトラコナゾール群292例 （フルコナゾール238例、イトラコナゾール54例）

AML：急性骨髄性白血病、MDS：骨髄異形成症候群、DRC：データレビュー委員会
*1：国内未承認の剤形、用法・用量 *2：国内未承認の効能・効果 *3：国内未承認の用法・用量

▶ 患者背景因子及び投与期間（全無作為化例）

	ノクサフィル®群（N=304）	フルコナゾール/イトラコナゾール群（N=298）
基礎疾患　初発AML	213例（70%）	222例（74%）
初回再発AML	42例（14%）	38例（13%）
MDS	49例（16%）	38例（13%）
好中球減少症（ANC<500/mm³）	192例（63%）	189例（63%）
重度の好中球減少症（ANC≦100/mm³）	73例（24%）	71例（24%）
投与期間の中央値（範囲）※	25日（1～151日）	21日（1～112日）

AML：急性骨髄性白血病、MDS：骨髄異形成症候群、ANC：好中球絶対数
※：ノクサフィル®群の7例、フルコナゾール/イトラコナゾール群の6例は、無作為割付けされたが治験薬の投与を一度も受けなかった。

● 有効性

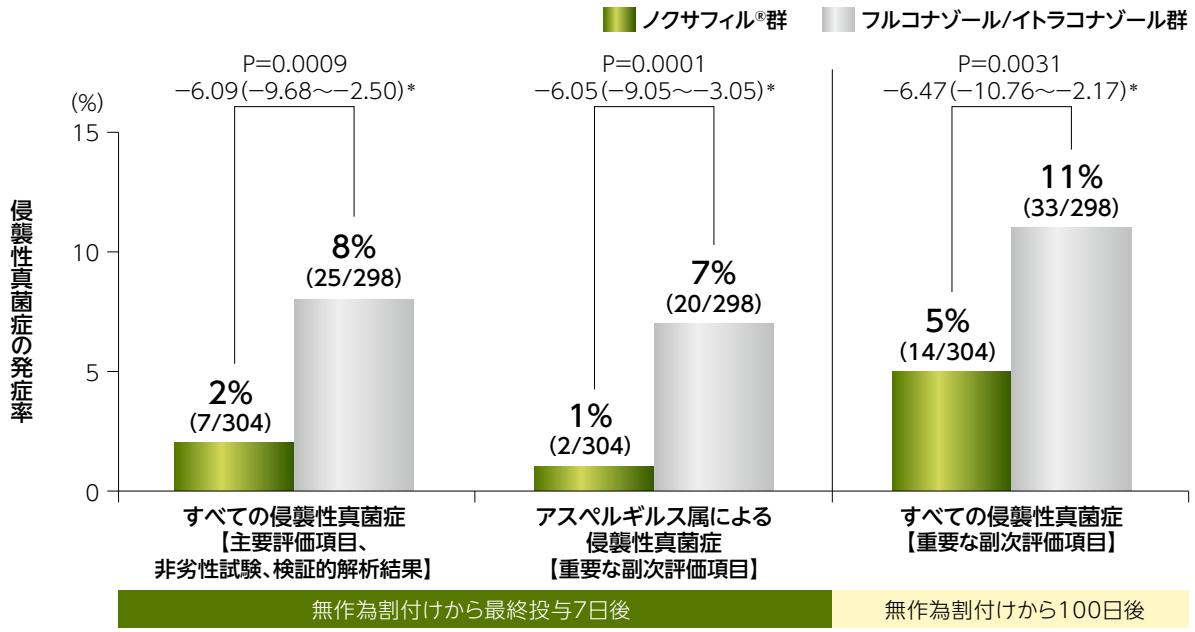
1）無作為割付けから最終投与7日後/100日後までの侵襲性真菌症の発症率（主要評価項目、非劣性試験、検証的解析結果/重要な副次評価項目）

無作為割付けから治験薬の最終投与7日後における侵襲性真菌症※の発症率（主要評価項目、非劣性試験、検証的解析結果）は、ノクサフィル®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）でした。発症率の群間差[（ノクサフィル®群）−（フルコナゾール/イトラコナゾール群）]（95.13%信頼区間）は、-6.09%（-9.68〜-2.50%）であり、事前に規定した標準的アゾール系抗真菌薬（フルコナゾール/イトラコナゾール）群に対するノクサフィル®群の非劣性の基準（信頼区間上限値が4%未満）及び優越性の基準（信頼区間上限値が0%未満）が満たされ、フルコナゾール/イトラコナゾール群に対するノクサフィル®群の非劣性並びに優越性が検証されました（P=0.0009：χ^2検定）。

重要な副次評価項目である最終投与7日後におけるアスペルギルス属による侵襲性真菌症※の発症率はノクサフィル®群で1%、フルコナゾール/イトラコナゾール群で7%、無作為割付けから100日後までの侵襲性真菌症※の発症率はノクサフィル®群で5%、フルコナゾール/イトラコナゾール群で11%でした。

※：DRC判定による確定診断例又は臨床診断例

▶すべての侵襲性真菌症及びアスペルギルス属による侵襲性真菌症の発症率（全無作為化例）



χ^2検定

図中（　）内は例数

＊：群間差[（ノクサフィル®群）−（フルコナゾール/イトラコナゾール群）]％（95.13%信頼区間）
主要評価項目におけるノクサフィル®群−フルコナゾール/イトラコナゾール群の群間差（95.13%信頼区間）は-6.09%（-9.68〜-2.50）であり、フルコナゾール/イトラコナゾール群に対するノクサフィル®群の非劣性の基準（信頼区間上限値が4%未満）だけでなく、優越性の基準（信頼区間上限値が0%未満）も満たされたことから、フルコナゾール/イトラコナゾール群に対するノクサフィル®群の非劣性ならびに優越性が検証された。

DRC：データレビュー委員会

・フルコナゾールの効能又は効果は「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」です。
・イトラコナゾールの好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の用法・用量は、「通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。」です。
詳細は製品電子添文をご参照ください。

注意：本邦で承認されたノクサフィル®の剤形は錠剤又は静注液です。

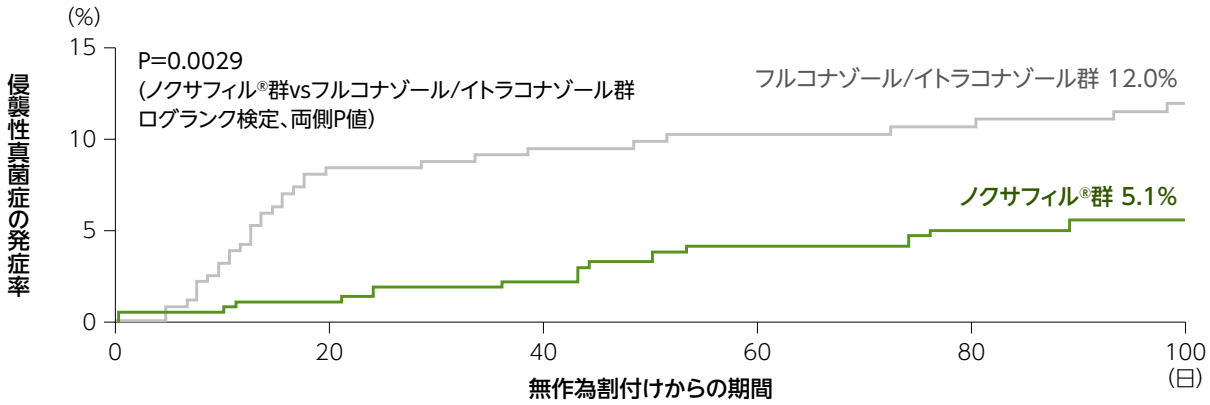
6. 用法及び用量
錠100mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。
点滴静注300mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意−抜粋−
〈造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防〉
7.2 投与期間は好中球減少症又は免疫抑制からの回復に基づき設定すること。急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の患者では、好中球減少症の発症が予測される数日前に本剤による予防を開始し、好中球数が500cells/mm^{3}以上に増加後、7日間程度投与を継続すること。

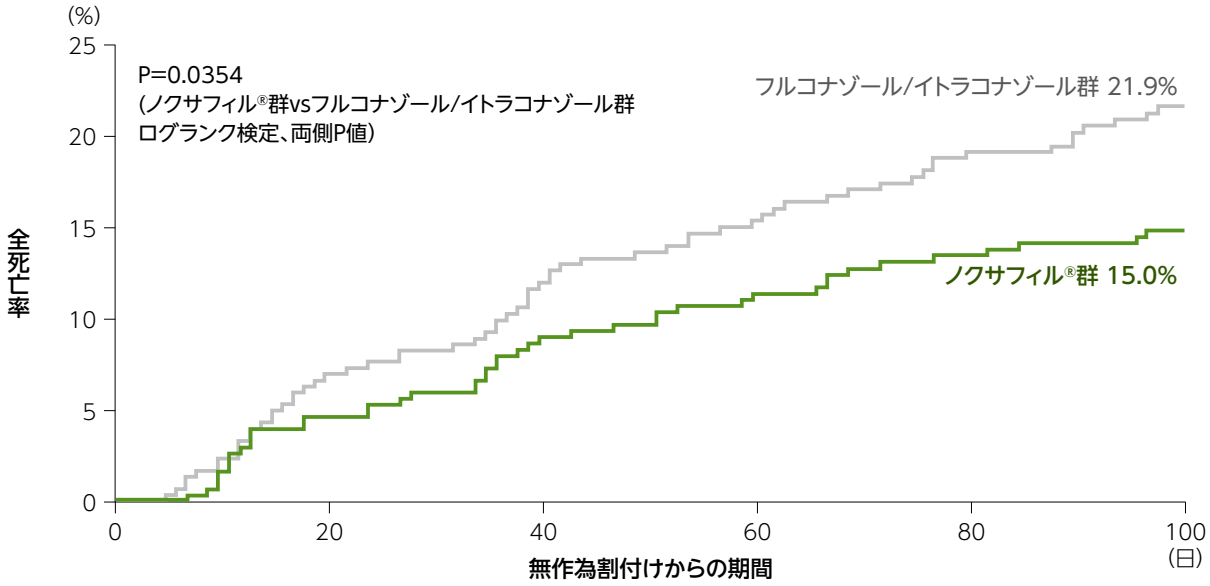
2）無作為割付けから100日後までの侵襲性真菌症の発症及び死亡までの期間（重要な副次評価項目）

Kaplan-Meier法による無作為割付けから100日後までの侵襲性真菌症の累積発症率は、ノクサフィル®群5.1%、フルコナゾール/イトラコナゾール群で12.0%でした。また、無作為割付けから100日後までの死亡の累積発生率はノクサフィル®群15.0%、フルコナゾール/イトラコナゾール群で21.9%でした。

▶**無作為割付けから100日後までの侵襲性真菌症の発症までの期間（全無作為化例）（重要な副次評価項目）**



▶**無作為割付けから100日後までの死亡までの期間（全無作為化例）（重要な副次評価項目）**



● 安全性

副作用は、ノクサフィル®群304例中102例(34%)、フルコナゾール/イトラコナゾール群298例中101例(34%)に認められました。主な副作用は、ノクサフィル®群で悪心22例(7%)、下痢20例(7%)、嘔吐14例(5%)、フルコナゾール/イトラコナゾール群で悪心25例(8%)、下痢21例(7%)、嘔吐20例(7%)などでした。

重篤な副作用は、ノクサフィル®群で19例、フルコナゾール/イトラコナゾール群で6例であり、発現頻度の高かった重篤な副作用は、ノクサフィル®群でビリルビン血症5例、フルコナゾール/イトラコナゾール群でビリルビン血症3例でした。

投与中止に至った副作用は、ノクサフィル®群で25例、フルコナゾール/イトラコナゾール群で25例であり、主な投与中止に至った副作用は、ノクサフィル®群でQT/QTc延長6例、肝酵素上昇4例、下痢及び悪心各2例、フルコナゾール/イトラコナゾール群で下痢及び嘔吐各4例、悪心及びQT/QTc延長各2例などでした。

死亡に至った副作用は、ノクサフィル®群の2例3件(ビリルビン血症/脳症1例、肝不全1例)であり、フルコナゾール/イトラコナゾール群では認められませんでした。

・フルコナゾールの効能又は効果は「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」です。
・イトラコナゾールの好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の用法・用量は、「通常、成人には20mL(イトラコナゾールとして200mg)を1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。」です。
詳細は製品電子添文をご参照ください。

注意:本邦で承認されたノクサフィル®の剤形は錠剤又は静注液です。

6. 用法及び用量
錠100mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。
点滴静注300mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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−抜粋−
〈造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防〉
7.2 投与期間は好中球減少症又は免疫抑制からの回復に基づき設定すること。急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の患者では、好中球減少症の発症が予測される数日前に本剤による予防を開始し、好中球数が500cells/mm^{3}以上に増加後、7日間程度投与を継続すること。

ノクサフィル®の侵襲性アスペルギルス症の治療効果に関するエビデンスには、国内の承認内容とは異なる用法及び用量による成績が含まれています。

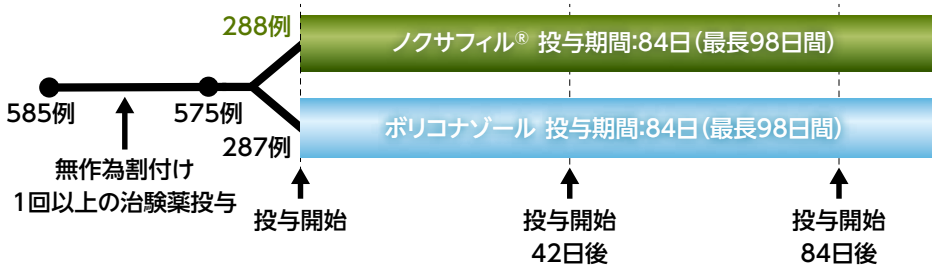
Ⅲ 侵襲性真菌症の治療

海外第Ⅲ相臨床試験(P069試験)[6,7]

侵襲性アスペルギルス症に対する治療効果(検証試験、海外データ)

6)承認時評価資料(海外第Ⅲ相試験:P069試験)
7)Maertens JA et al. *Lancet*. 2021;397(10273):499-509
利益相反:本研究はMSD社の資金により行われた

● 試験概要

目的	侵襲性アスペルギルス症患者を対象に、ノクサフィル®静注剤又は経口剤を投与した際の有効性及び安全性をボリコナゾールと比較検討する。
対象	侵襲性アスペルギルス症の確定診断例、臨床診断例及び疑い例 585例
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、比較、検証試験
投与方法	死亡及び予後不良のリスク(高リスク、低リスク)を層別因子として1:1の比でノクサフィル®群又は対照薬(ボリコナゾール)群に無作為割付け後、いずれの投与群でも静注剤又は経口剤を84日間(最長98日間)投与した※1。静注剤の場合、ノクサフィル®群では1日目に300mgを1日2回約2時間かけ*、2日目以降は300mgを1日1回※2約1.5時間かけて中心静脈内投与した。ボリコナゾール群では1日目に6mg/kgを1日2回約2時間かけ、2日目以降は4mg/kgを1日2回約1.5時間かけて中心静脈内投与した※3。経口剤の場合、ノクサフィル®群では1日目に300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回※2経口投与した。ボリコナゾール群では1日目に300mgを1日2回、2日目以降は200mgを1日2回経口投与した※3。 
評価項目	**主要評価項目**:治験薬の投与42日後までの全死亡率(ITT)(検証項目) **副次評価項目**:治験薬の投与6週及び12週時点の総合効果(CAC判定)(FAS)　等 **安全性**:すべての有害事象及びTier-1の有害事象(肝機能関連の事象、中枢神経系及び視覚関連の事象、皮膚反応関連の事象及び副腎ステロイド産生関連の事象)の発現割合 臨床検査値、バイタルサイン、心電図及びそれらのベースラインからの変動
解析計画	・**解析対象集団**:主要評価項目の解析対象集団は、無作為化され、治験薬が1回以上投与されたすべての患者(ITT)とした。副次評価項目の解析対象集団は、無作為化され、治験薬が1回以上投与され、さらにCACがEORTC/MSGの診断基準(2008年版)に基づき、侵襲性アスペルギルス症の確定診断例又は臨床診断例と判定したすべての患者(FAS※4)とした。安全性解析対象集団は、無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての患者(ASaT)とした。 ・**有効性**:全死亡率(ITT及びFAS)については、群間差の95%信頼区間を算出した。信頼区間の上限が10%未満(非劣性マージン)の場合、ノクサフィル®群はボリコナゾール群に対して非劣性であると判断することとした。検定には片側非劣性検定を使用した(非劣性の信頼区間に対応するP値は群間差について検定した結果ではない)。非劣性と判断され、群間差の信頼区間の上限値が0未満である場合は、閉手順に基づき、さらにノクサフィル®群のボリコナゾール群に対する優越性が示されたと結論できることとした。総合効果(CAC判定)の有効率(FAS)については、群間差の95%信頼区間を算出した。解析では、データの欠測及び判定不能は無効とみなすこととした。
解析対象例数	ITT:575例(ノクサフィル®群288例、ボリコナゾール群287例) FAS:334例(ノクサフィル®群163例、ボリコナゾール群171例) ASaT:575例(ノクサフィル®群288例、ボリコナゾール群287例)

ITT:Intent-to-Treat、CAC:臨床判定委員会、EORTC/MSG:European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group、FAS:Full Analysis Set、ASaT:All subjects as treated
※1:いずれの投与群においても、治験担当医師の判断により、患者の状態に応じて投与開始時の製剤(静注剤又は経口剤)が選択された。また、静注剤で投与開始された患者のうち、患者の状態が安定しており、経口投与が可能になった患者は、経口剤に切り替えることとした。
※2:盲検性維持のため、2日目以降は毎日1回目の投与(静脈内投与又は経口投与)はノクサフィル®、2回目はプラセボを投与することとした。
※3:軽度又は中等度肝硬変(Child-PughスコアA又はB)の患者では、負荷用量は標準のままとするが、維持用量は減量することとした(静脈内投与:2mg/kg 1日2回、経口投与:100mg 1日2回)。
※4:侵襲性アスペルギルス症の疑い例として試験に組み入れられた患者は、無作為化後に侵襲性アスペルギルス症の確定診断例又は臨床診断例であることを確認するために追加の診断検査を受け、CACが基準に合致すると判定すれば、FAS集団に含まれた。
*:国内未承認の用法・用量

▶患者背景因子(ITT)

	ノクサフィル®群(N=288)	ボリコナゾール群(N=287)
CAC判定による確定診断例	26例(9.0%)	15例(5.2%)
臨床診断例	137例(47.6%)	156例(54.4%)
疑い例	81例(28.1%)	79例(27.5%)
判定不能	44例(15.3%)	37例(12.9%)

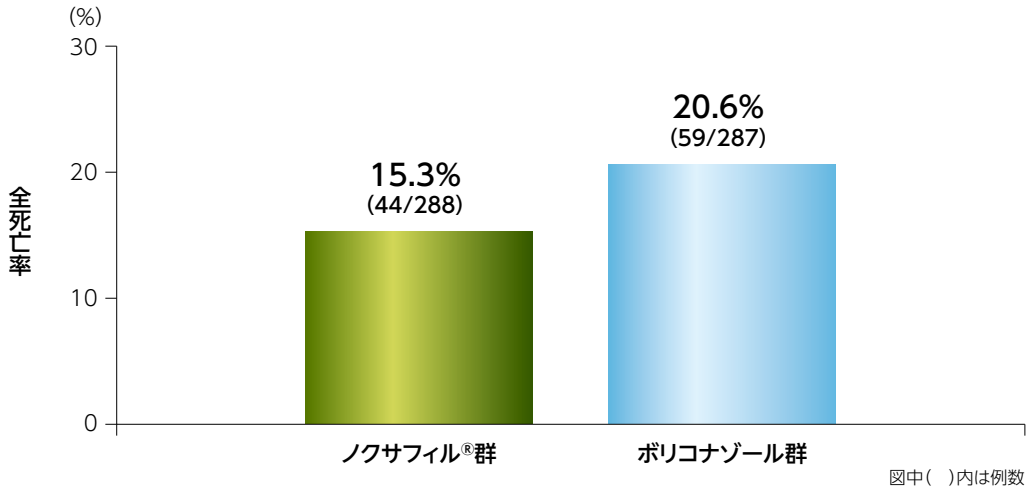
CAC:臨床判定委員会

● 有効性

1)治験薬の投与42日後までの全死亡率(主要評価項目、非劣性試験、検証的解析結果)

ITTにおける投与42日後までの全死亡率(主要評価項目、非劣性試験)は、ノクサフィル®群15.3%(44/288例)、ボリコナゾール群20.6%(59/287例)、群間差の点推定値は-5.3%で、その95%信頼区間は-11.6～1.0でした。群間差の95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージンである10%を下回ったことから、ボリコナゾールに対するノクサフィル®の非劣性が検証されましたが、群間差の95%信頼区間の上限値が0を下回らなかったため、優越性は示されませんでした。

▶治験薬の投与42日後までの全死亡率(ITT)(主要評価項目)



図中( )内は例数

	要約統計量、n(%)		群間差(ノクサフィル®群-ボリコナゾール群)*		非劣性に対応するP値†
	ノクサフィル®群 (n=288)	ボリコナゾール群 (n=287)	群間差の点推定値 (%)	95%CI	
死亡	44(15.3)	59(20.6)	-5.3	(-11.6, 1.0)	<0.0001

*:死亡及び予後不良のリスク(高リスク、低リスク)によって層別したMiettinen and Nurminen法。Cochran-Mantel-Haenszelの重み付けスキームを使用
主要評価項目である全死亡率の群間差の点推定値は-5.3%(95%CI:-11.6, 1.0)であり、群間差の95%CIの上限が事前に規定した非劣性マージンである10%を下回ったことから、ボリコナゾールに対するノクサフィル®の非劣性が示された。群間差の95%CIの上限が0を下回らなかったことから、優越性基準は満たさなかった。
†:片側非劣性検定 非劣性の信頼区間に対応するP値であり、群間差について検定した結果ではない。

・ボリコナゾールの用法及び用量(抜粋)は、「錠:成人(体重40kg以上) 通常、ボリコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は1回150mg又は1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回400mg1日2回、2日目以降投与量の上限は1回300mg1日2回までとする。成人(体重40kg未満)通常、ボリコナゾールとして初日は1回150mgを1日2回、2日目以降は1回100mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回150mg1日2回まで増量できる。
静注:成人 通常、ボリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3mg/kg又は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。」です。
詳細は製品電子添文をご参照ください。

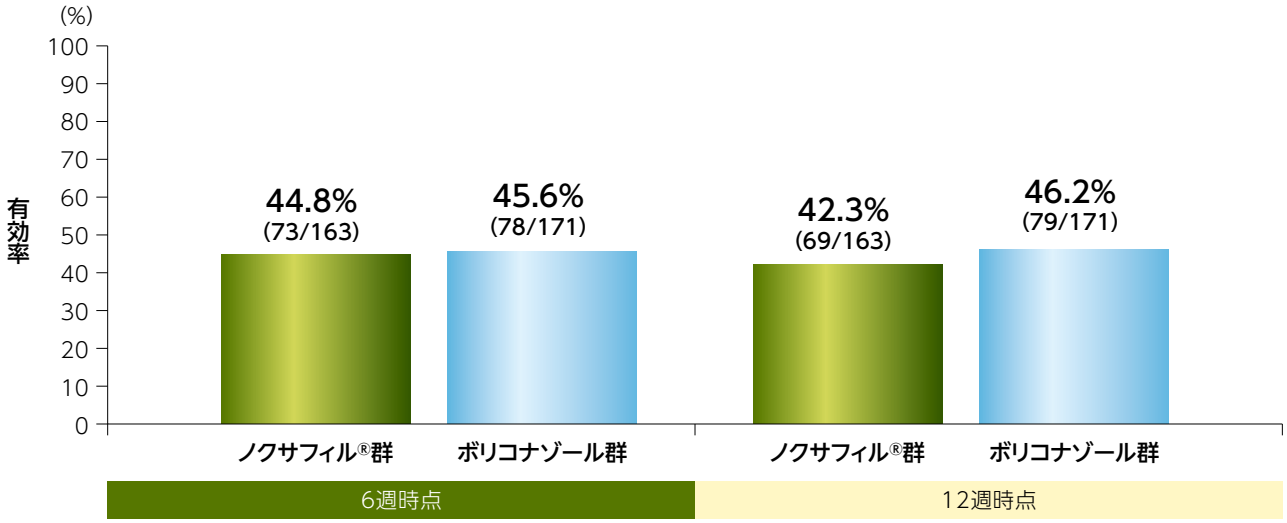
6. 用法及び用量
錠100mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。
点滴静注300mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意－抜粋－
〈真菌症(侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫)の治療〉
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。

2）治験薬の投与6週及び12週時点の総合効果（CAC判定）（副次評価項目）

FASにおける投与6週時点の総合効果（CAC判定）の有効率は、ノクサフィル®群44.8%（73/163例）、ボリコナゾール群45.6%（78/171例）、群間差の点推定値は-0.6%でその95%信頼区間は-11.2～10.1であり、投与12週時点の総合効果（CAC判定）の有効率は、ノクサフィル®群42.3%（69/163例）、ボリコナゾール群46.2%（79/171例）、群間差の点推定値は-3.4%でその95%信頼区間は-13.9～7.1でした。

▶治験薬の投与6週及び12週時点の総合効果（CAC判定）（FAS）（副次評価項目）



図中（　）内は例数

	転帰	要約統計量、n（%）		群間差（ノクサフィル®群-ボリコナゾール群）*	
		ノクサフィル®群（n=163）	ボリコナゾール群（n=171）	群間差の点推定値（%）	95%CI
6週時点	有効	73（44.8）	78（45.6）	-0.6	（-11.2, 10.1）
12週時点	有効	69（42.3）	79（46.2）	-3.4	（-13.9, 7.1）

*：死亡及び予後不良のリスク（高リスク、低リスク）によって層別したMiettinen and Nurminen法。Cochran-Mantel-Haenszelの重み付けスキームを使用
有効：2008年EORTC/MSGの定義に基づく完全奏効又は一部奏効
データの欠測及び判定不能は無効とみなした。
CAC：臨床判定委員会

侵襲性アスペルギルス症の総合効果判定基準（2008年EORTC/MSGの定義に基づく）

転帰／効果判定		定義
有効	完全奏効	事前に規定された観察期間の生存、疾患による症状と兆候がすべて解消、画像所見で病変の解消、及び試料の反復採取が可能な感染部位における真菌消失の証明
	一部奏効	事前に規定した観察期間の生存、疾患による症状と兆候の改善、画像所見で病変の改善†、及び試料の反復採取が可能な感染部位における真菌消失の形跡 画像所見で病変が不変‡の場合：真菌症によるすべての症状と兆候の解消又は感染部位の生検で菌糸の形跡なし又は培養結果陰性
無効	不変	事前に規定された観察期間の生存、真菌症の（症状と兆候の）軽微な改善又は改善なし又は感染部位からのアスペルギルス属の持続的分離又は組織学的検査所見あり
	疾患進行	疾患の臨床症状と兆候の悪化及び新たな疾患部位又は画像所見の悪化、又は感染部位からのアスペルギルス属の持続的分離
	死亡	因果関係にかかわらず、事前に規定した評価期間中の死亡

† 画像所見における改善：画像所見上の病変の長径が25%以上縮小
‡ 画像所見における不変：画像所見上の病変の長径が0%～25%減少

● 安全性

副作用は、ノクサフィル®群288例中86例(29.9%)、ボリコナゾール群287例中115例(40.1%)に認められました。
主な副作用は、ノクサフィル®群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加22例(7.6%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加18例(6.3%)、ボリコナゾール群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加18例(6.3%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加16例(5.6%)、血中アルカリホスファターゼ増加16例(5.6%)などでした。
重篤な副作用はノクサフィル®群16例、ボリコナゾール群20例であり、主な重篤な副作用は、ノクサフィル®群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加3例、肝機能異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-GTP増加及び幻覚各2例、ボリコナゾール群で脳症3例などでした。
投与中止に至った副作用はノクサフィル®群18例、ボリコナゾール群28例であり、主な投与中止に至った副作用は、ノクサフィル®群で幻覚3例、肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び痙攣発作各2例、ボリコナゾール群で幻覚3例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び脳症各2例などでした。
死亡に至った副作用は、ノクサフィル®群では認められず、ボリコナゾール群で膵炎、大脳障害及び脳症各1例でした。

・ボリコナゾールの用法及び用量(抜粋)は、「錠：成人(体重40kg以上) 通常、ボリコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は1回150mg又は1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回400mg1日2回、2日目以降投与量の上限は1回300mg1日2回までとする。成人(体重40kg未満)通常、ボリコナゾールとして初日は1回150mgを1日2回、2日目以降は1回100mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回150mg1日2回まで増量できる。
静注：成人 通常、ボリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3mg/kg又は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。」です。
詳細は製品電子添文をご参照ください。

6. 用法及び用量
錠100mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。
点滴静注300mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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－抜粋－
〈真菌症(侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫)の治療〉
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。

ノクサフィル®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、菌腫の治療効果に関するエビデンスは、国内で実施した臨床試験成績及び承認時評価資料である海外臨床試験データに基づいて承認されており、国内の承認内容とは異なる製剤(経口懸濁液)及び菌種を用いた成績が含まれています。

海外第Ⅲ相試験(P00041試験)[8)]

標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症に対する治療効果(海外データ)

8)承認時評価資料(侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験:P00041試験)

● 試験概要

目的	標準的抗真菌治療が無効又は不耐容である侵襲性真菌症患者(DRC判定による確定診断例又は臨床診断例)を対象に、ノクサフィル®経口懸濁液*の有効性及び安全性、忍容性を評価する。
対象	標準的抗真菌治療が無効及び不耐容の侵襲性真菌症患者330例
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
投与方法	ノクサフィル®経口懸濁液を28日間以上、かつ侵襲性真菌症の症状の回復後7日間以上(最長365日)投与した※1。 入院中に200mgを1日4回、退院後に400mgを1日2回、食事又は栄養補助剤とともに経口投与した*。
評価項目	**主要評価項目**:DRC判定による治療終了時(治験薬最終投与日から7日後)の侵襲性真菌症に対する総合効果※2の有効率(完全奏効及び一部奏効) **主要原因真菌別評価(主要評価項目のサブグループ解析)**:主要原因真菌別のDRC判定による治療終了時(治験薬最終投与日から7日後)の侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率 以上の侵襲性真菌症はDRC判定による確定診断例/臨床診断例とした。 **安全性**:造血幹細胞移植は、有害事象等の発現割合に影響を及ぼす可能性があるため、造血幹細胞移植の既往の有無別に有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を評価した。有害事象は、最終投与30日後までに得られた事象を収集した。
解析計画	**解析対象集団**:有効性解析対象集団は治験薬を1回以上投与されたすべての患者(ITT)のうち、DRCが侵襲性真菌症(確定診断例/臨床診断例)と判定した患者、並びにDRCが侵襲性真菌症(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と判定した患者(主要な有効性解析対象:MITT)とし、安全性解析対象集団は、ITTとした。 **有効性**:主要評価項目のサブグループ解析として、侵襲性真菌症の原因真菌を主要8種に分類し、DRCが判定した主要原因真菌別の総合効果の有効率を算出した。
解析対象例数	ITT:330例、MITT:238例

DRC:データレビュー委員会、ITT:Intent-to-Treat、MITT:Modified Intent-to-Treat

※1:カンジダ血症、播種性/転移性(深部器官)、肝脾カンジダ症又はカンジダ心内膜炎には14日間以上、かつ症状の回復後7日間以上、好中球減少症(好中球絶対数<500/mm^3)には回復後14日間以上投与した。

※2: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。

*:国内未承認の剤形、用法・用量

▶ 患者背景因子(MITT)

	(N=238)
DRC判定による標準的抗真菌治療の無効例	150例(63%)
無効かつ不耐容例	55例(23%)
不耐容例	33例(14%)

DRC:データレビュー委員会

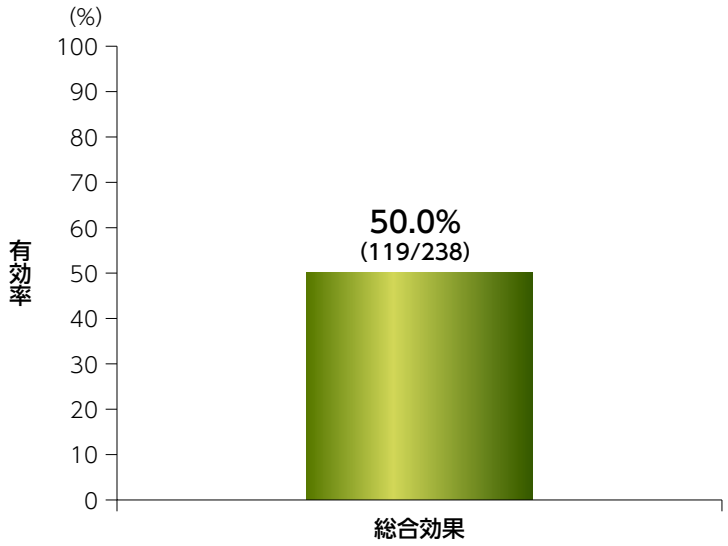
主要評価項目には、一部承認外の菌種の成績が含まれています。
主要評価項目のサブグループ解析においては、フサリウム属、ムーコル目、コクシジオイデス属、クロモブラストミコーシス、菌腫の原因真菌に対する有効性のみを記載しました。

● 有効性

1）DRC判定による治療終了時（治験薬最終投与日から7日後）の侵襲性真菌症に対する総合効果※2の有効率（主要評価項目）

MITTにおける治療終了時の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、ノクサフィル®群50.0%（119/238例）でした。

▶侵襲性真菌症に対する治療終了時の総合効果（DRC判定）の有効率（MITT）（主要評価項目）



図中（ ）内は例数

総合効果の判定基準［P00041試験］

判定基準	定義	有効/無効の区分
完全奏効	ベースライン時に存在した、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のすべての消失	有効例
一部奏効	ベースライン時に存在した、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の臨床的意味のある改善	
不変	ベースライン時に存在した、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改善なし	無効例
悪化	代替の抗真菌治療又は死亡に至った臨床、画像又は真菌学的検査の異常所見の悪化	
判定不能	何らかの理由（転帰判定に必要な診療録が不十分等）により総合効果を判定できず	

注意：本邦で承認されたノクサフィル®の剤形は錠剤又は静注液です。

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

6. 用法及び用量
錠100mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。
点滴静注300mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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 －抜粋－
〈真菌症（侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫）の治療〉
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。

2）主要原因真菌別のDRC判定による治療終了時（治験薬最終投与日から7日後）の侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率（主要評価項目のサブグループ解析）

MITTにおける治療終了時の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）の内訳は、フサリウム症38.9%、ムーコル症54.5%、コクシジオイデス症68.8%、クロモブラストミコーシス、菌腫の原因真菌が81.8%等でした。

▶侵襲性真菌症に対する治療終了時の原因真菌別の総合効果（DRC判定）の有効率（MITT）（主要評価項目のサブグループ解析）

原因真菌	有効率%（n/N）
フサリウム症	38.9（7/18）
ムーコル症	54.5（6/11）
コクシジオイデス症	68.8（11/16）
クロモブラストミコーシス、菌腫の原因真菌	81.8（9/11）

有効：DRC判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効。重複感染している患者は、それぞれの主要原因真菌で1例としてカウントした。
DRC：データレビュー委員会、MITT：Modified Intent-to-Treat

● 安全性

副作用は、330例中140例（42%）に認められました。主な副作用は、悪心31例（9%）、嘔吐19例（6%）、腹痛16例（5%）などでした。

重篤な副作用は35例（11%）に認められ、発現頻度の高かった重篤な副作用は、薬物濃度変化が4例、肝酵素上昇、悪心、嘔吐及び発疹が各3例、下痢、精神状態変化、浮動性めまい、薬物毒性NOS、γ-GTP増加、痙攣、心肺停止、心房細動が各2例でした。

投与中止に至った重篤な副作用は17例に認められ、発現頻度の高かった投与中止に至った重篤な副作用は、肝酵素上昇3例、嘔吐2例、下痢2例、発疹2例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加2例、痙攣2例でした。

死亡に至った重篤な副作用は3例（汎血球減少症、死亡/心肺停止、肝不全が各1例）に認められました。

NOS：特定不能

注意：本邦で承認されたノクサフィル®の剤形は錠剤又は静注液です。

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

6. 用法及び用量
錠100mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。
点滴静注300mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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 －抜粋－
〈真菌症（侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫）の治療〉
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。

V 薬物動態

血中濃度

錠剤

1）単回投与（健康成人、P067試験）[9]

日本人健康成人において、ノクサフィル®錠のT_{max}（中央値）は4～5.5時間であり、200～600mg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ました。

▶日本人健康成人にノクサフィル®錠200、300、400、600mgを空腹時に単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ

用量（例数）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（hr）	AUC（ng·hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
200mg（6）	465（52）	4.00（3.00-8.00）	14,800（41）	23.4（12）
300mg（6）	896（21）	5.00（4.00-6.00）	29,900（27）	21.9（12）
400mg（6）	865（30）	4.00（4.00-6.00）	28,600（22）	22.9（23）
600mg（6）	1,540（30）	5.50（4.00-6.00）	52,600（26）	22.2（16）

T_{max}は中央値（範囲）、それ以外の各薬物動態パラメータは平均値（変動係数%）

2）反復投与（健康成人、P067試験）[9]

日本人健康成人にノクサフィル®錠200又は400mgを10日間反復経口投与（初日は1日2回、2日目以降は1日1回投与）した際のポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

▶日本人健康成人にノクサフィル®錠を1回200又は400mgで10日間反復経口投与（初日は1日2回、2日目以降は1日1回投与）した際の定常状態における血漿中薬物動態パラメータ

用量（例数）	$AUC_{0\text{-}24hr}$（ng·hr/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）	CL/F（L/hr）
200mg（6）	31,700（22）	1,840（30）	4.50（3.00-6.00）	24.5（23）	6.54（19）
400mg（5）	52,600（20）	2,820（20）	4.00（4.00-6.00）	25.0（30）	7.84（19）

T_{max}は中央値（範囲）、それ以外の各薬物動態パラメータは平均値（変動係数%）

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

6. 用法及び用量
錠100mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。
点滴静注300mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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。

点滴静注

1）単回投与（健康成人、P067試験）[9)]

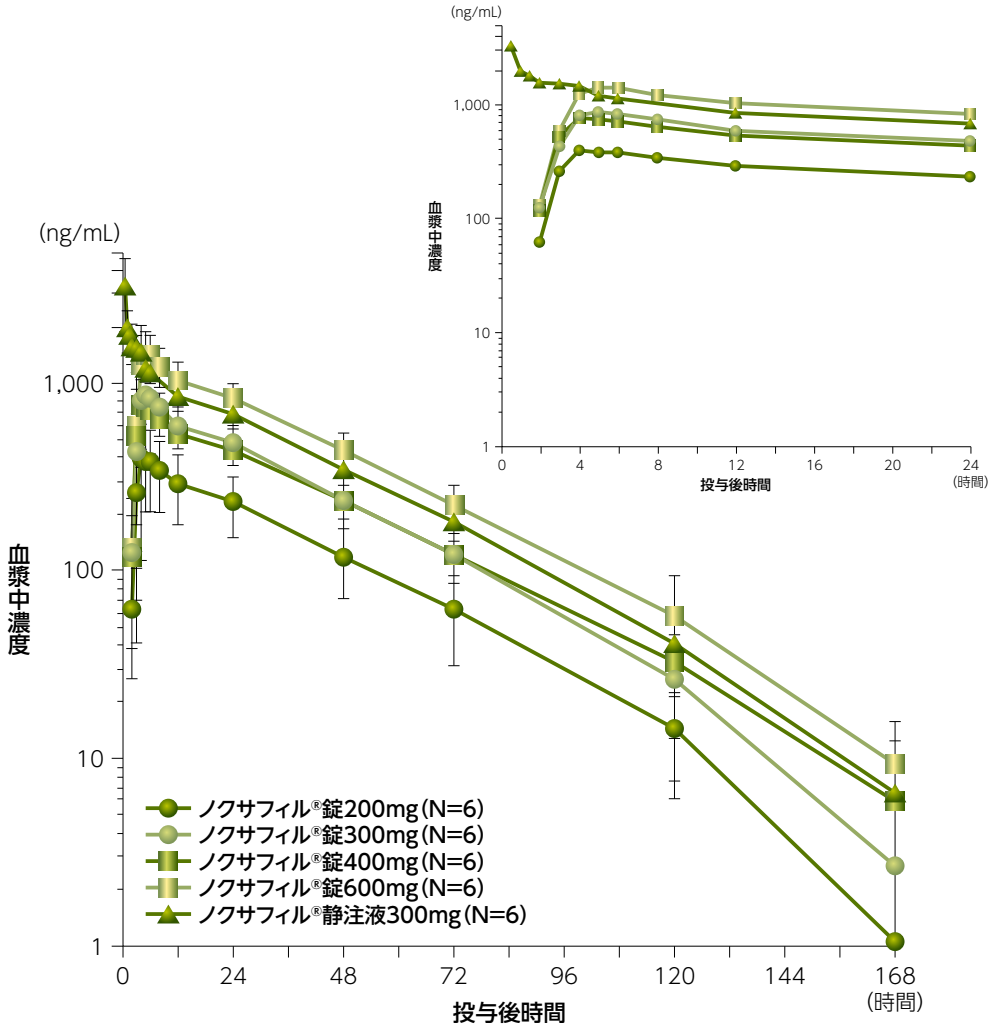
日本人健康成人にノクサフィル®静注液300mgを30分間かけて単回点滴静注した際のポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの平均値（変動係数）は、$AUC_{0-\infty}$が48,400ng･hr/mL（15%）、C_{max}が3,300ng/mL（41%）、消失半減期が21.8時間（13%）、クリアランスが6.32L/hr（16%）でした。

▶日本人健康成人にノクサフィル®静注液300mgを空腹時に単回静脈内投与した際の血漿中薬物動態パラメータ

例数	$AUC_{0-\infty}$（ng･hr/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）
6	48,400（15）	3,300（41）	0.50（0.50−1.00）	21.8（13）

T_{max}は中央値（範囲）、それ以外の各薬物動態パラメータは平均値（変動係数%）

▶日本人健康成人にノクサフィル®錠200〜600mg、静注液300mgを単回投与した際の平均濃度推移



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

2) 日本人侵襲性真菌症（治療）患者[10)]

①経口投与【錠剤】

母集団薬物動態モデルに基づき推定された日本人深在性真菌症治療患者に1回300mgで初日は1日2回、2日目以降は1日1回でノクサフィル®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以下のとおりでした。

▶母集団薬物動態モデルに基づき推定された日本人深在性真菌症治療患者に1回300mg（初日は1日2回、2日目以降は1日1回）でノクサフィル®錠を経口投与した際の定常状態における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）	74,137（40）	4,197（38）	3,608（40）	3,067（44）
食後（44）	67,418（98）	3,949（76）	3,336（87）	2,666（110）

幾何平均（幾何変動係数%）

②静脈内投与【点滴静注】

母集団薬物動態モデルに基づき推定された日本人深在性真菌症治療患者に1回300mgで初日は1日2回、2日目以降は1日1回でノクサフィル®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以下のとおりでした。

▶母集団薬物動態モデルに基づき推定された日本人深在性真菌症治療患者に1回300mg（初日は1日2回、2日目以降は1日1回）でノクサフィル®静注液を点滴静注した際の定常状態における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	82,653（41）	5,453（46）	3,719（42）	3,019（46）

幾何平均（幾何変動係数%）

3) 侵襲性真菌症（予防）患者（外国人データ）

①経口投与【錠剤】（P05615試験）[11)]

外国人侵襲性真菌症ハイリスク患者（急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群患者及び造血幹細胞移植患者）に、ノクサフィル®錠300mgを単回経口投与及び反復経口投与（1日目は1日2回、2日目以降は1日1回）した際の血漿中薬物動態パラメータは、以下のとおりでした。

投与8日目のT_{max}の中央値は4時間、定常状態のC_{avg}の平均値は1,580ng/mLでした。定常状態のC_{avg}の範囲は510ng/mLから3,450ng/mLであり、すべての被験者（50/50例）が目標曝露量（定常状態のC_{avg}500ng/mL以上）に到達しました。

▶急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群患者及び造血幹細胞移植患者にノクサフィル®錠300mgを反復経口投与した際の投与1日目及び投与8日目の血漿中薬物動態パラメータ

投与後日数（例数）	$AUC_{0-\tau}$（ng·hr/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（hr）※1	C_{avg}（ng/mL）※2
1（50）	6,730（40）	908（39）	4（1.8-12.0）	–
8（50）	37,900（42）	2,090（38）	4（1.3-8.3）	1,580（42）

平均値（変動係数%）　τ：投与間隔（投与1日目は12時間、8日目は24時間）
※1：中央値（範囲）　※2：$C_{avg}=AUC_{0-\tau}/\tau$

6. 用法及び用量
錠100mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。
点滴静注300mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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。

②静脈内投与【点滴静注】(P05520試験)[12)]

外国人侵襲性真菌症ハイリスク患者(急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群患者及び造血幹細胞移植患者)にノクサフィル®静注液300mgを静脈内反復投与(1日目は1日2回、その後は投与10日目又は14日目まで1日1回)した際の血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりでした。定常状態のC_{avg}の平均値は1,500ng/mLであり、すべての被験者(49/49例)が目標曝露量(定常状態のC_{avg}500ng/mL以上)に到達しました。

▶急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群患者及び造血幹細胞移植患者にノクサフィル®静注液300mgを反復静脈内投与した際の血漿中薬物動態パラメータ

投与後日数(例数)	$AUC_{0-\tau}$(ng·hr/mL)	C_{max}(ng/mL)	T_{max}(hr)※1	C_{avg}(ng/mL)※2
10(30)	37,600(31)	3,696(80)	1.52(1.00-2.00)	1,566(31)
14(19)	33,800(42)	2,610(39)	1.50(0.98-4.00)	1,410(42)

平均値(変動係数%)　τ:24時間　※1:中央値(範囲)　※2:$C_{avg}=AUC_{0-\tau}/\tau$

参考

臨床試験で想定された目標曝露量(外国人データ)[13)]

目標曝露量の設定にあたり、開発当時の剤形である経口懸濁液を用いた外国人治療患者及び予防患者を対象とした第Ⅲ相試験(治療:P00041試験、予防:P01899及びC/I98-316試験)のデータに基づき、有効性と曝露量(C_{avg})との関係並びに安全性と曝露量(C_{avg})との関係を四分位解析により評価しました。これらの結果に基づき、新剤形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500ng/mL以上に到達していること」としました。

▶主要な治療及び予防試験でのノクサフィル®投与時の有効性に関する曝露量(C_{avg})の四分位値による要約

	P00041試験(侵襲性真菌症患者に対する治療効果)		P01899試験(化学療法患者に対する予防投与)		C/I98-316試験(HSCT患者に対する予防投与)	
	C_{avg}平均値(%CV)(ng/mL)	Response%(n/N)	C_{avg}範囲(ng/mL)	Response%(n/N)	C_{avg}範囲(ng/mL)	Response%(n/N)
第1四分位	134(45)	24(4/17)	89.65-322	45.3(24/53)	21.5-557	55.6(35/63)
第2四分位	411(21)	53(9/17)	322-490	63.0(34/54)	557-915	79.4(50/63)
第3四分位	719(12)	53(9/17)	490-733.5	53.7(29/54)	915-1,563	82.5(52/63)
第4四分位	1,250(28)	75(12/16)	733.5-2,200	72.2(39/54)	1,563-3,650	82.5(52/63)

治験薬の用法・用量

P00041試験
入院患者には、入院中はノクサフィル®経口懸濁液200mgをQIDで、退院後は400mgをBIDで経口投与
外来患者には、ノクサフィル®経口懸濁液400mgをBIDで経口投与

P01899試験
ノクサフィル®群:ノクサフィル®経口懸濁液200mgをTIDで経口投与

C/I98-316試験
ノクサフィル®群:ノクサフィル®経口懸濁液200mgをTIDで経口投与

BID:1日2回、TID:1日3回、QID:1日4回、CV:変動係数
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。また、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。

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

6. 用法及び用量
錠100mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。
点滴静注300mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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。

4）食事の影響

①健康成人（P112試験、外国人データ）[14)]

外国人健康成人にノクサフィル®錠300mgを単回経口投与した際、高脂肪食摂取後投与では空腹時投与に比べ、AUCは1.51倍、C_{max}は1.16倍に増加しました。ノクサフィル®錠は、食事とは関係なく投与可能です。

▶外国人健康成人にノクサフィル®錠300mgを空腹時又は高脂肪食摂取後に単回投与した際の血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	処置A 空腹時（N=14※1）		処置B 高脂肪食摂取後（N=16※2）		高脂肪食摂取後/空腹時		患者内%CV※3
	GM	95%信頼区間	GM	95%信頼区間	GMR	90%信頼区間	
C_{max}※4（ng/mL）	893	(731, 1,090)	1,040	(915, 1,180)	1.16	(0.96, 1.41)	29.4
$AUC_{0\text{-}last}$※4（ng·hr/mL）	25,600	(21,500, 30,400)	38,700	(35,000, 42,700)	1.51	(1.33, 1.72)	17.2
T_{max}※5（hr）	5.00	(3.00-8.00)	6.00	(5.00-24.00)	−	−	−

処置A：ノクサフィル®錠300mgを空腹時に単回経口投与
処置B：ノクサフィル®錠300mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与
CV：変動係数、GM：最小二乗平均を用いて算出した幾何平均、GMR：最小二乗平均を用いて算出した幾何平均比
※1：1例は同意撤回で試験を中止したため、処置Aの薬物動態データは得られなかった。また、他の3例は、第2期の投与前値（処置A）がC_{max}の5%超であったため除外した。
※2：1例は、治験実施計画書からの逸脱で試験を中止したため、処置Bの薬物動態データは得られなかった。別の1例は、第2期の投与前値（処置B）がC_{max}の5%超であったため除外した。
※3：患者内%CV=100×$(\sqrt{(\hat{\sigma}_A^2+\hat{\sigma}_B^2-2\hat{\sigma}_{AB})/2})$。$\hat{\sigma}_A^2$及び$\hat{\sigma}_B^2$は両処置の対数尺度上の分散の推定値、$\hat{\sigma}_{AB}$はその共分散の推定値であり、いずれも線形混合効果モデルから求めた。
※4：自然対数変換値を用いて線形混合効果モデルで求めた最小二乗平均及び信頼区間を逆変換した値
※5：中央値（範囲）

②予防患者、侵襲性アスペルギルス症患者及びその他の真菌症患者（母集団薬物動態モデル、外国人データ、一部日本人含む）[15)]

母集団薬物動態解析において、ノクサフィル®錠300mgを1日1回（1日目のみ負荷用量として1日2回）経口投与した際、投与後42日時点における90%以上の予防患者又は侵襲性アスペルギルス症患者のC_{avg}及びC_{min}の値は、空腹時投与においてそれぞれ870ng/mL以上及び660ng/mL以上になることが示唆されました。ノクサフィル®錠は、食事とは関係なく投与可能です。

▶ノクサフィル®錠300mgを1日1回（1日目のみ負荷用量として1日2回）空腹時もしくは食後に投与したときの投与後42日時点のC_{avg}（母集団薬物動態モデルから予測）の要約統計量

薬物動態パラメータ	投与条件	集団	最小値	10%点	25%点	中央値	算術平均	75%点	90%点	最大値	例数
C_{avg}（ng/mL）	空腹時	予防患者	181	874	1,170	1,550	1,710	2,070	2,690	8,640	602
		侵襲性アスペルギルス症患者	341	879	1,180	1,780	1,980	2,470	3,540	7,230	273
		その他の真菌症患者	1,080	2,100	2,670	3,550	3,980	4,960	6,580	10,700	67
	食後	予防患者	181	1,080	1,410	1,850	2,000	2,370	3,080	8,640	602
		侵襲性アスペルギルス症患者	341	1,190	1,570	2,170	2,380	2,920	4,100	8,460	273
		その他の真菌症患者	1,080	2,360	3,180	3,860	4,350	5,190	6,720	10,700	67
C_{min}（ng/mL）	空腹時	予防患者	127	667	940	1,330	1,460	1,760	2,400	8,100	602
		侵襲性アスペルギルス症患者	150	663	956	1,490	1,710	2,180	3,230	6,800	273
		その他の真菌症患者	963	1,880	2,260	3,170	3,570	4,390	5,960	9,870	67
	食後	予防患者	127	818	1,150	1,570	1,710	2,030	2,740	8,100	602
		侵襲性アスペルギルス症患者	150	918	1,220	1,860	2,060	2,590	3,710	7,950	273
		その他の真菌症患者	963	2,050	2,670	3,380	3,890	4,690	6,190	9,870	67

腎機能障害者（外国人データ）[16)]

ノクサフィル®経口懸濁液*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≧20mL/min/1.73m²）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と考えられました。重度腎機能障害者（6例、クレアチニンクリアランス<20mL/min/1.73m²）では、ポサコナゾールのAUCはその他の腎機能障害群（変動係数：≦32%）と比較して大きくばらつきました（変動係数：96%）。ポサコナゾールは血液透析で除去されません。

▶ノクサフィル®経口懸濁液400mgを腎機能正常者又は腎機能障害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

患者（例数）	AUC_{last} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}※1 (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
腎機能正常（6）	17,554 (40)	555 (40)	5.50 (5.00-8.00)	24.1 (22)
軽度腎機能障害（6）	15,425 (28)	631 (47)	5.00 (5.00-6.00)	28.1 (22)
中等度腎機能障害（6）	17,316 (32)	486 (37)	8.00 (5.00-12.00)	29.6 (17)
重度腎機能障害（6）	20,826 (96)	809 (93)	5.00 (5.00-7.00)	23.4※2 (23)

平均値（変動係数%）
※1：中央値（範囲）、※2：4例
*：国内未承認の剤形、用法・用量

注意：本邦で承認されたノクサフィル®の剤形は錠剤又は静注液です。

6. 用法及び用量
錠100mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。
点滴静注300mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意－抜粋－
9.2 腎機能障害患者
錠100mg
9.2.1 重度（eGFR<20mL/min/1.73m²）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]
点滴静注300mg
9.2.1 中等度以上（eGFR<50mL/min/1.73m²）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<20mL/min/1.73m²）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]

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]

肝機能障害者（外国人データ）[17)]

軽度、中等度及び重度肝機能障害者（それぞれChild-PughクラスA、B及びC）並びに肝機能正常者にノクサフィル®経口懸濁液400mg*を単回投与した結果、肝機能障害がポサコナゾールの薬物動態に及ぼす臨床的に意味のある影響がみられなかったため、肝機能障害者へのポサコナゾールの用量調節の必要はないと考えられました。

▶ノクサフィル®経口懸濁液400mgを肝機能正常者又は肝機能障害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

患者（例数）	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}※1 (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
軽度肝機能障害（6）	31,700※3 (39)	694 (41)	6.50 (5.00-12.00)	38.5※3 (28)
肝機能正常※2（6）	23,400※3 (20)	689 (30)	5.00 (5.00-6.00)	26.9※3 (19)
中等度肝機能障害（6）	25,700※3 (24)	724 (15)	5.00 (4.00-6.00)	27.3※3 (24)
肝機能正常※2（6）	22,300※3 (59)	517 (80)	5.50 (4.00-8.00)	26.5※3 (22)
重度肝機能障害（6）	24,400 (37)	403 (31)	9.00 (6.00-24.00)	43.1 (43)
肝機能正常※2（6）	18,700※3 (40)	608 (35)	5.00 (5.00-6.00)	27.6※3 (20)

平均値（変動係数%）
※1：中央値（範囲）、※2：肝機能障害を有する患者と人種、年齢、身長、体重及び性別でマッチングさせた肝機能正常者、※3：5例
＊：国内未承認の剤形、用法・用量

性別・年齢・体重の影響

1. 性別(外国人データ)[18)]

外国人健康若年及び高齢者にノクサフィル®経口懸濁液400mg*を高脂肪食摂取後に1日2回8日間(8日目は朝のみ投与)反復経口投与したところ、定常状態(8日目)において、男性に対する女性のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12hr}$の対数変換値に基づく相対的経口バイオアベイラビリティの推定値(90%信頼区間)は、18～45歳でそれぞれ1.00(0.77, 1.29)及び0.98(0.75, 1.28)、65歳以上で1.07(0.83, 1.38)及び1.12(0.87, 1.46)でした。
ポサコナゾールの薬物動態は、男性と女性で同様であり、性別による用量調節は必要ないと考えられました。

2. 年齢(外国人データ、一部日本人含む)[10)]

母集団薬物動態解析において、年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ました。

3. 体重(外国人データ、一部日本人含む)[10)]

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ました。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ります。

吸収[9)]

日本人健康成人において、ノクサフィル®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%でした。

分布

1. 分布容積[9)]

日本人健康成人にノクサフィル®錠300mgを経口投与した際の見かけの平均分布容積は339Lであり、血管外への分布が示されました。

2. 血漿蛋白結合率(*in vitro*)[16)]

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していました。

3. 血液－脳関門通過性(ラット)[19)]

ラットに[^{14}C]ポサコナゾールを20mg/kgで単回経口投与したとき、ラットの脳(C_{max}0.065～0.372μg当量/g)及び脊髄(C_{max}0.062～0.417μg当量/g)への放射能の分布はわずかで、これらの組織におけるAUCに基づく組織/血漿中濃度比は0.11未満でした。

4. 血液－胎盤関門通過性(ラット)[19)]

[^{14}C]ポサコナゾール20mg/kgを妊娠18日目のラットに単回経口投与したとき、放射能が胎児組織中に認められたことから、循環血中に分布する[^{14}C]ポサコナゾール由来の放射能が血液－胎盤関門を通過して胎児に移行したことが示唆されました。胎児の組織中放射能のT_{max}は8時間で、放射能濃度は投与後48時間までにC_{max}の約6～17%に減少しました。

5. 乳汁への移行性(ラット)[19)]

ラットに[^{14}C]ポサコナゾール20mg/kgを経口投与したとき、$AUC_{0\text{-}24hr}$に基づく乳汁/血漿中濃度比は約1.6であったことから、ポサコナゾール由来の放射能は乳汁中に移行したことが示唆されました。24時間までの採取期間中に乳汁中に移行した放射能の量は、投与量の0.11%に相当しました。

*:国内未承認の剤形、用法・用量

6. その他の組織への移行性（外国人データ）

1）肺上皮被覆液及び肺胞上皮細胞内の薬物動態[20)]

外国人健康成人にノクサフィル®経口懸濁液400mg*を高脂肪食摂取後に1日2回8日間合計14回反復経口投与（1日目及び8日目は1日1回投与。8日目朝のみ空腹時投与）した際、ポサコナゾールは肺上皮被覆液（ELF）及び肺胞上皮細胞（AC）へ移行することが確認されました。8日目では血漿中濃度は投与後3時間（中央値）、ELF及びAC中濃度は投与後5時間（平均値）で最高濃度に到達しました。血漿及びELF中ポサコナゾール濃度は類似していましたが、AC中ポサコナゾール濃度は、血漿中濃度と比べて高く、$AUC_{0\text{-}24hr}$（$AUC_{0\text{-}12hr}$を2倍した）の比（ELF/血漿及びAC/血漿）は、それぞれ0.84及び32.6であり、ポサコナゾールの高い脂溶性及び高い膜透過性と一貫していると考えられました。また、AC中ポサコナゾール濃度は、12時間の投与間隔を通して、投与終了後24時間までアスペルギルス属に対するMIC_{90}（500ng/mL）より高く、血漿、ELF及びACの$AUC^{※}/MIC_{90}$の比はそれぞれ、88、73及び2,860でした。

※：$AUC_{0\text{-}24hr}$（$AUC_{0\text{-}12hr}$×2）

2）皮膚中薬物濃度[21)]

外国人健康成人にノクサフィル®経口懸濁液400mg*を1日2回（8日目は1日1回）食後反復経口投与した際、8日目では投与後5時間（中央値）でC_{max}に到達しました。12時間の投与間隔を通してポサコナゾールの平均血漿中濃度はアスペルギルス属に対するMIC_{90}（500ng/mL）を超えました。

また、皮膚中のポサコナゾールに関しては、8日目では投与後3時間で最高皮膚中濃度に到達します。8日目の血漿中及び皮膚中の$AUC_{0\text{-}12hr}/MIC_{90}$の比は、それぞれ37.3及び46.8でした。

3）血球への移行性[22)]

外国人健康成人に[^{14}C]ポサコナゾール経口懸濁液409mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与した際、血漿中放射能に対する全血中放射能のAUC比は0.70であり、薬物由来の放射能が赤血球中に分配されることが示唆されました。

参考（マウス、ラット）[19)]

マウスに[^{14}C]ポサコナゾールを15～90mg/kgで経口投与したとき、肝臓での[^{14}C]ポサコナゾール由来の放射能のC_{max}は投与後6～8時間に認められ、少なくとも投与後48時間まで放射能が検出されました。投与後48時間までの肝臓中放射能濃度のAUCは、血漿中放射能濃度のAUCより約7倍高値でした。

ラットに[^{14}C]ポサコナゾールを20mg/kgで単回経口投与したとき、投与後8又は12時間までの消化管（胃、小腸、盲腸及び大腸）内容物には、経口投与した放射能の大部分が分布しており、最大で投与した放射能の82%（雌）及び85%（雄）が認められました。また、消化管及び消化管内容物を除いて放射能濃度が最も高かったのは副腎（C_{max}46.8～112μg当量/g）及び肝臓（C_{max}10.4～39.8μg当量/g）であり、AUCに基づく組織/血漿中濃度比は、副腎で48.4～133、肝臓では11.5～16.1でした。

代謝

1. 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）[22)23)]

外国人健康成人に[^{14}C]ポサコナゾール経口懸濁液を投与後、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ました。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、少量しか認められませんでした。

2. 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率（*in vitro*）[24)]

1）基質としてのポサコナゾール

*In vitro*代謝試験の結果から、ポサコナゾールの代謝にはウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A4及びCYP3A4が関与していることが示唆されました。

＊：国内未承認の剤形、用法・用量

注意：本邦で承認されたノクサフィル®の剤形は錠剤又は静注液です。

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

6. 用法及び用量
錠100mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。
点滴静注300mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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。

2）阻害薬又は誘導薬としてのポサコナゾール

*In vitro*試験より、ポサコナゾールはCYP3A4の阻害作用を有することが示されました。代表的なCYP3A4のプローブ基質であるミダゾラム、シンバスタチン及びシロリムスを用いた臨床薬物相互作用試験より、ポサコナゾールはCYP3A4に対し阻害作用を有していることが確認されました。また、*in vitro*試験で得られたCYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19及びCYP2D6など他のヒトCYP分子種に対するポサコナゾールの阻害定数Kiは210,000ng/mL以上でした。ポサコナゾールは*in vitro*においてUGT1A1を阻害することが示されましたが、日本人治療患者において、UGT1A1の基質であるビリルビンの濃度上昇は認められませんでした。

排泄（外国人データ）[22)]

外国人健康成人に[^{14}C]ポサコナゾールを経口懸濁液として投与した際、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した（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%が尿中に排泄されました（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%でした。

トランスポーターに関する情報

1. 基質としてのポサコナゾール（*in vitro*、外国人データ）[23)24)]

*In vitro*試験の結果からP-gpの基質であることが示されました。また、*in vitro*試験の結果から、ポサコナゾールはOATP1B1及びOATP1B3の基質ではないことが示されました。

2. 阻害薬又は誘導薬としてのポサコナゾール（*in vitro*）[23)]

ポサコナゾールは*in vitro*においてP-gpを阻害することが示されています（IC_{50}=2.7～8.9μg/mL）。また、CYP3A4の基質であり、P-gpの典型的な基質でもあるシロリムスのC_{max}は、ポサコナゾールとの併用により非併用時の約6.7倍に増加したことから、シロリムスの初回通過効果が低減したと考えられました。ポサコナゾールはCYP3A4の強力な阻害剤であり、そのほとんどはCYP3A4阻害によるものと考えられますが、腸管でのP-gpの阻害の影響を排除することはできませんでした。

注意：本邦で承認されたノクサフィル®の剤形は錠剤又は静注液です。

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

6. 用法及び用量
錠100mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。
点滴静注300mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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。

薬物間相互作用

1. *In vitro*試験[23)]

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した。また、ポサコナゾールはP-gpの基質です。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ります。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ります。

2. 臨床薬物相互作用試験（外国人データ）[24)]

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は以下のとおりです。

▶併用による薬物動態への影響

併用薬	例数※	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 300mg QD	8/12	AUC：0.51（0.37, 0.71） C_{max}：0.57（0.43, 0.75）	—
フェニトイン 200mg 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 400mg 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 700mg BID	20/20	AUC：0.77（0.68, 0.87） C_{max}：0.79（0.71, 0.89）	—
リファブチン 300mg 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 0.05mg/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 2mg 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） 0.4mg 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） 2mg 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 40mg 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 300mg 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 300mg/100mg 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
※：例数（併用時/非併用時）

心電図に及ぼす影響（外国人データ）[25)]

外国人健康成人にノクサフィル®経口懸濁液*を投与したときのQT間隔延長の影響を評価するため、プラセボ対照試験（P02810試験）に加えて、プラセボ対照を設定しない4試験（P02489、P02811、P02812及びP02862試験）を実施しました。そのうち189例（ノクサフィル®群173例、プラセボ群16例）を対象に、同一時刻で複数時点の心電図を記録し、5試験の心電図データを併合し評価しました。ノクサフィル®群には女性（38%）及び高齢者（14%）が含まれていました。投与後12時間のQTcF（補正法により心拍数で補正したQT）間隔のベースラインからの変化量の要約統計量は以下のとおりでした。

▶健康成人へのノクサフィル®経口懸濁液400mg又はプラセボを1日2回投与した試験におけるQTcF間隔のベースラインからの平均変化量（投与後0～12時間）

	例数	ベースラインからの平均変化量（msec）				
		中央値	平均値	標準偏差	最小値	最大値
ノクサフィル®群	173	-4.67	-5.59	10.86	-50.50	25.33
プラセボ群	16	-2.75	-3.20	14.70	-23.83	33.00

ノクサフィル®経口懸濁液の用法・用量
・P02489試験：400mg1日2回経口投与を10日間（その間、グリピジドを2回単回投与）
・P02810試験：400mg1日2回経口投与又はプラセボ1日2回経口投与を8日間
・P02811試験：400mg1日2回経口投与を8日間
・P02812試験：400mgを単回、その後400mg1日2回経口投与を8日間
・P02862試験：400mg1日2回経口投与を8日間（その間、タクロリムスを2回単回投与）
＊：国内未承認の剤形、用法・用量

注意：本邦で承認されたノクサフィル®の剤形は錠剤又は静注液です。

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

6. 用法及び用量
錠100mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。
点滴静注300mg
通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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。

Ⅵ 薬効薬理

作用部位

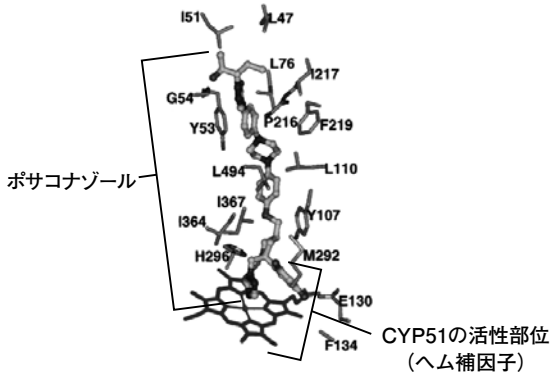
1. エルゴステロール合成阻害作用（*in vitro*）[26)]

ポサコナゾールはアスペルギルス属及びカンジダ属でのエルゴステロールの生合成を阻害し、そのときのIC_{50}値は0.07～0.3μg/mLでした。また、ポサコナゾールを含む各種アゾール系抗真菌薬のIC_{50}値とMIC値との間に相関傾向が認められました。

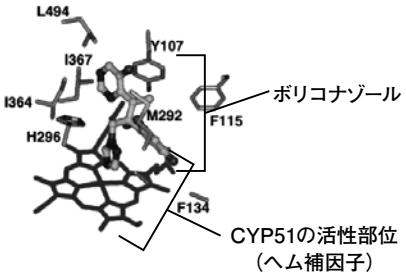
2. CYP51酵素とアゾール系抗真菌薬との複合体の立体構造（*in vitro*）[26)]

*A. fumigatus*は異なる2つの*cyp51*遺伝子（*cyp51A*及び*cyp51B*）を有します。ポサコナゾールに対する感受性に関与する*A. fumigatus*のCYP51A酵素とアゾール系抗真菌薬との複合体の立体構造の検討を行ったところ、CYP51Aのヘム結合部位の近傍には、ポサコナゾールが相互作用する部位があり、さらにポサコナゾールの側鎖部分と相互作用する別の部位が認められました。

A　*A. fumigatus*由来CYP51A-ポサコナゾール複合体



B　*A. fumigatus*由来CYP51A-ボリコナゾール複合体



注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

方法：CYP51の構造の予測及びリガンドの結合について、結核菌由来CYP51蛋白質のX線結晶構造を鋳型として、ホモロジー・モデリング法（ソフト：MODELLER）により、*A. fumigatus*及び*C. albicans*由来の、それぞれCYP51A及びCYP51の立体構造を予測した。さらに、ドッキングプログラム（GOLD）を用いてCYP51とポサコナゾール又はボリコナゾールとの複合体の立体構造を予測した。

薬剤耐性（耐性機序）

1. 継代培養時の耐性発現（*in vitro*）[27)]

<*A. fumigatus*>

*A. fumigatus*をポサコナゾールとともに継代培養し、耐性株の出現を検討しました。

*A. fumigatus*の分生子3×10^{8}～8×10^{8}個/プレートを1μg/mLのポサコナゾールの存在下で培養したところ、ポサコナゾールに低感受性を示す耐性変異株は1×10^{-8}～1×10^{-9}の頻度で出現しました。

▶*A. fumigatus*をポサコナゾール存在下で継代培養した際の耐性発現

菌株	菌株の由来	MIC値（μg/mL）				CYP51Aのアミノ酸変異
		ポサコナゾール	イトラコナゾール	ボリコナゾール	アムホテリシンB	
ND158	野生株	0.03	0.12	0.25	1	−
MS6	ND158由来変異株	1	>16	0.12	1	G54R
R1-1	ND158由来変異株	1	>16	0.12	1	G54R
R4-1	ND158由来変異株	1	>16	0.25	1	G54E
R6-1	ND158由来変異株	1	>16	0.25	1	G54E
R7-1	ND158由来変異株	>8	>16	0.25	1	G54W

方法：*A. fumigatus*の分生子をcomplete supplement mixture（CSM）添加合成寒天培地11プレートにそれぞれ接種し、1μg/mLのポサコナゾールとともに培養した。コロニー形成が認められた5枚のプレートから釣菌し、同新鮮培地にて1μg/mLのポサコナゾールとともに7日間培養し、分生子をME寒天斜面培地にて0.2μg/mLのポサコナゾールとともに5日間培養し、MICをCLSIのM38-Pで測定した。

耐性変異の同定：分生子からDNAを単離し、*cyp51A*及び*cyp51B*領域をポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法で増幅後、遺伝子配列を解析した。

耐性遺伝子の発現量の測定：培養18時間の分生子からRNAを単離し、リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）法により、*cyp51A*、*cyp51B*、*mdr1*及び*mdr2*のmRNAの発現を定量した。

<*C. albicans*>

*C. albicans*をポサコナゾールとともに継代培養し、ポサコナゾール濃度を0.008μg/mLから2.56μg/mLまで増加させ耐性株の出現を検討したところ、ポサコナゾールのMIC値に変化は認められず、ポサコナゾールに対する耐性株は実験的に誘導されませんでした。

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

2. 抗真菌薬長期投与時の*C. albicans*の耐性株の出現（外国人データ）[28)]

口腔内カンジダ症患者1例にポサコナゾールを含む抗真菌薬を長期投与することにより、ポサコナゾールを含むアゾール系抗真菌薬に低感受性の*C. albicans*が分離されました。なお、分離された7株の相同性を検討した結果、同一の株であることが示唆されました。

薬剤排出ポンプの発現には明らかな増強はありませんでしたが、CYP51領域に耐性に関与すると考えられるアミノ酸変異が認められました。

▶抗真菌薬を長期投与した患者から分離された*C. albicans*の感受性及びCYP51蛋白質のアミノ酸変異

菌株	分離日	MIC値（μg/mL）					CYP51 アミノ酸変異
		ポサコナゾール	ボリコナゾール	イトラコナゾール	フルコナゾール	アムホテリシンB	
C43※1	該当しない	0.03	0.03	0.06	0.125	0.5	変異なし
C369	1998/11/25	0.25	2	1	32	0.25	D116E、K128T、Y132H、D278N、G464S
C378	1998/12/29	0.25	2	1	32	0.25	D116E、K128T、Y132H、D278N、G464S
C371	1999/1/28	0.25	4	1	>64	0.25	D116E、K128T、Y132H、D278N、G464S
C372	1999/4/8	0.25	2	1	>64	0.25	D116E、K128T、Y132H、D278N、G464S
C373	2000/1/24	2	4	16	>64	0.25	D116E、K128T、Y132H、D278N、G464S、P230L※2
C376	2000/4/24	2	2	16	32	0.25	D116E、K128T、Y132H、D278N、G464S、P230L
C375	2000/5/10	2	2	16	48	0.25	D116E、K128T、Y132H、D278N、G464S、P230L

※1：CYP51に変異のない対照株
※2：CYP51のP230Lの変異は染色体の1本にみられた。
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

方法：口腔内カンジダ症を発症したAIDS患者1例にアムホテリシンBを2ヵ月、イトラコナゾールを5ヵ月間投与した後、*C. albicans*が分離された（C369株）。その後、ポサコナゾールの400mg/回を1日2回、約6ヵ月間投与し、経時的に3株の*C. albicans*が分離された（C378、C371及びC372）。ポサコナゾールの投与中止1ヵ月後に口腔内カンジダ症が再発したためボリコナゾールを投与したが、口腔内カンジダ症の症状が改善しないため、ポサコナゾール400mg/回を1日2回投与した。症状改善後も再発したためポサコナゾールの投与が中止された。この臨床試験の間に経時的に3株の*C. albicans*が分離された（C373、C376及びC375）。
耐性遺伝子の発現量の測定：細胞からRNAを単離し、ノーザンブロット又はリアルタイムRT-PCR法により、*cdr1*、*cdr2*、*mdr1*及び*cyp51*のmRNA量を測定した。
耐性遺伝子の同定：細胞からDNAを単離し、CYP51領域をPCR法により増幅後、遺伝子配列を解析した。

3. 薬剤排出ポンプの関与（*in vitro*）[29)]

真菌の抗真菌薬に対する耐性に関与することが知られている真菌の薬剤排出ポンプについて検討したところ、ポサコナゾールの排出には、ATP-binding cassette（ABC）型排出ポンプであるCDR1が関与しますが、同CDR2及びmajor facilitator（MF）型薬剤排出ポンプであるMDR1は関与しないと考えられました。

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

非臨床試験

1. *In vitro*試験

1）臨床分離株及び各種抗真菌薬に耐性又は低感受性を示す真菌の感受性[30)]

臨床的に重要な国内外の糸状菌及び酵母様真菌の各種臨床分離株、19,000株に対する*in vitro*抗真菌作用を検討した結果、ポサコナゾールはアスペルギルス属(*A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. niger*、*A. terreus*等)、カンジダ属(*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*、*C. krusei*、*C. lusitaniae*、*C. guilliermondii*、*C. dubliniensis*等)及び*Cryptococcus neoformans*、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、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)、及び皮膚糸状菌(*Trichophyton*属、*Microsporum*属等)に対して抗真菌作用を示しました。うち国内臨床分離株の感受性については下記のとおりです。

▶2005～2014年に臨床検体から分離された国内臨床分離株に対する抗真菌薬の抗真菌作用

菌種	株数	幾何平均MIC値(μg/mL)			
		ポサコナゾール	ボリコナゾール	イトラコナゾール	フルコナゾール
アスペルギルス属					
A. fumigatus	25	0.085	0.34	0.29	>64
A. flavus	10	0.29	0.76	0.50	>64
A. niger	10	0.38	1.1	1.4	>64
A. terreus	5	0.14	0.29	0.29	56
カンジダ属					
C. albicans	25	0.010	0.0074	0.020	0.21
C. glabrata	15	0.91	0.48	1.1	18
C. parapsilosis	15	0.031	0.016	0.045	0.42
C. tropicalis	15	0.026	0.026	0.063	0.42
C. krusei	10	0.12	0.13	0.22	20
C. guilliermondii	5	0.13	0.072	0.38	3.0
フサリウム属	10	>8	8.0	>8	>64
ムーコル目					
*Mucor*属	10	2.1	>8	6.5	>64
*Rhizopus*属	7	0.45	>8	0.61	>64
*Cunninghamella*属	10	0.57	>8	2.8	>64
*Rhizomucor*属	2	0.50	>8	0.71	>64
*Lichtheimia*属	1	0.5	>8	1	>64
クロモブラストミコーシス、菌腫の原因真菌					
*Fonsecaea*属	5	0.036	0.063	0.14	18
S. apiospermum	10	1.2	0.71	4.9	>64
*Exophiala*属	10	0.063	0.12	0.19	16
*Phialophora*属	4	0.053	0.15	0.25	32
*Cladosporium*属	10	0.16	1.1	0.33	>64
*Cladophialophora*属	4	0.063	0.25	0.25	54
*Alternaria*属	10	0.13	1.1	0.27	42
Cr. neoformans	10	0.10	0.095	0.16	3.0

方法：国内において2005～2014年(主に2010～2014年)に臨床検体から分離された糸状菌、酵母様真菌 等(計238株)に対するポサコナゾールの抗真菌作用を幾何平均MIC値に基づき、算出した。MICの測定は、臨床・検査標準委員会(CLSI)のM38-A2法(糸状菌)又はM27-A3法(酵母様真菌)に基づいて検討した。

2）抗真菌薬の大規模薬剤感受性調査で収集したアスペルギルス属及び希少真菌に対するポサコナゾールの抗真菌作用[31)]

2010～2018年の臨床分離株に対する*in vitro*抗真菌作用を検討した結果、*A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. terreus*及び*A. nidulans*に対するポサコナゾールのMIC$_{90}$値は0.5μg/mL、*A. niger*に対するポサコナゾールのMIC$_{90}$値は1μg/mLでした。*A. ustus*に対するポサコナゾールのMIC$_{90}$値は>8μg/mLでした。

2018年の臨床分離株に対する*in vitro*抗真菌作用を検討した結果、*A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. niger*及び*A. terreus*に対するポサコナゾールのMIC$_{90}$値は0.25～1μg/mLでした。

3）殺真菌作用（*in vitro*）[26)]

ポサコナゾールは*in vitro*でアスペルギルス属に対して殺菌的に作用しました。カンジダ属に対しては一部の菌種を除き静菌的でした。

4）持続的抗真菌作用（post-antifungal effect、PAFE）及び抗真菌作用に及ぼす血清蛋白質の影響（*in vitro*）[26)]

ポサコナゾールは*in vitro*で持続的な抗真菌作用を示しませんでした。また、ポサコナゾールは高い蛋白結合率を示し、血清蛋白質の添加によりポサコナゾールの抗真菌作用が減弱しました。

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

2. *In vivo*試験(マウス)[32)]

ポサコナゾール反復経口投与時の作用用量は、免疫抑制モルモットの肺アスペルギルス症モデルを除くと、0.01～36mg/kg/日(1用量の検討を除く)でした。一方、免疫抑制動物でのポサコナゾールの作用用量は、免疫正常動物と比較すると高値を示したことから、病原真菌の排除には宿主の免疫状態が関与することが推察されました。

▶感染動物モデルに対する各種抗真菌薬の反復投与時の作用用量

感染症	動物	用法	投与時期	評価方法	作用用量(mg/kg/日)		
					ポサコナゾール	ボリコナゾール	イトラコナゾール
アスペルギルス症							
肺アスペルギルス症	免疫抑制マウス	1日1回、4日間	予防	生存率	5(静脈内)	−	−
				腎内生菌数	5(静脈内)	−	−
播種性フサリウム症	免疫正常マウス	1日1回、4又は13日間	治療	生存期間	10	−	−
				腎/肝内生菌数	10	−	−
播種性ムーコル症	免疫抑制マウス	1日1～3回、7日間	治療	生存期間	30	−	>90※
				腎内生菌数	30	−	>90※
クロモブラストミコーシス、菌腫							
*F. pedrosoi*による深部皮膚真菌感染症	免疫抑制マウス	1日1回、4ヵ月間	治療	皮膚病変面積	20	>20	50
				皮膚病変内生菌数の陽性率	20	>20	>50
*E. dermatitidis*による播種性真菌感染症	免疫正常マウス	1日1回、7日間	治療	生存期間	2.5	−	−
	免疫抑制マウス	1日1回、7日間	治療	生存期間	2.5	−	−
播種性シュードアレシェリア症	免疫抑制マウス	1日1～3回、10日間	治療	生存率	30	−	>90※
				脾/腎/脳内生菌数	10	−	90※
播種性コクシジオイデス症	免疫正常マウス	1日1又は3回、21日間	治療	生存率	0.01	−	30
				脾/肝/肺内生菌数	0.1	−	30

※：1用量での検討
作用用量として、各試験での最小作用量又はED_{50}値を示した。なお、単回投与試験は除外した。
特に記載のない場合は経口投与した。
ED_{50}：50%有効用量

方法：各種感染症の動物モデルを作製し、各種抗真菌薬の反復投与による作用用量(最小作用量又はED_{50}値)を検討した。

3. 抗真菌作用と相関する薬物動態パラメータ(マウス)[33)]

免疫抑制マウスの播種性カンジダ症モデルで、腎臓内生菌数を指標にポサコナゾールの有効性と最も相関する薬物動態パラメータを検討したところ、ポサコナゾールの抗真菌作用は、AUC/MICと相関すると考えられました。

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

Ⅶ 安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験(ラット、イヌ、カニクイザル)[34)]

試験	動物・試料	投与経路	ポサコナゾール投与量又は濃度	結果
中枢神経系				
一般症状(Irwinの多次元観察法)	ラット(雄9匹)	経口	30mg/kg 単回	影響認められず
心血管系				
hERG電流測定試験	hERG導入L-929細胞株	*in vitro*	1.1μM	hERG電流は媒体対照群と比較して7%減少した。
活動電位測定試験	イヌ心臓Purkinje線維	*in vitro*	0.036、0.0977、0.521μM	0.036μM以上の濃度で、60%及び90%再分極までの活動電位持続時間を軽度(10%未満)に延長した。
血圧、心拍数及び心電図	無麻酔非拘束ラット(雄12匹)	経口	30mg/kg 単回	影響認められず
血圧、心拍数、心エコー検査、血漿量、血液生化学検査、心重量、病理組織学的検査等	ラット(各群雄6、12又は24匹)	経口	90mg/kg 1日1回、28日間	投与26日後に収縮期及び平均動脈圧が上昇した。投与27日後に収縮期心室内径の減少及び左室内径短縮率の増加が認められた。ポサコナゾールの投与により、血漿総蛋白質及びアルブミンの減少、並びに血清トロポニンT及び心重量の増加が認められた。
血圧、心拍数及び心電図	無麻酔非拘束カニクイザル(各群雄6匹)	静脈内(1時間)	7、13mg/kg 1日1回、7日間	影響認められず
血圧、心拍数及び心電図	無麻酔非拘束カニクイザル(各群雄5又は6匹)	静脈内(1時間)	40mg/kg 1日1回、7日間	投与初日、4及び7日後に収縮期及び平均動脈圧の上昇が認められ、収縮期及び平均動脈圧の上昇は、7日間の投与後、それぞれ5及び3日間持続した。
呼吸系				
呼吸数、1回及び分時換気量	無麻酔拘束ラット(雌雄各6匹)	急速静脈内	30、60mg/kg 単回	影響認められず
腎/泌尿器系				
尿量、尿中ナトリウム及びカリウム排泄量	ラット(雄10匹)	経口	30mg/kg 単回	投与5時間後に尿量が減少した。
	ラット(雄8匹)		3、10、30mg/kg 単回	影響認められず
	ラット(雄12匹)		30mg/kg 1日1回、5日間	投与初日、3及び4日後の投与6時間後に尿量が減少した。投与初日、4及び5日後の投与後24時間にナトリウム排泄が減少した。
胃腸管系				
胃潰瘍形成能	ラット(雄8匹)	経口	30mg/kg 単回	影響認められず
胃内容排出能	ラット(雄8匹)	経口	30mg/kg 単回	影響認められず

hERG:ヒトether-à-go-go関連遺伝子

毒性試験

1. 単回投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ、サル）[35)]

動物種 被験物質	投与経路	ポサコナゾール投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）
マウス 原薬	経口	雄：0、2,000、2,500、3,000、3,500、4,000、5,000 雌：0、250、500、1,000、1,500、2,000、3,500、5,000	雄：2,500 雌：2,000
マウス 原薬	静脈内	雄：0、20、22.5、25、30、35、40、45、50 雌：0、15、20、25、30、35、40、45、50	雄：25 雌：20
マウス 懸濁製剤（開発中止）	静脈内	雌雄：0、11.5、23、34.7、90	雌雄：>90
ラット 原薬	経口	雄：0、5,000 雌：0、4,000、4,500、5,000	雄：>5,000 雌：4,000
ラット 原薬	静脈内	雌雄：0、20、25、27.5、30、35、40、45	雌雄：25
ラット 懸濁製剤（開発中止）	静脈内	雌雄：0、15、30、45、90	雌雄：>90
イヌ 原薬	経口	雌雄：240、480、960、2,000	雌雄：>2,000
サル 懸濁製剤（開発中止）	静脈内	雌雄：23、40、60、100	雌雄：>100

2. 反復投与毒性試験（ラット、イヌ、サル）[35)]

動物種 被験物質	投与期間 経路	ポサコナゾール 投与量 [無毒性量]	主な所見
ラット 原薬	1ヵ月間 経口	雌雄：0、15、45、90、180mg/kg/日 [<15mg/kg/日]	15mg/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 45mg/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 4週間の休薬により回復又は回復傾向あり
ラット 原薬	6ヵ月間 経口	雌雄：0、5、15及び45mg/kg/日 [<5mg/kg/日]	5mg/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 15mg/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 45mg/kg/日：死亡、リンパ系器官の泡沫状組織球 8週間の休薬により回復又は回復傾向あり
ラット 懸濁製剤 （開発中止）	3ヵ月間 静脈内	雄：0、10、20、30mg/kg/日 雌：0、10、15、20mg/kg/日 [<10mg/kg/日]	10mg/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 15mg/kg/日以上：骨の低形成・リンパ節のリンパ濾胞過形成 20mg/kg/日以上：死亡、骨端異形成・肝臓の門脈周囲細胞肥大 30mg/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

動物種 被験物質	投与期間 経路	ポサコナゾール 投与量 [無毒性量]	主な所見
イヌ 原薬	1ヵ月間 経口	雌雄：0、6、15、45、90mg/kg/日 [<6mg/kg/日]	6mg/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 15mg/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 45mg/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 8週間の休薬により回復又は回復傾向あり（精細胞の巨細胞、前立腺の低形成／萎縮を除く）
イヌ 原薬	1ヵ月間 経口	雌雄：0、0.3、1、3、6mg/kg/日 [<0.3mg/kg/日]	0.3mg/kg/日以上：尿中カルシウム排泄増加 3mg/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	雌雄：0、3、10、30mg/kg/日 [<3mg/kg/日]	3mg/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 10mg/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 30mg/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	雌雄：0、3、10、30mg/kg/日 [<3mg/kg/日]	3mg/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 10mg/kg/日以上：血圧の上昇 30mg/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 静注液*	3ヵ月間 静脈内	雌雄：0、9mg/kg/日 [9mg/kg/日]	9mg/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	雌雄：0、15、45、90、180mg/kg/日 [<15mg/kg/日]	15mg/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 45mg/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 180mg/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 静注液	1ヵ月間 静脈内	雌雄：0、4、8、12mg/kg/日 [4mg/kg/日]	4mg/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 8mg/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 12mg/kg/日：切迫屠殺、副腎の重量増加

動物種 被験物質	投与期間 経路	ポサコナゾール 投与量 [無毒性量]	主な所見
サル 懸濁製剤 (開発中止)	3ヵ月間 静脈内	雌雄：0、8、15、30mg/kg/日 [<8mg/kg/日]	8mg/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 15mg/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 30mg/kg/日：大腿骨骨髄の細胞希薄化・脂肪漿液性萎縮 4週間の休薬により、15mg/kg/日の所見に回復又は回復傾向あり

*：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。

3. 遺伝毒性試験（マウス）[35)]

ポサコナゾール原薬を用いた細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる突然変異試験及びマウス小核試験の成績、並びにポサコナゾール静注用懸濁液を用いた細菌を用いる復帰突然変異試験、染色体異常試験及びマウス小核試験の成績より、ポサコナゾールは遺伝毒性を示さないと考えられました。

4. がん原性試験（マウス、ラット）[35)]

マウスを用いた2年間混餌投与がん原性試験を2回、ラットを用いた2年間混餌投与がん原性試験を1回実施しました。

マウスの初回試験において、本薬の投与に関連した腫瘍はみられませんでした。高用量群（60mg/kg/日を5週間投与後、90mg/kg/日を24週間投与した後、餌のみを57週間投与）の高い死亡率に感染が関与した可能性が考えられたことから、再試験を実施しました。

マウスの2回目の試験では、最大耐量を超える用量（90mg/kg/日を48週間投与後、死亡率上昇のため60mg/kg/日に減量し、雄には13週間、雌には29週間投与）で肝細胞腺腫がみられましたが、発現頻度は低く、同系統のマウスでは自然発生性にみられる良性腫瘍であり、慢性的な肝毒性による持続的な増殖性刺激の結果と考えられました。

ラットの2年間がん原性試験において、最大耐量を超える用量（雄：30mg/kg/日、雌：20mg/kg/日）で、副腎皮質腫瘍（皮質細胞腺腫又は癌）及び副腎髄質腫瘍（良性及び悪性褐色細胞腫）の増加が認められました。

これらの所見が認められた用量における曝露量は、臨床曝露量の2.4倍以上でした。副腎皮質腫瘍はポサコナゾールの投与によるステロイド合成阻害に起因していると考えられました。副腎髄質腫瘍はカルシウムホメオスタシスの変動及びこれに伴う副腎髄質細胞の増生、あるいは重度のリン脂質症による呼吸障害により過剰に分泌されたカテコールアミンに起因している可能性があります。

5. 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ、イヌ）[35)]

1）受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

<ラット：雌／各群25匹>

雌ラットに0、5、15及び45mg/kg/日の用量で、交配前14日から交尾後（妊娠7日）まで1日1回経口投与しました。いずれの投与群においても本薬の投与に関連した影響は認められませんでした。雌の交尾行動及び受胎能に関する無毒性量は45mg/kg/日以上でした。

<ラット：雄／各群25匹>

雄ラットに0、45、90及び180mg/kg/日の用量で、交配前63日から交配期間終了時まで1日1回経口投与しました。いずれの投与群においても本薬の投与に関連した影響は認められませんでした。雄の交尾行動及び受胎能に関する無毒性量は180mg/kg/日以上でした。

2）胚・胎児発生に関する試験

<ラット：各群25匹>

雌ラットに0、3、9及び27mg/kg/日の用量で、妊娠6日から15日まで1日1回経口投与しました。27mg/kg/日群で奇形（肋骨欠損及び頭蓋奇形）及び骨格変異が認められました。ラットの胚・胎児発生に関する無毒性量は9mg/kg/日でした。

<ウサギ：各群20匹>

雌ウサギに0、20、40及び80mg/kg/日の用量で、妊娠7日から19日まで1日1回経口投与しました。40mg/kg/日以上の用量で、胎児数の減少、吸収胚及び骨格変異の増加がみられました。同用量における曝露量は、臨床曝露量の2.1倍でした。ウサギの胚・胎児発生に関する無毒性量は20mg/kg/日、母動物の一般毒性に関する無毒性量は80mg/kg/日以上でした。

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

<ラット：各群25匹>

雌ラットに0、6、18及び36mg/kg/日の用量で、妊娠7日から授乳20日まで1日1回経口投与しました。18mg/kg/日以上の用量で、難産、妊娠期間の延長、出生児数の減少及び出生児生存率の低下が認められました。F_1出生児の一般毒性並びに母動物の生殖能に関する無毒性量は6mg/kg/日と考えられました。F_1の生殖能及びF_2の出生後の毒性に関する無毒性量は36mg/kg/日以上でした。

4）幼若動物を用いた試験

<幼若ラットを用いた3ヵ月間経口投与毒性試験>

幼若ラットに0、1、5及び20mg/kg/日の用量で、生後7日から12週間1日1回経口投与しました。種々の臨床検査及び病理検査での変化が認められましたが、6週間の休薬によりほとんどの変化が回復しました。行動学的評価及び受胎能、生殖能又は出生児の発達において、本薬の投与による影響は認められませんでした。幼若ラットにおける無毒性量は1mg/kg/日でした。

<幼若イヌを用いた9ヵ月間経口投与神経毒性試験>

幼若イヌに、0、5、15及び60mg/kg/日の用量で、生後4日から9ヵ月間1日1回経口投与し、神経毒性を評価しました。神経系にリン脂質症がみられましたが、運動、感覚及び自律神経系への影響は認められませんでした。投与期間中に認められたリン脂質症は3ヵ月の休薬により、回復又は回復傾向を認めました。投与に関連した体重減少により、無毒性量は雄では15mg/kg/日、雌では特定できませんでした。

<幼若イヌを用いた6週間静脈内投与毒性試験>

幼若イヌに、ポサコナゾール静注液を0及び10mg/kg/日の用量で、生後14日から6週間、1日1回静脈内投与しました。側脳室拡張の発現頻度の増加がみられました。脳室拡張が認められた幼若イヌに神経学的及び行動学的異常はみられず、脳及び側脳室に病理組織学的変化も認められませんでした。

<離乳後幼若イヌの3ヵ月間静脈内投与毒性試験>

離乳後幼若イヌに、ポサコナゾール静注液を0及び10mg/kg/日の用量で、生後約10週から13週間1日1回静脈内投与しました。脳室の発達をMRIで検査したところ、本薬の投与による影響は認められず、同様の結果は投与期間終了後の剖検及び病理組織学的検査でも確認されました。

6. 局所刺激性試験（ウサギ）[35)]

静脈内/動脈内/筋肉内/静脈周囲投与試験において、ウサギに静注液（2.4mg/mL、5%ブドウ糖溶液で希釈）を静脈内（0.5mL）、筋肉内（0.5mL）、動脈内（0.5mL）又は静脈周囲（0.2mL）に急速投与し、局所刺激性を評価しました。また、静脈内点滴投与試験において、ウサギに静注液（2.4mg/mL、5%ブドウ糖溶液で希釈）1mLを15分、30分、1時間、又は2時間かけて静脈内に点滴投与し、局所刺激性を評価しましたが、本薬の投与に関連する刺激性変化は認められませんでした。

7. その他の毒性試験（マウス、モルモット）[35)]

1）免疫毒性試験

マウスにポサコナゾール（0、10、30及び90mg/kg/日）を1又は3ヵ月間投与し、2つの機能検査（ヒツジ赤血球で誘導した抗体産生細胞数及びNK細胞活性）及びイムノフェノタイピングの試験を実施しました。

30及び90mg/kg/日群で抗体産生細胞の減少及びNK細胞活性の増加が認められましたが、1ヵ月間の休薬終了後、免疫機能に変化は認められませんでした。

イムノフェノタイピングにおいて、30及び90mg/kg/日群で、末梢血のリンパ球数の増加、並びに脾臓のリンパ球数の減少及び単球数の増加が認められました。1ヵ月間の休薬終了後、末梢血の細胞に変化は認められず、90mg/kg/日群で脾臓リンパ球サブセットの1つに増加が認められました。

2）皮膚感作性試験

モルモットのMaximization法において、皮膚感作性は認められませんでした。

Ⅷ 有効成分に関する理化学的知見

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

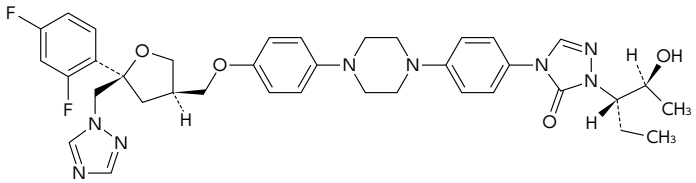
化学名：4-(4-{4-[4-({(3*R*,5*R*)-5-(2,4-Difluorophenyl)-5-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]tetrahydrofuran-3-yl}methoxy)phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxypentan-3-yl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

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：



Ⅸ 製剤学的事項

製剤の各条件下における安定性[36)]

錠剤

試験区分	保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験	25±2℃/60±5%RH	24ヵ月	PTP包装(ブリスターフィルム／アルミニウム箔(蓋材))	規格内
加速試験	40±2℃/75±5%RH	6ヵ月	PTP包装(ブリスターフィルム／アルミニウム箔(蓋材))	規格内
光安定性試験	総照度120万lux•hr以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W•h/m²以上		PTP包装(ブリスターフィルム／アルミニウム箔(蓋材))	規格内

試験項目：性状、定量法、純度試験(類縁物質)、溶出性、水分

点滴静注

試験区分	保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験	5±3℃	36ヵ月	ガラスバイアル+ゴム栓+アルミニウムキャップ	規格内
加速試験	30±2℃/65±5%RH	6ヵ月	ガラスバイアル+ゴム栓+アルミニウムキャップ	規格内
光安定性試験	総照度120万lux•hr以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W•h/m²以上		ガラスバイアル+ゴム栓+アルミニウムキャップ	規格内

試験項目：性状、色調、定量法、純度試験(類縁物質)、不溶性微粒子

X 取扱い上の注意/包装/関連情報

取扱い上の注意

規制区分：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

貯　　法：<錠100mg> 室温保存
<点滴静注300mg> 2～8℃

有効期間：<錠100mg> 2年
<点滴静注300mg> 3年

包装

ノクサフィル®錠100mg：48錠[12錠(PTP)×4]

ノクサフィル®点滴静注300mg：1バイアル(16.7mL)×10

関連情報

承　認　番　号：ノクサフィル®錠100mg：30200AMX00025000
：ノクサフィル®点滴静注300mg：30200AMX00026000

承　認　年　月：2020年1月

効能追加年月：2021年9月　侵襲性アスペルギルス症の治療

薬価基準収載年月：2020年4月

販売開始年月：ノクサフィル®錠100mg：2020年4月
：ノクサフィル®点滴静注300mg：2020年7月

承　認　条　件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

再審査期間満了年月：2028年1月(8年)

XI 主要文献

1)承認時評価資料(各試験における血中濃度比較)
2)承認時評価資料(侵襲性真菌症予防に対する海外第Ⅲ相試験:C/I98-316試験)
3)Ullmann AJ et al. *N Engl J Med*. 2007;356(4):335-347
4)承認時評価資料(侵襲性真菌症予防に対する海外第Ⅲ相試験:P01899試験)
5)Cornely OA et al. *N Engl J Med*. 2007;356(4):348-359
6)承認時評価資料(海外第Ⅲ相試験:P069試験)
7)Maertens JA et al. *Lancet*. 2021;397(10273):499-509
8)承認時評価資料(侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験:P00041試験)
9)承認時評価資料(日本人健康被験者を対象とした錠剤の単回・反復経口投与及び単回静脈内投与試験:P067試験)
10)社内資料(日本人患者における錠剤及び注射剤の母集団薬物動態(PPK)解析)
11)承認時評価資料(錠剤を用いた侵襲性真菌症予防に対する海外第I/Ⅲ相試験:P05615試験)
12)承認時評価資料(静注液と経口懸濁液の侵襲性真菌症予防に対する海外第I/Ⅲ相試験:P05520試験)
13)承認時評価資料(治療及び予防試験での有効性に関する曝露量に基づく四分位解析)
14)社内資料(外国人健康成人における食事の影響試験:P112試験)
15) 社内資料(新錠剤投与時のバイオアベイラビリティ及び食事の影響)
16)社内資料(腎機能障害者及び健康被験者を対象とした経口懸濁液の単回投与試験:P01940試験)
17)社内資料(非日本人肝機能障害者を対象とした単回投与試験:P03742試験)
18)社内資料(外国人健康若年及び高齢被験者を対象とした反復経口投与試験:P02810試験)
19)社内資料(非臨床薬物動態試験)
20)社内資料(外国人健康成人を対象とした反復経口投与試験:P04547試験)
21)社内資料(外国人健康成人を対象とした反復経口投与試験:P05270試験)
22)社内資料(外国人健康成人におけるマスバランス試験:P02418試験、C96-104試験)
23)社内資料(*in vitro*薬物相互作用試験)
24)社内資料(臨床薬物相互作用試験)
25)承認時評価資料(外国人健康成人を対象としたQT/QTc評価試験:P02489、P02810、P02811、P02812及びP02862試験の併合解析の結果)
26)社内資料(*in vitro*薬効薬理試験)
27)社内資料(継代培養時の耐性発現試験)
28)社内資料(抗真菌薬長期投与時の*C. albicans*の耐性株)
29)社内資料(薬剤排出ポンプ)
30)社内資料(効力を裏付ける試験成績)
31)社内資料(抗真菌薬の大規模薬剤感受性調査で収集した*Aspergillus*属及び希少真菌に対するポサコナゾールの抗真菌作用)
32)社内資料(*in vivo*薬効薬理試験)
33)社内資料(抗真菌作用と相関する薬物動態パラメータ)
34)社内資料(安全性薬理試験)
35)社内資料(毒性試験)
36)社内資料(安定性)

XII 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
[MSDカスタマーサポートセンター]
医療関係者の方：0120-024-961
＜受付時間＞　9：00～17：30(土日祝日・当社休日を除く)

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

ノクサフィル®錠100mg

(01)14987185810545

ノクサフィル®点滴静注300mg

(01)14987185810552

NOXAFIL®
posaconazole

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
MSD株式会社
〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
http://www.msd.co.jp/
【MSDカスタマーサポートセンター】
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961
〈受付時間〉9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

2022年7月作成
NOX22PH0103