2026年10月改訂（第15版）

日本標準商品分類番号
876179

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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300mg

NOXAFIL® for Intravenous Infusion 300mg

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中ポサコナゾール300 mg含有
一般名	和名：ポサコナゾール（JAN） 洋名：Posaconazole（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年1月23日 薬価基準収載年月日：2020年4月22日 販売開始年月日：2020年7月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	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） 医療関係者向けホームページ　https://www.msdconnect.jp/

本IFは2026年10月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 4

Ⅱ．名称に関する項目 5

1. 販売名 5
2. 一般名 5
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 5
5. 化学名（命名法）又は本質 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ．有効成分に関する項目 6

1. 物理化学的性質 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 7

Ⅳ．製剤に関する項目 8

1. 剤形 8
2. 製剤の組成 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 8
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 9
7. 調製法及び溶解後の安定性 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性 10
10. 容器・包装 10
11. 別途提供される資材類 10
12. その他 10

Ⅴ．治療に関する項目 11

1. 効能又は効果 11
2. 効能又は効果に関連する注意 11
3. 用法及び用量 11
4. 用法及び用量に関連する注意 15
5. 臨床成績 16

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 70

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 70
2. 薬理作用 70

Ⅶ．薬物動態に関する項目 82

1. 血中濃度の推移 82
2. 薬物速度論的パラメータ 88
3. 母集団（ポピュレーション）解析 89
4. 吸収 90
5. 分布 90
6. 代謝 92
7. 排泄 93
8. トランスポーターに関する情報 93
9. 透析等による除去率 93
10. 特定の背景を有する患者 94
11. その他 96

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 . 102

1. 警告内容とその理由 102
2. 禁忌内容とその理由 102
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 102
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 102
5. 重要な基本的注意とその理由 102
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 103
7. 相互作用 104
8. 副作用 110
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 118
10. 過量投与 118

11. 適用上の注意 118
12. その他の注意 119
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 120
1. 薬理試験 120
2. 毒性試験 121
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 126
1. 規制区分 126
2. 有効期間 126
3. 包装状態での貯法 126
4. 取扱い上の注意 126
5. 患者向け資材 126
6. 同一成分・同効薬 126
7. 国際誕生年月日 126
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ... 126
9. 効能又は効果追加、用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容 126
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 126
11. 再審査期間 127
12. 投薬期間制限に関する情報 127
13. 各種コード 127
14. 保険給付上の注意 127
Ⅺ. 文献 128
1. 引用文献 128
2. その他の参考文献 129
Ⅻ. 参考資料 130
1. 主な外国での発売状況 130
2. 海外における臨床支援情報 133
ⅩⅢ. 備考 136
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 136
2. その他の関連資料 136

略号及び用語の定義

略語又は用語	定義	
AC	Alveolar cell	肺胞上皮細胞
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
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
AMPH-B	Amphotericin B	アムホテリシン B
ASaT	All subjects as treated	治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
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
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-last}	Area under the concentration-time curve from 0 to time of last quantifiable concentration	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	Area under the concentration-time curve for dosing interval	投与間隔の濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from 0 to t hours postdose	投与後 0 から t 時間までの濃度－時間曲線下面積
BID	bis in die (twice daily)	1 日 2 回
C_{avg}	Average concentration	平均濃度
CCr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL	Clearance	クリアランス
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	臨床・検査標準委員会
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
C_{min}	Minimum concentration	最低濃度
CPFG	Caspofungin	カスポファンギン
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CT	Computerized tomography	コンピューター断層撮影
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
CYP51	Lanosterol 14 alpha-demethylase	ラノステロール 14α-脱メチル酵素
DRC	Data Review Committee	データレビュー委員会
ECOG	Eastern cooperative oncology group	—
ED_{50}	50% effective dose	50%有効用量
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELF	Epithelial-lining fluid	肺上皮被覆液
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay	酵素免疫測定法
EORTC-MSG	European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group	—
FAS	Full Analysis Set	—
FLCZ	Fluconazole	フルコナゾール
γ-GTP	Gamma-gultamyl trans peptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GVHD	Graft-versus-host disease	移植片対宿主病
hERG	Human ether-á-go-go-related gene	ヒト ether-á-go-go 関連遺伝子
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA
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
IC_{50}	50%-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度

略語又は用語	定義	
ITCZ	Itraconazole	イトラコナゾール
ITT	Intent-to-Treat	―
LDH	Lactose dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCFG	Micafungin	ミカファンギン
MK-5592	Posaconazole	ポサコナゾール
MDS	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MEC	Minimum effective concentration	最小作用濃度
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MITT	Modified Intent-to-Treat	―
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NOS	Not otherwise specified	特定不能
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PAFE	Post-antifungal effect	持続的抗真菌作用
PAS	Periodic acid schiff	過ヨウ素酸シッフ
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PSCZ	Posaconazole	ポサコナゾール
PUVA	Psoralen ultra-violet A	―
QD	quaque die (once daily)	1 日 1 回
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula Fridericia	補正法により心拍数で補正した QT 間隔
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
SCH56592	Posaconazole	ポサコナゾール
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TID	ter in die (three times daily)	1 日 3 回
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
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
ULN	Upper limit of normal	正常上限
V_c	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V_p	Volume of distribution	分布容積
VRCZ	Voriconazole	ボリコナゾール

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 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ある。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る。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及び菌腫では治療の選択肢が限られている状況であった。

ポサコナゾール（SCH56592、MK-5592）は、Schering-Plough Corporation［現 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA］により創製、開発されたアゾール系抗真菌薬である。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し、各種酵母様真菌及び糸状菌に対して抗真菌作用を示す。

ポサコナゾールは、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る。

経口懸濁液は医療上の必要性を満たすために開発されたが、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った。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い。そこで本邦でのポサコナゾールの開発は、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液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「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」を適応症として 2020 年 1 月に承認を取得した。

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い。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 月に追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 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た（「Ⅴ．5．(4) 検証的試験」の項参照）。

- 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、ポサコナゾールの非劣性が検証された（オッズ比［95.01% CI］：0.5614［0.2959, 1.0651］）。
- 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、ポサコナゾールの非劣性及び優越性が検証された（群間差：-6.09%、$p = 0.0009$、χ^2 検定）。

(2) 侵襲性アスペルギルス症に対する治療効果を示した（「Ⅴ．5．(4) 検証的試験」の項参照）。

- 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、ポサコナゾール群 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ポサコナゾールの非劣性が検証された。

(3) 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た（「Ⅴ．5．(5) 患者・病態別試験」の項参照）。

- 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ムーコル症、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）であった。

(4) ポサコナゾールは、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ある（*in vitro*）（「Ⅵ．2．薬理作用」の項参照）。

(5) ポサコナゾールは、錠剤と静注液の 2 剤形である（「Ⅴ．3．用法及び用量」の項参照）。

(6) 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（Torsade 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）、脳卒中（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）が報告されている。

主な副作用（5%以上）は、悪心、下痢、ALT 増加であった。

（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

臨床用量を支持する十分な原薬の溶解性を有する物理化学的に安定な静注液である（「Ⅴ．3．(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」及び「Ⅴ．5．(1) 臨床データパッケージ」の項参照）。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材： ・妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性への投与に関する適正使用のお願い （「Ⅰ．6．RMP の概要」「ⅩⅢ．備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・肝酵素増加、肝毒性、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸 ・血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群 ・心室頻拍（トルサードドポアントを含む）、QT 延長 ・副腎機能不全 ・低カリウム血症 ・急性腎障害、腎不全、静注液に含まれるシクロデキストリンの腎臓への影響	・痙攣、脳卒中 ・肺出血 ・高血圧 ・光視症、視覚の明るさ、視覚障害 ・皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群） ・汎血球減少症、白血球減少症	・肝機能障害患者への投与 ・妊婦への投与 ・低体重かつ高年齢の患者への投与
有効性に関する検討事項		
・希少真菌感染症に対する有効性 ・薬剤耐性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査：低体重かつ高年齢の患者における安全性の確認
有効性に関する調査･試験の計画の概要
・ノクサフィル®錠 100 mg 及びノクサフィル®点滴静注 300 mg 特定使用成績調査：希少真菌感染症患者における有効性の確認 ・ノクサフィル®錠 100 mg 及びノクサフィル®点滴静注 300 mg 特定使用成績調査：国内臨床分離株の薬剤感受性の確認

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性への投与に関する適正使用のお願い）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和　　名

ノクサフィル®点滴静注 300 mg

(2) 洋　　名

NOXAFIL® for Intravenous Infusion 300 mg

(3) 名称の由来

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ポサコナゾール（JAN）

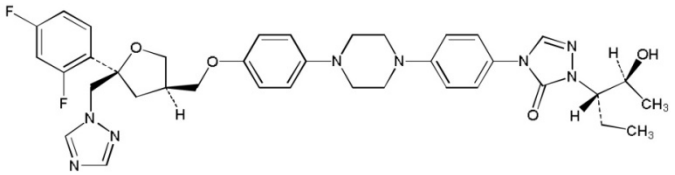
(2) 洋名（命名法）

Posaconazole（JAN）
posaconazole（INN）

(3) ステム（stem）

全身性抗真菌剤、ミコナゾール誘導体：-conazole

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$
分子量：700.79

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：SCH56592、MK-5592
略号：PSCZ

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

ポサコナゾールの溶解性

溶媒	溶解度（mg/mL）	溶解性
N, N-ジメチルアセトアミド	588.3	溶けやすい
テトラヒドロフラン	120.5	溶けやすい
アセトン	24.4	やや溶けにくい
メタノール	12.5	やや溶けにくい
アセトニトリル	10.4	やや溶けにくい
エタノール（99.5）	4.5	溶けにくい
0.1 mol/L 塩酸	0.79	極めて溶けにくい
ヘキサン	<0.001	ほとんど溶けない
水	<0.001	ほとんど溶けない
pH3.0 の 50 mmol/L リン酸塩緩衝液	0.003	ほとんど溶けない
pH5.0 の 50 mmol/L リン酸塩緩衝液	<0.001	ほとんど溶けない
pH7.0 の 50 mmol/L リン酸塩緩衝液	<0.001	ほとんど溶けない
0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液	0.001	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない（25℃/95%相対湿度）。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

水に難溶性のため、メタノール／水混液で測定し、100%水溶媒の pKa に外挿することにより算出した。ピペラジン環の窒素及びトリアゾール環の窒素の pKa は、それぞれ 3.6 及び 4.6 であった。

(6) 分配係数

	分配係数（Log Ko/w）
1-オクタノール／0.1 mol/L 塩酸混液	0.8
1-オクタノール／水混液	3.9
1-オクタノール／0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液混液	3.8

測定法：液体クロマトグラフィー、測定温度：25℃

(7) その他の主な示性値

旋光度：$[\alpha]_D^{20}$:-24.5～-28.5°　（脱水物に換算したもの 0.25 g、アセトン、25 mL、100 mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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°C/ 60 ± 5%RH	36 ヵ月	低密度ポリエチレン袋（二重） ＋ファイバードラム	規格内
加速試験	40 ± 2°C/ 75 ± 5%RH	6 ヵ月	低密度ポリエチレン袋（二重） ＋ファイバードラム	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/m^2 以上			規格内

試験項目：性状、確認試験、水分、定量法、純度試験（類縁物質）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

・赤外吸収スペクトル測定法：臭化カリウム錠剤法

・キラル高速液体クロマトグラフィー

定量法

・キラル高速液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ノクサフィル®点滴静注 300 mg
剤形	注射剤（バイアル）
性状	無色～黄色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

pH：2.3～2.9

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

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°C/	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°C/ 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/m^2 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

7. 調製法及び溶解後の安定性

・本剤は静脈内投与の前に希釈すること。
・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。
・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
・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。
・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。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

(1) 他剤との配合変化

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。

(参考)
他剤と配合し、目視検査、濁度及び不溶性微粒子により評価した結果、物理的に「適合性を示す」又は「配合不適」とされた薬剤は以下のとおりである。ただし、この結果をもって、各薬剤との配合を推奨するものではない。使用に際しては各社の電子添文情報を確認すること。

適合性を示す：
アミカシン硫酸塩、塩化カリウム、カスポファンギン酢酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、シプロフロキサシン、タクロリムス水和物、ダプトマイシン、ドブタミン塩酸塩、ノルエピネフリン、バンコマイシン塩酸塩、ヒドロモルフォン塩酸塩、ファモチジン、フィルグラスチム（遺伝子組換え）、フェンタニルクエン酸塩、ボリコナゾール、ミカファンギンナトリウム、ミダゾラム、メロペネム、モルヒネ硫酸塩水和物*、レボフロキサシン、ロラゼパム

配合不適：
アシクロビル、アズトレオナム、アミオダロン塩酸塩、アムホテリシン B リポソーム製剤、アンピシリンナトリウム、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム、イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム、ガンシクロビル、クリンダマイシンリン酸エステル、シクロスポリン、ジルチアゼム塩酸塩、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、セファゾリンナトリウム、セ

フェピム塩酸塩、セフタジジム水和物、セフトリアキソンナトリウム、テジゾリドリン酸エステル、ドリペネム水和物、ナフシリンナトリウム*、パントプラゾールナトリウム水和物*、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、ピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウム、ヒューマリンR（ヒトインスリン）、フロセミド、ヘパリンナトリウム、ミコフェノール酸モフェチル*、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、メトロニダゾール、リネゾリド

*国内未承認

(2) 輸液・補液との配合変化

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

（参考）
本剤の使用時に混合が予想される輸液・補液 10 種類を選択して配合変化について検討し、目視検査、濁度及び不溶性微粒子により評価した結果、物理的に「適合性を示す」、「配合不適」とされた輸液・補液は以下のとおりである。ただし、この結果をもって、各輸液・補液との配合を推奨するものではない。

適合性を示す：KN1 号輸液
配合不適：ヴィーン®F 輸液、ヴィーン®D 輸液、エルネオパ®1 号輸液**、エルネオパ®2 号輸液**、KN3 号輸液、ソリタ®-T1 号輸液、ソリタ®-T3 号輸液、ネオパレン®1 号輸液、ネオパレン®2 号輸液

**販売中止

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル（16.7 mL）× 10

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

ガラスバイアル、ゴム栓及びアルミニウムキャップ

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〇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
〇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. 効能又は効果に関連する注意

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。

（解説） *（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

5.1 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。

5.2 海外治療試験における本薬の評価対象患者（標準的抗真菌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、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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。
（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

（解説：静注液の投与ルート）
臨床試験において、ポサコナゾール静注液を中心静脈ラインから 90 分かけて緩徐に点滴静注した際の忍容性は良好であった。一方、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（6/9 例）で発現し、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、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。
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（3/5 例）で認められた（「Ⅷ. 12. (1) 臨床使用に基づく情報」の項参照）。
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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

経口懸濁液[注)] で実施された海外第Ⅲ相試験に基づき本薬の目標曝露量が設定され、これを満たす錠剤及び静注液の用法及び用量を海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験で確認した後、国内第Ⅲ相試験を実施した。国内第Ⅲ相試験では、日本人深在性真菌症治療患者において良好な治療効果、目標曝露量の到達及び忍容性と日本人特有の安全性上の懸念が認められないことが確認された。また日本人予防患者に対する投与経験は無いものの、疫学情報に基づくシミュレーションの結果から、大多数の日本人予防患者で目標曝露量の達成と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た。

＜経口懸濁液の有効性及び安全性の評価（海外第Ⅲ相試験）＞

ハイリスク患者の侵襲性真菌症に対するポサコナゾールの予防効果については、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）において、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た。これら 2 つの試験では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安全性並びに忍容性も確認された（「Ⅴ．5．(4) 1) ①海外第Ⅲ相試験（P01899試験）及び②海外第Ⅲ相試験（C/I98-316試験）」の項参照）。

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）では侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率は良好であり、安全性プロファイルについても予防試験と同様であることが示された。発症頻度が低かったため、評価例数が少なかったもののフサリウム症、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（「Ⅴ．5．(5) 海外第Ⅲ相試験（P00041試験）」の項参照）。

＜錠剤及び静注液の薬物動態、安全性及び有効性の評価（海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験）＞

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、上記の 3 つの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}）との関係が四分位解析により評価された。その結果、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が、有効性については曝露量の高いグループで良好な有効性が示された。以上に基づき、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、海外当局と合意した（「Ⅶ．11．(2) 曝露-応答解析」の項参照）。

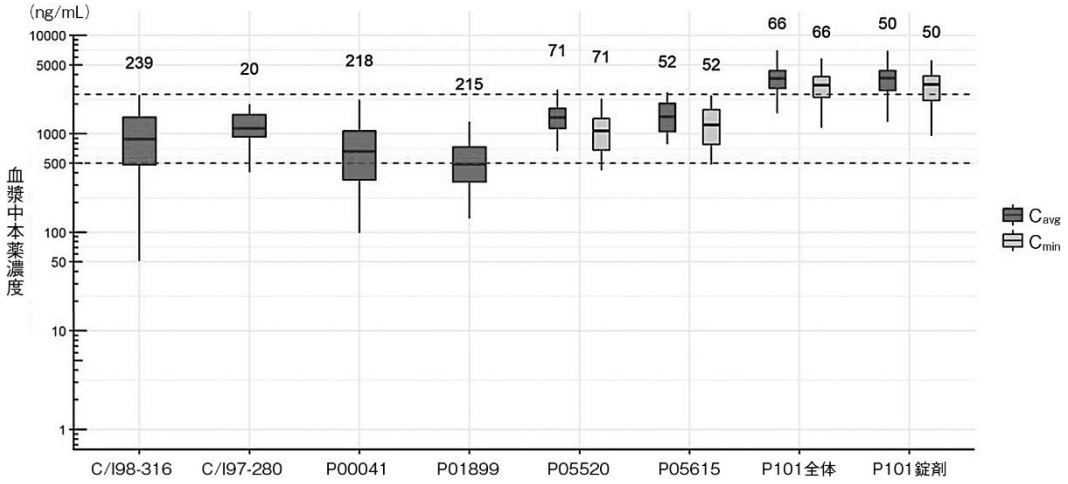
この合意を踏まえ、侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象としたポサコナゾール錠剤を用いた後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615 試験）並びにポサコナゾール静注液を用いた後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05520 試験）を実施した。その結果、いずれの試験においても「ポサコナゾール 1 回 300 mg を初日に 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回投与」の用法用量で有効性の目標曝露量の条件を満足することが示され、確認された曝露量の範囲ではポサコナゾールの安全性及び忍容性についても良好であり、静注液の注入部位局所反応を除き、それまでのポサコナゾール投与で確認されていた安全性プロファイルと同様であった（「Ⅴ．5．(7) 2) 海外第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615 試験及びP05520試験）」及び「Ⅶ．1．(2) 臨床試験で確認された血中濃度 3) ①及び②」の項参照）。

＜日本人深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の検討用量の設定と安全性及び有効性の評価＞

健康被験者におけるポサコナゾール錠剤及び静注液投与後の薬物動態が日本人（P067 試験）と外国人（P05637 試験、P06356 試験）で類似していることが確認されたことから、日本人深在性真菌症患者を対象とした P101 試験では、錠剤及び静注液の用法・用量として「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」を選択した。

P101 試験では、ポサコナゾールの安全性及び忍容性が確認され、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。また、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治療効果は良好で、ポサコナゾールの感受性に国内外で差が認められず、ポサコナゾールの曝露量（C_{avg}）は経口懸濁液又はカプセル剤を用いた臨床試験における曝露量（C_{avg}）と比較して同程度以上であった（「Ⅴ．5．(4) 1) ③国内第Ⅲ相試験（P101 試験）」の項参照）。

各製剤を用いた試験間での C_{avg} 及び C_{min} の比較



C/I98-316 試験：経口懸濁剤、外国人予防患者、C/I97-280 試験：カプセル剤、外国人治療患者、
P00041 試験：経口懸濁液、外国人治療患者、P01899 試験：経口懸濁液、外国人予防患者、
P05520 試験：静注液、外国人予防患者、P05615 試験：錠剤、外国人予防患者、
P101 試験：錠剤又は静注液、日本人治療患者

＜日本人を対象とした深在性真菌症予防における用法用量の検討＞

日本人予防患者へのポサコナゾールの投与については、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、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の薬物動態パラメータは外国人予防患者の分布と概して類似しており、日本人予防患者においても外国人予防及び治療患者に経口懸濁液を投与した際と比較して同程度以上の曝露量（C_{avg}、C_{min}）が得られると予測されたことから、外国人ハイリスク患者で検証された深在性真菌症の予防効果が同様に発揮され、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た。

＜侵襲性アスペルギルス症治療における薬物動態、有効性及び安全性の評価（国内及び海外第Ⅲ相試験）＞

侵襲性アスペルギルス症を対象とした海外臨床試験である P069 試験において、侵襲性アスペルギルス症の治療におけるポサコナゾールの薬物動態、有効性及び安全性を評価した。この試験で選択したポサコナゾール錠剤及び静注液の用法及び用量は、ポサコナゾールのこれまでの臨床開発経緯及び臨床試験成績に基づいて設定しており、深在性真菌症の予防及び真菌症（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）の治療で承認されている用法及び用量と同一とした。
P069 試験で観察された Week 12 までの期間におけるポサコナゾールの曝露（血漿中トラフ濃度の幾何平均：1500 ng/mL 付近）は、P069 試験と同じポサコナゾール錠剤又は静注液の用法及び用量が投与された侵襲性真菌症に対する予防投与試験（P05615 試験及び P05520 試験）で達成されたポサコナゾールの曝露と概ね同様であった。
P069 試験では、選択した用量の投与により有効性の主要評価項目（ITT 集団における Day 42 までの全死亡率）について、ボリコナゾールに対するポサコナゾールの非劣性が示され、重要な副次評価項目（FAS 集団における Week 6 時点の総合効果の有効率）は、ポサコナゾール群とボリコナゾール群で類似していることが確認された。P069 試験で確認された侵襲性アスペルギルス症の一次治療におけるポサコナゾールの安全性プロファイルは、これまでの臨床試験で確認されている安全性プロファイルと一致するものであった。
日本人の深在性真菌症患者を対象とした P101 試験では、上述の用法及び用量のポサコナゾールを投与した際の日本人の侵襲性アスペルギルス症患者のポサコナゾールの曝露量は、外国人の侵襲性アスペルギルス症患者の曝露量の分布の範囲内であった。また、少数例での検討ではあるが、日本人の侵襲性アスペルギルス症患者でポサコナゾールの有効例が認められており、日本人の侵襲性アスペルギルス症患者において観察された安全性所見も、日本人に特異的なものではなかった。

以上から、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、並びに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、菌腫の治療において、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 回投与することとした。

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。

4. 用法及び用量に関連する注意

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（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。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

7.1 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。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。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、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、日本人及び外国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。

7.2 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。

7.3 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液性腫瘍患者における深在性真菌症の予防及び真菌症（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

臨床データパッケージには、評価資料として日本人健康被験者での錠剤及び静注液の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した第Ⅰ相単回及び反復投与試験（P067 試験）及び日本人深在性真菌症患者での第Ⅲ相試験（P101 試験）に加え、海外で経口懸濁液の承認の根拠となった第Ⅲ相試験（P00041、P02387、P02952 試験）及び第Ⅲ相予防投与試験（P01899、C/I98-316 試験）、海外で錠剤及び静注液を用いて実施した後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615、P05520 試験）を含めた。また、参考資料として、国内外で実施した第Ⅰ相試験 40 試験、第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 1 試験を含めた。

＜海外臨床試験成績／経口懸濁液等を用いた臨床試験成績の利用について＞

臨床データパッケージとして海外データを利用可能と考えた根拠は以下のとおりである。

1) 主要真菌の臨床分離株に対する本薬の感受性は国内外で大きな差異はなく、感受性の経年的な変化も認められないこと
2) 本薬の薬物動態は日本人及び外国人で概ね類似していること
3) 深在性真菌症の予防及び治療に関する医療体系について、国内外の主なガイドラインに基づくと、国内外で大きな差異はないこと

また、経口懸濁液を用いて実施された臨床試験を利用して有効性を評価することは、錠剤及び静注液を用いて臨床推奨用法・用量で実施した臨床試験において、日本人及び外国人のいずれにおいても、治療患者又は予防患者に関わらず経口懸濁液を用いた臨床試験での曝露量と同程度以上になると考えられたことから可能であると考えられた（「Ⅴ．3．(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照）。安全性については国内第Ⅲ相試験の安全性の試験を中心に、国内外での安全性プロファイルの異同を確認することで評価した。

試験番号 国内/海外 使用製剤	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
評価資料				
第Ⅰ相 P067 試験 国内 Tab／IV	薬物動態（単回及び反復経口投与、単回末梢静脈内投与）の評価	日本人健康被験者 32 例 （パート 1：16 例、パート 2：16 例）	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、交互パネル（パート 1）及び 逐次パネル（パート 2）、用量漸増	パート 1：単回 ポサコナゾール錠剤 200、300、400 及び 600 mg 又はプラセボを空腹時に経口投与 ポサコナゾール静注液 300 mg 及び静注用溶媒又はプラセボを空腹時に 30 分かけて末梢静脈内投与 パート 2：反復（10 日間） ポサコナゾール錠剤 200、400 mg 又はプラセボを空腹時に 1 日 1 回（1 日目 1 日 2 回、2 回目の投与のみ食後投与）経口投与

試験番号 国内/海外 使用製剤	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
評価資料				
後期第Ⅰ／Ⅲ相 P05615 試験 海外 Tab†	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	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 （200 mg コホート：20 例、300 mg コホート：215 例）	非盲検、 非対照、 2 パート、 多施設共同	8 日間以上、最長 28 日間 200 mg コホート（パート 1A） ポサコナゾール錠剤† 200 mg を 1 日 1 回（1 日目は 1 日 2 回）、食事条件を規定せず経口投与 300 mg コホート（パート 1B 及びパート 2） ポサコナゾール錠剤†（パート 1B 及びパート 2）300 mg を 1 日 1 回（1 日目は 1 日 2 回）、食事条件を規定せず経口投与
後期第Ⅰ／Ⅲ相 P05520 試験 海外 IV／OS	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	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：ポサコナゾール静注液 200 mg 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）	非盲検、 多施設共同	コホート 0：約 7 日間 ポサコナゾール静注液 200 mg 又はプラセボ（5%ブドウ糖溶液）を投与 1 日目に 90 分かけて単回中心静脈内投与、約 12 時間後にポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を単回経口投与、2 日目以降は経口懸濁液 400 mg を 1 日 2 回経口投与 コホート 1：約 28 日間 ポサコナゾール静注液 200 mg を投与 1 日目は 1 日 2 回、2～14 日目は 1 日 1 回 90 分かけて中心静脈内投与、15 日目以降はポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を 1 日 2 回経口投与 コホート 2：約 28 日間 ポサコナゾール静注液 300 mg を投与 1 日目は 1 日 2 回、2～14 日目は 1 日 1 回 90 分かけて中心静脈内投与、15 日目以降はポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を 1 日 2 回経口投与 コホート 3：約 28 日間 ポサコナゾール静注液 300 mg を投与 1 日目は 1 日 2 回、2～5 日目は 1 日 1 回 90 分かけて中心静脈内投与、6 日目以降はポサコナゾール経口懸濁液 200 mg を 1 日 3 回又は 400 mg を 1 日 2 回経口投与
第Ⅲ相 P01899 試験 海外 OS	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	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） （ポサコナゾール群：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、 並行群間試験	最長 84 日間 ポサコナゾール群 ポサコナゾール経口懸濁液を 200 mg 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 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を 400 mg 1 日 1 回食事条件を規定せず経口投与、又はイトラコナゾール内用液を 200 mg 1 日 2 回空腹時又はグレープフルーツ／グレープフルーツジュース非摂取時に経口投与

試験番号 国内/海外 使用製剤	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
評価資料				
第Ⅲ相 C/I98-316 試験 海外 OS	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	侵襲性真菌症のハイリスク患者（同種HSCT後のGVHD）（ポサコナゾール群：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、比較試験	16週間又は侵襲性真菌症の発症まで ポサコナゾール群 ポサコナゾール経口懸濁液200 mgを1日3回食事とともに経口投与 フルコナゾール群 フルコナゾールカプセル剤を400 mg 1日1回食事条件を規定せず経口投与
第Ⅲ相 P02952試験 海外	P00041試験及び P02387試験の比較試験	標準抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症患者	P00041試験及び P02387試験の比較試験	P00041試験及びP02387試験参照
第Ⅲ相 P101試験 国内 IV／Tab	日本人深在性真菌症患者を対象とした治療試験	日本人深在性真菌症患者 ポサコナゾール群：78例 ボリコナゾール群：38例 （コホート1：ポサコナゾール群15例及びボリコナゾール群7例、コホート2：ポサコナゾール群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	84日間 ポサコナゾール群 ポサコナゾール静注液300 mgを1日1回（投与1日目は1日2回）中心静脈内投与又はポサコナゾール錠剤300 mgを1日1回（投与1日目は1日2回）経口投与 ボリコナゾール群 注射用ボリコナゾール4 mg/kg（投与1日目は6 mg/kg）を1日2回静脈内投与又はボリコナゾール錠200 mg（投与1日目は300 mg）を1日2回経口投与
第Ⅲ相 P00041試験 海外 OS	侵襲性真菌症患者を対象とした治療試験	標準抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症患者336例	多施設共同、非対照、非盲検試験	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） 入院患者には入院中はポサコナゾール経口懸濁液200 mgを1日4回、退院後は400 mgを1日2回。外来患者にはポサコナゾール経口懸濁液400 mgを1日2回。いずれも食事又は栄養補助剤とともに経口投与
第Ⅲ相 P02387試験 海外 ポサコナゾールの投与なし	標準的抗真菌治療による有効性データをレトロスペクティブに構築するための試験	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2073例	多施設共同、レトロスペクティブ、カルテレビュー試験	ポサコナゾール以外の標準的抗真菌治療（アムホテリシンB製剤、アゾール系抗真菌薬等）。治験薬（ポサコナゾール）の投与はなし

†外国人健康被験者においてバイオアベイラビリティを比較した2試験（P04975試験及びP07691試験）並びに健康被験者単回経口投与試験（P05637試験、P07764試験及びP07783試験）の結果、これらの試験で使用した錠剤の曝露量は国内第Ⅰ相試験（P067試験）及び国内第Ⅲ相試験（P101試験）で使用した錠剤における曝露量と類似しており、臨床的に意味のある違いはないことが確認された。

HSCT（hematopoietic stem cell transplantation）：造血幹細胞移植

GVHD（graft-versus-host disease）：移植片対宿主病

Tab：錠剤、IV：静注液、OS：経口懸濁液、Cap：カプセル

試験番号 国内/海外 使用製剤	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
参考資料				
第Ⅰ相 P07783 試験 海外 Tab／IV	薬物動態（絶対的バイオアベイラビリティ、反復経口投与）評価	外国人健康被験者 25 例（パート 1：13 例、パート 2：12 例）	パート 1 非盲検、 無作為化、 2 期クロスオーバー パート 2 非盲検、 1 期	パート 1：単回 ポサコナゾール錠剤 300 mg を空腹時に経口投与 ポサコナゾール静注液 300 mg を空腹時に末梢静脈内投与 パート 2：反復（8 日間） ポサコナゾール錠剤 300 mg を空腹時に 1 日 1 回（1 日目 1 日 2 回（初回は空腹時、2 回目は食後））経口投与
第Ⅰ相 海外 Tab‡／Cap‡	薬物動態（相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響）評価	外国人健康被験者 24 例	非盲検、 無作為化、 4 期クロスオーバー	単回 ポサコナゾール（旧錠剤‡及びカプセル‡）200 mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に経口投与
第Ⅰ相 海外 OS／Tab‡	薬物動態（相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響）評価	外国人健康被験者 20 例	非盲検、 無作為化、 4 期クロスオーバー	単回 ポサコナゾール経口懸濁液 200 mg を空腹時並びに高脂肪食及び無脂肪食摂取後に経口投与 ポサコナゾール旧錠剤‡ 200 mg を高脂肪食摂取後に経口投与
第Ⅰ相 P04975 試験 海外 OS／Tab†／Cap	薬物動態（相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響）評価	外国人健康被験者 16 例	非盲検、 部分無作為化、 2 パート、 4 期クロスオーバー	単回 ポサコナゾール（経口懸濁液、錠剤†及びカプセル）100 mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に経口投与
第Ⅰ相 P07691 試験 海外 Tab／Tab†／OS	薬物動態（相対的バイオアベイラビリティ）評価	外国人健康被験者 24 例	非盲検、 無作為化、 3 期クロスオーバー、 6 投与順序	単回 ポサコナゾール錠剤 100 mg 及び錠剤† 100 mg を空腹時、ポサコナゾール経口懸濁液 100 mg を高脂肪食摂取後に経口投与
第Ⅰ相 P02812 試験 海外 OS	薬物動態（栄養補助剤の影響）、QTc 間隔の評価	外国人健康被験者 24 例	非盲検、 無作為化、 2 期クロスオーバー（単回投与時）	単回及び反復（8 日間） ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を空腹時又は栄養補助剤摂取後、1 日目及び 15 日目に経口投与 ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後、1 日 2 回（18～25 日目、25 日目は朝のみ）経口投与
第Ⅰ相 P112試験 海外 Tab	薬物動態（食事の影響）評価	外国人健康被験者 18 例	非盲検、 無作為化、 2 期クロスオーバー	単回 ポサコナゾール錠剤 300 mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に経口投与
第Ⅰ相 国内 OS	薬物動態（単回経口投与、食事の影響）評価	日本人健康被験者 40 例	単盲検、 プラセボ対照、 並行群間、 2 期クロスオーバー（ステップ 3 のみ）	ステップ 1、2、4 及び 5：単回 ポサコナゾール経口懸濁液 50、100、400 及び 600 mg 又はプラセボを食後に経口投与 ステップ 3：単回 ポサコナゾール経口懸濁液 200 mg 又はプラセボを食後及び空腹時に経口投与

試験番号 国内/海外 使用製剤	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
参考資料				
第Ⅰ相 I-P05011 試験 国内 OS	薬物動態（反復経口投与）評価	日本人健康被験者 24 例	単盲検、 プラセボ対照、 用量漸増、 並行群間	反復（14 日間） ポサコナゾール経口懸濁液 200、400 mg 又はプラセボを食後に 1 日 2 回経口投与（14 日目は朝のみ）
第Ⅰ相 I-P05014 試験 国内 OS	薬物動態（単回経口投与）評価	日本人健康被験者 24 例	非盲検、 並行群間	単回 ポサコナゾール経口懸濁液 100、200 及び 400 mg を空腹時に経口投与
第Ⅰ相 海外 Tab‡	薬物動態（単回経口投与）評価	外国人健康被験者 54 例	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照、 並行群間、 用量漸増	単回 ポサコナゾール旧錠剤‡の 50、100、200、400、800 及び 1200 mg 又はプラセボを高脂肪食摂取後に経口投与
第Ⅰ相 海外 Tab‡	薬物動態（反復経口投与）評価	外国人健康被験者 49 例	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照、 並行群間、 用量漸増	反復（14 日間） ポサコナゾール旧錠剤‡の 50、100、200 及び 400 mg 又はプラセボを高脂肪朝食又は標準的夕食摂取後に 1 日 2 回経口投与
第Ⅰ相 P05637 試験 海外 Tab†	薬物動態（単回及び反復経口投与）、薬力学（副腎機能）評価	外国人健康被験者 25 例	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照、 用量漸増	単回及び反復（コホート 1：17 日間、コホート 2：9 日間） ポサコナゾール錠剤† 200 mg（コホート 1）、400 mg（コホート 2）又はプラセボを空腹時に単回（1 日目）並びに 1 日 2 回（6 日目、コホート 1 のみ 15～22 日目）及び 1 日 1 回（7～14 日目）経口投与
第Ⅰ相 P04985 試験 海外 IV	薬物動態（単回静脈内投与）評価	外国人健康被験者 12 例	二重盲検（処置 A 及び B）及び非盲検（処置 C 及び D）、 無作為化、 プラセボ対照（処置 A 及び B）、 用量漸増	単回 （コホート 1 で認められた投与部位の不耐容により、コホート 1 の単回末梢静脈内投与のみ実施） コホート 1 ポサコナゾール静注液 200 mg 又はプラセボを空腹時に 90 分かけて 1 日 1 回（1 日目及び 7～14 日目）及び 1 日 2 回（6 日目）末梢静脈内投与（処置 A） コホート 2 ポサコナゾール静注液 400 mg 又はプラセボを空腹時に 2 時間かけて 1 日 1 回及び 1 日 2 回（6 日目）末梢静脈内投与（処置 B） ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に経口投与（処置 C） ポサコナゾール錠剤† 400 mg を空腹時に経口投与（処置 D）

試験番号 国内/海外 使用製剤	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
参考資料				
第Ⅰ相 P06356 試験 海外 IV	薬物動態（単回及び反復末梢静脈内投与）評価	外国人健康被験者 90 例 （パート 1：72 例、パート 2：18 例）	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照、 2 パート、 用量漸増	パート 1：単回 ポサコナゾール静注用溶媒及び静注液 0、50、100、200、250 及び 300 mg 又はプラセボを空腹時に 30 分かけて末梢静脈内投与 パート 2：反復（10 日間） ポサコナゾール静注用溶媒及び静注液 0、100、200 及び 300 mg 又はプラセボを空腹時に 1 日 1 回（1 日目 1 日 2 回）30 分かけて末梢静脈内投与 ＊反復投与後の注入部位の有害事象により、パート 2 は 100 mg 投与後に中止
第Ⅰ相 P04547 試験 海外 OS	薬物動態（肺上皮被覆液及び肺胞上皮細胞中濃度）評価	外国人健康被験者 25 例	非盲検	反復（8 日間） ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後（8 日目は空腹時）に 1 日 2 回経口投与（1 日目は夜投与及び 8 日目は朝のみ）
第Ⅰ相 P05270 試験 海外 OS	薬物動態（皮膚中濃度）評価	外国人健康被験者 30 例	非盲検、 無作為化	反復（8 日間） ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 2 回経口投与（8 日目は朝投与のみ）
第Ⅰ相 海外 OS	薬物動態（マスバランス）の評価	外国人健康被験者 8 例	非盲検	単回 ^{14}C-ポサコナゾール経口懸濁液 409 mg（79.3 μCi）を高脂肪食摂取後に経口投与
第Ⅰ相 P02418 試験 海外 OS	薬物動態（マスバランス）評価	外国人健康被験者 8 例	非盲検	単回 ^{14}C-ポサコナゾール経口懸濁液 399 mg（81.7 μCi）を高脂肪食摂取後に経口投与
後期第Ⅰ相 海外 OS	薬物動態（反復経口投与）評価	好中球が減少している高用量化学療法又は骨髄移植を受けた外国人患者 31 例	非盲検、 多施設共同、 用量漸増	反復（7～14 日間） ポサコナゾール経口懸濁液 200 mg を食後に 1 日 1 回経口投与 ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を食後に 1 日 1 回経口投与 ポサコナゾール経口懸濁液 200 mg を食後に 1 日 4 回経口投与
後期第Ⅰ相 P117 試験 海外 Tab	薬物動態（反復経口投与）評価	中国人侵襲性真菌症ハイリスク患者 65 例 （サブグループ 1：20 例、サブグループ 2：45 例）	非盲検、 多施設共同、 単一投与群、 2 サブグループ	反復（8～28 日間） ポサコナゾール錠剤 300 mg を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回（1 日目 1 日 2 回）経口投与（サブグループ 1 の 1 日目及び 8 日目は空腹時投与）
第Ⅰ相 P02810 試験 海外 OS	薬物動態（性別及び年齢の影響）、QTc 間隔の評価	外国人健康被験者 69 例 （若年男性：18 例、若年女性：18 例、高齢男性：17 例、高齢女性：16 例）	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照	反復（8 日間） ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg 又はプラセボを高脂肪食摂取後に 1 日 2 回経口投与（8 日目は朝のみ）

試験番号 国内/海外 使用製剤	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
参考資料				
第Ⅰ相 P02811 試験 海外 OS	薬物動態（人種の影響）、QTc 間隔、薬理遺伝学の評価	白人及びアフリカ系アメリカ人健康被験者 56 例	非盲検、 並行群間	反復（8 日間） ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 2 回経口投与（8 日目は朝のみ）
第Ⅰ相 P111 試験 海外 Tab／IV	薬物動態（中国人の単回静脈内及び経口投与）評価	中国人健康被験者 18 例	非盲検、 無作為化、 3 期クロスオーバー	単回 ポサコナゾール錠剤 300 mg を空腹時に経口投与 ポサコナゾール静注液 300 mg を空腹時に 30 分かけて末梢静脈内投与 ポサコナゾール錠剤 300 mg を高脂肪食摂取後に経口投与
第Ⅰ相 P01940 試験 海外 OS	薬物動態（腎機能障害の影響）評価	外国人腎機能障害者及び正常腎機能者 24 例（正常腎機能者：6 例、軽度：6 例、中等度：6 例、血液透析を必要とする重度：6 例）	非盲検、 多施設共同	単回 ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に経口投与（血液透析を必要とする重度腎機能障害者は血液透析非施行日） 血液透析を必要とする重度腎機能障害者には初回投与約 2～3 週間後の血液透析の約 6 時間前にポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に経口投与
第Ⅰ相 海外 OS	薬物動態（肝機能障害の影響）評価	外国人肝機能障害者及び正常肝機能者 16 例（正常肝機能者：4 例、軽度：4 例、中等度：4 例、重度：4 例）	非盲検	単回 ポサコナゾール経口懸濁液 200 mg を高脂肪食摂取後に経口投与
第Ⅰ相 P03742 試験 海外 OS	薬物動態（肝機能障害の影響）評価	外国人肝機能障害者及び正常肝機能者 37 例（正常肝機能者：18 例、軽度：6 例、中等度：7 例、重度：6 例）	非盲検	単回 ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に経口投与
第Ⅰ相 海外 Tab‡	薬物動態（CYP 薬物代謝酵素に対する影響）評価	外国人健康被験者 13 例	非盲検、 無作為化、 2 期クロスオーバー	反復（10 日間） ポサコナゾール旧錠剤‡ 200 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 1 回経口投与（1～10 日目）、9 日目のポサコナゾール投与後 2 時間に、CYP プローブ基質の混合カクテルを単回経口投与、10 日目のポサコナゾール投与後 2 時間に、ミダゾラム 0.05 mg/kg を単回静脈内投与 1～8 日目は無処置、9 日目に各種 CYP プローブ基質の混合カクテルを単回経口投与、10 日目にミダゾラム 0.05 mg/kg を単回静脈内投与

試験番号 国内/海外 使用製剤	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
参考資料				
第Ⅰ相 海外 Tab‡	薬物動態（リファブチンとの薬物相互作用）評価	外国人健康被験者 24 例	非盲検、 非無作為化、 並行群間	反復（10 日間） ポサコナゾール旧錠剤‡ 200 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 1 回経口投与 リファブチン 300 mg を食後（-1 日目のみ高脂肪食摂取後）に 1 日 1 回経口投与し（- 7～- 1 日目）、ポサコナゾール旧錠剤‡ 200 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 1 回とリファブチン 300 mg の 1 日 1 回経口投与を併用（1～10 日目）
第Ⅰ相 海外 Tab‡	薬物動態（フェニトインとの薬物相互作用）評価	外国人健康被験者 36 例	非盲検、 無作為化、 並行群間	反復（10 日間） ポサコナゾール旧錠剤‡ 200 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 1 回経口投与 フェニトイン 200 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 1 回 10 日間経口投与 ポサコナゾール旧錠剤‡ 200 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 1 回とフェニトイン 200 mg の 1 日 1 回経口投与を併用
第Ⅰ相 海外 Tab‡	薬物動態（シクロスポリンとの薬物相互作用）評価	外国人心臓移植患者 4 例	非盲検	反復（10 日間） ポサコナゾール旧錠剤‡ 200 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 1 回とシクロスポリンの 1 日 2 回経口投与を併用（1 日目はポサコナゾールの朝投与はなく、シクロスポリン投与後 12 時間の採血終了後に投与）
第Ⅰ相 P02862 試験 海外 OS	薬物動態（タクロリムスとの薬物相互作用）、QTc 間隔の評価	外国人健康被験者 54 例 （18 例はタクロリムスのみ投与）	非盲検	反復（8 日間） タクロリムス 0.05 mg/kg を単回経口投与（1 日目） ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 2 回（7～14 日目）（14 日目は空腹時に朝のみ）とタクロリムス 0.05 mg/kg の単回経口投与を併用（14 日目）
第Ⅰ相 海外 Tab‡	薬物動態（核酸系逆転写酵素阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤との薬物相互作用）評価	外国人 HIV 感染患者 17 例	非盲検、 非無作為化、 並行群間	反復（14 日間） ポサコナゾール旧錠剤‡ 200 mg を食後に（- 1、1 及び 14 日目は無脂肪食）1 日 1 回経口投与（1～14 日目）、並びに核酸系逆転写酵素阻害薬（ジドブジン 200 mg 1 日 3 回又は 300 mg 1 日 2 回、ラミブジン 150 mg 1 日 2 回又は他の核酸系逆転写酵素阻害薬）及びプロテアーゼ阻害剤（リトナビル 600 mg 1 日 2 回又はインジナビル 800 mg 1 日 3 回）の経口投与（- 2～14 日目）と併用 ＊1 例はジドブジンの代わりにジダノシン 100 mg を 1 日 2 回投与

試験番号 国内/海外 使用製剤	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
参考資料				
第Ⅰ相 P04490 試験 海外 OS	薬物動態（ミダゾラム§、シロリムス、アタザナビル又はエファビレンツとの薬物相互作用）評価	外国人健康被験者 53 例 （パート 1：12 例、パート 2：12 例、パート 3：12 例、パート 4：17 例）	非盲検、 4 パート （パート 1：3 期、2 投与順序、クロスオーバー、 パート 2：2 期、投与順序固定、 パート 3：4 期、2 投与順序、クロスオーバー、 パート 4：3 期、2 投与順序、クロスオーバー）	パート 1：反復（14 日間） ・ミダゾラム 2 mg を高脂肪食摂取後に単回経口§投与（ポサコナゾール投与開始前 2 日） ミダゾラム 0.4 mg を空腹時に単回静脈内投与（投与開始前 1 日） ポサコナゾール経口懸濁液 200 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 2 回（投与開始後 1～7 日目）とミダゾラム 2 mg の単回経口§投与（投与開始後 6 日目）及び 0.4 mg（投与開始後 7 日目）の単回静脈内投与を併用 ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 2 回（投与開始後 8～14 日目）とミダゾラム 2 mg の単回経口投与（投与開始後 13 日目）及び 0.4 mg（投与開始後 14 日目）の単回静脈内投与を併用 ・ミダゾラム 2 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与（ケトコナゾール投与開始前 2 日） ミダゾラム 0.4 mg を空腹時に単回静脈内投与（投与開始前 1 日） ケトコナゾール 400 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 1 回（投与開始後 1～7 日目）とミダゾラム 2 mg の単回経口投与（投与開始後 6 日目）及び 0.4 mg（投与開始後 7 日目）の単回静脈内投与を併用 パート 2：反復（16 日間） シロリムス 2mg を空腹時に単回経口投与（1 日目） ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 2 回（30～45 日目）とシロリムス 2 mg の単回経口投与（36 日目）を併用 パート 3：反復（7 日間） 食後にアタザナビル 300 mg 及び空腹時にリトナビル 100 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与 ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 2 回とアタザナビル 300 mg 及びリトナビル 100 mg の 1 日 1 回経口投与を併用 アタザナビル 300 mg を食後に 1 日 1 回 7 日間経口投与 ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 2 回とアタザナビル 300 mg の 1 日 1 回経口投与を併用 パート 4：反復（10 日間） エファビレンツ 400 mg を空腹時に 1 日 1 回 10 日間経口投与 ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 2 回とエファビレンツ 400 mg の 1 日 1 回経口投与を併用 ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 2 回経口投与

試験番号 国内/海外 使用製剤	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
参考資料				
第Ⅰ相 P05359 試験 海外 OS	薬物動態（ミダゾラム§又はシンバスタチンとの薬物相互作用）評価	外国人健康被験者 35 例	非盲検、 無作為化、 投与順序固定、 並行群間	反復（13 日間） ミダゾラム 2 mg を空腹時に単回経口投与（- 9 日目） シンバスタチン 40 mg を空腹時に単回経口投与（-6 日目） ポサコナゾール経口懸濁液 50、100 又は 200 mg を 1 日 1 回（1～13 日目）とミダゾラム 2 mg（8 日目）及びシンバスタチン 40 mg（11 日目）の単回経口投与を併用（1～7、9～10 及び 12～13 日目は高脂肪食摂取後、8 日目及び 11 日目は空腹時投与）
第Ⅰ相 P02489 試験 海外 OS	薬物動態（Glipizide との薬物相互作用）、血中グルコース濃度及び QTc 間隔の評価	外国人健康被験者 12 例	非盲検	反復（10 日間） Glipizide 10 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与（1 日目） ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 2 回（2～11 日目）と Glipizide 10 mg の単回経口投与（11 日目）を併用
第Ⅰ相 P04931 試験 海外 OS	薬物動態（カスポファンギン又はミカファンギンとの薬物相互作用）評価	外国人健康被験者 67 例 （コホート 1：35 例、コホート 2：32 例）	非盲検、 無作為化、 並行群間	コホート 1：反復（14 日間） カスポファンギン 50 mg（1 日目 70 mg）を高脂肪食摂取後に 1 日 1 回 14 日間静脈内投与 ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 2 回経口投与とカスポファンギン 50 mg（1 日目 70 mg）の 1 日 1 回静脈内投与を併用 コホート 2：反復（7 日間） ミカファンギン 150 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 1 回 7 日間静脈内投与 ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 2 回経口投与とミカファンギン 150 mg の 1 日 1 回静脈内投与を併用
第Ⅰ相 海外 Tab‡	薬物動態（Mylanta 登録商標 との薬物相互作用）評価	外国人健康被験者 12 例	非盲検、 無作為化、 4 期クロスオーバー	単回 ポサコナゾール旧錠剤‡ 200 mg を空腹時に経口投与 ポサコナゾール旧錠剤‡ 200 mg を空腹時に経口投与と Mylanta 登録商標 20 mL の単回経口投与を併用 ポサコナゾール旧錠剤‡ 200 mg を高脂肪食摂取後に経口投与と Mylanta 登録商標 20 mL の単回経口投与を併用 ポサコナゾール旧錠剤‡ 200 mg を高脂肪食摂取後に経口投与
第Ⅰ相 海外 Tab‡	薬物動態（シメチジンとの薬物相互作用）評価	外国人健康被験者 12 例	非盲検、 無作為化、 2 期クロスオーバー	反復（10 日間） ポサコナゾール旧錠剤‡ 200 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 1 回経口投与 ポサコナゾール旧錠剤‡ 200 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 1 回とシメチジン 400 mg の 1 日 2 回経口投与を併用

試験番号 国内/海外 使用製剤	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
参考資料				
第Ⅰ相 P07764 試験 海外 Tab†	薬物動態（Mylanta 登録商標、ラニチジン、エソメプラゾール又はメトクロプラミドとの薬物相互作用）評価	外国人健康被験者 21 例	非盲検、 無作為化、 5 期クロスオーバー	単回 ポサコナゾール錠剤† 400 mg を空腹時に経口投与 Mylanta 登録商標 20 mL の単回経口投与直後にポサコナゾール錠剤† 400 mg を空腹時に経口投与と併用 ラニチジン 150 mg を空腹時に単回経口投与後 1 時間にポサコナゾール錠剤† 400 mg を空腹時に経口投与し、ラニチジン投与後 12 時間にラニチジン 150 mg を空腹時に単回経口投与 エソメプラゾール 40 mg を空腹時に 1 日 1 回経口投与（- 4～1 日目）とポサコナゾール錠剤† 400 mg の経口投与を併用（1 日目） メトクロプラミド 15 mg を食前 30 分又は就寝前に 1 日 4 回経口投与（- 1 日目及び 1 日目）とポサコナゾール錠剤† 400 mg を経口投与と併用（1 日目の朝）
第Ⅱ相 P01893 試験 海外 OS	難治性侵襲性真菌症患者又は発熱性好中球減少症患者を対象とした治療試験	難治性侵襲性真菌症又は発熱性好中球減少症の患者 98 例 （400 mg BID 群：35 例、600 mg BID 群：31 例、800 mg QD 群：32 例）	多施設共同、 非盲検、 無作為化、 用量比較	難治性侵襲性真菌症：最長 6 ヵ月間 発熱性好中球減少症：最長 42 日間 <u>400 mg BID 群</u> ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を 1 日 2 回（投与開始から 2 日間は 200 mg を 1 日 4 回）、食事とともに又は食後直ちに経口投与 <u>600 mg BID 群</u> ポサコナゾール経口懸濁液 600 mg を 1 日 2 回（投与開始から 2 日間は 400 mg を 1 日 4 回）、食事とともに又は食後直ちに経口投与 <u>800 mg QD 群</u> ポサコナゾール経口懸濁液 800 mg を 1 日 1 回（投与開始から 2 日間は 800 mg を 1 日 2 回）、食事とともに又は食後直ちに経口投与
第Ⅱ相 C/I97-280 試験 海外 Cap‡	コクシジオイデス症患者を対象とした治療試験	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の患者 20 例	多施設共同、 非盲検、 非対照	6 ヵ月間 ポサコナゾールカプセル‡を 400 mg 1 日 1 回食事とともに経口投与

試験番号 国内/海外 使用製剤	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
参考資料				
後期第Ⅲ相 P02095 試験 海外 OS	侵襲性真菌症患者での限定アクセス治療試験	臨床的に適切な治療がすべて無効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の患者 985 例 （治験データベース：985 例、Global Parmaco-vigilance（GPV）データベース：989 例）	多施設共同、 非対照、 非盲検、 治療使用試験	28 日間以上又は一部奏効以上の臨床症状効果が認められるまで投与 なお、以下の疾患では別途投与期間を設定した。 ・カンジダ血症、播種性／転移性（深部器官）、肝脾カンジダ症、カンジダ心内膜炎： 14 日間以上又は症状の回復後 7 日間以上 ・好中球減少症（完全奏効例）： 好中球減少症の回復後 14 日間以上 重篤な疾患を有する患者 ポサコナゾール経口懸濁液 200 mg を 1 日 4 回（状態安定後は 400 mg を 1 日 2 回）食事又は栄養補助剤とともに経口又は経腸投与 状態が安定している外来の患者 ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を 1 日 2 回食事又は栄養補助剤とともに経口投与 体重 34 kg 未満の患者 ポサコナゾール経口懸濁液を書面で指示した投与レジメンで投与 小児患者 ポサコナゾール経口懸濁液を体重に応じ以下の用量で 1 日 2 回食事とともに経口投与 ≥34 kg：400 mg、20-33.9 kg：200 mg、 15-19.9 kg：100 mg、<15 kg：6 mg/kg

† 外国人健康被験者においてバイオアベイラビリティを比較した 2 試験（P04975 試験及び P07691 試験）並びに健康被験者単回経口投与試験（P05637 試験、P07764 試験及び P07783 試験）の結果、本錠剤の曝露量は国内第Ⅰ相試験（P067 試験）及び国内第Ⅲ相試験（P101 試験）で使用した錠剤における曝露量と類似しており、臨床的に意味のある違いはないことが確認された。

‡ 旧錠剤及びカプセル：経口懸濁液の前に開発初期の臨床試験で用いられた経口剤。カプセルの大きさを最適化したカプセル及び旧錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した第Ⅰ相試験において、安全性に関する問題はなく、最高曝露量は他の臨床薬理試験で得られた曝露量の範囲内であることが確認された。

§ ミダゾラム経口剤：国内未承認

BID：1 日 2 回、QD：1 日 1 回

Tab：錠剤、IV：静注液、OS：経口懸濁液、Cap：カプセル

2) 侵襲性アスペルギルス症の治療

「深在性真菌症の予防及び真菌症（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」の効能又は効果の承認においては、外国人侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした P069 試験が完了していなかったため、アスペルギルス症の治療の効能又は効果を含めない臨床データパッケージで初回申請を行った。その後、P069 試験の結果が得られたことから、日本人深在性真菌症患者での第Ⅲ相試験（P101 試験）の結果と併せて臨床データパッケージとし、侵襲性アスペルギルス症の効能又は効果を追加するための承認事項一部変更承認申請を行った。

＜海外臨床試験成績を用いた臨床試験成績の利用について＞

臨床データパッケージとして海外データを利用可能と考えた根拠は以下のとおりである。

1) *Aspergillus* 属の臨床分離株における本薬に対する感受性について、国内外で大きな差異は認められないこと。
2) 本薬の薬物動態は日本人及び外国人で概ね類似していること。
3) 侵襲性アスペルギルス症の診断及び治療に関する医療環境は、国内外の主なガイドラインに基づくと、国内外で大きな差異はないこと。

安全性については、国内第Ⅲ相試験を含むこれまでに実施された本薬の深在性真菌症の治療及び予防投与に係る臨床試験で得られた安全性情報を確認しながら、新たに得られた海外第Ⅲ相試験の成績を中心に安全性評価を行うこととした。

試験番号 国内/海外 使用製剤	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
評価資料				
第Ⅲ相 P101 試験 国内 IV／Tab	日本人深在性真菌症患者を対象とした治療試験	日本人深在性真菌症患者 ポサコナゾール群：78 例 ボリコナゾール群：38 例 （コホート 1：ポサコナゾール群 15 例及びボリコナゾール群 7 例、コホート 2：ポサコナゾール群 63 例†及びボリコナゾール群 31 例） 侵襲性アスペルギルス症　ポサコナゾール群：9 例、ボリコナゾール群：4 例を含む	多施設共同、実薬対照、非盲検比較試験	84 日間 ポサコナゾール群 ポサコナゾール静注液 300 mg を 1 日 1 回（投与 1 日目は 1 日 2 回）中心静脈内投与又はポサコナゾール錠剤 300 mg を 1 日 1 回（投与 1 日目は 1 日 2 回）経口投与 ボリコナゾール群 注射用ボリコナゾール 4 mg/kg（投与 1 日目は 6 mg/kg）を 1 日 2 回静脈内投与又はボリコナゾール錠 200 mg（投与 1 日目は 300 mg）を 1 日 2 回経口投与

試験番号 国内/海外 使用製剤	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
評価資料				
第Ⅲ相 P069 試験 海外 IV／Tab	外国人侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした治療試験	外国人の侵襲性アスペルギルス症患者‡ ポサコナゾール群：293 例 ボリコナゾール群：292 例	多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検、比較試験	84 日間 ポサコナゾール群 ポサコナゾール静注液 300 mg を 1 日 1 回（投与 1 日目は 1 日 2 回）中心静脈内投与又はポサコナゾール錠剤 300 mg を 1 日 1 回（投与 1 日目は 1 日 2 回）経口投与§ ボリコナゾール群 注射用ボリコナゾール 4 mg/kg（投与 1 日目は 6 mg/kg）を 1 日 2 回中心静脈内投与又はボリコナゾール錠 200 mg（投与 1 日目は 300 mg）を 1 日 2 回経口投与 § 盲検性維持のため、2 日目以降は、毎日 1 回目はポサコナゾール、2 回目はプラセボを静脈内投与又は経口投与

† 無作為化されたが、治験薬を投与されなかった 1 例（ポサコナゾール群）を含む。

‡ 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。

IV：静注液、Tab：錠剤

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験：国内第Ⅰ相試験（P067 試験：日本人データ）[1)]

日本人健康成人 32 例に、ポサコナゾール錠 200 mg、300 mg、400 mg 及び 600 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与、ポサコナゾール静注液 300 mg 及びプラセボ又は静注用溶媒（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））を空腹時に 30 分かけて単回末梢静脈内投与、並びにポサコナゾール錠 200 mg 及び 400 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間（1 日目は 1 日 2 回）空腹時に反復経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験を実施した。

本剤 200 mg、300 mg、400 mg 及び 600 mg を単回経口投与、本剤 300 mg を単回静脈内投与、並びに本剤 200 mg、400 mg を 1 日 1 回 10 日間（1 日目は 1 日 2 回）反復経口投与した結果、概して安全で、忍容性は良好であった。重篤な有害事象は認められなかった。ポサコナゾール錠 400 mg の反復経口投与を受けた 1 例は、発熱のため 2 日目に試験を中止した。また、SBECD 投与に関連する有害事象や所見は認められなかった。

ポサコナゾール静注液を末梢静脈内投与した海外第Ⅰ相試験（P04985、P06356 及び P07783 試験：外国人データ）[2)]

・単回投与

外国人健康被験者にポサコナゾール静注液 200 mg を 90 分かけて単回末梢静脈内投与したとき、67%（6/9 例）の患者で注入部位反応（血栓性静脈炎以外）が報告された（P04985 試験）。注入時間を 30 分に短縮してポサコナゾール静注液を単回末梢静脈内投与したとき、P06356 試験パート 1 では、本剤投与患者（50、100、200、250 及び 300 mg 用量：各 9 例）の 4%（2/45 例）で血栓性静脈炎が報告され、16%（7/45 例）の患者で注入部位反応（血栓性静脈炎以外）が報告された。また、P07783 試験パート 1 では、本剤 300 mg を 30 分かけて単回末梢静脈内投与した患者の 7%（1/13 例）で血栓性静脈炎が報告された。

・反復投与
ポサコナゾール静注液 100 mg を 30 分かけて 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、60%（3/5 例）の患者で血栓性静脈炎が報告され、80%（4/5 例）の患者で注入部位反応（血栓性静脈炎以外）が報告された（P06356 試験パート 2）。

注）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。

2）QT/QTc 評価試験（P02489、P02810、P02811、P02812 及び P02862 試験：外国人データ）[3)]

外国人健康成人にポサコナゾー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、5 試験の併合解析を行った（解析結果は「Ⅴ．5．(7) 1) QT/QTc 評価試験」の項参照）。

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。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①海外第Ⅲ相試験（P01899 試験：外国人データ）[4)]

対象	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が確認又は予測される患者）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、並行群間試験
主要目的	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が確認又は予測される患者）におけるポサコナゾール経口懸濁液の予防効果を標準的アゾール系抗真菌薬（フルコナゾール又はイトラコナゾール）と比較・検討する
主な 登録基準	・13 歳以上で体重が 34 kg を超える患者（性別及び人種不問） ・以下のいずれかの理由により、3～5 日以内に 7 日間以上持続する可能性がある好中球減少症［好中球絶対数<500 /mm^3（0.5 × 10^9 /L）］の発症が見込まれる患者又はベースライン時に好中球減少症と診断され、7 日間以上持続する可能性がある患者 a) 初発急性骨髄性白血病（AML）に対する強力な標準的寛解導入化学療法及びアントラサイクリン系又はその他の認められたレジメン（他の治験薬を除く）の投与 b) 初回再発の AML に対する再寛解導入化学療法の投与 c) AML に移行した骨髄異形成症候群（MDS）又は急性転化した慢性骨髄性白血病以外の二次性 AML に対する骨髄抑制導入療法の投与
主な 除外基準	・妊娠中、妊娠予定、又は授乳中の女性 ・組入れ前の 30 日以内に、侵襲性真菌症（確定診断又は臨床診断）に対してアムホテリシン B、フルコナゾール、又はイトラコナゾールの投与を受けた患者 ・アゾール系薬剤と相互作用があり致命的な副作用をもたらす可能性のある薬剤を使用している患者、アゾール系抗真菌剤の血清中濃度又は薬効を低下させる薬剤を使用している患者、心毒性のエビデンスがあるビンカアルカロイド又はアントラサイクリンを投与されている患者 ・治験担当医師の判断により、治験への参加を妨げると考えられる以下の病態：禁止薬の使用を必要とする病態、血液疾患以外の心血管系障害又は神経系障害などの不安定な病態、又は治験期間中に不安定あるいは進行すると考えられる機能障害 ・組入れ前の 30 日以内に化学療法レジメン以外の治験薬又は生物学的製剤を使用した患者 ・アゾール系薬剤又はアムホテリシン B に対する過敏症又は特異体質反応の既往を有する患者 ・基礎疾患に対する導入化学療法時の ECOG PS（Eastern Cooperative Oncology Group performance status）>2 の患者 ・ベースラインで侵襲性又は全身性真菌感染症が確認されている又は疑われる患者 ・腎不全（ベースラインで Ccr20 mL/分未満、又は治験中に透析が必要） ・QTc 間隔延長：男性 450 msec 超、女性 470 msec 超 ・AST、ALT が正常上限（ULN）の 5 倍超、又は総ビリルビンが ULN の 3 倍超の、ベースラインで中等度又は重度の肝機能障害のある患者

	・急性リンパ芽球性白血病又は慢性骨髄性白血病の病歴を有する患者 ・同種造血幹細胞又は骨髄移植の既往歴がある患者、又は基礎疾患に対して自家造血幹細胞移植の既往歴のある患者
試験方法	被験者はベースライン時の診断又は状態、地域、実施医療機関を層別因子として 1:1 の比でポサコナゾール群又はフルコナゾール／イトラコナゾール群に割り付けられた。 ・ポサコナゾール群 ポサコナゾール経口懸濁液を 200 mg 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 ・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を 400 mg 1 日 1 回食事条件を規定せず経口投与、又はイトラコナゾール内用液を 200 mg 1 日 2 回空腹時又はグレープフルーツ／グレープフルーツジュース非摂取時に経口投与 経口投与不耐容の患者 化学療法の 1 サイクルのうち最長 3 日間（又は最長 84 日間の投与期間のうち 10 日間）治験薬投与を休薬又は以下の代替薬を静脈内投与 ・ポサコナゾール群 アムホテリシン B デオキシコール酸製剤 0.3～0.5 mg/kg/日を 4～6 時間かけて静脈内投与 ・フルコナゾール／イトラコナゾール群 フルコナゾール静注液 400 mg を 1 日 1 回 2 時間かけて静脈内投与、又はイトラコナゾール静注液 200 mg を 1 日 2 回 1 時間かけて静脈内投与 投与期間 化学療法のサイクルごとに以下のいずれかに該当するまで投与し、無作為割付けから最長 84 日間（12 週間）継続 ・好中球減少症［好中球絶対数<500 /mm^3（0.5 × 10^9 /L）］の回復 ・AML 及び MDS の完全寛解 ・侵襲性真菌症の発症
評価期間	治療期 1) Treatment Phase：無作為割付けから治験薬最終投与 7 日後まで 2) Oral Treatment Phase：無作為割付けから治験薬（経口剤）の最終投与 7 日後まで 3) 30-Day Phase：無作為割付けから 30 日後まで（死亡及び侵襲性真菌症の発症の有無の評価） 追跡調査期 1) Post-Treatment Phase：治験薬最終投与 8 日後から治験薬最終投与 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 2) 100-Day Phase：無作為割付けから 100 日後まで（死亡及び侵襲性真菌症の発症の有無の評価）
解析対象集団	有効性解析対象集団、安全性解析対象集団： All Randomized Subjects（無作為割付されたすべての被験者）

評価項目	【有効性】 主要評価項目：Oral Treatment Phase の侵襲性真菌症*の発症率（治験薬未投与例は無作為割付けから中止日までの発症率） 重要な副次評価項目 (1) Oral Treatment Phase のフルコナゾール／イトラコナゾール耐性菌による侵襲性真菌症*の発症率 (2) Oral Treatment Phase の *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症*の発症率 (3) 100-Day Phase 及び 30-Day Phase の侵襲性真菌症*の発症率及び発症までの期間 (4) Post-Treatment Phase の侵襲性真菌症*の発症率 (5) 100-Day Phase 及び 30-Day Phase の死亡までの期間 (6) 100-Day Phase の侵襲性真菌症（治験担当医師判定）による死亡までの期間 (7) Treatment Phase の治療失敗率 以下の場合を治療失敗とし、それ以外を治療成功とした。 a) 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 b) 侵襲性真菌症が疑われる被験者［侵襲性真菌症（疑い例†）又は抗菌薬が無効で抗真菌薬による治療を要する不明熱を有する被験者］に対する 4 日間以上の全身性抗真菌薬の使用 c) 連続 4 日間以上又は延べ 10 日間以上の治験薬の代替薬である注射薬の使用 d) 副作用による中止 e) 同意撤回及び追跡不能 その他の副次評価項目 (1) 侵襲性真菌症が疑われる患者［侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例／疑い例†）又は抗菌薬が無効で抗真菌薬による治療を要する不明熱を有する被験者］に対する全身性抗真菌薬（治験薬を除く）の使用を Treatment Phase に開始した患者の割合、及び 100-Day Phase における全身性抗真菌薬（治験薬を除く）の投与開始までの期間 (2) Treatment Phase 及び Post-Treatment Phase の侵襲性真菌症‡の発症率 (3) 真菌のコロナイゼーション (4) Treatment Phase の表在性真菌症の発症率 (5) 試験期間全体での死亡及び侵襲性真菌症（治験担当医師判定）による死亡 * データレビュー委員会（DRC）判定による確定診断例／臨床診断例† † European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group（EORTC-MSG）の診断基準（2002 年版）に基づき、治験担当医師は侵襲性真菌症の確定診断例／臨床診断例／疑い例／侵襲性真菌症なしに分類し、また、治療失敗例（治療失敗の基準に基づく）を判定した。DRC は、データベース固定前に、盲検下で治験担当医師が収集した侵襲性真菌症が疑われる被験者の全例について、各被験者の侵襲性真菌症の状態を確定診断例／臨床診断例／疑い例のいずれかに該当するかについて判定した。 ‡ 治験担当医師及び DRC 判定による確定診断例／臨床診断例／疑い例† 解析計画 侵襲性真菌症の発症率を算出し、ポサコナゾー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た。非劣性が示された場合には、ポサコナゾー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。 【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

【結　果】

・有効性

主要評価項目：Oral Treatment Phase の侵襲性真菌症の発症率

Oral Treatment Phase の侵襲性真菌症の発症率は、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）であった。発症率の群間差［（ポサコナゾール群）-（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%）であった。治験実施計画書で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）群に対するポサコナゾー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、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）群に対するポサコナゾール群の優越性が検証された（P = 0.0009）。

Oral Treatment Phase の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）†の発症率（%）（All Randomized Subjects）

発症率 n／N（%）		群間差	95.13%CI	P 値
ポサコナゾール群	フルコナゾール／イトラコナゾール群			
7/304（2）	25/298（8）	-6.09	-9.68～-2.50	0.0009

†外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した。　CI：信頼区間

重要な副次評価項目：

(1) Oral Treatment Phase のフルコナゾール／イトラコナゾール耐性菌による侵襲性真菌症の発症率

Oral Treatment Phase のフルコナゾール／イトラコナゾール耐性菌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）の発症率（%）（All Randomized Subjects）

発症率 n／N（%）		群間差	95.13%CI	P 値
ポサコナゾール群	フルコナゾール／イトラコナゾール群			
3/304（1）†	23/298（8）†	-6.73	-9.98～-3.49	<0.0001

†イトラコナゾール耐性菌ではなく、フルコナゾール耐性菌を示した。　CI：信頼区間

(2) Oral Treatment Phase の *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症の発症率

Oral Treatment Phase の *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）の発症率（%）（All Randomized Subjects）

発症率 n／N（%）		群間差	95.13%CI	P 値
ポサコナゾール群	フルコナゾール／イトラコナゾール群			
2/304（1）	20/298（7）	-6.05	-9.05～-3.05	0.0001

CI：信頼区間

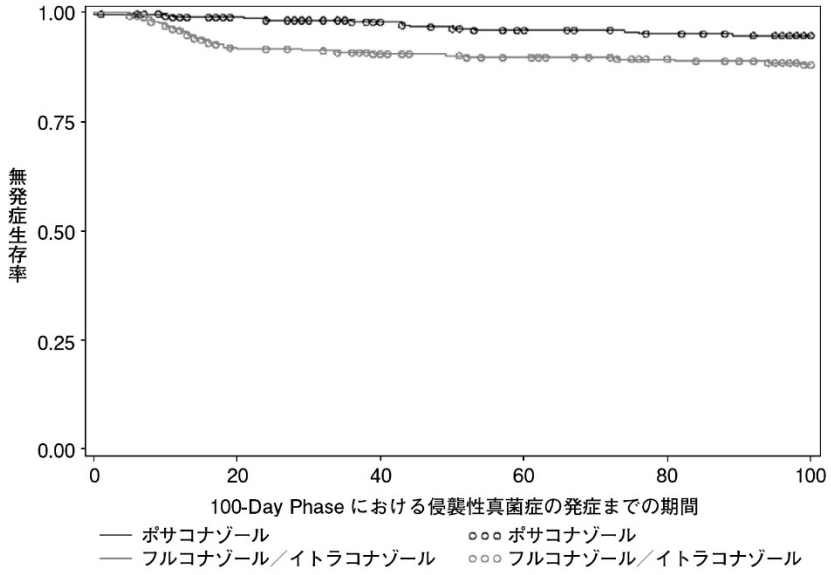
(3) 100-Day Phase 及び 30-Day Phase の侵襲性真菌症の発症率及び発症までの期間

＜100-Day Phase＞

100-Day Phase の侵襲性真菌症（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%（14/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 11%（33/298 例）であった（P = 0.0031）。

また、100-Day Phase 時点の侵襲性真菌症の累積発症率はポサコナゾール群 5.1%、フルコナゾール／イトラコナゾール群 12.0%であり、両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた（P = 0.0029）。

100-Day Phase の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症までの期間（Kaplan-Meier 曲線）



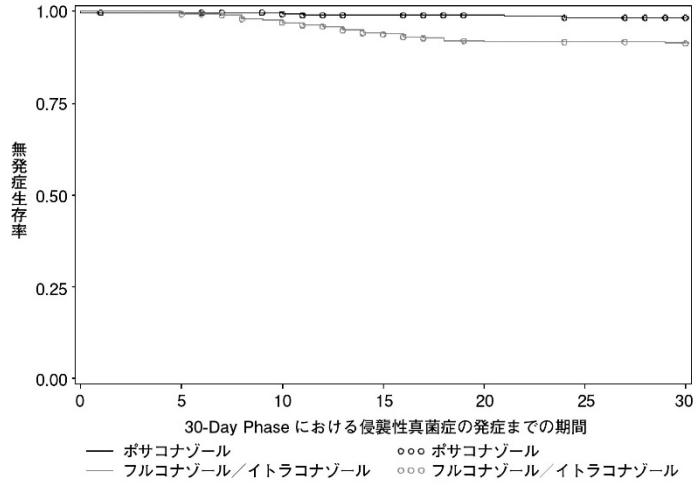
100-Day Phase に生存していたすべての患者は無作為割付けから 100 日終了時点で、早期中止した患者は最終観察時点で打切りとした。

＜30-Day Phase＞

30-Day Phase の侵襲性真菌症（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 2%（5/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 8%（25/298 例）であった（P = 0.0001）。

また、30-Day Phase の侵襲性真菌症の発症までの期間の両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた（P = 0.0002）。

30-Day Phase の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症までの期間（Kaplan-Meier 曲線）



30-Day Phase に生存していたすべての患者は無作為割付けから 30 日終了時点で、早期中止した患者は最終観察時点で打切りとした。

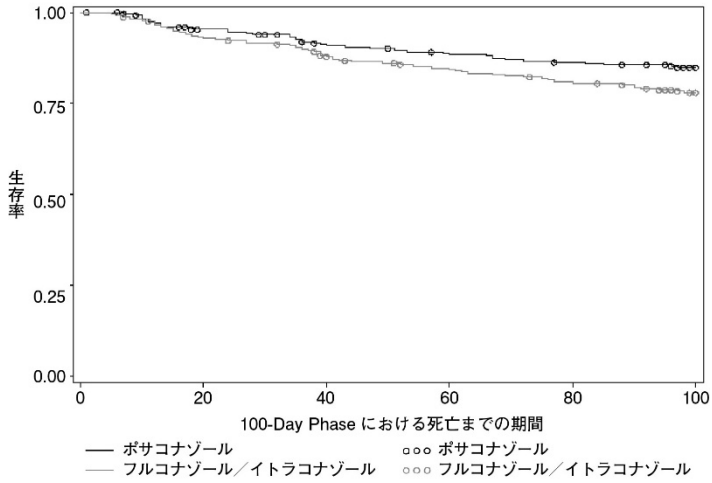
(4) Post-Treatment Phase の侵襲性真菌症の発症率

Post-Treatment Phase の侵襲性真菌症（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 3%（10/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 3%（9/298 例）であった（群間差：0.27%、群間差の 95%信頼区間：-2.54～3.08%）。

(5) 100-Day Phase 及び 30-Day Phase の死亡までの期間

100-Day Phase 時点の累積死亡率は、ポサコナゾール群 15.0%、フルコナゾール／イトラコナゾール群 21.9%であり、両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた（P＝0.0354）。30-Day Phase 時点の累積死亡率は、ポサコナゾール群 6.0%、フルコナゾール／イトラコナゾール群 8.4%であった。

100-Day Phase の死亡までの期間（Kaplan-Meier 曲線）

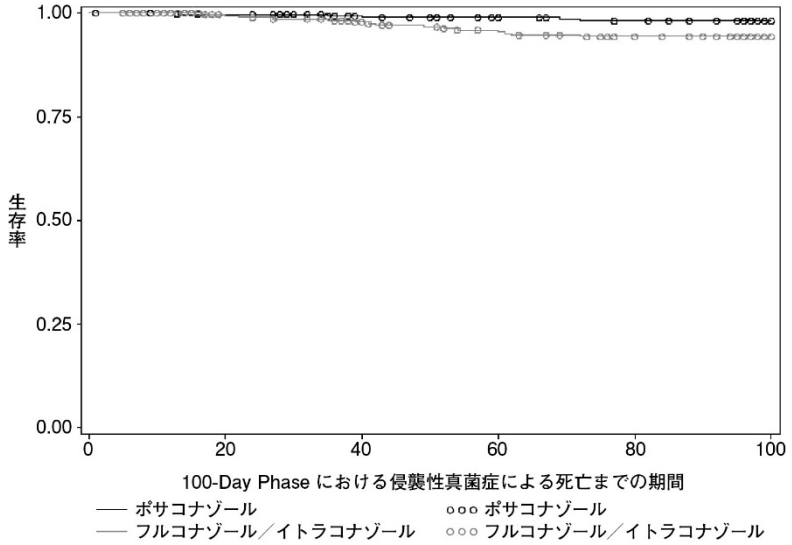


100-Day Phase に生存していたすべての患者は無作為割付けから 100 日終了時点で、早期中止した患者は最終観察時点で打切りとした。

(6) 100-Day Phase の侵襲性真菌症による死亡までの期間

100-Day Phase 時点の侵襲性真菌症（治験担当医師判定）による累積死亡率は、ポサコナゾール群 1.8%、フルコナゾール／イトラコナゾール群 5.7%であり、両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた（P = 0.0209）。

100-Day Phase の侵襲性真菌症（治験担当医師判定）による死亡までの期間
（Kaplan-Meier 曲線）



100-Day Phase に生存していたすべての患者は無作為割付けから 100 日終了時点で、
早期中止した患者は最終観察時点で打切りとした。

(7) Treatment Phase の治療失敗率

Treatment Phase の治療失敗率（%）（All Randomized Subjects）

	n／N（%）		群間差	95.13%CI	P 値
	ポサコナゾール群	フルコナゾール／イトラコナゾール群			
治療失敗†	109/304（36）	138/298（46）	10.45	2.59～18.32	0.0091
治療成功	195/304（64）	160/298（54）			

† 無作為割付け後、治験薬（経口剤）が一度も経口投与されなかった 13 例（ポサコナゾール群 7 例、フルコナゾール／イトラコナゾール群 6 例）は治療失敗として扱った。
CI：信頼区間

・安全性

治験薬の曝露状況

ポサコナゾール群 304 例中 7 例、フルコナゾール／イトラコナゾール群 298 例中 6 例は、無作為割付け後、治験薬の投与を受けなかった。曝露期間の中央値は両投与群で類似し、ポサコナゾール群 25 日（範囲：1～151 日）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 21 日（範囲：1～112 日）であった。

副作用

副作用の発現割合は、ポサコナゾール群 34%（102/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 34%（101/298 例）であった。主な副作用（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）は、悪心（ポサコナゾール群 7%（22/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 8%（25/298 例））、下痢（ポサコナゾール群 7%（20/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 7%（21/298 例））、嘔吐（ポサコナゾール群 5%（14/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 7%（20/298 例））、QT／QTc 延長（ポサコナゾール群 4%（12/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 3%（9/298 例））、低カリウム血症（ポサコナゾール群 3%（9/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 2%（6/298 例））、発疹（ポサコナゾール群 3%（9/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 4%（11/298 例））、腹痛（ポサコナゾール群 3%（9/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 3%（9/298 例））、粘膜炎 NOS（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 0%（0/298 例））、ビリルビン血症（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 3%（8/298 例））、肝酵素上昇（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 1%（3/298 例））、ALT 増加（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 2%（5/298 例））、AST 増加（ポサコナゾール群 2%（6/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 2%（5/298 例））、消化不良（ポサコナゾール群 2%（5/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 1%（3/298 例））、γ-GTP 増加（ポサコナゾール群 2%（5/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 1%（2/298 例））、頭痛（ポサコナゾール群 2%（5/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群<1%（1/298 例））、便秘（ポサコナゾール群 1%（3/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 2%（7/298 例））であった。

重篤な副作用の発現割合は、ポサコナゾール群 6%（19/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール 2%（6/298 例）であった。最もよくみられた重篤な副作用はビリルビン血症で、ポサコナゾール群 2%（5/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 1%（3/298 例）であった。

投与中止に至った副作用の発現割合は、8%（25/304 例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 8%（25/298 例）であった。投与中止に至った副作用のうち、ポサコナゾール群の 1 例（黄疸）が好中球減少症発現中に敗血症性ショック及び菌血症を併発し、未回復のまま死亡した。また、フルコナゾール／イトラコナゾール群の 1 例（Al-P 増加）が最終評価時点で未回復であった。

死亡に至った副作用は、ポサコナゾール群の 2 例 3 件（ビリルビン血症／脳症 1 例、肝不全 1 例）のみであった。

有害事象の要約（All Randomized Subjects）

	ポサコナゾール群 発現割合（%）	フルコナゾール／イトラコナゾール群 発現割合（%）
有害事象	302/304（99）	298/298（100）
副作用†	102/304（34）	101/298（34）
重篤な有害事象	159/304（52）	175/298（59）
重篤な副作用	19/304（6）	6/298（2）
投与中止に至った有害事象	99/304（33）	120/298（40）
投与中止に至った副作用	25/304（8）	25/298（8）
死亡に至った有害事象	47/304（15）	67/298（22）

†「たぶんあり（Probably）」又は「どちらともいえない（Possibly）」と判定された有害事象を「副作用」とした。

注：有害事象及び副作用は、無作為割付けから治験薬最終投与 30 日後までに発現又は悪化した事象を集計し、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象は、同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。

安全性解析対象集団：無作為割付けされたすべての患者（All Randomized Subjects）

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。

②海外第Ⅲ相試験（C/I98-316 試験：外国人データ）[5)]

対象	侵襲性真菌症のハイリスク患者[同種造血幹細胞移植（HSCT）後の移植片対宿主病（GVHD）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、比較試験
目的	侵襲性真菌症のハイリスク患者［同種造血幹細胞移植（HSCT）後の移植片対宿主病（GVHD）患者］に対するポサコナゾール経口懸濁液の予防効果をフルコナゾールと比較検討する
主な登録基準	・13 歳以上で体重が 34 kg を超える患者（性別及び人種不問） ・同種 HSCT 後の Grade2～4 の急性 GVHD 又は慢性 GVHD を有する侵襲性真菌症のハイリスク患者又は組入れ後に GVHD に対して以下の高用量の免疫抑制治療を 2 週間以上受けることが見込まれる患者 (1) Grade 2～4 の急性 GVHD に対して高用量の免疫抑制剤を投与中で、以下のいずれかの免疫抑制剤の追加又は代替が必要な患者 a) メチルプレドニゾロン 1 mg/kg/日以上又は同等の薬剤 b) 急性 GVHD の治療として抗胸腺細胞グロブリン c) タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル又はその他のステロイド節減免疫抑制療法 (2) 慢性 GVHD に対して高用量の免疫抑制剤を投与中で、以下のいずれか 1 つ以上の免疫抑制剤の追加又は代替が必要な患者 a) プレドニゾン 1 mg/kg 以上（メチルプレドニゾロン 0.8 mg/kg 又は同等の薬剤）隔日投与 b) 広範な慢性 GVHD では、2 つ以上の治療を受けることを可能とするため、維持療法に 1 つ以上の免疫抑制剤［タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、Psoralen Ultra-Violet A（PUVA）療法、放射線治療又はフォトフェレーシスなど］を追加
主な除外基準	・二次予防の必要な糸状菌感染（確定診断又は臨床診断）の病歴 ・*Pneumocystis carinii* 感染症を除く侵襲性真菌感染症が疑われる患者 ・アゾール系薬剤との相互作用があり致命的な副作用を引き起こす可能性のある薬の使用 ・アゾール系抗真菌薬の血清中濃度又は薬効を低下させる薬の使用 ・エントリー時にビンカアルカロイド又はアントラサイクリンを投与を受けている患者 ・QTc 間隔延長：男性 QTc>450 msec、女性 QTc>470 msec ・禁止薬物の使用を必要とする症状 ・進行性と考えられる神経系障害又は機能障害 ・以下の 1 つに該当：肝機能試験：ALT 及び/又は AST>正常値の上限の 10 倍。推定 Ccr<20 mL/min 又は透析を必要とする患者 ・一般的事項 ・妊娠中又は授乳中の女性 ・アゾール系薬剤に対する過敏症又は特異体質反応の既往歴 ・治験登録前 30 日間の治験薬（新しい化学物質）の投与 ・登録後 7 日以内に死亡する可能性が高い患者 ・治験担当医師の判断で、本薬の安全性と有効性の評価を困難にする可能性がある病状を有している患者

試験方法	被験者は、施設及び GVHD の分類（急性/慢性）を層別因子として 1:1 の比でポサコナゾール群又はフルコナゾール群に割り付けられた。 ・ポサコナゾール群 ポサコナゾール経口懸濁液 200 mg 1 日 3 回食事とともに経口投与 ・フルコナゾール群 フルコナゾールカプセル剤 400 mg 1 日 1 回食事条件を規定せず経口投与 ※盲検性を維持するため、ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールカプセル剤のそれぞれに対応するプラセボを被験者に投与した。
評価期間	治療期 1) Primary Time Period：無作為割付けから治験薬投与 112 日後（16 週後）まで 2) While on Treatment：治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで 3) Treatment Phase：治験薬投与開始から 112 日後（16 週後）まで 追跡調査期（治験薬投与 20 週後及び 24 週後に有効性及び安全性を評価） 1) Post Primary Time Period：治験薬投与 113 日後（16 週 + 1 日後）から追跡調査のための最終コンタクト日まで 2) Post While on Treatment：治験薬最終投与 8 日後から追跡調査のための最終コンタクト日まで
解析対象集団	有効性解析対象集団： ・All Randomized Subjects（無作為割付けされたすべての患者） ・All Treated Subjects（All Randomized Subjects のうち、治験薬を 1 回以上投与された患者） 安全性解析対象集団： ・All Randomized Subjects（無作為割付けされたすべての患者）
評価項目	【有効性】 主要評価項目：Primary Time Period における侵襲性真菌症*の発症率（治験薬未投与例は無作為割付けから 112 日後までの発症率） 重要な副次評価項目 (1) Primary Time Period における *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症*の発症率 (2) While on Treatment‡における侵襲性真菌症*の発症率 (3) While on Treatment‡における *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症*の発症率 (4) While on Treatment‡における侵襲性真菌症発症までの期間（治験薬投与開始から侵襲性真菌症*が診断された来院日まで） (5) Treatment Phase における死亡までの期間 (6) Primary Time Period における治療失敗率 以下の場合を治療失敗とし、それ以外を治療成功とした。 a) 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 b) 連続 6 日間以上の全身性抗真菌薬（治験薬を除く）の使用 c) 試験中止（追跡不能） その他の副次評価項目 (1) While on Treatment における侵襲性真菌症**の発症率 (2) 追跡調査期における侵襲性真菌症*の発症率 (3) While on Treatment における全身性抗真菌薬（治験薬を除く）の使用 (4) Treatment Phase における表在性真菌症の発症率 (5) Primary Time Period におけるフルコナゾール耐性菌による侵襲性真菌症*の発症率 (6) 試験期間全体での死亡及び侵襲性真菌症（治験担当医師判定）による死亡

	*データレビュー委員会（DRC）判定による確定診断例／臨床診断例† **データレビュー委員会（DRC）判定による確定診断例／臨床診断例／疑い例† † European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group（EORTC-MSG）の診断基準（1998 年版）に基づき、治験担当医師は侵襲性真菌症の確定診断例／臨床診断例／疑い例／侵襲性真菌症なしに分類し、また、治療失敗例（全身性抗真菌薬の使用を要する患者等）を判定した。DRC は、データベース固定前に、盲検下で治験担当医師判定による確定診断例／臨床診断例／疑い例、並びに治療失敗例（全身性抗真菌薬の使用を要する患者等）の全例について、EORTC-MSG の診断基準（2002 年版）に基づき、各被験者の侵襲性真菌症の状態を確定診断例／臨床診断例／疑い例のいずれかに該当するかについて判定した。 ‡ 治験実施計画書では無作為割付けからとしていたが、無作為割付け日に治験薬の投与を開始していない被験者がいることから、治験薬投与開始から評価することとした。 解析計画 侵襲性真菌症の発症率を算出し、ポサコナゾール群のフルコナゾール群に対する非劣性を検証した。非劣性が示された場合には、ポサコナゾール群のフルコナゾール群に対する優越性を検証した。 【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

【結　果】

・有効性

主要評価項目：Primary Time Period における侵襲性真菌症の発症率

Primary Time Period における侵襲性真菌症の発症率は、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、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。

Primary Time Period の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）†の発症率（%）（All Randomized Subjects）

発症率 n／N（%）		オッズ比	P 値	95.01%CI	最大値‡
ポサコナゾール群	フルコナゾール群				
16/301（5）	27/299（9）	0.5614	0.0740	0.2959～1.0651	1.1625

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
†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%CI 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。
CI：信頼区間

Primary Time Period における原因真菌別の侵襲性真菌症の内訳を表に示す。この期間に侵襲性真菌症を発症した 43 例中 38 例（ポサコナゾール群 14 例、フルコナゾール群 24 例）で検出された原因真菌は、フルコナゾール耐性菌であった。

Primary Time Period の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の内訳（All Randomized Subjects）

原因真菌	例数	
	ポサコナゾール群	フルコナゾール群
Aspergillus	7	21
Candida	4	4
Other Fungi	5	2
Pseudallescheria	1	0
Rhizomucor miehei	0	1
Trichosporon beigelii	1	0
Scedosporium prolificans	1	0
Mould	2	1
全体	16	27

重要な副次評価項目：

(1) Primary Time Period における *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症の発症率

Primary Time Period の *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）の発症率（%）（All Randomized Subjects）

発症率 n／N（%）		オッズ比	P 値	95.01%CI	最大値†
ポサコナゾール群	フルコナゾール群				
7/301（2）	21/299（7）	0.3121	0.0059	0.1306～0.7458	1.1579

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
† 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。
CI：信頼区間

(2) While on Treatment における侵襲性真菌症の発症率

While on Treatment の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率（%）（All Treated Subjects）

発症率 n／N（%）		オッズ比	P 値	95.01%CI	最大値†
ポサコナゾール群	フルコナゾール群				
7/291（2）	22/288（8）	0.2956	0.0038	0.1239～0.7057	1.1585

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
† 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。
CI：信頼区間

(3) While on Treatment における *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症の発症率

While on Treatment の *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）の発症率（%）（All Treated Subjects）

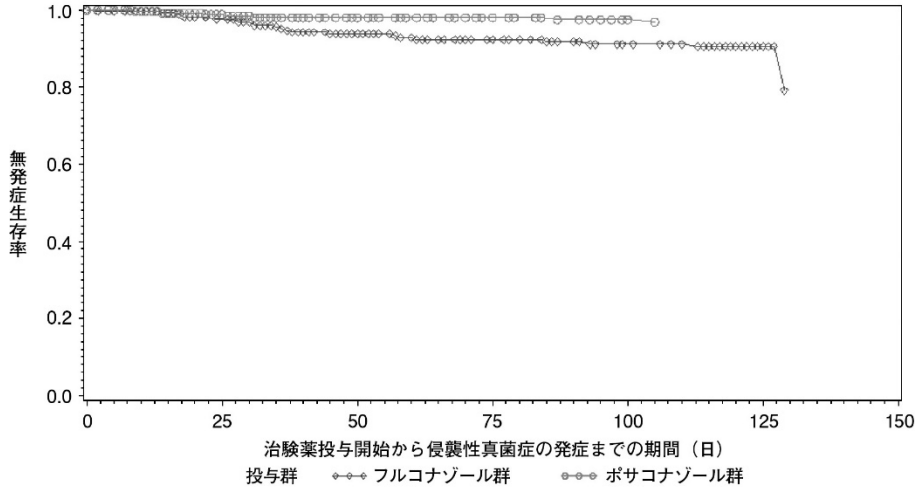
発症率 n／N（%）		オッズ比	P 値	95.01%CI	最大値†
ポサコナゾール群	フルコナゾール群				
3/291（1）	17/288（6）	0.1665	0.0013	0.0484～0.5720	1.1558

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
† 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。
CI：信頼区間

(4) While on Treatment における侵襲性真菌症発症までの期間

While on Treatment における侵襲性真菌症の発症までの期間の両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた（P = 0.0034）。

While on Treatment における侵襲性真菌症の発症までの期間（Kaplan-Meier 曲線）
（All Treated Subjects）

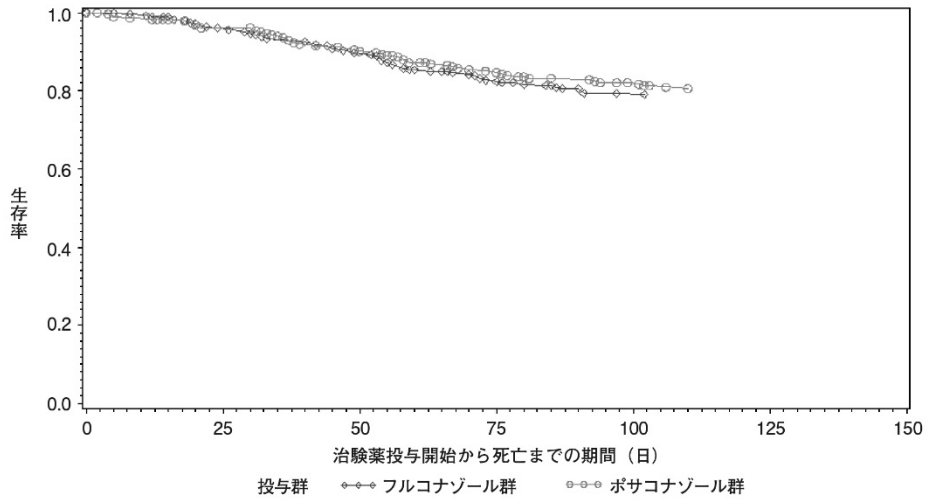


すべての患者は、治験薬最終投与 7 日後で打切りとした。

(5) Treatment Phase における死亡までの期間

Treatment Phase 時点における累積死亡率は、ポサコナゾール群 19.5%、フルコナゾール群 21.0%（P = 0.6328）であり、Kaplan-Meier 曲線は以下のとおりであった。

Treatement Phase における死亡までの期間（Kaplan-Meier 曲線）（All Treated Subjects）



治験薬投与開始から 112 日後まで生存していた終了時点で、早期中止例は最終観察時点で打切りとした。

(6) Primary Time Period における治療失敗率

Primary Time Period における治療失敗率は、ポサコナゾール群 33%（99/301 例）及びフルコナゾール群 37%（110/299 例）であった（オッズ比：0.8528、95.01%信頼区間：0.6060～1.2001）。

・安全性

治験薬の曝露状況

ポサコナゾール群 301 例中の 10 例、フルコナゾール群 299 例中の 11 例は、無作為割付け後に治験薬の投与を受けなかった。All Treated Subjects での各治験薬の曝露期間の中央値は、ポサコナゾール群 111 日（範囲：1～138 日間）、フルコナゾール群 108 日（範囲：1～130 日間）であった。

副作用

副作用の発現割合は、ポサコナゾール群 36%（107/301 例）及びフルコナゾール群 38%（115/299 例）であった。主な副作用（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）は、悪心（ポサコナゾール群 7%（22/301 例）、フルコナゾール群 9%（28/299 例））、嘔吐（ポサコナゾール群 4%（13/301 例）、フルコナゾール群 5%（15/299 例））、ALT 増加（ポサコナゾール群 3%（9/301 例）、フルコナゾール群 1%（4/299 例））、γ-GTP 増加（ポサコナゾール群 3%（9/301 例）、フルコナゾール群 2%（7/299 例））、AST 増加（ポサコナゾール群 3%（8/301 例）、フルコナゾール群 1%（3/299 例））、下痢（ポサコナゾール群 3%（8/301 例）、フルコナゾール群 4%（12/299 例））、ビリルビン血症（ポサコナゾール群 3%（8/301 例）、フルコナゾール群 2%（5/299 例））、肝酵素上昇（ポサコナゾール群 3%（8/301 例）、フルコナゾール群 2%（7/299 例））、血中クレアチニン増加（ポサコナゾール群 2%（6/301 例）、フルコナゾール群 2%（5/299 例））、Al-P 増加（ポサコナゾール群 2%（5/301 例）、フルコナゾール群 2%（5/299 例））、薬物濃度変化（ポサコナゾール群 2%（5/301 例）、フルコナゾール群 1%（2/299 例））、浮動性めまい（ポサコナゾール群 1%（4/301 例）、フルコナゾール群 2%（5/299 例））、疲労（ポサコナゾール群 1%（4/301 例）、フルコナゾール群 2%（6/299 例））、振戦（ポサコナゾール群 1%（4/301 例）、フルコナゾール群 2%（6/299 例））、腹痛（ポサコナゾール群 1%（4/301 例）、フルコナゾール群 2%（7/299 例））、食欲不振（ポサコナゾール群 1%（3/301 例）、フルコナゾール群 2%（7/299 例））、頭痛（ポサコナゾール群 1%（3/301 例）、フルコナゾール群 3%（8/299 例））、脱力（ポサコナゾール群 1%（3/301 例）、フルコナゾール群 2%（5/299 例））、霧視（ポサコナゾール群 1%（3/301 例）、フルコナゾール群 2%（5/299 例））、消化不良（ポサコナゾール群 1%（3/301 例）、フルコナゾール群 2%（6/299 例））、味覚倒錯（ポサコナゾール群 1%（3/301 例）、フルコナゾール群 2%（5/299 例））、高血圧（ポサコナゾール群 1%（2/301 例）、フルコナゾール群 2%（5/299 例））、便秘（ポサコナゾール群<1%（1/301 例）、フルコナゾール群 2%（5/299 例））であった。

重篤な副作用の発現割合はポサコナゾール群 13%（40/301 例）、フルコナゾール群 10%（29/299 例）であった。よくみられた重篤な副作用（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）は、γ-GTP 増加（ポサコナゾール群 2%（5/301 例）、フルコナゾール群 1%（3/299 例））及び肝酵素上昇（ポサコナゾール群 2%（6/301 例）、フルコナゾール群<1%（1/299 例））であった。

投与中止に至った副作用の発現割合はポサコナゾール群 11%（33/301 例）及びフルコナゾール群 12%であり、両投与群で同程度であった。よくみられた投与中止に至った副作用（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）は、悪心（ポサコナゾール群 3%（10/301 例）、フルコナゾール群 2%（6/299 例））、嘔吐（ポサコナゾール群 2%（7/301 例）、フルコナゾール群 2%（7/299 例））及び肝酵素上昇（ポサコナゾール群 2%（6/301 例）、フルコナゾール群 1%（2/299 例））であった。死亡に至った副作用は、ポサコナゾール群の薬物毒性 NOS（特定不能）及び脳症各 1 例、フルコナゾール群の腎不全 1 例であった。

有害事象の要約（All Randomized Subjects）

	ポサコナゾール群 発現割合（%）	フルコナゾール群 発現割合（%）
有害事象	293/301（97）	291/299（97）
副作用†	107/301（36）	115/299（38）
重篤な有害事象	222/301（74）	221/299（74）
重篤な副作用	40/301（13）	29/299（10）
投与中止に至った有害事象	103/301（34）	114/299（38）
投与中止に至った副作用	33/301（11）	37/299（12）
死亡に至った有害事象	74/301（25）	81/299（27）

†「たぶんあり（Probably）」又は「どちらともいえない（Possibly）」と判定された有害事象を「副作用」とした。

安全性解析対象集団：無作為割付けされたすべての患者（All Randomized Subjects）

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。

③国内第Ⅲ相試験（P101 試験：日本人データ）[6), 7)]

対象	深在性真菌症の日本人患者 116 例
試験 デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、並行群間、非盲検試験
主要目的	アスペルギルス症全体（侵襲性アスペルギルス症及び慢性肺アスペルギルス症）の日本人患者におけるポサコナゾールの安全性をボリコナゾールと比較検討する
主な 登録基準	・本治験の同意時点で 18 歳以上の日本人男性又は女性 ※コホート 1：体重制限無し コホート 2：無作為化時の体重が 45 kg 以上の被験者 ・治験薬投与前 7 日以内のスクリーニング検査結果から(1)～(4)のいずれか 1 つに合致： (1) 侵襲性アスペルギルス症 以下、a) 確定診断例、b) 臨床診断例又は c) 疑い例のいずれかを満たす患者 a) 確定診断例：以下(a)又は(b)のいずれか (a) 治験薬投与前 14 日以内に得られた穿刺吸引検体又は生検材料の組織病理学的検査、細胞病理学的†検査又は直接鏡検で菌糸型を確認するとともに、組織損傷の関連所見を伴う † 真菌の構造を観察するため、組織病理学的検査、細胞病理学的に提出された組織と細胞をグロコット染色又は PAS 染色で染色 (b) 気管支肺胞洗浄液、頭蓋空洞及び尿検体を除き、通常無菌的な組織又は感染症症状と関連して臨床上、放射線画像上の異常がある部位から、治験薬投与前 14 日以内に無菌的操作で得られた検体の培養検査でアスペルギルス属が確認 b) 臨床診断例：以下(a)、(b)及び(c)のすべてについてそれぞれ 1 つ以上を満たす患者 (a) 宿主因子‡ ・真菌症の発症と時間的に関連した好中球減少の病歴 ・同種造血幹細胞移植を受けた ・T 細胞免疫抑制剤の過去 90 日間の投与 ・3 週間超のプレドニゾン換算の最低平均用量 0.3 mg/kg/day 以上のコルチコステロイドの持続投与（アレルギー性肺アスペルギルス症の患者を除く） ・重度な先天性免疫不全 ・侵襲性アスペルギルス症を発症するのに相違ない宿主因子（(b)及び(c)それぞれ 1 つ以上を満たし、治験依頼者の事前承認を得る） ‡ 宿主因子はリスクファクターと同義ではなく、それによってどの宿主が侵襲性真菌症を発症しやすいかを認識できるという特徴である。宿主因子は悪性疾患の治療を受ける患者や同種造血幹細胞移植、臓器移植を受けた患者が該当することを意図している。これらの宿主因子はコルチコステロイドや他の T 細胞抑制剤を使用している患者や原発性免疫不全の患者にも該当する。 (b) 臨床的基準§ ・下気道感染‖：濃く辺縁鮮明な結節影、Air-crescent sign 又は空洞のうち 1 つ以上を CT で確認 ・気管・気管支感染：気管・気管支潰瘍、結節、偽膜、斑点又は痂皮を気管支鏡検査で確認 ・副鼻腔感染：副鼻腔炎が画像検査で確認されること、加えて急性局所疼痛、黒色痂皮を伴う鼻潰瘍、副鼻腔から眼窩を含む骨性バリアを超える進展のうち 1 つ以上を確認 ・中枢神経感染：画像検査で限局性病変、又は MRI や CT で髄膜増強像を確認 § 真菌学的所見がある場合はそれと一致し、現在の感染症の発現と時間的に関連していること ‖ 他の病因を排除するために適切な検査をすべて試みること

	(c) 真菌学的基準 ・直接的検査：治験薬投与前 14 日以内に得られた喀痰、気管支肺胞洗浄液、気管支擦過検体又は副鼻腔吸引検体にて、糸状菌の菌要素を確認又は治験薬投与前 14 日以内に得られた検体の培養検査で糸状菌を確認 ・間接的検査：血清検体又は気管支肺胞洗浄液から ELISA 法によるガラクトマンナン抗原を検出 c) 疑い例：上記臨床診断例(a)、(b)をそれぞれ 1 つ以上満たす患者 (2) 慢性肺アスペルギルス症 以下、a) の宿主因子、b) 臨床的基準及び c) 真菌学的基準の 3 項目すべてに該当し、活動性の慢性肺アスペルギルス症を有する患者 a) 宿主因子：慢性肺アスペルギルス症のリスク因子を有する b) 臨床的基準：以下の(a)及び(b)のいずれも満たす患者 (a) 慢性的な臨床症状を有する (b) 胸部画像診断で陰影がみられ、他の原因は否定的と判断される c) 真菌学的基準：真菌学的検査又は血清学的検査で下記のいずれかに該当 (a) 治験薬投与前 14 日以内に得られた生検材料、気管支肺胞洗浄液、喀痰、経気管吸引痰、胸水やその他の適切な方法で得られた検体の直接鏡検でアスペルギルス属の菌要素を検出する又は治験薬投与前 14 日以内に得られた検体の培養検査でアスペルギルス属を確認（確定診断例） (b) 治験薬投与前 14 日以内に得られた検体の病理組織学的検査でアスペルギルス属を検出（確定診断例） (c) 血清又は気管支肺胞洗浄液から ELISA 法によるガラクトマンナン抗原を検出又はアスペルギルス抗体検査陽性（臨床診断例） (3) ムーコル症（ポサコナゾール群に割付け） 臨床症状又は画像等より真菌感染が強く疑われ、かつ以下のいずれかに該当する患者 a) 生検材料、気管支肺胞洗浄液、喀痰、経気管吸引痰、胸水、血液やその他の適切な方法で得られた検体の直接鏡検でムーコル目の菌要素を検出する又は培養検査でムーコル目を確認 b) 病理組織学的検査でムーコル目を検出 (4) フサリウム症（ポサコナゾール群に割付け） 臨床症状又は画像等より真菌感染が強く疑われ、かつ以下のいずれかに該当する患者 a) 生検材料、気管支肺胞洗浄液、喀痰、経気管吸引痰、胸水、血液やその他の適切な方法で得られた検体の直接鏡検で *Fusarium* 属の菌要素を検出する又は培養検査で *Fusarium* 属を確認 b) 病理組織学的検査で *Fusarium* 属を検出
主な 除外基準	・アスペルギルス属、ムーコル目、フサリウム属以外の真菌を起因真菌として有する患者 ・アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性アスペルギルス副鼻腔炎又は眼疾患に限定されたアスペルギルス症の患者 ・治験薬により臨床症状及び画像所見の改善が期待できない長期間非活動性のアスペルギローマを有する患者 ・治験期間中の生存が困難と考えられる患者 ・有効性及び安全性の評価が困難となる基礎疾患、合併症（誤嚥性肺炎又は治験対象疾患と区別が困難な細菌性肺炎等）又は全身状態を有する患者 ・全身性抗真菌薬を投与中で、治験期間中に投与を中止できない、又はこれらの

	薬剤により真菌症の症状が改善又は改善傾向にある患者（真菌症の症状が改善又は改善傾向にない場合は、これらの薬剤から治験薬への切り替えは可能） ・併用禁止期間内に併用禁止薬の使用が必要と見込まれる患者
試験方法	ポサコナゾール群：いずれかを選択 ・静注液†300 mg 1 日 1 回（初日は 1 日 2 回）中心静脈内投与 ・錠剤 300 mg 1 日 1 回（初日は 1 日 2 回）経口投与 ボリコナゾール群‡：いずれかを選択 ・注射用†4 mg/kg（初日は 6 mg/kg）1 日 2 回静脈内投与 ・錠 200 mg（初日は 300 mg）1 日 2 回経口投与 † 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添加されていることから、重度の腎機能障害患者（推定 CCr<30 mL/min）及び透析患者は試験の対象患者から除外した。中等度の腎機能障害患者（推定 CCr30～50 mL/min）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した。 投与期間中に製剤を切り替えた場合、投与初日に設定された負荷用量は再度投与せず、製剤を切り替えた日から維持用量にて投与を継続した。 ‡ ボリコナゾールの血漿中トラフ濃度に基づき適宜用量調整。 コホート 1 については、体重 40 kg 未満又は軽度から中等度の肝機能低下（Child-Pugh 分類のクラス A 又は B の肝硬変に相当）の患者も用量調整。 投与期間 原則 84 日間
解析対象集団	有効性解析対象集団：Full Analysis Set（FAS） 以下を満たす無作為化されたコホート 2 のすべての患者 ・臨床判定委員会により本治験の対象疾患（確定診断例、臨床診断例）であると診断がなされた ・治験薬の 1 回以上の投与 ・解析項目のベースラインデータを有する 安全性解析対象集団：All Subjects as Treated（ASaT） 治験薬を 1 回以上投与された、組み入れられたすべて（コホート 1 及びコホート 2）の患者

評価項目	【有効性】 主要評価項目： ・侵襲性アスペルギルス症の Day 42 の総合効果（FAS）（臨床判定委員会判定） ・慢性肺アスペルギルス症の Day 84 の総合効果（FAS）（臨床判定委員会判定） 副次評価項目： ・侵襲性アスペルギルス症の Day 84 の総合効果（FAS）（臨床判定委員会判定） ・慢性肺アスペルギルス症の Day 42 の総合効果（FAS）（臨床判定委員会判定） ・アスペルギルス症全体（侵襲性アスペルギルス症及び慢性肺アスペルギルス症）の最終投与時の総合効果（FAS）（臨床判定委員会判定） ・フサリウム症及びムーコル症の Day 42 及び Day 84 の総合効果（FAS）（臨床判定委員会判定） ・侵襲性アスペルギルス症及び慢性肺アスペルギルス症の Day 42 及び Day 84 の臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果（FAS）（臨床判定委員会判定） 【安全性】 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図（ASaT 集団） 解析計画 フサリウム症及びムーコル症は、まれな真菌感染症であり、ムーコル症はボリコナゾールが無効であるとの報告があることから、これらの症例は、ポサコナゾール群に割り付けた。本治験では、安全性評価が主目的であるため、有効性に関する正式な仮説検定は実施しなかった。

※本邦で承認されたポサコナゾールの効能及び効果は「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「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」である。

【結　果】

・有効性（効能効果のうち承認範囲内のみを記載する）

主要評価項目：

コホート 2 の FAS 集団における主要評価項目の結果は以下のとおりであった。

侵襲性アスペルギルス症の Day 42 の総合効果（FAS）（臨床判定委員会判定）†

臨床判定委員会が判定した Day 42 時点の総合効果の有効率は、ポサコナゾール群 40.0%（2/5 例）、ボリコナゾール群 100.0%（3/3 例）であった。ポサコナゾール群の無効 3 例のうち、2 例は判定不能によるもので、悪化と判定された患者はいなかった。

† 侵襲性アスペルギルス症では、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。

副次評価項目：

コホート 2 の FAS 集団における副次評価項目の結果は以下のとおりであった。

侵襲性アスペルギルス症の Day 84 の総合効果（FAS）（臨床判定委員会判定）

臨床判定委員会が判定した Day 84 時点の総合効果の有効率は、ポサコナゾール群 60.0%（3/5 例）、ボリコナゾール群 100.0%（3/3 例）であった。ポサコナゾール群の無効 2 例のうち、1 例は判定不能によるもので、悪化と判定された患者はいなかった。

侵襲性アスペルギルス症の Day 42 及び Day 84 時点の臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果（FAS）（臨床判定委員会判定）

・臨床症状効果†

臨床判定委員会が判定した Day 42 時点の臨床症状効果の有効率は、解消の割合はポサコナゾール群 60.0%（3/5 例）、ボリコナゾール群 0.0%（0/3 例）、改善の割合はポサコナゾール群で 20.0%（1/5 例）、ボリコナゾール群で 66.7%（2/3 例）であった。臨床判定委員会が判定した Day 84 時点の臨床症状効果の有効率における解消の割合はポサコナゾール群 60.0%（3/5 例）、ボリコナゾール群 33.3%（1/3 例）、改善の割合はポサコナゾール群 20.0%（1/5 例）、ボリコナゾール群 33.3%（1/3 例）であった。Day 42 時点及び Day 84 時点の評価で、悪化又は判定不能とされた患者はいなかった。

† 侵襲性アスペルギルス症では、バイタルサイン及び臨床検査値（CRP 等）の推移を参考にし真菌症に関連する臨床症状（咳嗽、呼吸困難、喀痰、血痰、喀血、疼痛、発熱及び体重減少等）に基づき、臨床症状効果を解消、改善、不変、悪化、評価不能の 5 段階で判定した。

・画像診断効果†

臨床判定委員会が判定した Day 42 時点の画像診断効果の有効率は、解消と判定された患者は両投与群ともなく、改善の割合はポサコナゾール群 40.0%（2/5 例）、ボリコナゾール群 100.0%（3/3 例）であった。ポサコナゾール群の 40.0%（2/5 例）は評価不能とされた患者で、悪化と判定された患者はいなかった。臨床判定委員会が判定した Day 84 時点の画像診断効果の有効率でも、解消と判定された患者は両投与群ともなく、改善の割合はポサコナゾール群 60.0%（3/5 例）、ボリコナゾール群 100.0%（3/3 例）であった。Day 84 時点の評価でも、ポサコナゾール群の 20.0%（1/5 例）は評価不能とされた患者で、悪化と判定されたポサコナゾール群の患者はいなかった。

† 侵襲性アスペルギルス症では、起因真菌による画像所見に基づき、画像診断効果を解消、改善、不変、悪化、評価不能の 5 段階で判定した。

・真菌学的効果†

臨床判定委員会が判定したDay 42時点の真菌学的効果の有効率は、消失の割合はポサコナゾール群20.0%（1/5例）、ボリコナゾール群0.0%（0/3例）、不変の割合はポサコナゾール群80.0%（4/5例）、ボリコナゾール群100.0%（3/3例）であった。臨床判定委員会が判定したDay 84時点の真菌学的効果判定の各評価の割合は、Day 42時点の評価から変わりなかった。

† 侵襲性アスペルギルス症では、スクリーニング時の培養・鏡検で検出された真菌の検出結果と、効果判定時の真菌の検出結果に基づき、真菌学的効果を消失、不変、悪化、評価不能の 4 段階で判定した。

フサリウム症及びムーコル症のDay 42及びDay 84の総合効果（FAS）（臨床判定委員会判定）

・ムーコル症のDay 42及びDay 84の総合効果†

臨床判定委員会が判定したムーコル症の Day 42 時点の総合効果の有効率は、一部奏効 66.7%（2/3 例）及び悪化 33.3%（1/3 例）であり、組み入れられた 3 例のうち 2 例が有効であった。また、ムーコル症のDay 84時点の総合効果の有効率については、3例全例が一部奏効で、有効であった。

† 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。

・フサリウム症の登録はなかった。

・安全性

治験薬の曝露状況（コホート1及びコホート2併合）

曝露期間の中央値はポサコナゾール群（77例）で78.0日（範囲：1～85日）、ボリコナゾール群（38例）で84.0日（範囲：2～86日）であった。ポサコナゾール群の1例は、無作為化されたが治験薬の投与を一度も受けなかった。

侵襲性アスペルギルス症患者では、ポサコナゾール群（9例）で62.0日間（範囲：5～84日間）、ボリコナゾール群（4例）で84.0日間（範囲：78～84日間）であった。

また、ムーコル症患者の3例全例がDay 84までの投与を完了し、このうちの2例が延長投与期に移行した。これら2例の延長投与期における投与期間は、それぞれ9日間及び10日間であった。

副作用

副作用の発現割合は、ポサコナゾール群 72.7%（56/77 例）、ボリコナゾール群 89.5%（34/38 例）であった。ポサコナゾール群で認められた主な副作用は、発熱22.1%（17/77例）、高血圧14.3%（11/77 例）、肝機能異常 13.0%（10/77 例）、低カリウム血症 13.0%（10/77 例）、食欲減退11.7%（9/77例）、ALT増加9.1%（7/77例）、AST増加9.1%（7/77例）、心電図QT延長7.8%（6/77例）、悪心5.2%（4/77例）及び発疹5.2%（4/77例）であった。ボリコナゾール群で認められた主な副作用は、羞明 28.9%（11/38 例）、肝機能異常 15.8%（6/38 例）、後天性色覚異常13.2%（5/38 例）、視力障害 13.2%（5/38 例）、血中 Al-P 増加 10.5%（4/38 例）、γ-GTP 増加10.5%（4/38例）、AST増加7.9%（3/38例）、幻覚7.9%（3/38例）、不眠症7.9%（3/38例）、口唇乾燥 5.3%（2/38 例）、肝胆道系疾患 5.3%（2/38 例）、ALT 増加 5.3%（2/38 例）、心電図QT 延長 5.3%（2/38 例）、高カリウム血症 5.3%（2/38 例）、味覚異常 5.3%（2/38 例）、譫妄5.3%（2/38例）であった。

ポサコナゾール群で認められた重篤な副作用は、肺炎2.6%（2/77例）、発熱1.3%（1/77例）、関節炎1.3%（1/77例）及び呼吸不全1.3%（1/77例）であった。

ポサコナゾール群で 2 例以上にみられた投与中止に至った副作用は、発熱 6.5%（5/77 例）、肝機能異常 2.6%（2/77 例）、肺炎 2.6%（2/77 例）及び食欲減退 2.6%（2/77 例）であった。ボリコナゾール群の投与中止に至った副作用は、いずれも 1 例で認められた。
死亡に至った有害事象は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。なお、延長投与期に移行したムーコル症患者 2 例のうち、1 例は低酸素症の有害事象により死亡に至った。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

有害事象の要約（コホート 1 及び 2 併合）（ASaT）

	ポサコナゾール群 発現割合（%）	ボリコナゾール群 発現割合（%）
有害事象	77/77（100.0）	37/38（97.4）
副作用†	56/77（72.7）	34/38（89.5）
重篤な有害事象	30/77（39.0）	5/38（13.2）
重篤な副作用	5/77（6.5）	0/38（0.0）
投与中止‡に至った有害事象	25/77（32.5）	3/38（7.9）
投与中止に至った副作用	18/77（23.4）	3/38（7.9）
死亡に至った有害事象	6/77（7.8）	1/38（2.6）

† 「因果関係あり」と判定された有害事象を「副作用」とした。
‡ 治験薬の中止

④海外第Ⅲ相試験（P069 試験：外国人データ）[8), 9)]

対象	侵襲性アスペルギルス症患者 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、比較試験
主要目的	侵襲性アスペルギルス症に対するポサコナゾールの一次治療における Day 42 までの全死亡率をボリコナゾールと比較する
主な登録基準	・無作為化時、13 歳以上で、体重が 40 kg 超かつ 150 kg 未満の患者。13～14 歳の患者は、50 kg 以上であること。 ・無作為化時、以下に示す EORTC-MSG（European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Mycosis Study Group）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、臨床診断例又は疑い例に合致した患者 (1) 確定診断例 以下の a)又は b)のいずれかを満たす。 a) 穿刺吸引検体又は生検材料の組織病理学的検査、細胞病理学的†検査又は直接鏡検で菌糸型が確認されるとともに、組織損傷の関連所見（顕微鏡による確認又は画像検査による浸潤や病変の確認）も確認されること。 † 真菌の構造を観察するため、組織病理学的検査又は細胞病理学検査に提出された組織及び細胞をグロコット染色（Grocott-Gomori methenamine 銀染色）又は PAS 染色（Periodic Acid Schiff 染色）で染色する。実施可能な場合、侵襲性真菌症に関連する病巣から得られた検体の wet mount を蛍光染色する（例：カルコフロール又はブランコフォア） b) 通常は無菌的であるが感染症症状を示す臨床上又は放射線画像上の異常がある部位から無菌的操作で得られた検体（気管支肺胞洗浄液、頭蓋空洞及び尿検体を除く）の培養検査でアスペルギルス属が確認されること。 (2) 臨床診断例 以下の宿主因子、臨床的基準及び真菌学的基準のすべてについてそれぞれ 1 つ以上を満たす患者 a) 宿主因子‡ ・真菌症の発症と時間的に関連した好中球減少（10 日間を超えて好中球数が 500 /mm^3 未満）の病歴を直近で有する ・同種造血幹細胞移植を受けた ・シクロスポリン、TNF-α 遮断薬、特定のモノクローナル抗体（アレムツズマブなど）、ヌクレオシドアナログなどの T 細胞免疫抑制剤を過去 90 日間に投与された ・3 週間を超えてプレドニゾン換算の平均用量が 0.3 mg/kg/day 以上の副腎皮質ホルモン剤の持続投与を受けている（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の患者を除く） ・重度の先天性免疫不全（慢性肉芽腫症、複合型免疫不全症など） ‡ 宿主因子はリスクファクターと同義ではなく、侵襲性真菌症を発症しやすい宿主を認識できるという特徴を有する。悪性疾患の治療を受ける患者、同種造血幹細胞移植及び臓器移植を受けた患者が宿主に該当することが想定されている。副腎皮質ホルモン又は他の T 細胞抑制剤を使用している患者及び原発性免疫不全の患者も宿主に該当する。 b) 臨床的基準§ ・下気道感染‖では、濃く辺縁鮮明な結節影（halo-sign の有無は問わない）、air-crescent sign 又は空洞のうち、1 つ以上が CT で確認される ・気管・気管支感染では、気管・気管支潰瘍、結節、偽膜、斑点又は痂皮が気管支鏡検査で確認される ・副鼻腔感染では、副鼻腔炎が画像検査で確認されることに加え、急性局所疼痛（眼部への放散痛を含む）、黒色痂皮を伴う鼻潰瘍、副鼻腔から眼窩を含む骨性バリアを超える進展のうち、1 つ以上が確認される

	･中枢神経感染では、画像検査で限局性病変、又は MRI や CT で髄膜増強像が確認される § 真菌学的所見がある場合はそれと一致し、現在の感染症の発現と時間的に関連していること ‖ 他の病因を排除するために適切な検査をすべて試みること c) 真菌学的基準 ･直接的検査（細胞診、直接鏡検又は培養検査）：喀痰、気管支肺胞洗浄液、気管支擦過検体又は副鼻腔吸引検体にて、糸状菌の菌要素（菌糸体）を確認する又は検体の培養検査で糸状菌（アスペルギルス属）を確認 ･間接的検査（抗原又は細胞壁構成成分の検出）：血清検体又は気管支肺胞洗浄液からガラクトマンナン抗原（アスペルギルス抗原）の検出［陽性の定義は、カットオフ値≥1.0（血清検体又は気管支肺胞洗浄液から1度でも検出された場合）又は≥0.5（血清検体から2回続けて検出された場合）とする］ (3) 疑い例 上記臨床診断例の a)宿主因子、b)臨床的基準をそれぞれ 1 つ以上満たす患者（疑い例として登録された患者が、無作為化後の検査で確定診断例又は臨床診断例の基準を満たした場合、確定診断例又は臨床診断例として取り扱う） ・中心静脈ライン（中心静脈カテーテル、末梢穿刺中心静脈カテーテルなど）を留置中又は治験薬の静脈内投与開始前に留置予定がある患者 中心静脈カテーテル未留置の場合、臨床的に安定しており、治験薬の経口投与を受けることができる患者 ・急性侵襲性アスペルギルス症（臨床症候の期間が 30 日未満）に罹患した患者
主な 除外基準	・慢性（>1ヵ月）、再発、又は他の抗真菌薬に反応を示さない侵襲性アスペルギルス症患者 ・肺サルコイドーシス、アスペルギローマ、又はアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の患者 ・接合菌を含む既知の混合侵襲性真菌感染症や既知の侵襲性アスペルギルス真菌感染症で、いずれの治験薬も活性を示さないと考えられる患者 ・無作為割付け前に全身性（経口、静脈、吸入）抗真菌薬を4日間（96時間）以上投与した患者 ・予防的投与として、抗糸状菌活性を示すと考えられるアゾール系又はポリエン系の抗真菌薬（イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、isavuconazole*、吸入又は全身性アムホテリシン、アムホテリシン脂質製剤を含む）を13日間を超えて使用中に侵襲性アスペルギルス症を発症した患者（確定診断例、臨床診断例又は疑い例）。エキノキャンディン系抗真菌薬は期間にかかわらず使用可能であった（無作為割付け前）*国内未承認 ・無作為割付け前の15日以内に4日間（96時間）以上、経験的治療としてポサコナゾール又はボリコナゾールを投与した患者 ・無作為割付け前のウォッシュアウト期間が規定されている投与禁止薬（下表）を規定以降に使用した患者 ・治験担当医師の判断により、治験への参加を妨げると考えられる以下の病態を有する患者： 禁止薬の使用を必要とする病態、血液疾患以外の心血管系障害又は神経系障害などの不安定な病態、又は治験期間中に不安定あるいは進行すると考えられる機能障害（例：痙攣又は脱髄疾患、組入れ3ヵ月以内の急性心筋梗塞、心筋虚血、不安定なうっ血性心不全、不安定な不整脈、心拍数60回/分未満の心房細動、トルサード ド ポアント又は症候性心室性/持続性不整脈の既往、不安定な電解質異常［Grade 2の低カリウム血症又は低マグネシウム血症］） ・アゾール系抗真菌薬や治験薬成分に対する過敏症又はその他の重篤な有害事象の既往がある患者

・無作為割付け時に妊娠中、妊娠予定、又は授乳中の女性
・トルサードドポアント又は不安定な不整脈/催不整脈の既往、又は組入れ90日以内に心筋梗塞の既往がある患者
・スクリーニング又はベースライン時にQTc間隔（Fridericia又はBazettの補正法）≥500msecの患者
・無作為割付け時に重度の肝機能障害のある患者（スクリーニング時の総ビリルビンが正常上限の1.5倍超かつASTまたはALTが正常上限の3倍超でALPが正常）
・無作為割付け時に肝硬変又はChild-Pugh分類のクラスC（重度の肝機能障害）である患者
・重度腎機能障害のある患者（推定CCr<20mL/min）、無作為割付け時に血液透析施行中、又は治験中に透析が必要となる可能性が高い患者
・遺伝的なガラクトース不耐症、ラップラクターゼ欠乏症、又はグルコース・ガラクトース吸収不良症を有する患者
・組入れの6ヵ月以内に急性の症候性膵炎を発症、又は無作為割付け時に慢性膵炎と診断された患者
・無作為割付け時に扁平上皮癌を伴う活動性皮膚病変がある、又は組入れの5年以内に悪性黒色腫の既往がある患者
・無作為割付け時に人工呼吸器又は持続陽圧/バイレベル気道陽圧呼吸療法を施行中の患者
・無作為割付け時にジルベール症候群又はその疑いのある患者
・治験薬との併用が禁止されている治療薬が必要で中止できない患者
・無作為割付けから1週間以上の生存が困難と考えられる患者

治験開始前及び治験期間中の投与禁止薬	ウォッシュアウト期間†
全身性抗真菌薬（経口、静脈、吸入）による>3日間（≥96時間）の治療	治験参加不適格
全身性抗真菌薬（経口、静脈、吸入）による≤3日間（<96時間）の治療	無作為割付け時に中止
治験薬（新規化合物又は生物学的製剤）：使用前に治験依頼者の治験担当医師が許可すれば承認薬又は化学療法レジメンの研究使用は可能	30日間‡
アゾール系又はポリエン系の抗真菌薬による侵襲性真菌症の予防。イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、isavuconazole*、吸入又は全身性アムホテリシン、アムホテリシン脂質製剤を含む	無作為割付け時に中止
アムホテリシンB鼻スプレー及びアムホテリシンBエアロゾル	無作為割付け時に中止
アゾール系薬との相互作用がわかっており、生命を脅かす副作用が起こりうる薬剤：アステミゾール**、シサプリド**、エバスチン、halofantrine*、ピモジド、キニジン、テルフェナジン**	10日間（アステミゾール**） 24時間（他の薬剤）
麦角アルカロイド（エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、同クラスの承認薬又は治験薬）	2日間
EIA法によるガラクトマンナン抗原擬陽性を示すことが知られている薬剤：アモキシシリン/クラブラン酸、Plasma-Lyte §	スクリーニング期間中は投与禁止
アゾール系抗真菌薬の血清中濃度/有効性を低下させることが分かっている薬剤：バルビツレート、カルバマゼピン、シメチジン、イソニアジド、フェニトイン、リファブチン、リファンピシン、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）	24時間
CYP3A4で代謝されるHMG-CoA還元酵素阻害剤（シンバスタチン、lovastatin*、アトルバスタチン）	24時間
シクロホスファミド‖¶	24時間
ホスアンプレナビル、リトナビル、エファビレンツ	24時間
ビンカアルカロイド¶	24時間
シロリムス	7日間

† これらの無投与期間は、前治療として投与禁止薬を投与している患者では治験薬の投与開始・治療前、又は治験薬の中止後に投与禁止薬の投与まで観察する。
‡ レテルモビルの研究使用のウォッシュアウト期間は14日間とする（30日間を要しない）。
§ EIA法によるガラクトマンナン抗原擬陽性を示すことが知られている薬剤は治験期間中に投与可能であるが、投与時はガラクトマンナンを用いて侵襲性アスペルギルス症の臨床診断を確認しないこと。
‖ 低用量シクロホスファミドは治療期間中に使用できる。シクロホスファミドの投与日は治験薬を一時的に中断すること。
¶ 治験薬投与中、シクロホスファミド及びビンカアルカロイドの併用投与は禁止される。シクロホスファミド又はビンカアルカロイドを要する患者は治験を継続できるが、治験薬の24時間のウォッシュアウトが必要である。
* 国内未承認　** 国内販売中止

試験方法	被験者は、死亡及び予後不良のリスク（高リスク、低リスク）を層別因子としてポサコナゾール群又はボリコナゾール群に 1：1 の比で無作為に割り付けられた。 ポサコナゾール群：いずれかを選択 ・静注液 300 mg 1 日 1 回（初日は 1 日 2 回）中心静脈内投与 ・錠剤 300 mg 1 日 1 回（初日は 1 日 2 回）経口投与 ボリコナゾール群†：いずれかを選択 ・注射用 4 mg/kg（初日は 6 mg/kg）1 日 2 回中心静脈内投与 ・錠 200 mg（初日は 300 mg）1 日 2 回経口投与 †軽度又は中等度肝硬変（Child-Pugh スコア A 又は B）の被験者では、負荷用量は標準とし、維持用量は減量（静脈内投与：2 mg/kg 1 日 2 回、経口投与：100 mg 1 日 2 回）。 投与期間 原則 84 日間［最長許容期間（98 日間）］
解析対象集団	有効性解析対象集団： ・ITT（Intent to Treat）集団：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 ・FAS（Full Analysis Set）集団：無作為化され、治験薬が 1 回以上投与され、さらに、CAC（Clinical Adjudication Committee：臨床判定委員会）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 安全性解析対象集団： ・ASaT（All subjects as treated）集団：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者
評価項目	【有効性】 主要評価項目 ・ITT 集団における Day 42 までの全死亡率 副次評価項目 ・FAS 集団における Day 42 までの全死亡率 ・ITT 集団及び FAS 集団における Day 84 までの全死亡率 ・FAS 集団における全死亡までの期間 ・FAS 集団における Day 42 及び Day 84 の侵襲性アスペルギルス症による死亡率 ・FAS 集団における Week 6 及び Week 12 の総合効果（臨床判定委員会判定） 解析計画 全死亡率は群間差の 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、ポサコナゾール群はボリコナゾール群に対して非劣性であると判断した。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、さらにポサコナゾー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。生存率はカプラン・マイヤー法を用いて評価した。 総合効果の有効率は、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。 【安全性】 有害事象、Tier-1 の有害事象†、臨床検査値、バイタルサイン、心電図 † 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、副腎ステロイド産生関連の事象 安全性データの解析には、段階的な方法（tiered approach）を用いた。Tier-1 の有害事象については、P 値及び 95%信頼区間を示した。

【結　果】

・有効性

主要評価項目：ITT 集団における Day 42 までの全死亡率

ITT 集団における Day 42 までの全死亡率は、ポサコナゾール群 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%信頼区間：-11.6，1.0）であり、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ポサコナゾールの非劣性が示された。群間差の 95%信頼区間の上限値が 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。

Day 42 までの全死亡率（%）（ITT 集団）

全原因による死亡	投与群別、未調整データの要約 n/N（%）		群間差（ポサコナゾール群－ボリコナゾール群）†	
	ポサコナゾール群	ボリコナゾール群	群間差の推定値（%）	95%CI
死亡	44/288（15.3）	59/287（20.6）	-5.3	-11.6～1.0
生存	244/288（84.7）	228/287（79.4）		

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

副次評価項目：

FAS 集団における Day 42 までの全死亡率

Day 42 までの全死亡率（FAS 集団）

全原因による死亡	投与群別、未調整データの要約 n/N（%）		群間差（ポサコナゾール群－ボリコナゾール群）†	
	ポサコナゾール群	ボリコナゾール群	群間差の推定値（%）	95%CI
死亡	31/163（19.0）	32/171（18.7）	0.3	-8.2～8.8
生存	132/163（81.0）	139/171（81.3）		

† 死亡及び予後不良のリスク（高リスク、低リスク）を層別因子とした層別 Miettinen and Nurminen 法を用いて算出した。
データの欠測又は判定不能は、死亡とみなした。
CI：信頼区間

ITT 集団及び FAS 集団における Day 84 までの全死亡率

Day 84 までの全死亡率（ITT 集団）

全原因による死亡	投与群別、未調整データの要約 n/N（%）		群間差（ポサコナゾール群－ボリコナゾール群）†	
	ポサコナゾール群	ボリコナゾール群	群間差の推定値（%）	95%CI
死亡	81/288（28.1）	88/287（30.7）	-2.5	(-9.9, 4.9)
生存	207/288（71.9）	199/287（69.3）		

† 死亡及び予後不良のリスク（高リスク、低リスク）を層別因子とした層別 Miettinen and Nurminen 法を用いて算出した。
データの欠測又は判定不能は、死亡とみなした。
CI：信頼区間

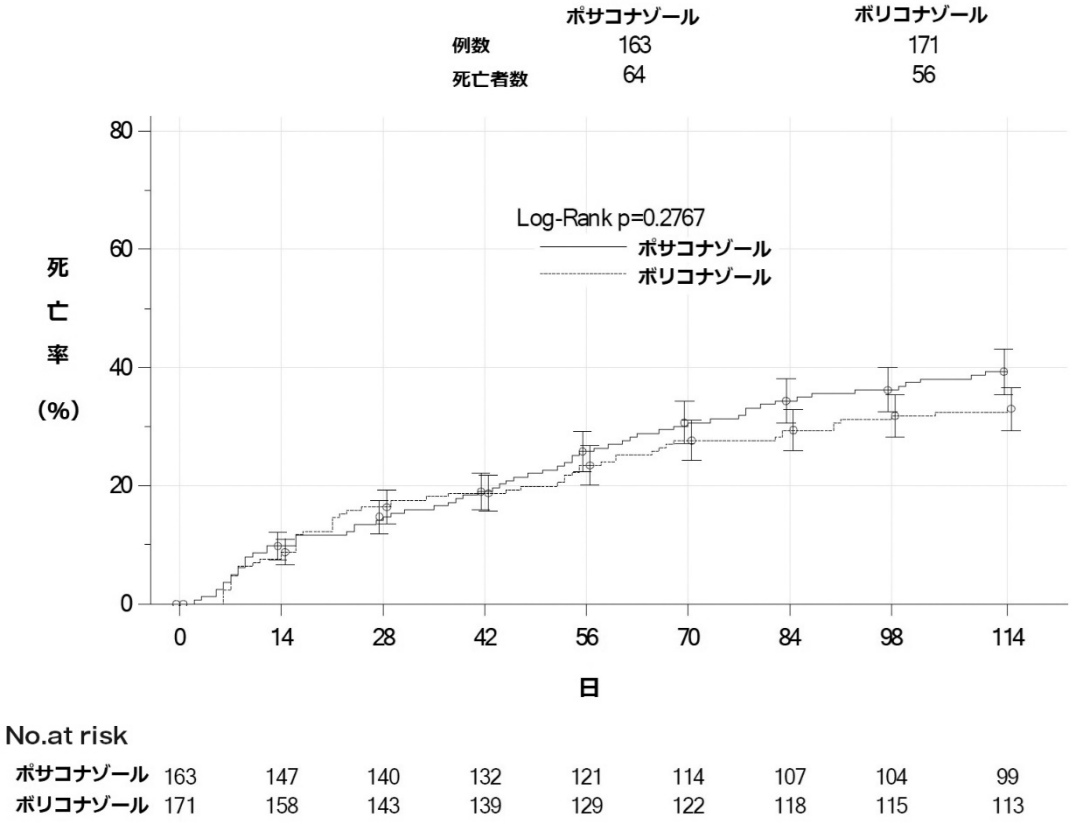
Day 84 までの全死亡率（FAS 集団）

全原因による死亡	投与群別、未調整データの要約 n/N（%）		群間差（ポサコナゾール群－ボリコナゾール群）†	
	ポサコナゾール群	ボリコナゾール群	群間差の推定値（%）	95%CI
死亡	56/163（34.4）	53/171（31.0）	3.1	（-6.9, 13.1）
生存	107/163（65.6）	118/171（69.0）		

† 死亡及び予後不良のリスク（高リスク、低リスク）を層別因子とした層別 Miettinen and Nurminen 法を用いて算出した。
データの欠測又は判定不能は、死亡とみなした。
CI：信頼区間

FAS 集団における全死亡までの期間

Day 114 までの全死亡までの期間（Kaplan-Meier 曲線）（FAS 集団）



FAS 集団における Day 42 及び Day 84 の侵襲性アスペルギルス症による死亡率

Day 42 及び Day 84 の主たる死因別の死亡率（FAS 集団）

	ポサコナゾール群	ボリコナゾール群
	n（%）†	n（%）†
例数	163	171
Day 42 における死亡例数	31	32
侵襲性アスペルギルス症による死亡	16（51.6）	10（31.3）
侵襲性アスペルギルス症以外の侵襲性真菌症による死亡	1（3.2）	0（0.0）
その他の理由による死亡	3（9.7）	4（12.5）
CAC による死因判定で判定不能‡	11（35.5）	18（56.3）
Day 84 における死亡例数	56	50
侵襲性アスペルギルス症による死亡	22（39.3）	14（28.0）
侵襲性アスペルギルス症以外の侵襲性真菌症による死亡	1（1.8）	0（0.0）
その他の理由による死亡	10（17.9）	8（16.0）
CAC による死因判定で判定不能‡	23（41.1）	28（56.0）

† Day 42 及び Day 84 時点の各群における死亡例数中の割合
‡ 侵襲性アスペルギルス症又は侵襲性真菌症と確定できない死亡
CAC：臨床判定委員会

FAS 集団における Week 6 及び Week 12 の総合効果（臨床判定委員会判定）

Week 6 の総合効果（臨床判定委員会判定）の有効率（FAS 集団）

転帰	投与群別、未調整データの要約 n/N（%）		群間差（ポサコナゾール群－ボリコナゾール群）†	
	ポサコナゾール群	ボリコナゾール群	群間差の推定値（%）	95%CI
有効	73/163（44.8）	78/171（45.6）	-0.6	(-11.2, 10.1)
無効	90/163（55.2）	93/171（54.4）		

† 死亡及び予後不良のリスク（高リスク、低リスク）を層別因子とした層別 Miettinen and Nurminen 法を用いて算出した。
データの欠測又は判定不能は、無効とみなした。
CI：信頼区間

Week 12 の総合効果（臨床判定委員会判定）の有効率（FAS 集団）

転帰	投与群別、未調整データの要約 n/N（%）		群間差（ポサコナゾール群－ボリコナゾール群）†	
	ポサコナゾール群	ボリコナゾール群	群間差の推定値（%）	95%CI
有効	69/163（42.3）	79/171（46.2）	-3.4	(-13.9, 7.1)
無効	94/163（57.7）	92/171（53.8）		

† 死亡及び予後不良のリスク（高リスク、低リスク）を層別因子とした層別 Miettinen and Nurminen 法を用いて算出した。
データの欠測又は判定不能は、無効とみなした。
CI：信頼区間

・安全性

治験薬の曝露状況

治験薬を1回以上投与された患者は、ポサコナゾール群288例、ボリコナゾール群287例であり、治験薬の平均投与期間（中央値、範囲）は、それぞれ56.2日間（67日間、1～112日間）、54.5日間（64日間、2～112日間）であった。

副作用

副作用の発現割合は、ポサコナゾール群29.9%（86/288例）及びボリコナゾール群40.1%（115/287例）であった。

主な副作用（それぞれの投与群で 5 例以上に発現）は、ポサコナゾール群で ALT 増加 7.6%（22/288 例）、AST 増加 6.3%（18/288 例）、悪心 4.2%（12/288 例）、低カリウム血症 3.8%（11/288 例）、嘔吐 3.1%（9/288 例）、血中ビリルビン増加 2.8%（8/288 例）、血中 Al-P 増加 2.4%（7/288 例）、肝機能異常 1.7%（5/288 例）、γ-GTP 増加 1.7%（5/288 例）、ボリコナゾール群でALT増加6.3%（18/287例）、AST増加5.6%（16/287例）、血中Al-P増加5.6%（16/287例）、幻覚 4.2%（12/287 例）、悪心 3.8%（11/287 例）、γ-GTP 増加 3.8%（11/287 例）、霧視 3.5%（10/287 例）、異常 3 色覚 2.1%（6/287 例）、光視症 2.1%（6/287 例）、視力障害 2.1%（6/287 例）、嘔吐 1.7%（5/287 例）、血中ビリルビン増加 1.7%（5/287 例）、幻視 1.7%（5/287 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は、ポサコナゾール群 5.6%（16/288 例）、ボリコナゾール群 7.0%（20/287 例）であった。主な重篤な副作用（2 例以上に発現）は、ポサコナゾール群で ALT 増加 3 例（1.0%）、肝機能異常、AST 増加、γ-GTP 増加及び幻覚各 2 例（0.7%）、ボリコナゾール群で脳症 3 例（1.0%）であった。

投与中止に至った副作用の発現割合はポサコナゾール群 6.3%（18/288 例）及びボリコナゾール群 9.8%（28/287 例）であった。主な投与中止に至った副作用（発現例数 2 例以上）は、ポサコナゾール群で幻覚 3 例（1.0%）、肝機能異常、ALT 増加、AST 増加及び痙攣発作各 2 例（0.7%）、ボリコナゾール群で幻覚 3 例（1.0%）、ALT 増加及び脳症が各 2 例（0.7%）であった。

死亡に至った副作用は、ポサコナゾール群では発現しなかったが、ボリコナゾール群では、3 例（1.0%）（膵炎、大脳障害、脳症各 1 例）に発現した。

有害事象の要約（ASaT）

	ポサコナゾール群 発現割合（%）	ボリコナゾール群 発現割合（%）
有害事象	281/288（97.6）	280/287（97.6）
副作用†	86/288（29.9）	115/287（40.1）
重篤な有害事象	178/288（61.8）	172/287（59.9）
重篤な副作用	16/288（5.6）	20/287（7.0）
死亡に至った有害事象	86/288（29.9）	87/287（30.3）
死亡に至った副作用	0/288（0.0）	3/287（1.0）
投与中止に至った有害事象	93/288（32.3）	102/287（35.5）
投与中止に至った副作用	18/288（6.3）	28/287（9.8）
投与中止に至った重篤な有害事象	76/288（26.4）	82/287（28.6）
投与中止に至った重篤な副作用	10/288（3.5）	14/287（4.9）

† 関連ありと判定された有害事象を「副作用」とした。

有害事象は、治験薬の投与開始から、最終投与 30 日後までに発現した事象を集計した。

安全性解析対象集団：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者（All subjects as treated：ASaT）

・注目した有害事象（Tier-1 の有害事象）
Tier-1 の有害事象の発現割合は、両投与群で同程度であった。

Tier-1 の有害事象の発現例数（ASaT）

カテゴリー	ポサコナゾール群		ボリコナゾール群		群間差（ポサコナゾール群－ボリコナゾール群）	
	n	(%)	n	(%)	群間差の推定値（95%CI）	P 値†
例数	288		287			
肝機能関連の事象	11	(3.8)	10	(3.5)	0.3（-2.9,3.6）	0.8305
中枢神経系及び視覚関連の事象	93	(32.3)	103	(35.9)	-3.6（-11.3,4.2）	0.3633
皮膚反応関連の事象	47	(16.3)	55	(19.2)	-2.8（-9.1,3.4）	0.3724
副腎ステロイド産生関連の事象	23	(8.0)	20	(7.0)	1.0（-3.4,5.5）	0.6431

† Miettinen and Nurminen 法
CI 及び P 値は解析計画に沿って算出した。
有害事象は、治験薬の投与開始から、最終投与 30 日後までに発現した事象を集計した。
肝機能関連の事象：AST 又は ALT が ULN の 3 倍以上に増加かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加、かつ同時に、ALP が ULN の 2 倍未満の事象（米国の規制ガイダンスに基づく薬物性肝障害の判定基準に合致する事象）
肝機能関連の事象は、治験薬の投与開始から、最終投与 7 日後までに発現した事象を集計した。
CI：信頼区間

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

海外第Ⅲ相試験（P00041 試験：外国人データ）[10)]

対象	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（データレビュー委員会（DRC）判定による確定診断例又は臨床診断例）336 例
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験
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、ポサコナゾール経口懸濁液の安全性、忍容性及び有効性を評価する
主な登録基準	・13 歳以上の患者（性別及び人種不問） ・以下のいずれかに該当する侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）患者 (1) 標準的抗真菌治療が無効又は他に有効な治療法がない (2) 標準的抗真菌治療と因果関係のある重度若しくは生命を脅かす毒性の既往歴を有する、又は標準的抗真菌治療の継続が不可能な臓器不全（腎機能障害等）を併発している

主な 除外基準	・妊娠中又は授乳中の女性 ・アゾール系抗真菌薬に対する重度の過敏症又は重度の特異体質反応の既往歴 ・同時進行性の神経疾患（侵襲性真菌感染症によるものを除く）：多発性硬化症、一過性虚血発作、過去の脳血管障害、過去のくも膜下出血、安定しているてんかん、HIV 関連痴呆、サイトメガロウイルス網膜炎は除く ・アゾール系薬剤と相互作用し、致命的な副作用をもたらす可能性があることが知られている薬の投与 ・アゾール系抗真菌薬の血清中濃度又は薬効を低下させる薬の使用 ・エントリー時にビンカアルカロイドの投与を受けている患者 ・エントリー時又はエントリー前 7 日以内に通常より 20%高い QTc 間隔を有する患者 ・治験期間中の全身用抗真菌薬（静脈内又は経口）を同時に投与又は投与予定がある ・肝機能検査：ALT 又は AST＞正常上限（ULN）の 10 倍 ・治験担当医師の判定により、ポサコナゾールの安全性及び有効性の評価を困難にする可能性がある臨床症状又は検査値を有する患者（例：サイトメガロウイルス、肺炎、トキソプラズマ症、細菌性髄膜炎） ・平均余命が 72 時間未満の患者 ・治験登録後 24 時間以内の抜管が困難な人工呼吸器を装着している患者
試験方法	入院患者 ポサコナゾール経口懸濁液を入院中は 200 mg を 1 日 4 回、退院後は 400 mg を 1 日 2 回、食事又は栄養補助剤とともに経口投与 外来患者 ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を 1 日 2 回、食事又は栄養補助剤とともに経口投与 投与期間 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）
解析対象 集団	有効性解析対象集団 ・ITT（Intent-to-Treat Subset）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者 ・MITT（Modified Intent-to-Treat Subset）：ITT のうち、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であると判定した患者 主要な有効性解析は、MITT を対象に実施した。 安全性解析対象集団 ・All Treated Subjects：治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

評価項目	【有効性】 主要評価項目 DRC 判定による治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する総合効果 副次評価項目 ・治験薬投与開始からの 372 日間の侵襲性真菌症患者全体及び *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者の生存期間 ・侵襲性真菌症患者全体及び主要原因真菌別の治験薬最終投与 30 日後の生存の割合（侵襲性真菌症の進行等の死因別の割合） 注：患者の生存に関する情報は、治験薬最終投与 30 日後まで収集した。 ・治療終了時（End of Treatment）：治験薬最終投与日（治験薬投与を 14 日間以上中断した場合は、その中断前の最終投与日）から 7 日後（治験薬投与開始から 372 日以内） ・総合効果：臨床症状、画像診断及び真菌学的効果に基づき、完全奏効、一部奏効、不変、悪化又は判定不能を判定。完全奏効及び一部奏効を有効とし、それ以外を無効とした。 ・臨床効果：完全奏効、一部奏効、不変、悪化又は判定不能のいずれかより判定。完全奏効及び一部奏効を有効とし、それ以外を無効とした。 ・真菌学的効果：消失、推定消失、不変、該当なしのいずれかより判定。消失及び推定消失を有効とし、それ以外を無効とした。 解析計画 主要評価項目は、侵襲性真菌症の原因真菌を主要 8 種に分類し、DRC が判定した原因真菌別毎の有効率を算出した。 【安全性】 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

【結　果】

※効能効果のうち承認された菌種に関わる結果のみを示す。

・有効性

主要評価項目：

DRC 判定による治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率

MITT における治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する総合効果は、50.0%（119/238 例）であった。

侵襲性真菌症に対する End of Treatment の主要原因真菌別の総合効果（DRC 判定）（MITT）

原因真菌別真菌症	n/N（%）	（95%CI）
アスペルギルス症	45/107（42）	33~51
フサリウム症	7/18（39）	17～64
コクシジオイデス症	11/16（69）	41～89
ムーコル症	6/11（55）	23～83
クロモブラストミコーシス及び菌腫	9/11（82）	48～98

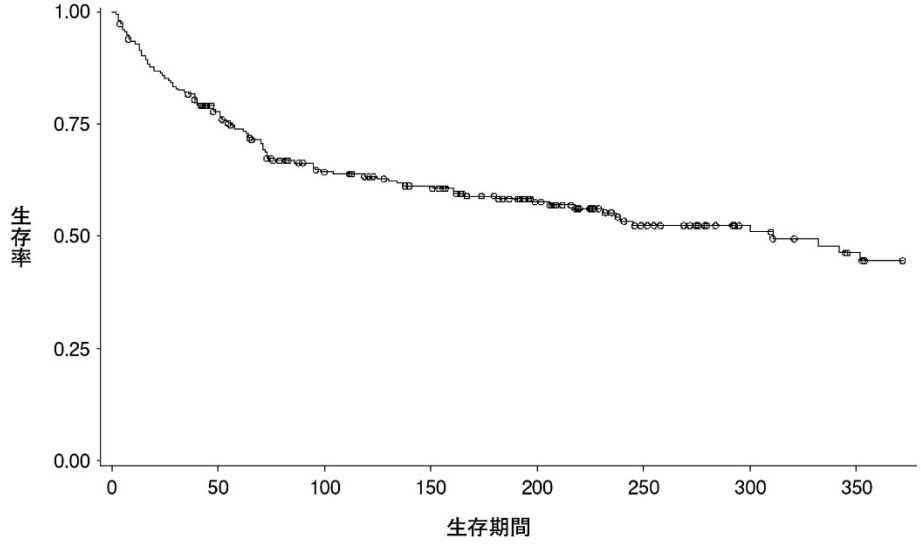
CI：信頼区間

副次評価項目：生存の割合及び生存期間（侵襲性真菌症全体）

MITT における治験薬最終投与 30 日後の生存の割合は、56.3%（134/238 例）であった。

また、MITT における治験薬投与開始からの 372 日間の Kaplan-Meier 法の解析による治験薬投与 372 日時点の生存率は、45%であった。

MITT における治験薬投与開始からの 372 日間の Kaplan-Meier 法による生存曲線



・安全性

治験薬の曝露状況

All Treated Subjects の 330 例における曝露期間の中央値は、102.5 日（範囲：1～609 日）であった。

副作用

副作用の発現割合は 42%（140/330 例）であった。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）、血清 GPT 増加 3%（11/330 例）、血清 GOT 増加 3%（9/330 例）及び発疹 3%（9/330 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は 11%（35/330 例）であった。3 例以上に発現した重篤な副作用は、薬物濃度変化 1%（4/330 例）、肝酵素上昇 1%（3/330 例）、悪心 1%（3/330 例）、嘔吐 1%（3/330 例）及び発疹 1%（3/330 例）であった。

治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで（Treatment Phase）の投与中止又は死亡に至った有害事象のうち、3%以上にみられた臨床症状の有害事象は、呼吸不全 7%（23/330 例）、急性骨髄性白血病進行 4%（12/330 例）、疾患進行 3%（10/330 例）、多臓器不全 3%（10/330 例）、呼吸困難 3%（9/330 例）、真菌感染 3%（9/330 例）であった。

治験薬最終投与 8 日後から 30 日後まで（30-Day Follow-up Phase）の試験中止又は死亡に至った有害事象のうち、3%以上にみられた臨床症状の有害事象は、急性骨髄性白血病進行 3%（10/330 例）であった。

有害事象の要約（All Treated Subjects）

	発現割合（%）
有害事象	323/330（98）
副作用†	140/330（42）
重篤な有害事象	244/330（74）
重篤な副作用	35/330（11）
投与中止又は死亡に至った有害事象（Treatment Phase）‡	
臨床症状の有害事象§	132/330（40）
臨床検査値関連の有害事象	16/330（5）
投与中止又は死亡に至った有害事象（30-Day Follow-up Phase）‡	
臨床症状の有害事象§	60/330（18）
臨床検査値関連の有害事象	7/330（2）

† 「たぶんあり（Probably）」又は「どちらともいえない（Possibly）」と判定された有害事象を「副作用」とした。

注：有害事象及び副作用は治験薬投与開始から最終投与 30 日後までに発現又は悪化した事象を集計し、中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び重篤な副作用は、同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。

‡ 治験薬投与開始から最終投与（治験薬投与の中断期間も含む）7 日後まで（Treatment Phase）の事象として報告された中止又は死亡に至った有害事象を投与中止又は死亡に至った有害事象、治験薬最終投与 8 日後から 30 日後まで（30-Day Follow-up Phase）の事象を試験中止又は死亡に至った有害事象とした。

§ 1 例は治験薬最終投与 8 日後から 30 日後まで（30-Day Follow-up Phase）以降に死亡したが、治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで（Treatment Phase）の有害事象として集計された。

安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者（All Treated Subjects）

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。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

a) 低体重かつ高年齢の患者における安全性の確認に関する特定使用成績調査（実施中）
日常の診療下において、ノクサフィル®錠 100 mg 及びノクサフィル®点滴静注 300 mg を使用した患者のうち、低体重かつ高年齢の患者における安全性について検討する。併せて、低体重の患者、高齢者の患者それぞれにおける安全性についても検討する。

b) 希少真菌感染症患者における有効性の確認に関する特定使用成績調査（実施中）
日常の診療下において、ノクサフィル®錠 100 mg 及びノクサフィル®点滴静注 300 mg を使用した希少真菌感染症患者における有効性について検討する。

c) 国内臨床分離株の薬剤感受性の確認に関する特定使用成績調査（実施中）
ノクサフィル®錠 100 mg 及びノクサフィル®点滴静注 300 mg（本剤）における適応症に関連する菌種（国内臨床分離株）の耐性化状況を、最小発育阻止濃度（MIC）の測定により確認する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること

(7) その他

1) QT/QTc 評価試験（P02489、P02810、P02811、P02812 及び P02862 試験の併合解析の結果：外国人データ）[3)]

外国人健康成人にポサコナゾー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）を実施した。189 例（ポサコナゾール群 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た。ポサコナゾール群には女性（38%）及び高齢被験者（14%）が含まれていた。
投与後 12 時間の QTcF 間隔のベースラインからの変化量の要約統計量を表に示す。

表　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）
健康成人へのポサコナゾール経口懸濁液 400 mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与した試験
（P02489、P02810、P02811、P02812 及び P02862 試験）

	例数	ベースラインからの平均変化量				
		中央値	平均値	標準偏差	最小値	最大値
ポサコナゾール群	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

ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量
・P02489 試験：400 mg 1 日 2 回経口投与を 10 日間（その間、glipizide を 2 回単回投与）
・P02810 試験：400 mg 1 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：400 mg 1 日 2 回経口投与を 8 日間
・P02812 試験：400 mg を単回、その後 400 mg 1 日 2 回経口投与を 8 日間
・P02862 試験：400 mg 1 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）

QTcF 間隔の平均変化量を解析した結果、ポサコナゾール群では平均値及び中央値が約-5 msec の QTcF 間隔の変化が認められた。同一時刻での QTcF 間隔の平均変化量の最大値は、ポサコナゾール群（25 msec）に比べてプラセボ群（33 msec）で大きかった。

併合解析の結果から、ポサコナゾール経口懸濁液は健康成人においてQTc間隔延長を誘発せず、認められた変化はQTc間隔の正常な変動の範囲内であることが示唆された。

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。

2) 海外第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験及びP05520試験：外国人データ）

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（P05615 試験）又は静注液（P05520 試験）を投与した際のポサコナゾールの薬物動態及び安全性を評価する後期第Ⅰ相／第Ⅲ相、非対照試験をそれぞれ実施した。

ポサコナゾールの錠剤を用いた試験（P05615 試験）[11]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）。

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。

ポサコナゾールの静注液を用いた試験（P05520 試験）[12]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）。

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。よくみられた注入部位反応に関連する有害事象（発現割合 1%以上）は、カテーテル留置部位疼痛 2.2%（6/268 例）、注入部位血栓1.5%（4/268 例）、カテーテル留置部位紅斑、カテーテル留置部位炎症及び注入部位疼痛各 1.1%（3/268 例）であった。副作用（発現割合 0%超）は、注入部位血栓 0.7%（2/268 例）及び注入部位静脈炎 0.4%（1/268 例）であった。

薬物動態については、「Ⅶ．1．(2) 3) 外国人侵襲性真菌症予防患者（外国人データ）」の項参照。

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。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

トリアゾール系化合物（ボリコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール）

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。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ポサコナゾールは広域スペクトルを有するアゾール系抗真菌薬である。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。その結果、エルゴステロールの減少により、細胞膜の脆弱化及び膜蛋白質の機能低下が誘導される。

ポサコナゾールは、*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、二形性真菌、皮膚糸状菌、*Candida* 属及び *Cryptococcus neoformans* に対して *in vitro* 抗真菌作用を有する。*Aspergillus* 属に対しては殺菌的作用を示すが、*Candida* 属に対しては一部の菌種を除き静菌的作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 作用機序に関する試験

①エルゴステロール合成阻害作用 [13)]

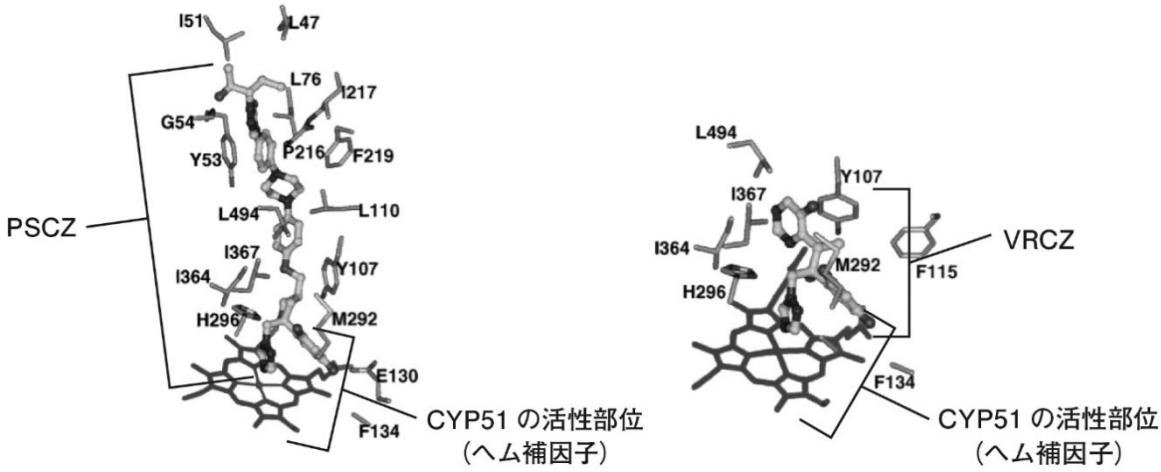
ポサコナゾールは *Aspergillus* 属及び *Candida* 属でのエルゴステロールの生合成を阻害し、そのときの IC_{50} 値は 0.07～0.3 μg/mL であった。また、ポサコナゾールを含む各種アゾール系抗真菌薬の IC_{50} 値と MIC 値との間に相関傾向が認められた。

②CYP51 酵素とアゾール系抗真菌薬との複合体の立体構造 [13)]

A. fumigatus は異なる 2 つの *cyp51* 遺伝子（*cyp51A* 及び *cyp51B*）を有する。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。CYP51A のヘム結合部位の近傍には、ポサコナゾール及びボリ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では、側鎖部分と相互作用する CYP51A の別の部位が認められた。

A. fumigatus 由来 CYP51 とアゾール系抗真菌薬との複合体の結合部位の構造

A. fumigatus 由来 CYP51A-PSCZ 複合体　　*A. fumigatus* 由来 CYP51A-VRCZ 複合体



A. fumigatus 由来 CYP51A とポサコナゾール（左）、ボリコナゾール（右）との複合体の結合部位の構造を示す。

PSCZ：ポサコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール

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。

2) 抗真菌作用

①*In vitro* 抗真菌作用 [13)]

ⅰ) 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

＜国内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＞

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、19000 株に対する *in vitro* 抗真菌作用を検討した。その結果、ポサコナゾールは *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）及び皮膚糸状菌（*Trichophyton* 属、*Microsporum* 属等）の大部分に対して優れた抗真菌作用を示した。うち国内臨床分離株の感受性について以下に示す。さらに、各種抗真菌薬に耐性又は低感受性の *Aspergillus* 属、*Candida* 属又はムーコル目等の臨床分離株に対してもポサコナゾールは優れた抗真菌作用を示した。

国内臨床分離株（*Aspergillus* 属）の感受性

菌名 （株数）	被験薬物とその MIC 又は MEC 値（μg/mL） 上段： 50%, 90%、下段：幾何平均値（範囲）						
	PSCZ	VRCZ	ITCZ	FLCZ	AMPH-B	CPFG	MCFG
A. fumigatus （25）	0.06, 0.12	0.25, 0.5	0.25, 0.5	>64, >64	0.25, 0.5	0.12, 0.25	0.004, 0.008
	0.085 （0.06-0.12）	0.34 （0.25-0.5）	0.29 （0.25-0.5）	>64 （>64）	0.33 （0.25-0.5）	0.18 （0.12-0.5）	0.0045 （≤0.002-0.008）
A. flavus （10）	0.25, 0.5	0.5, 1	0.5, 0.5	>64,>64	1, 1	0.25, 0.25	0.008, 0.008
	0.29 （0.25-0.5）	0.76 （0.5-2）	0.50 （0.25-1）	>64 （64->64）	0.93 （0.5-1）	0.22 （0.12-0.5）	0.0063 （0.004-0.008）
A. niger （10）	0.5, 0.5	1, 2	1, 4	>64, >64	0.25, 1	0.25, 0.25	0.004, 0.004
	0.38 （0.25-0.5）	1.1 （0.5-2）	1.4 （0.5-4）	>64 （64->64）	0.44 （0.25-1）	0.22 （0.12-0.25）	0.0032 （≤0.002-0.004）
A. terreus （5）	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －
	0.14 （0.12-0.25）	0.29 （0.25-0.5）	0.29 （0.25-0.5）	56 （32->64）	1.1 （1-2）	0.25 （0.25）	0.0039 （0.004）

－：10 株未満の場合、算出せず

PSCZ：ポサコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、AMPH-B：アムホテリシン B、CPFG：カスポファンギン、MCFG：ミカファンギン

方法：2005～2014 年に臨床検体から分離された菌計 238 株の各種抗真菌薬に対する感受性を検討した。臨床・検査標準委員会（Clinical and Laboratory Standards Institute、CLSI）の M38-A2 法に基づき、MIC/MEC を検討した。ポサコナゾール、VRCZ、ITCZ 及び AMPH-B では、目視により菌の完全な発育阻止がみられる最小濃度、また FLCZ では、目視により約 50%の発育阻止がみられる最小濃度を、それぞれ MIC とした。CPFG 及び MCFG では、目視及び顕微鏡により小さく、丸くコンパクトな形状を示す最小濃度を最小作用濃度（MEC）とした。10 株以上の菌株では被験薬物の MIC/MEC 値より、50%及び 90%以上の株の発育を阻止する濃度（それぞれ、MIC_{50}/MEC_{50} 及び MIC_{90}/MEC_{90} 値）を算出した。また、MIC/MEC の幾何平均値を算出した。

国内臨床分離株（*Fusarium* 属及びムーコル目）の感受性

菌名 （株数）	被験薬物とその MIC 又は MEC 値（μg/mL） 上段： 50%, 90%、下段：幾何平均値（範囲）						
	PSCZ	VRCZ	ITCZ	FLCZ	AMPH-B	CPFG	MCFG
Fusarium 属 （10）	>8, >8	8, >8	>8, >8	>64, >64	2, 4	>16, >16	>16, >16
	>8 （2->8）	8.0 （4->8）	>8 （>8）	>64 （>64）	3.0 （2-8）	>16 （>16）	>16 （>16）
Mucor 属 （10）	1, 8	>8, >8	>8, >8	>64, >64	0.25, 0.5	>16, >16	>16, >16
	2.1 （0.25->8）	>8 （>8）	6.5 （1->8）	>64 （>64）	0.33 （0.25-1）	>16 （4->16）	>16 （>16）
Rhizopus 属 （7）	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －
	0.45 （0.25-1）	>8 （4->8）	0.61 （0.25-2）	>64 （>64）	0.45 （0.25-1）	>16 （>16）	>16 （>16）
Cunninghamella 属 （10）	0.5, 1	>8, >8	4, 4	>64, >64	4, 4	>16, >16	>16, >16
	0.57 （0.5-1）	>8 （>8）	2.8 （1-4）	>64 （>64）	4.3 （4-8）	>16 （>16）	>16 （>16）
Rhizomucor 属 （2）	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －
	0.50 （0.5）	>8 （>8）	0.71 （0.5-1）	>64 （>64）	1.0 （1）	>16 （>16）	>16 （>16）
Lichtheimia 属 （*Absidia* 属） （1）	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －
	― （0.5）	― （>8）	― （1）	― （>64）	― （1）	― （>16）	― （>16）

－：10 株未満の場合、算出せず

PSCZ：ポサコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、AMPH-B：アムホテリシン B、CPFG：カスポファンギン、MCFG：ミカファンギン

方法：2005～2014 年に臨床検体から分離された菌計 238 株の各種抗真菌薬に対する感受性を検討した。CLSI の M38-A2 法に基づき、MIC/MEC を検討した。ポサコナゾール、VRCZ、ITCZ 及び AMPH-B では、目視により菌の完全な発育阻止がみられる最小濃度、また FLCZ では、目視により約 50%の発育阻止がみられる最小濃度を、それぞれ MIC とした。CPFG 及び MCFG では、目視及び顕微鏡により小さく、丸くコンパクトな形状を示す最小濃度を最小作用濃度（MEC）とした。10 株以上の菌株では被験薬物の MIC/MEC 値より、50%及び 90%以上の株の発育を阻止する濃度（それぞれ、MIC_{50}/MEC_{50} 及び MIC_{90}/MEC_{90} 値）を算出した。また、MIC/MEC の幾何平均値を算出した。

国内臨床分離株（*Candida* 属及び *Cr. neoformans*）の感受性

菌名 （株数）	被験薬物とその MIC 又は MEC 値（μg/mL） 上段： 50%, 90%、下段：幾何平均値（範囲）						
	PSCZ	VRCZ	ITCZ	FLCZ	AMPH-B	CPFG	MCFG
C. albicans （25）	0.008, 0.015	0.008, 0.015	≤0.015, 0.03	0.25, 0.25	0.5, 0.5	0.25, 0.25	0.004, 0.008
	0.010 （0.004-0.015）	0.0074 （≤0.002-0.015）	0.020 （≤0.015-0.06）	0.21 （≤0.12-0.5）	0.41 （0.25-1）	0.18 （0.12-0.25）	0.0050 （≤0.002-0.008）
C. glabrata （15）	1, 4	0.5, 4	1, 4	16, >64	1, 1	0.25, 0.5	0.008, 0.008
	0.91 （0.06-4）	0.48 （0.06-4）	1.1 （0.12->8）	18 （4->64）	0.66 （0.25-1）	0.33 （0.25-0.5）	0.0082 （0.008-0.015）
C. parapsilosis （15）	0.03, 0.12	0.015, 0.03	0.06, 0.12	0.5, 1	1, 1	1, 1	0.5, 1
	0.031 （0.015-0.12）	0.016 （0.004-0.06）	0.045 （≤0.015-0.12）	0.42 （≤0.12-1）	0.76 （0.5-1）	1.1 （1-4）	0.55 （0.25-1）
C. tropicalis （15）	0.03, 0.06	0.03, 0.06	0.06, 0.12	0.5, 0.5	0.5, 1	0.25, 0.25	0.008, 0.015
	0.026 （0.004-0.06）	0.026 （0.004-0.06）	0.063 （≤0.015-0.25）	0.42 （0.25-1）	0.57 （0.25-1）	0.21 （0.12-0.5）	0.0098 （0.004-0.03）
C. krusei （10）	0.12, 0.12	0.12, 0.25	0.25, 0.25	16, 32	1, 1	1, 2	0.06, 0.06
	0.12 （0.06-0.25）	0.13 （0.06-0.25）	0.22 （0.06-0.5）	20 （8-32）	1.0 （1）	1.1 （1-2）	0.063 （0.03-0.12）
C. guilliermondii （5）	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －
	0.13 （0.12）	0.072 （0.03-0.12）	0.38 （0.25-0.5）	3.0 （2-8）	0.38 （0.25-0.5）	1.0 （1）	0.19 （0.12-0.5）
Cr. neoformans （10）	0.12, 0.12	0.12, 0.12	0.12, 0.25	4, 4	0.5, 0.5	16, 16	>16, >16
	0.10 （0.06-0.12）	0.095 （0.03-0.12）	0.16 （0.12-0.25）	3.0 （1-4）	0.44 （0.25-0.5）	16 （16）	>16 （>16）

－：10 株未満の場合、算出せず

PSCZ：ポサコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、AMPH-B：アムホテリシン B、CPFG：カスポファンギン、MCFG：ミカファンギン

方法：2005～2014 年に臨床検体から分離された菌計 238 株の各種抗真菌薬に対する感受性を検討した。CLSI M27-A3 法に基づき、MIC/MEC を検討した。AMPH-B では、目視により菌の完全な発育阻止がみられる濃度、それ以外の薬物では明らかな発育阻止がみられる最小濃度を、それぞれ MIC とした。10 株以上の菌株では被験薬物の MIC/MEC 値より、50%及び 90%以上の株の発育を阻止する濃度（それぞれ、MIC_{50}/MEC_{50} 及び MIC_{90}/MEC_{90} 値）を算出した。また、MIC/MEC の幾何平均値を算出した。

抗真菌薬に耐性の *A. fumigatus* の感受性

A. fumigatus（株数）	被験薬物とその MIC 値（μg/mL） 上段： 50%, 90%、下段：平均値 ± 標準偏差（範囲）			
	PSCZ	VRCZ	ITCZ	AMPH-B
臨床分離株†（284）	0.25, 0.25	0.25, 0.5	0.5, 1	0.25, 0.5
	0.169 ± 0.108（0.0625-0.5）	0.267 ± 0.210（0.125-2）	0.415 ± 0.564（0.125-4）	0.339 ± 0.209（0.125-1）
ボリコナゾール耐性株（12）	0.25, 0.5	4, 8	0.5, 0.5	0.5, 0.5
	0.33 ± 0.22（0.25-1）	5.33 ± 2.05（4-8）	0.74 ± 0.25（0.5-1）	0.52 ± 0.144（0.5-1）
イトラコナゾール耐性株（25）	0.5, 0.5	0.5, 1	8, 16	0.5, 0.5
	0.48 ± 0.12（0.25-1）	0.47 ± 0.20（0.25-1）	7.56 ± 4.58（2-16）	0.40 ± 0.20（0.25-1）
アムホテリシン B 耐性株（15）	0.25, 0.25	0.25, 1	0.25, 0.5	4, 8
	0.25 ± 0.0（0.25）	0.34 ± 0.25（0.25-1）	0.27 ± 0.08（0.25-0.5）	3.48 ± 2.26（2-8）

PSCZ：ポサコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール、AMPH-B：アムホテリシン B
†：1994 年 1 月～1998 年 12 月に Detroit Medical Center で分離された臨床分離株。
方法：実験的に誘導した各種抗真菌薬に耐性の *A. fumigatus* の感受性を検討した。MIC は CLSI の M38-P 法に基づき、測定した。

抗真菌薬に耐性又は低感受性の海外臨床分離 *Candida* 属の感受性

菌名	MIC 数	MIC 値（μg/mL）： 50%, 90%			
		PSCZ	VRCZ	ITCZ	FLCZ
ボリコナゾール耐性（MIC>2 μg/mL）					
全ての *Candida* 属	234	4.0, 16.0	8.0, 32.0	8.0, 32.0	128.0, 256.0
C. albicans	101	2.0, 16.0	8.0, 32.0	8.0, 32.0	128.0, 256.0
C. glabrata	88	4.0, 16.0	4.0, 16.0	16.0, 32.0	128.0, 256.0
他の *Candida* 属	45	2.0, 32.0	32.0, 32.0	2.0, 32.0	128.0, 128.0
イトラコナゾール耐性（MIC>0.5 μg/mL）					
全ての *Candida* 属	1151	1.0, 4.0	0.5, 4.0	1.0, 16.0	16.0, 128.0
C. albicans	176	1.0, 16.0	2.0, 32.0	4.0, 32.0	64.0, 256.0
C. glabrata	719	1.0, 4.0	0.5, 4.0	1.0, 8.0	16.0, 128.0
他の *Candida* 属	256	0.5, 2.0	0.5, 16.0	1.0, 8.0	32.0, 128.0
フルコナゾール耐性（MIC>32 μg/mL）					
全ての *Candida* 属	446	1.0, 16.0	2.0, 32.0	2.0, 32.0	128.0, 256.0
C. albicans	167	0.5, 16.0	2.0, 32.0	2.0, 32.0	128.0, 256.0
C. glabrata	149	2.0, 16.0	4.0, 8.0	4.0, 16.0	256.0, 256.0
他の *Candida* 属	130	0.5, 4.0	0.5, 32.0	1.0, 32.0	128.0, 128.0
ポサコナゾール低感受性（MIC>2 μg/mL）					
全ての *Candida* 属	176	8.0, 32.0	4.0, 32.0	16.0, 32.0	128.0, 256.0
C. albicans	62	8.0, 32.0	16.0, 64.0	16.0, 32.0	128.0, 256.0
C. glabrata	86	8.0, 16.0	4.0, 8.0	16.0, 32.0	128.0, 256.0
他の *Candida* 属	28	16.0, 32.0	32.0, 32.0	8.0, 32.0	128.0, 128.0

PSCZ：ポサコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール、FLCZ：フルコナゾール
方法：各種抗真菌薬に耐性又は低感受性の臨床分離 *Candida* 属（海外の 200 施設で 1990 年半ばから約 10 年間に収集された臨床分離株）の感受性を検討した。MIC は、CLSI の M27-A2 法に基づき測定した。

＜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＞

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を以下に示す。

2010～2018 年の臨床分離株に対するアゾール系抗真菌薬の MIC_{90} 値

菌名	株数	MIC_{90} 値／範囲（μg/mL）†		
		PSCZ	VRCZ	ITCZ
Aspergillus 属				
A. fumigatus	1483	0.5	0.5	1
A. section *Flavi*	212	0.5	1	1
A. flavus SC	202	0.5	1	1
A. nomius	3	0.25-0.5	0.5	0.5
A. parasiticus	3	0.12-0.5	0.25-1	0.12-1
A. tamarii	4	0.06-0.12	0.12-0.5	0.12-0.25
A. section *Nigri*	207	1	2	2
A. niger	100	1	1	2
A. niger SC	98	1	2	4
A. aculeatus	1	0.06	0.06	0.25
A. foetidus	1	0.5	1	1
A. piperis	1	0.5	1	2
A. tubingensis	6	0.25-1	0.5-2	1-2
A. section *Terrei*	91	0.5	0.5	1
A. terreus	58	0.5	0.5	1
A. terreus SC	29	0.5	1	1
A. alabamensis	4	0.25-0.5	0.25-0.5	0.5
A. section *Nidulantes*	44	0.5	0.25	1
A. nidulans	34	0.5	0.25	0.5
A. nidulans SC	6	0.12-0.25	0.06-0.5	0.12-0.5
A. unguis	4	0.25-1	0.06-0.5	0.25-4
A. section *Usti*	12	>8	>8	8
A. ustus	9	4->8	4->8	4-8
A. ustus SC	3	0.5-4	0.25-8	0.25-8
A. section *Versicolores*	27	1	1	2
A. versicolor	10	1	1	2
A. versicolor SC	2	0.5	0.5-1	1
A. sydowii	15	1	1	2

菌名	株数	MIC_{90}値／範囲（μg/mL）†		
		PSCZ	VRCZ	ITCZ
Aspergillus 属以外の糸状菌				
Fusarium 属				
Fusarium solani SC	49	>8	>8	>8
Gibberella fujikuroi SC	30	>8	8	>8
ムーコル目	81	2	>8	8
Rhizopus oryzae	11	2	>8	8
Rhizopus microsporus group	27	4	>8	8
クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌				
Scedosporium apiospermum（*Scedosporium boydii*）	65	2	1	8
Lomentospora prolificans	16	>8	>8	>8
Exophiala dermatitidis	15	0.5	0.25	0.5
Sarocladium kiliense	19	>8	4	>8
Purpureocillium lilacinum	21	1	0.5	>8

PSCZ：ポサコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール、SC：種複合体、MIC_{90}：90%以上の株の発育を阻止する濃度
†CLSI 法により MIC 値を測定した。10 株以上の菌株については MIC_{90} 値を算出した。
表には 10 株以上の菌種/section/群について記載し、各 section に含まれる菌種の結果についても示した。

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。

ⅱ) 殺真菌作用
ポサコナゾールは *in vitro* で *Aspergillus* 属に対して殺菌的に作用した。*Candida* 属に対しては一部の菌種を除き静菌的であった。

ⅲ) 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
ポサコナゾールは *in vitro* で持続的な抗真菌作用を示さなかった。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た。

②*In vivo* 抗真菌作用 [13)]
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、0.01～36 mg/kg/日（1 用量の検討を除く）となり、予防及び治療投与で、大きな違いは認められなかった。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）			
					PSCZ	VRCZ	ITCZ	AMPH-B
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	治療	生存率（ED_{50}値）	4～36	―	>100※	>2.5～>5.0（皮下）
	免疫抑制マウス	1日1回、4日間	予防	生存率	5（静脈内）	―	―	―
				腎臓内生菌数	5（静脈内）	―	―	―
	免疫抑制マウス	1日1～3回、4日間	治療	1日投与回数[a] 生存率	2.5	―	>100	―
	免疫抑制マウス	1日1回、4、10日間	治療	投与期間[b] 生存率	5※	―	―	―
	免疫抑制マウス	1日1回、4日間	治療	遅延投与[c] 生存率	40※	―	―	―
	免疫抑制モルモット	1日1～2回、4日間	治療	生存率（ED_{50}値）	70	2300	―	―
播種性アスペルギルス症	免疫正常マウス	1日1回、4日間	治療	生存率	0.625	―	100※	―
	免疫抑制モルモット	1日1～2回、4日間	治療	生存率（ED_{50}値）	3	110	―	―
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	―	―	1※（腹腔内）
				腎／肝内生菌数	10	―	―	1※（腹腔内）
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※	1※（腹腔内）
				腎内生菌数	30	―	>90※	1※（腹腔内）
クロモブラストミコーシス及び菌腫								
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	―
播種性カンジダ症	免疫正常マウス	1日1回、3日間	治療	生存率（ED_{50}値）	0.02～0.6	―	―	3.0～9.0（皮下）
	免疫抑制マウス	1日1回、3日間	治療	生存率（ED_{50}値）	0.20～8.0	―	―	1.7（皮下）
	免疫正常モルモット	1日1又は2回、3日間	治療	生存率（ED_{50}値）	0.17	5.6	―	―
	免疫抑制モルモット	1日1又は2回、4日間	治療	生存率（ED_{50}値）	30	710	―	―
肺クリプトコックス症	免疫正常マウス	1日1回、7日間	治療	生存率	10※	―	―	―
				肺及び脳内生菌数	10※	―	―	―

※：1 用量での検討

a：ポサコナゾールは 2.5 及び 5 mg/kg/回の 1 日 1 回又は 2.5 mg/kg/回の 1 日 2 回投与のいずれも生存率の改善が認められた。

b：ポサコナゾールの投与期間を 4 日間から 10 日間に延長することにより生存率が増加した。

c：ポサコナゾールの開始時期を感染後 24 時間から 48 又は 72 時間に遅らせることにより、経時的に生存率が低下した。

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とした。

PSCZ：ポサコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール、AMPH-B：アムホテリシン B、ED_{50}：50%有効用量

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。

3) 抗真菌作用と相関する薬物動態パラメータ

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た。

4) 薬剤耐性

①継代培養時の耐性発現 [13)]

＜*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た。

A. fumigatus の分生子 3×10^8～8×10^8 個/プレートを 1 μg/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} の頻度で出現した。

A. fumigatus をポサコナゾール存在下で継代培養したときの耐性発現

菌株	菌株の由来	MIC（μg/mL）				CYP51A のアミノ酸変異
		PSCZ	ITCZ	VRCZ	AMPH-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

PSCZ：ポサコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール、AMPH-B：アムホテリシン B

＜*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 0.008 μg/mL から 2.56 μg/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 値に明らかな変化は認められず、ポサコナゾールに対する耐性株は実験的に誘導されなかった。

②抗真菌薬長期投与時の *C. albicans* の耐性株の出現 [13)]

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* が分離された。

薬剤排出ポンプの発現には明らかな増強はなかったが、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
		PSCZ	VRCZ	ITCZ	FLCZ	AMPH-B	
C43†	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‡
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

PSCZ：ポサコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、AMPH-B：アムホテリシン B

†：CYP51 に変異のない対照株

‡：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。

③アゾール系抗真菌薬に対する耐性を誘導する CYP51 酵素のアミノ酸変異 [13)]

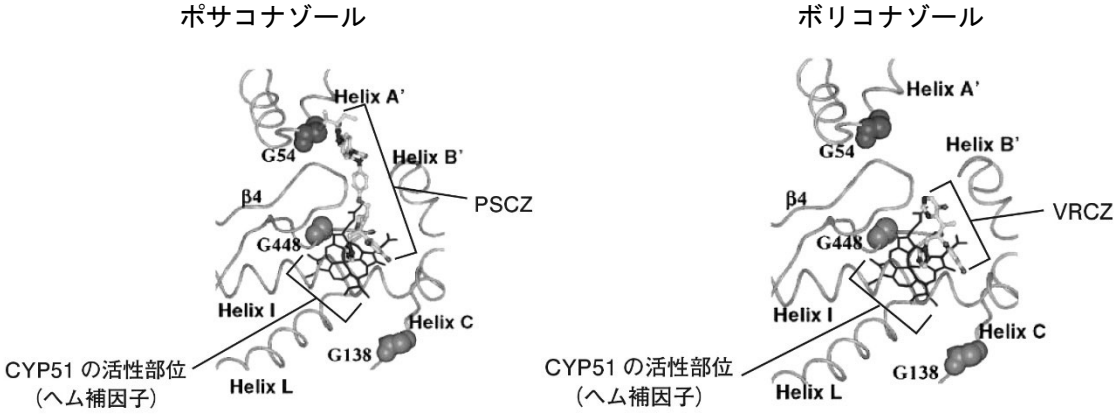
A. fumigatus の CYP51A とアゾール系抗真菌薬との複合体の結合部位の構造と、アゾール系抗真菌薬に対する耐性変異を誘導する CYP51A のアミノ酸変異の位置との関連性を検討した。

ポサコナゾールの側鎖部分と相互作用する部位にある G54 のアミノ酸変異により、側鎖を有するポサコナゾール及び ITCZ の MIC 値は上昇するが、側鎖のない VRCZ の MIC 値に変化はみられなかった。一方で、ヘムの近傍にある G138 及び G448 のアミノ酸変異により側鎖のない VRCZ の MIC 値は上昇するが、ポサコナゾール又は ITCZ の MIC 値の変化は限定的であった。これは、ポサコナゾールの側鎖と CYP51A との相互作用により、親和性が補われた結果と推察される。

アゾール系抗真菌薬に対する耐性を誘導する *A. fumigatus* の CYP51A のアミノ酸変異及び MIC 値

菌株	MIC 値（μg/mL）			CYP51A のアミノ酸変異
	ポサコナゾール	ボリコナゾール	イトラコナゾール	
ND158（親株）	0.03	0.25	0.12	変異なし
MS6	0.5	0.12	>16	G54R
R4-1	1	0.25	>16	G54E
R7-1	4	0.25	>16	G54W
F55064（親株）	0.25	0.25	0.25	変異なし
F10	0.25	16	2	G138R
F33	0.25	8	0.5	G448S

***A. fumigatus* の CYP51A とポサコナゾール又はボリコナゾールとの複合体の構造及び耐性変異を誘導するアミノ酸部位**



アゾール系抗真菌薬に耐性を誘導する *A. fumigatus* 由来 CYP51A のアミノ酸置換部位（G54, G138, G448）を示す。
PSCZ：ポサコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール

④薬剤排出ポンプの関与 [13)]

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 が関与するが、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た。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

①単回静脈内投与（P067 試験）[1)]

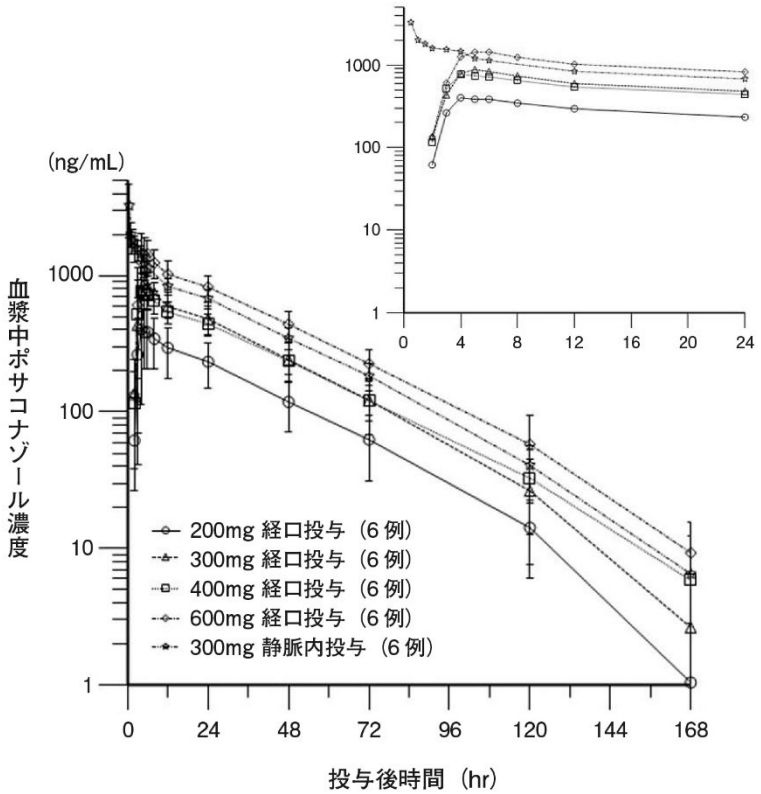
日本人健康成人にポサコナゾール静注液 300 mg を空腹時に 30 分かけて単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。消失半減期は 21.8 時間（13%）であった。

日本人健康成人にポサコナゾール 300 mg を
空腹時に単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

例数	$AUC_{0\text{-}24hr}$（ng·hr/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）
6 例	48400（15）	3300（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算術平均（変動係数%）

日本人健康成人にポサコナゾール錠 200～600 mg、静注液 300 mg を
単回投与した際の平均濃度推移（P067 試験）



図中の静脈内投与は静注液を 30 分かけて末梢静脈内投与した際の平均濃度推移である。

注）本剤の承認された用法・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。

2) 日本人深在性真菌症患者（P101 試験）

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あった。

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%）

3) 外国人侵襲性真菌症予防患者（外国人データ）

①静脈内投与（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）にポサコナゾール静注液 300 mg 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）した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。定常状態の C_{avg} の算術平均は 1500 ng/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} 500 ng/mL 以上）に到達した。

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ポサコナゾール 300 mg を反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータ（投与 10 日目又は 14 日目）

投与後日数（例数）	$AUC_{0-\tau}$（ng·hr/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（hr）†	C_{avg}（ng/mL）‡
10（30）	37600（31）	3696（80）	1.52（1.00－2.00）	1566（31）
14（19）	33800（42）	2610（39）	1.50（0.98－4.00）	1410（42）

算術平均（変動係数%）　　τ：24 時間

† 中央値（最小値－最大値）

‡ $C_{avg} = AUC_{0-\tau}/\tau$

（参考）

②経口投与（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、ポサコナゾール錠 300 mg 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）した際の薬物動態パラメータの算術平均（変動係数）は、以下のとおりであった。

投与 8 日目の T_{max} の中央値は 4 時間、定常状態の C_{avg} の算術平均は 1580 ng/mL であった。定常状態の C_{avg} の範囲は 510 ng/mL から 3450 ng/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} 500 ng/mL 以上）に到達した。3750 ng/mL 以上の患者はいなかった。

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ポサコナゾール 300 mg を反復経口投与した際の投与 1 日目及び投与 8 日目の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）†	C_{avg}（ng/mL）‡
1（50）	6730（40）	908（39）	4（1.8－12.0）	－
8（50）	37900（42）	2090（38）	4（1.3－8.3）	1580（42）

算術平均（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）
† 中央値（最小値－最大値）
‡ $C_{avg} = AUC_{0-\tau}/\tau$

4) 日本人深在性真菌症予防患者

(参考)

母集団薬物動態モデルに基づき予測された日本人深在性真菌症予防患者に 1 回 300 mg で初日は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回で点滴静注した際の定常状態（投与 8 日目）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あった。

母集団薬物動態モデルに基づき予測された日本人深在性真菌症予防患者に 1 回 300 mg（初日は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回）で点滴静注した際の定常状態（投与 8 日目）におけるポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ（シミュレーション）

AUC_{0-24hr}（ng･hr/mL）	C_{max}（ng/mL）	C_{avg}（ng/mL）	C_{min}（ng/mL）
70519（47.0）	12897（78.2）	2938（47.0）	1812（71.9）

n = 1000、平均値（変動係数%）、C_{avg}：平均血漿中濃度（AUC_{0-24hr} を 24 時間で除した値）

5) 侵襲性アスペルギルス症患者（外国人データ）（P069 試験）[8)]

外国人侵襲性アスペルギルス症患者にポサコナゾール 300 mg を 1 日 1 回投与（初日のみ 1 日 2 回投与）したときの血漿中トラフ濃度（投与から 16～32 時間以内に得られたか、又は次投与と同時刻に得られた血漿中濃度データ）は、以下のとおりであった（静脈内投与と経口投与のデータを併せて評価）。血漿中トラフ濃度の幾何平均は、Week 12 までのいずれの時点でも 1500 ng/mL 付近の値を示し、幾何平均に基づく変動係数は約 70%～90%であった。

ポサコナゾールの錠剤又は静注液を 300 mg の用量で 1 日 1 回投与（初日は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回）した際の血漿中トラフ濃度（静脈内投与と経口投与のデータを併せて評価）

Week	例数	中央値（最小値－最大値）（ng/mL）	幾何平均（ng/mL）	GM CV（%）
1	183	1460（280.0－5040）	1386	68.76
2	160	1545（228.0－7030）	1521	73.98
4	146	1570（184.0－7310）	1494	77.12
6	123	1570（26.40－6290）	1502	82.66
12/EOT	111	1770（39.10－6230）	1577	93.12

CV：変動係数、GM CV：幾何平均に基づく変動係数、EOT：治験薬投与終了時

(3) 中毒域

該当資料なし

（参考）

外国人予防患者にポサコナゾール経口懸濁液を投与した第Ⅲ相試験（P01899及びC/I98-316試験）及び錠剤、静注液をそれぞれ投与した後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験、P05520試験）において、ポサコナゾールの副作用発現割合に、曝露量の変化による明確な違いは認められなかった。また、日本人治療患者を対象とした第Ⅲ相試験（P101 試験）において、副作用発現と曝露量の間に明確な関連性は認められなかった。

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

ポサコナゾールの主要な代謝経路はグルクロン酸抱合化である。また、ポサコナゾールはP-糖蛋白質（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。ポサコナゾール経口投与（経口懸濁液又は旧錠剤）と併用薬の薬物動態への影響を検討した臨床薬物相互作用試験の結果は下記のとおりであった。

＜臨床薬物相互作用試験（参考：経口投与）＞

ｉ) ポサコナゾールの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

①リファブチン（外国人データ）[14]

外国人健康被験者にポサコナゾール旧錠剤†200 mgを高脂肪食摂取後に1日1回10日間反復経口投与、又はリファブチン 300 mgを食後に1日1回7日間反復経口投与後、ポサコナゾール旧錠剤† 200 mg及びリファブチン 300 mgを併用で高脂肪食摂取後に1日1回10日間反復経口投与した。

ポサコナゾールの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）は、リファブチンと併用投与した際にそれぞれ0.57（0.43, 0.75）、0.51（0.37, 0.71）だった（併用時8例／非併用時12例）。（「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

②フェニトイン（外国人データ）[15]

外国人健康被験者にポサコナゾール旧錠剤† 200 mg を単独、フェニトイン 200 mg を単独、又はポサコナゾール旧錠剤†200 mgとフェニトイン200 mgを併用で1日1回10日間高脂肪朝食摂取後に反復経口投与した際、ポサコナゾールの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時12例／非併用時12例）はそれぞれ0.59（0.44, 0.79）、0.50（0.36, 0.71）であった。（「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

③エファビレンツ（P04490試験、外国人データ）[16]

外国人健康被験者にポサコナゾール経口懸濁液400 mgを単独で1日2回10日間反復経口投与、又はエファビレンツ 400 mg の 1 日 1 回 10 日間反復経口投与を併用した際、ポサコナゾールの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時 11 例／非併用時 13 例）はそれぞれ 0.55（0.47, 0.66）、0.50（0.43, 0.60）であった。（「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

④**ホスアンプレナビル（外国人データ）**[17)]

外国人健康被験者にポサコナゾール経口懸濁液 400 mg 単独又はホスアンプレナビル 700 mg との併用で 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した際、ポサコナゾールの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時 20 例／非併用時 20 例）はそれぞれ 0.79（0.71, 0.89）、0.77（0.68, 0.87）であった。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

⑤**胃内 pH 及び消化管運動に影響する薬剤（P07764 試験、外国人データ）**[18)]

外国人健康被験者にポサコナゾール錠剤 400 mg を単独で単回経口投与、あるいはラニチジン 150 mg 経口投与（2 回）、エソメプラゾール 40 mg の 1 日 1 回 5 日間反復経口投与、又はメトクロプラミド 15 mg の 1 日 4 回 2 日間反復経口投与下でポサコナゾール錠剤 400 mg を単回経口投与した。ポサコナゾールの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時／非併用時）は、ラニチジン併用時は 1.04（0.88, 1.23）、0.97（0.84, 1.12）、エソメプラゾール併用時は 1.05（0.89, 1.24）、1.02（0.88, 1.17）、メトクロプラミド併用時は 0.86（0.73, 1.02）、0.93（0.80, 1.07）であった。胃内 pH 又は消化管運動に影響する薬剤の併用によるポサコナゾールの曝露量への影響は認められず、これらの薬剤との併用を制限する必要はない。

ⅱ) 併用薬の薬物動態に及ぼすポサコナゾールの影響

①**リファブチン（外国人データ）**[14)]

外国人健康被験者にポサコナゾール旧錠剤† 200 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与、又はリファブチン 300 mg を食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後、ポサコナゾール旧錠剤† 200 mg 及びリファブチン 300 mg を併用で高脂肪食摂取後に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した。

リファブチンの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時 8 例／非併用時 8 例）は、ポサコナゾールと併用投与した際にそれぞれ 1.31（1.10, 1.57）、1.72（1.51, 1.95）であった。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

②**シクロスポリン（外国人データ）**[19)]

外国人心臓移植患者 4 例に高脂肪食摂取後にシクロスポリン 1 日 2 回を単独経口投与又はポサコナゾール旧錠剤† 200 mg 1 日 1 回経口投与と 10 日間併用した。シクロスポリンの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時 4 例／非併用時 4 例）はそれぞれ 1.11（0.99, 1.24）、1.22（1.01, 1.49）であったが、血中トラフ濃度の上昇がみられ、4 例中 3 例でスクリーニング時にそれぞれ 175、175 及び 150 mg であったシクロスポリンの用量は、投与終了時にはそれぞれ 125、150 及び 125 mg となり、ポサコナゾールを併用投与した際、最大で 29%減量が必要であった。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

③**タクロリムス（P02862 試験、外国人データ）**[20)]

外国人健康被験者に空腹時にタクロリムス 0.05 mg/kg を単独で単回経口投与又はポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を 1 日 2 回 8 日間反復経口投与と併用した際、タクロリムスの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時 34 例／非併用時 34 例）は 2.21（2.01, 2.42）、4.58（4.03, 5.19）であった。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

④**エファビレンツ、シロリムス、ミダゾラム及びアタザナビル／リトナビル（P04490 試験、外国人データ）**[16)]

a) 外国人健康被験者にエファビレンツ 400 mg を単独で 1 日 1 回 10 日間反復経口投与、又はポサコナゾール経口懸濁液 400 mg の 1 日 2 回 10 日間反復経口投与を併用した際、エファビレ

ンツの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時／非併用時）はそれぞれ 1.00（0.94, 1.05）、0.50（0.43, 0.60）であり、ポサコナゾール併用はエファビレンツの曝露量に影響を及ぼさなかった。

b) 外国人健康被験者にシロリムス 2 mg を単独単回経口投与又はポサコナゾール経口懸濁液 400 mg の 1 日 2 回 16 日間反復経口投与と併用した。シロリムスの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時 12 例／非併用時 12 例）はそれぞれ 6.72（5.62, 8.03）、8.88（7.26, 10.9）であった。（「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

c) 外国人健康被験者 12 例にミダゾラム 2 mg を単独単回経口又は 0.4 mg を静脈内投与、あるいはポサコナゾール経口懸濁液 200 mg 又は 400 mg の 1 日 2 回反復経口投与又はケトコナゾール 400 mg の 1 日 1 回反復経口投与と併用した。ミダゾラム静脈内投与とポサコナゾールを併用した際の、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時 12 例／非併用時 12 例）はそれぞれ 1.62（1.41, 1.86）、6.24（5.43, 7.16）であった。また、ミダゾラム経口投与とポサコナゾールを併用した際、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時 12 例／非併用時 12 例）はそれぞれ 2.38（2.13, 2.66）、4.97（4.46, 5.54）であった。（「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

d) 外国人健康被験者 12 例にアタザナビル 300 mg を 1 日 1 回 7 日間単独反復で経口投与、あるいはリトナビル 100 mg の 1 日 1 回及び／又はポサコナゾール経口懸濁液 400 mg の 1 日 2 回を併用で 7 日間反復経口投与した。ポサコナゾールのみを併用したとき、アタザナビルの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時 12 例／非併用時 12 例）はそれぞれ 2.55（1.89, 3.45）、3.68（2.89, 4.70）であった。また、リトナビルブースト下でポサコナゾールを併用したとき、アタザナビルの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時 12 例／非併用時 12 例）はそれぞれ 1.53（1.13, 2.07）、2.46（1.93, 3.13）で、その時のリトナビルの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時／非併用時）はそれぞれ 1.49（1.04, 2.15）、1.80（1.39, 2.31）であった。（「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

⑤シンバスタチン（P05359 試験、外国人データ）[21]

外国人健康被験者 38 例に空腹時にシンバスタチン 40 mg を単独単回経口投与又はポサコナゾール経口懸濁液（50、100 又は 200 mg1 日 1 回 13 日間反復経口投与）と併用した際、シンバスタチンの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時 12 例／非併用時 12 例）はそれぞれ 11.41（7.99, 16.29）、10.60（8.63, 13.02）であった。（「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

⑥カスポファンギン、ミカファンギン（P04931 試験、外国人データ）[22]

外国人健康被験者にカスポファンギン 70 mg（1 日目）及び 50 mg（2 日目以降）を単独で 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与、又はポサコナゾール経口懸濁液 400 mg の 1 日 2 回 14 日間高脂肪食摂取後に反復経口投与と併用した。カスポファンギンの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時／非併用時）はそれぞれ 0.898（0.825, 0.978）、0.975（0.885, 1.07）であり、ポサコナゾール併用はカスポファンギン曝露量に影響を及ぼさなかった。

また、外国人健康被験者にミカファンギン 150 mg を 1 日 1 回 7 日間単独で反復静脈内投与、又はポサコナゾール経口懸濁液 400 mg の 1 日 2 回 7 日間高脂肪食摂取後に反復経口投与と併用した。ミカファンギンの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時／非併用時）はそれぞれ 1.04（0.947, 1.15）、1.09（0.985, 1.21）であり、ポサコナゾール併用はミカファンギン曝露量に影響を及ぼさなかった。

ⅲ）その他

①glipizide*（P02489 試験、外国人データ）[23)]

外国人健康被験者に高脂肪食摂取後に glipizide10 mg を単独で単回経口投与、ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を単独で 1 日 2 回反復経口投与又はポサコナゾール経口懸濁液 400 mg の 1 日 2 回反復経口投与の 11 日目に glipizide10 mg を単回経口投与で併用した。glipizide の C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（併用時／非併用時）はそれぞれ 1.02（0.88, 1.17）、1.18（1.08, 1.28）、ポサコナゾールの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.917（0.86, 0.98）、0.907（0.85, 0.97）であり、glipizide 及びポサコナゾールの薬物動態への影響は、いずれもわずかであった。しかしながら、若干の薬力学的影響が認められ、glipizide 単独投与と比較して、ポサコナゾール併用投与後では、すべての被験者ではないが、一部の被験者で血漿中グルコース濃度が大幅に低下した。この作用の機序は不明であり、糖尿病患者にポサコナゾールと glipizide を併用投与する場合、標準的な血糖値のモニタリングが推奨される。

* 国内未承認

† 旧錠剤：経口懸濁液の前に開発初期の臨床試験で用いられた経口剤。旧錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した第 I 相試験において、安全性に関する問題はなく、最高曝露量は他の臨床薬理試験で得られた曝露量の範囲内であることが確認された。

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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル解析又は母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析については「Ⅶ. 3. (1) 解析方法」の項参照

(2) 吸収速度定数 [24)]

母集団薬物動態解析より推定されたポサコナゾールの吸収速度定数は 0.194 hr^{-1} であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス [1)]

日本人健康成人 6 例にポサコナゾール 300 mg を単回点滴静注した際、クリアランスの平均値（変動係数）は 6.32 L/hr（16%）であった。

(5) 分布容積 [1)]

日本人健康成人 6 例にポサコナゾール 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。

(6) その他

該当しない

注）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。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法 [24)]

母集団薬物動態解析は非線形混合効果モデルを用いて実施した。モデルは対数尤度基準、Goodness-of-fitプロット及び科学的な妥当性に基づいて選択した。共変量の選択にはステップワイズ法を用いた。最終モデルの妥当性は診断プロット、Visual predictive check及びブートストラップ法により確認した。

仮想の日本人治療患者集団（1000例）、日本人予防患者集団（1000例）及び外国人予防患者集団（1000例）を発生させ、ポサコナゾール300 mgを1日目に1日2回投与し、その後28日目まで1日1回本剤を経口投与した場合のシミュレーションを実施した。

母集団薬物動態の最終モデルは0次－1次の逐次吸収及び中心コンパートメントからの1次の消失を仮定した2コンパートメントモデルであり、ポサコナゾールの経口投与後の薬物動態をよく表現することができた。（「Ⅴ．3．(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照）

(2) パラメータ変動要因 [24)]

ポサコナゾールの薬物動態への年齢、性別、人種、体重及び特別な集団（肝障害、腎障害及び病態）の影響を検討するため、522例（健康被験者150例及び患者372例）から得られた8615点の血漿中濃度データに基づき、母集団薬物動態解析を実施した。このうち日本人は104例で、健康被験者28例、患者76例であった。

母集団薬物動態解析では、体重、年齢及び病態がポサコナゾールの薬物動態に影響する内因性要因であり、体重低下、加齢、真菌感染によりポサコナゾールの曝露量が増加することが示されたが、概して、内因性要因に関連して、用量の調整に関する特定の推奨事項はなかった。なお、主に外国人侵襲性アスペルギルス症患者のデータを追加した場合（1092例）でも同様の解析結果が得られている [25)]。

年齢：母集団薬物動態モデルにより、年齢はポサコナゾールのクリアランス（CL）に対する有意な共変量であり、加齢によりポサコナゾールのCLは低下し、曝露量は増加することが示唆された。日本人治療患者の年齢の範囲を用いた予測では、65歳から最大値90歳に年齢が高くなると、ポサコナゾールの曝露量は約14%増大し、最小値32歳に年齢が低下すると、ポサコナゾールの曝露量は約25%減少すると予測された。

体重：体重はポサコナゾールの分布容積（V_c及びV_p）及びCLに対する共変量であり、体重の増加とともにポサコナゾールのV_c、V_p及びCLは増加し、曝露量は低下することが示唆された。日本人治療患者の体重の範囲を用いた予測では、70 kgから最小値31.8 kgに体重が低下すると、ポサコナゾールの曝露量は約81%増加すると予測された。

なお日本人治療患者を対象としたP101試験のコホート2には体重45 kg未満の患者を組み入れておらず、45 kg未満の患者のデータは限定的である。

また、経口投与の母集団薬物動態モデル（335例、健康被験者104例及び患者231例）を用いたシミュレーションの結果、体重120 kgの外国人予防患者では、10%以上の患者でC_{avg}が500 ng/mLを下回ると予測された。

病態：病態（予防患者、治療患者）はポサコナゾールの分布容積（V_c及びV_p）とバイオアベイラビリティに対する有意な共変量の一つであった。シミュレーションに基づくと、日本人治療患者での高曝露量は主として体重及び年齢で説明できると考えられた。一方、日本人治療集団と外国人予防集団の両集団に年齢と体重を揃えた共通の被験者背景を適用し比較した結果、錠剤の経口

投与では、日本人治療患者で高曝露量側にわずかに分布がシフトしており、病態の影響によりバイオアベイラビリティが異なる可能性が示唆された。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性 [26)]

（動物種：ラット）

ラットに[^{14}C]ポサコナゾールを 20 mg/kg で単回経口投与したとき、ラットの脳（C_{max} 0.065～0.372 μg 当量/g）及び脊髄（C_{max} 0.062～0.417 μg 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 未満であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性 [26)]

（動物種：ラット）

[^{14}C]ポサコナゾール 20 mg/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た。

胎児の組織中放射能の T_{max} は 8 時間であった。また、胎児の組織中の放射能濃度は、投与後 48 時間までに C_{max} の約 6～17%に減少した。

(3) 乳汁への移行性 [26)]

（動物種：ラット）

ラットに[^{14}C]ポサコナゾール 20 mg/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%に相当した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 [26)]

1) 肺上皮被覆液及び肺胞上皮細胞内の薬物動態（外国人健康被験者、P04547 試験）

外国人健康被験者にポサコナゾール経口懸濁液 400 mg 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た。血漿及び ELF 中ポサコナゾール濃度は類似していたが、AC 中ポサコナゾール濃度は、血漿中濃度と比べて、かなり高く、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ 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 であった。これは、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る。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 *Aspergillus* 属に対する MIC_{90}（500 ng/mL）より極めて高かった。血漿、ELF 及び AC の AUC^{*1}/MIC_{90} の比はそれぞれ、88、73 及び 2860 であった。

2) 皮膚中薬物濃度（外国人健康被験者、P05270 試験）

外国人健康被験者にポサコナゾール経口懸濁液 400 mg 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 *Aspergillus* 属に対する MIC_{90}（500 ng/mL）を超えた。
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た。8 日目の血漿中及び皮膚中の $AUC_{0\text{-}12\ hr}/MIC_{90}$ の比は、それぞれ 37.3 及び 46.8 であった。

3) 血球への移行性（外国人健康被験者）[27)]

外国人健康被験者に[^{14}C]ポサコナゾール経口懸濁液 409 mg 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わずかに分配されることが示唆された。

4) 参考（動物種：マウス及びラット）[28)]

マウスに[^{14}C]ポサコナゾールを 15～90 mg/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、血漿中放射能の AUC より約 7 倍高かった。
ラットに[^{14}C]ポサコナゾールを 20 mg/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} 46.8～112 μg 当量/g）及び肝臓（C_{max} 10.4～39.8 μg 当量/g）であった。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 であった。

(6) 血漿蛋白結合率 [26)]

ポサコナゾールはヒト血漿蛋白との結合率が高く（>98%）、0.05～20 μg/mL の範囲でポサコナゾール濃度に依存しなかった。また、ポサコナゾールの大部分はアルブミンに結合する（*in vitro*）。
また、ポサコナゾールの血漿蛋白結合率は腎機能障害の重症度（軽度、中等度及び重度）及び血液透析の有無により影響を受けず、98.2%～98.6%であった（外国人データ）。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 [29)]

外国人健康成人に[^{14}C]ポサコナゾールの経口懸濁液投与後、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、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。

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。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 [29)]

＜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た。また、CYP1A1、CYP3A5 及び CYP2J2 によるポサコナゾールの代謝もみられた。しかしながら、ポサコナゾールの主要な代謝酵素は UGT1A4 であり、ポサコナゾールの消失において CYP による酸化代謝の寄与は小さい。

＜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 に対し強い阻害作用を有していることが確認された。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 μg/mL 以上で、臨床使用での血漿中濃度よりはるかに高値であったため、これら CYP 分子種を介した相互作用は臨床では起こらないと考えられた。また、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たが、ポサコナゾールの非結合型血漿中濃度に基づくと UGT1A1 を介した阻害は起こらないと考えられ、日本人治療患者（P101 試験）においても、概して UGT1A1 の基質であるビリルビンの濃度上昇は認められておらず、ポサコナゾールの UGT1A1 阻害作用は臨床的に意味のある影響を示さないことが示唆された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 [30)]

（参考）

ポサコナゾール経口投与後において、活性代謝物は認められなかった。

7. 排泄 [31)]

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。

なお、糞中には投与放射能の66%が未変化体として排泄されたが、この中には未吸収のポサコナゾール、不安定なグルクロン酸抱合体が加水分解されて生成したポサコナゾール、全身循環から直接腸管に排泄されたポサコナゾールを含んでいると考えられるため、解釈には注意を要する。

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。

8. トランスポーターに関する情報 [32)]

＜基質としてのポサコナゾール＞

In vitro 試験の結果から、P-gp の基質であることが示されたが、P-gp 阻害作用を有するリトナビル又はシクロスポリンとポサコナゾールを併用したとき、ポサコナゾールの薬物動態は非併用時と大きな違いはなかったことから、ポサコナゾールは P-gp 阻害の影響を受けにくいことが示唆された。また、*in vitro* 試験の結果から、ポサコナゾールは有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。

＜阻害薬又は誘導薬としてのポサコナゾール＞

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る（IC_{50} = 2.7～8.9 μg/mL）。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た。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。

9. 透析等による除去率 [33)]

血液透析を必要とする重度腎機能障害者（6 例）と正常腎機能者（6 例）にポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を単回経口投与した際、血液透析を必要とする重度腎機能障害者と正常腎機能者で曝露は大きく変わらず、血液透析によるポサコナゾールは除去されなかった（外国人データ、P01940 試験）。

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。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 性別（P02810 試験：外国人データ）[34)]

外国人健康成人にポサコナゾール経口懸濁液 400 mg 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。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）であり、性別による統計学的有意差は認められなかった。
ポサコナゾールの薬物動態は、男性と女性で同様であった。性別による用量調節の必要はない。

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。

(2) 体重 [24)]

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。しかしながら、ポサコナゾールの有害事象プロファイルは体重間で概して類似していたことから、体重によるポサコナゾールの用量調整は必要ない。低体重（45 kg 未満）の患者では、データが限られており、薬物動態結果の臨床的意義を結論付けることはできない。体重 120 kg の外国人予防患者では、10%以上の患者で C_{avg} が有効性の目標曝露量である 500 ng/mL を下回ると予測され、不十分な曝露量により治療不成功のリスクが増加する可能性がある。よって、120 kg 超の患者に本剤投与中はブレイクスルー真菌感染の有無を確認すること（「Ⅶ．3．(2) パラメータ変動要因」の項参照）。

(3) 腎機能障害（P01940 試験：外国人データ）[33)]

ポサコナゾール点滴静注時の薬物動態への腎機能障害による影響を評価した試験は行っていない。

外国人軽度腎機能障害者（クレアチニンクリアランス（Ccr）：50～80 mL/min/1.73m^2）、中等度腎機能障害者（Ccr：20～49 mL/min/1.73m^2）及び血液透析を必要とする重度腎機能障害者（Ccr：<20 mL/min/1.73m^2）並びに正常腎機能者（Ccr：>80 mL/min/1.73m^2）を対象に（各 6 例）、ポサコナゾール経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した。

外国人軽度、中等度及び重度腎機能障害者並びに正常腎機能者にポサコナゾール 400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

	例数	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}（hr）†	$t_{1/2}$（hr）
腎機能正常	6	18425（42）	17554（40）	555（40）	5.50（5.00－8.00）	24.1（22）
軽度腎機能障害	6	16328（27）	15425（28）	631（47）	5.00（5.00－6.00）	28.1（22）
中等度腎機能障害	6	18613（34）	17316（32）	486（37）	8.00（5.00－12.00）	29.6（17）
重度腎機能障害	6	14751‡（140）	20826（96）	809（93）	5.00（5.00－7.00）	23.4‡（23）

算術平均（変動係数）
† 中央値（範囲）　‡ n＝4

外国人軽度、中等度及び重度腎機能障害者並びに正常腎機能者にポサコナゾール 400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の C_{max} 及び AUC の比較

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比	90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	軽度腎機能障害者／正常腎機能者	0.926	0.49，1.74
	中等度腎機能障害者／正常腎機能者	1.03	0.55，1.94
	重度腎機能障害者群†／正常腎機能者	0.432	0.21，0.88
AUC_{0-last}	軽度腎機能障害者／正常腎機能者	0.911	0.43，1.93
	中等度腎機能障害者／正常腎機能者	1.00	0.47，2.13
	重度腎機能障害者／正常腎機能者	0.686	0.32，1.45
C_{max}	軽度腎機能障害者／正常腎機能者	1.12	0.54，2.31
	中等度腎機能障害者／正常腎機能者	0.872	0.42，1.80
	重度腎機能障害者／正常腎機能者	0.937	0.45，1.93

† n = 4、重度腎機能障害者の 2 例で終末消失相を評価できず、$AUC_{0-\infty}$は算出できなかった。
正常腎機能者に対する重度腎機能障害者のポサコナゾールの AUC_{0-72hr} の幾何平均比（90%信頼区間）は 0.788（0.37，1.67）であった。

軽度及び中等度の腎機能障害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/1.73m^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。しかしながら、ポサコナゾールの腎を介した消失はわずかであり、重度腎機能障害はポサコナゾールの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられるため、用量調節の必要はない。ただし、曝露量のばらつきが大きいことから、重度腎機能障害患者に本剤の投与中、ブレイクスルー真菌感染の有無を確認することが推奨される。（「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅷ．6．(2) 腎機能障害患者」の項参照）

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。

(4) 肝機能障害（P03742 試験：外国人データ）[35)]

ポサコナゾール点滴静注時の薬物動態への肝機能障害による影響を評価した試験は行っていない。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。その結果、肝機能障害者でのポサコナゾールの曝露量の分布は健康被験者（肝機能正常者）と大部分が重なっており、肝機能障害はポサコナゾールの曝露量に対し、臨床的に意味のある影響はないと考えられた。よって、肝機能障害患者へのポサコナゾールの用量調節は不要である。

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（P03742 試験）

被験者	例数	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} † (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
軽度肝機能障害	6	31700 § (39)	694 (41)	6.50 (5.00-12.00)	38.5 § (28)
肝機能正常‡	6	23400 § (20)	689 (30)	5.00 (5.00-6.00)	26.9 § (19)
中等度肝機能障害	6	25700 § (24)	724 (15)	5.00 (4.00-6.00)	27.3 § (24)
肝機能正常‡	6	22300 § (59)	517 (80)	5.50 (4.00-8.00)	26.5 § (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‡	6	18700 § (40)	608 (35)	5.00 (5.00-6.00)	27.6 § (20)

平均値（変動係数%）
† 中央値（範囲）、‡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、§ 5 例

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。

(5) 高齢者 [24)]

ポサコナゾールの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た（「Ⅶ. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照、日本人及び外国人データ）。しかしながら、ポサコナゾールの有害事象プロファイルは年齢間で概して類似していたことから、年齢によるポサコナゾールの用量調整は必要ない。

11. その他

(1) PK/PD [13)]

（動物種：マウス）

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た。（「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(2) 曝露−応答解析

①有効性

初回承認時の外国人治療患者及び予防患者（参考：経口懸濁液）[36)]

外国人治療患者及び予防患者にポサコナゾール経口懸濁液を投与した第Ⅲ相試験（治療：P00041試験、予防：P01899及びC/I98-316試験）の有効性データをC_{avg}の四分位値に基づいて解析した（表）。その結果、最も曝露量が低いグループでは有効率は低かったが、それ以外の曝露量がより高いグループでは良好な有効性が示された。（以上の結果において、海外の錠剤及び静注液の開発にあたっては、有効性の観点からポサコナゾールの目標曝露量は「被験者の90%以上で定常状態における血漿中C_{avg}が500 ng/mLに到達していること」とされた。）

主要な治療及び予防試験でのポサコナゾール投与時の有効性に関する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†（侵襲性真菌症に対する治療）		P01899試験‡（AML/MDSに対する予防）		C/I98-316試験‡（GVHDに対する予防）	
	C_{avg} Mean（%CV）（ng/mL）	Response%（n/N）	C_{avg} Range（%CV）（ng/mL）	Response%（n/N）	C_{avg} Range（%CV）（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）

ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量

P00041試験　入院患者：入院中は200 mgを1日4回、退院後は400 mgを1日2回経口投与
外来患者：400 mgを1日2回経口投与

C/I98-316試験　ポサコナゾール群：200 mgを1日3回経口投与

P01899試験　ポサコナゾール群：200 mgを1日3回経口投与

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試験及び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

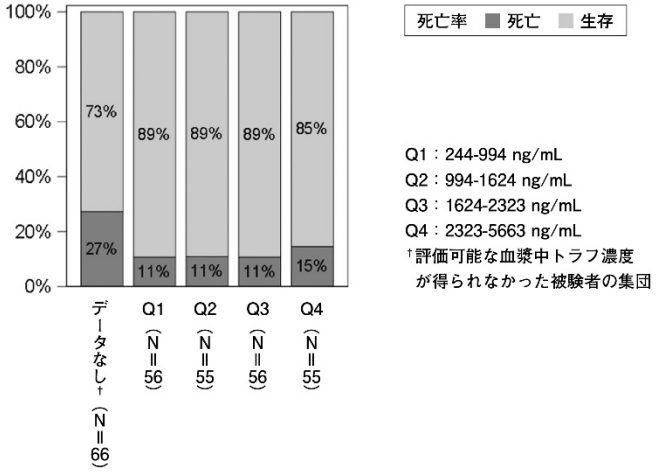
‡ 予防投与

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。

侵襲性アスペルギルス症患者（外国人データ）[37)]

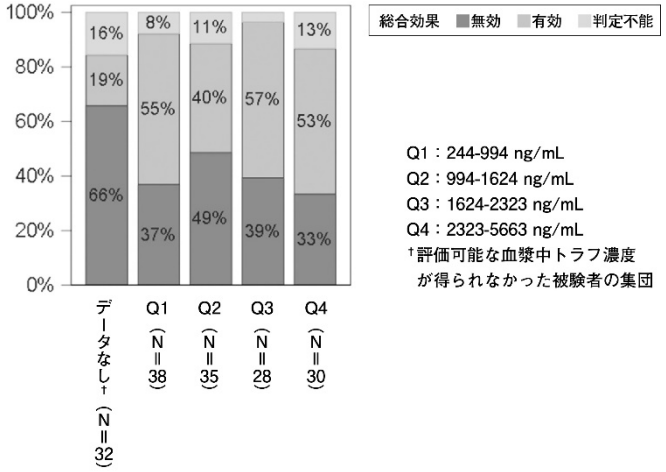
P069試験では、主要評価項目であるITT集団におけるDay 42までの全死亡率、並びに重要な副次評価項目であるFAS集団におけるWeek 6時点の総合効果（CAC判定）の有効率について、ポサコナゾールの血漿中トラフ濃度が得られた被験者を対象にポサコナゾールの血漿中トラフ濃度の四分位値に基づく患者集団別に評価した。その結果、各有効性評価項目とポサコナゾールの血漿中トラフ濃度の間に明確な傾向は認められなかった。このことは、ポサコナゾール300 mgを1日1回投与（初日のみ1日2回投与）した際に得られる曝露量が、有効性が最大となる付近に到達しており、そのときのポサコナゾールの有効性は曝露量によらず概して一定であることを示唆するものであった。

血漿中トラフ濃度の四分位値に基づく被験者集団別、Day 42 までの全死亡率（P069 試験）



ポサコナゾールの血漿中トラフ濃度の四分位値

血漿中トラフ濃度の四分位値に基づく被験者集団別、Week 6 時点の総合効果（P069 試験）



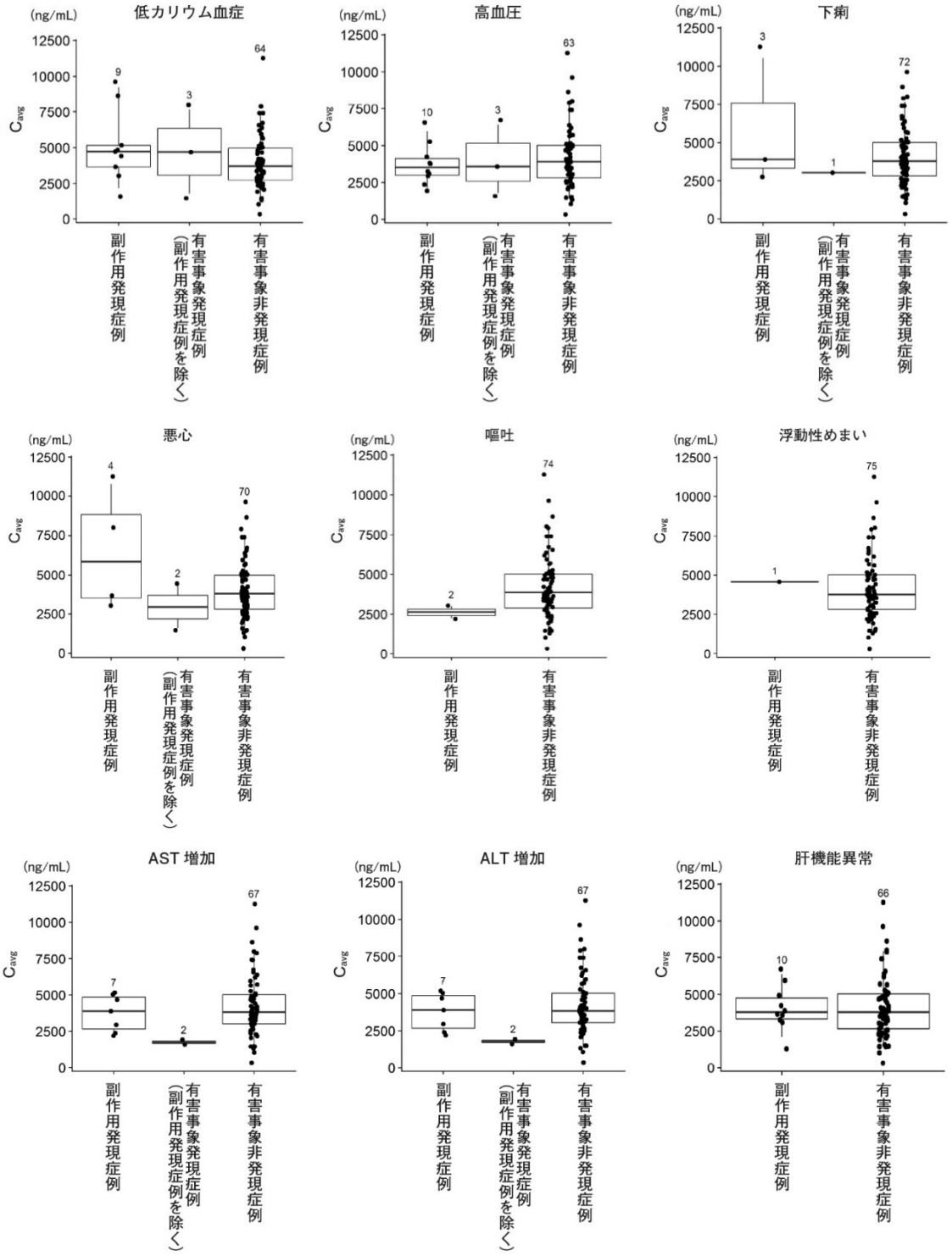
ポサコナゾールの血漿中トラフ濃度の四分位値

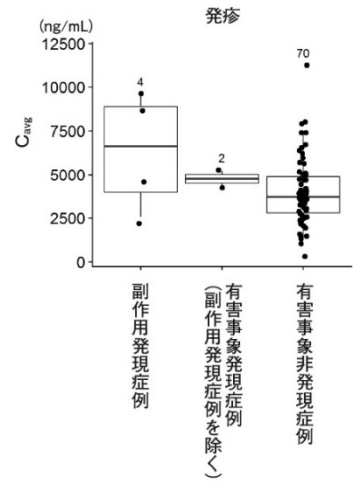
②安全性

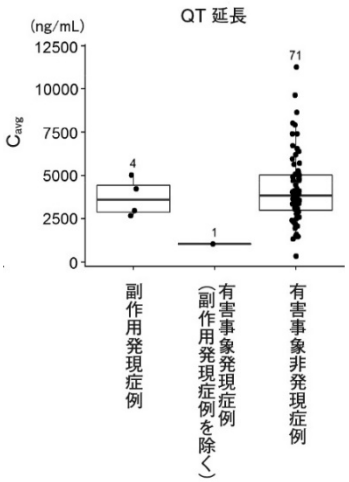
日本人治療患者 [36)]

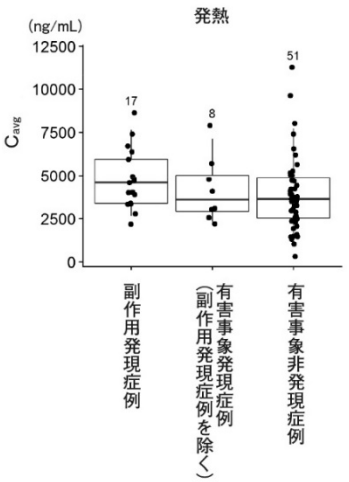
国内試験及び海外試験で認められた主要な有害事象（副作用）について、日本人治療患者（P101 試験）で認められたポサコナゾールの曝露量との関連性を検討した（図）。このうち、悪心と発疹に関しては、副作用発現患者の C_{avg}（中央値）は非発現患者よりも高かったが、副作用発現患者はいずれも 4 例のみであり、ポサコナゾールによる治療によるものかどうかは明らかではなかった。概して C_{avg} とこれら有害事象又は副作用発現の間に明らかな関連性は認められなかった。また、有害事象ごとに当該有害事象発現患者で投与中止になった患者、当該有害事象発現患者で投与完了した患者、及び当該有害事象非発現患者のポサコナゾールの曝露量を示した。悪心の発現患者で投与中止になった 2 例はいずれも高曝露量を示したが、ポサコナゾール濃度と中止の間に明らかな関連性はなかった。概して特定の傾向は認められず、各有害事象において有害事象発現患者で投与中止になった患者と投与を完了した患者の間で、ポサコナゾールの C_{avg} に概して明確な違いは認められなかった。

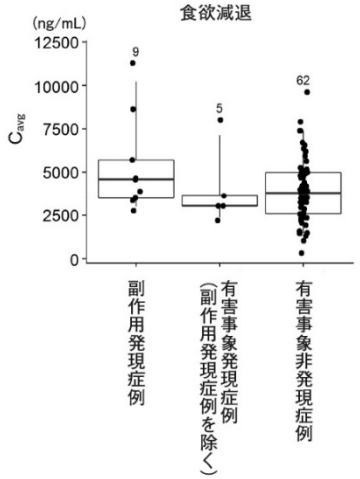
有害事象又は副作用発現症例及び有害事象非発現症例間での
ポサコナゾールの C_{avg} の比較




発疹
(ng/mL)
12500
10000
7500
5000
2500
0
C_{ave}
4
2
70
副作用発現症例
有害事象発現症例（副作用発現症例を除く）
有害事象非発現症例


QT 延長
(ng/mL)
12500
10000
7500
5000
2500
0
C_{ave}
4
1
71
副作用発現症例
有害事象発現症例（副作用発現症例を除く）
有害事象非発現症例

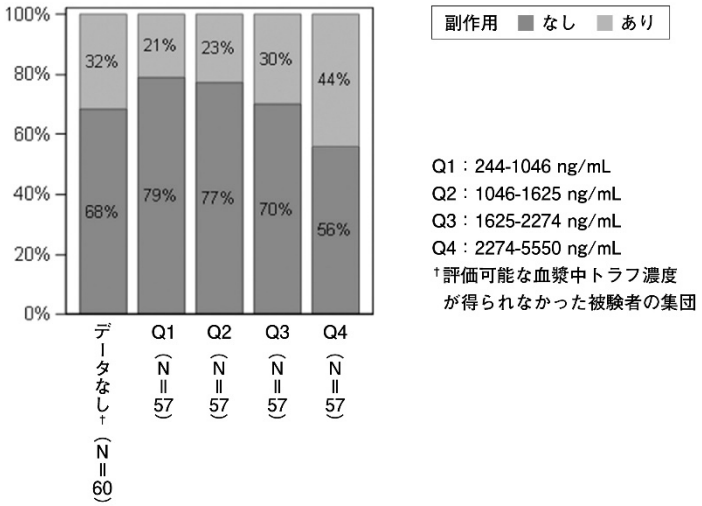

発熱
(ng/mL)
12500
10000
7500
5000
2500
0
C_{ave}
17
8
51
副作用発現症例
有害事象発現症例（副作用発現症例を除く）
有害事象非発現症例


食欲減退
(ng/mL)
12500
10000
7500
5000
2500
0
C_{ave}
9
5
62
副作用発現症例
有害事象発現症例（副作用発現症例を除く）
有害事象非発現症例

侵襲性アスペルギルス症患者（外国人データ）[37)]

P069 試験では、ポサコナゾールの血漿中トラフ濃度が得られた患者を対象に、血漿中トラフ濃度の四分位値に基づく患者集団別に有害事象及び副作用の発現割合を評価した。その結果、曝露量とすべての有害事象の発現との関連性は明確ではなく、主な有害事象（ポサコナゾール群又はボリコナゾール群で発現割合 10%以上）の多くや器官別大分類の有害事象の発現割合についても、曝露量との関連性は認められなかった。血漿中トラフ濃度が得られた被験者において、曝露量が最も高い Q4 での副作用の発現割合は高値を示した（図）。この傾向は、具体的には ALT 増加、悪心及び嘔吐に関して認められたが、曝露量の増加とともに発現割合が単調に増加するような強い関連性を示唆するものではなかった。また、ALT 増加、悪心及び嘔吐の副作用のうち、重度の副作用又は投与中止に至った副作用の発現割合は、いずれも 1%以下であり、ボリコナゾール群における発現割合と類似していた。

血漿中トラフ濃度の四分位値に基づく被験者集団別、副作用の発現割合（P069 試験）



Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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、キニジン硫酸塩水和物、ベネトクラクス［慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の用量漸増期］、スボレキサント、ボルノレキサント水和物、ダリドレキサント塩酸塩、フィネレノン、エプレレノン、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン、マバカムテン、ロナファルニブ、パロバロテン、アナモレリン塩酸塩、ルラシドン塩酸塩、ブロナンセリン、ボクロスポリン、トリアゾラム、リバーロキサバンを投与中の患者［10.1 参照］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）
2.1 これらの薬剤とポサコナゾールとの併用により、これらの薬剤の深刻な安全性への懸念が考えられるため設定した（「Ⅷ．7．(1) 併用禁忌とその理由」の項参照）。
2.2 過敏症を起こすおそれがあるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

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

（解説）　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応
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（Torsade 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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］

（解説）　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

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、交差過敏反応を起こ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 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度以上（eGFR<50 mL/min/1.73m^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/1.73m^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］

（解説）　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

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。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

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］

（解説）
ポサコナゾールの動物実験において、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。

(5) 妊婦

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］

（解説）
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。

(6) 授乳婦

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。

（解説）
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。

(7) 小児等

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。

（解説）
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。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

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］

（解説）
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。

(1) 併用禁忌とその理由

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 キニジン硫酸塩水和物 ［2.1 参照］	QT 延長、心室頻拍（Torsade 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［慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の用量漸増期］（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） ボルノレキサント水和物（ボルズィ） ［2.1 参照］	これらの薬剤の作用を著しく増強させるおそれがある。	
ダリドレキサント塩酸塩（クービビック） ［2.1 参照］	ダリドレキサント塩酸塩の作用を増強させるおそれがある。	
フィネレノン（ケレンディア） エプレレノン（セララ） ［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。	
アゼルニジピン（カルブロック） オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン（レザルタス配合錠） ［2.1 参照］	アゼルニジピンの作用を増強させるおそれがある。	
マバカムテン（カムザイオス） ［2.1 参照］	マバカムテンの副作用を増強させ、収縮機能障害による心不全の危険性を増大させるおそれがある。	
ロナファルニブ（ゾキンヴィ） ［2.1 参照］	ロナファルニブの作用を増強させるおそれがある。	

パロバロテン（ソホノス） ［2.1 参照］	パロバロテンの作用を増強させるおそれがある。	
アナモレリン塩酸塩（エドルミズ） ［2.1 参照］	アナモレリン塩酸塩の作用を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。
ボクロスポリン（ルプキネス） ［2.1 参照］		
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。	
リバーロキサバン（イグザレルト） ［2.1 参照］	リバーロキサバンの抗凝固作用を増強させ、出血の危険性を増大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、またP-gp も阻害される可能性があるため、リバーロキサバンの血漿中濃度が上昇すると予測される。

（解説）

［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、キニジン硫酸塩水和物］

臨床薬物相互作用試験において、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、キニジン硫酸塩水和物］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。

［ベネトクラクス［慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の用量漸増期］］

ポサコナゾールとの併用により、CYP3A4 が阻害され、ベネトクラクスの血漿中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群の発現を増強させるおそれがあるため設定した。

［スボレキサント、ボルノレキサント水和物、ダリドレキサント塩酸塩、フィネレノン、エプレレノン、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン、ロナファルニブ、パロバロテン、アナモレリン塩酸塩、ルラシドン塩酸塩、ブロナンセリン、ボクロスポリン］

ポサコナゾールとの併用により、CYP3A4 が阻害され、これらの併用薬の血（漿）中濃度が上昇し、併用薬の作用を著しく増強又は増強させるおそれがあるため設定した。

［マバカムテン］

ポサコナゾールとの併用により、CYP3A4 が阻害され、マバカムテンの血漿中濃度が上昇し、マバカムテンの副作用を増強させ、収縮機能障害による心不全の危険性を増大させるおそれがあるため設定した。

［トリアゾラム］

ポサコナゾールとの併用により、CYP3A4 が阻害され、トリアゾラムの血中濃度が上昇し、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ため設定した。
［リバーロキサバン］
リバーロキサバンとの併用により、CYP3A4 が阻害され、また P-gp も阻害される可能性があるため、リバーロキサバンの血漿中濃度が上昇し、抗凝固作用を増強させ、出血の危険性を増大させるおそれがあるため設定した。

(2) 併用注意とその理由

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［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、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の維持投与期、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。	
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。

（解説）

［リファブチン、フェニトイン、エファビレンツ、ホスアンプレナビル］

臨床薬物相互作用試験の結果、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。よって、これら薬剤と本剤を併用する際は、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。

［リファブチン、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、ミダゾラム、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、カルシウム拮抗剤、アタザナビル及び抗 HIV 剤］

臨床薬物相互作用試験において、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、本剤を併用した際、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。

［ジゴキシン］

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。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。

［ワルファリン］

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。

［ベネトクラクス［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、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の維持投与期、急性骨髄性白血病］］

ポサコナゾールによる CYP3A4 の阻害のため、ベネトクラクス（維持投与期）との併用により、ベネトクラクスの血漿中濃度が上昇すると予測されることから設定した。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

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

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

11.1.3 QT 延長（1.4%）、心室頻拍（Torsade de pointes を含む）（頻度不明）

［8.2 参照］

11.1.4 副腎機能不全（0.1%）

11.1.5 低カリウム血症（4.7%）

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

11.1.7 脳卒中（頻度不明）

11.1.8 急性腎障害（0.4%）、腎不全（0.2%）

11.1.9 汎血球減少症（0.1%）、白血球減少症（頻度不明）

（解説）

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、承認された用法・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、侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした海外臨床試験（P069 試験）のデータを合算した結果に基づき記載した。

(2) その他の副作用

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		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	
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		高血圧、低血圧、起立性低血圧、血栓性静脈炎、血管炎	

（解説）

主要な臨床試験のうち、承認された用法・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、侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした海外臨床試験（P069 試験）のデータを合算した結果に基づき 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。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	P05520 試験 n（%）	P05615 試験 n（%）	P069 試験 n（%）	P101 試験 n（%）	全体 n（%）
試験患者数	**237**	**210**	**288**	**77**	**812**
副作用発現例数（%）	**90（38.0）**	**84（40.0）**	**86（29.9）**	**56（72.7）**	**316（38.9）**
血液およびリンパ系障害	**4（1.7）**	**1（0.5）**	**2（0.7）**	**2（2.6）**	**9（1.1）**
貧血	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
骨髄機能不全	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
発熱性好中球減少症	3（1.3）	0	0	0	3（0.4）
好中球減少症	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
汎血球減少症	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
脾臓梗塞	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
血小板減少症	0	0	0	2（2.6）	2（0.2）
心臓障害	**1（0.4）**	**4（1.9）**	**0**	**2（2.6）**	**7（0.9）**
心房粗動	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
徐脈	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
心不全	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
洞性徐脈	0	2（1.0）	0	0	2（0.2）
上室性期外収縮	0	1（0.5）	0	1（1.3）	2（0.2）
頻脈	1（0.4）	1（0.5）	0	0	2（0.2）
内分泌障害	**0**	**0**	**1（0.3）**	**0**	**1（0.1）**
副腎機能不全	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
眼障害	**3（1.3）**	**0**	**5（1.7）**	**2（2.6）**	**10（1.2）**
脈絡膜硬化症	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
複視	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
羞明	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
光視症	0	0	2（0.7）	0	2（0.2）
霧視	1（0.4）	0	3（1.0）	1（1.3）	5（0.6）
視力低下	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
胃腸障害	**48（20.3）**	**54（25.7）**	**23（8.0）**	**9（11.7）**	**134（16.5）**
腹部不快感	2（0.8）	2（1.0）	1（0.3）	1（1.3）	6（0.7）
腹部膨満	1（0.4）	3（1.4）	1（0.3）	0	5（0.6）
腹痛	6（2.5）	9（4.3）	2（0.7）	0	17（2.1）
下腹部痛	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
上腹部痛	1（0.4）	5（2.4）	0	0	6（0.7）
腹部圧痛	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
肛門直腸不快感	3（1.3）	0	0	0	3（0.4）
腹水	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
便秘	2（0.8）	3（1.4）	0	2（2.6）	7（0.9）
下痢	20（8.4）	16（7.6）	4（1.4）	3（3.9）	43（5.3）
口内乾燥	1（0.4）	2（1.0）	0	0	3（0.4）
消化不良	2（0.8）	5（2.4）	1（0.3）	0	8（1.0）
小腸炎	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
心窩部不快感	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
おくび	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
軟便	1（0.4）	1（0.5）	0	0	2（0.2）
鼓腸	0	4（1.9）	0	0	4（0.5）
胃炎	0	2（1.0）	0	0	2（0.2）
胃腸障害	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
胃食道逆流性疾患	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
口唇乾燥	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
口腔腫脹	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）

	P05520 試験 n（%）	P05615 試験 n（%）	P069 試験 n（%）	P101 試験 n（%）	全体 n（%）
口腔内潰瘍形成	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
悪心	18（7.6）	23（11.0）	12（4.2）	4（5.2）	57（7.0）
口腔障害	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
口腔知覚不全	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
レッチング	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
口内炎	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
嘔吐	13（5.5）	9（4.3）	9（3.1）	0	31（3.8）
一般・全身障害および投与部位の状態	**13（5.5）**	**5（2.4）**	**7（2.4）**	**24（31.2）**	**49（6.0）**
無力症	0	1（0.5）	2（0.7）	0	3（0.4）
胸部不快感	2（0.8）	0	0	0	2（0.2）
胸痛	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
悪寒	2（0.8）	0	0	0	2（0.2）
薬物相互作用	0	2（1.0）	0	0	2（0.2）
薬物不耐性	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
疲労	0	0	1（0.3）	2（2.6）	3（0.4）
びくびく感	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
歩行障害	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
注入部位疼痛	2（0.8）	0	0	0	2（0.2）
注入部位静脈炎	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
注入部位血栓	2（0.8）	0	0	0	2（0.2）
倦怠感	0	0	0	2（2.6）	2（0.2）
粘膜の炎症	2（0.8）	1（0.5）	0	0	3（0.4）
浮腫	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
末梢性浮腫	1（0.4）	1（0.5）	2（0.7）	3（3.9）	7（0.9）
末梢腫脹	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
発熱	1（0.4）	2（1.0）	1（0.3）	17（22.1）	21（2.6）
口渇	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
治療非遵守	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
肝胆道系障害	**4（1.7）**	**5（2.4）**	**9（3.1）**	**10（13.0）**	**28（3.4）**
胆汁うっ滞	2（0.8）	1（0.5）	0	0	3（0.4）
肝機能異常	1（0.4）	1（0.5）	5（1.7）	10（13.0）	17（2.1）
肝細胞損傷	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
肝毒性	1（0.4）	1（0.5）	0	0	2（0.2）
高ビリルビン血症	2（0.8）	0	3（1.0）	0	5（0.6）
黄疸	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
黄疸眼	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
免疫系障害	**0**	**1（0.5）**	**0**	**0**	**1（0.1）**
移植片対宿主病	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
感染症および寄生虫症	**3（1.3）**	**3（1.4）**	**3（1.0）**	**4（5.2）**	**13（1.6）**
アスペルギルス感染	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
細菌感染	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
蜂巣炎	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
コリネバクテリウム感染	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
毛包炎	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
歯肉膿瘍	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
単純ヘルペス	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
喉頭炎	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
咽頭炎	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
肺炎	0	0	1（0.3）	3（3.9）	4（0.5）
肺真菌症	2（0.8）	0	0	0	2（0.2）

	P05520 試験 n（%）	P05615 試験 n（%）	P069 試験 n（%）	P101 試験 n（%）	全体 n（%）
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1（0.5）**	**0**	**0**	**1（0.1）**
皮膚擦過傷	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
臨床検査	**21（8.9）**	**28（13.3）**	**43（14.9）**	**15（19.5）**	**107（13.2）**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8（3.4）	9（4.3）	22（7.6）	7（9.1）	46（5.7）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3（1.3）	8（3.8）	18（6.3）	7（9.1）	36（4.4）
血中アルカリホスファターゼ増加	1（0.4）	3（1.4）	7（2.4）	2（2.6）	13（1.6）
血中ビリルビン増加	5（2.1）	3（1.4）	8（2.8）	0	16（2.0）
血中クレアチニン増加	0	3（1.4）	0	0	3（0.4）
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	4（1.4）	1（1.3）	5（0.6）
血中マグネシウム減少	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
血中リン減少	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
血中カリウム減少	0	0	2（0.7）	1（1.3）	3（0.4）
血圧上昇	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
C-反応性蛋白増加	0	0	0	2（2.6）	2（0.2）
胸部 X 線異常	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
薬物濃度増加	0	0	2（0.7）	0	2（0.2）
心電図 QT 間隔異常	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
心電図 QT 延長	2（0.8）	2（1.0）	1（0.3）	6（7.8）	11（1.4）
心電図 ST 部分上昇	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
心電図異常 T 波	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
心電図 T 波逆転	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2（0.8）	0	5（1.7）	1（1.3）	8（1.0）
ヘモグロビン減少	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
肝酵素上昇	3（1.3）	2（1.0）	0	0	5（0.6）
免疫抑制剤濃度増加	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
肝機能検査異常	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
肝機能検査値上昇	0	5（2.4）	0	1（1.3）	6（0.7）
後骨髄球数増加	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
血小板数減少	1（0.4）	1（0.5）	0	1（1.3）	3（0.4）
血小板数増加	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
QRS 軸異常	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
トランスアミナーゼ上昇	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
体重減少	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
白血球数減少	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
代謝および栄養障害	**19（8.0）**	**11（5.2）**	**18（6.3）**	**18（23.4）**	**66（8.1）**
食欲減退	4（1.7）	2（1.0）	4（1.4）	9（11.7）	19（2.3）
水分過負荷	2（0.8）	0	0	0	2（0.2）
高カリウム血症	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
低カルシウム血症	0	3（1.4）	1（0.3）	0	4（0.5）
低血糖	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
低カリウム血症	11（4.6）	6（2.9）	11（3.8）	10（13.0）	38（4.7）
低マグネシウム血症	5（2.1）	3（1.4）	2（0.7）	0	10（1.2）
低ナトリウム血症	0	1（0.5）	2（0.7）	0	3（0.4）
低リン酸血症	2（0.8）	5（2.4）	0	0	7（0.9）
食欲亢進	0	0	2（0.7）	0	2（0.2）
マグネシウム欠乏	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）

	P05520 試験 n（%）	P05615 試験 n（%）	P069 試験 n（%）	P101 試験 n（%）	全体 n（%）
筋骨格系および結合組織障害	**2（0.8）**	**2（1.0）**	**1（0.3）**	**3（3.9）**	**8（1.0）**
関節痛	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
関節炎	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
背部痛	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
四肢腫瘤	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
筋骨格痛	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
頚部痛	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
四肢痛	0	2（1.0）	0	0	2（0.2）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**0**	**1（0.3）**	**0**	**1（0.1）**
骨髄異形成症候群	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
神経系障害	**16（6.8）**	**3（1.4）**	**9（3.1）**	**1（1.3）**	**29（3.6）**
失語症	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
灼熱感	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
認知障害	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
意識レベルの低下	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
浮動性めまい	2（0.8）	0	2（0.7）	1（1.3）	5（0.6）
味覚不全	4（1.7）	0	0	0	4（0.5）
脳症	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
頭痛	10（4.2）	2（1.0）	0	0	12（1.5）
痙攣発作	0	0	2（0.7）	0	2（0.2）
傾眠	0	0	2（0.7）	0	2（0.2）
味覚障害	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
精神障害	**3（1.3）**	**1（0.5）**	**6（2.1）**	**2（2.6）**	**12（1.5）**
異常な夢	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
錯乱状態	1（0.4）	0	1（0.3）	0	2（0.2）
幻覚	0	0	4（1.4）	0	4（0.5）
幻視	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
不眠症	1（0.4）	1（0.5）	0	2（2.6）	4（0.5）
悪夢	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
睡眠障害	1（0.4）	0	1（0.3）	0	2（0.2）
腎および尿路障害	**2（0.8）**	**1（0.5）**	**4（1.4）**	**1（1.3）**	**8（1.0）**
急性腎障害	2（0.8）	0	1（0.3）	0	3（0.4）
慢性腎臓病	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
緊張性膀胱	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
腎不全	0	0	2（0.7）	0	2（0.2）
腎機能障害	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**1（0.3）**	**0**	**1（0.1）**
骨盤液貯留	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3（1.3）**	**3（1.4）**	**5（1.7）**	**4（5.2）**	**15（1.8）**
咳嗽	0	1（0.5）	2（0.7）	0	3（0.4）
鼻出血	0	1（0.5）	0	1（1.3）	2（0.2）
しゃっくり	1（0.4）	1（0.5）	0	0	2（0.2）
鼻閉	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
鼻粘膜障害	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
口腔咽頭痛	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
胸水	0	0	1（0.3）	1（1.3）	2（0.2）
胸膜痛	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
湿性咳嗽	0	1（0.5）	2（0.7）	0	3（0.4）
呼吸不全	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
頻呼吸	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）

	P05520 試験 n（%）	P05615 試験 n（%）	P069 試験 n（%）	P101 試験 n（%）	全体 n（%）
皮膚および皮下組織障害	**23（9.7）**	**14（6.7）**	**5（1.7）**	**10（13.0）**	**52（6.4）**
皮膚炎	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	1（1.3）	1（0.1）
全身性剥脱性皮膚炎	1（0.4）	0	1（0.3）	0	2（0.2）
皮膚乾燥	0	0	0	3（3.9）	3（0.4）
紅斑	1（0.4）	0	0	2（2.6）	3（0.4）
寝汗	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
点状出血	2（0.8）	0	0	0	2（0.2）
そう痒症	4（1.7）	2（1.0）	0	0	6（0.7）
発疹	15（6.3）	6（2.9）	2（0.7）	4（5.2）	27（3.3）
斑状皮疹	0	2（1.0）	0	0	2（0.2）
斑状丘疹状皮疹	4（1.7）	2（1.0）	0	1（1.3）	7（0.9）
麻疹様発疹	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
そう痒性皮疹	0	2（1.0）	1（0.3）	0	3（0.4）
皮膚病変	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
中毒性皮疹	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
蕁麻疹	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
血管障害	**7（3.0）**	**2（1.0）**	**3（1.0）**	**11（14.3）**	**23（2.8）**
高血圧	3（1.3）	1（0.5）	2（0.7）	11（14.3）	17（2.1）
低血圧	1（0.4）	0	1（0.3）	0	2（0.2）
起立性低血圧	2（0.8）	0	0	0	2（0.2）
血栓性静脈炎	1（0.4）	0	0	0	1（0.1）
血管炎	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）

（MedDRA Version 22.1）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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］

（解説）

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。

11. 適用上の注意

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。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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）。

（解説）

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

15.2.1 ポサコナゾールの動物実験において、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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [38)]

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	30 mg/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*	1.1 μM	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、0.521 μM	0.036 μM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	30 mg/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	90 mg/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、13 mg/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）	40 mg/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、60 mg/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	30 mg/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、30 mg/kg 単回	影響認められず
	ラット（雄 12 匹）		30 mg/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	30 mg/kg 単回	影響認められず
胃内容排出能	ラット（雄 8 匹）	経口	30 mg/kg 単回	影響認められず

hERG：ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [39)]

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、2000、2500、3000、3500、4000、5000 雌：0、250、500、1000、1500、2000、3500、5000	雄：2500 雌：2000
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、5000 雌：0、4000、4500、5000	雄：>5000 雌：4000
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、2000	雌雄：>2000
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 [40)]

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、180 mg/kg/日 [<15 mg/kg/日]	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 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45 mg/kg/日 [<5 mg/kg/日]	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 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、30 mg/kg/日 雌：0、10、15、20 mg/kg/日 [<10 mg/kg/日]	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

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、90 mg/kg/日 [<6 mg/kg/日]	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･Al-P･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、6 mg/kg/日 [<0.3 mg/kg/日]	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	雌雄：0、3、10、30 mg/kg/日 [<3 mg/kg/日]	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	雌雄：0、3、10、30 mg/kg/日 [<3 mg/kg/日]	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 静注液 [a,b]	3ヵ月間 静脈内	雌雄：0、9 mg/kg/日 [9 mg/kg/日]	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	雌雄：0、15、45、90、180 mg/kg/日 [<15 mg/kg/日]	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 静注液 [a]	1ヵ月間 静脈内	雌雄：0、4、8、12 mg/kg/日 [4 mg/kg/日]	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

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、30 mg/kg/日 [<8 mg/kg/日]	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 4 週間の休薬により、15 mg/kg/日の所見に回復又は回復傾向あり

a：ポサコナゾール静注液
b：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 [41)]

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懸濁製剤（開発中止）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た。

(4) がん原性試験 [42)]

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なかった。高用量群（60 mg/kg/日を 5 週間投与後、90 mg/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、再試験を実施した。

マウスの 2 回目の試験では、最大耐量を超える用量（90 mg/kg/日を 48 週間投与後、死亡率上昇のため 60 mg/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：30 mg/kg/日、雌：20 mg/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 倍以上であった。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る。

(5) 生殖発生毒性試験 [43)]

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 45 mg/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なかった。雌の交尾行動及び受胎能に関する無毒性量は 45 mg/kg/日以上であった。

＜ラット：雄／各群 25 匹＞

雄ラットに 0、45、90 及び 180 mg/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 回経口投与した。いずれの投与群においても本薬の投与に関連した変化は認められなかった。雄の交尾行動及び受胎能に関する無毒性量は 180 mg/kg/日以上であった。

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 27 mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 15 日まで 1 日 1 回経口投与した。27 mg/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た。同用量における曝露量は、臨床曝露量と同程度と推定された。ラットの胚・胎児発生に関する無毒性量は 9 mg/kg/日であった。

＜ウサギ：各群 20 匹＞

雌ウサギに 0、20、40 及び 80 mg/kg/日の用量で、妊娠 7 日から 19 日まで 1 日 1 回経口投与した。40 mg/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た。同用量における曝露量は、臨床曝露量の 2.1 倍であった。ウサギの胚・胎児発生に関する無毒性量は 20 mg/kg/日、母動物の一般毒性に関する無毒性量は 80 mg/kg/日以上であった。

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 36 mg/kg/日の用量で、妊娠 7 日から授乳 20 日まで 1 日 1 回経口投与した。18 mg/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た。同用量における曝露量は、臨床曝露量と同程度と推定された。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 6 mg/kg/日と考えられた。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 36 mg/kg/日以上であった。

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 20 mg/kg/日の用量で、生後 7 日から 12 週間 1 日 1 回経口投与した。成熟ラットの試験成績と一致する種々の臨床検査及び病理検査での変化が認められたが、6 週間の休薬によりほとんどの変化が回復した。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、本薬の投与の影響は認められなかった。幼若ラットにおける無毒性量は 1 mg/kg/日であった。

＜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 60 mg/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、神経毒性を評価した。成熟イヌでみられた神経系のリン脂質症と同様に、幼若イヌの神経系にリン脂質症がみられたが、運動、感覚及び自律神経系への影響は認められなかった。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た。投与に関連した体重減少により、無毒性量は雄では 15 mg/kg/日、雌では特定できなかった。

＜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 10 mg/kg/日の用量で、生後 14 日から 6 週間、1 日 1 回静脈内投与した。ポサコナゾールあるいはアゾール系抗真菌薬で知られている所見のほかに、側脳室拡張の発現頻度の増加がみられた。5 ヵ月間の休薬期間終了後、側脳室拡張は対照群と同様の発現頻度で認められた。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なかった。

＜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 10 mg/kg/日の用量で、生後 10 週から 13 週間 1 日 1 回静脈内投与した。脳室の発達を MRI で検査したところ、対照群との差異は認められず、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た。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

免疫毒性試験 [44)]

マウスにポサコナゾール（0、10、30 及び 90 mg/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た。

30 及び 90 mg/kg/日群で抗体産生細胞の軽度な減少及び NK 細胞活性の軽度な増加が認められたが、1 ヵ月間の休薬終了後、免疫機能に変化は認められなかった。

イムノフェノタイピングにおいて、30 及び 90 mg/kg/日群で、末梢血のリンパ球数のごく軽度の増加、並びに脾臓のリンパ球数のごく軽度の減少及び単球数のごく軽度の増加が認められた。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、90 mg/kg/日群で脾臓リンパ球サブセットの 1 つにごく軽度の増加が認められたのみであった。

皮膚感作性試験 [45)]

モルモットの Maximization 法において、皮膚感作性は認められなかった。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品　注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ポサコナゾール　劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

2～8℃

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ノクサフィル®錠 100 mg
同効薬：
先発医薬品名
ブイフェンドドライシロップ 2800 mg、ブイフェンド錠 50 mg／ブイフェンド錠 200 mg、ブイフェンド 200 mg 静注用
ジフルカンカプセル 50 mg／ジフルカンカプセル 100 mg、ジフルカンドライシロップ 350 mg／ジフルカンドライシロップ 1400 mg、ジフルカン静注液 50 mg／ジフルカン静注液 100 mg／ジフルカン静注液 200 mg
イトリゾールカプセル 50
アムビゾーム点滴静注用 50 mg
クレセンバ点滴静注用 200 mg、クレセンバカプセル 40 mg、クレセンバカプセル 100 mg

7. 国際誕生年月日

2005 年 10 月 25 日（EU）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ノクサフィル® 点滴静注 300 mg	2020 年 1 月 23 日	30200AMX00026000	2020 年 4 月 22 日	2020 年 7 月 21 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2021 年 9 月 27 日：侵襲性アスペルギルス症の治療

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

＜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、菌腫の治療＞

8 年：2020 年 1 月 23 日～2028 年 1 月 22 日

＜侵襲性アスペルギルス症の治療＞

残余期間：2021 年 9 月 27 日～2028 年 1 月 22 日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ノクサフィル® 点滴静注 300 mg	6179403A1028	6179403A1028	127844601	622784401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

1. 引用文献

1）社内資料：日本人健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（P067試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.2）
2）社内資料：ポサコナゾール静注液を末梢静脈内投与した海外第Ⅰ相試験（P04985試験、P06356試験及びP07783試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.4.2）
3）社内資料：QT/QTc評価試験（2020年1月23日承認、CTD2.7.4.4）
4）社内資料：海外第Ⅲ相試験（P01899試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
5）社内資料：海外第Ⅲ相試験（C/I98-316試験試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
6）社内資料：国内第Ⅲ相試験（P101試験）
7）社内資料：国内第Ⅲ相試験（P101試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
8）社内資料：海外第Ⅲ相試験（P069試験）
9）Maertens JA et al. *Lancet.* 2021; 397(10273); 499-509.（PMID：33549194）
10）社内資料：海外第Ⅲ相試験（P00041試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.4）
11）社内資料：海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.2）
12）社内資料：海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05520試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.2）
13）社内資料：効力を裏付ける試験（2020年1月23日承認、CTD2.6.2.1、2.6.2.2、2.6.2.6）
14）社内資料：リファブチンとの薬物相互作用試験（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2）
15）社内資料：フェニトインとの薬物相互作用試験（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2）
16）社内資料：エファビレンツ、シロリムス、ミダゾラム及びアタザナビル／リトナビルとの薬物相互作用試験（P04490試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2）
17）Brüggemann RJ et al. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(10); 2188-2194.（PMID：20667889）
18）社内資料：胃内pH及び消化管運動に影響する薬剤との薬物相互作用試験（P07764試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.1.2）
19）社内資料：シクロスポリンとの薬物相互作用試験（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2）
20）社内資料：タクロリムスとの薬物相互作用試験（P02862試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2）
21）社内資料：シンバスタチンとの薬物相互作用試験（P05359試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2）
22）社内資料：カスポファンギン、ミカファンギンとの薬物相互作用試験（P04931試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2）
23）社内資料：glipizideとの薬物相互作用試験（P02489試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2）
24）社内資料：母集団薬物動態解析（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.1-2.7.2.3）
25）社内資料：主に外国人侵襲性アスペルギルス症患者のデータを追加した母集団薬物動態解析
26）社内資料：分布（2020年1月23日承認、CTD2.6.4.4、2.6.4.6、2.7.6.2）
27）社内資料：血球への移行性（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.2）
28）社内資料：マウス及びラットにおける分布（2020年1月23日承認、CTD2.6.4.4）
29）社内資料：代謝（2020年1月23日承認、CTD2.6.4.5、2.7.2.3）
30）Kim H et al. *J Chromatogr A.* 2003; 987(1-2); 243-248.（PMID：12613818）
31）社内資料：排泄（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2）
32）社内資料：トランスポーターを介した薬物相互作用の検討（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.1、2.7.2.3）
33）社内資料：腎機能障害者対象海外臨床試験（P01940試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.2）
34）社内資料：外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（P02810試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.2）

35）社内資料：肝機能障害者対象海外臨床試験（P03742試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.2）
36）社内資料：曝露-応答解析（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.1）
37）社内資料：侵襲性アスペルギルス症患者における曝露-応答解析
38）社内資料：安全性薬理試験（2020年1月23日承認、CTD2.6.2.4、2.6.3.1、2.6.3.3）
39）社内資料：単回投与毒性試験（2020年1月23日承認、CTD2.6.6.2）
40）社内資料：反復投与毒性試験（2020年1月23日承認、CTD2.6.6.3）
41）社内資料：遺伝毒性試験（2020年1月23日承認、CTD2.6.6.9）
42）社内資料：がん原性試験（2020年1月23日承認、CTD2.6.6.9）
43）社内資料：生殖発生毒性試験（2020年1月23日承認、CTD2.6.6.6）
44）社内資料：免疫毒性試験（2020年1月23日承認、CTD2.6.6.8）
45）社内資料：皮膚感作性試験（2020年1月23日承認、CTD2.6.6.8）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2018年10月時点で、本薬の各製剤の米国*、欧州連合を含む国又は地域での承認状況は下記のとおりであった。

・経口懸濁液：73の国又は地域
・錠剤（別称：徐放錠、腸溶錠）：51の国又は地域
・静注液（別称：静注用濃厚溶液）：42の国又は地域

2021年5月には米国、2022年1月にはEUで小児用経口懸濁液が承認された。
*米国では2026年10月時点で錠、点滴静注、経口懸濁液は販売中止している。

本邦において承認されたのは錠剤及び静注液のみである。本邦で承認された効能又は効果及び用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

〇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
〇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

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。

海外での承認状況（2026年10月時点）

国　　名	米国
販 売 名	NOXAFIL
効能・効果	小児用経口懸濁液 ・2歳以上かつ体重10-40kgの小児患者における、移植片対宿主病を有する造血幹細胞移植患者又は化学療法により遷延した好中球減少症を伴う血液悪性腫瘍患者を含む重度の免疫不全状態で侵襲性アスペルギルス症及びカンジダ症を発症するリスクが高い患者におけるこれらの感染症の予防 ・2歳以上かつ体重10-40kgの小児患者における侵襲性アスペルギルス症の治療
剤形・含量	小児用経口懸濁液：300 mg
承認年月	2021年5月
用法・用量	侵襲性アスペルギルス症の治療 2歳以上かつ体重10-40kgの小児患者における用法・用量は以下のとおりである。 推奨される総治療期間は6～12週間である。 体重：10 kg以上17 kg未満 負荷用量：初日に120 mg（4 mL）を1日2回服用 維持用量：2日目以降は120 mg（4 mL）を1日1回服用 体重：17 kg以上21 kg未満 負荷用量：初日に150 mg（5 mL）を1日2回服用 維持用量：2日目以降は150 mg（5 mL）を1日1回服用 体重：21 kg以上26 kg未満 負荷用量：初日に180 mg（6 mL）を1日2回服用 維持用量：2日目以降は180 mg（6 mL）を1日1回服用 体重：26 kg以上36 kg未満 負荷用量：初日に210 mg（7 mL）を1日2回服用 維持用量：2日目以降は210 mg（7 mL）を1日1回服用 体重：36 kg以上40 kg以下 負荷用量：初日に240 mg（8 mL）を1日2回服用 維持用量：2日目以降は240 mg（8 mL）を1日1回服用 侵襲性アスペルギルス症及びカンジダ症の予防 2歳以上かつ体重10-40kgの小児患者における用法・用量は以下のとおりである。

	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く。 体重：10 kg 以上 12 kg 未満 負荷用量：初日に 90 mg（3 mL）を 1 日 2 回服用 維持用量：2 日目以降は 90 mg（3 mL）を 1 日 1 回服用 体重：12 kg 以上 17 kg 未満 負荷用量：初日に 120 mg（4 mL）を 1 日 2 回服用 維持用量：2 日目以降は 120 mg（4 mL）を 1 日 1 回服用 体重：17 kg 以上 21 kg 未満 負荷用量：初日に 150 mg（5 mL）を 1 日 2 回服用 維持用量：2 日目以降は 150 mg（5 mL）を 1 日 1 回服用 体重：21 kg 以上 26 kg 未満 負荷用量：初日に 180 mg（6 mL）を 1 日 2 回服用 維持用量：2 日目以降は 180 mg（6 mL）を 1 日 1 回服用 体重：26 kg 以上 36 kg 未満 負荷用量：初日に 210 mg（7 mL）を 1 日 2 回服用 維持用量：2 日目以降は 210 mg（7 mL）を 1 日 1 回服用 体重：36 kg 以上 40 kg 以下 負荷用量：初日に 240 mg（8 mL）を 1 日 2 回服用 維持用量：2 日目以降は 240 mg（8 mL）を 1 日 1 回服用

（2026 年 10 月時点の米国添付文書）

国　　名	欧州連合
販 売 名	Noxafil
効能・効果	剤型ごとの適応患者 ・経口懸濁液：成人患者を適応とする ・腸溶錠：成人患者及び体重 40 kg 超で 2 歳以上の小児患者を適応とする ・静注液：成人患者及び 2 歳以上の小児患者を適応とする ・小児用経口懸濁液：2 歳以上の小児患者を適応とする 効能・効果 以下の真菌感染の治療： ・アムホテリシン B が無効†又は不耐容の患者におけるフサリウム症 ・イトラコナゾールが無効†又は不耐容の患者におけるクロモブラストミコーシス及び菌腫 ・アムホテリシン B、イトラコナゾール及びフルコナゾールが無効†又は不耐容の患者におけるコクシジオイデス症 侵襲性真菌症の予防： ・寛解導入化学療法施行中の急性骨髄性白血病（AML）又は骨髄異形成症候群（MDS）患者で、好中球減少症が遷延することが予測され、侵襲性真菌症を発症するリスクが高い患者における侵襲性真菌症の予防 ・移植片対宿主病に対し高用量免疫抑制療法を行う造血幹細胞移植患者で、侵襲性真菌症を発症するリスクが高い患者における侵襲性真菌症の予防 経口懸濁液のみの効能・効果： ・アムホテリシン B 又はイトラコナゾールが無効†又は不耐容の患者における侵襲性アスペルギルス症 ・口腔咽頭カンジダ症: 重症である、または免疫抑制状態にあり、局所療法に対する反応が不良と予想される患者における第一選択治療として用いる 腸溶錠のみの効能・効果： ・成人及び体重 40 kg 超で 2 歳以上の小児患者における侵襲性アスペルギルス症の治療 静注液のみの効能・効果： ・成人及び 2 歳以上の小児患者における侵襲性アスペルギルス症の治療 小児用経口懸濁液のみの効能・効果： ・2 歳以上の小児患者における侵襲性アスペルギルス症の治療 † 無効とは有効な抗真菌薬の治療用量で最短 7 日間投与後、感染進行したこと又は改善がみられないことと定義する

剤形・含量	経口懸濁液：1 mL 中に 40 mg 含有
承認年月	2005 年 10 月
用法・用量	難治性侵襲性真菌症／一次療法に不耐容の侵襲性真菌症の治療 200 mg（5 mL）を 1 日 4 回服用 代替: 食事や栄養補助剤を摂取可能な場合、食事中又は食後速やかに 400 mg（10 mL）を 1 日 2 回服用 投与期間は患者の基礎疾患の程度、免疫抑制からの回復及び臨床効果に基づく 口腔咽頭カンジダ症の治療 初日に 200 mg（5 mL）を 1 日 1 回、その後は 100 mg（2.5 mL）を 1 日 1 回 13 日間服用 吸収のため食事（摂食困難な場合は栄養補助剤の摂取）中又は食後すぐに服用 侵襲性真菌症の予防 200 mg（5 mL）を 1 日 3 回服用 吸収のため食事（摂食困難な場合は栄養補助剤の摂取）中又は食後すぐに服用 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く AML 又は MDS 患者に対する予防投与は、好中球減少症の発現が予測される数日前から開始し、好中球数が 500 cells/mm^3 超に増加してから 7 日間継続する
剤形・含量	腸溶錠：100 mg 錠
承認年月	2014 年 4 月
用法・用量	侵襲性アスペルギルス症の治療 初日に 300 mg（100 mg 錠 3 錠）を 1 日 2 回、その後は 300 mg（100 mg 錠 3 錠）を 1 日 1 回服用 食事に関係なく服用可能 推奨総投与期間は 6～12 週間 適応があれば静脈内投与と経口投与は切り替えることができる 難治性侵襲性真菌症／一次療法に不耐容の侵襲性真菌症の治療 初日に 300 mg（100 mg 錠 3 錠）を 1 日 2 回、その後は 300 mg（100 mg 錠 3 錠）を 1 日 1 回服用 食事に関係なく服用可能 投与期間は患者の基礎疾患の程度、免疫抑制からの回復及び臨床効果に基づく 侵襲性真菌症の予防 初日に 300 mg（100 mg 錠 3 錠）を 1 日 2 回、その後は 300 mg（100 mg 錠 3 錠）を 1 日 1 回服用 食事に関係なく服用可能 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く AML 又は MDS 患者に対する予防投与は、好中球減少症の発現が予測される数日前から開始し、好中球数が 500 cells/mm^3 超に増加してから 7 日間継続する
剤形・含量	静注液：1 バイアル中に 300 mg／1 mL 中に 18 mg 含有
承認年月	2014 年 9 月
用法・用量	侵襲性アスペルギルス症の治療 ・成人患者 初日に 300 mg を 1 日 2 回、その後は 300 mg を 1 日 1 回静脈内投与 推奨総投与期間は 6～12 週間 適応があれば静脈内投与と経口投与は切り替えることができる ・2 歳以上 18 歳未満の小児患者 初日に 6 mg/kg（最大 300 mg）を 1 日 2 回、その後は 6 mg/kg（最大 300 mg）を 1 日 1 回静脈内投与 推奨総投与期間は 6～12 週間 適応があれば静脈内投与と経口投与は切り替えることができる 難治性侵襲性真菌症／一次療法に不耐容の侵襲性真菌症の治療 ・成人患者 初日に 300 mg を 1 日 2 回、その後は 300 mg を 1 日 1 回静脈内投与 投与期間は患者の基礎疾患の程度、免疫抑制からの回復及び臨床効果に基づく ・2 歳以上 18 歳未満の小児患者 初日に 6 mg/kg（最大 300 mg）を 1 日 2 回、その後は 6 mg/kg（最大 300 mg）を 1 日 1 回静脈内投与

<table>
<tr><td></td><td>投与期間は患者の基礎疾患の程度、免疫抑制からの回復及び臨床効果に基づく
侵襲性真菌症の予防
・成人患者
初日に 300 mg を 1 日 2 回、その後は 300 mg を 1 日 1 回静脈内投与
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く
AML 又は MDS 患者に対する予防投与は、好中球減少症の発現が予測される数日前から開始し、好中球数が 500 cells/mm^3 超に増加してから 7 日間継続する
・2 歳以上 18 歳未満の小児患者
初日に 6 mg/kg（最大 300 mg）を 1 日 2 回、その後は 6 mg/kg（最大 300 mg）を 1 日 1 回静脈内投与
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く
AML 又は MDS 患者に対する予防投与は、好中球減少症の発現が予測される数日前から開始し、好中球数が 500 cells/mm^3 超に増加してから 7 日間継続する</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>小児用経口懸濁液 300 mg／調製後：1 mL 中に約 30 mg 含有</td></tr>
<tr><td>承認年月</td><td>2022 年 1 月</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>10 kg 以上 40 kg 以下の小児患者（2 歳以上 18 歳未満）における推奨用量
<table>
<tr><th>体重</th><th>用量</th></tr>
<tr><td>10 kg 以上 12 kg 未満</td><td>90 mg（3 mL）</td></tr>
<tr><td>12 kg 以上 17 kg 未満</td><td>120 mg（4 mL）</td></tr>
<tr><td>17 kg 以上 21 kg 未満</td><td>150 mg（5 mL）</td></tr>
<tr><td>21 kg 以上 26 kg 未満</td><td>180 mg（6 mL）</td></tr>
<tr><td>26 kg 以上 36 kg 未満</td><td>210 mg（7 mL）</td></tr>
<tr><td>36 kg 以上 40 kg 以下</td><td>240 mg（8 mL）</td></tr>
</table>
初日に 1 日 2 回、その後は 1 日 1 回服用
投与期間：
侵襲性アスペルギルス症の推奨総投与期間は 6～12 週間
難治性侵襲性真菌症／一次療法に不耐容の侵襲性真菌症の治療は、投与期間は患者の基礎疾患の程度、免疫抑制からの回復及び臨床効果に基づく
AML 又は MDS 患者に対する侵襲性真菌症の予防投与は、好中球減少症の発現が予測される数日前から開始し、好中球数が 500 cells/mm^3 超に増加してから 7 日間継続する。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く</td></tr>
</table>

（2026 年 10 月時点の EU SmPC）

注）国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

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。

（参考情報）

・FDA 分類：該当なし

FDA は 2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類（A/B/C/D/X の表記：旧カテゴリー）を記述型の記載に変更したため。

欧州連合添付文書（2026 年 10 月時点）の記載内容
4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy There is insufficient information on the use of posaconazole in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. The potential risk for humans is unknown. Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment. Posaconazole must not be used during pregnancy unless the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus. Breast-feeding Posaconazole is excreted into the milk of lactating rats. The excretion of posaconazole in human breast milk has not been investigated. Breast-feeding must be stopped on initiation of treatment with posaconazole. Fertility Posaconazole had no effect on fertility of male rats at doses up to 180 mg/kg (2.8 times the exposure achieved from a 300 mg intravenous dose in human) or female rats at a dose up to 45 mg/kg (3.4 times the exposure from a 300 mg intravenous dose in patients). There is no clinical experience assessing the impact of posaconazole on fertility in humans. **5.3 Preclinical safety data（抜粋）** Reproduction, peri- and postnatal development studies were conducted in rats. At exposures lower than those obtained at therapeutic doses in humans, posaconazole caused skeletal variations and malformations, dystocia, increased length of gestation, reduced mean litter size and postnatal viability. In rabbits, posaconazole was embryotoxic at exposures greater than those obtained at therapeutic doses. As observed with other azole antifungal agents, these effects on reproduction were considered to be due to a treatment-related effect on steroidogenesis. Posaconazole was not genotoxic in in vitro and in vivo studies. Carcinogenicity studies did not reveal special hazards for humans.

オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

B3

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

小児等に関する記載は「海外での承認状況」参照。

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びEUのSmPCとは異なる。

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。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

・医療従事者向け資材：妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性への投与に関する適正使用のお願い（「Ⅰ．4．適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

2026年10月改訂