日本標準商品分類番号 876179

医薬品リスク管理計画対象製品

深在性真菌症予防*に “Posaconazole”

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

※カンジダ症の治療適応は有しません。

深在性真菌症治療剤

薬価基準収載

ノクサフィル®

錠100mg
点滴静注300mg

ポサコナゾール錠/注射液 NOXAFIL®

劇薬／処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 エルゴタミン酒石酸塩･無水カフェイン･イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン、エルゴメトリン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ピモジド、キニジン、ベネトクラクス［再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期］、スボレキサント、ルラシドン塩酸塩、ブロナンセリン、トリアゾラムを投与中の患者［10.1参照］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

MSD株式会社

ノクサフィル®とは

＊：承認されている効能又は効果、用法及び用量、剤形は各国・地域で同一ではない（2018年10月現在）。

予防適応

- 造血幹細胞移植患者
- 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者

治療適応

- 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）

＊2021年9月適応取得

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

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

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

欧米の主要なガイドラインで、ノクサフィル® が推奨されています

アスペルギルス症診療ガイドライン：2017 ESCMID-ECMM-ERS

(ESCMID=European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases,
ECMM=European Confederation of Medical Mycology, ERS=European Respiratory Society)

Ullmann AJ et al. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24 Suppl 1: e1-e38. P.e14, Table 26.
Diagnosis and Management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline

侵襲性アスペルギルス症の一次予防

対象		抗真菌薬	推奨度	Comments	Ref.
目的：侵襲性アスペルギルス症発症率の低減					
血液悪性腫瘍患者（例：長期および重度の好中球減少症を伴うAML患者）		ポサコナゾール*1（経口懸濁液200mgを1日3回もしくは、錠剤300mgを1日1回）	A-I	寛解導入療法を受けているAML患者およびMDS患者のみを対象とする。薬物濃度のモニタリングは経口懸濁液の場合に推奨される。錠剤は吸収が増加することから、静注液への切り替えが可能である。	1
		アムホテリシンBリポソーム製剤*2（エアゾール12.5mgを週2回、フルコナゾールとの併用が未定の場合）	B-I	AML患者対象。	2,3
		Amphotericin B-lipid complex（3mg/kgを週3回）	C-IIh	アムホテリシンBリポソーム製剤と同様。	4
		ミカファンギン*3（50mgを1日1回）	C-IIt		5,6
		アムホテリシンBリポソーム製剤*4（10mg/kgを週1回）	C-IIu		7
		アムホテリシンBリポソーム製剤*4（50mgを2日に1回）	C-IIu		8
		アムホテリシンBリポソーム製剤*4（15mg/kgを2週に1回）	C-IIu		9
		ボリコナゾール*3	C-IIt	フルコナゾールより推奨されない。	10
		イトラコナゾール（内用液400mg/日）	D-II	フルコナゾールと同様（n=195）かつ、より毒性が高い。	11,12,13,14
寛解導入療法を受けている急性リンパ芽球性白血病患者		アムホテリシンBリポソーム製剤*4（5mg/kgを週2回）	D-I	プラセボより毒性が高く、侵襲性アスペルギルス症発症率の有意な低下は見られなかった。	15
急性白血病および自家造血幹細胞移植患者もしくは血液悪性腫瘍患者		いずれかの抗真菌薬	D-III		-
同種造血幹細胞移植患者	好中球数が回復するまで	ポサコナゾール*1（経口懸濁液200mgを1日3回もしくは、錠剤300mgを1日1回）	B-IIt	好中球減少症の期間とほぼ同等の期間の薬物濃度モニタリング。	1
		アムホテリシンBリポソーム製剤*2（エアゾール12.5mgを週2回、フルコナゾールと併用）	B-IIt		2
		ボリコナゾール（200mgを1日2回）	C-I	フルコナゾールより推奨されない。薬物濃度モニタリング。	10,16
		ミカファンギン*3（50mg/日）	C-I	アスペルギルス症のサブグループ解析に差はない。	5
		イトラコナゾール（内用液400mg/日）	D-I	毒性の問題、薬物濃度モニタリング。	2,14
	好中球数回復後かつGVHDを発症していない場合	いずれかの抗真菌薬	D-III	有効性と忍容性に関するデータが不十分。	-
	中等～重症のGVHDかつ／または高用量の免疫抑制治療を受けている場合	ポサコナゾール*1（経口懸濁液200mgを1日3回もしくは、錠剤300mgを1日1回）	A-I	薬物濃度モニタリング。	17
		ボリコナゾール（200mgを1日2回）	C-II	フルコナゾールより推奨されない。薬物濃度モニタリング。	10,16
		イトラコナゾール（内用液400mg/日）	C-II	毒性の問題、薬物濃度モニタリング。	14
		ミカファンギン*3（50mg/日）	C-III	GVHD患者の少数にのみ推奨される。	5
目的：侵襲性アスペルギルス症に起因する死亡率の低減					
同種造血幹細胞移植患者	好中球数が回復するまで	ポサコナゾール*1（経口懸濁液200mgを1日3回もしくは、錠剤300mgを1日1回）	B-IIt	好中球減少症の期間とほぼ同等の期間の薬物濃度モニタリング。	1
	好中球数回復後かつGVHDを発症していない場合	いずれかの抗真菌薬	D-III	有効性と忍容性に関するデータが不十分。	-
	中等～重症のGVHDかつ／または高用量の免疫抑制治療を受けている場合	ポサコナゾール*1（経口懸濁液200mgを1日3回もしくは、錠剤300mgを1日1回）	A-II	主に侵襲性真菌症に起因する死亡率が高い場合、薬物濃度モニタリング。	17

A-E：推奨の強さ、Ⅰ-Ⅲ：エビデンスの質、t：転用されたエビデンス、h：ヒストリカルコントロール、u：非対照試験　国内未承認薬は英語表記　*1：国内未承認の剤形、用法・用量
*2：国内未承認の剤形、効能・効果、用法・用量　*3：国内未承認の効能・効果　*4：国内未承認の効能・効果、用法・用量
国内において承認されている効能・効果、用法・用量および剤形は各製剤の電子添文をご参照ください。

Reprinted from Clin Microbiol Infect., 24 Suppl 1, Ullmann AJ et al, Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline., e1–e38., Copyright 2018, with permission from European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

【注　意】
本邦で承認された本剤の剤形は錠剤又は静注液であり、承認された用法・用量は、錠剤では「通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。」であり、静注液では「通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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。」です。

アスペルギルス症治療の実践的臨床ガイドライン：米国感染症学会

(IDSA=Infectious Diseases Society of America)

Patterson TF et al. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4): e1-e60. P.e7, PROPHYLAXIS OF INVASIVE ASPERGILLOSIS. V. 66

◉ 侵襲性アスペルギルス症の予防

長期間好中球減少症を発症している侵襲性アスペルギルス症のリスクが高い患者には、
ポサコナゾール（*strong recommendation; high-quality evidence*）、
ボリコナゾール（*strong recommendation; moderate-quality evidence*）または
ミカファンギン（*weak recommendation; low-quality evidence*）による
予防を推奨する（*strong recommendation; high-quality evidence*）。
イトラコナゾールによる予防は有効であるが、
治療は吸収および忍容性によって制限される場合がある
（*strong recommendation; moderate-quality evidence*）。

アスペルギルス症診療ガイドライン：2017 ESCMID-ECMM-ERS

侵襲性アスペルギルス症の一次予防：引用文献

1. Cornely OA et al. *N Engl J Med.* 2007; 356(4): 348-359.
2. Rijnders BJ et al. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(9): 1401-1408.
3. Slobbe L et al. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008; 21(6): 855-859.
4. Mattiuzzi GN et al. *Cancer.* 2004; 100(3): 581-589.
5. van Burik JA et al. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(10): 1407-1416.
6. Park S et al. *J Infect.* 2016; 73(5): 496-505.
7. Cordonnier C et al. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 31(2): 135-141.
8. Penack O et al. *Ann Oncol.* 2006; 17(8): 1306-1312.
9. Annino L et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(6): 2596-2602.
10. Wingard JR et al. *Blood.* 2010; 116(24): 5111-5118.
11. Morgenstern GR et al. *Br J Haematol.* 1999; 105(4): 901-911.
12. Oren I et al. *Bone Marrow Transpl.* 2006; 38(2): 127-134.
13. Glasmacher A et al. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(2): 317-325.
14. Marr KA et al. *Blood.* 2004; 103(4): 1527-1533.
15. Cornely OA et al. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72(8): 2359-2367.
16. Marks DI et al. *Br J Haematol.* 2011; 155(3): 318-327.
17. Ullmann AJ et al. *N Engl J Med.* 2007; 356(4): 335-347.

「禁忌」等その他項目は、D.I.をご参照ください。

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

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

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

目　的

侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象に、ノクサフィル®経口懸濁液*を予防投与した際の有効性をフルコナゾールと比較検討し、安全性、忍容性を評価する。

対象・方法

同種造血幹細胞移植後に急性（グレード2～4）または慢性GVHDを発症した患者、またはGVHDに対する2週間以上の高用量の免疫抑制治療を受けることが見込まれる患者600例を対象に、施設およびGVHD（急性/慢性）を層別因子として1：1の比でノクサフィル®群またはフルコナゾール群に無作為割付け後、ノクサフィル®群は経口懸濁液200mgを1日3回食事とともに経口投与し*、フルコナゾール群は400mgカプセルを1日1回経口投与（食事条件の規定なし）し、最長112日間一定用量で維持した。
（多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、比較、検証試験）

112日間の投与期間を完了した患者では、最終投与日＝投与開始112日後

評価項目

【主要評価項目】
無作為割付けから治験薬の投与112日後までにおける侵襲性真菌症の発症率（検証項目）
【重要な副次評価項目】
- 無作為割付けから治験薬の投与112日後までにおけるアスペルギルス属による侵襲性真菌症の発症率
- 治験薬投与開始から最終投与7日後までにおける侵襲性真菌症の発症率
- 治験薬投与開始から最終投与7日後までにおけるアスペルギルス属による侵襲性真菌症の発症率

以上の侵襲性真菌症はDRC判定による確定診断例/臨床診断例とした。
【安全性】
有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重および心電図

解析計画

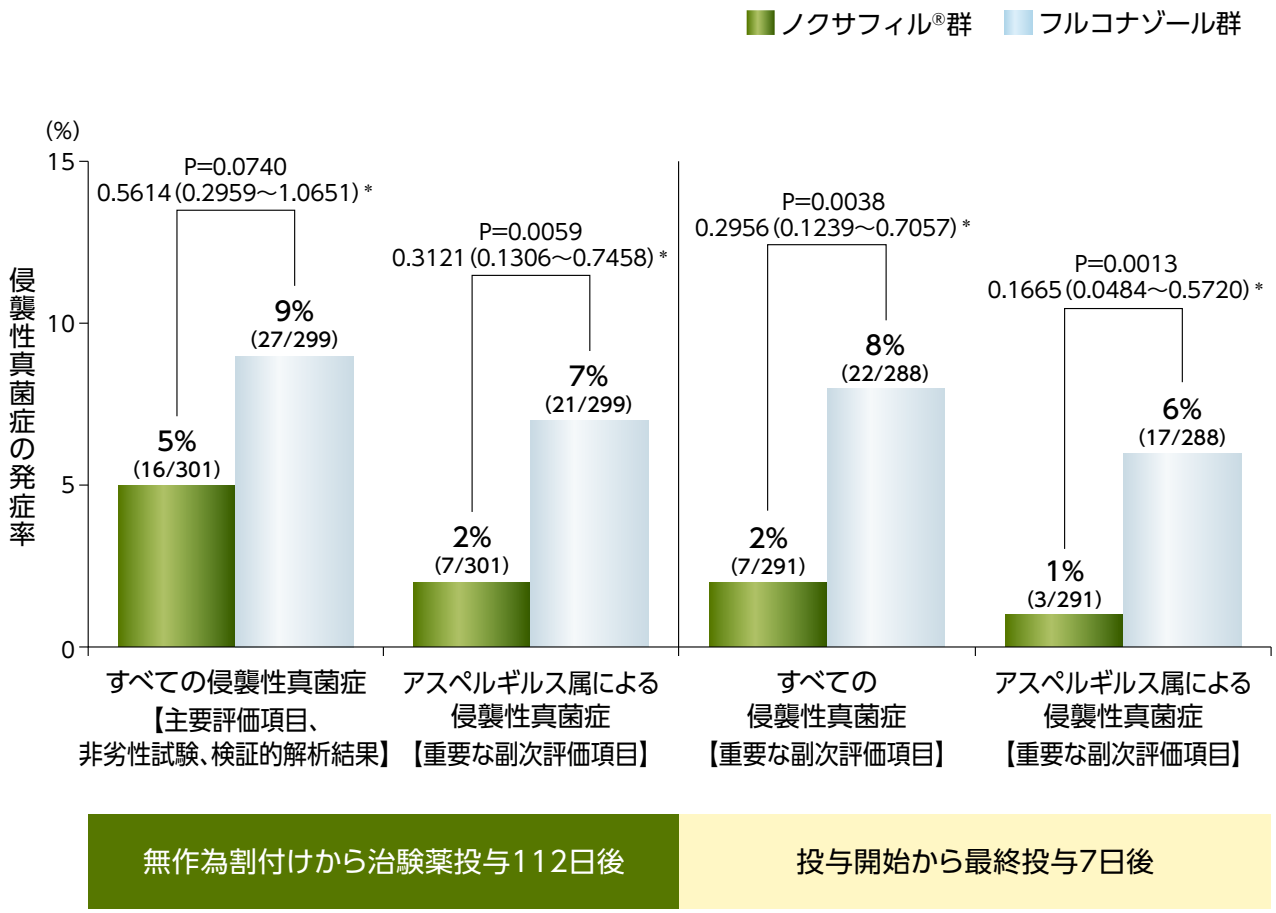
【解析対象集団】
有効性解析対象集団は無作為割付けされたすべての患者（全無作為化例）または無作為割付けされ、治験薬を1回以上投与されたすべての患者（All Treated Subjects）とした。安全性解析対象集団は全無作為化例とした。
【有効性】
主要評価項目は侵襲性真菌症（DRC判定による確定診断例/臨床診断例）の発症率を算出し、急性および慢性GVHDを層別因子としてMantel-Haenszelの方法で調整したオッズ比の信頼区間（CI）に基づき、ノクサフィル®群のフルコナゾール群に対する非劣性を検証し、非劣性が示された場合には優越性も検証した。非劣性の判定基準は侵襲性真菌症の発症率のオッズ比の95.01%CIの上限が事前に規定した最大値未満（侵襲性真菌症の発症率の差の15%未満に相当）とし、優越性の判定基準は95.01%CIの上限を1未満とした。重要な副次評価項目は主要評価項目と同様に解析した。
投与開始168日後に侵襲性真菌症の発症率を追跡評価した。

＊：国内未承認の剤形、用法・用量　DRC：データレビュー委員会

【注　意】
本邦で承認された本剤の剤形は錠剤又は静注液であり、承認された用法及び用量は、錠剤では「通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。」であり、静注液では「通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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。」です。

主要評価項目および重要な副次評価項目

すべての真菌もしくはアスペルギルス属による侵襲性真菌症の発症率（海外データ）



χ^2検定

図中（　）内は例数

＊：ベースライン時のGVHD分類（急性または慢性）で調整したMantel-Haenszel検定

主要評価項目であるすべての侵襲性真菌症の発症率のオッズ比は0.5614と推定され、その95.01%信頼区間は0.2959～1.0651であった。95.01%信頼区間の上限が事前に規定した最大値（侵襲性真菌症の発症率の15%の差に相当）の1.1625未満であったため、ノクサフィル®群のフルコナゾール群に対する非劣性が検証されたが、95.01%CIの上限が1以上であったため、優越性は示されなかった。

安全性

副作用は、ノクサフィル®群301例中107例（36%）、フルコナゾール群299例中115例（38%）に認められました。
主な副作用は、ノクサフィル®群で悪心22例（7%）、嘔吐13例（4%）、γ-GTP増加および血清ALT増加各9例（3%）、フルコナゾール群で悪心28例（9%）、嘔吐15例（5%）、下痢12例（4%）などでした。
重篤な副作用はノクサフィル®群40例、フルコナゾール群29例であり、主な重篤な副作用は、ノクサフィル®群で肝酵素上昇6例、γ-GTP増加5例、フルコナゾール群でγ-GTP増加3例、肝酵素上昇1例などでした。
投与中止に至った副作用はノクサフィル®群33例、フルコナゾール群37例であり、主な投与中止に至った副作用は、ノクサフィル®群で悪心10例、嘔吐7例、肝酵素上昇6例、フルコナゾール群で嘔吐7例、悪心6例、肝酵素上昇2例などでした。
死亡に至った副作用は、ノクサフィル®群の薬物毒性NOSおよび脳症各1例、フルコナゾール群の腎不全1例でした。
NOS：特定不能

主な副作用（いずれかの投与群で発現割合2%以上）

	ノクサフィル®群（n=301）	フルコナゾール群（n=299）
	n（%）	n（%）
症例数	**107 (36)**	**115 (38)**
一般的全身障害	**25 (8)**	**26 (9)**
食欲不振	3 (1)	7 (2)
浮動性めまい	4 (1)	5 (2)
薬物濃度変化	5 (2)	2 (1)
疲労	4 (1)	6 (2)
頭痛	3 (1)	8 (3)
脱力	3 (1)	5 (2)
心・血管障害（一般）	**2 (1)**	**6 (2)**
高血圧	2 (1)	5 (2)
中枢・末梢神経系障害	**14 (5)**	**14 (5)**
振戦	4 (1)	6 (2)
眼障害	**7 (2)**	**7 (2)**
霧視	3 (1)	5 (2)
消化管障害	**46 (15)**	**55 (18)**
腹痛	4 (1)	7 (2)
便秘	1 (<1)	5 (2)
下痢	8 (3)	12 (4)
消化不良	3 (1)	6 (2)
悪心	22 (7)	28 (9)
嘔吐	13 (4)	15 (5)
肝臓・胆管系障害	**31 (10)**	**23 (8)**
ビリルビン血症	8 (3)	5 (2)
γ-GTP増加	9 (3)	7 (2)
肝酵素上昇	8 (3)	7 (2)
血清AST増加	8 (3)	3 (1)
血清ALT増加	9 (3)	4 (1)
代謝・栄養障害	**19 (6)**	**18 (6)**
アルカリホスファターゼ増加	5 (2)	5 (2)
腎および尿路障害	**14 (5)**	**21 (7)**
血中クレアチニン増加	6 (2)	5 (2)
その他の特殊感覚障害	**3 (1)**	**6 (2)**
味覚倒錯	3 (1)	5 (2)

注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現または悪化した副作用を集計した。　MedDRA ver 20.1

【注　意】
本邦で承認された本剤の剤形は錠剤又は静注液であり、承認された用法及び用量は、錠剤では「通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。」であり、静注液では「通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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。」です。

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

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

（海外第Ⅲ相試験：海外データ）

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

目　的

侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象に、ノクサフィル®経口懸濁液*1を予防投与した際の有効性をフルコナゾールまたはイトラコナゾールと比較検討し、安全性、忍容性を評価する。

対象・方法

寛解導入化学療法に起因する持続性好中球減少症が確認/予測されるAML/MDS患者602例を対象に、ベースライン時の診断または状態、地域、フルコナゾール/イトラコナゾール別に層別して1：1の比でノクサフィル®群もしくは対照薬（フルコナゾールまたはイトラコナゾール）群に無作為割付け後、ノクサフィル®群は経口懸濁液200mgを1日3回食事または脂肪分を含む経口栄養補助剤とともに経口投与し*1、対照薬群はフルコナゾールドライシロップ400mgを1日1回経口投与（食事条件の規定なし）*2、またはイトラコナゾール内用液200mgを1日2回、空腹時またはグレープフルーツ/同ジュース非摂取時に経口投与*3した。（多施設共同、無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間、比較、検証試験）

投与期間は、以下のいずれかに該当するまで、無作為割付けから最長84日間継続した；
①好中球減少症［好中球絶対数（ANC）＜500/mm³］の回復、②AMLおよびMDSの完全寛解、③侵襲性真菌症の発症、④その他の中止/終了基準に該当

評価項目

【主要評価項目】
無作為割付けから治験薬の最終投与7日後までの侵襲性真菌症の発症率（検証項目）
【重要な副次評価項目】
- 無作為割付けから治験薬の最終投与7日後までのアスペルギルス属による侵襲性真菌症の発症率
- 無作為割付けから100日後までの侵襲性真菌症の発症率および発症までの期間
- 無作為割付けから100日後までの死亡までの期間

以上の侵襲性真菌症はDRC判定による確定診断例/臨床診断例とした（盲検下で判定）。
【安全性】
有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重および心電図

解析計画

【解析対象集団】
有効性解析対象集団および安全性解析対象集団は、無作為割付けされたすべての患者（全無作為化例）とした。
【有効性】
主要評価項目は、ノクサフィル®群のフルコナゾール/イトラコナゾール群に対する非劣性を検証し、非劣性が示された場合に、ノクサフィル®群のフルコナゾール/イトラコナゾール群に対する優越性を検証した。非劣性の判定基準は、侵襲性真菌症の発症率の群間差の95.13%信頼区間の上限が4%未満とし、優越性の判定基準は、95.13%信頼区間の上限が0%未満とした。重要な副次評価項目のうち侵襲性真菌症（アスペルギルス属含む）の発症率は主要評価項目と同様に解析した。無作為割付けから100日後までの侵襲性真菌症の発症率および死亡までの期間については、Kaplan-Meier法で検討した。

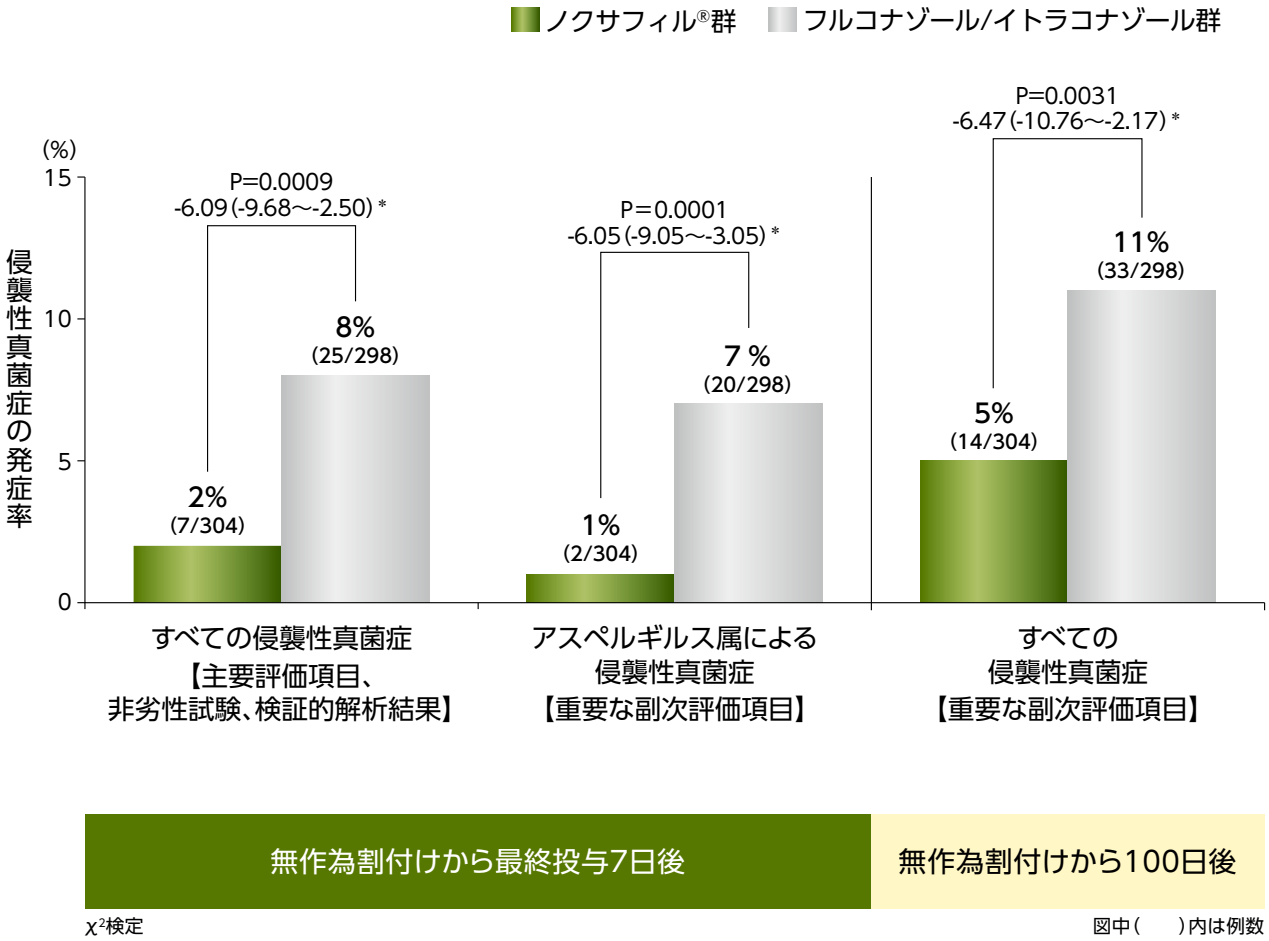
＊1：国内未承認の剤形、用法・用量　＊2：国内未承認の効能・効果　＊3：国内未承認の用法・用量　DRC：データレビュー委員会

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

詳細は製品電子添文をご参照ください。

主要評価項目および重要な副次評価項目

すべての真菌もしくはアスペルギルス属による侵襲性真菌症の発症率(海外データ)



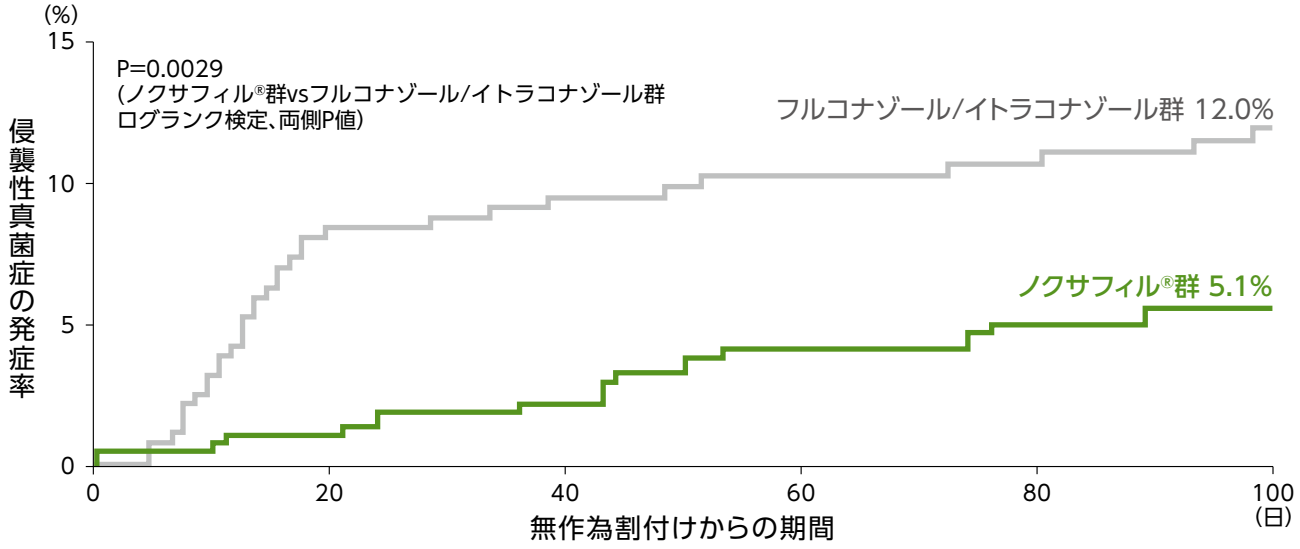
χ^2検定　　図中(　　)内は例数

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

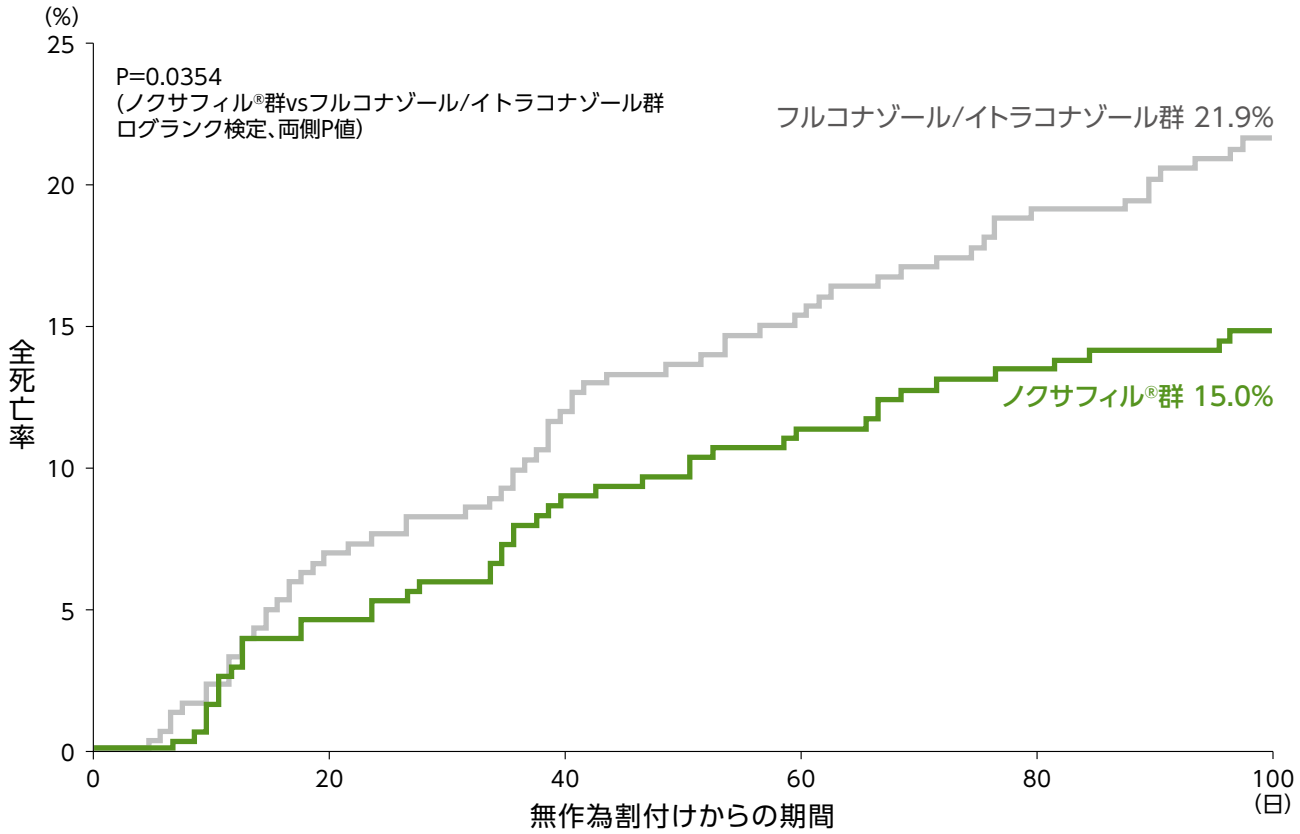
【注　意】
本邦で承認された本剤の剤形は錠剤又は静注液であり、承認された用法及び用量は、錠剤では「通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。」であり、静注液では「通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注する。」です。

重要な副次評価項目

無作為割付けから100日後までの侵襲性真菌症の発症までの期間(海外データ)



無作為割付けから100日後までの死亡までの期間(海外データ)



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

詳細は製品電子添文をご参照ください。

安 全 性

副作用は、ノクサフィル®群304例中102例（34%）、フルコナゾール/イトラコナゾール群298例中101例（34%）に認められました。
主な副作用は、ノクサフィル®群で悪心22例（7%）、下痢20例（7%）、嘔吐14例（5%）、フルコナゾール/イトラコナゾール群で悪心25例（8%）、下痢21例（7%）、嘔吐20例（7%）などでした。
重篤な副作用は、ノクサフィル®群で19例、フルコナゾール/イトラコナゾール群で6例であり、主な重篤な副作用は、ノクサフィル®群でビリルビン血症5例、フルコナゾール/イトラコナゾール群でビリルビン血症3例などでした。
投与中止に至った副作用は、ノクサフィル®群で25例、フルコナゾール/イトラコナゾール群で25例であり、主な投与中止に至った副作用は、ノクサフィル®群でQT/QTc延長6例、肝酵素上昇4例、下痢および悪心各2例、フルコナゾール/イトラコナゾール群で下痢および嘔吐各4例、悪心およびQT/QTc延長各2例などでした。
死亡に至った副作用は、ノクサフィル®群の2例3件（ビリルビン血症/脳症1例、肝不全1例）であり、フルコナゾール/イトラコナゾール群では認められませんでした。

主な副作用（いずれかの投与群で発現割合2%以上）

	ノクサフィル®群 (n=304)	フルコナゾール/イトラコナゾール群 (n=298)	フルコナゾール群 (n=240)	イトラコナゾール群 (n=58)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
症例数	**102 (34)**	**101 (34)**	**71 (30)**	**30 (52)**
一般的全身障害	**5 (2)**	**1 (<1)**	**0**	**1 (2)**
頭痛	5 (2)	1 (<1)	0	1 (2)
消化管障害	**80 (27)**	**85 (28)**	**61 (25)**	**24 (42)**
腹痛	9 (3)	9 (3)	8 (3)	1 (2)
便秘	3 (1)	7 (2)	7 (3)	0
下痢	20 (7)	21 (7)	12 (5)	9 (16)
消化不良	5 (2)	3 (1)	3 (1)	0
粘膜炎 NOS	7 (2)	0	0	0
悪心	22 (7)	25 (8)	17 (7)	8 (14)
嘔吐	14 (5)	20 (7)	14 (6)	6 (10)
心拍数・心リズム障害	**12 (4)**	**9 (3)**	**5 (2)**	**4 (7)**
QT/QTc延長	12 (4)	9 (3)	5 (2)	4 (7)
肝臓・胆管系障害	**32 (10)**	**23 (9)**	**17 (8)**	**6 (11)**
ビリルビン血症	7 (2)	8 (3)	5 (2)	3 (5)
γ-GTP増加	5 (2)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
肝酵素上昇	7 (2)	3 (1)	3 (1)	0
血清AST増加	6 (2)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
血清ALT増加	7 (2)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
代謝・栄養障害	**9 (3)**	**6 (2)**	**5 (2)**	**1 (2)**
低カリウム血症	9 (3)	6 (2)	5 (2)	1 (2)
皮膚および皮下組織障害	**9 (3)**	**11 (4)**	**10 (4)**	**1 (2)**
発疹	9 (3)	11 (4)	10 (4)	1 (2)

NOS：特定不能　　MedDRA ver 20.1

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

侵襲性アスペルギルス症に対する治療効果

（海外第Ⅲ相試験：海外データ）

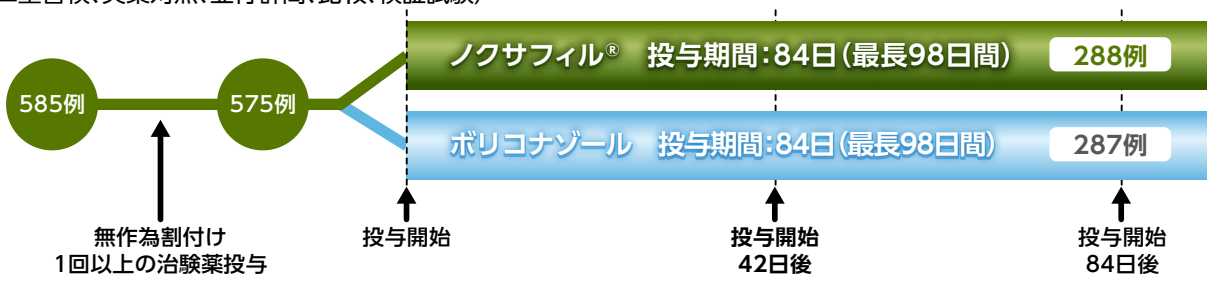
承認時評価資料（海外第Ⅲ相試験：P069試験）
Maertens JA et al. *Lancet*. 2021;397(10273): 499-509.
利益相反：本研究はMSD社の資金により行われた

目　的

侵襲性アスペルギルス症患者を対象に、ノクサフィル®静注剤または経口剤を投与した際の有効性および安全性をボリコナゾールと比較検討する。

対象・方法

侵襲性アスペルギルス症の確定診断例、臨床診断例および疑い例585例を対象に、死亡および予後不良のリスク（高リスク、低リスク）を層別因子として1：1の比でノクサフィル®群またはボリコナゾール群に無作為割付け後、いずれの投与群でも静注剤または経口剤を84日間（最長98日間）投与した※1。静注剤の場合、ノクサフィル®群では1日目に300mgを1日2回約2時間かけ*、2日目以降は300mgを1日1回※2約1.5時間かけて中心静脈内投与した。ボリコナゾール群では1日目に6mg/kgを1日2回約2時間かけ、2日目以降は4mg/kgを1日2回約1.5時間かけて中心静脈内投与した※3。経口剤の場合、ノクサフィル®群では1日目に300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回※2経口投与した。ボリコナゾール群では1日目に300mgを1日2回、2日目以降は200mgを1日2回経口投与した※3。（多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、比較、検証試験）



評価項目

【主要評価項目】治験薬の投与42日後までの全死亡率（検証項目）
【副次評価項目】治験薬の投与6週および12週時点の総合効果（CAC判定）　等
【安全性】
- すべての有害事象およびTier-1の有害事象（肝機能関連の事象、中枢神経系および視覚関連の事象、皮膚反応関連の事象および副腎ステロイド産生関連の事象）の発現割合
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図およびそれらのベースラインからの変動

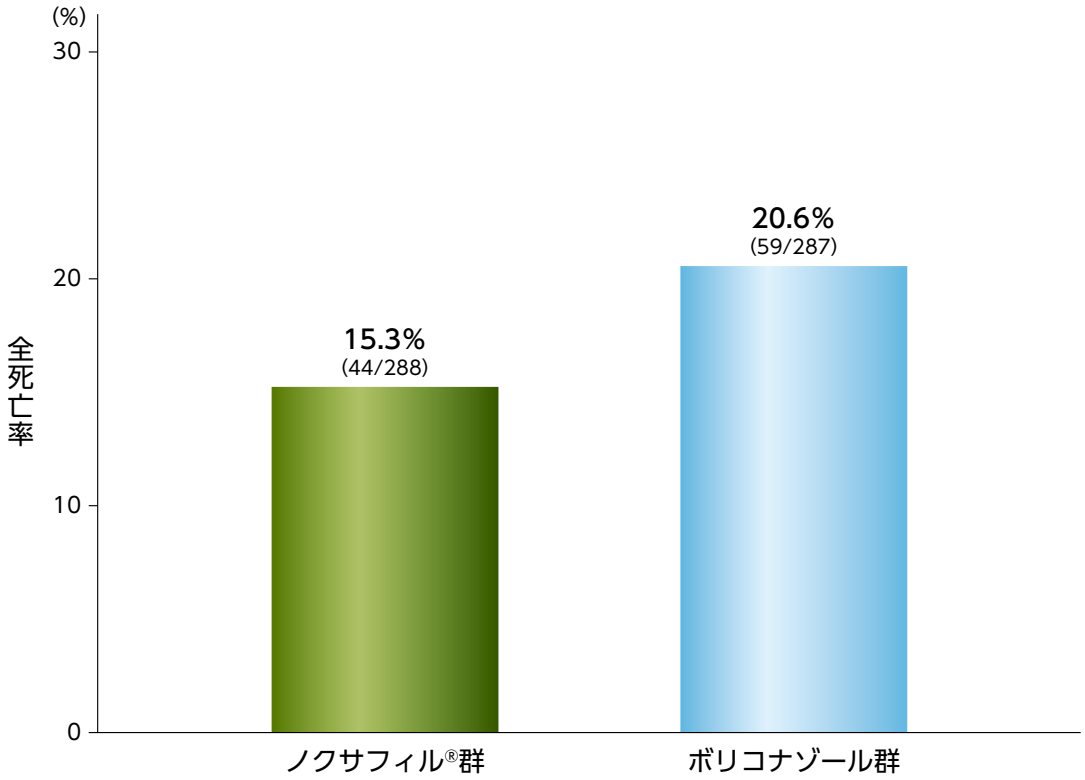
解析計画

【解析対象集団】
主要評価項目の解析対象集団は、無作為化され、治験薬が1回以上投与されたすべての患者（ITT集団）とした。副次評価項目の解析対象集団は、無作為化され、治験薬が1回以上投与され、さらにCACがEORTC/MSGの診断基準（2008年版）に基づき、侵襲性アスペルギルス症の確定診断例または臨床診断例と判定したすべての患者（FAS集団※4）とした。
安全性解析対象集団は、無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての患者（ASaT集団）とした。
【有効性】
全死亡率については、群間差の95%信頼区間を算出した。信頼区間の上限が10%未満（非劣性マージン）の場合、ノクサフィル®群はボリコナゾール群に対して非劣性であると判断することとした。検定には片側非劣性検定を使用した（非劣性の信頼区間に対応するP値は群間差について検定した結果ではない）。非劣性と判断され、群間差の信頼区間の上限値が0未満である場合は、閉手順に基づき、さらにノクサフィル®群のボリコナゾール群に対する優越性が示されたと結論できることとした。
総合効果（CAC判定）の有効率については、群間差の95%信頼区間を算出した。解析では、データの欠測および判定不能は無効とみなすこととした。

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

主要評価項目

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



図中（　　）内は例数

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

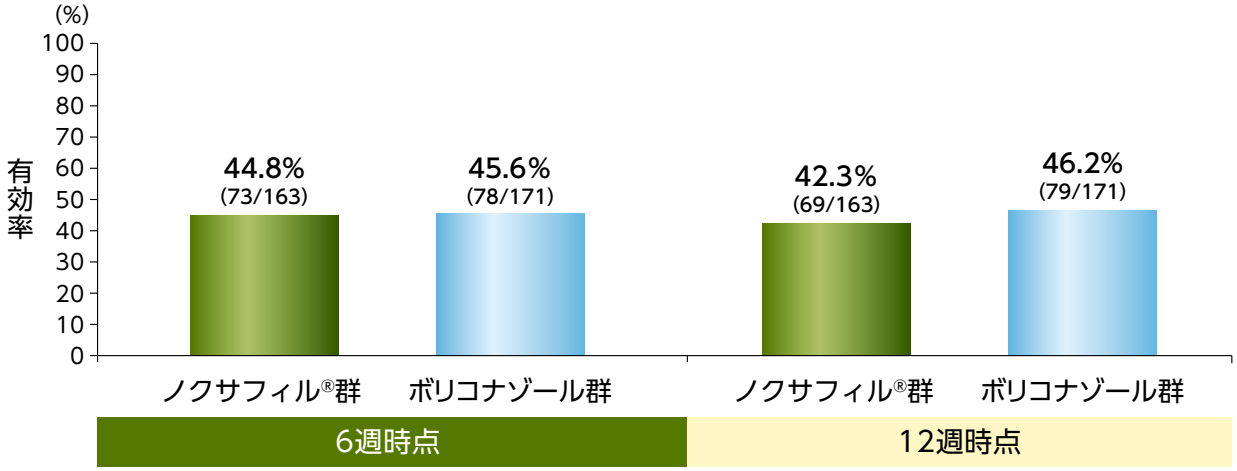
*：死亡および予後不良のリスク（高リスク、低リスク）によって層別したMiettinen and Nurminen法。Cochran-Mantel-Haenszelの重み付けスキームを使用
主要評価項目である全死亡率の群間差の点推定値は-5.3%（95%CI: -11.6, 1.0）であり、群間差の95%CIの上限が事前に規定した非劣性マージンである10%を下回ったことから、ボリコナゾールに対するノクサフィル®の非劣性が示された。群間差の95%CIの上限が0を下回らなかったことから、優越性基準は満たさなかった。
†：片側非劣性検定 非劣性の信頼区間に対応するP値であり、群間差について検定した結果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

【注　意】
本剤静注液の承認された用法及び用量は「通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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。」です。

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

副次評価項目

治験薬の投与6週および12週時点の総合効果（CAC判定）（海外データ）



図中（　　）内は例数

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

*：死亡および予後不良のリスク（高リスク、低リスク）によって層別したMiettinen and Nurminen法。Cochran-Mantel-Haenszelの重み付けスキームを使用
有効：2008年EORTC/MSGの定義に基づく完全奏効または一部奏効
データの欠測および判定不能は無効とみなした。
CAC：臨床判定委員会、EORTC/MSG：European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group

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

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

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

【注　意】
本剤静注液の承認された用法及び用量は「通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、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。」です。

安全性

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

主な副作用(いずれかの投与群で4例以上に発現)

	ノクサフィル®群(n=288)	ボリコナゾール群(n=287)
	n(%)	n(%)
症例数	**86(29.9)**	**115(40.1)**
血液およびリンパ系障害	**2(0.7)**	**6(2.1)**
眼障害	**5(1.7)**	**28(9.8)**
異常3色覚	0(0.0)	6(2.1)
光視症	2(0.7)	6(2.1)
霧視	3(1.0)	10(3.5)
視力障害	0(0.0)	6(2.1)
胃腸障害	**23(8.0)**	**25(8.7)**
腹痛	2(0.7)	4(1.4)
下痢	4(1.4)	2(0.7)
悪心	12(4.2)	11(3.8)
嘔吐	9(3.1)	5(1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**7(2.4)**	**8(2.8)**
肝胆道系障害	**9(3.1)**	**10(3.5)**
肝機能異常	5(1.7)	4(1.4)
臨床検査	**43(14.9)**	**35(12.2)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22(7.6)	18(6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18(6.3)	16(5.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	7(2.4)	16(5.6)
血中ビリルビン増加	8(2.8)	5(1.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	4(1.4)	3(1.0)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(1.7)	11(3.8)
総胆汁酸増加	0(0.0)	4(1.4)
代謝および栄養障害	**18(6.3)**	**7(2.4)**
食欲減退	4(1.4)	1(0.3)
低カリウム血症	11(3.8)	1(0.3)
神経系障害	**9(3.1)**	**14(4.9)**
精神障害	**6(2.1)**	**22(7.7)**
幻覚	4(1.4)	12(4.2)
幻視	1(0.3)	5(1.7)
腎および尿路障害	**4(1.4)**	**3(1.0)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5(1.7)**	**3(1.0)**
皮膚および皮下組織障害	**5(1.7)**	**12(4.2)**

MedDRA ver 22.1

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

アスペルギルス症はムーコル症との鑑別が困難であるといわれています

深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014
血液疾患領域　Ⅱ.診断　3. ムーコル症[1)]

アスペルギルス症との鑑別が重要であるが、病理組織学的検査を行っても菌糸の証明が困難な場合も多く、また高リスク血液悪性疾患の症例においては、他の真菌感染との合併がより診断を難しくする可能性もある。

ムーコル症の特徴

◉ 病理組織学検査による証明が困難[2)]

- 特異的な抗原/抗体検査法なし
- β-D-glucan検査値上昇しない
- 血液培養は原則陰性

◉ 侵襲性アスペルギルス症に類似な所見

- 非特異的な臨床所見[3)]（発熱、咳嗽）
- 肺病変の割合が高い[3)]
- 臨床/組織学検査間の不一致（誤診断）で侵襲性アスペルギルス症が最も多い（双方向）[4)]

1）深在性真菌症のガイドライン作成委員会編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014, P.123
2）深在性真菌症のガイドライン作成委員会編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014, P.123より作図
3）Klimko N, et al; *Med Mycol* 2019 ;57(Suppl_2):S138-S144
4)Kung VL et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37（1）: 157-165

血液悪性腫瘍患者の侵襲性真菌症はアスペルギルス属によるものが最も多く、そのうち69%がAML患者であり、死亡率は2.6%でした

◉ 血液悪性腫瘍患者における糸状菌感染（海外データ）

	患者数	アスペルギルス属			接合菌			フサリウム属		
		発症数（%）	死亡数（AMR%）	死亡率（%）	発症数（%）	死亡数（AMR%）	死亡率（%）	発症数（%）	死亡数（AMR%）	死亡率（%）
AML	3,012	213（69）	80（38）	2.6	9（64）	6（66.7）	0.2	13（87）	7（47）	0.2
ALL	1,173	44（14）	19（43）	1.6	4（29）	2（50）	0.08	1（6.5）	1（100）	0.08
CML	596	14（4.5）	7（50）	1.2	0	0	0	0	0	0
CLL	1,104	5（1.5）	4（80）	0.4	0	0	0	0	0	0
NHL	3,457	27（9）	14（52）	0.4	1（7）	1（100）	0.03	1（6.5）	0	0
HD	844	3（1）	2（67）	0.2	0	0	0	0	0	0
MM	1,616	4（1）	3（75）	0.2	0	0	0	0	0	0
Total	11,802	310（100）	129（42）	1.1	14（100）	9（64）	0.07	15（100）	8（53）	0.07

AMR：寄与死亡率、AML：急性骨髄性白血病、ALL：急性リンパ性白血病、CML：慢性骨髄性白血病、CLL：慢性リンパ性白血病、NHL：非ホジキンリンパ腫、HD：ホジキンリンパ腫、MM：多発性骨髄腫

【対　象】
1999年1月～2003年12月において、イタリアの血液専門治療施設又は大学病院18施設で新規に急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、ホジキンリンパ腫（HL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、多発性骨髄腫（MM）と診断された16歳以上の患者11,802例（造血幹細胞移植例は除外）

【方　法】
後ろ向きに侵襲性真菌症の頻度と死亡率を検討した。

Pagano L et al. *Haematologica.* 2006; 91（8）: 1068-1075.

ノクサフィル®は、アスペルギルス属、カンジダ属、ムーコル目、クロモブラストミコーシス、菌腫の原因真菌に対して、抗真菌スペクトラムを示しました

国内臨床分離株に対する抗真菌作用

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

MIC：最小発育阻止濃度
S. apiospermum：*Scedosporium apiospermum*、*Cr. neoformans*：*Cryptococcus neoformans*

【方　法】
国内において2005～2014年(主に2010～2014年)に臨床検体から分離された糸状菌、酵母様真菌 等(計238株)に対するノクサフィル®の抗真菌作用を幾何平均MIC値に基づき、算出した。MICの測定は、臨床・検査標準委員会(CLSI)のM38-A2法(糸状菌)またはM27-A3法(酵母様真菌)に基づいて検討した。

承認時評価資料(効力を裏付ける試験：*In vitro* 抗真菌作用 国内臨床分離株の感受性)

Drug Information

深在性真菌症治療剤　薬価基準収載

ノクサフィル® 錠100mg 点滴静注300mg

ポサコナゾール錠/注射液　NOXAFIL®

劇薬／処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

国際誕生	2005年10月		日本標準商品分類番号	876179	
承認番号	錠100mg		30200AMX00025000		
	点滴静注300mg		30200AMX00026000		
承認年月日	2020年1月23日		貯法	錠100mg	室温保存
薬価基準収載年月	2020年4月			点滴静注300mg	2～8℃
有効期間	錠100mg	2年	販売開始	錠100mg	2020年4月
	点滴静注300mg	3年		点滴静注300mg	2020年7月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

*2.1 エルゴタミン酒石酸塩･無水カフェイン･イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン、エルゴメトリン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ピモジド、キニジン、ベネトクラクス［再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期］、スボレキサント、ルラシドン塩酸塩、ブロナンセリン、トリアゾラムを投与中の患者［10.1参照］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成･性状

3.1 組成

販売名	ノクサフィル®錠100mg	ノクサフィル®点滴静注300mg
有効成分	ポサコナゾール	ポサコナゾール
1錠／1バイアル中の分量･容量	1錠中に100mg	300mg／16.7mL注)
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄	スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム6680mg、エデト酸ナトリウム水和物3mg、pH調整剤

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

3.2 製剤の性状

販売名		ノクサフィル®錠100mg	ノクサフィル®点滴静注300mg
剤形・色調		長円形･フィルムコーティング錠（腸溶錠）･黄色	注射剤（バイアル）
外形	表面	100　長径：17.5mm 短径：6.7mm	－
	裏面		
	側面	厚さ：6.7mm	
識別コード		100	－
pH		－	2.3～2.9
浸透圧比		－	約1（生理食塩液に対する比）
性状		－	無色～黄色澄明の液

4. 効能又は効果

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

○下記の真菌症の治療

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

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

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

6. 用法及び用量

錠100mg　通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与する。

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

錠100mg

7.1 錠剤と静注液は医師の判断で切り替えて使用することができる。

点滴静注300mg

7.1 錠剤と静注液は医師の判断で切り替えて使用することができる。ただし、臨床試験において静注液の長期投与の経験は限られており、静注液の添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムは腎機能障害のある患者で蓄積し、腎機能の悪化等を引き起こすおそれがあることから、静注液の投与は最小限の期間とし、経口投与可能な患者には、錠剤を選択すること。［9.2.1参照］

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

7.2 投与期間は好中球減少症又は免疫抑制からの回復に基づき設定すること。急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の患者では、好中球減少症の発症が予測される数日前に本剤による予防を開始し、好中球数が500cells/mm³以上に増加後、7日間程度投与を継続すること。

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

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

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［9.1.2、11.1.1参照］

8.2 QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、必要に応じて電解質を補正すること。［11.1.3参照］

8.3 本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。［10.2参照］

8.4 本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症･既往歴等のある患者

9.1.1 他のアゾール系抗真菌剤に対し薬物過敏症の既往歴のある患者

類似の化学構造を有しており、交差過敏反応を起こすおそれがある。

9.1.2 重篤な基礎疾患（血液悪性腫瘍等）のある患者

重度の肝機能障害が発現し、致死的な転帰をたどるおそれがある。［8.1、11.1.1参照］

9.1.3 体重120kgを超える患者

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

錠100mg

9.2 腎機能障害患者

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

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

点滴静注300mg

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度以上（eGFR<50mL/min/1.73m²）の腎機能障害のある患者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。投与する場合には血清クレアチニン値を観察し、上昇が認められた場合には錠剤への切り替えを考慮すること。添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムが蓄積し、腎機能障害を悪化させるおそれがある。［7.1参照］

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

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

＊10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン酒石酸塩･無水カフェイン･イソプロピルアンチピリン（クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミン メチルエルゴメトリン（パルタンM） エルゴメトリン ［2.1参照］	麦角中毒を引き起こすおそれがある。	ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される。
シンバスタチン（リポバス） アトルバスタチン（リピトール） ［2.1、16.7.2参照］	横紋筋融解症を引き起こすおそれがある。	
ピモジド（オーラップ） キニジン（硫酸キニジン） ［2.1参照］	QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）等の心血管系の重篤な副作用を引き起こすおそれがある。	
ベネトクラクス［再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期］（ベネクレクスタ） ［2.1参照］	腫瘍崩壊症候群の発現を増強させるおそれがある。	
スボレキサント（ベルソムラ） ［2.1参照］	スボレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある。	
ルラシドン塩酸塩（ラツーダ） ブロナンセリン（ロナセン） ［2.1参照］	これらの薬剤の作用を増強させるおそれがある。	ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が上昇すると予測される。
＊トリアゾラム（ハルシオン） ［2.1参照］	トリアゾラムの作用の増強及び作用時間の延長を起こすおそれがある。	

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン ［16.7.2参照］	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、リファブチンとの併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、真菌症の発症の有無、全血球数の推移及びリファブチンの血漿中濃度上昇に伴う副作用（ぶどう膜炎等）を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察すること。	リファブチンの併用により、ポサコナゾールのクリアランスが亢進し、ポサコナゾールの血漿中濃度が低下する。ポサコナゾールが基質となるUGT1A4及び／又はP-gpに対するリファブチンの誘導作用が関与している可能性がある。ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、リファブチンの血漿中濃度が上昇する。
フェニトイン ［16.7.2参照］	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、フェニトインとの併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察すること。	フェニトインの併用により、ポサコナゾールのクリアランスが亢進し、ポサコナゾールの血漿中濃度が低下する。ポサコナゾールが基質となるUGT1A4及び／又はP-gpに対するフェニトインの誘導作用が関与している可能性がある。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン ビンブラスチン等	神経毒性、痙攣発作、末梢性ニューロパチー、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、麻痺性イレウス等の重篤な副作用を引き起こすおそれがある。ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の投与を受けている患者は、他の抗真菌剤を使用できない場合を除き、ポサコナゾールを含むアゾール系抗真菌剤の併用を避けること。	ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベネトクラクス [再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の維持投与期、急性骨髄性白血病]	併用する場合は、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、ベネトクラクスに関連した副作用発現に十分に注意すること。	ボサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される。
免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス シロリムス [16.7.2参照]	併用する場合は、これらの薬剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分に注意すること。併用中及び中止時には、これらの薬剤の血中濃度をモニタリングし、これらの薬剤の用量を調節すること。	ボ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)とボ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。	ボ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、ボサコナゾールのクリアランスが亢進し、ボサコナゾールの血漿中濃度が低下する。ボ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。	ボ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。ボサコナゾールによるP-gpの阻害作用が関与している可能性がある。
ワルファリン [8.3参照]	ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある。	アゾール系抗真菌剤でINR上昇が報告されている。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

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

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

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

11.1.4 副腎機能不全(0.1%)

11.1.5 低カリウム血症(4.7%)

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

11.1.7 脳血管発作(頻度不明)

11.1.8 急性腎障害(0.4%)、**腎不全**(0.2%)

11.1.9 汎血球減少症(0.1%)、**白血球減少症**(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、脾臓梗塞、血小板減少症、骨髄機能不全	好酸球増加症、リンパ節症、凝血異常、出血
心臓障害		心房粗動、徐脈、洞性徐脈、上室性期外収縮、頻脈	心電図異常、動悸
耳及び迷路障害			聴力障害
内分泌障害			血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン減少、偽アルドステロン症
眼障害		複視、羞明、霧視、視力低下、脈絡膜硬化症、光視症	暗点
胃腸障害	悪心、下痢	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、肛門直腸不快感、便秘、口内乾燥、消化不良、小腸炎、心窩部不快感、おくび、軟便、鼓腸、胃炎、胃食道逆流性疾患、口唇乾燥、口腔腫脹、口腔内潰瘍形成、口腔障害、口腔知覚不全、レッチング、口内炎、嘔吐、腹部圧痛、腹水、胃腸障害	膵炎、口腔浮腫、胃腸出血、イレウス
一般・全身障害及び投与部位の状態		**錠100mg** 無力症、胸部不快感、胸痛、悪寒、疲労、びくびく感、倦怠感、粘膜の炎症、浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、発熱、口渇、歩行障害 **点滴静注300mg** 無力症、胸部不快感、胸痛、悪寒、疲労、びくびく感、注入部位疼痛、注入部位静脈炎、注入部位血栓、倦怠感、粘膜の炎症、浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、発熱、口渇、歩行障害	疼痛、舌浮腫、顔面浮腫
肝胆道系障害		肝機能異常、高ビリルビン血症、黄疸眼	肝圧痛、固定姿勢保持困難
免疫系障害		移植片対宿主病	過敏症
感染症及び寄生虫症		アスペルギルス感染、細菌感染、蜂巣炎、毛包炎、歯肉膿瘍、喉頭炎、咽頭炎、肺炎、肺真菌症、コリネバクテリウム感染、単純ヘルペス	
傷害、中毒及び処置合併症		皮膚擦過傷	
臨床検査	ALT増加	AST増加、血中Al-P増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、血中LDH増加、血中マグネシウム減少、血中リン減少、血中カリウム減少、CRP増加、胸部X線異常、心電図QT間隔異常、心電図ST部分上昇、心電図異常T波、心電図T波逆転、γ-GTP増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇、血小板数減少、QRS軸異常、トランスアミナーゼ上昇、体重減少、白血球数減少、血圧上昇、ヘモグロビン減少、後骨髄球数増加、血小板数増加	
代謝及び栄養障害		食欲減退、水分過負荷、低カルシウム血症、低血糖、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、マグネシウム欠乏、高カリウム血症、食欲亢進	電解質失調、食欲不振、高血糖
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、関節炎、四肢腫瘤、筋骨格痛、頚部痛、四肢痛、背部痛	
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)		骨髄異形成症候群	
神経系障害		失語症、浮動性めまい、味覚不全、頭痛、灼熱感、認知障害、意識レベルの低下、脳症、痙攣発作、傾眠、味覚障害	錯感覚、ニューロパチー、感覚鈍麻、振戦、末梢性ニューロパチー、失神
精神障害		異常な夢、錯乱状態、不眠症、睡眠障害、幻覚、幻視、悪夢	精神病性障害、うつ病
腎及び尿路障害		慢性腎臓病、緊張性膀胱、腎機能障害	腎尿細管性アシドーシス、間質性腎炎
生殖系及び乳房障害		骨盤液貯留	月経障害、乳房痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、鼻出血、しゃっくり、鼻閉、口腔咽頭痛、胸水、胸膜痛、湿性咳嗽、呼吸不全、頻呼吸、鼻粘膜障害	肺高血圧症
皮膚及び皮下組織障害		皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、点状出血、そう痒症、発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様発疹、そう痒性皮疹、皮膚病変、中毒性皮疹、じん麻疹、寝汗	脱毛症、小水疱性皮疹
血管障害		**錠100mg** 高血圧、低血圧、起立性低血圧、血管炎 **点滴静注300mg** 高血圧、低血圧、起立性低血圧、血栓性静脈炎、血管炎	

13. 過量投与

ボサコナゾールは血液透析で除去されない。[16.6.2参照]

14. 適用上の注意

錠100mg

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、分割したり、砕いたり、噛んだりせずに、飲みくだすよう患者に指導すること。

14.1.2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

点滴静注300mg

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は静脈内投与の前に希釈すること。

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

14.1.3 以下の希釈液とは配合変化を起こすので使用しないこと。
乳酸リンゲル液、5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液、4.2%炭酸水素ナトリウム注射液

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の急速静注は行わないこと。

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

15. その他の注意

錠100mg

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 幼若イヌの生後2~8週に静脈内投与した試験において、側脳室拡張の発現頻度の増加がみられたが、5ヵ月の休薬後には本所見の発現頻度の増加は認められなかった。本所見がみられたイヌでは、神経系、行動又は発達に異常は認められなかった。また、幼若イヌの生後4日~9ヵ月に経口投与した試験では、脳に同様の所見は観察されなかった。

15.2.2 ラットに臨床曝露量(AUC)の2.4倍以上の曝露量で投与したところ、副腎の皮質腺腫及び癌並びに褐色細胞腫が増加した。ラットの副腎皮質腫瘍は、副腎皮質ステロイドの慢性的な産生抑制に続く内分泌系のかく乱と整合するものである。また、褐色細胞腫の増加は、カルシウムホメオスタシスの変化に続発するラット特有の現象であると考えられている。ボサコナゾールを投与したヒトでは、カルシウムホメオスタシスの変化や副腎腫瘍は報告されていない。

点滴静注300mg

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 幼若イヌの生後2~8週に静脈内投与した試験において、側脳室拡張の発現頻度の増加がみられたが、5ヵ月の休薬後には本所見の発現頻度の増加は認められなかった。本所見がみられたイヌでは、神経系、行動又は発達に異常は認められなかった。また、幼若イヌの生後4日~9ヵ月に経口投与した試験では、脳に同様の所見は観察されなかった。

15.2.2 ラットに臨床曝露量(AUC)の2.4倍以上の曝露量で投与したところ、副腎の皮質腺腫及び癌並びに褐色細胞腫が増加した。ラットの副腎皮質腫瘍は、副腎皮質ステロイドの慢性的な産生抑制に続く内分泌系のかく乱と整合するものである。また、褐色細胞腫の増加は、カルシウムホメオスタシスの変化に続発するラット特有の現象であると考えられている。ボ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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

錠100mg 48錠[12錠(PTP)×4] **点滴静注300mg** 1バイアル(16.7mL)×10

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

その他の詳細につきましては製品電子添文をご参照下さい。
製品電子添文の改訂に十分ご注意下さい。

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

同種造血幹細胞移植、および血液悪性腫瘍疾患（AML、ALL、MDS）に対する寛解導入療法は血液疾患領域における侵襲性真菌症の高リスク因子であり、抗真菌薬の予防投与が推奨されています

高リスク

抗真菌薬予防投与が推奨される

▶ チャートⅢ「予防適応の検討」

- □急性白血病（AML、ALL）/MDSに対する寛解導入療法
- □同種HSCT
- □グレードⅡ-Ⅳ急性GVHD、慢性GVHDの合併（＋ステロイド治療）
- □好中球減少（＜500/μL）期間が10日以上

中間リスク

抗真菌薬予防投与を検討する

▶ チャートⅢ「予防適応の検討」

- □急性白血病に対する地固め療法
- □自家HSCT（特に粘膜障害を伴う場合）
- □ステロイド投与歴（プレドニゾロン換算0.3mg/kg/日で3週間以上、骨髄腫などに対するデキサメタゾン大量投与）
- □90日以内の細胞性免疫抑制薬投与歴（カルシニューリン阻害薬、プリンアナログなど）
- □好中球減少（＜500/μL）期間が7～10日

低リスク

抗真菌薬予防投与は推奨されない

- □好中球減少（＜500/μL）期間が7日未満
- □高・中間リスクファクターなし

上記以外の原因真菌別リスクファクター

カンジダ

- □中心静脈カテーテルの留置、高カロリー輸液
- □消化管粘膜障害を伴う治療
- □カンジダのコロナイゼーション
- □広域抗菌薬の投与

トリコスポロン

- □キャンディン系長期投与中のブレイクスルー感染症

アスペルギルス

- □侵襲性アスペルギルス症の既往
- □HEPAフィルターなしでの好中球減少を伴う化学療法
- □同一施設内での検出事例の集積、建設工事などの環境要因
- □HLA不適合移植、T細胞除去移植
- □CMV感染症（同種HSCT後）
- □アスペルギルスのコロナイゼーション

ムーコル

- □同一施設内での検出事例の集積
- □副鼻腔炎
- □コントロール不良の糖尿病
- □代謝性アシドーシス
- □鉄過剰、デフェロキサミンでの治療
- □VRCZ投与中のブレイクスルー感染症

深在性真菌症のガイドライン作成委員会編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014

ノクサフィル®は1日1回投与です（投与2日目以降）

【用法及び用量に関連する注意】

〈効能共通〉

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。

＊HSCT患者ではGVHDによる腸管炎症、吸収不良等の懸念があるため、経口投与可能な患者の選択にあたっては、患者の腸管機能の状態についても確認した上で判断すること

〈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〉

投与期間は好中球減少症又は免疫抑制からの回復に基づき設定すること。急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の患者では、好中球減少症の発症が予測される数日前に本剤による予防を開始し、好中球数が500cells/mm³以上に増加後、7日間程度投与を継続すること。

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

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。

150～283mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液が入った点滴バッグ又はボトルに添加

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

2022年7月作成
NOX22PH0104