▼ノクサフィル錠　［内］，▼ノクサフィル点滴静注　［注］

【重要度】　【一般製剤名】ポサコナゾール　Posaconazole　【分類】抗真菌薬［アゾール系］
【単位】▼100mg/錠［遅延放出錠］，▼300mg/注
【常用量】初日は300mg を１日２回，２日目以降は300mg を１日１回
製剤の改良により１日１回投与が可能（Krishna G, et al: J Antimicrob Chemother 2012 PMID: 22833639）
懸濁液使用時の報告が多いため，評価に注意（5）
【その他の報告】
男性，低蛋白血症では増量の必要があるかもしれない（Pena-Lorenzo D, et al: Eur J Pharm Sci 2022 PMID: 34699939）
高体重例では増量を検討してもよいかもしれない（Sime FB, et al: Crit Care 2019 PMID: 31171022）
アスペルギルスには１回200mg，１日２回が良いかも知れない（Wei XC, et al: Int J Antimicrob Agents 2020 PMID: 32721598）
病的肥満では１回量を注射で400mg にすべきかもしれない（Wasmann RE, et al: J Antimicrob Chemother 2020 PMID: 31971567）
女性は治療レベルを達成しにくい因子（Kosmidis C, et al: J Antimicrob Chemother 2019 PMID: 30590533）
肺移植後の真菌症の長期予防時にも300mg/日でよい（Kozuch JM, et al: Clin Transplant 2018 PMID: 29806967）
血液がんもしくは造血幹細胞移植例に400mg/日を提案［Tab］（Pham AN, et al: Antimicrob Agents Chemother 2016 PMID: 27600035）
【用法】錠剤：できれば食後
注：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
生食または5%ブドウ糖で希釈して，final 1～2mg/mL とする
【透析患者への投与方法】原則として経口剤を使用（1）
透析除去されず，用量調節の必要もない［懸濁剤］（Courtney R, et al: J Clin Pharmacol. 2005 PMID: 15647411）
【PD】PD 腹膜炎に経口で常用量（Li PK, et al: Perit Dial Int 2022 PMID: 35264029　［ISPD 2022］）
【CRRT】酵母には300mg でよいが，低Alb のあるアスペルギルス症には不足するだろう［iv］（Sime FB, et al: Int J Antimicrob Agents 2018 PMID: 30031203）
SBECD の過度の蓄積なく治療できた症例（Morris AA, et al: Antimicrob Agents Chemother 2015 PMID: 26259790）
【保存期CKD 患者への投与方法】eGFR 20 未満：AUC の個体間変動が大きく慎重投与（1）
用量調節の必要はない（Courtney R, et al: J Clin Pharmacol 2005 PMID: 15647411）
■注射剤は添加物（SBECD）による腎機能障害のおそれのため，GFR 50 未満では有益性投与とし，経口投与を優先（1）

【特徴】アゾール系抗真菌薬．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．臨床的には免疫抑制患者の深在性真菌症，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などの治療に適用される．
【主な副作用・毒性】肝機能障害，HUS，TTP，QT 延長，副腎機能不全，SJS，急性腎障害，消化器症状，複視，羞明，霧視，視力低下，血球減少，皮膚障害，血清電解質異常など多数．
【安全性に関する情報】肝機能障害の頻度が比較的高いが，血中濃度とは無関係（Boglione-Kerrien C, et al: J Cancer Res Clin Oncol 2018 PMID: 28932906）肝障害やQT 延長と血中濃度との関連を認めず（Pettit NN, et al: J Antimicrob Chemother 2017 PMID: 28475803）
偽アルドステロン症により低K 血症に注意（Davis MR, et al: J Antimicrob Chemother 2020 PMID: 32830274）
【モニターすべき項目】定期的に肝機能検査，QT 延長やVT のリスクから血清電解質異常を補正
【吸収】ka=0.194/hr（1）食事でAUC は増大するが，食事と関係なく投与可（1）下痢があればF 低下（Kohl V, et al: Antimicrob Agents Chemother 2010 PMID: 19858252）
懸濁剤の時代では，食事，PPI，経管栄養などの影響を受けて吸収が変化していたが，小腸で放出される錠剤が開発されたため，その点の懸念は軽減されたものの影響は存在している（5）
放出遅延型錠剤であっても食事とともに服用すると吸収率が増大する（Chen L, et al: Drugs 2023 PMID: 36607589）
錠剤を高脂肪食後に服用するとF が1.5 倍（Kersemaekers WM, et al: Antimicrob Agents Chemother 2015 PMID: 25824210）
錠剤であってもPPI 併用，下痢などで吸収が低下して治療濃度を保てない可能性がある（Prayag PS, et al: Int J Infect Dis 2022 PMID: 36089153）
消化管粘膜障害があれば，錠剤の１回量を400mg に増やすことを提案（Jansen AME, et al: Clin Microbiol Infect 2022 PMID: 35150880）
PPI や高用量ステロイド併用，男性は血中濃度が低くなる要因［Tab］（Cojutti PG, et al: Br J Clin Pharmacol 2018 PMID: 29975796）
錠剤による血中濃度はPPI，消化管のGVHD，消化管粘膜障害，下痢などの影響を認めなかった（Pham AN, et al: Mycoses 2016 PMID: 26742659）
錠剤での吸収は，胃酸pH 変化や消化管運動作用薬などの影響を受けない（Kraft WK, et al: Antimicrob Agents Chemother 2014 PMID: 24798274）
【F】60%［錠剤］（1）小腸で溶出し、吸収が最大化するように設計された錠剤（1）懸濁剤ではもっと低い（1）空腹時時42.2%，高脂肪食時87.1%［錠剤］（Li H, et al: Clin Drug Investig 2019 PMID: 31432392）錠剤は懸濁剤より血中濃度が２倍高い（Durani U, et al: Antimicrob Agents Chemother 2015 PMID: 26055378）

【tmax】4～5hr（1）
【代謝】主としてUGT1A4 で代謝，P-gp の基質（1）活性代謝物なし（1）UGT1A4 でグルクロン酸抱合（Ghosal A, et al: Drug Metab Dispos 2004 PMID: 14744950）

CYP による代謝はわずか（Krieter P, et al: Antimicrob Agents Chemother 2004 PMID: 15328123）
【排泄】尿中未変化体排泄率 0.2%未満，尿中回収率 14%［po］（1）尿中回収物はグルクロン酸抱合体（Krieter P, et al: Antimicrob Agents Chemother 2004 PMID: 15328123）P-gp の基質で阻害剤（1）
【CL】6.32L/hr［iv］（1）CL/F 6.54～7.84 L/hr（1）
【t1/2】22hr（1）25～31hr（Courtney R, et al: Antimicrob Agents Chemother 2003 PMID: 12936975）
【蛋白結合率】98%以上［Alb］（1）
【Vd】197L/body［iv］（1）Vd/F 339L/body（1）
AMPH-B の脳内移行を高める（Yang M, et al: Biomed Res Int 2020 PMID: 33313322）
血球では多形核白血球に移行率が高い（Krishna G, et al: Antimicrob Agents Chemother 2010 PMID: 20194702）
【MW】700.79
【透析性】除去されない（1）
【薬物動態】抗真菌作用は AUC/MIC に関連（1）遊離体 AUC/MIC 17 が効果に関連するパラメータ（Li Y, et al: Clin Pharmacokinet. 2010 PMID: 20481649）
線形動態（Courtney R, et al: Antimicrob Agents Chemother 2003 PMID: 12936975）
PK は年齢，性別，人種などの影響を受けない（Sansone-Parsons A, et al: Antimicrob Agents Chemother 2007 PMID: 17101682）
線形動態だが，血中濃度には個体間変動が大きく，増量した場合の濃度も予測が難しいようだ（DiPippo AJ, et al: Antimicrob Agents Chemother 2021 PMID: 34570643）
増量以上の AUC 増大の非線形が認められた［iv］（Ji W, et al: Pharmazie 2020 PMID: 33305723）
常用量で定常状態の平均血中濃度は目標レベルの 500 ng/mL を超える（Liu K, et al: Adv Ther 2020 PMID: 32319040）
錠剤で吸収は改善されたが，血中濃度個人差は大きく，TDM が必要（Gautier-Veyret E, et al: Antimicrob Agents Chemother 2019 PMID: 31358587）
炎症によって PK は変化しない（Martson AG, et al: Int J Antimicrob Agents 2019 PMID: 30639628）
重症例では血中濃度が上がりにくいかもしれない［iv］（Sime FB, et al: Antimicrob Agents Chemother 2018 PMID: 29581122）
血中濃度評価は過小投与を避ける目的である（Boglione-Kerrien C, et al: J Cancer Res Clin Oncol 2018 PMID: 28932906）
TDM により 200mg/日に減量も選択できる可能性（Petitcollin A, et al: Antimicrob Agents Chemother 2017 PMID: 28848009）
血中濃度 1830ng/mL を超えるレベルでグレード 3 または 4 の肝毒性と相関（Tverdek FP, et al: Antimicrob Agents Chemother 2017 PMID: 28507111）
高体重や下痢は血中濃度が低くなる要因（Miceli MH, et al: Mycoses 2015 PMID: 26102575）
【O/W 係数】
【相互作用】CYP3A を強く阻害［IR 0.87］（1）腸管 P-gp を阻害する可能性（1）
錠剤は懸濁製剤よりも血中濃度が高くなるので，相互作用が強く発現する可能性がある（Petitcollin A, et al: Drug Metab Pharmacokinet 2016 PMID: 27530708）

リファブチン併用により AUC が約 1/2 に低下するので併用は避けるべき（Krishna G, et al: Curr Med Res Opin 2007 PMID: 17355736）シクロスポリンやタクロリムスの血中濃度を上昇させるため TDM の上で用量調節が必要（Sansone-Parsons A, et al: Pharmacotherapy 2007 PMID: 17542765）ポサコナゾール濃度上昇とフェニトイン濃度低下が起こるため両者の併用は避ける（Krishna G, et al: Curr Med Res Opin 2007 PMID: 17559737）シロリムス濃度を上昇させる（Moton A, et al: Curr Med Res Opin 2009 PMID: 19196220）ケトコナゾールほどではないが CYP3A4 阻害によりミダゾラム濃度が上昇するため注意（Krishna G, et al: Clin Ther 2009 PMID: 19302901）シンバスタチンおよびその代謝物濃度を上昇（AUC10.6 倍）させるため併用すべきではない（Krishna G, et al: Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012 PMID: 22176629）
【肝障害患者への投与方法】
【小児 CKD 患者における報告】
【妊婦・授乳婦への投薬】
【主な臨床報告】投与対象は主に免疫抑制者の糸状菌や接合菌の予防および治療（Nagappan V, et al: Clin Infect Dis 2007 PMID: 18190324）
遊離体濃度から計算される以上の抗真菌作用が期待できるかもしれない（Lignell A, et al: Antimicrob Agents Chemother 2011 PMID: 21502622）
ECMO でも PK に影響しないが，増量が必要な例は存在する（Van Daele R, et al: J Antimicrob Chemother 2021 PMID: 33517360）
高リビルビン，低アルブミン血症時にクリアランスが増大すると思われ有効濃度を保てなかった［Tab］（Maleki S, et al: J Oncol Pharm Pract 2018 PMID: 27824587）
低い血中濃度ではブレイクスルー感染が起こりえる（Mattiuzzi G, et al: J Infect Chemother 2015 PMID: 26141814, Cattaneo C, et al: Mycoses 2015 PMID: 25907298）
【備考】懸濁製剤では 1 回 400mg，1 日 2 回が提案されていた．AUC や TDM 関連のデータは製剤の種類を確認すること（5）
【更新日】20241012

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。
※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。