

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): ポサコナゾール

製品名(医薬品名): ノクサフィル点滴静注 300mg、ノクサフィル錠 100mg

参照資料: ①-1 ノクサフィル点滴静注 300mg IF(2020年7月改訂(第3版)) ①-2 ノクサフィル錠 100mg IF(2020年4月改訂(第2版)) ②審査報告書(令和元年11月6日) ③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

| パラメータ | 値 | 情報源 |
|---------------|-------|--|
| F | 0.6 | ②p50 6.1.1 絶対的 BA 試験 日本人健康被験者(PK 評価例数:各 6 例)を対象に、本薬新錠剤 D(黄色) 300 mg を単回経口投与又は本薬静注用溶液 300mg を 30 分かけて単回静脈内投与したときの本薬の PK が検討された。AUCinf の幾何平均比から算出した絶対的 BA[90%信頼区間]は、0.60[0.49, 0.74]であった。 |
| Ae(%) | (0.4) | * 静注投与による尿中未変化排泄率のデータなし ③2.7.6 個々の試験のまとめ p189 2.7.6.2.19 非日本人健康被験者を対象としたマスバランス試験 ポサコナゾールの腎クリアランス(CLR)の算術平均は約 0.42 mL/min Ae=CLR/CLtot*100=0.4% |
| CLtot(mL/min) | 105 | ①-1 p76 (4) クリアランス 日本人健康成人 6 例にポサコナゾール 300mg 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 6.32L/hr(16%)であった。 6.32L/hr→105mL/min |
| Vd(L) | 197 | ①-1 p76 (5) 分布容積 日本人健康成人 6 例にポサコナゾール 300mg を 30 分間かけて点滴静注した際の平均分布容積は 197L |
| fuP | 0.022 | ②p24 4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 ヒト血漿に本薬の ³ H 標識体(0.05~20 μg/mL)を添加し、限外ろ過法により血漿タンパク結合率が検討され、結果は 97.0~98.6%であった。 中間値: 97.8% |
| B/P | — | データなし |

Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CLtot と CLR の測定値があった場合、F と Ae/F の測定値があった場合は参考値として()内に算出した数値を記載することとした。

【特徴付け】

| パラメータ* | 計算値** | 基準 | 分類 |
|--------|-----------------|------|------|
| Ae | (参考値 0.4%)ほぼ 0% | <30% | 肝代謝型 |

| | | | |
|-----|--------------------------|---------|-------------------|
| Vd' | $< 197/0.5=394$ | 特定できない | 特定できない |
| EH' | $< (105/0.5)/1600=0.131$ | < 0.3 | 消失能依存型 |
| ER | — | — | — |
| fuP | 0.022 | < 0.2 | Binding sensitive |

* : B/P、もしくは $B/P=0.5$ で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

| パラメータ | 総濃度 | パラメータ | 非結合形濃度 |
|------------|---|-------------|-------------------------------|
| | 決定因子 | | 決定因子 |
| Vd | 特定できない | Vdf | 特定できない |
| CLtot | $fuB \cdot CL_{intH}$ | CLtotf | CL_{intH} |
| CLpo | $fuB \cdot CL_{intH}/Fa$ | CLpof | CL_{intH}/Fa |
| AUCiv | $D/(fuB \cdot CL_{intH})$ | AUCivf | D/CL_{intH} |
| AUCpo | $Fa \cdot D/(fuB \cdot CL_{intH})$ | AUCpof | $Fa \cdot D/CL_{intH}$ |
| CBiv,ssave | $(D/\tau)/(fuB \cdot CL_{intH})$ | CBiv,ssavef | $(D/\tau)/CL_{intH}$ |
| CBpo,ssave | $(Fa \cdot D/\tau)/(fuB \cdot CL_{intH})$ | CBpo,ssavef | $(Fa \cdot D/\tau)/CL_{intH}$ |
| t1/2 | 特定できない | | |

#臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】

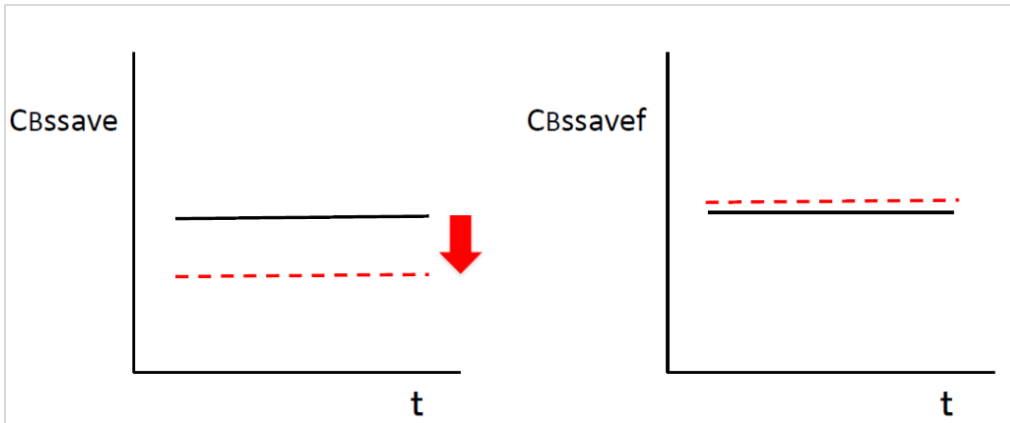
| パラメータ | 総濃度 | | | |
|------------|------------------------|----------|------------------|------------------|
| | 変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載) | | | |
| | fuB ↑ | ClintH ↓ | fuB ↑ < ClintH ↓ | fuB ↑ > ClintH ↓ |
| Vd | — | — | — | — |
| CLtot | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ |
| CLpo | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ |
| AUCiv | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ |
| AUCpo | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ |
| CBpo,ssave | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ |
| t1/2 | — | — | — | — |
| パラメータ | 非結合形濃度 | | | |
| | 変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載) | | | |
| | fuB ↑ | ClintH ↓ | fuB ↑ < ClintH ↓ | fuB ↑ > ClintH ↓ |
| Vdf | — | — | — | — |
| CLtotf | ↔ | ↓ | ↓ | ↓ |

| | | | | |
|-------------|---|---|---|---|
| CLpof | ↔ | ↓ | ↓ | ↓ |
| AUCivf | ↔ | ↑ | ↑ | ↑ |
| AUCpof | ↔ | ↑ | ↑ | ↑ |
| CBpo,ssavef | ↔ | ↑ | ↑ | ↑ |
| t1/2 | — | — | — | — |

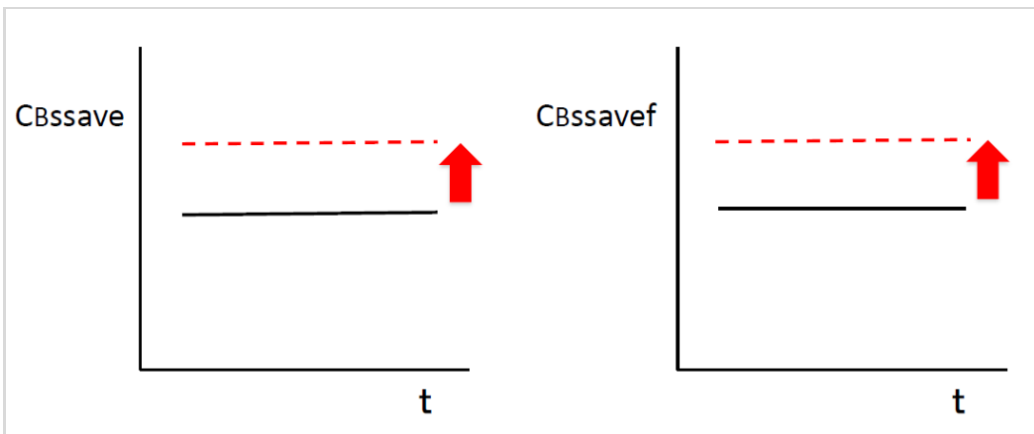
* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

fuBの上昇



ClintHの低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24\text{hr}$ (投与 2 日目以降)

$kel = CL/V_d$ or $t_{1/2}$ の値を使用して算出 ⇒ ①-2 p68 単回経口投与 (P067 試験) 日本人健康成人、ポサコナゾール 300mg 単回経口投与した時の $t_{1/2} = 21.9\text{hr}$ を使用

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n = 1.1$

蓄積係数 $= 1 / [1 - (1/2)^n] \approx 2$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

②p52 6.2.1.1 国内第 I 相試験 (P067 試験)

日本人健康被験者 (PK 評価例数: 各用量群 6 例) を対象に、新錠剤 D (黄色) 200 又は 400 mg を 1 日目に BID (1 回目は空腹時、2 回目は夕食摂取後) 経口投与、その後 10 日目まで 200 又は 400 mg を QD で空腹時に反復経口投与したときの本薬の PK が検討され、結果は表 52 のとおりであった。

投与 10 日目の本薬の AUC_{0-12} の累積係数 (反復投与 10 日目 / 1 日目) は、200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 3.55 及び 4.31 であった。

表 52 日本人健康被験者に本薬を反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

| 投与量 (mg) | 例数 | 測定日 | C_{max} (ng/mL) | t_{max}^a (h) | AUC_{0-24} (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) |
|----------|----|-------|-------------------|-----------------|------------------------|---------------|------------|
| 200 QD | 6 | 1 日目 | 716 (32) | 4.0 [3.0, 5.0] | 4,930 (32) | — | — |
| | 6 | 10 日目 | 1,840 (30) | 4.5 [3.0, 6.0] | 31,700 (22) | 24.5 (23) | 6.54 (19) |
| 400 QD | 6 | 1 日目 | 962 (39) | 4.5 [4.0, 6.0] | 6,530 (25) | — | — |
| | 5 | 10 日目 | 2,820 (20) | 4.0 [4.0, 6.0] | 52,600 (20) | 25.0 (30) | 7.84 (19) |

平均値 (CV%)
 — : 未検討
 a) 中央値 [範囲]

<考察>

実データの累積係数は約 3~4 であり、単回経口投与の半減期より算出した累積係数 (約 2) より、大きい傾向が示された。申請資料概要 (2.7.2 臨床薬理試験 p94 線形性 (時間依存性)) には「CL/F は単回投与時と比べ反復投与では低下した。ポサコナゾールは自己阻害する可能性があり、時間の経過とともにクリアランスが低下した可能性がある」と記載されている (表 51, 52 参照)。

一方、審査報告書 p52 には「単回静脈内投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、検討された用量の範囲において用量比を上回って増加した」 (表 54 参照) と記載があり、投与量 50, 100mg の低用量で CL が高い傾向が認められている (約 6L/h → 約 10L/h)。IF の日本人健康成人単回経口投与の血中濃度推移のグラフにおいても (①-2 p69)、低濃度での消失の傾きは大きくなっており、低用量、低濃度域では CL が高いことが考えられる。

負荷用量を維持量の 2 倍に設定しているが、定常状態時の血中濃度は本薬の自己阻害により 2 倍以上に上昇していること、また、低濃度域では CL の上昇が認められることから、維持量の妥当性を安全性・有効性の視点から評価する必要があるかもしれない。(関連事項後述)

表 51 日本人健康被験者に本薬を単回経口又は静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

| 投与経路 | 投与量 (mg) | 例数 | C_{max} (ng/mL) | t_{max}^a (h) | AUC_{inf} (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F 又は CL (L/h) | V_d/F 又は V_d (L) |
|------|----------|----|-------------------|-----------------|-----------------------|---------------|------------------|----------------------|
| 経口 | 200 | 6 | 465 (52) | 4.0 [3.0, 8.0] | 14,800 (41) | 23.4 (12) | 16.1 (49) | 535 (47) |
| | 300 | 6 | 896 (21) | 5.0 [4.0, 6.0] | 29,900 (27) | 21.9 (12) | 10.8 (33) | 339 (33) |
| | 400 | 6 | 865 (30) | 4.0 [4.0, 6.0] | 28,600 (22) | 22.9 (23) | 14.6 (23) | 469 (20) |
| | 600 | 6 | 1,540 (30) | 5.5 [4.0, 6.0] | 52,600 (26) | 22.2 (16) | 12.2 (31) | 384 (26) |
| 静脈内 | 300 | 6 | 3,300 (41) | 0.5 [0.5, 1.0] | 48,400 (15) | 21.8 (13) | 6.32 (16) | 197 (15) |

平均値 (CV%)
 a) 中央値 [範囲]

②p52 6.2.1.2 海外第 I 相試験 (P05637 試験、P06356 試験)

表 54 外国人健康被験者に本剤を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

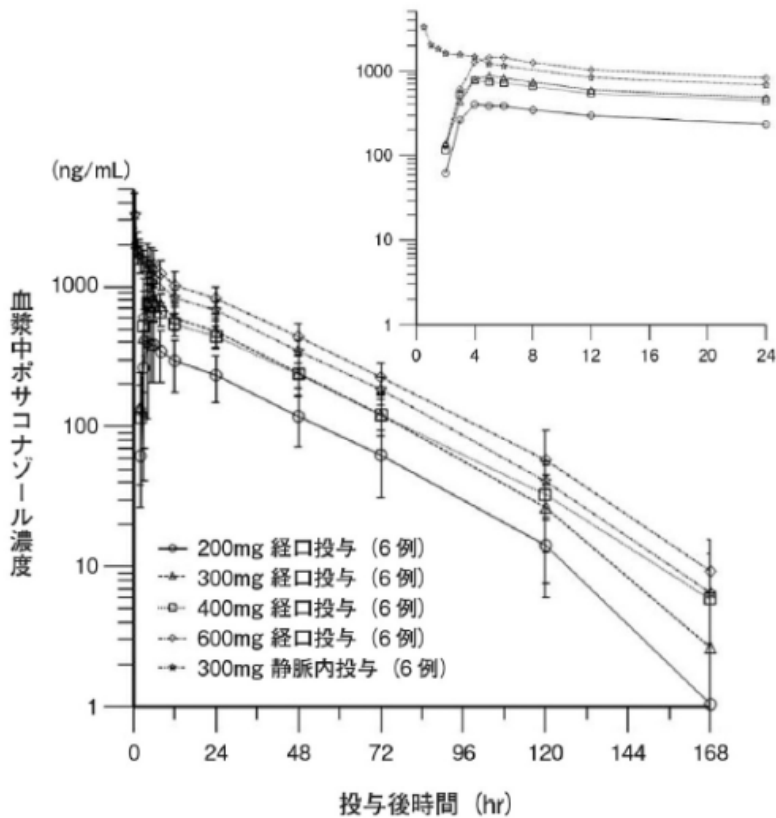
| 投与量 (mg) | 例数 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} ^{a)} (h) | AUC _{inf} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL/F (L/h) |
|----------|----|--------------------------|------------------------------------|------------------------------|----------------------|------------|
| 50 | 9 | 313 (30) | 0.6 [0.5, 0.7] | 4,890 (30) | 18.7 (34) | 10.9 (25) |
| 100 | 9 | 1,330 (27) | 0.5 [0.5, 0.5] | 11,200 (26) | 19.6 (16) | 9.40 (23) |
| 200 | 9 | 2,250 (29) | 0.5 [0.5, 24.0] | 35,400 (50) | 23.6 (23) | 6.54 (32) |
| 250 | 9 | 2,260 (26) | 0.5 [0.5, 0.5] | 41,500 (41) | 26.0 (23) | 6.68 (29) |
| 300 | 9 | 2,840 (30) | 0.5 [0.5, 1.0] | 46,400 (26) | 24.6 (20) | 6.90 (27) |

平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

①-2 p69

日本人健康成人にポサコナゾール錠 200~600mg、静注液 300mg 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。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4~5) × t_{1/2}= (4~5) × 21.9=88~110hr(約4~5日)

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

②p52 6.2.1.1 国内第 I 相試験 (P067 試験)

投与 5 日目までに、全ての被験者において投与 24 時間後の血漿中濃度が定常状態の 90%に到達

⇒負荷量として、維持量の 2 倍量が初回投与されているので、正確な定常状態到達時間は不明であるが、承認用法・用量(1 日目 300 mg BID、2 日目以降 300 mg QD)で投与した場合、投与 5 日目までには定常状態に達していると考え

製剤の開発経緯について (②p59 6.R.2.1 参照)

- ・経口懸濁液の BA は用量に依存して変動し、高脂肪食摂取後では空腹時と比較し本薬の曝露量は 2.8～3.9 倍に増加したことから、経口懸濁液を対象患者に投与する際は、食事と共に 1 日 2～4 回投与することが推奨された。
- ・食事の摂取を必要とせず、1 日 1 回の投与で有効性が期待される本薬の曝露量を達成することを目的とし、腸溶化及び溶解性を向上させた新錠剤及び静注用溶液が開発された。

経口懸濁液等を用いた臨床試験成績の利用について (②p86 7.R.1.2 参照)

- ・本申請では、製剤間で BE は示されていないものの、経口懸濁液又は旧カプセル剤を用いて実施された臨床試験成績を利用して、市販予定製剤(新錠剤 D 及び静注用溶液)の有効性が説明されている。(②p86)
- ・(機構は)日本人治療患者及び予防患者に対し、市販予定製剤(新錠剤 D 及び静注用溶液)を予定臨床推奨用法・用量で投与したときの本薬の曝露量は、旧カプセル剤又は経口懸濁液を用いた主要な臨床試験(P00041 試験、C/I97-280 試験、C/I98-316 試験及び P01899 試験)での本薬曝露量と比較して同程度以上になると考えられたこと(6.R.2.3 参照)を踏まえ、経口懸濁液又は旧カプセル剤を用いて実施された臨床試験成績を利用して、市販予定製剤の有効性を評価することは、一定の理解が可能である。(②p86)

<考察>

市販予定製剤(新錠剤 D 及び静注用溶液)の曝露量が経口懸濁液での曝露量と比較して同程度以上であること、本薬の有効性に係る目標曝露量(C_{avg})の 500 ng/mL 以上を満たしていること、本薬の曝露量と安全性に明らかな関連は認められなかったことから、市販製剤の用法・用量が設定されたと考えられるが、市販製剤の曝露量は経口懸濁液より高いこと、日本人治療患者を対象とした P101 試験は本薬症例は 77 例と少なく、副作用については注意する必要があるのではないかと?

②p60 6.R.2.3 図2

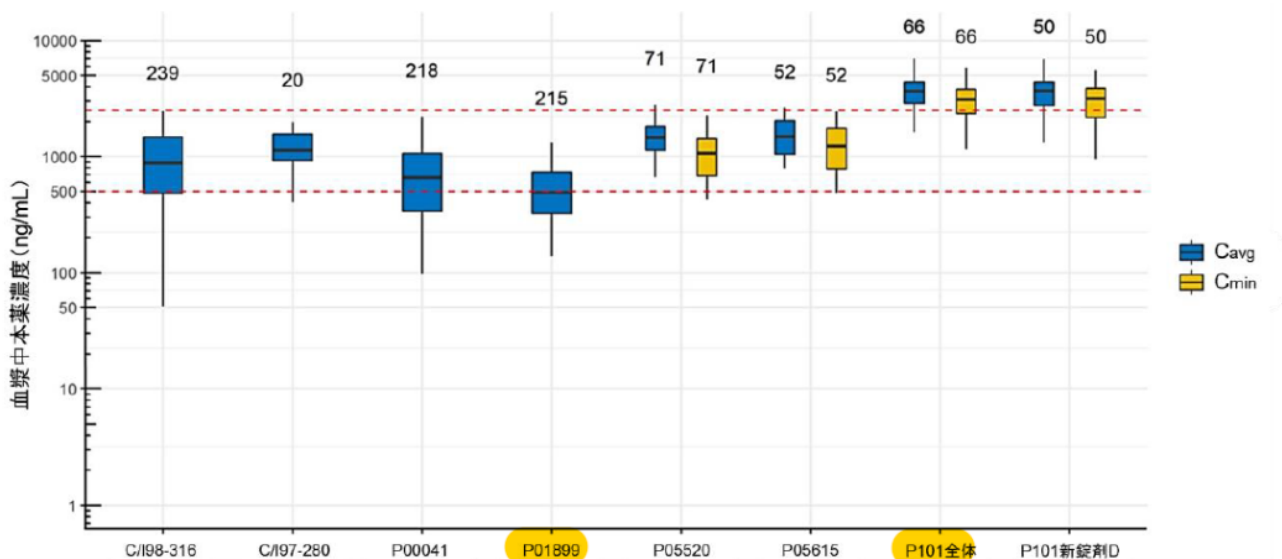


図2 各製剤を用いた試験間での本薬の C_{avg} 及び C_{min} の比較

C/I98-316 試験：経口懸濁液、外国人予防患者、C/I97-280 試験：旧カプセル剤、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：新錠剤 D、外国人予防患者、P05615 試験：静注用溶液、外国人予防患者、
 P101 試験：新錠剤 D 又は静注用溶液、日本人治療患者

6.2.5.2 曝露一応答解析 (②p57)

経口懸濁液を用いた海外試験 3 試験(治療:P00041 試験、予防:P01899 試験及び C/I98-316 試験)における有効性と曝露量(C_{avg})との関連性が検討された。結果は表 62 のとおりであり、第 1 四分位と比較して第 2～第 4 四分位における C_{avg} の曝露範囲において、良好な有効性が確認されたことから、本薬の有効性に係る目標曝露量として C_{avg} が 500 ng/mL 以上と設定された。

表 62 第Ⅲ相試験における本薬経口懸濁液投与時の有効性と曝露量 (C_{avg}) の四分位値との関連性

| C _{avg} の区分 | P00041 試験 | | P01899 試験 | | C/I98-316 試験 | |
|----------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|
| | C _{avg} (ng/mL) | 治療効果 ^{a)} | C _{avg} (ng/mL) | 予防効果 ^{b)} | C _{avg} (ng/mL) | 予防効果 ^{b)} |
| 第 1 四分位 | 134 (45) | 24% (4/17 例) | 89.65 - 322 | 45.3% (24/53 例) | 21.5 - 557 | 55.6% (35/63 例) |
| 第 2 四分位 | 411 (21) | 53% (9/17 例) | 322 - 490 | 63.0% (34/54 例) | 557 - 915 | 79.4% (50/63 例) |
| 第 3 四分位 | 719 (12) | 53% (9/17 例) | 490 - 733.5 | 53.7% (29/54 例) | 915 - 1,563 | 82.5% (52/63 例) |
| 第 4 四分位 | 1,250 (28) | 75% (12/16 例) | 733.5 - 2,200 | 72.2% (39/54 例) | 1,563 - 3,650 | 82.5% (52/63 例) |

C_{avg}: 平均値 (CV%) 又は範囲

a) 総合効果判定で有効と判定された割合、b) 100%—治療失敗と判定された割合

日本人治療患者を対象とした P101 試験において、副作用と関連する可能性のある曝露量として C_{avg} を用い、有害事象との関係が検討された。なお、C_{avg} の算出には PPK 最終モデルが用いられた(C_{avg} 最大値 7,886 ng/mL)。(中略)

その結果、各有害事象を発現した患者と発現していない患者で本薬の C_{avg} の分布は大部分が重なっていた。また、各有害事象又は副作用の発現や中止の有無と本薬の C_{avg} に明らかな関連は認められなかった。

以上より、本薬の曝露量と安全性に明らかな関連は認められなかった。