

# 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  
ホスフルコナゾール静注液

処方箋医薬品

**プロジフ® 静注液 100**  
**プロジフ® 静注液 200**  
**プロジフ® 静注液 400**  
**Prodif® Intravenous Solution**

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| 剤形                          | 注射剤  |
| 製剤の規制区分                     | 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                       | プロジフ静注液100：1バイアル 1.25mL中 ホスフルコナゾール126.1mg<br>（フルコナゾールとして100mg）<br>プロジフ静注液200：1バイアル 2.5mL中 ホスフルコナゾール252.3mg<br>（フルコナゾールとして200mg）<br>プロジフ静注液400：1バイアル 5mL中 ホスフルコナゾール504.5mg<br>（フルコナゾールとして400mg） |
| 一般名                         | 和名：ホスフルコナゾール（JAN）<br>洋名：Fosfluconazole（JAN） fosfluconazole（INN）  |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2003年10月16日<br>薬価基準収載年月日：2003年12月12日<br>販売開始年月日：2004年1月15日   |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名       | 製造販売：ファイザー株式会社   |
| 医薬情報担当者の連絡先                 |  |
| 問い合わせ窓口                     | ファイザー株式会社 製品情報センター<br>学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053<br>医療用製品情報<br><a href="https://www.pfizermedicalinformation.jp">https://www.pfizermedicalinformation.jp</a>                       |

本 IF は 2023 年 5 月改訂の添付文書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（<https://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

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| <b>I. 概要に関する項目</b> .....     | <b>1</b>  |
| 1. 開発の経緯 .....               | 1         |
| 2. 製品の治療学的特性 .....           | 1         |
| 3. 製品の製剤学的特性 .....           | 1         |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....     | 2         |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....   | 2         |
| 6. RMPの概要 .....              | 2         |
| <b>II. 名称に関する項目</b> .....    | <b>3</b>  |
| 1. 販売名 .....                 | 3         |
| 2. 一般名 .....                 | 3         |
| 3. 構造式又は示性式 .....            | 3         |
| 4. 分子式及び分子量 .....            | 4         |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 .....        | 4         |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....      | 4         |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... | <b>5</b>  |
| 1. 物理化学的性質 .....             | 5         |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....   | 6         |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....      | 6         |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b> .....    | <b>7</b>  |
| 1. 剤形 .....                  | 7         |
| 2. 製剤の組成 .....               | 7         |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 .....        | 7         |
| 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        |
| <b>V. 治療に関する項目</b> .....     | <b>11</b> |
| 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 .....       | 12        |
| 5. 臨床成績 .....                | 13        |
| <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....  | <b>16</b> |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....  | 16        |
| 2. 薬理作用 .....                | 16        |
| <b>VII. 薬物動態に関する項目</b> ..... | <b>20</b> |
| 1. 血中濃度の推移 .....             | 20        |
| 2. 薬物速度論的パラメータ .....         | 25        |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....     | 26        |
| 4. 吸収 .....                  | 26        |
| 5. 分布 .....                  | 28        |

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| 6. 代謝                                | 31        |
| 7. 排泄                                | 35        |
| 8. トランスポーターに関する情報                    | 35        |
| 9. 透析等による除去率                         | 35        |
| 10. 特定の背景を有する患者                      | 36        |
| 11. その他                              | 43        |
| <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>      | <b>44</b> |
| 1. 警告内容とその理由                         | 44        |
| 2. 禁忌内容とその理由                         | 44        |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由                | 45        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由                | 45        |
| 5. 重要な基本的注意とその理由                     | 46        |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意                 | 47        |
| 7. 相互作用                              | 49        |
| 8. 副作用                               | 62        |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                      | 72        |
| 10. 過量投与                             | 72        |
| 11. 適用上の注意                           | 72        |
| 12. その他の注意                           | 73        |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>               | <b>74</b> |
| 1. 薬理試験                              | 74        |
| 2. 毒性試験                              | 76        |
| <b>X. 管理的事項に関する項目</b>                | <b>80</b> |
| 1. 規制区分                              | 80        |
| 2. 有効期間                              | 80        |
| 3. 包装状態での貯法                          | 80        |
| 4. 取扱い上の注意                           | 80        |
| 5. 患者向け資材                            | 80        |
| 6. 同一成分・同効薬                          | 80        |
| 7. 国際誕生年月日                           | 80        |
| 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 | 81        |
| 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    | 81        |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容           | 81        |
| 11. 再審査期間                            | 81        |
| 12. 投薬期間制限に関する情報                     | 81        |
| 13. 各種コード                            | 81        |
| 14. 保険給付上の注意                         | 81        |
| <b>XI. 文献</b>                        | <b>82</b> |
| 1. 引用文献                              | 82        |
| 2. その他の参考文献                          | 85        |
| <b>XII. 参考資料</b>                     | <b>86</b> |
| 1. 主な外国での発売状況                        | 86        |
| 2. 海外における臨床支援情報                      | 86        |
| <b>XIII. 備考</b>                      | <b>87</b> |
| 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      | 87        |
| 2. その他の関連資料                          | 87        |

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

プロジフ（一般名：ホスフルコナゾール）は深在性真菌症治療剤であるフルコナゾールのリン酸化プロドラッグであり、英国ファイザー社中央研究所で開発された。

プロジフは生体内で速やかにフルコナゾールに加水分解される。フルコナゾールと比べ溶解性が高まったことにより、液量負担が軽減された。また、負荷投与法を採用することによって、血中フルコナゾール濃度は投与3日目より定常状態を維持することが可能となった。

本邦において、1997年より非臨床試験、1999年には深在性真菌症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験が実施された。その結果、プロジフはカンジダ属及びクリプトコッカス属による深在性真菌症（真菌血症、呼吸器真菌症、真菌腹膜炎、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎）に対し、十分な効能又は効果を有することが確認され、2003年10月に承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) フルコナゾールと比べ投与液量が少なく（1/40）、液量負担が軽減

フルコナゾールのプロドラッグ化により液量が減少した。

水分量調節が必要な患者さんに対する負担が軽減された。

（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

- (2) ローディングドーズ\*により3日目には血中濃度が定常状態に到達

\*初日、2日目は維持用量の倍量を投与し、3日目以降は維持用量を投与する投与方法

（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

- (3) 深在性真菌症治療薬初の真菌腹膜炎に対する適応取得

新規適応症である真菌腹膜炎（開発時7/7例有効）を含む深在性真菌感染症に対し、開発時73.8%（31/42例）の有効率であった。

（「V-5. (7) その他」の項参照）

- (4) ボーラス投与により、投与時間を短縮

（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

- (5) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、薬剤性過敏症候群、血液障害、急性腎障害、肝障害、意識障害、痙攣、高カリウム血症、心室頻拍、QT延長、不整脈、間質性肺炎、偽膜性大腸炎があらわれたとの報告がある。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

#### 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 |
|--------------------------|----|----------|
| RMP                      | 無  |          |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材  | 無  |          |
| 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

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMP の概要

該当しない

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

プロジフ静注液 100

プロジフ静注液 200

プロジフ静注液 400

#### (2) 洋名

Prodif Intravenous Solution

#### (3) 名称の由来

ジフルカン静注液のプロドラッグであることから

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ホスフルコナゾール (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

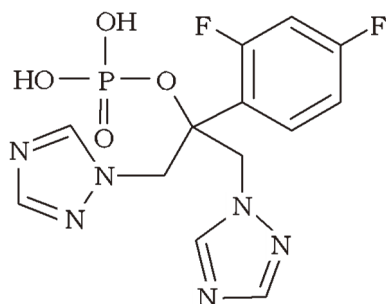
Fosfluconazole (JAN)

fosfluconazole (INN)

#### (3) ステム (stem)

-conazole : 全身性抗真菌剤、ミコナゾール誘導体

### 3. 構造式又は示性式



#### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>P

分子量：386.25

#### 5. 化学名（命名法）又は本質

和名：α, α-ビス(1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)

-2,4-ジフルオロフェニルメチル二水素リン酸エステル (JAN)

英名：α, α-Bis(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)

-2,4-difluorophenylmethyl dihydrogenphosphate (JAN)

2,4-difluoro-α, α-bis(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)

benzyl alcohol, dihydrogen phosphate(ester) (INN)

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：なし

別名：なし

略号：F-FLCZ

記号番号（治験番号）：UK-292,663（研究所コード番号）

---

### 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

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒に対する溶解性

本品は、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

###### 2) 各種 pH における溶解性

水酸化ナトリウム溶液（1mol/L、25℃）にホスフルコナゾールを所定の pH になるまで加え、濃度を測定し各種 pH における溶解度とした。

ホスフルコナゾールの各種 pH における溶解性

| 溶液の pH | 溶解性 <sup>a)</sup> |
|--------|-------------------|
| 2.0    | やや溶けにくい           |
| 4.0    | 溶けやすい             |
| 6.0    | 溶けやすい             |
| 8.0    | 溶けやすい             |
| 10.0   | 溶けやすい             |
| 12.0   | 溶けやすい             |

a) 溶解度の値から換算した場合の日局表現（試験温度：25℃）

##### (3) 吸湿性

相対湿度 75%及び 90%に約 12 日間放置したところ、吸湿性は認められなかった。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融解開始点：約 210℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub>=2.25（プロトン化したトリアゾール基の脱プロトン化に由来）

pKa<sub>2</sub>=5.89（リン酸エステルの第 2 水酸基の脱プロトン化に由来）

##### (6) 分配係数

pH7.4 における水・オクタノール分配係数（log*D*）：-0.46

(7) その他の主な示性値

- 1) pH : 2.3 (25℃、ホスフルコナゾール飽和溶液)
- 2) ホスフルコナゾールをメタノールに溶解したときの紫外部吸収における吸収極大波長は、262nm 及び 267nm である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状（外観）、類縁物質、水分、含量、エンドトキシン\*

| 試験     | 保存条件      |                        | 保存期間                    | 保存形態               | 試験結果概要  |
|--------|-----------|------------------------|-------------------------|--------------------|---|
| 苛酷試験   | 温度        | 50℃/20%RH              | 3 ヶ月                    | ガラスシャーレ<br>(カバーなし) | いずれの試験項目も規格内。   |
|        | 湿度        | 25℃/85%RH              |                         |                    | 水分の増加が認められたほかは、いずれの試験項目も規格内。認められた水分増加は、品質上問題となるものではない。              |
|        | 光         | 白色蛍光灯**<br>近紫外蛍光ランプ*** | 白色蛍光灯照射後、<br>近紫外蛍光ランプ照射 | 石英ガラスシャーレ          | いずれの試験項目も規格内。   |
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH |                        | 48 ヶ月                   | ポリエチレン袋<br>二重      | 外観、水分、含量は規格内。フルコナゾールの増加が認められたが品質上問題となるものではなかった。その他の分解物の生成は認められなかった。 |
| 中間的試験  | 30℃/60%RH |                        | 12 ヶ月                   |                    | 外観、水分、含量は規格内。フルコナゾールの増加が認められたが品質上問題となるものではなかった。その他の分解物の生成は認められなかった。 |
| 加速試験   | 40℃/75%RH |                        | 6 ヶ月                    |                    | 外観、水分、含量は規格内。フルコナゾールの増加が認められたが品質上問題となるものではなかった。その他の分解物の生成は認められなかった。 |

\* 長期保存試験において、エンドトキシンは36 ヶ月目に測定した

\*\* 総照度 120 万 lux・hr 以上の光に曝露（スペクトル分布は可視領域の 400~650nm）

\*\*\* 総近紫外放射エネルギーとして 200W・hr/m<sup>2</sup> 以上の光に曝露（スペクトル分布は 320~400nm、放射エネルギーの極大は 350~370nm）

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）

定量法

液体クロマトグラフィー（HPLC 法）

---

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

バイアル入り水性注射液

#### (2) 製剤の外観及び性状

|      |                |
|------|----------------|
| pH   | 8.5～9.5        |
| 浸透圧比 | 約2（生理食塩液に対する比） |
| 性状   | 無色澄明の水性注射液     |

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

「IV-1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

#### (5) その他

該当しない

### 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  | プロジフ静注液 100  | プロジフ静注液 200   | プロジフ静注液 400   |
|------|--|---|---|
| 有効成分 | 1 バイアル 1.25mL 中に<br>ホスフルコナゾール<br>126.1mg（フルコナゾール<br>として100mg）を含む | 1 バイアル 2.5mL 中に<br>ホスフルコナゾール<br>252.3mg（フルコナゾール<br>として200mg）を含む | 1 バイアル 5mL 中に<br>ホスフルコナゾール<br>504.5mg（フルコナゾール<br>として400mg）を含む |
| 添加剤  | pH 調節剤   |   |   |

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当しない

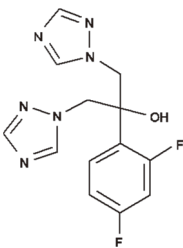
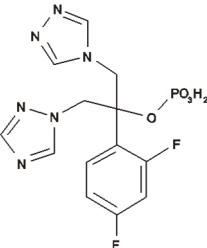
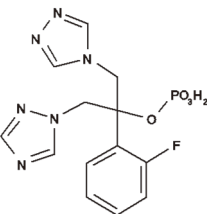
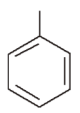
### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

| 類縁物質                            | 化学構造式   | 由来     |
|---------------------------------|---|--------|
| 類縁物質 I<br>(フルコナゾール)             |    | 分解生成物  |
| 類縁物質 II<br>(ホスフルコナゾールの N-4 異性体) |   | 合成副生成物 |
| 類縁物質 III<br>(ホスフルコナゾールの脱フッ素体)   |  | 合成副生成物 |
| 類縁物質 IV<br>(トルエン)               |  | 合成副生成物 |

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状（外観）、pH、分解生成物、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、エンドトキシン、含量

| 試験     | 保存条件       |  | 保存期間                    | 保存形態                      | 結果  |
|--------|------------|--|-------------------------|---------------------------|---|
| 苛酷試験   | 温度         | 40°C/75%RH   | 6 ヶ月                    | 無色透明の日局ガラスバイアル、ゴム栓（正立）    | 外観、不溶性異物及び不溶性微粒子は規格内。製品品質上問題となる含量低下とフルコナゾールの増加が認められた。pHの上昇も認められたが、製品品質上問題となるものではなかった。その他の分解物の生成は認められなかった。 |
|        | 光          | 白色蛍光灯<br>(総照度 120 万 lux・hr)<br>近紫外蛍光ランプ<br>(200W・hr/m <sup>2</sup> ) | 白色蛍光灯<br>近紫外蛍光<br>ランプ照射 | 無色透明の日局ガラスバイアル、ゴム栓（横倒し）   | いずれの試験項目も規格内。   |
|        | 温度変化       | 3 サイクル*  | 6 日間                    | 無色透明の日局ガラスバイアル、ゴム栓（正立）    | いずれの試験項目も規格内。   |
| 長期保存試験 | 5°C        |  | 36 ヶ月                   | 無色透明の日局ガラスバイアル、ゴム栓（正立）    | 外観、不溶性異物、不溶性微粒子及び含量は規格内。pHの上昇及びフルコナゾールの増加を認めたが、製品品質上問題となるものではなかった。その他の分解物の生成は認められなかった。                    |
| 加速試験   | 25°C/60%RH |  | 6 ヶ月                    | 無色透明の日局ガラスバイアル、ゴム栓（正立／倒立） | 外観、不溶性異物、不溶性微粒子及び含量は規格内。pHの上昇及びフルコナゾールの増加を認めたが、製品品質上問題となるものではなかった。その他の分解物の生成は認められなかった。                    |

\* 1 サイクル：-20°Cで24時間保存した後、25°C/60%RHで24時間保存

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

他の薬剤及び輸液との混合は避けること。本剤は輸液で希釈して投与されないため、輸液との配合変化試験を実施していない。

（参考）

「XIII-2. その他の関連資料」の項参照

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

〈プロジフ静注液 100〉

1.25mL [1 バイアル×10]

〈プロジフ静注液 200〉

2.5mL [1 バイアル×10]

〈プロジフ静注液 400〉

5mL [1 バイアル×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

無色透明の日局ガラスバイアル

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

#### 4. 効能又は効果

カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症

- 真菌血症
- 呼吸器真菌症
- 真菌腹膜炎
- 消化管真菌症
- 尿路真菌症
- 真菌髄膜炎

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

| 効能又は効果    | 用法及び用量  |
|-----------|---|
| カンジダ症     | 通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1～126.1mg（フルコナゾールとして 50～100mg）を維持用量として 1 日 1 回静脈内に投与する。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1～252.3mg（フルコナゾールとして 100～200mg）を投与する。なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg（フルコナゾールとして 400mg）まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg（フルコナゾールとして 800mg）まで投与できる。 |
| クリプトコッカス症 | 通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1～252.3mg（フルコナゾールとして 50～200mg）を維持用量として 1 日 1 回静脈内に投与する。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1～504.5mg（フルコナゾールとして 100～400mg）を投与する。なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg（フルコナゾールとして 400mg）まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg（フルコナゾールとして 800mg）まで投与できる。 |

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は国内第Ⅲ相臨床試験における臨床成績に基づき決定した。

国内第Ⅲ相臨床試験の用法及び用量は、海外でのフルコナゾール承認用量を参考に、また国内のフルコナゾール使用成績調査の結果を踏まえて設定された。投与量\*別の臨床成績は、初日、2日目に400mg/日、3日目以降200mg/日が投与された消化管カンジタ症、尿路カンジタ症で7例中7例が「有効」、初日、2日目に800mg/日、3日目以降400mg/日が投与されたカンジタ血栓、気管支・肺カンジタ症、肺クリプトコッカス症、カンジタ腹膜炎で11例中9例が「有効」（有効率81.8%）であった。なお、フルコナゾールでは、50～200mg投与時の有効性が認められていることから、50～200mgの用量も含めた用法及び用量を決定した。また、販売名プロジフ静注液100、プロジフ静注液200、プロジフ静注液400の数字は、活性本体であるフルコナゾール換算量100mg、200mg、400mgを示している。

### \*フルコナゾール換算量

| 販売名         | ホスフルコナゾール含有量 | フルコナゾール換算量 |
|-------------|--------------|------------|
| プロジフ静注液 100 | 126.1mg      | 100mg      |
| プロジフ静注液 200 | 252.3mg      | 200mg      |
| プロジフ静注液 400 | 504.5mg      | 400mg      |

## 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

7.1 腎機能障害患者においては、フルコナゾールのクリアランスがクレアチニン・クリアランスとともに低下し、フルコナゾールの血中濃度が持続するので、下表に示すクレアチニン・クリアランス値を参考に用量を調節すること<sup>1)</sup>。[9.2、9.8、16.6.1参照]

| クレアチニン・クリアランス (mL/min) | 用量の目安      |
|------------------------|------------|
| >50                    | 通常用量       |
| ≤50 (透析患者を除く)          | 半量         |
| 透析患者                   | 透析終了後に通常用量 |

7.2 28日を超える投与の有効性及び安全性は検討されていない。

#### <解説>

7.1 本剤は体内でほぼ完全に加水分解され、フルコナゾールとして尿中へ排泄される。したがって腎機能の低下によってフルコナゾールの排泄が遅延する。そのため腎機能障害患者では、血清クレアチニン値からクレアチニン・クリアランス (CL<sub>cr</sub>) 値を算出し、50mL/min以下の場合、通常用量の半量を投与するか、もしくは投与間隔をあけて投与するなど用量の調節が必要である。

(「Ⅶ-10. (1) 腎機能障害を有する患者」の項参照)

7.2 本剤は国内第Ⅲ相臨床試験において、28日間を超える投与経験がない。

参考までに、活性本体であるフルコナゾールの使用成績調査結果における28日を超える投与時の副作用発現率は、4週間超～2ヵ月投与で6.55% (22/336例)、2ヵ月超投与で5.77% (3/52例)であり、長期投与により副作用発現率が高くなる傾向は報告されていない。

#### (参考)

フルコナゾールの使用成績調査における投与量別副作用発現率

フルコナゾールの使用成績調査において、深在性真菌症患者における投与量別の副作用発現率は100mg以下投与例で11.6% (72/623例)、101～200mg投与例で10.8% (130/1,207例)、201～400mg

投与例で9.9% (52/526例)、総合すると10.7% (254/2,370例)でありフルコナゾール使用時の安全性は確認されていると考えられた。

投与期間別副作用発現率（フルコナゾール使用成績調査）

|        | 投与期間                 |                      |                    |                    |                  |
|--------|----------------------|----------------------|--------------------|--------------------|------------------|
|        | ～1週間                 | ～2週間                 | ～4週間               | ～2ヵ月               | 2ヵ月以上            |
| 副作用発現率 | 82/2,370例<br>(3.46%) | 92/1,912例<br>(4.81%) | 55/975例<br>(5.64%) | 22/336例<br>(6.55%) | 3/52例<br>(5.77%) |

投与量別副作用発現率（フルコナゾール使用成績調査）

|        | フルコナゾール1日投与量 (mg)  |                       |                   |       | 合計                    |
|--------|--------------------|-----------------------|-------------------|-------|-----------------------|
|        | ≤100               | 101～200               | 201～400           | >400  |                       |
| 副作用発現率 | 72/623例<br>(11.6%) | 130/1,207例<br>(10.8%) | 52/526例<br>(9.9%) | 0/14例 | 254/2,370例<br>(10.7%) |

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

2009年4月より前の承認であるため、該当しない。

### (2) 臨床薬理試験

#### <国内第I相試験>

##### 単回投与試験<sup>2)</sup>

日本人健康成人60例を対象として、本剤50～2,000mgを単回静脈内投与した結果、因果関係を否定できない有害事象として3例、3件に頭痛が認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。血圧、脈拍数、体温及び心電図に対する影響はなく、忍容性は良好であり安全性に問題はないと判断された。

#### <海外第I相試験>

##### 1) 単回投与試験（外国人データ）<sup>3)</sup>

外国人健康成人延べ174例を対象として、本剤50～2,000mgを単回静脈内投与した結果、因果関係を否定できない有害事象が29.9% (52/174例)に認められ、その主なものは頭痛8.6% (15/174例)、錯感覚9.2% (16/174例)及び下痢5.7% (10/174例)であった。100mg単回投与を受けた2例で発現した3件（腹痛、頭痛、下痢）は重度と判定されたが、処置を必要とすることなく回復した。その他のものは軽度又は中等度であり、臨床上問題はなかった。

#### 本剤の承認されている用法及び用量は次の通りである

カンジダ症：通常、成人にはホスフルコナゾール63.1～126.1mg（フルコナゾールとして50～100mg）を維持用量として1日1回静脈内に投与する。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール126.1～252.3mg（フルコナゾールとして100～200mg）を投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール504.5mg（フルコナゾールとして400mg）まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール1009mg（フルコナゾールとして800mg）まで投与できる。

クリプトコッカス症：通常、成人にはホスフルコナゾール63.1～252.3mg（フルコナゾールとして50～200mg）を維持用量として1日1回静脈内に投与する。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール126.1～504.5mg（フルコナゾールとして100～400mg）を投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール504.5mg（フルコナゾールとして400mg）まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール1009mg（フルコナゾールとして800mg）まで投与できる。

## 2) 反復投与試験（外国人データ）<sup>3)</sup>

外国人健康成人延べ 93 例を対象として、本剤 500mg、1,000mg を 14 日間反復投与した結果、因果関係を否定できない有害事象が 52.7%（49/93 例）に認められ、1,000mg 反復投与でみられた頭痛（1 件）が重度と判定された以外は軽度又は中等度であり、投与を中止した症例はなかった。

## 3) 負荷投与試験（外国人データ）<sup>4)</sup>

外国人健康成人 24 例を対象とし、負荷投与なし群として本剤 500mg を 1 日 1 回 10 日間投与、負荷投与 1 回群として、初日に本剤 1,000mg 単回投与後、500mg を 1 日 1 回 9 日間静脈内投与、負荷投与 2 回群として初日及び 2 日目に本剤 1,000mg、その後 500mg を 1 日 1 回 8 日間静脈内投与した結果、因果関係を否定できない有害事象としては、負荷投与なし群で 8 例中 3 例、負荷投与 1 回群で 8 例中 4 例、負荷投与 2 回群で 8 例中 2 例報告されたが、重度又は重篤な有害事象はなく、中止又は投与量を減量した症例はなかった。

## (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

該当資料なし

### 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (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

市販後の使用成績調査における副作用発現率は、総症例数 508 例中 27 例（5.31%）であった。主な副作用は、肝障害（2.95%）、AST（GOT）増加（0.59%）、ALT（GPT）増加（0.59%）等であった。（再審査終了時）

### 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

該当しない

#### 本剤の承認されている用法及び用量は次の通りである

カンジダ症：通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1～126.1mg（フルコナゾールとして 50～100mg）を維持用量として 1 日 1 回静脈内に投与する。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1～252.3mg（フルコナゾールとして 100～200mg）を投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg（フルコナゾールとして 400mg）まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg（フルコナゾールとして 800mg）まで投与できる。

クリプトコッカス症：通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1～252.3mg（フルコナゾールとして 50～200mg）を維持用量として 1 日 1 回静脈内に投与する。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1～504.5mg（フルコナゾールとして 100～400mg）を投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg（フルコナゾールとして 400mg）まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg（フルコナゾールとして 800mg）まで投与できる。

(7) その他

開発時の臨床試験（国内第Ⅲ相試験）<sup>5)</sup>

1) 臨床効果

開発時の臨床試験では本剤を各種深在性真菌症 42 例に 3～28 日間静脈内投与し、有効例 31 例、有効率 73.8%の結果が得られた。

臨床効果<sup>a)</sup>

| 菌種        | 診断名                  | 投与量 <sup>b)</sup> |                  |           |                   | 合計               |
|-----------|----------------------|-------------------|------------------|-----------|-------------------|------------------|
|           |                      | 800/400mg         | 400/200mg        | 200/100mg | その他               |                  |
| カンジダ属     | カンジダ血症 <sup>c)</sup> | 2/3               | 4/8              | —         | 0/1 <sup>d)</sup> | 6/12<br>(50.0%)  |
|           | 気管支・肺カンジダ症           | 2/3               | 0/1              | —         | —                 | 2/4              |
|           | カンジダ腹膜炎              | 4/4               | 3/3              | —         | —                 | 7/7              |
|           | 食道カンジダ症              | —                 | 4/4              | 4/4       | —                 | 8/8              |
|           | 尿路カンジダ症              | —                 | 3/3              | 1/4       | —                 | 4/7              |
|           | 小計                   | 8/10<br>(80.0%)   | 14/19<br>(73.7%) | 5/8       | 0/1               | 27/38<br>(71.1%) |
| クリプトコッカス属 | 肺クリプトコッカス症           | 1/1               | 2/2              | —         | 1/1 <sup>e)</sup> | 4/4              |
|           | 合計                   | 9/11<br>(81.8%)   | 16/21<br>(76.2%) | 5/8       | 1/2               | 31/42<br>(73.8%) |

a) 臨床効果：有効例/（有効例＋無効例）

b) フルコナゾール換算量（負荷投与量/維持投与量）

c) カンジダ性眼内炎、播種性カンジダ症を含む

d) 負荷投与量 800mg 及び維持投与量 400mg が投与されたが、CLer 低下のため維持投与中に 200mg に減量された

e) 負荷投与量 400mg 及び維持投与量 200mg が投与されたが、血清抗原量が増加したため、維持投与中に 400mg に増量された

2) 真菌学的効果<sup>5)</sup>

真菌学的効果は、33 例中消失 24 例で、消失率は 72.7%であった。Candida 属では、*C. albicans* 68.2%（15/22 例）、*C. parapsilosis* 50.0%（1/2 例）、*C. tropicalis* 100%（1/1 例）、その他 100%（7/7 例）、Candida 属全体の有効率は 75.0%（24/32 例）であった。

$$\text{消失率} = \text{消失} / (\text{消失} + \text{減少} + \text{不変} + \text{増加})$$

3) 副作用<sup>5)</sup>

本剤が投与された 23.2%（22/95 例）に副作用が認められた。主な副作用は発疹 4.2%（4/95 例）、肝機能検査値異常 3.2%（3/95 例）、浮動性めまい 3.2%（3/95 例）等であった。

本剤の承認されている用法及び用量は次の通りである

カンジダ症：通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1～126.1mg（フルコナゾールとして 50～100mg）を維持用量として 1 日 1 回静脈内に投与する。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1～252.3mg（フルコナゾールとして 100～200mg）を投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg（フルコナゾールとして 400mg）まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg（フルコナゾールとして 800mg）まで投与できる。

クリプトコッカス症：通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1～252.3mg（フルコナゾールとして 50～200mg）を維持用量として 1 日 1 回静脈内に投与する。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1～504.5mg（フルコナゾールとして 100～400mg）を投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg（フルコナゾールとして 400mg）まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg（フルコナゾールとして 800mg）まで投与できる。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理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（フルコナゾール、イトラコナゾール）  
イミダゾール系化合物（ミコナゾール）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>6)、7)</sup>

本剤は静脈内投与後、速やかに活性本体のフルコナゾールに変換される。フルコナゾールは、真菌細胞の 14- $\alpha$ -ラノステロールの脱メチル化に参与するチトクローム P450 を阻害し、膜成分のエルゴステロール生合成を抑制することにより抗真菌作用を示す。また、真菌の酵母型発育相及び菌糸型発育相のいずれに対しても発育抑制を示す。フルコナゾールのエルゴステロール生合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール生合成に対する影響は少ない。効果は静菌的である。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤は、標準菌株、臨床分離保存株いずれの菌種に対しても *in vitro* では抗真菌活性をほとんど示さなかった。一方、活性本体であるフルコナゾールは、0.5~64 $\mu$ g/mL の MIC を示す。

#### 1) 標準菌株に対する最小発育阻止濃度 [MIC]<sup>8)、9)</sup> (*in vitro*)

標準菌株に対する抗真菌活性

| 試験菌株                                      | MIC ( $\mu$ g/mL) |         |
|---|-------------------|---------|
|   | ホスフルコナゾール         | フルコナゾール |
| <i>Candida albicans</i> ATCC 24433        | 64                | 0.25    |
| <i>Candida albicans</i> ATCC 90028        | 64                | 0.25    |
| <i>Candida albicans</i> ATCC 90029        | >64               | 0.25    |
| <i>Candida parapsilosis</i> ATCC 90018    | >64               | 0.5     |
| <i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019    | >64               | 2       |
| <i>Candida tropicalis</i> ATCC 750        | >64               | 2       |
| <i>Candida glabrata</i> ATCC 90030        | >64               | 8       |
| <i>Candida krusei</i> ATCC 6258           | >64               | 64      |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC 90112 | >64               | 4       |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC 90113 | >64               | 16      |

方 法：微量液体希釈法（日本医真菌学会提案）

測定培地：0.165mol/L MOPS 緩衝 RPMI1640 培地 (pH7.0)

接種菌量：0.5 $\times 10^3$ ~2.5 $\times 10^3$  cells/mL

培養条件：35 $^{\circ}$ C 24~72 時間

2) 臨床分離保存株に対する最小発育阻止濃度 [MIC]<sup>8)、9)</sup> (*in vitro*)

臨床分離保存株に対する抗真菌活性 (分離年度: 1995年~1997年)

| 試験菌種 (菌株数)                                      | 試験薬物      | MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) |      |     |     |
|---|-----------|--------------------------|------|-----|-----|
|   |           | 範囲                       | 50%  | 80% | 90% |
| <i>Candida albicans</i> (52)                    | ホスフルコナゾール | 16~>64                   | 64   | >64 | >64 |
|   | フルコナゾール   | 0.125~8                  | 0.25 | 0.5 | 0.5 |
| <i>Candida parapsilosis</i> (13)                | ホスフルコナゾール | >64                      | >64  | >64 | >64 |
|   | フルコナゾール   | 0.5~8                    | 2    | 2   | 4   |
| <i>Candida tropicalis</i> (12)                  | ホスフルコナゾール | 32~>64                   | >64  | >64 | >64 |
|   | フルコナゾール   | 0.25~4                   | 0.5  | 0.5 | 1   |
| <i>Candida guilliermondii</i> <sup>a)</sup> (2) | ホスフルコナゾール | >64                      | —    | —   | —   |
|   | フルコナゾール   | 2                        | —    | —   | —   |
| <i>Candida glabrata</i> (18)                    | ホスフルコナゾール | >64                      | >64  | >64 | >64 |
|   | フルコナゾール   | 2~32                     | 4    | 8   | 32  |
| <i>Candida krusei</i> <sup>a)</sup> (5)         | ホスフルコナゾール | >64                      | —    | —   | —   |
|   | フルコナゾール   | 16~64                    | —    | —   | —   |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> (16)             | ホスフルコナゾール | >64                      | >64  | >64 | >64 |
|   | フルコナゾール   | 1~16                     | 8    | 8   | 16  |

a) 菌株数が少ないため、MIC<sub>50、80、90</sub>は算出しなかった

方 法: 微量液体希釈法 (日本医真菌学会提案)  
 測定培地: 0.165mol/L MOPS 緩衝 RPMI1640 培地 (pH7.0)  
 接種菌量:  $0.5 \times 10^3 \sim 2.5 \times 10^3$  cells/mL  
 培養条件: 35°C 24~72 時間

3) 臨床分離株に対する最小発育阻止濃度 [MIC]<sup>9)、10)、11)、12)、13)</sup> (*in vitro*)

本剤の活性本体であるフルコナゾールは、カンジダ属の *Candida albicans*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis* 等、及びクリプトコッカス属の *Cryptococcus neoformans* と *Cr. gattii* に対し *in vitro* 抗真菌活性を示す。なお、*C. glabrata* と *C. guilliermondii* はフルコナゾールに対する感受性が低い傾向にあり、また *C. krusei* はフルコナゾールに対して耐性を示す。*C. auris* はフルコナゾールに対して耐性を示すとの報告がある。

臨床分離株に対する抗真菌活性

| 試験菌種 (菌株数)                         | MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) |      |     |
|------------------------------------|--------------------------|------|-----|
|                                    | フルコナゾール                  |      |     |
|                                    | 範囲                       | 50%  | 90% |
| <i>Candida albicans</i> (333)      | $\leq 0.031 \sim 16$     | 0.25 | 1   |
| <i>Candida glabrata</i> (107)      | 0.25~>64                 | 16   | 32  |
| <i>Candida tropicalis</i> (46)     | 0.5~>64                  | 4    | 8   |
| <i>Candida parapsilosis</i> (27)   | 0.25~4                   | 1    | 2   |
| <i>Candida krusei</i> (14)         | 32~>64                   | 64   | >64 |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> (3) | 4                        | —    | —   |

方 法: 微量液体希釈法 (日本医真菌学会提案)  
 測定培地: 0.165M MOPS 及び 10N NaOH にて調整した RPMI1640 培地 (pH7.0)

#### 4) 耐性獲得試験 (*in vitro*)

(参考)

本剤の活性本体であるフルコナゾール1 $\mu$ g/mLを含有する培地を用いて*C. albicans*の継代培養(15代)を行ったが、感受性低下は認められなかった。フルコナゾールは耐性獲得がほとんどないと考えられる<sup>14)</sup>。

#### 5) 免疫正常ラットの全身カンジダ感染モデル<sup>15)</sup> (ラット)

免疫正常ラットの静脈内に*C. albicans* Y01.02を接種し作製した全身カンジダ感染モデルに対し、感染1時間及び4時間後にホスフルコナゾール及びフルコナゾールを静脈内投与(0.01~1mg/kg)し、感染2日目と5日目の生存数に基づいてPD<sub>50</sub>値を算出したところ、感染2日目と5日目におけるホスフルコナゾールとフルコナゾールの治療効果に差は認められなかった。

免疫正常ラットの全身カンジダ感染モデルにおける治療効果

| 試験菌株                         | 感染後(日) | PD <sub>50</sub> <sup>a)</sup> (mg/kg、静脈内) |           |
|------------------------------|--------|--|-----------|
|                              |        | ホスフルコナゾール                                  | フルコナゾール   |
| <i>C. albicans</i><br>Y01.02 | 2      | 0.19±0.13                                  | 0.10±0.06 |
|                              | 5      | 0.46±0.29                                  | 0.50±0.41 |

a) PD<sub>50</sub>: 半数の動物を生存させる用量(50%感染防御効果: ロジット変換を用いて算出) 平均値±標準偏差

#### 6) 免疫抑制ラットの全身カンジダ感染モデル<sup>15)</sup> (ラット)

免疫抑制ラットの静脈内にシクロホスファミド100mg/kgを単回投与し免疫抑制状態とした後、静脈内に*C. albicans* Y01.02を接種し作製した全身カンジダ感染モデルに対し、感染1時間及び4時間後にホスフルコナゾール及びフルコナゾールを静脈内投与し、感染3日目と4日目の生存数に基づいてPD<sub>50</sub>値を算出したところ、感染3日目と4日目におけるホスフルコナゾールとフルコナゾールの治療効果に差は認められなかった。

免疫抑制ラットの全身カンジダ感染モデルにおける治療効果

| 試験薬物      | PD <sub>50</sub> <sup>a)</sup> (mg/kg、静脈内) |           |
|-----------|--|-----------|
|           | 感染3日目                                      | 感染4日目     |
| ホスフルコナゾール | 0.24±0.16                                  | 0.72±0.69 |
| フルコナゾール   | 0.22±0.05                                  | 0.76±0.44 |

a) PD<sub>50</sub>: 半数の動物を生存させる用量(50%感染防御効果: ロジット変換を用いて算出) 平均値±標準偏差

#### 7) 免疫正常ラットの頭蓋内クリプトコッカス感染モデル<sup>15)</sup> (ラット)

免疫正常ラットの頭蓋内に直接*C. neoformans* Y16.03を接種し作製した頭蓋内クリプトコッカス感染モデルに対し、ホスフルコナゾール又はフルコナゾール0.1、1、5mg/kgを感染4~6時間後に投与、その後1日2回9日間静脈内投与し、最終投与16時間後の脳内生菌数を測定したところ、各投与量及びホスフルコナゾールとフルコナゾールにおいて治療効果に差は認められなかった。

免疫正常ラットの頭蓋内クリプトコッカス感染モデルにおける治療効果

| 試験菌株                           | 投与量<br>(mg/kg、静脈内) | 生菌数(Log <sub>10</sub> CFU/g 脳) |           |
|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|-----------|
|                                |                    | ホスフルコナゾール                      | フルコナゾール   |
| <i>C. neoformans</i><br>Y16.03 | 5                  | 2.88±0.47                      | 2.70±0.81 |
|                                | 1                  | 3.79±0.82                      | 3.63±0.82 |
|                                | 0.1                | 6.68±0.42                      | 6.05±0.84 |
|                                | 0(対照)              | 7.00±0.26                      |           |

平均値±標準偏差

8) マウス感染モデル<sup>14)</sup>、<sup>16)</sup> (マウス)

活性本体のフルコナゾールは、*C. albicans* 及び *C. neoformans* を用いたマウス感染モデルにおいて、従来のイミダゾール系抗真菌剤より強い感染防御効果を示す。

(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) 単回投与

##### <国内第 I 相試験<sup>17)、18)</sup>>

日本人健康成人男性 24 例（年齢 20～45 歳）を対象として、本剤 50、100、250、500、1,000mg（各用量 8 例）を 2 分間以内で単回静脈内投与したときの、血漿中の本剤及びフルコナゾール濃度について検討した。その結果、本剤はフルコナゾールに加水分解され、投与 5 分後に採取した血漿検体からフルコナゾールが検出された。本剤の消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は 1.5～2.5 時間、平均滞留時間 (MRT) は 1.7～2.2 時間であり、ほとんどの被験者で投与 16 時間後の血漿中に本剤は検出されなかった。本剤投与後のフルコナゾールの  $AUC_{0\rightarrow\infty}$ 、 $AUC_{0\rightarrow t}$ 、 $C_{max}$  は用量に比例して増加し、 $T_{1/2}$  の平均値は 32.2～35.5 時間、MRT は 48.0～51.7 時間であった。

##### ※薬物動態パラメータ

$T_{max}$  : 最高血漿中濃度到達時間

$C_{max}$  : 最高血漿中濃度の実測値

MRT : 平均滞留時間

$AUC_{0\rightarrow\infty}$  : ゼロ時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

$T_{1/2}$  : 消失半減期

CL : 全身血漿クリアランス

CL<sub>R</sub> : 腎クリアランス

CL/F : 見かけの全身血漿クリアランス (F はホスフルコナゾール投与後のフルコナゾールのバイオアベイラビリティ)

$V_{ss}/F$  : 定常状態におけるフルコナゾールの見かけの分布容積

(F はフルコナゾール投与後のフルコナゾールのバイオアベイラビリティ)

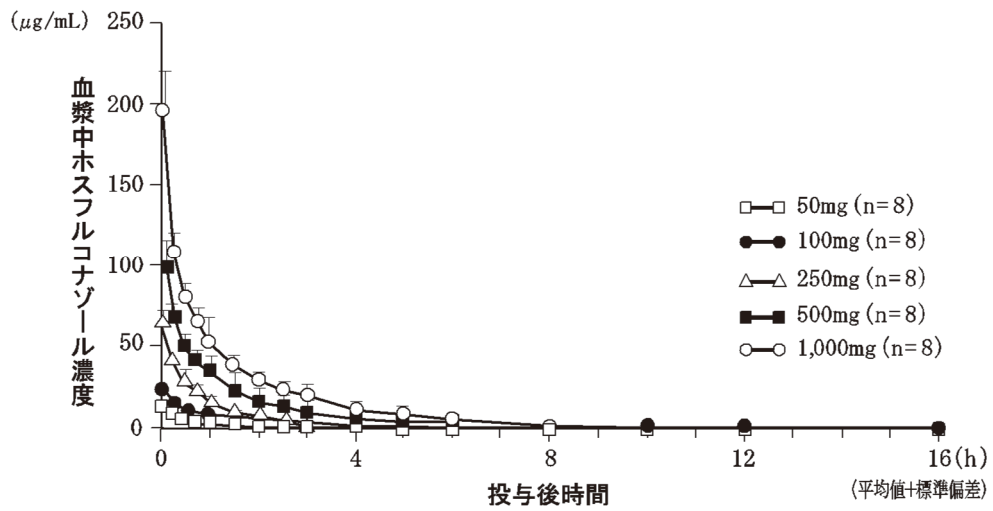
$V_{ss}$  : 定常状態における分布容積

$C_{av,ss}$  : 定常状態での投与間隔における平均血漿中濃度

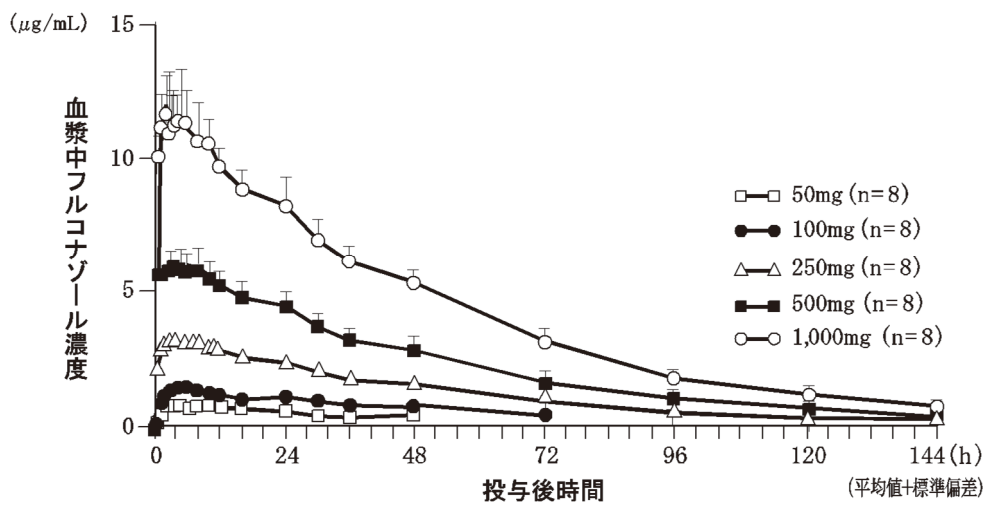
$C_{max,ss}$  : 定常状態における最高血漿中濃度の実測値

$T_{max,ss}$  : 定常状態における最高血漿中濃度到達時間

血漿中ホスフルコナゾール濃度推移  
(ホスフルコナゾール単回投与時)



血漿中フルコナゾール濃度推移  
(ホスフルコナゾール単回投与時)



薬物動態パラメータ  
(ホスフルコナゾール単回投与時)

| パラメータ <sup>a)</sup> |                              | ホスフルコナゾール投与量      |       |       |       |         |
|---------------------|------------------------------|-------------------|-------|-------|-------|---------|
|                     |                              | 50mg              | 100mg | 250mg | 500mg | 1,000mg |
| ホスフルコナゾール           | AUC <sub>0→∞</sub> (μg・h/mL) | 13.4              | 24.0  | 60.3  | 126.3 | 205.6   |
|                     | CL (mL/min/kg)               | 1.02              | 1.19  | 1.10  | 1.09  | 1.31    |
|                     | T <sub>1/2</sub> (h)         | 1.5 <sup>b)</sup> | 2.1   | 2.1   | 2.5   | 2.3     |
|                     | MRT (h)                      | 1.7 <sup>b)</sup> | 2.0   | 1.7   | 2.2   | 2.0     |
|                     | V <sub>ss</sub> (L/kg)       | 0.10              | 0.13  | 0.11  | 0.13  | 0.16    |
|                     | 尿中排泄率<br>(投与量に対する%)          | 算出せず              | 算出せず  | 0.15  | 0.58  | 1.29    |
| フルコナゾール             | AUC <sub>0→∞</sub> (μg・h/mL) | 37.5              | 68.7  | 174.8 | 334.0 | 619.1   |
|                     | C <sub>max</sub> (μg/mL)     | 0.70              | 1.31  | 3.23  | 6.07  | 12.09   |
|                     | T <sub>max</sub> (h)         | 4.0               | 5.5   | 4.0   | 6.0   | 2.5     |
|                     | T <sub>1/2</sub> (h)         | 35.5              | 32.2  | 34.1  | 34.8  | 32.9    |
|                     | MRT (h)                      | 51.6              | 48.0  | 50.9  | 51.7  | 49.8    |
|                     | 尿中排泄率<br>(投与量に対する%)          | 63.5              | 55.5  | 52.7  | 50.4  | 42.9    |

a) AUC<sub>0→∞</sub>、C<sub>max</sub>は幾何平均値、T<sub>max</sub>は中央値、その他のパラメータは算術平均値を示す

b) 50mg 投与時ではホスフルコナゾールの濃度推移における終末相のデータが不十分なため、T<sub>1/2</sub>とMRTの推定値が低かった。したがって、これらの数値は参考値である

**本剤の承認されている用法及び用量は次の通りである**

カンジダ症：通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1～126.1mg（フルコナゾールとして 50～100mg）を維持用量として 1日1回静脈内に投与する。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1～252.3mg（フルコナゾールとして 100～200mg）を投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg（フルコナゾールとして 400mg）まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg（フルコナゾールとして 800mg）まで投与できる。

クリプトコッカス症：通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1～252.3mg（フルコナゾールとして 50～200mg）を維持用量として 1日1回静脈内に投与する。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1～504.5mg（フルコナゾールとして 100～400mg）を投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg（フルコナゾールとして 400mg）まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg（フルコナゾールとして 800mg）まで投与できる。

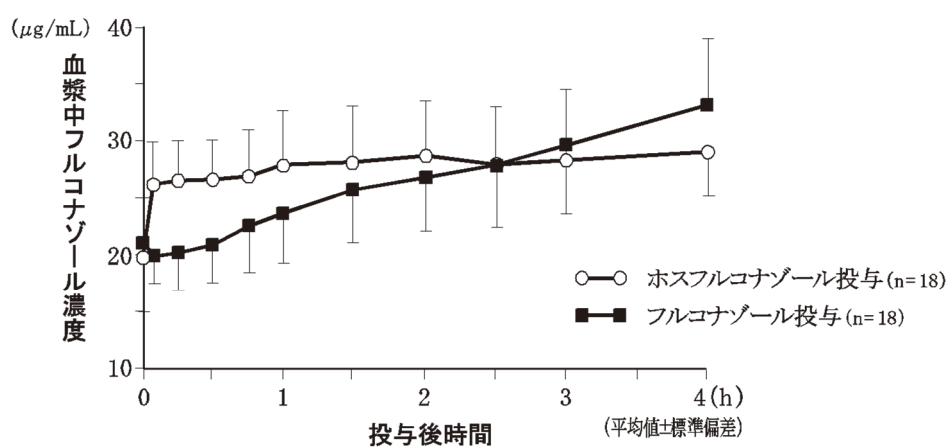
## 2) 反復投与

### <海外第 I 相試験<sup>19)</sup>、外国人データ>

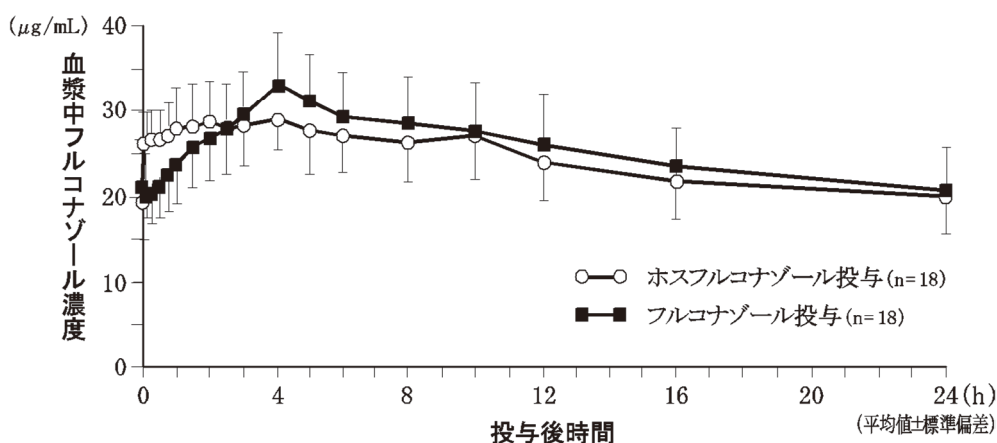
外国人健康成人男性(18~43歳)24例を対象として、本剤1,000mg(フルコナゾールとして793mg)を1日1回14日間静脈内反復投与、又はフルコナゾール800mgを4時間かけて1日1回14日間点滴静注で反復投与したときの血漿中フルコナゾール濃度について検討した。その結果、投与量で調整(793/800)した最終投与0~24時間後までのAUC<sub>0→24</sub>はそれぞれ574 $\mu$ g $\cdot$ h/mL及び592 $\mu$ g $\cdot$ h/mLであり、定常状態におけるC<sub>max</sub>(C<sub>max,ss</sub>)は32.1 $\mu$ g/mL及び32.7 $\mu$ g/mLであった。

血漿中フルコナゾール濃度推移  
(ホスフルコナゾール1,000mg、フルコナゾール800mg14日間反復投与时)

#### [投与4時間後まで]



#### [投与24時間後まで]

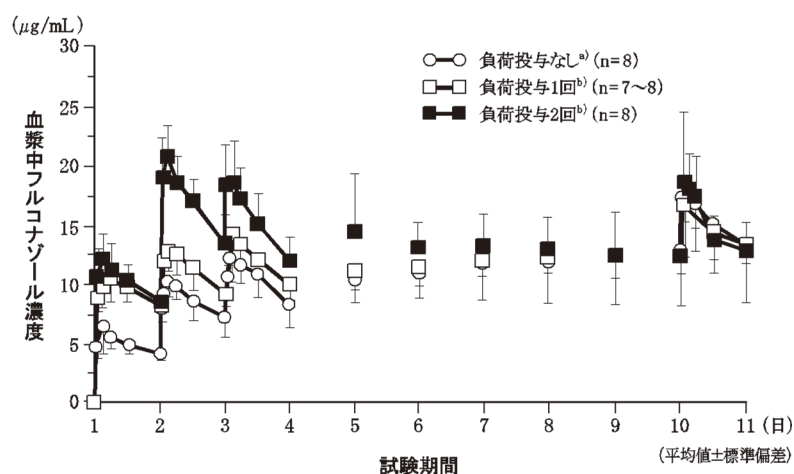


### 3) 負荷投与による反復投与

#### <海外第 I 相試験<sup>4)</sup>、外国人データ>

外国人健康成人男性 (21~45 歳) 24 例を対象として、負荷投与なし群として本剤 500mg を 1 日 1 回 10 日間静脈内投与、負荷投与 1 回群として投与初日に 1,000mg 負荷投与後、2 日目以降 10 日目まで 500mg を 1 日 1 回 9 日間静脈内維持投与及び、負荷投与 2 回群として投与初日及び 2 日目に 1,000mg を負荷投与後、3 日目以降 10 日目まで 500mg を 1 日 1 回 8 日間静脈内維持投与したときの、血漿中フルコナゾール濃度が定常状態に到達するまでの時間について検討した。その結果、負荷投与なし、及び負荷投与 1 回群では投与期間終了付近で定常状態に達したが、負荷投与 2 回群では投与 3 日目には定常状態に達することが確認された。

血漿中フルコナゾール濃度推移  
(ホスフルコナゾール負荷投与/反復投与時)



a) ホスフルコナゾール500mg/日を10日間反復投与  
b) ホスフルコナゾール1,000mg/日を1日または2日間投与後、500mg/日を9日間または10日間反復投与  
注) 負荷投与1回群の被験者1例が投与7日目に脱落した

最終投与日の薬物動態パラメータ  
(ホスフルコナゾール負荷投与/反復投与時)

| パラメータ <sup>a)</sup>           |     | 負荷投与なし<br>(n=8) | 負荷投与 1 回<br>(n=7) <sup>b)</sup> | 負荷投与 2 回<br>(n=8) |
|-------------------------------|-----|-----------------|---------------------------------|-------------------|
| AUC <sub>0→24</sub> (µg·h/mL) | 平均値 | 353             | 347                             | 353               |
| C <sub>max,ss</sub> (µg/mL)   | 平均値 | 17.4            | 17.0                            | 19.4              |
| T <sub>max,ss</sub> (h)       | 中央値 | 3.0             | 3.0                             | 2.0               |
| C <sub>av,ss</sub> (µg/mL)    | 平均値 | 14.7            | 14.5                            | 14.7              |

a) AUC<sub>0→24</sub>、C<sub>max,ss</sub>、C<sub>av,ss</sub> は幾何平均値を示す

b) 脱落した被験者 1 例を除き、n=7

#### 本剤の承認されている用法及び用量は次の通りである

カンジダ症：通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1~126.1mg (フルコナゾールとして 50~100mg) を維持用量として 1 日 1 回静脈内に投与する。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1~252.3mg (フルコナゾールとして 100~200mg) を投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg (フルコナゾールとして 400mg) まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg (フルコナゾールとして 800mg) まで投与できる。

クリプトコッカス症：通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1~252.3mg (フルコナゾールとして 50~200mg) を維持用量として 1 日 1 回静脈内に投与する。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1~504.5mg (フルコナゾールとして 100~400mg) を投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg (フルコナゾールとして 400mg) まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg (フルコナゾールとして 800mg) まで投与できる。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態は母集団薬物動態解析（ホスフルコナゾール：蛋白結合の飽和を考慮した 3-コンパートメント非線形モデル、フルコナゾール：3-コンパートメント線形モデル）を用いて決定した。  
（ファイザー社内資料より）

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数<sup>17)</sup>

約 0.3 (1/h)

(4) クリアランス<sup>17)</sup>

1.02~1.31mL/min/kg

（ホスフルコナゾール 50mg、100mg、250mg、500mg、1,000mg 単回静脈内投与時）

(5) 分布容積<sup>17)</sup>

0.10~0.16L/kg

（ホスフルコナゾール 50mg、100mg、250mg、500mg、1,000mg 単回静脈内投与時）

(6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

日本及び外国で実施した第 I 相試験、並びに日本で深在性真菌症患者を対象として実施した国内第 III 相試験から得られたホスフルコナゾール及びフルコナゾールの血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析法により解析した。ホスフルコナゾールには蛋白結合の飽和を考慮した 3-コンパートメント非線形モデルを、フルコナゾールには 3-コンパートメント線形モデルを用いた。本モデルにおいて、ホスフルコナゾールの薬物動態パラメータは非結合型についての値である。

この解析において、ホスフルコナゾール投与後のホスフルコナゾール及びフルコナゾールの CL に対する共変量として検討した項目は以下の通り：

人口統計学的特性：患者、年齢、性別、体重、民族

臨床検査値：クレアチニン・クリアランス (CL<sub>cr</sub>)、アルブミン (ALBU)、総ビリルビン (BILI)、ALT (GPT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -GTP、ヘマトクリット値

#### (2) パラメータ変動要因

ホスフルコナゾール投与後のホスフルコナゾールのクリアランスは、ALP の増加、アルブミンの減少及び体重の増加によって増大し、フルコナゾールのクリアランスは、クレアチニン・クリアランスの低下、総ビリルビンの増加及び ALP の増加によって低下することが確認された。（ファイザー社内資料より）

### 4. 吸収

フルコナゾール投与時に対する相対バイオアベイラビリティ

#### 1) 単回投与

<海外第 I 相試験<sup>20)</sup>、外国人データを含む>

日本人及び外国人の健康成人各 12 例を対象として、ホスフルコナゾール 1,000mg 単回静脈内投与時のフルコナゾール 800mg 単回点滴静注時に対する相対バイオアベイラビリティの比較

相対バイオアベイラビリティ

|            | 比較                    | 平均値の比 <sup>a)</sup> | 95%信頼区間 <sup>a)</sup> |
|------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|
| 日本人 (n=12) | ホスフルコナゾール投与/フルコナゾール投与 | 95.2%               | 89.0~102.0%           |
| 外国人 (n=12) | ホスフルコナゾール投与/フルコナゾール投与 | 100.6%              | 94.0~107.7%           |

a) フルコナゾール 800mg 投与後の AUC は係数 793/800 を用いて投与量調整した

## 2) 反復投与

### <海外第 I 相試験<sup>19)</sup>、外国人データ>

外国人健康成人男性（18～43 歳）24 例を対象として、ホスフルコナゾール 1,000mg 日 1 回 14 日間、静脈内反復投与及びフルコナゾール 800mg 日 1 回 14 日間、点滴静注反復投与におけるバイオアベイラビリティの比較

薬物動態パラメータ（14 日間反復投与时）

| パラメータ <sup>a)</sup>           | ホスフルコナゾール投与 (n=18) | フルコナゾール投与 <sup>b)</sup> (n=18) | 平均値の比 <sup>c)</sup> | 平均値の比の 90%信頼区間 <sup>d)</sup> |
|-------------------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------|------------------------------|
| AUC <sub>0→24</sub> (μg·h/mL) | 574                | 592                            | 96.8%               | 94.5～99.2%                   |
| C <sub>max,ss</sub> (μg/mL)   | 32.1               | 32.7                           | 98.3%               | 93.3～103.5%                  |

a) 幾何平均値を示す

b) 係数 793/800 を用いて投与量調整した平均値

c) 投与量で調整した平均値の比（ホスフルコナゾール投与/フルコナゾール投与）

d) ホスフルコナゾール単回投与後のフルコナゾールのバイオアベイラビリティを検討した結果において、フルコナゾール投与時と同等のバイオアベイラビリティが得られることが確認されたことから、本試験では生物学的同等性の判断基準である 90%信頼区間を算出した

注) 両試験期間を完了しなかった被験者 4 例、フルコナゾール最終投与時に投与液の漏れがあった被験者 1 例及びフルコナゾール最終投与時にフルコナゾールではなくプラセボを投与された被験者 1 例を除き、n=18 とした。

#### 本剤の承認されている用法及び用量は次の通りである

カンジダ症：通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1～126.1mg（フルコナゾールとして 50～100mg）を維持用量として 1 日 1 回静脈内に投与する。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1～252.3mg（フルコナゾールとして 100～200mg）を投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg（フルコナゾールとして 400mg）まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg（フルコナゾールとして 800mg）まで投与できる。

クリプトコッカス症：通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1～252.3mg（フルコナゾールとして 50～200mg）を維持用量として 1 日 1 回静脈内に投与する。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1～504.5mg（フルコナゾールとして 100～400mg）を投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg（フルコナゾールとして 400mg）まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg（フルコナゾールとして 800mg）まで投与できる。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

(参考：ラット<sup>21)</sup>)

雄性ラットに<sup>14</sup>C-ホスフルコナゾール 50.45mg/kg (フルコナゾールとして 40mg/kg) を静脈内に投与し、全身オートラジオグラムを作製した。その結果、脳内に放射能が認められ、本剤又はフルコナゾールは血液-脳関門を通過することが示された。

### (2) 血液-胎盤関門通過性

(参考：ラット)

妊娠ラット (妊娠 6~17 日目) に、ホスフルコナゾール 32、70 及び 160mg/kg を 1 日 1 回 12 日間 反復静脈内投与し、投与 12 日目 (妊娠 17 日目) における母獣の血漿、羊水及び胎児におけるホスフルコナゾール及びフルコナゾール濃度を測定した。その結果、投与 6 時間後の羊水及び胎児においてホスフルコナゾール濃度は定量下限値以下であったのに対し、フルコナゾール濃度は母獣血漿中濃度と同程度であり、フルコナゾールは胎児に移行することが示された。

母獣血漿中、羊水及び胎児中の濃度 (参考：ラット、n=5)

| 投与薬物      | 投与量 (mg/kg) | 投与日数 | ホスフルコナゾール    |             |     |     |                   |                   | フルコナゾール      |            |            |            |                         |                         |
|-----------|-------------|------|--------------|-------------|-----|-----|-------------------|-------------------|--------------|------------|------------|------------|-------------------------|-------------------------|
|           |             |      | 母獣血漿 (μg/mL) |             |     |     | 羊水 (μg/mL)        | 胎児 (μg/g)         | 母獣血漿 (μg/mL) |            |            |            | 羊水 (μg/mL)              | 胎児 (μg/g)               |
|           |             |      | 投与前          | 5分          | 2時間 | 6時間 | 6時間               | 6時間               | 投与前          | 5分         | 2時間        | 6時間        | 6時間                     | 6時間                     |
| ホスフルコナゾール | 32          | 12   | BLQ          | 40.2 ±12.6  | BLQ | BLQ | BLQ               | BLQ               | 1.9 ±0.5     | 24.6 ±1.9  | 23.0 ±2.2  | 15.0 ±1.6  | 15.0 ±1.6               | 12.1 ±1.0               |
|           | 70          | 12   | BLQ          | 151.7 ±23.4 | BLQ | BLQ | BLQ               | BLQ               | 5.5 ±0.6     | 40.0 ±1.0  | 45.2 ±4.3  | 33.9 ±3.1  | 34.4 ±2.6               | 29.1 ±2.4               |
|           | 160         | 12   | BLQ          | 376.1 ±8.4  | BLQ | BLQ | BLQ <sup>a)</sup> | BLQ <sup>a)</sup> | 11.6 ±3.9    | 74.1 ±13.5 | 98.7 ±13.6 | 63.4 ±19.0 | 66.6 ±7.6 <sup>a)</sup> | 59.0 ±8.1 <sup>a)</sup> |

a) n=4

平均値±標準偏差

BLQ: Below Lower of Quantification: 定量下限値以下

(ホスフルコナゾール; 血漿: 0.5 μg/mL、羊水: 0.4 μg/mL、胎児: 2 μg/g、フルコナゾール; 血漿: 0.4 μg/mL、羊水: 2 μg/mL、胎児: 2 μg/g)

### (3) 乳汁への移行性

#### 【解説】

本剤の投与により、フルコナゾール投与時と同等のフルコナゾールのバイオアベイラビリティが得られ、本剤投与後ほぼ完全にフルコナゾールに加水分解されることから、フルコナゾールを投与したときの組織分布の成績の多くは、本剤投与後のフルコナゾールの組織分布に適応できると考えられる。

(参考)

出産 12 週後の膣カンジダ症患者 (29 歳) に、フルコナゾール 150mg 経口投与 2、5、24 及び 48 時間目の血漿中及び乳汁中濃度を測定した。その結果 2、5、24 及び 48 時間後の血漿中濃度は、それぞれ 6.42、2.79、2.52 及び 1.19 μg/mL、乳汁中濃度は、それぞれ 2.93、2.66、1.76 及び 0.98 μg/mL であった。乳汁対血漿濃度比は、それぞれ 0.46、0.95、0.70 及び 0.83 であった。血漿及び乳汁中半減期は、それぞれ 35 及び 30 時間であった<sup>22)</sup>。

#### (4) 髄液への移行性<sup>23)、24)</sup>

フルコナゾールの静脈内投与により患者の髄液中への良好な移行が認められた。また、髄液中のフルコナゾール濃度は血漿中濃度の 52～62%であったと報告されている。

#### (5) その他の組織への移行性

[ 喀痰への移行<sup>23)</sup> ]

フルコナゾール 100mg 経口単回投与時の喀痰中濃度は、投与 8 時間後 4.0  $\mu$ g/mL で、血清中濃度に対し 125%の移行性を示す。

[ 肺組織への移行<sup>25)</sup> ]

慢性炎症及び肺癌患者 12 例にフルコナゾール 200mg を 1 日 1 回経口投与したときの平均肺病巣組織内濃度は、7.7 $\pm$ 3.69  $\mu$ g/g で、血清中濃度に対し約 94%の濃度であった。

(参考：ラット<sup>21)</sup>)

雄性ラットに <sup>14</sup>C-ホスフルコナゾール 50.45mg/kg を単回静脈内投与し、各組織及び血液中の放射能濃度をラジオルミノグラム法を用いて測定した。<sup>14</sup>C-ホスフルコナゾールを投与直後の組織内放射能濃度は、腎臓を除くほとんどの組織で <sup>14</sup>C-フルコナゾールを投与したときと比較して低かった。しかし、投与後 30 分以降の放射能濃度は、多くの組織で血液と同程度であり、<sup>14</sup>C-フルコナゾールを投与した場合とほぼ同様の組織分布を示す。

組織内放射能濃度（参考：ラット/<sup>14</sup>C-ホスフルコナゾール投与時）

| 組織     | 組織内放射能濃度（ $\mu\text{g} \cdot \text{eq.} / \text{g}$ ） |       |       |       |      |      |
|--------|---|-------|-------|-------|------|------|
|        | 1分  | 5分    | 30分   | 4時間   | 24時間 | 96時間 |
| 血液     | 260.1   | 69.5  | 37.8  | 27.6  | 3.7  | BLQ  |
| 脳      | 3.2   | 3.5   | 12.7  | 12.6  | 2.0  | BLQ  |
| 松果腺    | 83.5  | 25.6  | 23.0  | 13.9  | 1.9  | BLQ  |
| 脳下垂体   | 75.9  | 34.4  | 31.5  | 26.1  | 3.7  | BLQ  |
| 脳室     | 13.9  | 10.4  | 13.3  | 10.9  | 1.2  | BLQ  |
| 眼-網膜   | 26.0  | 29.9  | 31.1  | 17.4  | 5.2  | BLQ  |
| 眼-水晶体  | 2.9   | 1.0   | 7.6   | 8.8   | 3.3  | BLQ  |
| 眼-硝子体液 | 3.1   | 1.1   | 8.4   | 8.6   | 2.8  | BLQ  |
| 眼-鼻洞   | 21.5  | 17.8  | 20.0  | 18.6  | 8.8  | BLQ  |
| 甲状腺    | 103.7   | 38.6  | 30.6  | 24.3  | 3.8  | BLQ  |
| ハーダー腺  | 45.3  | 39.4  | 33.0  | 21.6  | 4.7  | BLQ  |
| 唾液腺    | 67.2  | 50.0  | 33.2  | 25.3  | 4.5  | BLQ  |
| 胸腺     | 32.8  | 15.5  | 25.5  | 25.5  | 3.6  | BLQ  |
| 心筋     | 99.7  | 38.8  | 37.4  | 30.0  | 4.0  | BLQ  |
| 肺      | 210.8   | 57.9  | 36.8  | 25.8  | 4.4  | BLQ  |
| 肝臓     | 72.1  | 79.6  | 78.4  | 46.3  | 13.9 | 0.7  |
| 腎臓（皮質） | 290.6   | 467.5 | 41.7  | 33.8  | 5.3  | BLQ  |
| 腎臓（髄質） | 124.7   | 385.2 | 37.0  | 33.0  | 5.2  | BLQ  |
| 副腎     | 141.4   | —     | 49.3  | 52.1  | 15.4 | BLQ  |
| 脾臓     | 25.3  | 21.6  | 30.9  | 27.8  | 4.4  | BLQ  |
| 膵臓     | 90.7  | 35.0  | 34.7  | 29.5  | 4.7  | BLQ  |
| 脂肪組織   | 6.7   | 10.9  | 5.7   | 2.5   | 0.6  | BLQ  |
| 褐色脂肪   | 32.0  | 25.7  | 15.0  | 16.3  | 4.2  | BLQ  |
| 骨格筋    | 19.8  | 12.3  | 30.5  | 24.9  | 3.8  | BLQ  |
| 表皮     | 15.9  | 17.4  | 19.7  | 22.8  | 2.3  | BLQ  |
| 真皮     | 4.9   | 29.6  | 27.4  | 19.6  | 2.7  | BLQ  |
| 包皮腺    | 49.9  | 63.0  | 65.2  | 88.5  | 7.3  | BLQ  |
| 皮脂腺    | 24.2  | 46.4  | 47.5  | 26.3  | 4.6  | BLQ  |
| 骨髄     | 25.4  | 49.9  | 28.8  | 19.2  | 3.0  | BLQ  |
| 精巣     | 12.6  | 10.9  | 21.0  | 19.6  | 3.8  | BLQ  |
| 前立腺    | 25.2  | 169.2 | 219.6 | 25.9  | 3.6  | BLQ  |
| 精囊     | 25.5  | 18.2  | 55.1  | 31.3  | 4.5  | BLQ  |
| 胃壁     | 71.2  | 43.5  | 32.3  | 23.5  | 6.5  | BLQ  |
| 小腸     | 11.5  | 1.0   | 2.8   | 36.9  | 15.6 | 1.1  |
| 大腸     | BLQ   | BLQ   | BLQ   | 52.5  | 8.2  | 1.1  |
| 胃内容物   | BLQ   | BLQ   | BLQ   | 153.0 | 33.3 | BLQ  |
| 尿      | —   | —     | 949.7 | —     | —    | 2.8  |
| 胆汁     | —   | —     | —     | —     | —    | —    |

n=1

BLQ: Below Lower of Quantification 定量下限値以下（バックグラウンド値の2倍以下）

—: オートラジオグラム上に認められなかった

(6) 血漿蛋白結合率<sup>26)、27)</sup>

(*in vitro*)

本剤(10 µg/mL)のヒト血漿中での血漿蛋白結合率は98.4%であったが、添加濃度を高くすると、血漿蛋白結合率は低下し、高濃度(200 µg/mL)で血漿蛋白結合の飽和が認められた。フルコナゾールのヒト血漿中での蛋白結合率は約12%であった。

ホスフルコナゾールの血漿蛋白結合率

| 動物種 | ホスフルコナゾール濃度 (µg/mL) | 血漿蛋白結合率 <sup>a)</sup> (%) |
|-----|---------------------|---------------------------|
| ヒト  | 10                  | 98.4                      |
|     | 20                  | 93.8                      |
|     | 50                  | 92.4                      |
|     | 200                 | 77.7                      |

a) 3回測定した平均値を示す

フルコナゾールの血漿蛋白結合率

| 動物種 | フルコナゾール濃度 (µg/mL) | 血漿蛋白結合率 (%) |
|-----|-------------------|-------------|
| マウス | 10                | 11.2        |
| ラット | 10                | 11.7        |
| イヌ  | 10                | 12.3        |
| ヒト  | 10                | 12.1        |

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤からフルコナゾールへの加水分解は、主にアルカリホスファターゼによると考えられる<sup>28)</sup>。

1) フルコナゾールへの加水分解

①組織ホモジネートにおける加水分解速度<sup>29)</sup> (*in vitro*)

ラット、イヌ及びヒトの新鮮血液及び各種組織ホモジネートに、ホスフルコナゾールを10 µg/mL又は12.8 µg/mLの濃度になるように加えてインキュベーションし、経時的にフルコナゾール濃度を測定してホスフルコナゾールの半減期を求めた。ホスフルコナゾールの半減期は、肝臓、心臓及び血液に比べて腎臓及び肺において短かった。

ホスフルコナゾールの半減期<sup>a)</sup> (分)

| 動物種 | 血液                 | 肝臓 | 腎臓  | 肺   | 筋肉                 | 心臓   |
|-----|--------------------|----|-----|-----|--------------------|------|
| ラット | >500 <sup>b)</sup> | 45 | 2.0 | 2.6 | >500 <sup>b)</sup> | 12.7 |
| イヌ  | >300 <sup>b)</sup> | 34 | 4.0 | —   | —                  | —    |
| ヒト  | >500 <sup>b)</sup> | 25 | 9.0 | 6.5 | —                  | 29.8 |

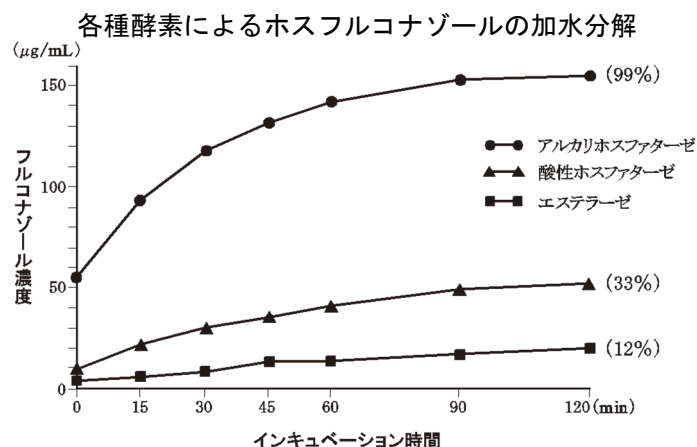
a) フルコナゾールへの変換量から算出した (n=1)

b) フルコナゾールが検出されなかったか (定量下限値 0.5 µg/mL)、あるいは算出された半減期がインキュベーション時間を超えたため推定値を示す

— : 測定せず

## ②酵素による加水分解<sup>28)</sup> (*in vitro*)

本剤の加水分解に関与する酵素を明らかにするため、アルカリホスファターゼ、酸性ホスファターゼ及びエステラーゼとホスフルコナゾール 200  $\mu\text{g/mL}$  を 37°C 120 分でインキュベーションし、フルコナゾール濃度を経時的に測定した。その結果、ホスフルコナゾールはアルカリホスファターゼとインキュベーションしたとき、ほぼ完全 (99%) に加水分解されたが、酸性ホスファターゼ及びエステラーゼによる加水分解は、それぞれ添加量の 33% 及び 12% であった。



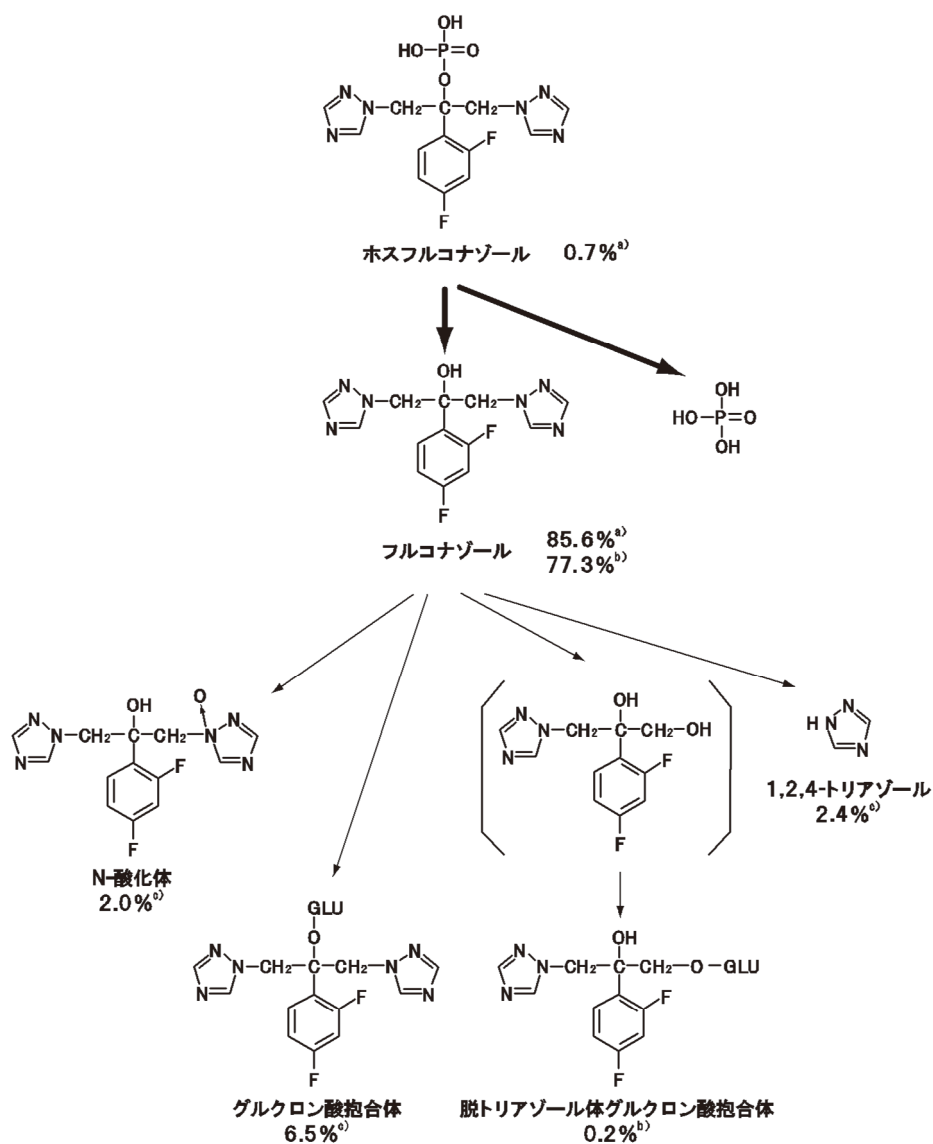
### 【解説】

組織ホモジネートと酵素による加水分解の検討結果から、本剤は主にアルカリホスファターゼによってフルコナゾールへ加水分解されることが示唆された。アルカリホスファターゼは全身に広く分布しており、腸管、胎盤、腎臓、骨、肝臓、肺、脾臓及び心臓等に豊富に存在することが報告されている<sup>30)</sup>。極性の高いホスフルコナゾールは細胞膜を容易に透過しないことから、生体内では腎臓のようにアルカリホスファターゼが細胞外に表出しており、かつ血流に富む組織で主に加水分解されると考えられる。

## 2) 代謝経路<sup>31)、32)</sup>

本剤はフルコナゾールに加水分解された後、フルコナゾール投与時と同様の経路で代謝されると考えられる。日本人健康成人にフルコナゾール 100mg を単回経口投与したとき、投与 120 時間後までの尿中に 77.3%がフルコナゾールの未変化体として排泄されることが報告されている。尿中代謝物として 1,2,4-トリアゾール、脱トリアゾール体のグルクロン酸抱合体が認められたほか、<sup>14</sup>C-フルコナゾール経口投与時にはグルクロン酸抱合体及び N-酸化体も認められている。

### ホスフルコナゾールの推定代謝経路



a) 健康成人に対してホスフルコナゾール1,000mg 1日1回14日間反復投与時の14日目の投与後0～24時間における尿中排泄率(投与量に対する%)

b) 健康成人に対してフルコナゾール100mg 単回投与時の投与120時間までの尿中排泄率(投与量に対する%)

c) 健康成人に対して<sup>14</sup>C-フルコナゾール50mg 単回投与時の投与96時間までの尿中排泄率(尿中放射能に対する%)

ホスフルコナゾール代謝物の尿中排泄率

| 投与薬物                                  | 動物種 | 投与量 (mg) | 投与経路                | 試料採取時間 (h)         | ホスフルコナゾール        | フルコナゾール | N-酸化体 | グルクロン酸抱合体 | 1,2,4-トリアゾール | 脱トリアゾール体 | グルクロン酸抱合体 |
|---------------------------------------|-----|----------|---------------------|--------------------|------------------|---------|-------|-----------|--------------|----------|-----------|
|                                       |     |          |                     |                    | 尿中排泄率 (投与量に対する%) |         |       |           |              |          |           |
| ホスフルコナゾール                             | ヒト  | 1,000    | i. v. <sup>a)</sup> | 0-24 <sup>b)</sup> | 0.7              | 85.6    | —     | —         | —            | —        | —         |
| フルコナゾール                               | ヒト  | 800      | i. v. <sup>a)</sup> | 0-24 <sup>b)</sup> | 該当せず             | 80.9    | —     | —         | —            | —        | —         |
|                                       |     | 100      | p. o.               | 0-120              | 該当せず             | 77.3    | —     | —         | 2.4          | 0.2      |           |
| <sup>14</sup> C-フルコナゾール <sup>c)</sup> | ヒト  | 50       | p. o.               | 0-96               | 該当せず             | 87.8    | 2.0   | 6.5       | ND           | ND       |           |

a) 14日間反復投与した

b) 最終投与後 (投与14日目) の0-24時間

c) 尿中排泄率は尿中放射能に対する%で表示

—: 測定せず ND: 検出せず

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率<sup>29)、33)</sup>

(*in vitro*)

ホスフルコナゾールからフルコナゾールへの加水分解は、主にアルカリホスファターゼによると考えられる。

(参考)

主要なチトクロム P450 分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に対するホスフルコナゾール及びフルコナゾールの阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、ホスフルコナゾールは各チトクロム P450 分子種を阻害しなかった。また、ホスフルコナゾールから生成したフルコナゾールは CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 を阻害し、チトクロム P450 の阻害による薬物相互作用の原因となり得ると考えられた。(ファイザー社内資料より)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び排泄経路

主にフルコナゾールとして尿中に排泄される。

### (2) 排泄率

<海外第 I 相試験<sup>19)</sup>>

外国人健康成人 24 例を対象として、本剤 1,000mg を 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与した。その結果、2 日目及び 14 日目の投与 0~24 時間後におけるホスフルコナゾールの尿中排泄率は、1 日投与量の 1%未満であった。14 日目の投与 0~24 時間後におけるフルコナゾールの尿中排泄率はホスフルコナゾール 1 日投与量の 85.6%であった。これはフルコナゾール 800mg を 4 時間かけて 1 日 1 回 14 日間反復点滴静注したときとほぼ同様の結果であった。

尿中排泄率  
(ホスフルコナゾール、フルコナゾール反復投与時)

|       | ホスフルコナゾール<br>(1,000mg) 投与時 |                           | フルコナゾール<br>(800mg) 投与時 |                            |
|-------|----------------------------|---------------------------|------------------------|----------------------------|
|       | ホスフルコナゾール                  | フルコナゾール                   | ホスフルコナゾール              | フルコナゾール                    |
| 2 日目  | 0.5 <sup>a)</sup> ± 0.60   | 50.5 <sup>a)</sup> ± 7.50 | —                      | 48.1 <sup>c)</sup> ± 6.74  |
| 14 日目 | 0.7 <sup>b)</sup> ± 0.41   | 85.6 <sup>b)</sup> ± 8.33 | —                      | 80.9 <sup>d)</sup> ± 20.16 |

a) 検体量の不足により薬物濃度を再測定できなかった被験者 1 例を除き、n=23

b) 投与 5 日目に脱落した被験者 1 例を除き、n=23

c) 脱落した被験者 3 例を除き、n=21

d) 脱落した被験者 4 例を除き、n=20

— : 該当せず

尿中排泄率：投与量に対する%  
算術平均値±標準偏差

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

(参考)

フルコナゾールの腹膜クリアランス値は 0.26~0.33L/h であった<sup>34)</sup>。

### (2) 血液透析

(参考)

3 時間の血液透析により血液中のフルコナゾール濃度は約 50%減少する<sup>35)</sup>。

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

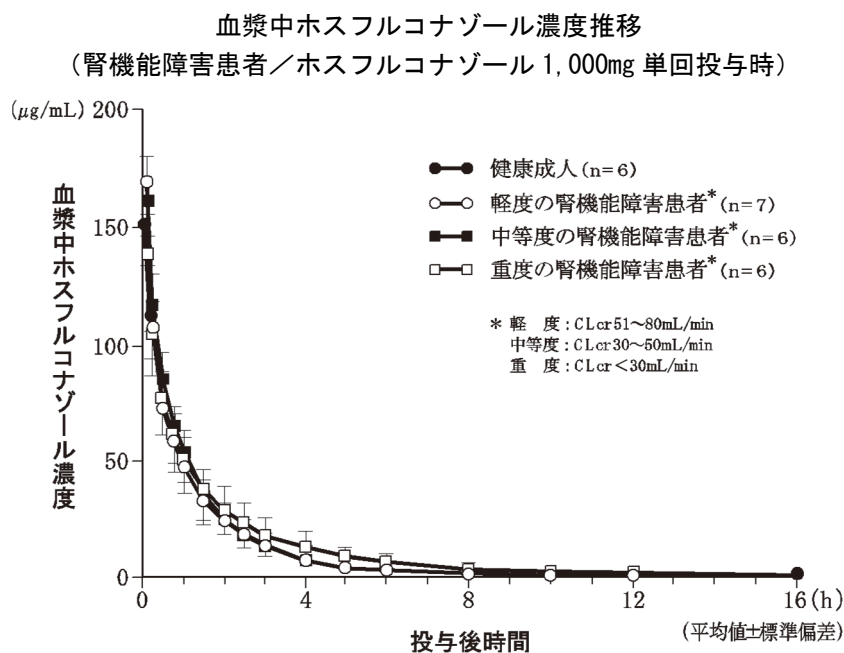
### (1) 腎機能障害を有する患者

〈海外第 I 相試験<sup>36)</sup>、外国人データ〉

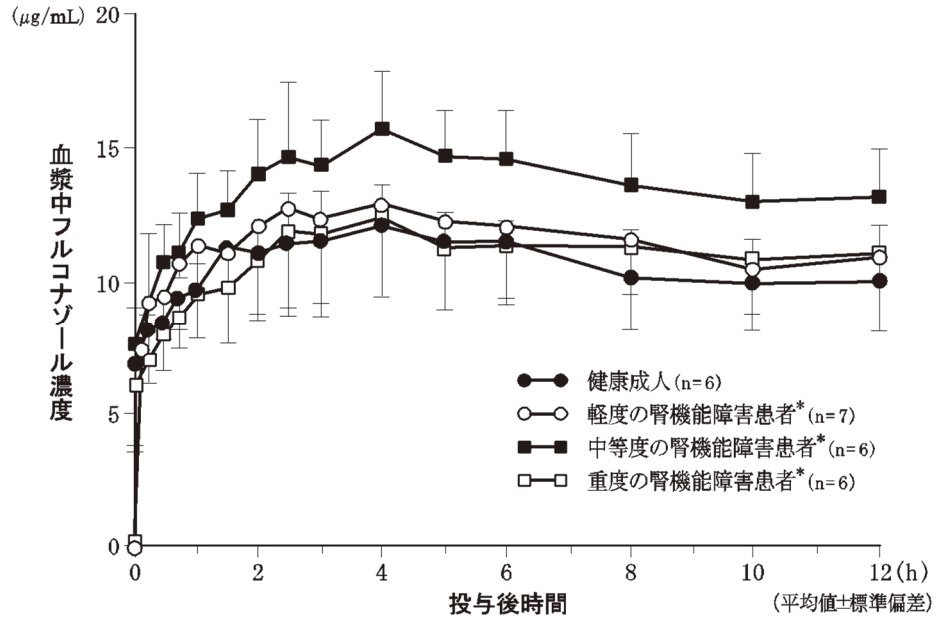
腎機能障害の程度 (CLcr 値 11~109mL/min) の異なる患者及び外国人健康成人 25 例を対象として、本剤 1,000mg を静脈内投与したときの本剤及びフルコナゾールの血漿中濃度推移について検討した。その結果、腎機能障害を有する患者における本剤の血漿中濃度推移は、健康成人の血漿中濃度推移と近似しており、薬物動態パラメータに統計学的有意差は認められなかった。腎機能障害は本剤の薬物動態及びフルコナゾールへの加水分解に影響を与えなかった。

フルコナゾールの血漿中濃度推移は、腎機能障害が軽度 (CLcr51~80mL/min) の患者では健康成人と近似していたが、中等度 (CLcr30~50mL/min) 及び重度 (CLcr<30mL/min) の腎機能障害患者では、本剤投与 240 時間後の血漿中にもフルコナゾールが検出され、終末相では高い値で推移した。フルコナゾールの  $T_{max}$  は腎機能障害による影響は受けなかったが、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $T_{1/2}$  及び MRT は腎機能の低下に伴って高い値を示す。これはフルコナゾールを腎機能障害患者に投与した場合にも確認されており、フルコナゾールと同様に、本剤を腎機能障害患者に投与する場合には、CLcr 値を指標に投与量の調節 (CLcr50mL/min 以下の患者には半量投与) が必要である。

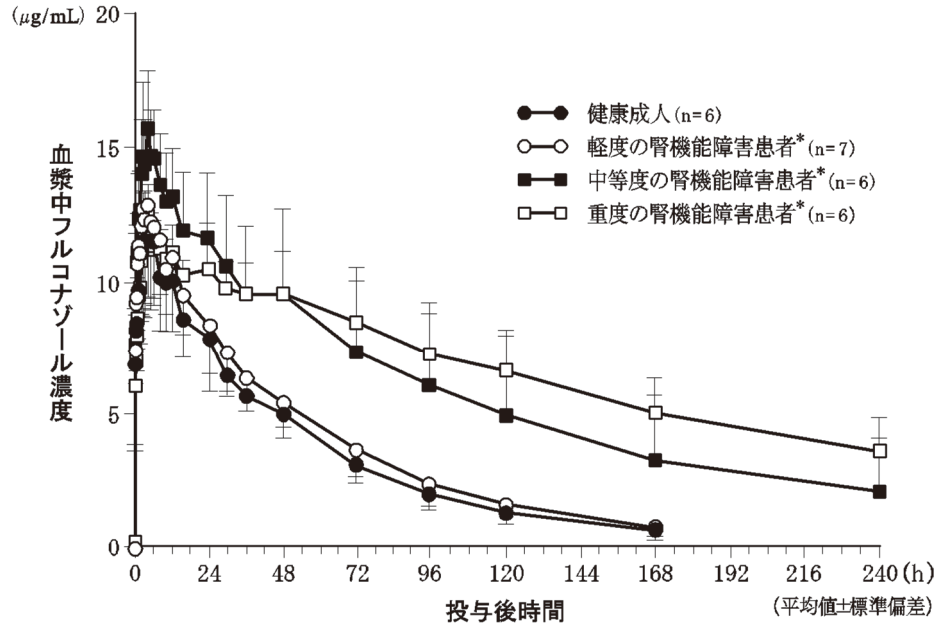
(「V-3. 用法及び用量」の項参照)



血漿中フルコナゾール濃度推移  
 (腎機能障害患者／ホスフルコナゾール 1,000mg 単回投与時)  
 [投与12時間後まで]



[投与240時間後まで]



\* 軽度: CLcr 51~80mL/min  
 中等度: CLcr 30~50mL/min  
 重度: CLcr <30mL/min

ホスフルコナゾールの薬物動態パラメータ  
(腎機能障害患者/ホスフルコナゾール 1,000mg 単回投与時)

| パラメータ <sup>a)</sup>          | 健康成人<br>(n=6)<br>>80mL/min | 腎機能障害患者                    |                             |                          |
|------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|                              |                            | 軽度<br>(n=7)<br>51~80mL/min | 中等度<br>(n=6)<br>30~50mL/min | 重度<br>(n=6)<br><30mL/min |
| AUC <sub>0-∞</sub> (μg・h/mL) | CLcr                       |                            |                             |                          |
|                              | 平均値                        | 173.4                      | 171.2                       | 178.3                    |
|                              | 平均値の比 <sup>b)</sup>        | —                          | 98.7%                       | 102.8%                   |
| CL (mL/min/kg)               | 95%信頼区間                    | —                          | 72.3~134.8%                 | 74.4~142.1%              |
|                              | 平均値                        | 1.28                       | 1.49                        | 1.42                     |
|                              | 平均値の差 <sup>c)</sup>        | —                          | 0.21                        | 0.14                     |
| T <sub>1/2</sub> (h)         | 95%信頼区間                    | —                          | -0.24~0.66                  | -0.33~0.61               |
|                              | 平均値                        | 2.1±0.48                   | 2.0±0.44                    | 2.0±0.20                 |
|                              | 平均値の差 <sup>c)</sup>        | —                          | -0.1                        | -0.1                     |
| MRT (h)                      | 95%信頼区間                    | —                          | -0.6~0.5                    | -0.7~0.4                 |
|                              | 平均値                        | 2.0                        | 2.1                         | 1.8                      |
|                              | 平均値の差 <sup>c)</sup>        | —                          | 0.1                         | -0.1                     |
| V <sub>ss</sub> (L/kg)       | 95%信頼区間                    | —                          | -0.6~0.7                    | -0.8~0.5                 |
|                              | 平均値                        | 0.15                       | 0.17                        | 0.15                     |
|                              | 平均値の差 <sup>c)</sup>        | —                          | 0.02                        | 0.003                    |
| 尿中排泄率<br>(投与量に対する%)          | 95%信頼区間                    | —                          | -0.005~0.05                 | -0.03~0.03               |
|                              | 平均値                        | 1.8±1.54                   | 2.5±1.50                    | 2.0±1.43                 |
|                              | ±標準偏差                      |                            |                             | 0.4±0.34                 |

a) AUC<sub>0-∞</sub>は幾何平均値、その他のパラメータは算術平均値を示す

b) 腎機能障害患者/健康成人

c) 腎機能障害患者-健康成人

— : 該当せず

フルコナゾールの薬物動態パラメータ  
(健康成人との比較)

| パラメータ <sup>a)</sup>          | 健康成人<br>(n=7) | 腎機能障害患者                    |                             |
|------------------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|
|                              |               | 軽度<br>(n=7)<br>51~80mL/min | 中等度<br>(n=6)<br>30~50mL/min |
| AUC <sub>0-∞</sub> (μg・h/mL) | CLcr          |                            |                             |
|                              | 平均値の比         | 112.8%                     | 240.6%                      |
|                              | 95%信頼区間       | 89.5~142.1%                | 128.2~451.4%                |
| T <sub>1/2</sub> (h)         | 平均値の差         | 2.2                        | 43.3                        |
|                              | 95%信頼区間       | -9.4~13.8                  | -5.4~92.0                   |
|                              | 平均値の差         | 3.6                        | 62.9                        |
| MRT (h)                      | 95%信頼区間       | -13.7~20.9                 | -6.6~132.4                  |
|                              | 平均値の差         | 3.6                        | 62.9                        |
|                              | 95%信頼区間       | -13.7~20.9                 | -6.6~132.4                  |

a) AUC<sub>0-∞</sub>は幾何平均値、その他のパラメータは算術平均値を用いた

本剤の承認されている用法及び用量は次の通りである

カンジダ症：通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1~126.1mg (フルコナゾールとして 50~100mg) を維持用量として 1日1回静脈内に投与する。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1~252.3mg (フルコナゾールとして 100~200mg) を投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg (フルコナゾールとして 400mg) まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg (フルコナゾールとして 800mg) まで投与できる。

クリプトコッカス症：通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1~252.3mg (フルコナゾールとして 50~200mg) を維持用量として 1日1回静脈内に投与する。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1~504.5mg (フルコナゾールとして 100~400mg) を投与する。

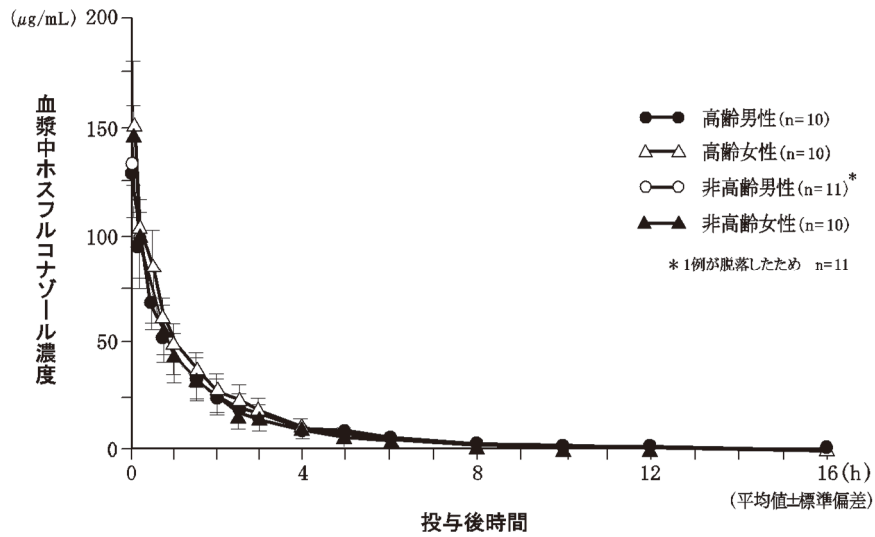
なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg (フルコナゾールとして 400mg) まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg (フルコナゾールとして 800mg) まで投与できる。

(2) 高齢者

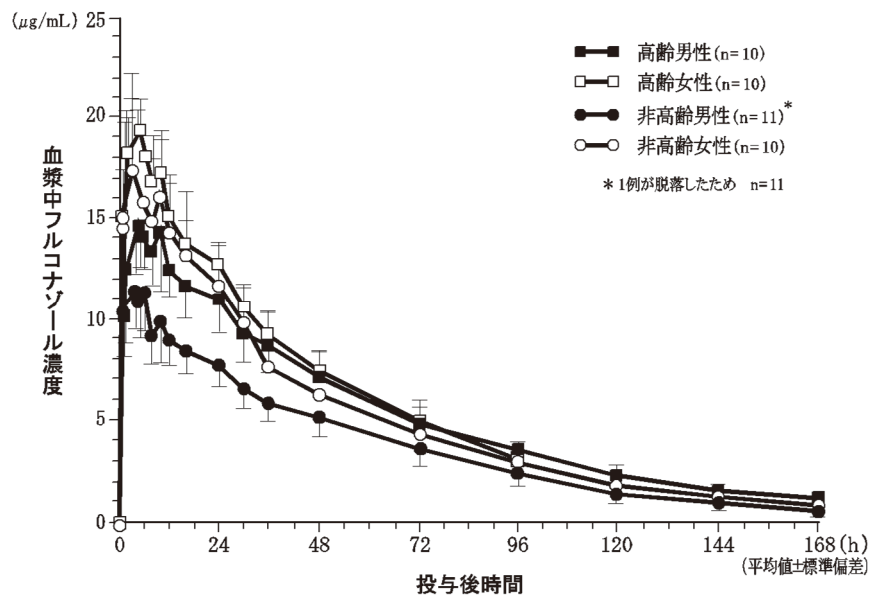
＜海外第 I 相試験<sup>37)</sup>、外国人データ＞

健康な外国人高齢者 20 例 (68~85 歳) 及び外国人健康非高齢者 22 例 (18~45 歳) を対象として、本剤 1,000mg を単回静脈内投与したときの、本剤及びフルコナゾールの血漿中濃度推移について検討した。その結果、高齢者と非高齢者の間で本剤の薬物動態パラメータに有意差は認められなかった。フルコナゾールに関しては、高齢者における  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  及び  $C_{max}$  が非高齢者に比べて高かったが、これは各被験者群の  $CL_{cr}$  値を反映したものであった。また、高齢者における  $CL/F$  及び  $V_{ss}/F$  は非高齢者と比較して有意 ( $p < 0.01$ 、分散分析) に低い値であった。

血漿中ホスフルコナゾール濃度推移  
(高齢者及び非高齢者／ホスフルコナゾール 1,000mg 単回投与時)



血漿中フルコナゾール濃度推移  
(高齢者及び非高齢者／ホスフルコナゾール 1,000mg 単回投与時)



被験者のクレアチニン・クリアランス

|                  |          | 高齢男性<br>(n=10) | 高齢女性<br>(n=10) | 非高齢男性<br>(n=12) | 非高齢女性<br>(n=10) |
|------------------|----------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| CLcr<br>(mL/min) | 平均値±標準偏差 | 63±9.7         | 63±7.3         | 121±23.8        | 87±13.8         |
|                  | 範囲       | 52~84          | 49~74          | 84~158          | 72~115          |

フルコナゾールの薬物動態パラメータ  
(高齢者/ホスフルコナゾール単回静脈内投与時)

| パラメータ <sup>a)</sup>          | 男性            |                              | 女性            |                | 比較         | 平均値の<br>比又は差 | 95%信頼区間      |
|------------------------------|---------------|------------------------------|---------------|----------------|------------|--------------|--------------|
|                              | 高齢者<br>(n=10) | 非高齢者<br>(n=11) <sup>b)</sup> | 高齢者<br>(n=10) | 非高齢者<br>(n=10) |            |              |              |
| AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL) | 966           | 671                          | 1008          | 912            | 高齢男性/非高齢男性 | 144.0%       | 123.3~168.2% |
|                              |               |                              |               |                | 高齢女性/非高齢女性 | 110.6%       | 93.8~130.3%  |
| C <sub>max</sub> (μg/mL)     | 15.7          | 12.2                         | 20.3          | 19.3           | 高齢男性/非高齢男性 | 129.3%       | 111.0~150.6% |
|                              |               |                              |               |                | 高齢女性/非高齢女性 | 105.2%       | 92.8~119.3%  |
| T <sub>1/2</sub> (h)         | 44.4          | 39.2                         | 36.9          | 35.1           | 高齢者-非高齢者   | 3.5          | -0.7~7.7     |
| MRT (h)                      | 64.0          | 59.2                         | 52.9          | 52.9           | 高齢者-非高齢者   | 2.4          | -2.7~7.5     |
| CL/F (mL/min/kg)             | 0.25          | 0.33                         | 0.27          | 0.29           | 高齢者-非高齢者   | -0.05        | -0.09~-0.02  |
| V <sub>ss</sub> /F (L/kg)    | 0.93          | 1.16                         | 0.83          | 0.91           | 高齢者-非高齢者   | -0.15        | -0.23~-0.08  |
| CLcr (mL/min/kg)             | 0.14          | 0.16                         | 0.12          | 0.13           | 高齢者-非高齢者   | -0.02        | -0.04~0.01   |

a) AUC<sub>0-∞</sub>、C<sub>max</sub>は幾何平均値、その他のパラメータは算術平均値を示す

b) 1例が脱落したため、n=11

本剤の承認されている用法及び用量は次の通りである

カンジダ症：通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1~126.1mg（フルコナゾールとして 50~100mg）を維持用量として 1日1回静脈内に投与する。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1~252.3mg（フルコナゾールとして 100~200mg）を投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg（フルコナゾールとして 400mg）まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg（フルコナゾールとして 800mg）まで投与できる。

クリプトコッカス症：通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1~252.3mg（フルコナゾールとして 50~200mg）を維持用量として 1日1回静脈内に投与する。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1~504.5mg（フルコナゾールとして 100~400mg）を投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg（フルコナゾールとして 400mg）まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg（フルコナゾールとして 800mg）まで投与できる。

(3) 肝機能障害を有する患者

＜海外第 I 相試験<sup>38)</sup>、外国人データ＞

肝機能障害(Child-Pugh 分類 A 又は B)を有する患者 12 例及び外国人健康成人 12 例を対象として、本剤 1,000mg を単回静脈内投与したときの本剤及びフルコナゾールの血漿中濃度推移について検討した。その結果、肝機能障害を有する患者における本剤の血漿中濃度は健康成人よりも低く、本剤の CL は肝機能障害患者のほうが有意 ( $p < 0.01$ 、非等分散の  $t$ -検定) に高い値を示す。また本剤の  $T_{1/2}$ 、MRT ( $p < 0.01$ 、非等分散の  $t$ -検定) 及び、フルコナゾールの  $T_{max}$  ( $p = 0.026$ 、非等分散の  $t$ -検定) についても肝機能障害患者のほうが有意に短いことから、肝機能障害患者では健康成人よりも速やかにフルコナゾールに加水分解されることが示唆された。また肝機能障害患者における本剤投与 24 時間以降のフルコナゾールの血漿中濃度は、健康成人と比較して高い値を示すが、有意差は認められなかった。

薬物動態パラメータ  
(肝機能障害/ホスフルコナゾール 1,000mg 単回投与時)

| パラメータ <sup>a)</sup> |  | 健康成人  | 肝機能障害患者 | 平均値の差又は比率<br>(95%信頼区間) |
|---------------------|--|-------|---------|------------------------|
| ホスフルコナゾール           | CL (mL/min/kg)   | 1.31  | 2.14    | 0.83 (0.38~1.28)       |
|                     | $T_{1/2}$ (h)  | 2.4   | 1.6     | -0.8 (-1.2~-0.3)       |
|                     | MRT (h)  | 2.1   | 1.4     | -0.7 (-1.2~-0.3)       |
|                     | $V_{ss}$ (L/kg)  | 0.16  | 0.16    | -0.01 (-0.03~0.01)     |
|                     | $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | 180.7 | 108.3   | 算出せず                   |
|                     | 尿中排泄率<br>(投与量に対する%)  | 1.4   | 1.2     | 算出せず                   |
| フルコナゾール             | $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | 782.4 | 904.6   | 115.6% (86.4~154.7)    |
|                     | $C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )                                 | 13.2  | 14.0    | 106.0% (92.8~121.2)    |
|                     | $T_{max}$ (h)  | 4.8   | 3.1     | -1.7 (-3.2~-0.2)       |
|                     | $T_{1/2}$ (h)  | 37.5  | 46.3    | 8.8 (-7.4~25.0)        |
|                     | MRT (h)  | 56.1  | 68.2    | 12.1 (-10.1~34.2)      |
|                     | $CL_R$ (mL/min/kg)   | 0.13  | 0.12    | -0.01 (-0.05~0.02)     |
|                     | 尿中排泄率<br>(投与量に対する%)  | 31.2  | 30.1    | 算出せず                   |

a)  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 、 $C_{max}$  は幾何平均値、その他のパラメータは算術平均値を示す

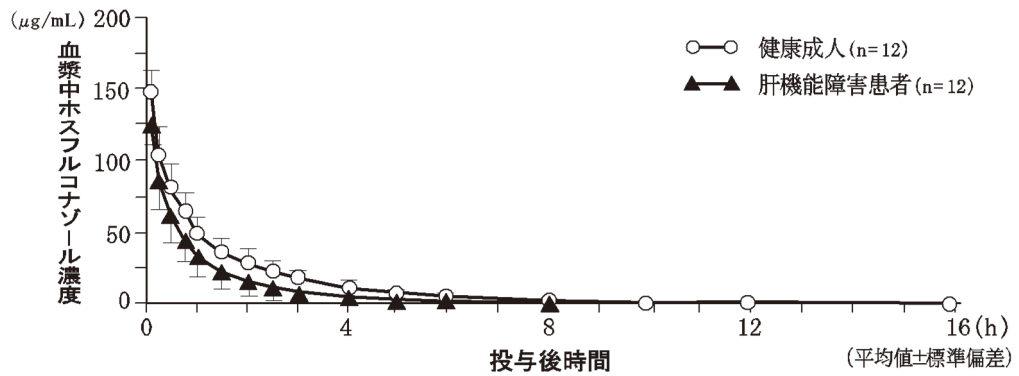
(参考)

Child-Pugh の分類<sup>39)</sup>

| Score       | 1    | 2         | 3         |
|-------------|------|-----------|-----------|
| 脳症          | なし   | Grade 1~2 | Grade 3~4 |
| 腹水          | なし   | 軽度        | 中等度       |
| Bil (mg/dL) | <2   | 2~3       | 3<        |
| Alb (g/dL)  | 3.5< | 2.8~3.5   | <2.8      |
| PT (s)      | 1~4  | 4~6       | 6<        |
| (%)         | 80%< | 50~80%    | <50%      |
| PBC Bil     | 1~4  | 4~10      | 10<       |

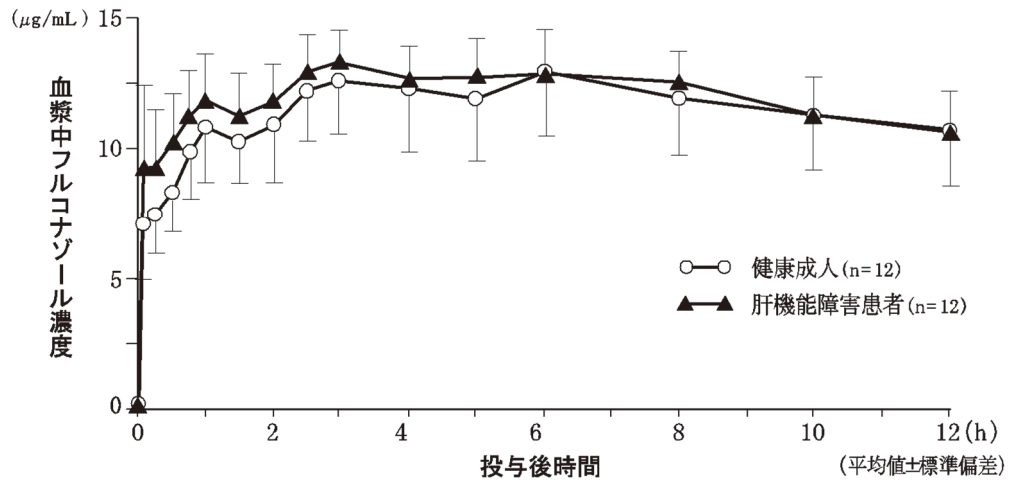
Grade A : 5~6 点    Grade B : 7~9 点    Grade C : 10~15 点

血漿中フルコナゾール濃度推移  
(肝機能障害患者／ホスフルコナゾール 1,000mg 単回投与時)

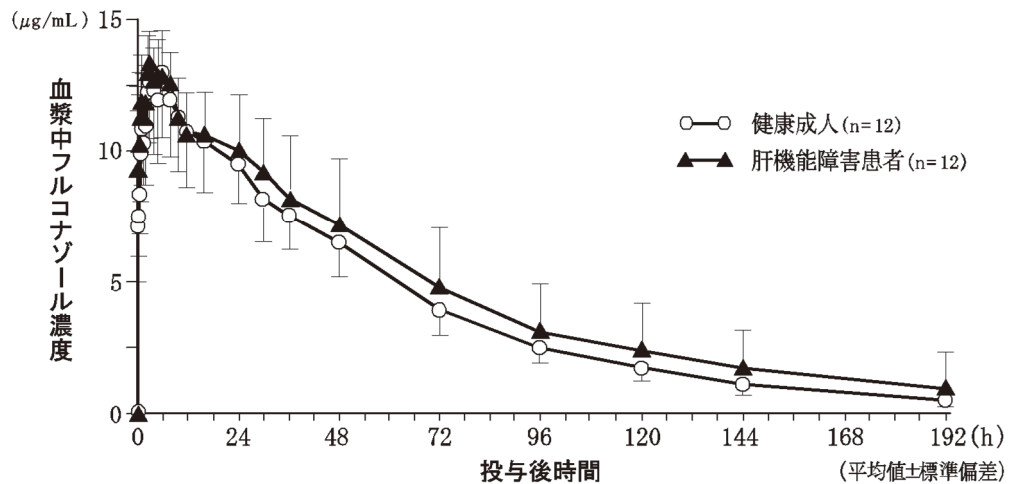


血漿中フルコナゾール濃度推移  
(肝機能障害患者／ホスフルコナゾール 1,000mg 単回投与時)

[投与12時間後まで]



[投与192時間後まで]



11. その他

該当資料なし

## 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 次の薬剤を投与中の患者：トリアゾラム、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、キニジン、ピモジド、アスナプレビル、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン、ロミタピド、ブロナンセリン、ルラシドン [10.1 参照]
- 2.2 本剤の成分又はフルコナゾールに対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

#### <解説>

- 2.1 本剤の活性本体であるフルコナゾールをトリアゾラムと併用したとき、トリアゾラムの代謝が遅延し血中濃度が上昇したとの報告がある。また、この薬剤とフルコナゾールの併用により重篤な臨床症状が発現したという報告があるため、本剤においても併用禁忌とした。

フルコナゾールとエルゴタミン、又はジヒドロエルゴタミンとの相互作用の報告はない。しかしながら、エルゴタミン製剤、ジヒドロエルゴタミン製剤の添付文書の「禁忌」、「併用禁忌」の項にフルコナゾール及び本剤の記載がされていることを考慮し、本剤においても「禁忌」、「併用禁忌」とした。

フルコナゾールとキニジン、ピモジドとの薬物相互作用に関して臨床薬理試験等の具体的なデータはない。しかしながら、キニジン、ピモジドは CYP3A4 で代謝されることから、フルコナゾールとの併用によりキニジン、ピモジドの代謝が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性が高く、QT 延長や torsade de pointes の発現のおそれがある<sup>40)</sup> ため、「禁忌」、「併用禁忌」とした。

フルコナゾールとアスナプレビル、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビルとの相互作用の報告はない。しかしながら、アスナプレビル製剤、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル製剤の添付文書の「禁忌」、「併用禁忌」の項にフルコナゾール及び本剤の記載がされていることを考慮し、本剤においても「禁忌」、「併用禁忌」とした。また、アゼルニジピン、オルメサルタンメドキシミル・アゼルニジピン、ブロナンセリンについても、添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項に、フルコナゾール及びホスフルコナゾールが記載されたことを受け、本剤においても「禁忌」、「併用禁忌」とした。

ロミタピドメシル酸塩の添付文書の「併用禁忌」の項に、フルコナゾールが記載されたことを受け、本剤においても「禁忌」、「併用禁忌」とした。

本剤の肝代謝酵素阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、肝胆道系の副作用が発現し、また重症化するおそれがある。

（「VIII-7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

(参考) フルコナゾール

[トリアゾラムとの薬物相互作用<sup>41)</sup>、<sup>42)</sup>]

トリアゾラムとフルコナゾールの併用により、トリアゾラムの血中濃度の上昇、作用の増強及び作用時間の延長の報告がある<sup>41)</sup>。

トリアゾラムとフルコナゾールの相互作用に関して、トリアゾラムの薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響について二重盲検無作為クロスオーバー法で検討した<sup>42)</sup>。

方法:健康成人12例を対象に、フルコナゾール100mg又はプラセボを1日1回、4日間経口投与し、4日目にトリアゾラム0.25mgを1回投与した。

結果:フルコナゾール併用群では、プラセボ群に比べ、トリアゾラムのAUCは2倍以上に増加、 $T_{1/2}$ も約2倍に延長し、 $C_{max}$ も高い値を示す。フルコナゾール併用群では、プラセボ群に比べ、トリアゾラムの薬力学的効果の増強が認められた。

トリアゾラムの薬物動態パラメータに及ぼすフルコナゾールの影響

|                             | プラセボ群    | フルコナゾール併用群 | 上昇率 (%) |
|-----------------------------|----------|------------|---------|
| $C_{max}$ (ng/mL)           | 2.0±0.2  | 2.5±0.2    | 125     |
| $T_{max}$ <sup>a)</sup> (h) | 1.8      | 2.0        | —       |
| AUC (0, 17h) (ng·h/mL)      | 11.5±1.3 | 24.1±1.8   | 210     |
| AUC (ng·h/mL)               | 12.2±1.4 | 30.0±2.6   | 246     |
| $T_{1/2}$ (h)               | 3.7±0.3  | 6.8±0.6    | 184     |

a) 中央値を示す

平均値±標準誤差

対策:催眠薬の服用が必要な場合には、CYPを介さずに代謝される薬剤<sup>43)</sup>を選択することが望ましい(例:ロルメタゼパム)。

2.2 一般的な注意事項として設定した。国内及び海外第Ⅲ相臨床試験(総症例数160例)において発疹が31%に認められている。本剤又はフルコナゾールに対して過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、重篤な過敏症を起こす可能性が高いと考えられる。したがって、本剤の投与に際しては問診を行い、本剤又はフルコナゾールに対する過敏症の既往歴のあることが判明した場合には、本剤を投与しないこと。

2.3 母体毒性、胚毒性、胎児毒性及び催奇形性が認められているので、妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、本剤を投与しないこと。

(「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 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 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]
- 8.2 血液障害、急性腎障害、肝障害、高カリウム血症、心室頻拍、QT 延長、不整脈があらわれるおそれがあるので、本剤の投与に際しては、定期的に血液検査、腎機能・肝機能検査、血中電解質検査、心電図検査等を行うこと。 [9.1.2、9.3、11.1.4-11.1.6、11.1.9、11.1.10 参照]
- 8.3 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。 [9.1.1、11.1.1 参照]

#### <解説>

- 8.1 本剤はワルファリンの代謝を阻害することから、併用によりワルファリンの血中濃度が上昇し、プロトロンビン時間の延長や著しい INR の上昇、出血傾向（挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等）を引き起こす事がある。

本剤をワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間の測定や、トロンボテストの回数を増やす等慎重に投与すること。

2016年6月、英国は、ワルファリンとミコナゾールとの相互作用が疑われる重篤な出血事象について注意喚起を行った。この情報と副作用の集積状況等に基づき、国内においてはミコナゾール（経口ゲル剤・注射剤）とワルファリンの併用は禁忌となった。また、本剤においてもワルファリンとの併用による INR 上昇やワルファリンの作用が増強したことによる出血が疑われる症例が報告されていることから、ワルファリンと併用する場合には慎重に投与すること。

（「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

（参考）

・ GOV. UK

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/topical-miconazole-including-oral-gel-reminder-of-potential-for-serious-interactions-with-warfarin>

・ 薬生安発 1018 第 3、4、5 号（平成 28 年 10 月 18 日）

- 8.2 本剤の重大な副作用として、血液障害、急性腎障害、肝障害、高カリウム血症がある。したがって本剤を投与する際には、適宜、血液検査、腎機能・肝機能検査、血中電解質検査等を行い、検査値の変動に留意することが必要である。

- 8.3 一般的な注意事項として設定した。

本剤はアレルギーの抗原性は認められていないが、アレルギーの既往歴や過敏症のある患者では、多種類の薬物にも反応することがある。そのため薬剤を投与する前には、アレルギーや薬物過敏症の既往歴について十分に問診を行うことが必要である。

（「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項 9.1.1 参照）

## 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 薬物過敏症の既往歴のある患者（本剤に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

[8.3、11.1.1 参照]

##### 9.1.2 心疾患又は電解質異常のある患者

心室頻拍（torsade de pointes を含む）、QT 延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがある。 [8.2、11.1.10 参照]

#### <解説>

##### 9.1.1 一般的な注意事項として設定した。

動物試験（モルモット、マウス、ウサギ）において、本剤<sup>44)</sup>又は活性本体であるフルコナゾールの抗原性は認められていない。しかしながら、他の薬剤で薬物過敏症の既往歴のある患者では、一般的に多種類の薬物に反応することがあり、また交叉反応の場合もあるため、薬のアレルギーの有無について問診を十分に行うなど、慎重に投与する必要がある<sup>45)</sup>。

##### 9.1.2 本剤の活性本体であるフルコナゾールでは、心疾患又は電解質異常のある患者において、心室頻拍（torsade de pointes を含む）、QT 延長、心室細動、房室ブロック・徐脈等があらわれることがあるので、慎重に投与する必要がある。

（「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項 11.1.10 参照）

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

投与前にクレアチニン・クリアランス試験を行い、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。血中フルコナゾール濃度が持続する。 [7.1、16.6.1 参照]

#### <解説>

腎機能障害患者に腎排泄型の薬剤を投与した場合、尿中排泄量が低下し、体内からの排泄が遅延するため薬剤の血中濃度が持続することが予測される<sup>46)</sup>。ホスフルコナゾールは体内でほぼ完全に加水分解され、フルコナゾールとして主に腎臓から尿中へ排泄される。したがって腎機能の低下により活性本体であるフルコナゾールの排泄が遅延するため、腎機能の低下が推定される患者には、血清クレアチニン値からクレアチニン・クリアランス値を算出し、50mL/min 以下の場合には通常用量の半量を投与するか、投与間隔をあけて投与するなど、慎重に投与する必要がある。

（「Ⅴ-3. 用法及び用量」及び「Ⅶ-10. (1) 腎機能障害を有する患者」の項参照）

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させることがある。 [8.2、11.1.6 参照]

##### <解説>

国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤の投与による副作用（因果関係が否定できない有害事象）は95例中22例40件で、このうち肝障害「2例」、肝機能検査値異常「3例」が認められている。特に肝障害の「2例中1例」及び肝機能検査値異常の「3例中2例」は重度と判定されているが、肝障害患者1例及び肝機能検査値異常患者2例中1例は基礎疾患として肝障害を有していた。そのため、肝障害を有する患者に本剤を投与することにより、肝障害をさらに増悪させる可能性があるため、慎重に投与する必要がある。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (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投与しないこと。動物実験（ラット）において、着床前胚死亡率及び着床後胚死亡率の上昇、分娩障害、催奇形性が認められている<sup>47)</sup>、<sup>48)</sup>。また、フルコナゾール投与により催奇形性を疑う症例報告がある<sup>49)</sup>～<sup>51)</sup>。 [2.3 参照]

##### <解説>

（「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。フルコナゾールは母乳中への移行が認められている<sup>22)</sup>。

##### <解説>

（「VII-5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### <解説>

国内第Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験における対象症例の年齢はそれぞれ 21～93 歳、18～83 歳であり、小児等への臨床及び安全性の成績は得られていない。またフルコナゾールについても使用経験は少なく、小児等への安全性は確立していない。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

クレアチニン・クリアランス値を参考に投与量及び投与間隔に十分注意すること。本剤は体内ではほぼ完全にフルコナゾールに加水分解され、大部分はフルコナゾールとして腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中フルコナゾール濃度が持続するおそれがある。〔7.1、16.4、16.5 参照〕

#### <解説>

(「VII-10. (1) 腎機能障害を有する患者」及び「VII-10. (2) 高齢者」の項参照)

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

ホスフルコナゾールは *in vitro* 試験において、CYP 分子種を阻害しないことが確認されたが、活性本体であるフルコナゾールは、CYP2C9、2C19 及び 3A4 を阻害する<sup>33)</sup>。フルコナゾールとの併用により、次の報告がある。

#### <解説>

本剤は *in vitro* 試験において、CYP 分子種を阻害しないことが確認されているが、活性本体であるフルコナゾールは CYP の分子種である CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対して阻害作用を示す。したがってフルコナゾールと CYP を主な代謝酵素とする薬剤を併用すると、併用薬物の血中濃度の上昇を招くおそれがある。

(「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

ヒトに本剤を投与した場合、活性本体であるフルコナゾールが CYP を阻害し、薬物相互作用の原因となることが考えられる。したがって、フルコナゾールとの相互作用が知られている薬剤と本剤の併用は避ける、もしくは併用投与する場合は十分注意する必要がある。

(参考)

[CYP 阻害作用] (*in vitro*)

CYP 分子種に対する本剤とフルコナゾールの阻害作用についてヒト肝ミクロソームを用いて検討した。その結果、本剤の CYP 酵素反応に対する IC<sub>50</sub> 値は 1,000 μmol/L 以上であり、CYP を介した薬物相互作用は起こらないと考えられた。しかしながら、活性本体であるフルコナゾールは CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 の酵素反応に対して阻害作用を示すため<sup>33)</sup>、他のアゾール系抗真菌薬と同様、薬物相互作用の原因になりうると考えられる。

#### ホスフルコナゾール及びフルコナゾールの各ヒト肝ミクロソーム由来 CYP に対する阻害作用

| 分子種     | 基 質          | 酵素反応     | IC <sub>50</sub> <sup>a)</sup> (μmol/L) |         |
|---------|--------------|----------|---|---------|
|         |              |          | ホスフルコナゾール                               | フルコナゾール |
| CYP1A2  | 7-エトキシレゾルフィン | 0 ー脱エチル化 | >1,000                                  | >1,000  |
| CYP2C9  | ジクロフェナク      | 4' ー水酸化  | >1,000                                  | 68      |
| CYP2C19 | S-メフェニトイン    | 4 ー水酸化   | >1,000                                  | 47      |
| CYP2D6  | ブフラロール       | 1' ー水酸化  | >1,000                                  | >300    |
| CYP2E1  | クロルゾキサゾン     | 6 ー水酸化   | >1,000                                  | >1,000  |
| CYP3A4  | テストステロン      | 6β ー水酸化  | >1,000                                  | 214     |

a) IC<sub>50</sub> 値は酵素反応を 50% 阻害するときのホスフルコナゾール又はフルコナゾール濃度

#### (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  |
| トリアゾラム<br>(ハルシオン等)<br>[2.1 参照]  | トリアゾラムの代謝遅滞による血中濃度の上昇、作用の増強及び作用時間延長の報告がある <sup>37)</sup> 。                    | フルコナゾールはこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素である CYP3A4 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 |
| 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<br>(クリアミン配合錠)<br>ジヒドロエルゴタミン<br>[2.1 参照] | アゾール系抗真菌剤等の CYP3A4 を阻害する薬剤とエルゴタミンとの併用により、エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の副作用を起こすおそれがある。 |  |
| キニジン (キニジン硫酸塩)<br>ピモジド<br>[2.1 参照]                                      | これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT 延長、torsade de pointes を発現するおそれがある。                   |  |
| アスナプレビル (スンベプラ)<br>ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル (ジメンシー配合錠)<br>[2.1 参照]        | これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、肝胆道系の副作用が発現し、また重症化するおそれがある。                             | フルコナゾールはこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素である CYP3A を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。  |

| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法                                    | 機序・危険因子  |
|--|--|--|
| アゼルニジピン（カルブロク）<br>オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン（レザルタス配合錠）<br>[2.1 参照] | イトラコナゾールとの併用によりアゼルニジピンの AUC が上昇することが報告されている。 | フルコナゾールはこれらの薬剤の主たる代謝酵素である CYP3A4 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 |
| ロミタピド（ジャクスタピッド）<br>[2.1 参照]                                    | ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。                    |  |
| ブロナンセリン（ロナセン）<br>ルラシドン（ラツーダ）<br>[2.1 参照]                       | これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。               |  |

#### <解説>

トリアゾラム：

トリアゾラムと抗真菌剤（テルビナフィンとフルコナゾール）の相互作用に関して、二重盲検ランダム化ドクロソオーバー法で検討された。健常成人（n=12）にフルコナゾール（100mg）、テルビナフィン（250mg）、又はプラセボを4日間経口投与した。4日目に1回トリアゾラム（0.25mg）を投与した。トリアゾラム投与後17時間にわたって血漿中濃度を測定した。フルコナゾール投与群では、プラセボ投与群に比較し、トリアゾラムの血中濃度・時間曲線下面積（AUC）が約2倍（ $12.2 \pm 1.4 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$  から  $30.0 \pm 2.6 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $p < 0.001$ ）に増大し、血中濃度半減期（ $T_{1/2}$ ）は約2倍（ $3.7 \pm 0.3$  時間から  $6.8 \pm 0.6$  時間、 $p < 0.001$ ）に延長した。最高血中濃度（ $C_{\text{max}}$ ）も有意に高くなった（ $2.0 \pm 0.2 \text{ ng/mL}$  から  $2.5 \pm 0.2 \text{ ng/mL}$ 、 $p < 0.05$ ）。フルコナゾール投与群では、プラセボ群に比べ、トリアゾラムの作用の有意な増強及び作用時間延長がみられた。フルコナゾールとトリアゾラムの相互作用はケトコナゾールやイトラコナゾールとの相互作用に比べて弱いと臨床重要であると考えられる。

エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン：

フルコナゾールとエルゴタミン、又はジヒドロエルゴタミンとの相互作用の報告はない。しかしながら、エルゴタミン製剤、ジヒドロエルゴタミン製剤の添付文書の「禁忌」、「併用禁忌」の項にフルコナゾール及び本剤の記載がされていることを考慮し、本剤においても「禁忌」、「併用禁忌」とした。

キニジン、ピモジド<sup>40)</sup>：

フルコナゾールとキニジン、ピモジドとの薬物相互作用に関して臨床薬理試験等の具体的なデータはないが、キニジン、ピモジドは CYP3A4 で代謝されることから、フルコナゾールとの併用によりキニジン、ピモジドの代謝が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性が高く、QT 延長や torsade de pointes の発現のおそれがある。

アスナプレビル、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル：

フルコナゾールとアスナプレビル、又はダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビルとの相互作用の報告はない。しかしながら、アスナプレビル製剤、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル製剤の添付文書の「禁忌」、「併用禁忌」の項にフルコナゾール及び本剤の記載がされていることを考慮し、本剤においても「禁忌」、「併用禁忌」とした。本剤の肝代謝酵素阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、肝胆道系の副作用が発現し、また重症化するおそれがある。

ルラシドン：

ルラシドン塩酸塩（ラツーダ錠／大日本住友製薬株式会社）の添付文書の「2. 禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項に、ポリコナゾール（ブイフェンド）、フルコナゾール（ジフルカン）及びホスフルコナゾール（プロジフ）が記載されたため、これらの薬剤においても「2. 禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項に「ルラシドン」を追加した。なお、本改訂は相互作用相手薬の添付文書との整合を目的とした改訂であり、弊社が実施した当該相互作用に関する臨床試験はない。ルラシドン塩酸塩の添付文書には、ポリコナゾール、フルコナゾール及びホスフルコナゾールと同様に CYP3A4 阻害剤に分類されるケトコナゾール及びジルチアゼムがルラシドンの薬物動態に与える影響について記載されている。

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

(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   |
| ワルファリン<br>[8.1 参照]  | プロトロンビン時間の延長 <sup>52)</sup> 、著しい INR 上昇及び出血傾向（挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等）の報告がある。 | フルコナゾールはこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素である CYP2C9 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。        |
| フェニトイン<br>イブプロフェン<br>フルルビプロフェン  | これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある <sup>53) ~56)</sup> 。                                 |   |
| セレコキシブ  | セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。                   |   |
| ロサルタン   | ロサルタンの血中濃度上昇、及び活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度減少の報告がある <sup>57)</sup> 。               | フルコナゾールはロサルタンの肝臓における主たる代謝酵素である CYP2C9 を阻害するので、併用により活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度が減少することがある。 |
| HMG-CoA 還元酵素阻害薬<br>フルバスタチン  | これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある <sup>58) ~60)</sup> 。                               | フルコナゾールはフルバスタチンの肝臓における主たる代謝酵素である CYP2C9 を阻害するので、併用によりフルバスタチンの血中濃度が上昇することがある。      |
| アトルバスタチン<br>シンバスタチン等  |   | フルコナゾールはこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素である CYP3A4 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。        |
| カルバマゼピン   | カルバマゼピンの血中濃度が上昇し、悪心・嘔吐、めまい、複視等が発現したとの報告がある <sup>61)、62)</sup> 。           | フルコナゾールはこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素である CYP3A4 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。        |
| ミダゾラム<br>エプレレノン<br>メサドン   | これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある <sup>63)、64)</sup> 。                                  |   |
| カルシウム拮抗薬<br>ニフェジピン等<br>ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬<br>ビンクリスチン<br>ビンブラスチン<br>エリスロマイシン | これらの薬剤の血中濃度上昇のおそれがある <sup>65)</sup> 。                                     |   |

| 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子  |
|---|---|--|
| タクロリムス <sup>66)</sup> 、シクロスポリン <sup>67)</sup> | これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。<br>また、フルコナゾールとの併用により腎障害の報告がある。   | フルコナゾールはこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素である CYP3A4 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。     |
| リファブチン  | リファブチンの AUC 上昇の報告があり、リファブチンの作用が増強するおそれがある <sup>68)</sup> 。  |  |
| リトナビル<br>ニルマトレルビル・リトナビル                       | リトナビルの AUC 上昇の報告がある <sup>69)</sup> 。<br>ニルマトレルビル・リトナビルの血中濃度上昇のおそれがある。   |  |
| オキシコドン  | オキシコドンの AUC 上昇の報告がある <sup>69)</sup> 。   |  |
| トルバプタン  | トルバプタンの血中濃度上昇の報告があり、トルバプタンの作用が増強するおそれがある。<br>やむを得ず併用する際は、トルバプタンを減量あるいは低用量から開始すること。  |  |
| イブルチニブ  | これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。やむを得ず併用する際は、これらの薬剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。  | フルコナゾールはこれらの薬剤の主たる代謝酵素である CYP3A を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。            |
| ラロトレクチニブ                                      |   |  |
| レンボレキサント                                      | レンボレキサントの血中濃度上昇の報告があり、傾眠等の副作用が増強されるおそれがある。本剤とレンボレキサントの併用にあたっては、患者の状態を慎重に観察した上で、レンボレキサント投与の可否を判断すること。なお、併用する際はレンボレキサントを 1 日 1 回 2.5mg とすること。 |  |
| バレメトスタット                                      | バレメトスタットの副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察すること。   |  |
| フェンタニル  | フェンタニルの血中濃度上昇のおそれがある <sup>70)</sup> 。   |  |
| リバーロキサバン                                      | リバーロキサバンの血中濃度が上昇したとの報告がある。  | フルコナゾールはこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素である CYP3A4 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の代謝が遅れることがある。        |
| テオフィリン  | テオフィリンの血中濃度上昇の報告がある。  | フルコナゾールはこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 |
| 経口避妊薬<br>エチニルエストラジオール<br>レボノルゲストレル等           | エチニルエストラジオール <sup>71)</sup> 、レボノルゲストレルの血中濃度上昇の報告がある。  |  |

| 薬剤名等                                   | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子   |
|--|--|---|
| スルホニル尿素系血糖降下薬<br>クロルプロパミド<br>グリベンクラミド等 | スルホニル尿素系血糖降下薬の血中濃度上昇の報告がある <sup>72)</sup> 。また、フルコナゾールとの併用により低血糖の報告がある。 | フルコナゾールはこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。          |
| ナテグリニド                                 | ナテグリニドの AUC 上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある <sup>73)</sup> 。                      |   |
| トレチノイン                                 | 中枢神経系の副作用が発現するおそれがある <sup>74)</sup> 。                                  |   |
| ジアゼパム                                  | ジアゼパムの AUC 上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある <sup>75)</sup> 。                       | フルコナゾールはこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素である CYP3A4 及び 2C19 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。      |
| トファシチニブ                                | トファシチニブの AUC が 79%、Cmax が 27% 増加したとの報告がある。                             |   |
| シクロホスファミド                              | ビリルビンの上昇、クレアチニンの上昇の報告がある <sup>76)</sup> 。                              | フルコナゾールはシクロホスファミドの肝臓における主たる代謝酵素である CYP3A4 及び 2C9 を阻害するので、併用によりシクロホスファミドの血中濃度が上昇することがある。 |
| アプロシチニブ                                | アプロシチニブの作用が増強するおそれがある。可能な限り本剤を他の類薬に変更する、又は本剤を休薬する等を考慮すること。             | フルコナゾールはアプロシチニブの代謝酵素である CYP2C19 を阻害するので、併用によりアプロシチニブの血中濃度が上昇することがある。                    |
| アミトリプチリン<br>ノルトリプチリン                   | これらの薬剤の作用が増強するおそれがある <sup>77)~80)</sup> 。                              | フルコナゾールはこれらの薬剤の代謝を阻害するので、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。   |
| ジドブジン                                  | ジドブジンの血中濃度上昇の報告がある <sup>81)</sup> 。                                    |   |
| リファンピシン                                | フルコナゾールの血中濃度の低下及び血中濃度半減期の減少の報告がある <sup>82)</sup> 。                     | リファンピシンは代謝酵素であるチトクローム P450 を誘導する。その結果、フルコナゾールの肝代謝が増加すると考えられる。                           |
| 三酸化二ヒ素                                 | QT 延長、心室頻拍 (torsade de pointes を含む) を起こすおそれがある。                        | 本剤及び三酸化二ヒ素は、いずれも QT 延長、心室頻拍 (torsade de pointes を含む) を起こすことがある。                         |

<解説>

[ホスフルコナゾール（本剤）とワルファリンとの薬物相互作用]

- ・ワルファリン併用時における国際標準比（INR）に及ぼす影響

本剤とワルファリンの併用により、著しい INR 上昇が認められたとの報告がある。

以下に代表的な症例の概要を記載する。

《症例》

|   | 性別<br>年齢      | 1日投与量<br>投与期間  | 使用理由<br>(合併症)   | 発現後<br>の措置  | 副作用用語                          | 発現<br>までの<br>日数 | 転帰             | 併用薬剤  | INR         |             |             |
|---|---------------|--|---|---|--------------------------------|-----------------|----------------|---|-------------|-------------|-------------|
|   |               |  |   |   |                                |                 |                |   | 併<br>用<br>前 | 併<br>用<br>中 | 中<br>止<br>後 |
| 1 | 男<br>60歳<br>代 | 本：1009mg<br>2日間、<br>504.5mg<br>19日間<br>ワ：4～5mg<br>約5年間 | 本：全身性真菌症<br>ワ：国際標準比コン<br>トロール<br>(リンパ腫)<br>(僧帽弁閉鎖不<br>全症) | 本：中止<br>ワ：中止<br><br>ビタミン<br>K投与                           | 薬物相互作用<br>国際標準比増<br>加<br>出血性素因 | 6日<br>6日<br>6日  | 回復<br>回復<br>回復 | なし  | 3.0         | 14.84       | 1.27        |
| 2 | 女<br>80歳<br>代 | 本：252.3mg<br>1日間<br>ワ：3mg<br>12日間                      | 本：真菌感染<br>ワ：四肢静脈血栓症<br>(くも膜下出血)<br>(胃潰瘍)                  | 本：中止<br>ワ：中止<br><br>MAP、FFP<br>の輸血<br>内視鏡検<br>査にて凝<br>固止血 | 胃腸出血<br>薬物相互作用                 | 1日<br>1日        | 回復<br>不明       | パンテノール、メ<br>トクロプラミド、<br>シルニジピン、バ<br>ルサルタン、セン<br>ナ・センナ実、塩<br>酸セリプロロー<br>ル、酒石酸プロチ<br>レリン、パニペネ<br>ム・ベタミブロン | 1.70        | 10<br>以上    | 2.86        |

本：本剤、ワ：ワルファリンカリウム

(参考) フルコナゾール

【ワルファリンとの薬物相互作用】

ワルファリン投与患者7例を対象に、ワルファリンの薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響について検討した。フルコナゾール100mgを7日間併用し、投与期間中のプロトロンビン時間を2日目、5日目及び8日目に測定した。その結果、すべての患者においてプロトロンビン時間の延長が認められ、平均プロトロンビン時間(平均値±標準偏差)はフルコナゾール投与前の15.8±1秒からフルコナゾール併用後5日目には18.9±1.9秒、8日目には21.9±2.2秒に延長したが、出血傾向は認められなかった<sup>52)</sup>。

このため、ワルファリンとフルコナゾールを併用する場合は、プロトロンビン時間のモニタリングが必要である。

【フェニトインとの薬物相互作用<sup>53)、83)</sup>】

健康成人20例を対象に、フェニトインの薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響について検討した。フェニトイン200mg/日を試験開始日より3日間、さらに18日目より3日間経口投与、250mg/日を4日目及び21日目に静脈内投与し、フェニトイン投与開始8日目より16日間フルコナゾール200mg/日又はプラセボを各10例に併用した。フルコナゾール併用時、フェニトインの血中濃度上昇及びAUCの増加が認められた。

このため、フェニトインとフルコナゾールを併用する場合は、フェニトインの投与量減量が必要である。

【イブプロフェンとの薬物相互作用<sup>54)</sup>】

フルコナゾールとイブプロフェンの併用により、イブプロフェンの血中濃度が上昇したことが報告されている。イブプロフェンの血中濃度上昇は、イブプロフェン濃度依存性の腎、心血管又は消化管副作用の発現リスクが高まる可能性がある。

【フルルビプロフェンとの薬物相互作用<sup>55)、56)</sup>】

フルコナゾールとフルルビプロフェンの併用により、フルルビプロフェンのC<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub>、AUCが増加したという報告がある。

#### 〔セレコキシブとの薬物相互作用〕

セレコキシブの添付文書において、フルコナゾールとセレコキシブを併用した薬物動態試験においてセレコキシブのAUC、 $C_{max}$ が上昇したという報告がある。

#### 〔ロサルタンとの薬物相互作用<sup>57)</sup>〕

健康成人 11 人を対象に、ロサルタンの薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響を検討した試験において、フルコナゾール併用時にロサルタンの活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度の減少が認められた。

#### 〔HMG-CoA 還元酵素阻害薬との薬物相互作用<sup>58) ~60)</sup>〕

フルバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン等

フルバスタチンの添付文書において、フルコナゾールとフルバスタチンの併用時、フルバスタチンのAUC、 $T_{1/2}$ 、 $C_{max}$ が上昇したという報告がある。

#### 〔ラロトレクチニブとの薬物相互作用〕

ラロトレクチニブ硫酸塩（ヴァイトラックピカプセル・内用液／バイエル薬品株式会社）の添付文書の「10.2 併用注意」の項に、強力な又は中程度のCYP3A阻害剤としてアゾール系抗真菌剤が記載されたため、フルコナゾール（ジフルカン）及びホスフルコナゾール（プロジフ）においても「10.2 併用注意」の項に「ラロトレクチニブ」を追加した。なお、本改訂は相互作用相手薬の添付文書との整合を目的とした改訂であり、弊社が実施した当該相互作用に関する臨床試験はない。ラロトレクチニブ硫酸塩の添付文書には、フルコナゾール併用時のラロトレクチニブ濃度の生理学的薬物動態モデルに基づくシミュレーション結果が記載されている。

#### 〔アプロシチニブとの薬物相互作用〕

弊社製品のアプロシチニブ（サイバインコ錠）の添付文書の「10.2 併用注意」の項に、CYP2C19の強い阻害薬としてフルコナゾールを記載し、「16.7 薬物相互作用」の項にフルコナゾールがアプロシチニブの薬物動態に及ぼす影響について記載した。

なお、ホスフルコナゾール（プロジフ）は体内でほぼ完全に活性本体であるフルコナゾールに加水分解されることから、プロジフにおいてもジフルカンと同様に「10.2 併用注意」の項に「アプロシチニブ」を追加した。

#### 〔カルバマゼピンとの薬物相互作用<sup>61)、62)</sup>〕

フルコナゾールとカルバマゼピンを併用した症例において、カルバマゼピンの血中濃度が上昇し、悪心・嘔吐、めまい、複視等が認められた。

#### 〔ミダゾラムとの薬物相互作用<sup>63)</sup>〕

成人呼吸窮迫症候群（ARDS）を伴う患者、重症肺炎、急性膵炎及び急性敗血症の患者 10 例を対象に、ミダゾラムの薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響について検討した。フルコナゾール投与開始 49 時間（平均値）前にミダゾラムを 1 時間に 10～30mg の速度で点滴静注し、その後フルコナゾール初日 400mg/日、2 日目以降 200mg/日を静脈内投与した結果、フルコナゾール投与開始後のミダゾラム血中濃度は上昇（最大で 4 倍）し、腎機能不全を有する患者では特に著明に上昇した。このため、ミダゾラムとフルコナゾールを併用する場合は、とくにミダゾラムによる鎮静作用が増強している場合、ミダゾラムの点滴速度を遅くする必要がある。

#### [エプレレノンとの薬物相互作用<sup>64)</sup>]

エプレレノンの添付文書においては、フルコナゾールとエプレレノンを併用した外国人健康成人18名の薬物動態試験において、エプレレノンの $C_{max}$ が1.4倍、AUCが2.2倍上昇したという報告がある。

#### [メサドンとの薬物相互作用<sup>84)</sup>]

フルコナゾールとメサドンの2週間の併用によるメサドンの薬物動態と安全性への影響を13例の被験者において無作為化二重盲検プラセボ対照試験で検討した結果、メサドンのAUCが34.8±6.3%増加( $p=0.001$ , t-test)し、 $C_{max}$ が26.9±5.7%上昇( $p=0.003$ , t-test)し、経口クリアランスが23.8±3.7%減少( $p=0.0007$ , t-test)したとの報告がある。

#### [カルシウム拮抗薬、ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬、エリスロマイシンとの薬物相互作用] ニフェジピン<sup>65)</sup>

##### 《症例》

16歳神経線維腫症I型の男性患者で、肺及び骨転移を伴う悪性褐色細胞腫と診断後、真菌血症を伴う胃腸管カンジダ感染が発見された。フルコナゾール100mg×2/日の投与を開始した。患者は、高血圧にニフェジピン40mg×2/日を約1年間投与されていた。真菌感染が治癒し日常生活に戻ったが、3回のフルコナゾール中止により、頭痛、動悸及び血圧上昇が再発した。

フルコナゾールとカルシウム拮抗薬、ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬、エリスロマイシンとの薬物相互作用に関して臨床薬理試験等の具体的なデータはないが、フルコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP3A4を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

#### [タクロリムス水和物との薬物相互作用<sup>66)</sup>]

臓器移植患者20例を対象に、タクロリムスの薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響について検討した。タクロリムス初回0.1mg/kg/日を静脈内投与、以後12時間ごとに0.15mg/kg/日を経口投与し、フルコナゾール200mg/日又は100mg/日を14日間(中央値)併用した。フルコナゾール併用開始日のタクロリムスの血清中トラフ濃度(中央値)は、フルコナゾール併用前に比べ100mg/日投与例で1.4倍、200mg/日投与例で3.1倍に上昇した。また、タクロリムスの血清中濃度を2.0ng/mL以下(単独投与時の標準血清中濃度領域:0.5~2.0ng/mL)に維持するには、タクロリムスの投与量を56%(中央値)減量することが必要であった。このため、タクロリムスとフルコナゾールを併用する場合は、タクロリムス血中濃度のモニタリングが必要である。

#### [シクロスポリンとの薬物相互作用<sup>67)</sup>]

##### 《症例》

腎臓及び脾臓を同時に移植した43歳糖尿病患者で、シクロスポリン10mg/kg/日が移植後7日間投与され、移植後19日目に培養により*C. albicans*が検出されたためフルコナゾール100mg/日の経口投与を開始し10日間継続後、300mg/日に増量した。300mg/日投与開始3日後、シクロスポリンの血清中濃度と血清クレアチニン濃度が上昇したが、フルコナゾールの投与量減量(100mg/日)により速やかに標準血中濃度近くまで低下した。また、骨髄性白血病等により同時期に骨髄移植を受けた患者4例で、移植前にシクロスポリン50mg/kg/日が4日間投与され、フルコナゾール100mg/日を併用したがシクロスポリンの血清中濃度に有意な変動は認められなかった。

このため、タクロリムスとフルコナゾールを 200mg/日以上以上の投与量で併用する場合は、シクロスポリンの投与量減量や血中濃度及び腎機能のモニタリングが必要である。

#### 〔リファブチンとの薬物相互作用<sup>68)</sup>〕

ジドブジンによる維持療法を受けているヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者に、フルコナゾールとリファブチンを併用した際、リファブチンの AUC は非併用時と比べて約 80%増加したとの報告がある。

#### 〔リトナビルとの薬物相互作用<sup>85)</sup>〕

健康成人 8 例を対象に、リトナビルの薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響について無作為クロスオーバー法で検討した。リトナビル 200mg×4/日を 4 日間投与した単独投与群とリトナビルにフルコナゾール初日 400mg/日、2～5 日目 200mg/日投与した併用投与群で比較した結果、リトナビル単独投与群に比べフルコナゾール併用投与群でリトナビルの  $C_{max}$  及び AUC が有意に増加 (15%以下) したが、 $T_{max}$  に差は認められなかった。このため、リトナビルとフルコナゾールを併用する場合は、リトナビル血中濃度のモニタリングが必要である。

#### 〔ニルマトレルビル・リトナビルとの薬物相互作用〕

弊社製品のニルマトレルビル・リトナビル (パキロビッドパック) の電子化された添付文書の「10.2 併用注意」の項に、「フルコナゾール」及び「ホスフルコナゾール」を記載したので、「10.2 併用注意」の項に「ニルマトレルビル・リトナビル」を追加し、注意喚起を行うこととした。

#### 〔オキシコドンとの薬物相互作用<sup>85)</sup>〕

オキシコドンの添付文書において、フルコナゾールとの併用注意が記載されている。また、併用によりオキシコドンの血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) が上昇したとの報告がある。

#### 〔トルバプタン、イブルチニブとの薬物相互作用〕

トルバプタンとフルコナゾールの薬物相互作用試験、及びイブルチニブとエリスロマイシンの薬物相互作用試験の結果に基づき、フルコナゾールの CCDS (CompanyCoreDataSheet: 企業中核データシート) に、トルバプタン及びイブルチニブとの薬物相互作用に関して追記されたため、本剤においても注意喚起を行うこととした。

※ホスフルコナゾールは体内でほぼ完全に活性本体であるフルコナゾールに加水分解されることから、ホスフルコナゾールにおいてもフルコナゾールと同様に注意喚起を行うこととした。

#### 〔レンボレキサントとの薬物相互作用〕

レンボレキサント (デエビゴ錠/エーザイ株式会社) の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「併用注意」の項に、CYP3A を阻害する薬剤としてフルコナゾールが記載されている。これを受け、「併用注意」の項にレンボレキサントを追記し、①併用によりレンボレキサントの血中濃度上昇の報告があり、傾眠等の副作用が増強されるおそれがあること、②レンボレキサントの併用にあたっては、患者の状態を慎重に観察した上で、レンボレキサント投与の可否を判断すること、③併用する際はレンボレキサントを 1 日 1 回 2.5 mg とすることについて、注意喚起を行うことにした。

#### 〔バレメトスタットとの薬物相互作用〕

バレメトスタットトシル酸塩（エザルミア錠／第一三共株式会社）の「10.2 併用注意」の項に、中程度のCYP3A 阻害剤として「フルコナゾール」が記載されたため、フルコナゾール（ジフルカン）の「10.2 併用注意」の項に「バレメトスタット」を追加し、注意喚起を行うこととした。

なお、本改訂は相互作用相手薬との整合を目的とした改訂であり、弊社が実施した当該相互作用に関する臨床試験はない。バレメトスタットトシル酸塩の電子化された添付文書には、健康成人を対象としたフルコナゾールとバレメトスタットトシル酸塩の薬物相互作用試験の結果が記載されている。

ホスフルコナゾール（プロジフ）は体内でほぼ完全に活性本体であるフルコナゾールに加水分解されることから、プロジフにおいてもジフルカンと同様に注意喚起を行うこととした。

#### 〔フェンタニルとの薬物相互作用<sup>70)</sup>〕

フルコナゾールとフェンタニルを併用した外国人健康成人 12 名において、フェンタニルの血漿クリアランスが 16% 低下したことが報告されている。フェンタニルは主に CYP3A4 によって代謝され、フルコナゾールは CYP3A4 を阻害することから、継続投与した場合にはフェンタニルの血中濃度が上昇し、フェンタニルによる呼吸抑制が生じるおそれがある。

#### 〔リバーロキサバンとの薬物相互作用〕

イグザレルト錠におけるフルコナゾールとの薬剤相互作用試験（第 1 相臨床試験）において、健康男性被験者 13 例に対してリバーロキサバン 20mg を単回経口投与した際の安全性、忍容性に及ぼすフルコナゾール 1 日 1 回 400mg 反復投与の影響を検討した結果、リバーロキサバンの AUC 平均値の有意な増加（1.4 倍）と  $C_{max}$  の有意な上昇（1.3 倍）が認められた。（イグザレルト錠申請資料より）

#### 〔経口避妊薬との薬物相互作用<sup>71)</sup>〕

エチニルエストラジオール（30  $\mu$ g 及び 35  $\mu$ g）を含む経口避妊薬を定期的に服用している健康成人女性 20 例を対象に、エチニルエストラジオールの薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響について非盲検クロスオーバー法で検討した。排卵期に経口避妊薬投与 6 日目の服用 2 時間前にフルコナゾール 150mg を経口投与したときの血清中濃度とフルコナゾールを併用していないときのエチニルエストラジオール血清中濃度を対照として比較した。その結果、エチニルエストラジオールの血清中濃度はフルコナゾール投与後有意に増加し、AUC が約 30% 増加したが  $T_{max}$  に有意な差は認められなかった。

このため、経口避妊薬とフルコナゾールを併用する場合は、経口避妊薬の血中濃度に注意が必要である。

### [スルホニル尿素系血糖降下薬との薬物相互作用<sup>72)</sup>]

(クロロプロパミド、グリベンクラミド等)

《症例》

66歳非インスリン依存型糖尿病患者で、S状結腸憩室炎に伴う腹膜炎に続発した全身カンジダ症のため治療し、退院後グリピジド（血糖降下薬：日本未発売）2.5mg×3/日、フルコナゾール200mg/日（グリピジド投与開始5日目より併用）、ブロマゼパム6mg/日及びアモキシシリン1g×3/日を併用した。9日目に低血糖昏睡により救急センターに入院し、手指から採血した血糖値は1g/L未満であった。患者はブドウ糖30%添加の生理食塩液20mLの投与により数分後完全に回復し、臨床検査値は既知の腎不全を認めるのみであった。また肝機能検査の結果、トランスアミナーゼ、アルカリホスファターゼなどは正常。グリピジドの投与を中止し、フルコナゾールは100mg/日の用量で投与を継続。患者は24時間経過観察後に帰宅し、以降低血糖症の再発は認められなかった。

### [ナテグリニドとの相互作用<sup>73)</sup>]

10例の健常ボランティアを対象に、ナテグリニドの薬物動態と薬動力学に及ぼすフルコナゾールの効果は無作為二重盲検クロスオーバー試験にて検討した。

1日1回4日間、200mgのフルコナゾール（1日目は400mg）もしくはプラセボを経口投与し、4日目にナテグリニド30mgを単回投与した結果、フルコナゾール投与群ではプラセボ群に比べ、ナテグリニドの血中濃度時間曲線下面積（AUC）を48%増加させ、半減期を1.6時間から1.9時間に延長させた。

このためナテグリニドとフルコナゾールを併用する場合は、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察する必要がある。

### [トレチノインとの相互作用<sup>74)</sup>]

フルコナゾールとトレチノインの併用により、中枢神経系の副作用が発現するおそれがある。

### [ジアゼパムとの薬物相互作用<sup>75)</sup>]

フルコナゾールとジアゼパムを併用した外国人健康成人12名において、ジアゼパムのAUC<sub>0-∞</sub>が2.5倍、t<sub>1/2</sub>が2.3倍上昇したことが報告されている。ジアゼパムはCYP2C19及びCYP3A4によって代謝され、フルコナゾールはCYP2C19及びCYP3A4を阻害することから、反復投与した場合には、ジアゼパムが蓄積され、ジアゼパムの作用が持続・増強するおそれがある。

### [トファシチニブとの薬物相互作用]

ゼルヤンツ錠における第1相臨床試験（トファシチニブの薬物動態、安全性及び忍容性へのフルコナゾールの影響を評価する非盲検、単一固定順序、第1相試験）において、健康被験者23例に対してトファシチニブ30mgを1日目、5日目に経口投与、フルコナゾール（負荷投与量400mg、維持用量200mg）をトファシチニブ投与1日目から7日間反復投与した際の薬物動態及び安全性に及ぼす影響を検討した結果、トファシチニブのAUCが79%増加（90%信頼区間[CI]：164%、196%）、C<sub>max</sub>が27%上昇（CI：112%、144%）した。（ゼルヤンツ錠申請資料より）

### [シクロホスファミドとの相互作用<sup>76)</sup>]

同種幹細胞移植患者の真菌感染予防における試験において、フルコナゾールとシクロホスファミドの併用により、ビリルビン上昇とクレアチニンの上昇が認められた。

#### [アミトリプチリン、ノルトリプチリンとの相互作用<sup>77) ~80)</sup>]

フルコナゾールとアミトリプチリン又はノルトリプチリンを併用により、アミトリプチリン、ノルトリプチリンの作用が増強するおそれがある。

#### [ジドブジンとの薬物相互作用<sup>81)</sup>]

HIV 感染患者 12 例を対象に、ジドブジンの薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響について無作為クロスオーバー法で検討した。ジドブジン 200mg×3/日を単独経口投与した群と同用量のジドブジンにフルコナゾール 400mg/日を併用した群で比較した結果、フルコナゾール併用群では単独投与群に比べ、ジドブジンの AUC が 74%、 $C_{max}$  が 84%増加し、 $T_{1/2}$  は約 128%に延長した。

このため、ジドブジンとフルコナゾールを併用する場合は、ジドブジンの血中濃度のモニタリング及び関連する副作用の発現に注意が必要である。

#### [リファンピシンとの薬物相互作用<sup>87)</sup>]

健康成人 16 例を対象に、フルコナゾールの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響について検討した。フルコナゾール 200mg/日にプラセボを併用した群と同用量のフルコナゾールにリファンピシン 600mg/日を併用した群でフルコナゾールの薬物動態パラメータを比較した。リファンピシン併用群ではプラセボ併用群に比べ AUC が減少し、 $T_{1/2}$  の短縮が認められた。

このため、リファンピシンとフルコナゾールを併用する場合は、フルコナゾールの投与量を増量することも必要と思われる。

#### [三酸化ヒ素との薬物相互作用]

フルコナゾールと三酸化ヒ素の併用による相互作用の報告はなされていないが、両剤とも QT 延長、心室頻拍等を起こしやすい薬剤として知られている。フルコナゾールと三酸化ヒ素を併用する場合は、QT 延長、心室頻拍等の事象発現の可能性がある。

## 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 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（血管浮腫、顔面浮腫、そう痒等）を起こすことがある。[8.3、9.1.1 参照]

#### 11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

#### 11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること<sup>88)</sup>。

#### 11.1.4 血液障害（頻度不明）

無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少、白血球減少、貧血等の重篤な血液障害があらわれることがある。[8.2 参照]

#### 11.1.5 急性腎障害（頻度不明）

急性腎障害等の重篤な腎障害が報告されている。[8.2 参照]

#### 11.1.6 肝障害（頻度不明）

黄疸、肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、肝壊死、肝不全等の肝障害が報告されており、これらの症例のうち死亡に至った例も報告されている。これらの発症と1日投与量、治療期間、患者の性別・年齢との関連性は明らかではない。フルコナゾールによる肝障害は通常、投与中止により回復している。[8.2、9.3 参照]

#### 11.1.7 意識障害（頻度不明）

錯乱、見当識障害等の意識障害があらわれることがある。

#### 11.1.8 痙攣（頻度不明）

痙攣等の神経障害があらわれることがある。

#### 11.1.9 高カリウム血症（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、電解質補正等の適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

#### 11.1.10 心室頻拍（頻度不明）、QT 延長（頻度不明）、不整脈（頻度不明）

心室頻拍（torsade de pointes を含む）、QT 延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがある。[8.2、9.1.2 参照]

#### 11.1.11 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

#### 11.1.12 偽膜性大腸炎（頻度不明）

偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎（初期症状：発熱、腹痛、頻回の下痢）があらわれることがある。

<解説>

(参考)

### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー

|      |  |
|------|--|
| 初期症状 | 口内異常感、そう痒感を訴えることがある。全身特に顔面、上半身の紅潮・熱感、くしゃみ、しびれ感、悪心・嘔吐、尿意、便意、喘鳴など。   |
| 概要   | 主に吸入に要する時間に依存し、静注で1~2分で発症しうる。症状の進行は急速で発症後15分間の治療（気道確保、呼吸管理、抗ショック治療）が予後を左右する。進行症状として血圧低下、チアノーゼ、眼前暗黒感、痙攣、気道浮腫、呼吸困難など。重症時には循環虚脱、呼吸停止。 |
| 処置方法 | 気道確保、O <sub>2</sub> 投与、静脈路確保と輸液、エピネフリン注投与。   |

日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集1, 薬業事報社：116, 1997

### 11.1.2 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)

|      |  |
|------|--|
| 初期症状 | 高熱を伴って発症することが多い。はじめに斑状の発赤が全身各所に生じ、紅斑が急速に全身の約20~80%に広がる。第Ⅱ度熱傷と同様の水疱が発赤局面中央に1、2時間から数時間以内に生じ、周囲に向かって拡大し表皮剥離を生じる。  |
| 概要   | 投薬から発症までの期間は、早いもので3日以内、大半は1~3週。<br>厳重な全身管理による感染を防止し、はじめの2週間が重要。広範囲の粘膜に発症した場合死亡率20~30%。皮疹は約1ヵ月で回復もしくは軽快。二次感染により浅い瘢痕が残ることがある。<br>皮膚の緊張感、灼熱感、疼痛、熱傷時の自覚症状を呈する。 |
| 処置方法 | 補液による水分、電解質の補給。皮膚・粘膜等のびらん部分からの二次感染予防に抗生物質、抗菌薬投与。重症例にステロイド投与。治療に使用する薬剤は既投与薬剤と化学構造の異なる薬剤を選択。   |

日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集1, 薬業事報社：142, 1997

### 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)

|      |  |
|------|--|
| 初期症状 | 感冒様の前駆症状を呈し、発熱、頭痛、関節痛があらわれる。口腔粘膜、外陰部粘膜、眼粘膜などに紅斑、水膨れが生じたときには適切な処置が必要。   |
| 概要   | 投薬から発症までの期間は、早いもので3日以内、大半は1~3週。急性期の死亡率は約10%。原因薬剤の中止、厳重な全身管理による感染を防止し、はじめの2週間が重要。皮疹は約1ヵ月で回復もしくは軽快。軽度の色素沈着と落屑を残すことが多い。<br>発熱、頭痛、多発性関節痛とともに粘膜病変を呈する。重症例では疼痛や食事摂取不良のため全身衰弱をきたすこともある。 |
| 処置方法 | 補液による水分、電解質の補給。皮膚・粘膜等のびらん部分からの二次感染予防に抗生物質、抗菌薬投与。重症例にステロイド投与。治療に使用する薬剤は既投与薬剤と化学構造の異なる薬剤を選択。   |

日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集1, 薬業事報社：177, 1997

### 11.1.3 薬剤性過敏症症候群

|      |   |
|------|---|
| 初期症状 | 医薬品投与後の紅斑に加え、発熱（38℃以上）、咽頭痛、全身倦怠感、食欲不振等の感冒様症状、リンパ節の腫れ。   |
| 概要   | 発熱を伴って全身に紅斑丘疹や多形紅斑がみられ、進行すると紅皮症となる。通常粘膜疹は伴わないか軽度であるが、ときに口腔粘膜のびらんを認める。また、全身のリンパ節腫脹、肝機能障害をはじめとする臓器障害、末梢白血球異常（白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球の出現）がみられる。<br>比較的限られた医薬品が原因となり、また、通常の薬疹とは異なり、原因医薬品の投与後2週間以上経過してから発症することが多く、原因医薬品を中止した後も進行し、軽快するまで1ヶ月以上の経過を要することがしばしば認められる。経過中にHHV-6の再活性化をみる。 |
| 処置方法 | まず被疑薬の投与を中止する。薬物療法としてステロイド全身投与が有効である。プレドニゾン換算で0.5～1mg/kg/日から開始し、適宜漸減する。急激な減量は、HHV-6の再活性化とそれによる症状の再燃を増強するおそれがあると考えられており、比較的ゆっくりと減量することが望ましい。   |

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル薬剤性過敏症症候群（平成19年6月）<sup>867</sup>

### 11.1.4 血液障害

|      |  |
|------|--|
| 初期症状 | 無顆粒球症：微熱 10.3%、高熱 82.6%、咽頭痛 54.9%<br>汎血球減少症：発熱、咽頭痛、倦怠感、点状・紫斑出血、鼻出血、歯肉出血。   |
| 概要   | 無顆粒球症：白血球（好中球）が著しく減少し、細菌に対する抵抗力が低下し、高熱、咽頭痛、全身の異和感等が生じる。<br>汎血球減少症：骨髄抑制が進行した症例は予後が悪いので、顆粒球減少、血小板減少の症状があらわれた時点で服薬を中止し適切な処置を行う。 |
| 処置方法 | 服薬中止。無顆粒球症では抗生物質の投与。汎血球減少症では免疫抑制剤投与。   |

日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業事報社：192, 1997

日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業事報社：102, 1997

日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業事報社：79, 1997

### 11.1.5 急性腎障害

|      |  |
|------|--|
| 初期症状 | 顔・手足のむくみ、倦怠感、尿量減少、血尿、発熱、発疹、腹痛、吐き気、下痢、関節痛、体重減少等。                                |
| 概要   | 腎障害の指標：血清クレアチニン濃度、BUN、糸球体濾過量。<br>初期のモニター：尿中タンパク、尿潜血、尿中ALP、 $\beta_2$ ミクログロブリン。 |
| 処置方法 | 窒素、水分、電解質の摂取量を排泄量に見合うように制限。十分な栄養補給。治療薬の変更。透析療法の施行。                             |

日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業事報社：61, 1997

### 11.1.6 肝障害

|      |   |
|------|---|
| 初期症状 | アレルギー性肝障害の初期症状としては、発熱（38～39℃）、発疹等のアレルギー症状が早期にあらわれ、全身倦怠感、悪心・嘔吐等の消化器症状が強くなる。  |
| 概要   | 死亡率は4.8%。起因薬剤の継続により治療が遅れる。発熱 48～57%、発疹 25～49%、消化器症状 28～60%、全身倦怠感 52%、黄疸 61～78%、皮膚そう痒感 37～59%。発症までの服薬期間は平均約60日といわれている。 |
| 処置方法 | 服薬中止。安静。薬物治療。   |

日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業事報社：49, 1997

### 11.1.7 意識障害

|    |  |
|----|--|
| 概要 | 意識障害は、自己及び周囲の環境について認識が低下している状態であり、見当識とは時間、場所、人の認識のことである。 |
|----|--|

佐野威和雄ほか：“せん妄”内科治療ガイド’98 和田攻ほか編文光堂：220, 1998

### 11.1.8 痙攣

|      |   |
|------|---|
| 初期症状 | めまい、ふるえ（悪寒様）、頭痛、四肢のしびれ、ふらつき、顔面の痙攣、手足のびくつきなどからだの一部の筋攣縮、一時的な意識の混濁や消失等。<br>前駆症状の発生から30分～12時間以内に発現。   |
| 概要   | 前触れなく突然発症、又は見逃されてしまうことなどから、前駆症状の報告は少ない。痙攣発作の既往症のある患者は、慎重投与の対象である。<br>一過性のものは生命にかかわることは少ないが、重積状態では痙攣筋肉の酸素消費増大、呼吸筋の運動制限による呼吸抑制に伴う脳低酸素状態により危機的状態になる。 |
| 処置方法 | 気道確保。心肺停止の確認。静脈路の確保。薬物療法：ジアゼパム、アレビアチン。<br>難治性にはフェノバル10～20mg/kg点滴静注。   |

日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集1, 薬業事報社：65, 1997

### 11.1.9 高カリウム血症

|      |   |
|------|---|
| 初期症状 | 弛緩性麻痺は時折起こるが、通常心毒性を併発するまで症状はない。   |
| 概要   | 全身のカリウム貯蔵の過剰、又はカリウムの細胞外への異常な移動に起因する、血清カリウム濃度5.5mEq/L（血漿カリウム濃度5.0）を超える上昇。腎のカリウム排泄能の低下。 |
| 処置方法 | 原因薬剤の中止。カリウムの除去はポリスチレンスルホン酸ナトリウムの投与によって消化管経由、又は血液透析によって行う。                            |

メルクマニュアル第17版日本語版, 139

### 11.1.10 心室頻拍、QT延長、不整脈

|      |  |
|------|--|
| 初期症状 | 心室頻拍、心室細動などはめまい、意識消失、失神などを初期症状として数分以内に心停止をきたす。房室ブロックなどの刺激伝導障害はふらつき、失神。   |
| 処置方法 | 原因薬剤の中止。心室細動、心室頻拍には電氣的徐細動と心肺蘇生。<br>Tdp型心室頻拍には硫酸マグネシウム静注。リドカイン、プロカインアミド静注による心室細動の再発防止。徐脈性不整脈には一時的ペーシング。アトロピン、イソプロテレノール投与。 |

日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集1, 薬業事報社：158, 1997

日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集1, 薬業事報社：177, 1997

### 11.1.11 間質性肺炎

|      |  |
|------|--|
| 初期症状 | 呼吸困難（特に坂・階段の昇降時）、乾性咳嗽、発熱。投与開始後発症までの時間は一定していない。 |
| 概要   | 胸部X線撮影などによる早期診断と早期治療が重要。                       |
| 処置方法 | 原因薬剤の中止。呼吸管理。重症例ではステロイド療法。                     |

日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集1, 薬業事報社：46, 1997

### 11.1.12 偽膜性大腸炎

|      |   |
|------|---|
| 初期症状 | 水様性の下痢（1日2～3回の軟便から1日10回以上の水様性便、血便が混じることもある）がはじまり、腹部膨満感、軽度腹痛、腹部鈍痛、38℃以上の発熱。食欲不振、悪心・嘔吐がみられることもある。投与から発症までの期間は1～2日から6ヵ月、平均22.8日の報告がある。 |
| 概要   | 高齢者及び重篤な基礎疾患を有する患者に発症しやすく、比較的緩徐に出現するため、診断が遅れ重症化する場合がある。重症例ではイレウス、ショック、腸穿孔、頻回の下痢による電解質異常、脱水、血圧低下等。適切な処置が行われないと死に至る場合もある。             |
| 処置方法 | 原因薬剤の中止。重症例及び抗菌薬投与不可欠の場合は塩酸バンコマイシン投与。症状軽快後も2週間は継続投与。  |

日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集1, 薬業事報社：58, 1997

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 |          |  |                                  |
|--------------|----------|--|----------------------------------|
|              | 1%以上     | 1%未満                                   | 頻度不明                             |
| 肝臓           | 肝機能検査異常  | ALP 増加、AST 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、LDH 増加 | ALT 増加、ビリルビン増加、黄疸                |
| 皮膚           | 発疹       | 紅斑、皮膚びらん                               | 脱毛                               |
| 消化器          | 嘔気、嘔吐、下痢 | 胃腸出血、口内乾燥、口腔苔癬様変化                      | 口渇、しゃっくり、腹部不快感、消化不良、鼓腸放屁、食欲不振、腹痛 |
| 精神・神経系       | 浮動性めまい   | 不眠症、錯感覚                                | 頭痛、手指のこわばり、傾眠、振戦                 |
| 腎臓           |          | 腎クレアチニン・クリアランス減少                       | BUN 増加、クレアチニン増加、乏尿               |
| 代謝異常         |          | 低カリウム血症、低カルシウム血症                       | 高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖        |
| 血液           |          | 貧血                                     | 好酸球増加、好中球減少                      |
| 循環器          | 高血圧      | 静脈炎、心雑音、低血圧、左室不全                       |                                  |
| 呼吸器          |          | くしゃみ、鼻出血                               |                                  |
| 筋・骨格系        |          | 関節痛、筋痛、背部痛                             |                                  |
| その他          | 血管痛      | 末梢性浮腫、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染、注射部位血管炎、眼そう痒症   | 熱感、味覚倒錯、発熱、浮腫、倦怠感、副腎機能不全         |

<解説>

副腎機能不全：

CCDS (Company Core Data Sheet:企業中核データシート) との整合性及び国内外報告症例の集積状況に基づき注意喚起を行うこととした。症例数の内訳は以下を参照のこと。・副腎機能不全

・ジフルカン：3例、プロジフ：0例

口渇、傾眠、振戦

CCDS (Company Core Data Sheet:企業中核データシート) の整合性に基づき、注意喚起を行うこととした。

腎機能障害、低血圧

開発時の規定により「有害事象」として取り扱っていた症例の一部を、改めて市販後の規定により「副作用」として再集計し、副作用発現症例数及び発現頻度の修正を行った。これにより、腎機能障害と低血圧は1%未満から1%以上へ変更となった。

(再集計を行った背景)

本剤の承認申請時には、本剤との因果関係を否定できない有害事象のうち、本剤の関連よりも原疾患の悪化など他の原因に関連が強く疑われた有害事象は、副作用とは別に集計した。しかしながら、これらの有害事象も本剤との関連性を完全には否定できないことから、市販後の副作用と同様に扱うことが本剤の適正使用につながると考え、再集計を行った。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

|                     | 承認時迄の状況                      | 使用成績調査の<br>累計 | 合計        |
|---------------------|------------------------------|---------------|-----------|
| 調査施設数               | 59                           | 91            | 140       |
| 調査症例数               | 160                          | 508           | 668       |
| 副作用等の発現症例数          | 36                           | 27            | 63        |
| 副作用等の発現件数           | 67                           | 30            | 97        |
| 副作用等の発現症例率 (%)      | 22.50                        | 5.31          | 9.43      |
| <b>副作用等の種類</b>      | <b>副作用等の種類別発現症例又は件数率 (%)</b> |               |           |
| 胃腸出血                | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 下痢                  | 2 (1.25)                     | -             | 2 (0.30)  |
| 口内乾燥                | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 悪心                  | 3 (1.88)                     | -             | 3 (0.45)  |
| 嘔吐                  | 2 (1.25)                     | -             | 2 (0.30)  |
| 末梢性浮腫               | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| ブドウ球菌感染             | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 肝機能異常               | 4 (2.50)                     | 14 (2.76)     | 18 (2.69) |
| 肝障害                 | 2 (1.25)                     | 1 (0.20)      | 3 (0.45)  |
| 眼そう痒症               | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 関節痛                 | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 筋肉痛                 | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 背部痛                 | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 貧血                  | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 血管障害                | 2 (1.25)                     | -             | 2 (0.30)  |
| 血圧上昇                | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 高血圧                 | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 静脈炎                 | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 血管炎                 | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 血圧低下                | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 低血圧                 | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| くしゃみ                | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 鼻出血                 | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 左室不全                | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 錯感覚                 | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 頭痛                  | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 浮動性めまい              | 3 (1.88)                     | -             | 3 (0.45)  |
| 急性腎不全               | 2 (1.25)                     | -             | 2 (0.30)  |
| 腎機能障害               | 3 (1.88)                     | -             | 3 (0.45)  |
| 腎障害                 | -                            | 1 (0.20)      | 1 (0.15)  |
| 腎不全                 | 2 (1.25)                     | -             | 2 (0.30)  |
| 不眠症                 | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 低カリウム血症             | -                            | 1 (0.20)      | 1 (0.15)  |
| 低カリウム血症候群           | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 低カルシウム血症            | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 苔癬化                 | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 環状紅斑                | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 紅斑性皮疹               | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 発疹                  | 3 (1.88)                     | -             | 3 (0.45)  |
| 皮膚びらん               | 1 (0.63)                     | -             | 1 (0.15)  |
| 血中アルカリホスファターゼ増加     | 1 (0.63)                     | 2 (0.39)      | 3 (0.45)  |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | -                            | 3 (0.59)      | 3 (0.45)  |

## 副作用発現率（つづき）

| 副作用等の種類               | 承認時迄の状況  | 使用成績調査の累計 | 合計       |
|-----------------------|----------|-----------|----------|
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.63) | 3 (0.59)  | 4 (0.60) |
| 血中尿素増加                | -        | 1 (0.20)  | 1 (0.15) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加           | 1 (0.63) | 1 (0.20)  | 2 (0.30) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    | 1 (0.63) | -         | 1 (0.15) |
| 肝機能検査異常               | 1 (0.63) | 1 (0.20)  | 2 (0.30) |
| 肝酵素上昇                 | -        | 1 (0.20)  | 1 (0.15) |
| 心雑音                   | 1 (0.63) | -         | 1 (0.15) |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少      | 1 (0.63) | -         | 1 (0.15) |
| *播種性血管内凝固             | 2 (1.25) | -         | 2 (0.30) |
| *呼吸不全                 | 1 (0.63) | -         | 1 (0.15) |
| *メニエール病               | -        | 1 (0.20)  | 1 (0.15) |
| *心不全                  | 1 (0.63) | -         | 1 (0.15) |
| *代謝性アシドーシス            | 1 (0.63) | -         | 1 (0.15) |

\*：添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症  
MedDRA/J14.0のPTで集計した。

## ◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

## 1) 腎機能別副作用発現率

< 国内第Ⅲ相臨床試験<sup>5)</sup> >

副作用の発現率はクレアチニン・クリアランス (CLcr)  $\leq 50\text{mL}/\text{min}$  の患者で 22.2% (4/18 例)、  
>50mL/min の患者で 25.0% (17/68 例) であった。

腎機能別副作用<sup>a)</sup>

| CLcr                    |                | $\leq 50\text{mL}/\text{min}$ | >50mL/min                |
|-------------------------|----------------|-------------------------------|--------------------------|
| 安全性評価対象例数 <sup>b)</sup> |                | 18 例                          | 68 例                     |
| 副作用発現例数                 |                | 4 例                           | 17 例                     |
| 副作用発現症例率                |                | 22.2%                         | 25.0%                    |
| 副作用発現件数                 |                | 8 件                           | 28 件                     |
| 肝臓                      | 肝機能検査異常<br>肝障害 |                               | 3 件 (4.4%)<br>2 件 (2.9%) |
| 皮膚                      | 発疹             | 1 件 (5.6%)                    | 3 件 (4.4%)               |
| 消化器                     | 嘔気             | 2 件 (11.1%)                   |                          |
| 精神・神経系                  | 浮動性めまい         | 1 件 (5.6%)                    | 2 件 (2.9%)               |
| その他                     | 血管痛            |                               | 2 件 (2.9%)               |

a) 全体の発現率 2%以上

( )：副作用発現率

b) 投与開始前の CLcr 値が報告されていない症例が 9 例あった (安全性評価対象例数は 95 例)

(参考)

<海外第Ⅲ相臨床試験<sup>89)</sup>>

副作用の発現率は、クレアチニン・クリアランス (CLcr)  $\leq 50\text{mL}/\text{min}$  の患者で 10.3% (3/29 例)、 $>50\text{mL}/\text{min}$  の患者で 19.4% (6/31 例) であった。

腎機能別副作用

| CLcr                    |                  | $\leq 50\text{mL}/\text{min}$ | $>50\text{mL}/\text{min}$ |
|-------------------------|------------------|-------------------------------|---------------------------|
| 安全性評価対象例数 <sup>a)</sup> |                  | 29 例                          | 31 例                      |
| 副作用発現例数                 |                  | 3 例                           | 6 例                       |
| 副作用発現症例率                |                  | 10.3%                         | 19.4%                     |
| 副作用発現件数                 |                  | 4 件                           | 11 件                      |
| 肝臓                      | 肝機能検査異常          | 1 件 (3.4%)                    |                           |
| 皮膚                      | 発疹               | 1 件 (3.4%)                    |                           |
| 消化器                     | 嘔気               |                               | 1 件 (3.2%)                |
|                         | 嘔吐               |                               | 1 件 (3.2%)                |
|                         | 下痢               |                               | 1 件 (3.2%)                |
|                         | 胃腸出血             |                               | 1 件 (3.2%)                |
| 精神・神経系                  | 錯感覚              |                               | 1 件 (3.2%)                |
| 腎臓                      | 急性腎不全悪化          |                               | 1 件 (3.2%)                |
|                         | 腎クレアチニン・クリアランス減少 |                               | 1 件 (3.2%)                |
| 代謝異常                    | 低カリウム血症          |                               | 1 件 (3.2%)                |
|                         | 低カルシウム血症         |                               | 1 件 (3.2%)                |
| 循環器                     | 高血圧              |                               | 1 件 (3.2%)                |
|                         | 低血圧              | 1 件 (3.4%)                    |                           |
|                         | 左心室不全            |                               | 1 件 (3.2%)                |
| その他                     | 細菌感染             | 1 件 (3.4%)                    |                           |

a) 投与開始前の CLcr 値が報告されていない症例が 5 例あった

( ) : 副作用発現率

2) 重篤な合併症の有無別副作用発現率

<国内第Ⅲ相臨床試験<sup>5)</sup>>

重篤な合併症を有する患者及び有しない患者における副作用の発現率は、それぞれ 16.1% (9/56 例)、33.3% (13/39 例) であった。

重篤な合併症の有無別副作用<sup>a)</sup>

| 重篤な合併症 <sup>b)</sup> |         | あり         | なし         |
|----------------------|---------|------------|------------|
| 安全性評価対象例数            |         | 56 例       | 39 例       |
| 副作用発現例数              |         | 9 例        | 13 例       |
| 副作用発現症例率             |         | 16.1%      | 33.3%      |
| 副作用発現件数              |         | 14 件       | 26 件       |
| 肝臓                   | 肝機能検査異常 | 1 件 (1.8%) | 2 件 (5.1%) |
|                      | 肝障害     | 1 件 (1.8%) | 1 件 (2.6%) |
| 皮膚                   | 発疹      | 1 件 (1.8%) | 3 件 (7.7%) |
| 消化器                  | 嘔気      | 2 件 (3.6%) |            |
| 精神・神経系               | 浮動性めまい  |            | 3 件 (7.7%) |
| その他                  | 血管痛     | 2 件 (3.6%) |            |

a) 全体の発現率 2%以上

( ) : 副作用発現率

b) 主な合併症は悪性新生物 46 例、敗血症 6 例及び熱傷 4 例などであった

(参考)

< 海外第Ⅲ相臨床試験<sup>89)</sup> >

APACHE II スコア 10 点以上の場合を重症患者と判定し、副作用についての評価を行った結果、副作用の発現率は、10 点以上の患者で 10.4% (5/48 例)、9 点以下の患者で 25.0% (4/16 例) であった。

APACHE II スコア別副作用

| APACHE II スコア           |                  | 0~9        | 10 以上      |
|-------------------------|------------------|------------|------------|
| 安全性評価対象例数 <sup>a)</sup> |                  | 16 例       | 48 例       |
| 副作用発現例数                 |                  | 4 例        | 5 例        |
| 副作用発現症例率                |                  | 25.0%      | 10.4%      |
| 副作用発現件数                 |                  | 9 件        | 6 件        |
| 肝臓                      | 肝機能検査異常          |            | 1 件 (2.1%) |
| 皮膚                      | 発疹               |            | 1 件 (2.1%) |
| 消化器                     | 嘔気               | 1 件 (6.3%) | 1 件 (2.1%) |
|                         | 嘔吐               |            |            |
|                         | 下痢               | 1 件 (6.3%) |            |
|                         | 胃腸出血             |            | 1 件 (2.1%) |
| 精神・神経系                  | 錯感覚              | 1 件 (6.3%) |            |
| 腎臓                      | 急性腎不全悪化          | 1 件 (6.3%) |            |
|                         | 腎クリアチニン・クリアランス減少 | 1 件 (6.3%) |            |
| 代謝異常                    | 低カリウム血症          | 1 件 (6.3%) |            |
|                         | 低カルシウム血症         | 1 件 (6.3%) |            |
| 循環器                     | 高血圧              | 1 件 (6.3%) | 1 件 (2.1%) |
|                         | 低血圧              |            |            |
|                         | 左心室不全            | 1 件 (6.3%) |            |
| その他                     | 細菌感染             |            | 1 件 (2.1%) |

a) APACHE II スコアが報告されていない症例が 1 例あった

() : 副作用発現率

3) 抗細菌薬併用の有無別副作用発現率

< 国内第Ⅲ相臨床試験<sup>5)</sup> >

副作用の発現率は、抗細菌薬併用例で 23.4% (18/77 例)、また非併用例で 22.2% (4/18 例) であった。

抗細菌薬の併用有無別副作用<sup>a)</sup>

| 抗細菌薬の併用   |         | なし          | あり         |
|-----------|---------|-------------|------------|
| 安全性評価対象例数 |         | 18 例        | 77 例       |
| 副作用発現例数   |         | 4 例         | 18 例       |
| 副作用発現症例率  |         | 22.2%       | 23.4%      |
| 副作用発現件数   |         | 12 件        | 28 件       |
| 肝臓        | 肝機能検査異常 | 1 件 (5.6%)  | 2 件 (2.6%) |
|           | 肝障害     |             | 2 件 (2.6%) |
| 皮膚        | 発疹      | 2 件 (11.1%) | 2 件 (2.6%) |
| 消化器       | 嘔気      |             | 2 件 (2.6%) |
| 精神・神経系    | 浮動性めまい  | 2 件 (11.1%) | 1 件 (1.3%) |
| その他       | 血管痛     |             | 2 件 (2.6%) |

a) 全体の発現率 2%以上

() : 副作用発現率

## 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

#### 13.1 症状

13.1.1 外国の癌患者での過量投与（フルコナゾール 1200～2000mg/日、経口投与）の症例報告では、フルコナゾール 1600mg/日投与例において、肝機能検査値上昇がみられた。

また、2000mg/日投与例において、中枢神経系障害（錯乱、嗜眠、見当識障害、不眠、悪夢、幻覚）、多形紅斑、悪心・嘔吐、肝機能検査値上昇等がみられたとの報告がある<sup>90)</sup>。

13.1.2 フルコナゾール 8200mg 経口摂取後、幻覚、妄想行動の症状があらわれ、48 時間の経過観察が行われた結果、症状は回復したとの報告がある（自殺企図例）。

#### 13.2 処置

3 時間の血液透析により、約 50%が血清より除去される。フルコナゾールは、大部分が腎から排泄される。

#### <解説>

国内第 I 相試験及び海外第 I 相試験において、単回投与では本剤 2000mg（フルコナゾールとして 1,600mg）、反復投与では 1,000mg（同 800mg）、14 日間までの安全性に臨床上大きな問題のないことが確認されているが、それを超える投与量での経験はない。そのため活性本体であるフルコナゾールの過量投与における報告及びその処置について記載した。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

他の薬剤及び輸液との混合は避けること。配合変化試験は実施していない。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

本剤は 10mL/分を超えない速度で投与することが望ましい。

#### <解説>

14.1 本剤は、従来点滴静注により投与されていたフルコナゾール静注液を、静脈内ボラス投与が可能な小容量製剤として開発された薬剤である。輸液による希釈や、他の薬剤と混合して投与しないことから、配合試験を実施していない。したがって他の薬剤及び輸液との混合は避けること。（「XIII-2. その他の関連資料」の項参照）

14.2 一般的な注意事項として注射速度に留意するように記載した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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

一般症状・行動、中枢神経系、呼吸・循環器系、体性神経系、自律神経系・摘出平滑筋、消化器系、水・電解質代謝等に対する作用を、静脈内投与及び *invitro* で検討した。その結果、本剤で認められた作用は、いずれもフルコナゾールと同様であり、ホスフルコナゾールに特有な作用は認められなかった<sup>41)</sup>。

##### 1) 一般症状・行動に及ぼす影響

| 方法     | 動物  | 投与経路           | 投与量 (mg/kg) | 試験成績 |
|--------|-----|----------------|-------------|------|
| 多次元観察法 | ラット | 静脈内<br>1日1回5日間 | 10、30、100   | 作用なし |

##### 2) 中枢神経系に及ぼす影響

| 試験項目   | 方法          | 動物  | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験成績       |
|--------|-------------|-----|------|-------------|------------|
| 自発運動量  | 回転かご法       | マウス | 静脈内  | 30、100、300  | 作用なし       |
| 睡眠延長作用 | エタノール睡眠     | マウス | 静脈内  | 10、30、100   | 作用なし       |
|        | ペントバルビタール睡眠 | マウス | 静脈内  | 10、30、100   | 延長 (>1.1倍) |
|        | ヘキソバルビタール睡眠 | マウス | 静脈内  | 0.03、0.1    | 作用なし       |
| 0.3    |             |     |      | 延長 (1.8倍)   |            |
| 抗痙攣作用  | 電撃痙攣        | マウス | 静脈内  | 30、100、300  | 作用なし       |
|        | ペンテトラゾール痙攣  | マウス | 静脈内  | 30、100、300  | 作用なし       |
|        | ストリキニーネ痙攣   | マウス | 静脈内  | 30、100、300  | 作用なし       |
| 鎮痛作用   | 酢酸ライジング法    | マウス | 静脈内  | 30、100、300  | 作用なし       |
| 体温     | 直腸温         | ラット | 静脈内  | 30、100、300  | 作用なし       |
| 協調運動   | 回転棒法        | マウス | 静脈内  | 10、30、100   | 作用なし       |

### 3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

| 試験項目                                     | 動物    | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験成績  |
|--|-------|------|-------------|---|
| 血圧、心拍数                                   | 麻酔ネコ  | 静脈内  | 10、30、100   | 作用なし<br>30mg/kg 及び 100mg/kg で平均血圧上昇 (17%、34%)、心拍数減少傾向 (14%、17%) |
| 血圧、心拍数、心電図                               | 麻酔イヌ  | 静脈内  | 40          | 平均血圧に作用なし<br>40mg/kg で心拍数減少 (11%)、QT 間隔延長 (<5%)                 |
| 動脈血 pH・pCO <sub>2</sub> 、pO <sub>2</sub> | 麻酔ラット | 静脈内  | 100         | 作用なし  |

### 4) 体性神経系に及ぼす影響

| 試験項目   | 評価対象組織         | 動物   | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験成績 |
|--------|----------------|------|------|-------------|------|
| 神経-筋伝達 | 坐骨神経刺激による腓腹筋収縮 | 麻酔ネコ | 静脈内  | 10、30、100   | 作用なし |

### 5) 自律神経系・摘出平滑筋に及ぼす影響

| 試験項目                                    | 評価対象組織 | 動物    | 投与経路           | 適用量  | 試験成績 |
|---|--------|-------|----------------|--|------|
| 上頸交感神経節前刺激                              | 瞬膜収縮   | 麻酔ネコ  | 静脈内            | 10、30、100 (mg/kg)  | 作用なし |
| アセチルコリン、ヒスタミン 5-HT、BaCl <sub>2</sub> 収縮 | 摘出回腸   | モルモット | <i>invitro</i> | 2.6×10 <sup>-5</sup><br>2.6×10 <sup>-4</sup><br>2.6×10 <sup>-3</sup> (mol/L) | 作用なし |
| 自動運動                                    |        | ウサギ   | <i>invitro</i> | 2.6×10 <sup>-5</sup><br>2.6×10 <sup>-4</sup><br>2.6×10 <sup>-3</sup> (mol/L) | 作用なし |
| オキントシン収縮                                | 摘出子宮   | ラット   | <i>invitro</i> | 10 <sup>-7</sup><br>10 <sup>-6</sup><br>10 <sup>-5</sup> (mol/L)             | 作用なし |

### 6) 消化器系に及ぼす影響

| 試験項目  | 方法   | 動物  | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験成績             |
|-------|------|-----|------|-------------|------------------|
| 小腸輸送能 | 炭末輸送 | マウス | 静脈内  | 30、100、300  | 作用なし<br>抑制 (12%) |
| 胃酸分泌  | 胃酸量  | ラット | 静脈内  | 10、30、100   | 作用なし             |
|       |      | ラット | 静脈内  | 10、30、100   | 作用なし             |

7) 水・電解質代謝に及ぼす影響

| 試験項目                | 動物  | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験成績  |
|---------------------|-----|------|-------------|---|
| 尿量、<br>電解質排泄、<br>pH | ラット | 静脈内  | 10          | Cl <sup>-</sup> 排泄増加 (1.3 倍)  |
|                     |     |      | 30          | 尿量増加 (1.7 倍)<br>Na <sup>+</sup> ・Cl <sup>-</sup> 排泄増加 (各 1.5 倍)                                   |
|                     |     |      | 100         | 尿量増加 (2.2 倍)<br>Na <sup>+</sup> ・K <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 排泄増加<br>(2.1・1.5・2.0 倍)<br>pH 上昇 |

(3) その他の薬理試験<sup>91)</sup>

| 試験項目                           | 動物                                      | 投与経路            | 適用量 (mol/L)  | 試験成績   |  |
|--------------------------------|---|-----------------|--|--|--|
| 坐骨神経活動電位                       | ラット                                     | <i>in vitro</i> | 10 <sup>-7</sup><br>10 <sup>-6</sup><br>10 <sup>-5</sup> | 作用なし   |  |
| 各種受容体<br>及び<br>結合部位に<br>対する親和性 | ラット<br>モルモット                            | <i>in vitro</i> | 10 <sup>-9</sup><br>10 <sup>-7</sup><br>10 <sup>-5</sup> | IC <sub>50</sub> 値* :<br>>10 <sup>-5</sup> mol/L         |  |
| 酵素に対する<br>作用                   | Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase | イヌ              | <i>in vitro</i>  | 10 <sup>-9</sup><br>10 <sup>-7</sup><br>10 <sup>-5</sup> | IC <sub>50</sub> 値* :<br>>10 <sup>-5</sup> mol/L |
|                                | アセチルコリンエステラーゼ                           | 電気<br>ウナギ       | <i>in vitro</i>  | 10 <sup>-9</sup><br>10 <sup>-7</sup><br>10 <sup>-5</sup> | IC <sub>50</sub> 値* :<br>>10 <sup>-5</sup> mol/L |

\* : リガンド結合又は酵素活性を 50% 阻害する濃度

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>92)</sup>

| 試験動物               | 投与経路 | 性 (動物数)        | 概略の致死量 (mg/kg <sup>a)</sup> ) | 主な臨床徴候                       |
|--------------------|------|----------------|-------------------------------|------------------------------|
| マウス<br>(CD-1、7 週齢) | 静脈内  | 雄 (5)<br>雌 (5) | >2,000<br>>2,000              | 眼瞼の一部閉鎖、<br>自発運動の減少、円<br>背姿勢 |
| ラット<br>(SD 系、7 週齢) | 静脈内  | 雄 (5)<br>雌 (5) | >2,000<br>>2,000              | 眼瞼の一部閉鎖、自<br>発運動の減少          |

非げっ歯類の単回投与毒性試験として、13~17 ヶ月齢のビーグル犬 (雌雄 n=1~2/群) に、ホスフルコナゾール 3、7.5、36、90mg/kg (フルコナゾールとして 2.4、5.9、29、71mg/kg) を 7 日間連続投与した結果、90mg/kg 群雄 1 例で体重及び摂取量の減少が認められた以外には、いずれの用量でも薬物投与に関連した急性毒性は認められなかった<sup>93)</sup>。

(2) 反復投与毒性試験

| 試験動物                 | 期間                 | 投与経路 | 用量 <sup>a)</sup><br>(mg/kg) | 中毒量<br>無毒性量                                | 主な毒性徴候  |
|----------------------|--------------------|------|-----------------------------|--|---|
| ラット<br>(SD系、<br>7週齢) | 1ヵ月 <sup>94)</sup> | 静脈内  | 40<br>80<br>160             | 無毒性量：<br>160mg/kg/日                        | 死亡例なし   |
|                      | 6ヵ月 <sup>95)</sup> | 静脈内  | 20<br>40<br>100             | 中毒量：<br>100及び40mg/kg<br>無毒性量：<br>20mg/kg/日 | 死亡例なし<br>摂餌量の減少を伴う体重の増加抑制<br>低下を伴うトリグリセライドの肝細胞の脂肪沈着 |

a) ホスフルコナゾールとしての投与量

| 試験動物                        | 期間                 | 投与経路 | 用量 <sup>b)</sup><br>(mg/kg) | 中毒量<br>無毒性量                           | 主な毒性徴候                            |
|-----------------------------|--------------------|------|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| イヌ <sup>a)</sup><br>(ビーグル犬) | 1ヵ月 <sup>96)</sup> | 静脈内  | 7.5<br>36<br>90             | 中毒量：<br>90mg/kg<br>無毒性量：<br>36mg/kg/日 | 死亡例なし<br>摂餌量の減少を伴う体重の減少<br>心拍数の減少 |
|                             | 6ヵ月 <sup>97)</sup> | 静脈内  | 10<br>30<br>60              | 無毒性量：<br>60mg/kg/日                    | 死亡例なし<br>心拍数の減少                   |

a) 試験開始週齢は期間が1ヵ月において8～9ヵ月齢、6ヵ月において10～10.5ヵ月齢

b) ホスフルコナゾールとしての投与量

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験<sup>98)</sup>及び、哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験<sup>99)</sup> (*invitro*)、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験<sup>100)</sup> (*invitro*) 及び、マウス骨髄細胞を用いた小核試験<sup>101)</sup> (*invivo*) において、突然変異誘発性及び染色体異常誘発性のいずれも認められなかった。活性本体であるフルコナゾールでも同様の復帰突然変異試験、染色体異常試験において遺伝毒性は報告されていない。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験<sup>47)</sup>

| 試験動物                   | 期間                                | 投与経路 | 用量<br>(mg/kg)   | 無毒性量                   | 主な毒性徴候                         |
|------------------------|-----------------------------------|------|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| ラット<br>(SD系、<br>約12週齢) | 雄：交配前29日～交配期間終了後<br>雌：交配前14日～妊娠6日 | 静脈内  | 6.5<br>32<br>95 | 32mg/kg/日<br>(親動物及び胎児) | 死亡例なし<br>親動物で体重増加抑制、着床前胚死亡率の上昇 |

## 2) 胚・胎児発生への影響に関する試験

| 試験動物  | 期間          | 投与経路 | 用量 (mg/kg)      | 無毒性量 (mg/kg/日)                           | 主な毒性徴候   |
|---|-------------|------|-----------------|--|--|
| ラット <sup>48)</sup><br>(SD系、<br>9週齢)             | 妊娠<br>6～17日 | 静脈内  | 32<br>70<br>160 | 70mg/kg/日<br>(母体)<br>32mg/kg/日未満<br>(胎児) | 母体<br>死亡例なし<br>体重増加抑制、着床後胚死亡率の上昇<br>胎児<br>尿管拡張、腎盂拡張、尿管水腫、胸骨分節の形態異常増加、口蓋裂、ドーム状頭部、心室中隔欠損 |
| ウサギ <sup>102)</sup><br>(NZW、<br>4.5～6.5<br>ヵ月齢) | 妊娠<br>6～18日 | 静脈内  | 6.5<br>25<br>50 | 50mg/kg/日<br>(母体及び胎児)                    | 耐薬性良好<br>母体毒性、胚・胎児毒性、催奇形性は認められない   |

## 3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験<sup>103)</sup>

| 試験動物                         | 期間             | 投与経路 | 用量 (mg/kg)      | 無毒性量  | 主な毒性徴候  |
|------------------------------|----------------|------|-----------------|---|---|
| ラット<br>(SD系、<br>約9～13<br>週齢) | 妊娠6日～<br>分娩20日 | 静脈内  | 6.5<br>25<br>50 | 6.5mg/kg/日未満<br>(F <sub>0</sub> 母体・F <sub>1</sub> 出生<br>児)<br>25mg/kg/日<br>(F <sub>2</sub> 出生児) | F <sub>0</sub> 母体<br>分娩時間延長、難産、外陰部の出血、分娩障害に伴う母体の死亡<br>F <sub>1</sub> 出生児<br>出生児生存率の低下、生後4日生存率の軽度低下、体重増加抑制、交尾率低下 |

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

### 1) 抗原性試験<sup>44)</sup>

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー試験及び同種受動的皮膚アナフィラキシー試験において、いずれの試験結果も陰性を示し、抗原性はないと判断された。

| 試験動物                | 期間                         | 投与経路            | 用量 (mg/kg)         | 成績  |
|---------------------|----------------------------|-----------------|--------------------|---|
| モルモット<br>(Hartley系) | 感作：1週間間隔<br>で4回<br>誘発：10日後 | 感作：皮下<br>誘発：静脈内 | 感作：15、75<br>誘発：150 | 全身性アナフィラキシー徴候なし<br>受動的皮膚アナフィラキシー反応なし<br>抗原性なし |

### 2) 依存性試験

マウス、ラットを用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験、並びに一般薬理試験において中枢神経系に起因した一般状態に変化が認められなかったことから、依存性試験は実施していない。

### 3) リン酸の毒性<sup>104)</sup>

本剤がフルコナゾールに加水分解されたときに放出されるリン酸量は、ホスフルコナゾール 1g あたりリン酸 ( $\text{PO}_{3-4}$ ) 246mg である。本剤のラット 6 ヶ月毒性試験において、40mg/kg 群 (リン酸  $\text{PO}_{3-4}$  9.8mg/kg に相当) でみられた体重増加抑制はフルコナゾールでも報告されているため、加水分解により生じたリン酸によるものではないと考えられた。また、本剤の臨床最高用量である 1,009mg/日 (フルコナゾールとして 800mg) を体重 50kg のヒトに投与した場合、リン酸量は 5.0mg/kg/日である。このリン酸量は、人体の総リン酸濃度 (12g/kg)、軟部組織内量 (4.8g/kg)、循環血漿中濃度 (150mg/L) を有意に変化させることはないと考えられるため、加水分解によって放出されるリン酸量はヒトへの安全性に影響を及ぼすものではないと考えられた。

### 4) 選択毒性

(参考)

本剤の活性本体であるフルコナゾールは、ラット肝でのステロール合成阻害作用に対し、*C. albicans* でのステロール合成阻害作用に要する濃度の 1,300 倍以上の濃度を要し、ラット肝でのステロール合成阻害に及ぼす影響は少ない<sup>7)</sup>。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤：プロジフ静注液 100・静注液 200・静注液 400 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ホスフルコナゾール

### 2. 有効期間

有効期間：3年

(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

### 3. 包装状態での貯法

貯 法：2～8℃保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 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：なし

その他の患者向け資材：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：フルコナゾール等

### 7. 国際誕生年月日

2003年10月

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    |
|----------------|-------------|---------------|-------------|------------|
| プロジフ静注液<br>100 | 2003年10月16日 | 21500AMY00134 | 2003年12月12日 | 2004年1月15日 |
| プロジフ静注液<br>200 |             | 21500AMY00135 |             |            |
| プロジフ静注液<br>400 |             | 21500AMY00136 |             |            |

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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2013年9月26日

再審査結果：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

2003年10月16日～2011年10月15日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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 |
|------------|-------------------|-----------------|-----------|------------------|
| プロジフ静注液100 | 6290402A1026      | 6290402A1026    | 115713001 | 620000437        |
| プロジフ静注液200 | 6290402A2022      | 6290402A2022    | 115714701 | 620000438        |
| プロジフ静注液400 | 6290402A3029      | 6290402A3029    | 115715401 | 620000439        |

14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Berl, T. et al. : JAmSocNephrol. 1995 ; 6 (2) : 242-247 (PMID : 7579091) [L19961108515]
- 2) 社内資料 : 単回静脈内投与時の日本人健康成人における安全性 [L20031001022]
- 3) 社内資料 : 外国人健康成人における静脈内単回投与時の安全性 [L20031001023]
- 4) 社内資料 : 健康成人を対象として静脈内負荷投与した時の血漿中濃度が定常状態に達するまでの時間を検討するための無作為化、非盲検、並行群間試験 (海外データ) (2003年10月16日承認、CTD2.5.3、2.7.2.2、2.7.6) [L20031001016]
- 5) 社内資料 : 国内第Ⅲ相試験深在性真菌症に対する有効性及び安全性を検討するための多施設共同試験 (2003年10月16日承認、CTD2.5.4、2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.4.2、2.7.6) [L20031001012]
- 6) 山口英世 : 微生物 4 (1) : 22, 1988 [L19961128202]
- 7) 森田達也ほか. : 真菌と真菌症. 1986 ; 27 (3) : 190-197 [L19970407003]
- 8) 社内資料 : 標準株および臨床分離保存株に対する invitro 抗真菌活性 [L20031001126]
- 9) 山口英世ほか. : Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 1-16
- 10) 山口英世ほか. : 日本臨床微生物学雑誌. 2009 ; 19 (3) : 128-141 [L20091113011]
- 11) Espinel-ingroff, A. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2012 ; 56 (11) : 5898-5906 (PMID : 22948877)
- 12) Berkow, E. L. et al. : Infect Drug Resist. 2017 ; 10 : 237-245 (PMID : 28814889)
- 13) Calvo, B. et al. : J Infect. 2016 ; 73 (4) : 369-374 (PMID : 27452195)
- 14) 川崎賢二ほか. : JpnJAntibiot. 1991 ; 44 (5) : 552-561 [L19961008303]
- 15) 社内資料 : 免疫正常及び免疫抑制ラットの全身カンジダ感染モデル並びに免疫正常ラットの頭蓋内クリプトコックス感染モデル動物に対する治療効果 (2003年10月16日承認、CTD2.4.2.1、2.6.2.2) [L20031001127]
- 16) Richardson, K. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1985 ; 27 (5) : 832-835 (PMID : 2990328)
- 17) 社内資料 : 健康成人における注射剤単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討を目的とした第Ⅰ相試験 (プラセボを対照とした漸増法による単盲検クロスオーバー試験) (2003年10月16日承認、CTD2.5.3、2.7.2.2、2.7.2.3、2.7.6) [L20031001014]
- 18) 社内資料 : 健康成人を対象とした静脈内単回投与時の薬物動態、忍容性及び安全性を検討するための無作為化、二重盲検、ダブルダミー、2期クロスオーバー試験 (2003年10月16日承認、CTD2.5.2、2.7.1.2、2.7.1.3、2.7.6)
- 19) 社内資料 : 健康成人を対象とした静脈内反復投与時の薬物動態、忍容性及び安全性を検討するための無作為化、二重盲検、ダブルダミー、2期クロスオーバー試験 (2003年10月16日承認、CTD2.5.2、2.7.1.2、2.7.1.3、2.7.6) [L20031001015]
- 20) 社内資料 : 日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するための無作為化、二重盲検、ダブルダミー、2期クロスオーバー試験 (2003年10月16日承認、CTD2.5.3、2.7.2.2、2.7.2.3、2.7.6) [L20031001020]
- 21) 社内資料 : 有色ラット (Lister-Hooded) における単回静脈内投与時の組織分布 [L20031001131]
- 22) Force, R. W. : PediatrInfectDisJ. 1995 ; 14 (3) : 235-236 (PMID : 7761190) [L19970403009]
- 23) 池本秀雄ほか. : JpnJAntibiot. 1989 ; 42 (1) : 63-116 [L19961008406]
- 24) Foulds, G. et al. : J Clin Pharmacol. 1988 ; 28 (4) : 363-366 (PMID : 2839557)
- 25) MatsushimaT, et al. : KawasakiMedJ18 (3/4) : 85, 1992 [L19961009214]
- 26) 社内資料 : 血漿蛋白結合率 (invitro) (2003年10月16日承認、CTD2.4.3.3、2.6.4.4) [L20031001130]
- 27) 社内資料 : フルコナゾールの蛋白結合率 [L20031105195]
- 28) 社内資料 : 加水分解に関する検討 [L20031001132]
- 29) 社内資料 : 組織ホモジネートを用いた加水分解に関する検討 [L20031001133]
- 30) Shultz-Hector, S. et al. : JHistochemCytochem41 (12) : 1813, 1993 (PMID : 8245430) [L20031007006]

- 31) 社内資料：フルコナゾールの代謝経路 [L20031105193]
- 32) Brammer, K. W. et al. : DrugMetabDispos19 (4) : 764, 1991 (PMID : 1680653) [L19971104047]
- 33) 社内資料：チトクロム P450 分子種に対する阻害作用 (*invitro*)  
(2003 年 10 月 16 日承認、CTD2. 4. 3. 5、2. 6. 4. 7) [L20031001134]
- 34) Debruyne, D. : ClinPharmacokinet18 (6) : 491, 1990 (PMID : 2354592) [L19961004407]
- 35) Toon, S. et al. : BrJClinPharmacol29 (2) : 221, 1990 (PMID : 2306414) [L19961007403]
- 36) 社内資料：腎機能障害を有する被験者及び健康成人を対象とした静脈内単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するための非盲検、並行群間、2 施設共同試験  
(2003 年 10 月 16 日承認、CTD2. 5. 3、2. 7. 2. 2、2. 7. 6) [L20031001017]
- 37) 社内資料：非高齢者及び高齢者を対象とした静脈内単回及び反復投与時の薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす性及び加齢の影響を検討するための非盲検、並行群間試験 (海外データ) [L20031001018]
- 38) 社内資料：肝機能障害を有する被験者及び健康成人を対象とした静脈内単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するための非盲検、並行群間試験 [L20031001019]
- 39) 井廻道夫：“14 章肝臓疾患 (肝硬変一分類、症状、診断、予後)”  
今日の消化器疾患治療指針第 2 版医学書院：649, 2002 [L20030730046]
- 40) Desta, Z. et al. : JPharmacolExpTher285 (2) : 428, 1998 (PMID : 9580580) [L20010614001]
- 41) 林昌洋ほか：皮膚科の臨床. 1996 ; 38 (8Suppl. 36) : 1171-1183 [L19961111412]
- 42) Varhe, A. et al. : BrJClinPharmacol41 : 319, 1996 (PMID : 8730978) [L19970521041]
- 43) 佐藤重一：薬局 46 : 545, 1995 [L19961119102]
- 44) 社内資料：抗原性試験 [L20031001173]
- 45) 高藤繁：“薬物アレルギー”内科治療ガイド 98 和田攻ほか編文光堂  
1164, 1998 [L20030805015]
- 46) 鍋島俊隆ほか：“第 16 章薬物療法での注意”薬物治療学第 2 版南勝ほか  
南山堂：519, 2000 [L20030805014]
- 47) 社内資料：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験  
(2003 年 10 月 16 日承認、CTD2. 4. 4. 5、2. 6. 7. 12) [L20031001168]
- 48) 社内資料：ラット胚・胎児発生への影響に関する試験  
(2003 年 10 月 16 日承認、CTD2. 4. 4. 5、2. 6. 7. 13) [L20031001170]
- 49) Pursley, T. J. et al. : ClinInfectDis. 1996 ; 22 (2) : 336-340  
(PMID : 8838193) [L19961120106]
- 50) Aleck, K. A. et al. : AmJMedGenet. 1997 ; 72 (3) : 253-256 (PMID : 9332650) [L19971208052]
- 51) Molgaard-Nielsen D. et al. : NEnglJMed. 2013 ; 369 (9) : 830-839  
(PMID : 23984730) [L20130903049]
- 52) Crussell-Porter, L. L. et al. : ArchInternMed. 1993 ; 153 (1) : 102-104  
(PMID : 8422191) [L19961009409]
- 53) Howitt, K. M. et al. : MedJAust. 1989 ; 151 (10) : 603-604 (PMID : 2556633) [L19961021407]
- 54) Hynninen, V. V. et al. : AntimicrobAgentsChemother. 2006 ; 50 (6) : 1967-1972  
(PMID : 16723553) [L20060606012]
- 55) Greenblatt, D. J. et al. : ClinPharmacolTher. 2006 ; 79 (1) : 125-133  
(PMID : 16413247) [L20060220049]
- 56) Zgheib, N. K. et al. : BrJClinPharmacol. 2007 ; 63 (4) : 477-487  
(PMID : 17054666) [L20070621012]
- 57) Kaukonen, K. M. et al. : EurJClinPharmacol. 1998 ; 53 (6) : 445-449  
(PMID : 9551703) [L19980513002]
- 58) Kantola, T. et al. : EurJClinPharmacol. 2000 ; 56 (3) : 225-229  
(PMID : 10952477) [L20000808039]
- 59) Kahri, J. et al. : EurJClinPharmacol. 2005 ; 60 (12) : 905-907  
(PMID : 15625612) [L20050506025]
- 60) Shaukat, A. et al. : AnnPharmacother. 2003 ; 37 (7-8) : 1032-1035  
(PMID : 12841814) [L20031009063]

- 61) Finch, C. K. et al. : SouthMedJ. 2002 ; 95 (9) : 1099-1100 (PMID : 12356123) [L20021022062]
- 62) Ulivelli, M. et al. : JNeurol. 2004 ; 251 (5) : 622-623 (PMID : 15164201) [L20040721064]
- 63) Ahonen, J. et al. : ActaAnaesthesiolScand. 1999 ; 43 (5) : 509-514 (PMID : 10341997) [L19990604002]
- 64) Cook, C. S. et al. : Xenobiotica. 2004 ; 34 (3) : 215-228 (PMID : 15204695) [L20040517049]
- 65) Kremens, B. et al. : BrJClinPharmacol. 1999 ; 47 (6) : 707-708 (PMID : 10438200) [L19990618007]
- 66) Mañez, R. et al. : Transplantation. 1994 ; 57 (10) : 1521-1523 (PMID : 7515201) [L19961021403]
- 67) Lopez-Gil, J. A. : AnnPharmacother. 1993 ; 27 (4) : 427-430 (PMID : 8477116) [L19961009411]
- 68) Trapnell, C. B. et al. : AnnInternMed. 1996 ; 124 (6) : 573-576 (PMID : 8597321) [L19971020086]
- 69) Koks, C. H. W. et al. : BrJClinPharmacol. 2001 ; 51 (6) : 631-635 (PMID : 11422025) [L20010723057]
- 70) Saari, T. I. et al. : EurJClinPharmacol. 2008 ; 64 (1) : 25-30 (PMID : 17987285) [L20080117022]
- 71) Sinofsky, F. E. et al. : AmJObstetGynecol. 1998 ; 178 (2) : 300-304 (PMID : 9500490) [L19980414012]
- 72) Fournier, J. P. et al. : Therapie. 1992 ; 47 (5) : 446-447 (PMID : 1299999) [L19961021205]
- 73) Niemi, M. et al. : ClinPharmacolTher. 2003 ; 74 (1) : 25-31 (PMID : 12844132) [L20030814021]
- 74) Vanier, K. L. et al. : JPediatrHematolOncol. 2003 ; 25 (5) : 403-404 (PMID : 12759628) [L20030609005]
- 75) Saari, T. I. et al. : EurJClinPharmacol. 2007 ; 63 (10) : 941-949 (PMID : 17676319) [L20071002034]
- 76) Marr, K. A. et al. : Blood. 2004 ; 103 (4) : 1557-1559 (PMID : 14504090) [L20040406082]
- 77) Duggal, H. S. : GenHospPsychiatry. 2003 ; 25 (4) : 297-298 (PMID : 12850665) [L20030917100]
- 78) Robinson, R. F. et al. : AnnPharmacother. 2000 ; 34 (12) : 1406-1409 (PMID : 11144697) [L20010116006]
- 79) Newberry, D. L. et al. : ClinInfectDis. 1997 ; 24 (2) : 270-271 (PMID : 9114163) [L19970715056]
- 80) Gannon, R. H. et al. : AnnPharmacother. 1992 ; 26 (11) : 1456-1457 (PMID : 1477454) [L20100726071]
- 81) Sahai, J. et al. : JInfectDis. 1994 ; 169 (5) : 1103-1107 (PMID : 8169401) [L19961009112]
- 82) Coker, R. J. et al. : BMJ. 1990 ; 301 (6755) : 818 (PMID : 2224282) [L19970528033]
- 83) Blum, R. A. : ClinPharmacolTher49 (4) : 420, 1991 (PMID : 2015731) [L19961009410]
- 84) Cobb, M. N. : ClinPharmacolTher63 (6) : 655, 1998 (PMID : 9663180) [L19980807038]
- 85) CatoIII, A. : DrugMetabDispos25 (9) : 1104, 1997 (PMID : 9311629) [L19971030004]
- 86) 原田亜希子ほか : 第 2 回日本緩和医療薬学会年会 : 142, 2008 [L20081224023]
- 87) Apseloff, G. : JClinPharmacol31 (4) : 358, 1991 (PMID : 2037709) [L19961009213]
- 88) 厚生労働省. : 重篤副作用疾患別対応マニュアル. 薬剤性過敏症候群
- 89) 社内資料 : 外国第Ⅲ相試験深在性カンジダ症及びクリプトコッカス症患者における有効性及び安全性に関する多施設共同試験 [L20031001013]
- 90) Anaissie, E. J. et al. : JInfectDis. 1995 ; 172 (2) : 599-602 (PMID : 7622915) [L19961118316]
- 91) 社内資料 : 一般薬理試験 [L20031001128]
- 92) 社内資料 : マウス、ラット静脈内単回投与毒性試験 [L20031001138]
- 93) 社内資料 : 非げっ歯類の単回投与毒性試験成績 [L20031001139]
- 94) 社内資料 : ラット静脈内 1 ヶ月毒性試験 [L20031001140]
- 95) 社内資料 : ラット静脈内 6 ヶ月毒性試験 [L20031001165]
- 96) 社内資料 : イヌ静脈内 1 ヶ月毒性試験 [L20031001166]
- 97) 社内資料 : イヌ静脈内 6 ヶ月毒性試験 [L20031001167]

- |   |                |
|---|----------------|
| 98) 社内資料：細菌を用いた復帰突然変異試験                 | [L20031001174] |
| 99) 社内資料：哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験           | [L20031001175] |
| 100) 社内資料：ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験             | [L20031001177] |
| 101) 社内資料：マウス骨髄細胞を用いた小核試験               | [L20031001178] |
| 102) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験           | [L20031001171] |
| 103) 社内資料：ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 | [L20031001172] |
| 104) 社内資料：リン酸の毒性に関する考察                  | [L20031014030] |

## 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

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

---

## 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) 粉碎

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

該当しない

### 2. その他の関連資料

#### プロジフ静注液と輸液及び注射剤との配合変化

プロジフ静注液は輸液で希釈して投与されないので、輸液との配合変化試験を実施していない。しかし、側管や三方活栓から投与する際、ライン中で、前後に投与された輸液、薬剤と接触するケースを想定し、配合変化について検討した結果を以下に示す。ただし、この結果を以って、プロジフ静注液とこれらの輸液又は注射剤との配合を推奨するものではない。

#### 1. 試料

##### (1) プロジフ静注液 200

本品は1バイアル(2.5mL)中にホスフルコナゾール 252.3mg(フルコナゾールとして 200mg)を含む。

##### (2) 各輸液及び一般注射薬

本実験に供した輸液及び一般注射薬の品名、容量、試験実施当時の製造会社名は実験結果の表中に示す。

#### 2. 配合方法

試験は次の配合方法により行った。

##### (1) 配合方法Ⅰ（輸液との配合）

・2倍希釈：プロジフ静注液 200 を輸液で正確に2倍に希釈した。

・100倍希釈：プロジフ静注液 200 を輸液で正確に100倍に希釈した。

##### (2) 配合方法Ⅱ（注射用タゴシッド 200mg との配合）

生理食塩液 100mL に注射薬 2 バイアルを加えた後、プロジフ静注液 200 を混合した。

##### (3) 配合方法Ⅲ（点滴静注用ホスカビル 6g250mL との配合）

点滴静注用ホスカビル 6g250mL に、プロジフ静注液 200 を混合した。

##### (4) 配合方法Ⅳ

生理食塩液 100mL に注射薬 1 アンプル（又は 1 バイアル）を加えた後、プロジフ静注液 200 を混合した。

##### (5) 配合方法Ⅴ

生理食塩液 50mL に注射薬 1 アンプル（又は 1 バイアル）を加えた後、プロジフ静注液 200 を混合した。

3. 保存条件

各試料を室温下に保存した。

4. 試験項目及び試験方法

(1) 観察時間

輸液：配合直後、配合後 2 時間

一般注射薬：配合直後、配合後 24 時間

(2) 外観（着色、沈殿、濁り）

肉眼で観察した。

(3) pH

日局一般試験法の pH 測定法を準用した。

(4) 浸透圧比

日局一般試験法の浸透圧測定法（オスモル濃度測定法）を準用した。

(5) 含量

液体クロマトグラフ法により測定した。

輸液

| 配合薬剤           |      |        |             | 配合方法          | 保存期間         | 外観     | pH   | 浸透圧比 | 力価<br>(残存率%) |
|----------------|------|--------|-------------|---------------|--------------|--------|------|------|--------------|
| 販売名            | 会社名  | 外観*1   | pH*1        |               |              |        |      |      |              |
| 大塚生理食塩水        | 大塚製薬 | 無色澄明な液 | 4.5～<br>7.0 | I<br>(2倍希釈)   | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液 | 9.01 | 1.86 | 100          |
|                |      |        |             |               |              | 無色澄明の液 | 8.90 | 1.87 | 100.6        |
| 大塚生理食塩水        | 大塚製薬 | 無色澄明な液 | 4.5～<br>7.0 | I<br>(100倍希釈) | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液 | 7.92 | 1.11 | 100          |
|                |      |        |             |               |              | 無色澄明の液 | 7.95 | 1.11 | 99.1         |
| テルモ<br>5%ブドウ糖注 | テルモ  | 無色澄明な液 | 3.5～<br>6.5 | I<br>(2倍希釈)   | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液 | 9.04 | 1.85 | 100          |
|                |      |        |             |               |              | 無色澄明の液 | 8.95 | 1.84 | 100.5        |
| テルモ<br>5%ブドウ糖注 | テルモ  | 無色澄明な液 | 3.5～<br>6.5 | I<br>(100倍希釈) | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液 | 8.47 | 1.14 | 100          |
|                |      |        |             |               |              | 無色澄明の液 | 8.40 | 1.13 | 98.8         |
| ソリタ-T3号        | 清水製薬 | 無色澄明な液 | 3.5～<br>6.5 | I<br>(2倍希釈)   | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液 | 8.36 | 1.99 | 100          |
|                |      |        |             |               |              | 無色澄明の液 | 8.38 | 2.01 | 100.6        |
| ソリタ-T3号        | 清水製薬 | 無色澄明な液 | 3.5～<br>6.5 | I<br>(100倍希釈) | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液 | 6.21 | 1.40 | 100          |
|                |      |        |             |               |              | 無色澄明の液 | 6.25 | 1.40 | 104.8        |
| ソリタ-T4号        | 清水製薬 | 無色澄明な液 | 3.5～<br>6.5 | I<br>(2倍希釈)   | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液 | 8.43 | 1.90 | 100          |
|                |      |        |             |               |              | 無色澄明の液 | 8.39 | 1.90 | 100          |
| ソリタ-T4号        | 清水製薬 | 無色澄明な液 | 3.5～<br>6.5 | I<br>(100倍希釈) | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液 | 6.61 | 1.21 | 100          |
|                |      |        |             |               |              | 無色澄明の液 | 6.62 | 1.21 | 102.8        |
| ラクテック          | 大塚製薬 | 無色澄明な液 | 6.0～<br>8.5 | I<br>(2倍希釈)   | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液 | 8.80 | 2.37 | 100          |
|                |      |        |             |               |              | 無色澄明の液 | 8.53 | 2.38 | 100.2        |
| ラクテック          | 大塚製薬 | 無色澄明な液 | 6.0～<br>8.5 | I<br>(100倍希釈) | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液 | 7.40 | 2.11 | 100          |
|                |      |        |             |               |              | 無色澄明の液 | 7.34 | 2.13 | 100.9        |

| 配合薬剤     |      |        |             | 配合方法          | 保存期間         | 外観               | pH           | 浸透圧比         | 力価<br>(残存率%) |
|----------|------|--------|-------------|---------------|--------------|------------------|--------------|--------------|--------------|
| 販売名      | 会社名  | 外観*1   | pH*1        |               |              |                  |              |              |              |
| ヴィーンF    | 日研化学 | 無色澄明な液 | 6.5～<br>7.5 | I<br>(2倍希釈)   | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液<br>無色澄明の液 | 8.89<br>8.52 | 1.78<br>1.83 | 100<br>99.4  |
| ヴィーンF    | 日研化学 | 無色澄明な液 | 6.5～<br>7.5 | I<br>(100倍希釈) | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液<br>無色澄明の液 | 7.48<br>7.40 | 0.97<br>0.99 | 100<br>102.9 |
| ヴィーンD    | 日研化学 | 無色澄明な液 | 4.0～<br>6.5 | I<br>(2倍希釈)   | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液<br>無色澄明の液 | 8.00<br>7.83 | 2.40<br>2.38 | 100<br>100.9 |
| ヴィーンD    | 日研化学 | 無色澄明な液 | 4.0～<br>6.5 | I<br>(100倍希釈) | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液<br>無色澄明の液 | 5.50<br>5.60 | 2.14<br>2.14 | 100<br>101.8 |
| アミノフリード  | 大塚製薬 | 無色澄明な液 | 6.5～<br>7.5 | I<br>(2倍希釈)   | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液<br>無色澄明の液 | 7.70<br>7.68 | 2.97<br>2.94 | 100<br>99.4  |
| アミノフリード  | 大塚製薬 | 無色澄明な液 | 6.5～<br>7.5 | I<br>(100倍希釈) | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液<br>無色澄明の液 | 6.97<br>6.92 | 3.29<br>3.29 | 100<br>100.9 |
| アミノトリパ1号 | 大塚製薬 | 無色澄明な液 | 約5.6        | I<br>(2倍希釈)   | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液<br>無色澄明の液 | 7.10<br>7.09 | 3.34<br>3.41 | 100<br>101.0 |
| アミノトリパ1号 | 大塚製薬 | 無色澄明な液 | 約5.6        | I<br>(100倍希釈) | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液<br>無色澄明の液 | 5.65<br>5.64 | 4.72<br>4.72 | 100<br>103.1 |
| アミノトリパ2号 | 大塚製薬 | 無色澄明な液 | 約5.6        | I<br>(2倍希釈)   | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液<br>無色澄明の液 | 7.02<br>7.01 | 3.71<br>3.72 | 100<br>98.4  |
| アミノトリパ2号 | 大塚製薬 | 無色澄明な液 | 約5.6        | I<br>(100倍希釈) | 配合直後<br>2時間後 | 無色澄明の液<br>無色澄明の液 | 5.64<br>5.64 | 5.49<br>5.52 | 100<br>102.0 |

### 抗生物質

| 配合薬剤                   |            |   |             | 配合方法 | 保存期間                    | 外観  | pH                  | 浸透圧比                | 力価<br>(残存率%)        |
|------------------------|------------|---|-------------|------|-------------------------|---|---------------------|---------------------|---------------------|
| 販売名                    | 会社名        | 外観*1  | pH*1        |      |                         |   |                     |                     |                     |
| メロペン<br>点滴用0.5g        | 住友製薬       | 白色～淡黄色<br>の結晶性の<br>粉末   | —           | IV   | 配合直後<br>24時間後           | 無色澄明の液<br>無色澄明の液                            | 7.90<br>7.79        | 1.15<br>1.14        | 100<br>104.8        |
| チエナム<br>点滴用0.5g        | 萬有製薬       | 白色～<br>淡黄白色の<br>粉末  | —           | IV   | 配合直後<br>0.5時間後<br>24時間後 | 無色澄明の液<br>微黄色透明の液<br>微黄色透明の液                | 7.49<br>—*2<br>6.93 | 1.18<br>—*2<br>1.17 | 100<br>—*2<br>95.3  |
| カルベニン<br>点滴用0.5g       | 三共         | 上層が微帯黄<br>白色～黄褐色<br>の塊又は粉末<br>を含む塊及び<br>下層が白色の<br>塊又は粉末を<br>含む塊 | —           | IV   | 配合直後<br>24時間後           | 微黄色澄明の液<br>微黄色澄明の液                          | 7.67<br>6.72        | 1.33<br>1.33        | 100<br>103.1        |
| シプロキサ<br>ン注300mg/150mL | バイエル<br>薬品 | 無色～<br>微黄色澄明  | 3.9～<br>4.5 | IV   | 配合直後<br>1.5時間後<br>24時間後 | 無色澄明の液<br>無色澄明の液<br>白色針状結晶<br>を含む無色澄<br>明の液 | 5.74<br>—*2<br>5.55 | 1.03<br>—*2<br>1.03 | 100<br>—*2<br>100.0 |

| 配合薬剤                            |                                     |                            |             | 配合方法 | 保存期間           | 外観      | pH   | 浸透圧比 | 力価<br>(残存率%) |
|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-------------|------|----------------|---------|------|------|--------------|
| 販売名                             | 会社名                                 | 外観*1                       | pH*1        |      |                |         |      |      |              |
| モダシン<br>点滴静注用1g                 | グラクソ・<br>スミスクラ<br>イン                | 白色～<br>淡黄白色の<br>粉末         | —           | IV   | 配合直後<br>24 時間後 | 微黄色澄明の液 | 6.20 | 1.17 | 100          |
|                                 |                                     |                            |             |      |                | 微黄色澄明の液 | 6.27 | 1.18 | 97.4         |
| スルペラゾン<br>静注用1g                 | ファイザー                               | 白色～<br>帯黄白色の<br>塊又は粉末      | —           | IV   | 配合直後<br>24 時間後 | 無色澄明の液  | 7.46 | 1.21 | 100          |
|                                 |                                     |                            |             |      |                | 無色澄明の液  | 6.98 | 1.20 | 102.3        |
| 注射用マキシピーム<br>1g                 | ブリistol<br>製薬/ブリ<br>istol・マ<br>イヤーズ | 白色～微黄色<br>の粉末              | —           | IV   | 配合直後<br>24 時間後 | 微黄色澄明の液 | 6.74 | 1.31 | 100          |
|                                 |                                     |                            |             |      |                | 微黄色澄明の液 | 6.72 | 1.31 | 100.4        |
| ゲンタシン<br>注601.5mL               | シエリング・<br>プラウ                       | 無色澄明                       | 4.0～<br>6.0 | IV   | 配合直後<br>24 時間後 | 無色澄明の液  | 6.64 | 1.03 | 100          |
|                                 |                                     |                            |             |      |                | 無色澄明の液  | 6.61 | 1.03 | 100.8        |
| トブラシン<br>注90mg/1.5mL            | 塩野義製薬                               | 無色～ごくう<br>すい黄色の<br>澄明な液    | 5.0～<br>7.0 | IV   | 配合直後<br>24 時間後 | 無色澄明の液  | 6.65 | 1.03 | 100          |
|                                 |                                     |                            |             |      |                | 無色澄明の液  | 6.66 | 1.03 | 100.0        |
| 硫酸アミカシン<br>注射液「萬有」<br>200mg/2mL | 萬有製薬                                | 無色～微黄色<br>透明な水溶液           | 6.0～<br>7.5 | IV   | 配合直後<br>24 時間後 | 無色澄明の液  | 6.82 | 1.04 | 100          |
|                                 |                                     |                            |             |      |                | 無色澄明の液  | 6.78 | 1.04 | 98.1         |
| ハベカシン<br>注射液100mg/2mL           | 明治製薬                                | 無色澄明                       | 6.0～<br>8.0 | IV   | 配合直後<br>24 時間後 | 無色澄明の液  | 6.94 | 1.03 | 100          |
|                                 |                                     |                            |             |      |                | 無色澄明の液  | 6.94 | 1.04 | 98.9         |
| 塩酸バンコマイシン<br>点滴静注用0.5g          | 日本イーラ<br>イリリー/<br>塩野義製薬             | 白色の塊又は<br>粉末               | —           | IV   | 配合直後<br>24 時間後 | 無色澄明の液  | 6.82 | 1.04 | 100          |
|                                 |                                     |                            |             |      |                | 無色澄明の液  | 6.84 | 1.05 | 93.0         |
| 注射用タゴシッド<br>200mg               | 藤沢薬品                                | 白色～淡黄色<br>の容易に崩れ<br>る塊又は粉末 | —           | II   | 配合直後<br>24 時間後 | 無色澄明の液  | 7.62 | 1.09 | 100          |
|                                 |                                     |                            |             |      |                | 無色澄明の液  | 7.61 | 1.09 | 102.3        |

### 抗ウイルス剤

| 配合薬剤                       |                      |                          |             | 配合方法 | 保存期間           | 外観     | pH    | 浸透圧比 | 力価<br>(残存率%) |
|----------------------------|----------------------|--------------------------|-------------|------|----------------|--------|-------|------|--------------|
| 販売名                        | 会社名                  | 外観*1                     | pH*1        |      |                |        |       |      |              |
| 点滴静注用<br>デノシン<br>500mg     | 田辺製薬                 | 白色～淡黄白<br>色の乾燥固体<br>又は粉末 | —           | IV   | 配合直後<br>24 時間後 | 無色澄明の液 | 10.54 | 1.14 | 100          |
|                            |                      |                          |             |      |                | 無色澄明の液 | 10.52 | 1.14 | 98.5         |
| 点滴静注用<br>ゾピラックス<br>250mg   | グラクソ・<br>スミスクラ<br>イン | 白色～微黄白<br>色の塊状に<br>なった粉末 | —           | IV   | 配合直後<br>24 時間後 | 無色澄明の液 | 10.57 | 1.10 | 100          |
|                            |                      |                          |             |      |                | 無色澄明の液 | 10.64 | 1.10 | 100.4        |
| 点滴静注用<br>ホスカビル<br>6g/250mL | アストラ<br>ゼネカ          | 無色澄明の<br>水溶液             | 7.2～<br>7.6 | III  | 配合直後<br>24 時間後 | 無色澄明の液 | 7.37  | 1.01 | 100          |
|                            |                      |                          |             |      |                | 無色澄明の液 | 7.36  | 1.00 | 99.1         |

## H2 受容体拮抗剤

| 配合薬剤            |                 |                |             | 配合方法 | 保存期間           | 外観     | pH   | 浸透圧比 | 力価<br>(残存率%) |
|-----------------|-----------------|----------------|-------------|------|----------------|--------|------|------|--------------|
| 販売名             | 会社名             | 外観*1           | pH*1        |      |                |        |      |      |              |
| ガスター<br>注射用20mg | 山之内製薬           | 白色の多孔性の塊又は粉末   | —           | V    | 配合直後<br>24 時間後 | 無色澄明の液 | 7.16 | 1.09 | 100          |
|                 |                 |                |             |      |                | 無色澄明の液 | 7.14 | 1.09 | 99.6         |
| ザンタック<br>注射液2mL | グラクソ・スミスクライン/三共 | 無色～淡黄色<br>澄明の液 | 6.5～<br>7.5 | V    | 配合直後<br>24 時間後 | 無色澄明の液 | 7.44 | 1.07 | 100          |
|                 |                 |                |             |      |                | 無色澄明の液 | 7.42 | 1.07 | 99.4         |

## 免疫抑制剤

| 配合薬剤                |            |                  |      | 配合方法 | 保存期間           | 外観     | pH   | 浸透圧比 | 力価<br>(残存率%) |
|---------------------|------------|------------------|------|------|----------------|--------|------|------|--------------|
| 販売名                 | 会社名        | 外観*1             | pH*1 |      |                |        |      |      |              |
| サンディミュン<br>注射液5mL   | ノバルティスファーマ | 淡黄色の<br>粘性の液     | —    | IV   | 配合直後<br>24 時間後 | 無色澄明の液 | 7.40 | 2.00 | 100          |
|                     |            |                  |      |      |                | 無色澄明の液 | 7.37 | 2.02 | 102.8        |
| プログラフ<br>注射液5mg/1mL | 藤沢薬品       | 無色澄明の粘<br>稠性のある液 | —    | IV   | 配合直後<br>24 時間後 | 無色澄明の液 | 8.20 | 1.59 | 100          |
|                     |            |                  |      |      |                | 無色澄明の液 | 8.00 | 1.58 | 98.5         |

## 副腎皮質ホルモン剤

| 配合薬剤            |       |               |      | 配合方法 | 保存期間           | 外観     | pH   | 浸透圧比 | 力価<br>(残存率%) |
|-----------------|-------|---------------|------|------|----------------|--------|------|------|--------------|
| 販売名             | 会社名   | 外観*1          | pH*1 |      |                |        |      |      |              |
| ソル・メドロール<br>500 | ファイザー | 白色の結晶性<br>の粉末 | —    | IV   | 配合直後<br>24 時間後 | 無色澄明の液 | 7.58 | 1.06 | 100          |
|                 |       |               |      |      |                | 無色澄明の液 | 7.36 | 1.06 | 99.2         |

\*1:添付文書の記載(—は記載がないことを示す。ただし、pHは注射液の場合で注射液そのものの値。)

\*2:—は試験を実施しなかったことを示す。

(社内資料)

**文献請求先・製品情報お問い合わせ先**

---

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

**製造販売**

---

ファイザー株式会社  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

