

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
ホスフルコナゾール静注液

	静注液100	静注液200	静注液400
承認番号	21500AMY00134	21500AMY00135	21500AMY00136
薬価収載	2003年12月		
販売開始	2004年1月		
再審査結果	2013年9月		
国際誕生	2003年10月		

貯法：2～8℃保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

※※【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 次の薬剤を投与中の患者：トリアゾラム、エルゴタミン、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・ベクラブビル配合錠〔「相互作用」の項参照〕
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
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

1 バイアル中：

販売名 成分	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中にホスフルコナゾール126.1mg（フルコナゾールとして100mg）を含む	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	1 バイアル5 mL中にホスフルコナゾール504.5mg（フルコナゾールとして400mg）を含む
添加物	pH調節剤		

2. 性状

本剤は無色澄明のバイアル入りの水性注射液で、pH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	8.5～9.5
浸透圧比*	約2

*生理食塩液に対する比

【効能・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

【用法・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。

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

腎障害のある患者においては、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¹⁾。〔「薬物動態」の項参照〕

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2)腎障害のある患者〔血中フルコナゾール濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。〕
- (3)肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕
- (4)心疾患又は電解質異常のある患者〔心室頻拍（torsades 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（「重大な副作用」の項参照）。〕

※(5)ワルファリンを投与中の患者〔「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)腎障害のある患者に投与する場合は、投与前にクレアチニン・クリアランス試験を行い、投与量及び投与間隔に十分注意すること〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕。

※(2)本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。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、プロトンポンプ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〔「相互作用」の項参照〕。

- (3)本剤の投与に際しては適宜、血液検査、腎機能・肝機能検査、血中電解質検査等を行うことが望ましい。
- (4)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。

3. 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²⁾。フルコナゾールとの併用により、次の報告がある。

(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 (ハルシオン等)	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 ³⁾ 。	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 (クリアミン配合錠) ジヒドロエルゴタミン (ジヒアルゴット等)	アゾール系抗真菌剤等のCYP 3A4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 (硫酸キニジン) ビモジド (オーラップ)	これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT延長、torsades de pointesを発現するおそれがある。	
※※ アスナプレビル (スンペブラ) ダクラタスビル・アスナプレビル・ペクラピル配合錠 (ジメンシー配合錠)	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。

(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	プロトンポンプ時間の延長 ⁴⁾ 、著しいINR上昇及び出血傾向 (控傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等)の報告がある。〔重要な基本的注意〕の項参照	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 イブプロフェン 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 ⁵⁻⁸⁾ 。	
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 ⁹⁾ 。	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 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 ¹⁰⁻¹²⁾ 。	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 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ^{13,14)} 。	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 エプレレノン メサドン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある ^{15,16)} 。	
カルシウム拮抗薬 ニフェジピン等 ビンカルカロリド系 抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン ビンブラスチン 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 ¹⁷⁾ 。	
タクロリムス水和物 ¹⁸⁾ 、 シクロスポリン ¹⁹⁾	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。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。	
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 ²⁰⁾ 。	
リトナビル サキナビル オキシコドン	これらの薬剤のAUC上昇の報告がある ²¹⁾ 。	
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 ²²⁾ 。	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。
リバーロキサパン	リバーロキサパンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	
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	エチニルエストラジオール ²³⁾ 、レボノルゲステルの血中濃度上昇の報告がある。	
スルホニル尿素系血糖降下薬 (クロルプロバミド、グリベンクラミド、トルブタミド等)	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 ²⁴⁾ 。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。	
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 ²⁵⁾ 。	
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 ²⁶⁾ 。	
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 ²⁷⁾ 。	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%、C _{max} 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 ²⁸⁾ 。	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。
アミトリプチリン 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 ²⁹⁻³²⁾ 。	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 ³³⁾ 。	
リファンピシム	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 ³⁴⁾ 。	リファンピシム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。
三酸化ヒ素	QT延長、心室頻拍 (torsades de pointesを含む) を起こすおそれがある。	本剤及び三酸化ヒ素は、いずれもQT延長、心室頻拍 (torsades de pointesを含む) を起こすことがある。

4. 副作用^{35~38)}

深在性真菌症を対象とした国内及び海外臨床試験における副作用発現率は、総症例数160例中36例(22.5%)であった。主な副作用は発疹(3.1%)、肝機能検査異常(2.5%)、嘔気(1.9%)、浮動性めまい(1.9%)等であった。(承認時までの調査の集計)

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)

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明³⁹⁾): 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し、適切な処置を行うこと。
- 2) 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)(頻度不明³⁹⁾): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、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。
- ※※3) 薬剤性過敏症候群(頻度不明³⁹⁾): 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。
- 4) 血液障害(頻度不明³⁹⁾): 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ので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 急性腎不全(1.05%): 急性腎不全等の重篤な腎障害が報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 肝障害(3.14%): 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。投与にあたっては、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し、適切な処置を行うこと。
- 7) 意識障害(頻度不明³⁹⁾): 錯乱、見当識障害等の意識障害があらわれることがあるので、このような症状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。
- 8) 痙攣(頻度不明³⁹⁾): 痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状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。
- 9) 高カリウム血症(頻度不明³⁹⁾): 高カリウム血症があらわれることがあるので、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。
- 10) 心室頻拍、QT延長、不整脈(頻度不明³⁹⁾): 心室頻拍(torsades 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、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 間質性肺炎(頻度不明³⁹⁾): 間質性肺炎があらわれることがあるので、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。

12) 偽膜性大腸炎: 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し、適切な処置を行うこと(フルコナゾールでの自発報告のため頻度不明)。

注: 自発報告のため頻度不明

(2) その他の副作用

次の副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
肝 臓	AST(GOT)増加	ALT(GPT)増加、ALP増加、LDH増加、肝機能検査異常、γ-GTP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	口渴*、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		BUN増加、腎クレアチニン・クリアランス減少	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、低血圧、静脈炎、心雑音、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*

*: フルコナゾールで認められた副作用発現頻度は承認時の国内及び海外臨床試験、使用成績調査の結果に基づいている。

5. 高齢者への投与

本剤は体内で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[「薬物動態」の項参照]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。従って、高齢者に投与する場合は、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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与^{39~44)}

- (1) 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。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ので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
- (2) フルコナゾールは母乳中に移行することが認められているので、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与⁴⁵⁾

症状:

- (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。
- (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)。

処置：

(1)、(2)とも対症療法を行う。フルコナゾールは、大部分が腎から排泄される。3時間の血液透析により、約50%が血清より除去される。

9. 適用上の注意

- (1)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。]
- (2)本剤は10mL/分を超えない速度で投与することが望ましい。

10. その他の注意

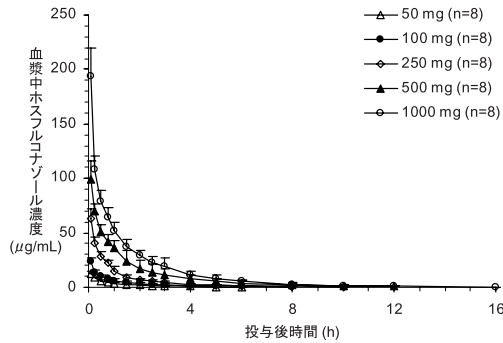
28日を超える投与の有効性及び安全性は検討されていない。

【薬物動態】

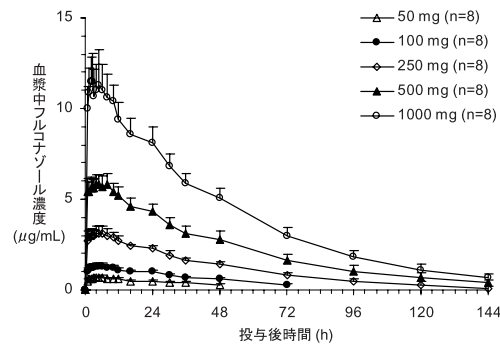
1. 血中濃度⁴⁶⁻⁵⁰⁾

健康成人にホスフルコナゾール1000mgを単回および1日1回反復静脈内投与した時、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が示された。

健康成人にホスフルコナゾール50、100、250、500および1000mgを単回静脈内投与した場合、フルコナゾールの最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-∞}) は投与量に伴い増加した。また、終末相半減期 (T_{1/2})、平均滞留時間 (MRT) 及び最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) はいずれの投与量においてもほぼ一定の値を示し、フルコナゾールの薬物動態にはほぼ線形性が認められた。ホスフルコナゾールのT_{1/2}はいずれの投与量においても1.5~2.5時間であった。



ホスフルコナゾールの血漿中濃度推移 (平均値+標準偏差)

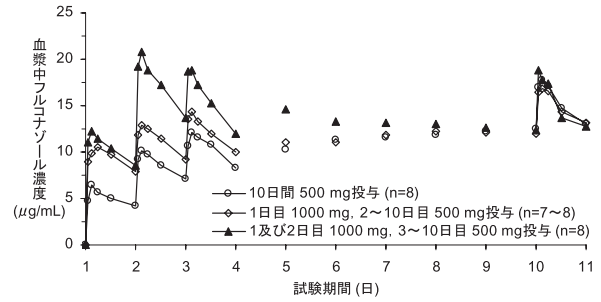


フルコナゾールの血漿中濃度推移 (平均値+標準偏差)

単回投与時のフルコナゾールの薬物動態パラメータ (n=8)

		ホスフルコナゾールの投与量				
		50mg	100mg	250mg	500mg	1000mg
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	幾何平均値	37.5	68.7	174.8	334.0	619.1
C _{max} (µg/mL)	幾何平均値	0.70	1.31	3.23	6.07	12.09
T _{max} (h)	中央値	4.0	5.5	4.0	6.0	2.5
T _{1/2} (h)	算術平均値	35.5	32.2	34.1	34.8	32.9
MRT (h)	算術平均値	51.6	48.0	50.9	51.7	49.8

健康成人にホスフルコナゾール1000mgを初日及び2日目に負荷投与 (維持投与量500mgの倍量) した時、フルコナゾールの血漿中濃度が定常状態に達するまでに要する期間が短縮された。



負荷投与時のフルコナゾールの血漿中濃度推移 (平均値)

2. 尿中排泄⁴⁷⁾

健康成人にホスフルコナゾール1000mgを1日1回14日間反復静脈内投与した時、フルコナゾールとして投与量の85.6%が尿中に排泄され、ホスフルコナゾールの尿中排泄率は投与量の1%未満であった。

3. 組織内移行^{51,52)}

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ている。Fouldsらは、髄液中のフルコナゾール濃度は血漿中濃度の52~62%であったと報告している。

4. 代謝⁵³⁾

ホスフルコナゾールは体内で主にアルカリホスファターゼにより、ほぼ完全にフルコナゾールに加水分解される。

フルコナゾール100mgを健康成人に経口投与した場合、尿中代謝物として、1,2,4-トリアゾールがわずかに認められた。

5. 蛋白結合率^{54,55)}

ホスフルコナゾールのヒト血漿中での血漿蛋白結合率は、添加濃度20、50および200µg/mLでそれぞれ93.8、92.4および77.7%であり、高濃度において蛋白結合率は低下した。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。

6. 腎障害患者における薬物動態⁵⁶⁾

ホスフルコナゾールは腎障害を有する被験者においてもフルコナゾールに効率よく加水分解され、腎障害はフルコナゾールへの加水分解に影響を及ぼさないが、フルコナゾールのクリアランスはクレアチニン・クリアランスとともに低下した。

【臨床成績】

1. 臨床効果³⁵⁾

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^{a)}

菌種	診断名	投与量 ^{b)}			合計
		800/400mg	400/200mg	200/100mg	
カンジダ属	カンジダ血症 ^{c)}	2/3	4/8	—	6/12 (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 (80.0%)	14/19 (73.7%)	5/8	27/38 (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 ^{e)} 4/4
合計		9/11 (81.8%)	16/21 (76.2%)	5/8	31/42 (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および維持投与量400mgが投与されたが、CL_{CR}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および維持投与量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³⁵⁾

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. albicans68.2% (15/22)、C. parapsilosis50.0% (1/2)、C. tropicalis 100% (1/1)、その他100% (7/7)、Candida属全体の有効率は75.0% (24/32) であった。

消失率 = 消失 / (消失 + 減少 + 不変 + 増加)

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用⁵⁷⁻⁶¹⁾

(1)本剤の活性本体であるフルコナゾールは、カンジダ属及びクリプトコッカス属に対し *in vitro* 抗真菌活性を示す。カンジダ属及びクリプトコッカス属に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は下表のとおりであった。

臨床分離株に対する抗真菌活性

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

MIC測定は、0.165M MOPS及び10N NaOHにてpH7.0に調整したRPIMI1640培地を用いた微量液体希釈法による。

(2)ホスフルコナゾールは、*C. albicans*及び*C. neoformans*を用いたラット感染モデルにおいて、フルコナゾールと同程度の感染防御効果を示す。

(3)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。

2. 作用機序⁶²⁾

本剤は、静脈内投与後、活性本体のフルコナゾールに変換する。フルコナゾールは真菌細胞において、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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ホスフルコナゾール (Fosfluconazole)

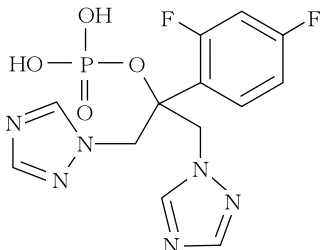
略号：F-FLCZ

化学名：*a, a*-Bis(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-2,4-difluorophenylmethyl dihydrogenphosphate

分子式： $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{P}$

分子量：386.25

構造式：



性状：本品は白色の粉末である。

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。

【包装】

- プロジフ静注液100：10バイアル
- プロジフ静注液200：10バイアル
- プロジフ静注液400：10バイアル

【主要文献】

- Berl, T. et al. : J Am Soc Nephrol **6**(2) : 242, 1995 [L19961108515]
- 社内資料：チトクロームP450分子種に対する阻害作用 (*in vitro*) [L20031001134]
- 林 昌洋ほか：皮膚科の臨床 **38**(8 Suppl. 36) : 1171, 1996 [L19961111412]
- Crussell-Porter, L. L. et al. : Arch Intern Med **153**(1) : 102, 1993 [L19961009409]
- Howitt, K. M. et al. : Med J Aust **151**(10) : 603, 1989 [L19961021407]
- Hynninen, V. V. et al. : Antimicrob Agents Chemother **50**(6) : 1967, 2006 [L20060606012]
- Greenblatt, D. J. et al. : Clin Pharmacol Ther **79**(1) : 125, 2006 [L20060220049]

- Zgheib, N. K. et al. : Br J Clin Pharmacol **63**(4) : 477, 2007 [L20070621012]
- Kaukonen, K. M. et al. : Eur J Clin Pharmacol **53**(6) : 445, 1998 [L19980513002]
- Kantola, T. et al. : Eur J Clin Pharmacol **56**(3) : 225, 2000 [L20000808039]
- Kahri, J. et al. : Eur J Clin Pharmacol **60**(12) : 905, 2005 [L20050506025]
- Shaukat, A. et al. : Ann Pharmacother **37**(7-8) : 1032, 2003 [L20031009063]
- Finch, C. K. et al. : South Med J **95**(9) : 1099, 2002 [L20021022062]
- Ulivelli, M. et al. : J Neurol **251**(5) : 622, 2004 [L20040721064]
- Ahonen, J. et al. : Acta Anaesthesiol Scand **43**(5) : 509, 1999 [L19990604002]
- Cook, C. S. et al. : Xenobiotica **34**(3) : 215, 2004 [L20040517049]
- Kremens, B. et al. : Br J Clin Pharmacol **47**(6) : 707, 1999 [L19990618007]
- Manez, R. et al. : Transplantation **57**(10) : 1521, 1994 [L19961021403]
- Lopez-Gil, J. A. : Ann Pharmacother **27**(4) : 427, 1993 [L19961009411]
- Trapnell, C. B. et al. : Ann Intern Med **124**(6) : 573, 1996 [L19971020086]
- Koks, C. H. W. et al. : Br J Clin Pharmacol **51**(6) : 631, 2001 [L20010723057]
- Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol **64**(1) : 25, 2008 [L20080117022]
- Sinofsky, F. E. et al. : Am J Obstet Gynecol **178**(2) : 300, 1998 [L19980414012]
- Fournier, J. P. et al. : Therapie **47**(5) : 446, 1992 [L19961021205]
- Niemi, M. et al. : Clin Pharmacol Ther **74**(1) : 25, 2003 [L20030814021]
- Vanier, K. L. et al. : J Pediatr Hematol Oncol **25**(5) : 403, 2003 [L20030609005]
- Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol **63**(10) : 941, 2007 [L20071002034]
- Marr, K. A. et al. : Blood **103**(4) : 1557, 2004 [L20040406082]
- Duggal, H. S. : Gen Hosp Psychiatry **25**(4) : 297, 2003 [L20030917100]
- Robinson, R. F. et al. : Ann Pharmacother **34**(12) : 1406, 2000 [L20010116006]
- Newberry, D. L. et al. : Clin Infect Dis **24**(2) : 270, 1997 [L19970715056]
- Gannon, R. H. et al. : Ann Pharmacother **26**(11) : 1456, 1992 [L20100726071]
- Sahai, J. et al. : J Infect Dis **169**(5) : 1103, 1994 [L19961009112]
- Coker, R. J. et al. : BMJ **301**(6755) : 818, 1990 [L19970528033]
- 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 [L20031001012]
- 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における有効性及び安全性に関する多施設共同試験 [L20031001013]
- 厚生省医薬安全局：医薬品研究 **29**(12) : 924+931, 1998 [L19990830005]
- ※※38) 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
- 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 [L20031001168]
- 社内資料：ラット胚・胎児発生への影響に関する試験 [L20031001170]
- Pursley, T. J. et al. : Clin Infect Dis **22**(2) : 336, 1996 [L19961120106]
- Aleck, K. A. et al. : Am J Med Genet **72**(3) : 253, 1997 [L19971208052]
- Force, R. W. : Pediatr Infect Dis J **14**(3) : 235, 1995 [L19970403009]
- Molgaard-Nielsen D. et al. : N Engl J Med **369**(9) : 830, 2013 [L20130903049]
- Anaissie, E. et al. : J Infect Dis **172**(2) : 599, 1995 [L19961118316]
- 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試験 [L20031110013]
- 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試験 [L20031001015]
- 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試験 [L20031001020]
- 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 [L20031001014]
- 社内資料：健康成人を対象として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試験(海外データ) [L20031001016]
- 池本 秀雄ほか：Jpn J Antibiot **42**(1) : 63, 1989 [L19961008406]
- Foulds, G. et al. : J Clin Pharmacol **28**(4) : 363, 1988 [L19961009215]
- 社内資料：代謝経路 [L20031105193]
- 社内資料：血漿蛋白結合率 (*in vitro*) [L20031001130]
- 社内資料：蛋白結合率 [L20031105195]
- 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薬物動態、安全性及び忍容性を検討するための試験 [L20031001017]
- 山口 英世ほか：Jpn J Antibiot **42**(1) : 1, 1989 [L19961008311]

- 58)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 [L20031001127]
- 59)川崎 賢二ほか：Jpn J Antibiot 44(5)：552, 1991 [L19961008303]
- 60)Richardson, K. et al.：Antimicrob Agents Chemother 27(5)：832, 1985
[L20031007005]
- 61)山口 英世ほか：日本臨床微生物学雑誌 19(3)：128, 2009 [L20091113011]
- 62)森田 達也ほか：真菌と真菌症 27(3)：190, 1986 [L19970407003]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
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
東京都渋谷区代々木3-22-7