

# 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 2013 に準拠して作成

合成鉱質コルチコイド剤

## フロリネフ<sup>®</sup>錠0.1mg

FLORINEF<sup>®</sup> TABLETS 0.1mg

剤形	錠剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中フルドロコルチゾン酢酸エステル0.1mg含有
一般名	和名：フルドロコルチゾン酢酸エステル（JAN） 洋名：Fludrocortisone Acetate（JAN, USAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：平成20年3月7日 （医療事故防止対策に係る販売名変更による） 薬価基準収載年月日：平成20年6月20日 （医療事故防止対策に係る販売名変更による） 発売年月日：昭和62年8月28日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：サンド株式会社 製造販売：サンドファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サンド株式会社 カスタマーケアグループ 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1 TEL 0120-982-001 FAX 03-6257-3633 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.sandoz.jp/medical">https://www.sandoz.jp/medical</a>

本 IF は 2021 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

®：登録商標

# IF利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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に審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。  
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>	<b>V. 治療に関する項目</b>
1. 開発の経緯…………… 1	1. 効能又は効果…………… 8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1	2. 用法及び用量…………… 8
	3. 臨床成績…………… 8
<b>II. 名称に関する項目</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>
1. 販売名…………… 2	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群…………… 11
2. 一般名…………… 2	2. 薬理作用…………… 11
3. 構造式又は示性式…………… 2	
4. 分子式及び分子量…………… 2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>
5. 化学名（命名法）…………… 2	1. 血中濃度の推移・測定法…………… 12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2	2. 薬物速度論的パラメータ…………… 12
7. CAS登録番号…………… 2	3. 吸収…………… 13
	4. 分布…………… 13
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	5. 代謝…………… 13
1. 物理化学的性質…………… 3	6. 排泄…………… 14
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 3	7. トランスポーターに関する情報…………… 14
3. 有効成分の確認試験法…………… 4	8. 透析等による除去率…………… 14
4. 有効成分の定量法…………… 4	
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>
1. 剤形…………… 5	1. 警告内容とその理由…………… 15
2. 製剤の組成…………… 5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） …………… 15
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 5	3. 効能又は効果に関連する使用上の 注意とその理由…………… 16
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 5	4. 用法及び用量に関連する使用上の 注意とその理由…………… 16
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 6	5. 慎重投与内容とその理由…………… 16
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …………… 6	6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法…………… 17
7. 溶出性…………… 6	7. 相互作用…………… 18
8. 生物学的試験法…………… 6	8. 副作用…………… 20
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 6	9. 高齢者への投与…………… 23
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 23
11. 力価…………… 7	11. 小児等への投与…………… 23
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 23
13. 注意が必要な容器・ 外観が特殊な容器に関する情報…………… 7	13. 過量投与…………… 24
14. その他…………… 7	

- 14. 適用上の注意…………… 24
- 15. その他の注意…………… 24
- 16. その他…………… 24

**IX. 非臨床試験に関する項目**

- 1. 薬理試験…………… 25
- 2. 毒性試験…………… 25

**X. 管理的事項に関する項目**

- 1. 規制区分…………… 26
- 2. 有効期間又は使用期限…………… 26
- 3. 貯法・保存条件…………… 26
- 4. 薬剤取扱い上の注意点…………… 26
- 5. 承認条件等…………… 26
- 6. 包装…………… 26
- 7. 容器の材質…………… 26
- 8. 同一成分・同効薬…………… 26
- 9. 国際誕生年月日…………… 26
- 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 …… 27
- 11. 薬価基準収載年月日…………… 27
- 12. 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…………… 27
- 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日  
及びその内容…………… 27
- 14. 再審査期間…………… 27
- 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報… 27
- 16. 各種コード…………… 27
- 17. 保険給付上の注意…………… 27

**XI. 文献**

- 1. 引用文献…………… 28
- 2. その他の参考文献…………… 28

**XII. 参考資料**

- 1. 主な外国での発売状況…………… 29
- 2. 海外における臨床支援情報…………… 30

**XIII. 備考**

- その他の関連資料…………… 31

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

フルドロコルチゾン酢酸エステル(フロリネフ<sup>®</sup>)は1953年に米国スクイブ医学研究所のFriedとSaboらにより合成された強力な鉱質コルチコイド作用を有する副腎皮質ステロイドである。稀ではあるが乳児期に重篤な臨床症状を呈する副腎皮質過形成症に対して救命的な薬剤として、その臨床応用が期待された。

日本では1967年から治験用試供品として本剤を輸入し、要望する医師に供給してきたが、同効薬である酢酸デオキシコルチコステロン注射剤が1974年にその販売を中止されたことから、唯一の鉱質コルチコイド製剤として本剤に対する要望が一段と高くなった。

一方、適応患者が極めて少ない疾病に対するものであり、かつ医療上の必要性の高い医薬品(稀用医薬品)の開発を促進するため新しい承認基準が検討され始めており、1985年6月29日薬審1第2号通知により稀用医薬品の取り扱いが示され、この稀用医薬品取扱いの範囲に本剤が含まれた。

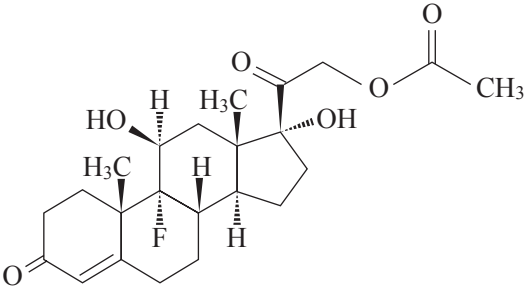
以上のような状況から、フロリネフ研究会が1977年から1979年にわたって実施した臨床使用実態調査(アンケート調査)の結果より有効性・安全性が確認され、輸入承認を申請し、1987年3月に承認を得て発売に至った。1998年3月に再審査が終了した。

なお、2015年8月より、アスペンジャパン株式会社(現サンドファーマ株式会社)が承継、販売移管を受けた。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① 強力な鉱質コルチコイド作用を有し、特にそのナトリウム貯留作用は合成副腎皮質ステロイド中最も強力なものの一つである。(11頁参照)
- ② 塩喪失型先天性副腎皮質過形成症に対して92.0%(評価対象548例中504例)および塩喪失型慢性副腎皮質機能不全(アジソン病)に対して96.1%(評価対象51例中49例)の有効性を示した。(承認時～再審査終了までの集計)(8頁参照)
- ③ 国内市場において上記疾患の治療に用いられる唯一の鉱質コルチコイド製剤である。
- ④ 副作用は、国内において11.9%(評価対象637例中76例)に認められ、主な副作用は高血圧6.0%、高ナトリウム血症4.1%、低カリウム血症1.6%、浮腫0.8%、満月様顔貌0.6%であった。(承認時～再審査終了までの集計)(20～22頁参照)

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	フロリネフ <sup>®</sup> 錠 0.1mg
(2) 洋名	FLORINEF <sup>®</sup> TABLETS 0.1mg
(3) 名称の由来	一般名のフルドロコルチゾンに由来する
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	フルドロコルチゾン酢酸エステル (JAN)
(2) 洋名(命名法)	Fludrocortisone Acetate (JAN, USAN, INN)
(3) ステム	cort
3. 構造式又は示性式	構造式 
4. 分子式及び分子量	$C_{23}H_{31}FO_6 = 422.49$
5. 化学名(命名法)	9-Fluoro-11 $\beta$ , 17, 21-trihydroxypregn-4-ene-3, 20-dione 21-acetate (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	該当資料なし
7. CAS 登録番号	514-36-3

### 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～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

##### (2) 溶解性

##### 1) 各種溶媒に対する溶解度

アセトンにやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

溶 媒	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)
アセトン	22
メタノール	43
エタノール (95)	50
アセトニトリル	82
ジエチルエーテル	1,729
水	20,000 以上

##### 2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

該当資料なし

##### (3) 吸湿性

25℃ 相対湿度 93% に 14 日間放置したとき、その重量変化は + 0.2% の増加であった。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 220℃ 付近で褐色に着色し、発泡しながら融解するが、明確な融点 (分解) を示さない。

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{25}$ : +131 ~ +138°  
(乾燥後、0.1g、アセトン、20mL、100mm)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

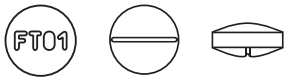
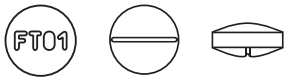
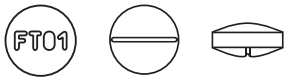
該当資料なし



3. 有効成分の確認試験法 日局「フルドロコルチゾン酢酸エステル」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法 日局「フルドロコルチゾン酢酸エステル」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形																	
(1) 剤形の区別、外観及び性状	<p>区別：錠剤（素錠）。</p> <p>性状：白色で円形の素錠。においはなく、味は苦い。</p> <table border="1" data-bbox="507 376 1481 533"> <thead> <tr> <th>外形</th> <th>直径</th> <th>厚さ</th> <th>重さ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>  </td> <td>6.4mm</td> <td>3.0mm</td> <td>0.1g</td> </tr> </tbody> </table>	外形	直径	厚さ	重さ		6.4mm	3.0mm	0.1g								
外形	直径	厚さ	重さ														
	6.4mm	3.0mm	0.1g														
(2) 製剤の物性	該当資料なし																
(3) 識別コード	FT01																
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等	該当しない																
2. 製剤の組成																	
(1) 有効成分（活性成分）の含量	1錠中に日局フルドロコルチゾン酢酸エステル 0.1mg を含有する。																
(2) 添加物	添加物としてリン酸水素カルシウム水和物、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、乳糖水和物及び無水乳糖を含有する。																
(3) その他	該当しない																
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない																
4. 製剤の各種条件下における安定性	<p>[錠剤の安定性]</p> <table border="1" data-bbox="507 1765 1481 2056"> <thead> <tr> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>25℃、60%RH、遮光</td> <td>24 ヶ月</td> <td>褐色ガラス瓶</td> <td>24 ヶ月安定であった。</td> </tr> <tr> <td>25℃、75%RH、遮光</td> <td>3 ヶ月</td> <td>無包装</td> <td>外観：白い錠剤 含量残存率：97.2%</td> </tr> <tr> <td>60 万 lx・hr</td> <td>25 日</td> <td>無包装</td> <td>外観：白い錠剤 含量残存率：97.2%</td> </tr> </tbody> </table> <p>測定項目：外観、含量残存率</p>	保存条件	保存期間	保存形態	結果	25℃、60%RH、遮光	24 ヶ月	褐色ガラス瓶	24 ヶ月安定であった。	25℃、75%RH、遮光	3 ヶ月	無包装	外観：白い錠剤 含量残存率：97.2%	60 万 lx・hr	25 日	無包装	外観：白い錠剤 含量残存率：97.2%
保存条件	保存期間	保存形態	結果														
25℃、60%RH、遮光	24 ヶ月	褐色ガラス瓶	24 ヶ月安定であった。														
25℃、75%RH、遮光	3 ヶ月	無包装	外観：白い錠剤 含量残存率：97.2%														
60 万 lx・hr	25 日	無包装	外観：白い錠剤 含量残存率：97.2%														

IV. 製剤に関する項目

[粉碎後の安定性]

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃、75%RH、遮光	3 ヶ月	乳糖 1 万倍 希釈品	含量が 2 ヶ月後に 93.8%、3 ヶ月後に 90.7% まで低下した他 変化なし。 遮光して室温保存す るとき、2 ヶ月間保存 可能
60 万 lx・hr	25日に 相当	乳糖 1 万倍 希釈品	含量が 80.2% まで低 下した他変化なし

測定項目：外観、含量残存率

5. 調製法及び溶解後の  
安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化  
(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

(方法) 日局溶出試験法第 2 法 (パドル法) により試験を行う。  
条件：回転数 50 rpm  
試験液 水 900 mL  
結果：15 分間の溶出率は 70% 以上

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の  
確認試験法

薄層クロマトグラフィーにより確認する。  
薄層板：シリカゲル (けい光剤入り)  
展開溶媒：クロロホルム・メタノール・水混液 (85:14:1)  
検出：紫外線照射 (254nm)

## IV. 製剤に関する項目

10. 製剤中の有効成分の  
定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

カラム：ODS 化シリカゲル (10 $\mu$ m)

移動相：水・アセトニトリル混液 (3:2)

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長 254nm)

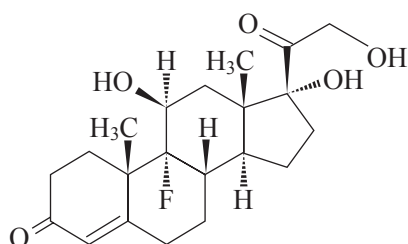
11. 力価

2. 製剤の組成 (1) 有効成分 (活性成分) の含量の項参照

12. 混入する可能性の  
ある夾雑物

フルドロコルチゾン

構造式：



13. 注意が必要な容器・  
外観が特殊な容器に  
関する情報

該当しない

14. 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

塩喪失型先天性副腎皮質過形成症  
塩喪失型慢性副腎皮質機能不全（アジソン病）

### 2. 用法及び用量

フルドロコルチゾン酢酸エステルとして、通常 1 日 0.02 ～ 0.1mg を 2 ～ 3 回に分けて経口投与する。

なお、新生児、乳児に対しては 0.025mg ～ 0.05mg より投与を開始することとし、年齢、症状により適宜増減する。

#### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

年齢により感受性が変化するので、特に新生児・乳児期から血清電解質、レニン活性、血圧等を定期的に測定し、至適投与量に注意すること。

[設定理由]

該当資料なし

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果<sup>1)</sup>

承認時及び再審査終了時まで実施された国内延べ 164 施設、総計 599 例を対象とした調査における塩喪失型先天性副腎皮質過形成症及び塩喪失型慢性副腎皮質機能不全（アジソン病）の改善率は次のとおりであった。

対象疾患名	改善率 (%) [改善以上]		
	承認時	承認後	全体
塩喪失型先天性副腎皮質過形成症	97.4% (148/152)	89.9% (356/396)	92.0% (504/548)
塩喪失型慢性副腎皮質機能不全 (アジソン病)	100% (15/15)	94.4% (34/36)	96.1% (49/51)

承認時の国内での臨床試験成績は、昭和 52 年度に日本小児内分泌研究会の中のフロリネフ研究会が実施したアンケート調査 (171 例) 結果のうち、判定不能の 4 例を除いて改善率を算出した。

承認後の有効性解析対象症例は、本剤の適応が極めて稀であり、年間発症症例数が約 30 例と推定されることから、承認前から使用されていた患者 339 例を含め、承認後新たに投与を開始した患者 127 例、及び

## V. 治療に関する項目

	<p>効能・効果以外に使用された10例の合計466例とした。これらの患者のうち判定不能の24例(塩喪失型先天性副腎皮質過形成症例:20例、塩喪失型慢性副腎皮質機能不全症例:4例)を除いて改善率を算出した。本剤はフルドロコルチゾン酢酸エステルとして、通常1日0.02～0.1mgを2～3回に分けて経口投与する。</p>
(3) 臨床薬理試験	
1) 忍容性試験	該当しない
2) 薬力学的試験	該当資料なし
3) QT/QTc 評価試験	該当資料なし
(4) 探索的試験	該当しない
(5) 検証的試験	
1) 無作為化並行用量 反応試験	<p>該当しない ＜参考＞</p> <p>日本小児内分泌研究会のフロリネフ研究会による国内臨床試験(アンケート調査)の結果、塩喪失型先天性副腎皮質過形成症及び塩喪失型慢性副腎皮質機能不全(アジソン病)での投与量(mg/日)は0.005(最小)～0.3(最大)であった。しかしながら、投与量別構成比を検討したところ、0.02未満及び0.2を超える症例は少なく、また、0.1を超えると副作用発現が見られることを考慮して、投与量を0.02～0.1と設定した。</p> <p>また、1才未満の144例を1日投与量別にみると、0.1mgが46例と最も多く、次いで0.05mg(39例)、0.03mg(20例)の順であり、副作用発現頻度も0.1mgで47.8%(22例/46例)、0.05mgで28.2%(11例/39例)、0.03mgで20.0%(4例/20例)と高用量ほど高かった。</p> <p>本剤の承認された用法及び用量は「フルドロコルチゾン酢酸エステルとして、通常1日0.02～0.1mgを2～3回に分けて経口投与する。」である。</p>
2) 比較試験	該当しない
3) 安全性試験	該当しない
4) 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・  
 特定使用成績調査  
 (特別調査)・  
 製造販売後臨床試験  
 (市販後臨床試験)

全国の病院、診療所を対象に承認後6年間にわたって使用成績調査を実施し、81施設から466例の症例を収集した。

本剤はフルドロコルチゾン酢酸エステルとして、通常1日0.02～0.1mgを2～3回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、新生児・乳児については別途検討する。

(再審査申請資料 使用成績等の調査概要より)

① 有効性

解析対象例466例中、「判定不能」を除いて、疾患別に改善率を算出すると、塩喪失型先天性副腎皮質過形成症が89.9%、塩喪失型慢性副腎皮質機能不全が94.44%、効能・効果以外が90.0%であった。疾患別の全般改善度について、性、年齢、入院・外来、一日投与量、総投与量、使用期間、合併症の有無、併用薬剤の有無別について層別解析を行った結果、有意差を認められた項目はなかった。

また、承認時と承認後における疾患別の改善率(有効率)の比較では、塩喪失型先天性副腎皮質過形成症においては承認時のほうが有意に改善率が高かった。塩喪失型慢性副腎皮質機能不全では承認時が承認後より改善率が高かったが、有意差はみられなかった。

② 安全性

調査症例466例のうち13例に副作用が認められ、その副作用発現頻度は2.79%であった。副作用の種類別の内訳は、高血圧10例、高ナトリウム血症2例、低カリウム血症2例、浮腫1例であった。副作用発現頻度の患者背景別要因解析では、性、年齢、入院・外来、一日平均投与量、総投与量、使用期間、合併症、併用薬剤について検討した結果、違いは認められなかった。

また、承認前と承認後の副作用発現状況を比較すると、承認前では36.8%、承認後の使用成績調査では2.79%に低下した。

③ 有用性

本剤の有用性に関しては、解析対象例466例中、「判定不能」の1例を除いて算出すると、「有用以上」の有用度は、塩喪失型先天性副腎皮質過形成症が97.3%、塩喪失型慢性副腎皮質機能不全が97.4%であった。

2) 承認条件として  
 実施予定の内容  
 又は実施した  
 試験の概要

該当しない

## 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	合成副腎皮質ホルモン剤
2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	本剤は強力な鉱質コルチコイド作用を有する合成副腎皮質ホルモンである。11-デオキシコルチコステロンやアルドステロンと類似の電解質代謝作用を示し、尿細管におけるNaの再吸収促進、Kの排泄促進作用を有する。
(2) 薬効を裏付ける試験成績 <sup>2)</sup>	<p>① 電解質代謝に対する作用(イヌ) 本剤は副腎摘出イヌにおいてデオキシコルチコステロン(DOC)と類似の作用を示し、Naの貯留とKの排泄を増加し、Na貯留作用はデオキシコルチコステロン酢酸エステル(DOCA)の4.7倍であり、アルドステロンと同等の効果を示した。</p> <p>② 糖質代謝に対する作用(ラット) 本剤の副腎摘出ラットにおける肝グリコーゲン蓄積作用は、コルチゾン酢酸エステルの10.7倍であった。</p>
(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

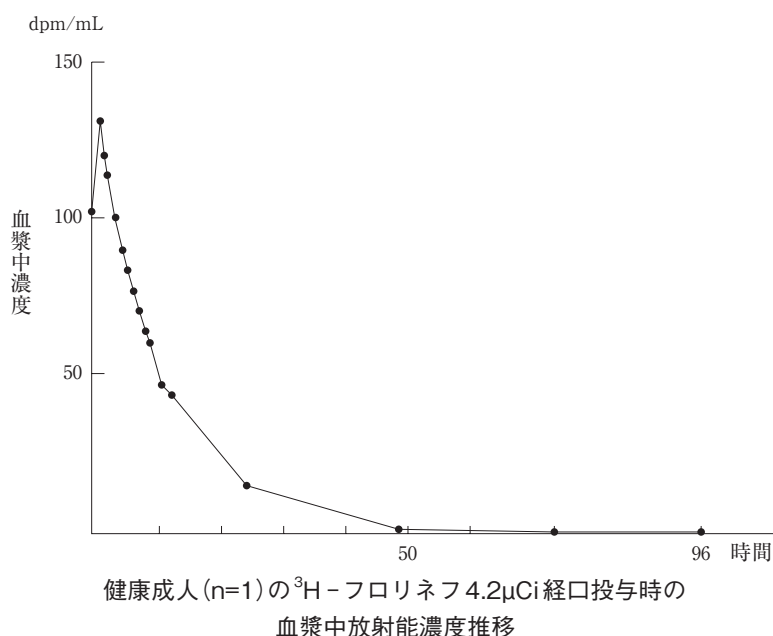
該当資料なし

(2) 最高血中濃度  
到達時間<sup>3)</sup>

健康成人が<sup>3</sup>H-フロリネフ 4.2 $\mu$ Ci (比放射能 87.6mCi/mg) を約 2.44% のエタノール溶液として経口投与した際の血漿中放射能濃度は投与後 45 分で最高値 130dpm/mL に達した。

(3) 臨床試験で確認された  
血中濃度<sup>3)</sup>

健康成人が<sup>3</sup>H-フロリネフ 4.2 $\mu$ Ci (比放射能 87.6mCi/mg) を約 2.44% のエタノール溶液として経口投与した際の血漿中放射能濃度は投与後 45 分で最高値 130dpm/mL を示し、その後半減期 7.2 時間で速やかに低下し、48 時間には検出限界以下となった。



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし  
併用薬については「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団 (ポピュレーション)  
解析により判明した  
薬物体内動態変動要因

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

(2) 吸収速度定数 <sup>3)</sup>	6.40 (hr <sup>-1</sup> ) (1. (2) の試験結果から算出された値)
(3) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(4) 消失速度定数 <sup>3)</sup>	0.0957 (hr <sup>-1</sup> ) (1. (2) の試験結果から算出された値)
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率 <sup>4)</sup>	ヒトにおける該当資料なし <参考：ラット> ラットにおいては経口投与後 1、4 及び 24 時間での結合率はそれぞれ 69%、41% 及び 52% であった。
3. 吸収	消化管より吸収され、速やかに加水分解を受けフルドロコルチゾンを生じる。
4. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液－胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	類似化合物で母乳中への移行あり
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
5. 代謝 <sup>5)</sup>	ヒト尿中の代謝物をペーパークロマトグラフィーで検討した結果、21 位の酢酸基が脱離した脱酢酸体と $\Delta^4$ -3- ケトン基が還元された代謝物の抱合体が確認された。
(1) 代謝部位及び代謝経路	肝臓 (USPDI, 1990a)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	該当資料なし
(3) 初回通過効果の 有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の 有無及び比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度 論的パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路 <sup>4)</sup>	<p>ヒトにおける該当資料なし          &lt;参考：ラット&gt;          ラットでは主な排泄経路は肝胆道系で、胆汁中に腸管から再吸収されにくい代謝物として排泄された後、一部腸内で吸収されうる形に転換されて腸肝循環する。腸肝循環は腸管内の状態に大きく依存するものと考えられるが、食餌が与えられる通常の条件下では、本剤は投与後速やかに胆汁中に排泄され、その一部は腸管から再吸収され腸肝循環するものの、大部分は食物残渣とともに糞中に排泄されることになる。</p>
(2) 排泄率 <sup>3)</sup>	<p>健康成人 (n = 1) に <sup>3</sup>H-フルドロコルチゾンを経口投与し、24 時間以内に投与放射能の 28% が尿中に排泄された。以後は、わずかな放射能が排泄され、72 時間後で 32.2% であった。</p>
(3) 排泄速度 <sup>3)</sup>	(2) 排泄率参照
7. トランスポーターに 関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

#### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### 【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

- (1) 高血圧症の患者 [ナトリウム・水貯留作用等により、高血圧症が増悪するおそれがある。]
- (2) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者 [免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
- (3) 消化性潰瘍の患者 [粘膜防御能の低下等により、消化性潰瘍が増悪するおそれがある。]
- (4) 精神病の患者 [中枢神経系に影響し、精神病が増悪するおそれがある。]
- (5) 結核性疾患の患者 [免疫機能抑制作用により、結核性疾患が増悪するおそれがある。]
- (6) 単純疱疹性角膜炎の患者 [免疫機能抑制作用により、単純疱疹性角膜炎が増悪するおそれがある。]
- (7) 後囊白内障の患者 [水晶体線維に影響し、後囊白内障が増悪するおそれがある。]
- (8) 緑内障の患者 [眼内圧が上昇し、緑内障が増悪するおそれがある。]
- (9) 血栓症の患者 [血液凝固促進作用により、血栓症が増悪するおそれがある。]
- (10) 最近行った内臓の手術創のある患者 [創傷治癒を遅延するおそれがある。]
- (11) 急性心筋梗塞を起こした患者 [心破裂を起こしたとの報告がある。]

#### (解説)

本剤の糖質コルチコイド作用はヒドロコルチゾンの約10倍であることが報告されている。本剤の通常使用量では、糖質コルチコイドに見られる副作用の発現はまれであると考えられるが、長期連用またはヒドロコルチゾン等の糖質コルチコイドと併用する際はこれらの副作用症状の発現する可能性が増大するため、糖質コルチコイドに準じて設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 感染症の患者 [免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
- (2) 糖尿病の患者 [糖新生促進作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増悪するおそれがある。]
- (3) 骨粗鬆症の患者 [骨形成抑制作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。]
- (4) 腎不全の患者 [症状が増悪するおそれがある。]
- (5) うっ血性心不全のある患者 [症状が増悪するおそれがある。]
- (6) 甲状腺機能低下のある患者 [症状が増悪するおそれがある。]
- (7) 肝硬変の患者 [脂質代謝に影響し、肝硬変が増悪するおそれがある。また、慢性肝疾患患者では、血中半減期の延長がみられ、副作用が起こりやすい。]
- (8) 脂肪肝の患者 [脂質代謝に影響し、脂肪肝が増悪するおそれがある。]
- (9) 脂肪塞栓症の患者 [脂質代謝に影響し、脂肪塞栓症が増悪するおそれがある。]
- (10) 重症筋無力症の患者 [使用当初、一時症状が増悪することがある。]
- (11) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

(解説)

本剤の糖質コルチコイド作用はヒドロコルチゾンの約10倍であることが報告されている。本剤の通常使用量では、糖質コルチコイドに見られる副作用の発現はまれであると考えられるが、長期連用またはヒドロコルチゾン等の糖質コルチコイドと併用する際はこれらの副作用症状の発現する可能性が増大するため、糖質コルチコイドに準じて設定した。

6. 重要な基本的注意と  
その理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤は強力な鉍質コルチコイド作用を有するので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。
- 1) 投与に際しては適応、症状を十分に考慮すること。
  - 2) 本剤は、維持量を決定するまでは血圧は頻回(1日1回以上)に、血清電解質は必要に応じて測定して、投与量を適宜増減する。
  - 3) 本剤の投与により、**高血圧、高ナトリウム血症、低カリウム血症、浮腫等**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減量するなど適切な処置を行うこと。また、**食塩摂取量**にも注意すること。
  - 4) 長期投与する場合には、**血圧、血清電解質濃度の定期的な測定**を行うこと。
- (2) 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
- 1) 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
  - 2) 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。
  - 3) 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるため留意すること。
- (3) 副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。

(解説)

本剤の副作用の多くは、高血圧、高ナトリウム血症、低カリウム血症、浮腫等、本剤の鉍質コルチコイド作用によると考えられるものである。従って、これらの副作用の発現を防止するため、定期的な血圧及び血清電解質濃度の測定を行い、本剤の用量及び食塩摂取量を決定することが望ましい。

**Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目**

副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎の増悪があらわれることがあり、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン<sup>6)</sup>」において、ステロイド併用によるB型肝炎の増悪の可能性が示唆されている。B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合には、肝炎の増悪に注意するように記載した。

**7. 相互作用**

**(1) 併用禁忌とその理由**

該当しない

**(2) 併用注意とその理由**

**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
バルビツール酸誘導体 フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはP-450を誘導し、本剤の代謝が促進される。
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加し、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は、血清中のサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中サリチル酸濃度が低下する。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム等	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤 アセトヘキサミド等  インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を阻害する。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤（カリウム保持性を除く） トリクロルメチアジド、アセタゾラミド、フロセミド等	併用により、低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与により、併用したシクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はシクロスポリンの代謝を阻害する。
非脱分極性筋弛緩剤 パンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物等	筋弛緩作用が減弱するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	作用機序不明。

(解説)

類似化合物（糖質コルチコイド）及び外国の添付文書に同様の記載があるため。



8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用の概要 [承認時～再審査終了時までの集計]

総症例数 637 例中、76 例 (11.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、主な副作用は高血圧 38 件 (6.0%)、高ナトリウム血症 26 件 (4.1%)、低カリウム血症 10 件 (1.6%)、浮腫 5 件 (0.8%)、満月様顔貌 4 件 (0.6%) であった。

(解説)

該当資料なし

(2) 重大な副作用と  
初期症状

次の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適切な処置を行うこと。(特に本剤を長期投与したり、ヒドロコルチゾン等の糖質コルチコイドと併用する場合にあらわれやすい。)

(1) 重大な副作用

- 1) 誘発感染症、感染症の増悪 誘発感染症、感染症の増悪があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病
- 3) 消化性潰瘍、膵炎
- 4) 精神変調、うつ状態、痙攣
- 5) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパシー
- 6) 緑内障、後嚢白内障 連用により眼内圧亢進、緑内障、後嚢白内障を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。
- 7) 血栓症

(解説)

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

その他の副作用

種類 \ 頻度	5%以上又は頻度不明	5%未満
内分泌	月経異常	
消化器	下痢、胃痛、胸やけ、口渇、食欲亢進	悪心・嘔吐、腹部膨満感
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい	
筋・骨格	筋肉痛、関節痛	
脂質・たん白質代謝	野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝	満月様顔貌
体液・電解質	血圧上昇、低カリウム性アルカローシス	浮腫、高ナトリウム血症、低カリウム血症
眼	中心性漿液性網脈絡膜症等による網膜障害、眼球突出	
血液	白血球増多	
皮膚	痤瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、掻痒、発汗異常、顔面紅斑、創傷治癒障害、皮膚菲薄化・脆弱化、脂肪織炎	
過敏症 <sup>注)</sup>		発疹
その他	発熱、疲労感、息切れ、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減	

注) 症状があらわれた場合には投与を中止すること

(解説)  
該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現  
頻度及び臨床検査値  
異常一覧

対 象 \ 時 期	承認時迄の調査	使用成績調査	計
調査症例数	171	466	637
副作用発現例数	63	13	76
副作用発現件数	73	15	88
副作用発現率	36.8%	2.79%	11.9%
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	1 (0.6)	—	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.6)	—	1 (0.2)
自律神経系障害	29 (17.0)	10 (2.1)	39 (6.1)
高血圧	28 (16.4)	10 (2.1)	38 (6.0)
嘔吐	1 (0.6)	—	1 (0.2)
代謝・栄養障害	38 (22.2)	5 (1.1)	43 (6.8)
高ナトリウム血症	24 (14.0)	2 (0.4)	26 (4.1)
低カリウム血症	8 (4.7)	2 (0.4)	10 (1.6)
浮腫	4 (2.3)	1 (0.2)	5 (0.8)
肥満	2 (1.2)	—	2 (0.3)
内分泌障害	4 (2.3)	—	4 (0.6)
満月様顔貌	4 (2.3)	—	4 (0.6)
一般的全身障害	1 (0.6)	—	1 (0.2)
腹部膨満	1 (0.6)	—	1 (0.2)

(5) 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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに  
対する注意及び試験法

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用

種類 \ 頻度	5%以上又は頻度不明	5%未満
過敏症 <sup>注)</sup>		発疹

注) 症状があらわれた場合には投与を中止すること

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 9. 高齢者への投与

#### 高齢者への投与

高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後囊白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、慎重に投与すること。

(解説)

類似化合物(糖質コルチコイド)及び外国の添付文書に同様の記載があるため。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

#### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。  
[本剤の動物実験による催奇形試験は実施されていないので、妊婦、胎児への影響に関する安全性は確立していない。類似化合物(糖質コルチコイド)の動物実験で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。]
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[類似化合物(糖質コルチコイド)で母乳中へ移行することがある。]

(解説)

外国の添付文書に同様の記載があるため。

### 11. 小児等への投与

#### 小児等への投与

- (1) 小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- (2) 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。

(解説)

類似化合物(糖質コルチコイド)及び外国の添付文書に同様の記載があるため。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

<参考>

英国、米国の添付文書には下記の記載がある。

**英 国**

本剤を1回に大量服用した場合には、多量の水を飲ませること。血清電解質濃度の十分な観察が必要であり、カリウム剤の投与及び食塩摂取量の制限を考慮すること。

**米 国**

高血圧、浮腫、低カリウム血症、異常な体重増加、心肥大の発現は本剤の過量投与を意味する。このような症状があらわれた場合には本剤の投与を中止すること。通常、投与中止後数日以内にこれらの症状は消失する。投与を再開する際は減量すること。過度のカリウム喪失により筋力低下が発現することもある。このような場合にはカリウム剤の投与による治療も可能である。過量投与を防止するため、定期的な血圧及び血清電解質濃度の測定を行うこと。

14. 適用上の注意

該当資料なし

15. その他の注意

**その他の注意**

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者に生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

(解説)

類似化合物(糖質コルチコイド)及び外国の添付文書に同様の記載があるため。

16. その他

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 <sup>2)</sup>	
(1) 薬効薬理試験 「VI. 薬効薬理に関する項目」参照	
(2) 副次的薬理試験	該当資料なし
(3) 安全性薬理試験	該当資料なし
(4) その他の薬理試験	該当資料なし
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験 <sup>4)</sup>	<b>急性毒性(ラット)</b> 本剤 200、1,000、5,000mg/kg を雄ラットに経口投与した結果、最少致死量は 1,000mg/kg と推察された。死亡例では、剖検で胸腺、脾臓、副腎の萎縮、肝臓の壊死、肺の出血、胃の出血・びらん、腎臓・精巣のうっ血等が認められた。 生存例では剖検で 5000mg/kg 群の 1 例に軽度の副腎の萎縮がみられた。
(2) 反復投与毒性試験 <sup>4)</sup>	<b>亜急性毒性(ラット)</b> ラットに本剤 0.005、0.02、0.08mg/kg を 90 日間連続経口投与した結果、体重増加抑制、網状赤血球、副腎重量及び血小板数の軽度減少が、また副腎皮質の萎縮及び骨髄脂肪化の傾向がみられたが、これらのほとんどは休薬により回復又は回復の傾向を示した。本試験における本剤の無影響量は 0.005 mg/kg であった。  <b>慢性毒性(イヌ)</b> フルドロコルチゾンのイヌにおける筋肉内投与 26 週間慢性毒性試験(0.187、0.375、0.75mg/kg) では、著しい利尿と摂水量の増加、副腎萎縮、腎障害、好酸球数及びリンパ球数減少、好中球数増加、骨格筋のナトリウム増加、骨格筋のカリウム減少、骨格筋の萎縮と脂肪増加、皮下及び腹腔内脂肪の多量沈着、血中尿素窒素の減少、血清蛋白と尿中ナトリウムの増加が認められた。以上の所見は休薬により回復、もしくは回復傾向がみられた。
(3) 生殖発生毒性試験	該当資料なし
(4) その他の特殊毒性	該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：フロリネフ <sup>®</sup> 錠 0.1mg 劇薬、処方箋医薬品（医師等の処方箋により使用すること） 有効成分：フルドロコルチゾン酢酸エステル 劇薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：2年（使用期限の年月は外箱に記載されています。）
3. 貯法・保存条件	遮光・室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	該当しない
(2) 薬剤交付時の取扱いについて （患者等に留意すべき必須事項等）	該当しない
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	100錠（瓶入）
7. 容器の材質	瓶：褐色ガラス キャップ：プラスチック
8. 同一成分・同効薬	同一成分：なし 同 効 薬：ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル
9. 国際誕生年月日	1954年10月28日（カナダ）

**X. 管理的事項に関する項目**

10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	<p>製造販売承認年月日：平成 20 年 3 月 7 日（販売名変更による）  承認 番 号：22000AMX00474000  注：旧販売名：フロリネフ錠  輸入承認年月日：昭和 62 年 3 月 31 日  承 認 番 号：62AM 輸 第 79 号</p>								
11. 薬価基準収載年月日	<p>フロリネフ<sup>®</sup>錠 0.1mg（新販売名）：平成 20 年 6 月 20 日  注：フロリネフ錠（旧販売名）：昭和 62 年 8 月 28 日  （発売年月日：昭和 62 年 8 月 28 日）</p>								
12. 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	<p>該当しない</p>								
13. 再審査結果、再評価 結果公表年月日及び その内容	<p>再審査結果通知年月日：平成 10 年 3 月 12 日  再審査結果：薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない</p>								
14. 再審査期間	<p>6 年（昭和 62 年 3 月 31 日～平成 5 年 3 月 30 日）</p>								
15. 投薬期間制限医薬品に 関する情報	<p>本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない</p>								
16. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="507 1574 746 1697">販売名</th> <th data-bbox="754 1574 954 1697">標準医薬品 マスター基準番号 (HOT 番号)</th> <th data-bbox="962 1574 1241 1697">厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード</th> <th data-bbox="1249 1574 1473 1697">レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="507 1709 746 1749">フロリネフ<sup>®</sup>錠0.1mg</td> <td data-bbox="754 1709 954 1749">105184103</td> <td data-bbox="962 1709 1241 1749">2452003F1035</td> <td data-bbox="1249 1709 1473 1749">620007078</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	標準医薬品 マスター基準番号 (HOT 番号)	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード	フロリネフ <sup>®</sup> 錠0.1mg	105184103	2452003F1035	620007078
販売名	標準医薬品 マスター基準番号 (HOT 番号)	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード						
フロリネフ <sup>®</sup> 錠0.1mg	105184103	2452003F1035	620007078						
17. 保険給付上の注意	<p>該当しない</p>								



# XI. 文献

---

## 1. 引用文献

- 1) 諏訪城三他, 日本小児科学会雑誌 86 (8) : 1255, 1982
- 2) Fried J, Ann. New York Acad. Sci. 61 : 573, 1955
- 3) 五十嵐良雄他, 「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班 (班長竹田亮祐)  
昭和 60 年度研究報告書 : 84, 1986
- 4) 社内資料「再審査申請資料「フロリネフ錠」平成 5 年 6 月」
- 5) Weinmann S et al., des Sciences 242 (1) : 197, 1956
- 6) 坪内博仁他, 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策  
肝臓 50 (1) : 38, 2009

## 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

FLUDROCORTISON	(独国、1968年発売)
FLORINEF ACETATE	(米国、1955年発売)
FLORINEF TABLETS	(英国、1965年発売)

#### 【アメリカ】

##### ■用法・用量

用量は疾患の重症度と患者の応答反応に応じて増減する。患者は疾患の改善や悪化及びストレス(手術、感染症、外傷等)といった用量調節の目安となる徴候について持続的に観察する。

アジソン病：アジソン病においては、フロリネフとヒドロコルチゾン又はコルチゾン等の糖質コルチコイドを併用することにより望ましくない副作用のリスクを最低限に抑えつつ、副腎機能を正常に近づける補充療法を行う。フロリネフの用量としては、0.1mg 週3回投与から0.2mgの連日投与が行われているが、常用量は0.1mgである。治験の結果一過性の高血圧が発現した場合は1日用量を0.05mgに減量する。フロリネフはコルチゾン(1日10～37.5mgを数回に分けて投与)またはヒドロコルチゾン(1日10～30mgを数回に分けて投与)と併用することが望ましい。

塩類喪失性副腎性器症候群：塩類喪失性副腎性器症候群治療に対するフロリネフの常用量は、1日0.1～0.2mgである。

##### ■効果・効能

アジソン病における一次性及び二次性副腎皮質不全の部分的置換療法及び塩類喪失性副腎性器症候群

#### 【イギリス】

##### ■用法・用量

成人：1日0.05～0.3mgの用量で、フロリネフ錠を経口投与する。ナトリウム保持ホルモンを補助的に非経口投与する必要はない。グルココルチコイド作用を増強したい場合は、フロリネフ錠とコルチゾンまたはヒドロコルチゾンを併用経口投与する。

小児：疫病の重症度に従い、年齢及び体重に応じて用量を増減して使用する。

高齢者：特に望ましい用量または注意はない。

##### ■効果・効能

アジソン病における一次性及び二次性副腎皮質不全の部分的代償治療及び塩類喪失性副腎性器群の治療

## 【ドイツ】

## ■用法・用量

用法に特に制限のない時は、フルドロコルチゾン酢酸エステルとして0.1mg /日を投与する。ただし、投与量は週3回1日0.2mgまで増量可。動脈圧亢進患者には1日0.05mgが望ましい。フルドロコルチゾンは目的に応じコルチゾン(1日6.25mg～25mg)あるいはヒドロコルチゾン(1日5～20mg)と併用する。

## ■効果・効能

特にアジソン病における重症副腎皮質不全の補充治療、副腎性器症候群の塩類喪失症候群治療

2. 海外における  
臨床支援情報

該当しない

## XII. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし







販売

## サンド株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1  
URL:<https://www.sandoz.jp/>

製造販売

## サンドファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1  
URL:<https://www.sandoz.jp/>