**2026年4月改訂（第5版）
*2023年5月改訂
貯　　法：2～8℃保存
有効期間：3年

処方箋医薬品[注)]

023

日本標準商品分類番号
87629

深在性真菌症治療剤
ホスフルコナゾール静注液

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

	静注液100	静注液200	静注液400
承認番号	21500AMY00134	21500AMY00135	21500AMY00136
販売開始	2004年1月		

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

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 メドキソミル・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］

3. 組成・性状

3.1 組成

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5mL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
添加剤	pH調節剤		

3.2 製剤の性状

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

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

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。

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[1)]。［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。

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］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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］

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］

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］

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[2,3)]。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[4～6)]。［2.3参照］

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[7)]。

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。

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］

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[8]。フルコナゾールとの併用により、次の報告がある。

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 （ハルシオン等） ［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[9]。	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 （クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミン ［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） ピモジド ［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） 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） ［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。
アゼルニジピン（カルブロック） オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン（レザルタス配合錠） ［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） ［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） ルラシドン（ラツーダ） ［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。	

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 ［8.1参照］	プロトロンビン時間の延長[10]、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 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[11～14]。	
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[15]。	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[16～18]。	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。
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[19,20]。	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[21,22]。	
カルシウム拮抗薬 ニフェジピン等 ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 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[23]。	
タクロリムス[24]、シクロスポリン[25]	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[26]。	
リトナビル 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。 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。	
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。 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。	
＊＊ リメゲパント	リメゲパントのAUC上昇の報告があり、リメゲパントの副作用が増強されるおそれがある。	
イブルチニブ ラロトレクチニブ	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。
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2.5 mg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[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。	
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 レボノルゲストレル等	エチニルエストラジオール[28]、レボノルゲストレ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 クロルプロパミド 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[29]。 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[30]。	
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[31]。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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[32]。	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CYP2C19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[33]。	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CYP2C9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。
** エトラシモド	エトラシモドのAUCが84%増加したとの報告がある。	フルコナゾールはエトラシモドの主たる代謝酵素であるCYP3A4及びCYP2C9を阻害するので、併用によりエトラシモドの血中濃度が上昇することがある。
アブロシチニブ	アブ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ブロシチニブの代謝酵素であるCYP2C19を阻害するので、併用によりアブ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 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[34~37]。	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[38]。	
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[39]。	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。

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。

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（血管性浮腫、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[40]。

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。

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、γ-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

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[41]。

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。

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

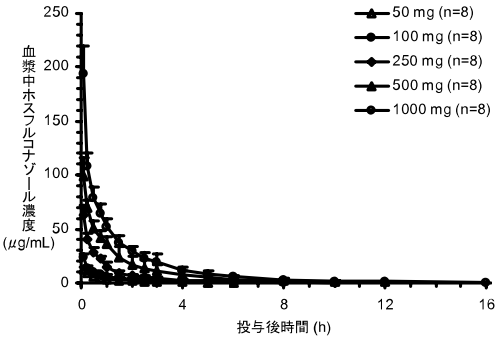
本剤は10mL/分を超えない速度で投与することが望ましい。

16. 薬物動態

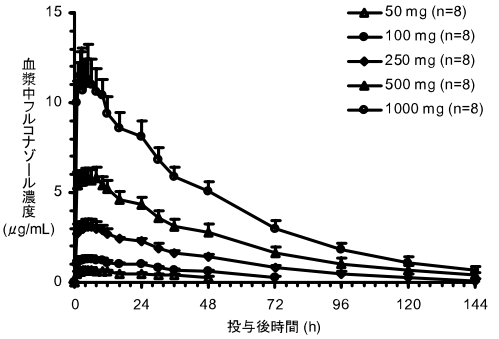
16.1 血中濃度

健康成人にホスフルコナゾール1000mgを単回及び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及び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（$AUC_{0-\infty}$）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[42～45]。



ホスフルコナゾールの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）

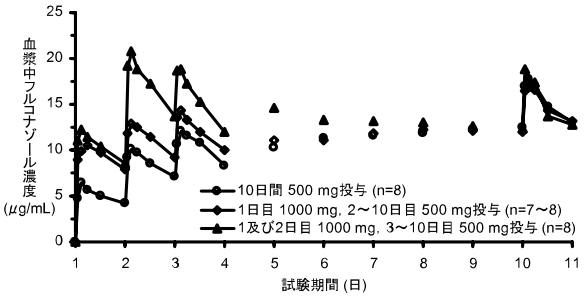


フルコナゾールの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）

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
$AUC_{0-\infty}$（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[46]。



負荷投与時のフルコナゾールの血漿中濃度推移（平均値）

16.3 分布

16.3.1 組織内移行

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[47,48]。

16.3.2 蛋白結合率

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及び200μg/mLでそれぞれ93.8、92.4及び77.7%であり、高濃度において蛋白結合率は低下した[49]。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[50]。

16.4 代謝

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[51]。［9.8参照］

16.5 排泄

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[43]。［9.8参照］

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

ホスフルコナゾールは腎機能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、腎機能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[52]。［7.1、9.2参照］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験

深在性真菌症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において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。

表　臨床効果[a)]

菌種	診断名	投与量[b)]				合計
		800/400mg	400/200mg	200/100mg	その他	
カンジダ属	カンジダ血症[c)]	2/3	4/8	－	0/1[d)]	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	0/1	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	1/2	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及び維持投与量400mgが投与されたが、CLcr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

真菌学的効果は、33例中消失24例で、消失率（＝消失/（消失＋減少＋不変＋増加））は72.7%であった。*Candida*属では、*C. albicans*68.2%（15/22）、*C. parapsilosis*50.0%（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。

また、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[53]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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の14-α-ラノステロールの脱メチル化に関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[54]。

18.2 抗真菌作用

18.2.1 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[55]。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[56,57]。

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[58,59]。

表　臨床分離株に対する抗真菌活性

菌種（株数）	MIC（μg/mL）		
	範囲	50%	90%
Candida albicans（333）	≤0.031～16	0.25	1
Candida glabrata（107）	0.25～>64	16	32
Candida tropicalis（46）	0.5～>64	4	8
Candida parapsilosis（27）	0.25～4	1	2
Candida krusei（14）	32～>64	64	>64
Cryptococcus neoformans（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。

18.2.2 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[60]。

18.2.3 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[61,62]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ホスフルコナゾール（Fosfluconazole）

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

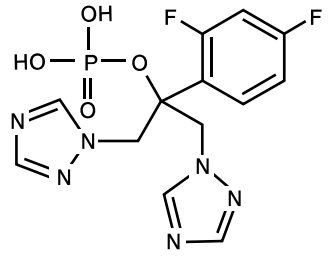
分子式：$C_{13}H_{13}F_2N_6O_4P$

分子量：386.25

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。

化学構造式：



略号：F-FLCZ

22. 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］

23. 主要文献

1) Berl, T. et al.：J Am Soc Nephrol. 1995；6（2）：242-247
2) 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］
3) 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］
4) Pursley, T. J. et al.：Clin Infect Dis. 1996；22（2）：336-340
5) Aleck, K. A. et al.：Am J Med Genet. 1997；72（3）：253-256
6) Molgaard-Nielsen D. et al.：N Engl J Med. 2013；369（9）：830-839
7) Force, R. W.：Pediatr Infect Dis J. 1995；14（3）：235-236
8) 社内資料：チトクロムP450分子種に対する阻害作用（*in vitro*）（2003年10月16日承認、CTD2.4.3.5、2.6.4.7）［L20031001134］
9) 林　昌洋ほか.：皮膚科の臨床. 1996；38（8 Suppl. 36）：1171-1183
10) Crussell-Porter, L. L. et al.：Arch Intern Med. 1993；153（1）：102-104
11) Howitt, K. M. et al.：Med J Aust. 1989；151（10）：603-604
12) Hynninen, V. V. et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2006；50（6）：1967-1972
13) Greenblatt, D. J. et al.：Clin Pharmacol Ther. 2006；79（1）：125-133
14) Zgheib, N. K. et al.：Br J Clin Pharmacol. 2007；63（4）：477-487
15) Kaukonen, K. M. et al.：Eur J Clin Pharmacol. 1998；53（6）：445-449
16) Kantola, T. et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2000；56（3）：225-229
17) Kahri, J. et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2005；60（12）：905-907
18) Shaukat, A. et al.：Ann Pharmacother. 2003；37（7-8）：1032-1035
19) Finch, C. K. et al.：South Med J. 2002；95（9）：1099-1100
20) Ulivelli, M. et al.：J Neurol. 2004；251（5）：622-623
21) Ahonen, J. et al.：Acta Anaesthesiol Scand. 1999；43（5）：509-514
22) Cook, C. S. et al.：Xenobiotica. 2004；34（3）：215-228
23) Kremens, B. et al.：Br J Clin Pharmacol. 1999；47（6）：707-708
24) Mañez, R. et al.：Transplantation. 1994；57（10）：1521-1523
25) Lopez-Gil, J. A.：Ann Pharmacother. 1993；27（4）：427-430

26) Trapnell, C. B. et al. : Ann Intern Med. 1996 ; 124 (6) : 573-576
27) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2008 ; 64 (1) : 25-30
28) Sinofsky, F. E. et al. : Am J Obstet Gynecol. 1998 ; 178 (2) : 300-304
29) Fournier, J. P. et al. : Therapie. 1992 ; 47 (5) : 446-447
30) Niemi, M. et al. : Clin Pharmacol Ther. 2003 ; 74 (1) : 25-31
31) Vanier, K. L. et al. : J Pediatr Hematol Oncol. 2003 ; 25 (5) : 403-404
32) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 (10) : 941-949
33) Marr, K. A. et al. : Blood. 2004 ; 103 (4) : 1557-1559
34) Duggal, H. S. : Gen Hosp Psychiatry. 2003 ; 25 (4) : 297-298
35) Robinson, R. F. et al. : Ann Pharmacother. 2000 ; 34 (12) : 1406-1409
36) Newberry, D. L. et al. : Clin Infect Dis. 1997 ; 24 (2) : 270-271
37) Gannon, R. H. et al. : Ann Pharmacother. 1992 ; 26 (11) : 1456-1457
38) Sahai, J. et al. : J Infect Dis. 1994 ; 169 (5) : 1103-1107
39) Coker, R. J. et al. : BMJ. 1990 ; 301 (6755) : 818
40) 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
41) Anaissie, E. J. et al. : J Infect Dis. 1995 ; 172 (2) : 599-602
42) 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） [L20031110013]
43) 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]
44) 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]
45) 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]
46) 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]
47) 池本　秀雄ほか. : Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 63-116
48) Foulds, G. et al. : J Clin Pharmacol. 1988 ; 28 (4) : 363-366
49) 社内資料：血漿蛋白結合率（*in vitro*）（2003年10月16日承認、CTD2.4.3.3、2.6.4.4） [L20031001130]
50) 社内資料：フルコナゾールの蛋白結合率 [L20031105195]
51) 社内資料：フルコナゾールの代謝経路 [L20031105193]
52) 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]
53) 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]
54) 森田　達也ほか. : 真菌と真菌症. 1986 ; 27 (3) : 190-197
55) Espinel-ingroff, A. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2012 ; 56 (11) : 5898-5906
56) Berkow, E. L. et al. : Infect Drug Resist. 2017 ; 10 : 237-245
57) Calvo, B. et al. : J Infect. 2016 ; 73 (4) : 369-374
58) 山口　英世ほか. : Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 1-16
59) 山口　英世ほか. : 日本臨床微生物学雑誌. 2009 ; 19 (3) : 128-141
60) 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]
61) 川崎　賢二ほか. : Jpn J Antibiot. 1991 ; 44 (5) : 552-561
62) Richardson, K. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1985 ; 27 (5) : 832-835

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標