

再審査報告書

平成 25 年 7 月 23 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	プロジフ静注液 100、同静注液 200、同静注液 400
有効成分名	ホスフルコナゾール
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 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
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成 15 年 10 月 16 日
再 審 査 期 間	8 年
備 考	平成 19 年 4 月 1 日：「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日 薬食発第 0401001 号）により再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

プロジフ静注液使用成績調査（以下、本調査）は、日常診療下において、プロジフ静注液 100、同静注液 200 及び同静注液 400（以下、本剤）の有効性、安全性等に関する情報、その他、適正使用情報の把握及びフルコナゾールとの副作用プロファイルの違いの有無を検討することを目的として、目標症例数を 500 例、観察期間は原則として投与開始から投与終了 7 日後までとし、平成 16 年 10 月～平成 19 年 9 月の期間に連続調査方式にて実施され、国内 92 施設から 513 例の調査票が収集された。また、特定使用成績調査は、臨床分離された各種感染症由来真菌に対するフルコナゾールの薬剤感受性の経年変化を把握することを目的として、3 回の期間（第 1 回：平成 16 年 8 月～平成 17 年 7 月、第 2 回：平成 18 年 8 月～平成 19 年 7 月、第 3 回：平成 20 年 8 月～平成 21 年 7 月）に血液内科、呼吸器内科、外科、消化器外科、脳外科及び産婦人科等における真菌感染症患者検体より分離同定した臨床分離株を対象に薬剤感受性調査が実施された。

2. 使用成績調査の概要

2-1.安全性

本調査には 514 症例が登録され、調査票が収集¹された 513 例のうち 5 例（契約違反 2 例、連続調査違反 2 例、対象条件外² 2 例、安全性再調査不能 1 例：重複有り）を除いた 508 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例 508 例中、副作用は 27 例 30 件認められ、副作用発現症例率（以下、副作用発現率）は 5.3%（27/508 例）であり、主な器官別大分類別の副作用は、肝胆道系障害 3.0%（15/508 例）、臨床検査 1.8%（9/508 例）であった。主な副作用は、肝機能異常 14 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ<以下、AST(GOT)>増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ<以下、ALT (GPT)>増加各 3 件、血中アルカリホスファターゼ（以下、AL-P）増加 2 件であった。なお、安全性解析対象除外症例に副作用は認められなかった。また、安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、性別、妊娠、体重、診察区分、診断名、感染症の重症度、既往歴、合併症、肝機能障害の有無、肝機能障害の重症度、腎機能障害の有無、腎機能障害の重症度、前治療の抗真菌薬、初回投与量、1 日平均投与量、投与日数、総投与量、併用薬剤及び非薬物療法について検討された。その結果、腎機能障害の有無別の副作用発現率について偏りが認められた。

申請者は、本調査で得られた本剤の安全性について以下のように説明した。

本調査における副作用発現率 5.3%は、承認時までの国内臨床試験における副作用発現率 22.5%（36/160 例）と比較して高い傾向ではなかった。また、フルコナゾールの使用成績調査（平成元年 3 月～平成 7 年 3 月）における副作用³発現率は 10.7%（254/2370 例）であり、器官別大分類別副作用は、肝臓・胆管系障害が 5.2%（123/2370 例）と最も頻度が高く、主な副作用は ALT (GPT) 上昇 3.6%（85/2370 例）、AST (GOT) 上昇 3.4%（80/2370 例）、AL-P 上昇 2.3%（58/2370 例）であり、両調査において副作用のプロファイルに大きな違いは認められなかったと考える。また、副作用発現率について背景因子別の検討の結果、腎機能障害の有無別で偏りが認められたが<腎機能障害を有する患者：2.1%（3/140 例）、腎機能障害を有していない患者：6.6%（24/366 例）>、腎機能障害を有する患者に発現した副作用は肝機能異常 3 件で、うち 1 件は重篤であったが転帰は回復であり、腎機能障害を有さない患者に発現した主な副作用は肝機能異常 11 件、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加各 3 件で、重篤な副作用は腎障害が 1 件報告されたが転帰は回復であり、腎機能障害の有無別で副作用プロファイルに大きな違いは認められなかったと考える。なお、腎機能障害を有する患者については、使用上の注意の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」等

¹ 登録症例 514 症例中 1 例は医師の協力が得られず収集不能であった。

² フルコナゾールの投与経験がある症例

³ J-ART 使用

にて、肝機能障害及び腎障害については同じく「重大な副作用」にて注意喚起がなされている。

以上より、本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要となるような問題は認められなかったと考える。

機構は申請者の説明を了承し、本調査における本剤の安全性について、直接の比較は困難ではあるが本剤の承認時及びフルコナゾールの使用成績調査における副作用発現状況と大きな違いは認められず、また新たな対応が必要となる事象も発現していないことから、現段階で特段の問題はないと判断した。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例 508 例から 184 例（適応外使用⁴102 例、用法用量外 1 例、有効性判定不能 163 例、有効性判定条件満たさず 3 例：重複あり）を除いた 324 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価は、臨床症状、画像診断、内視鏡検査、真菌学的検査、血清学的検査等の結果から、調査担当医師が有効、無効、判定不能の 2 段階 3 区分で総合的に判定し、このうち有効と評価された症例の有効性解析対象症例に占める割合が有効率とされた。その結果、有効率は 78.1% (253/324 例) であった。また、直接鏡検、組織病理学的検査、血液培養、培地培養等の真菌学的検査結果より、調査担当医師が消失、推定消失、減少、不変、増加、判定不能の 5 段階 6 区分で真菌学的効果の評価し、判定不能症例を除いた真菌学的効果判定症例数に占める消失症例数と推定消失症例数の合計の割合が菌消失率とされた。同様に、原因真菌の消長が確認できた症例数に占める検出不能又は陰性と判断された症例数の割合が原因真菌消失率とされた。その結果、真菌学的効果判定がなされた 108 例における菌消失率は 68.5% (74/108 例) であった。また、原因真菌の消長が確認できた *Candida* 属 96 件及びその他の真菌 1 件における原因真菌消失率は 71.9% (69/96 件) 及び 100% (1/1 件) であった。また、有効性に影響を及ぼす背景因子について、安全性と同様に検討され、その結果、年齢、合併症の有無、前治療の抗真菌薬の有無別の有効率について偏りが認められた。

申請者は、本調査で得られた有効性の結果について以下のように説明した。

本調査と承認時までの国内臨床試験における有効率との直接の比較は困難ではあるが、承認時の国内臨床試験における有効率は 73.8% (31/42 例) であり本調査と承認時の有効率に大きな違いは認められなかったと考える。また、*Candida* 属における菌消失率についても本調査では 71.9% (69/96 件) であったのに対し、承認時は 75.0% (24/32 件) であり大きな違いは認められなかったと考える。また、有効性に係る背景因子のうち偏りが認められた年齢について、年齢別での有効率は、15 歳未満 0% (0/1 例)、15 歳以上 20 歳未満 100.0% (3/3 例)、20 歳以上 30 歳未満 33.3% (1/3 例)、30 歳以上 40 歳未満 70.0% (7/10 例)、40 歳以上 50 歳未満 64.0% (16/25 例)、50 歳以上 60 歳未満 91.1% (41/45 例)、60 歳以上 70 歳未満 84.1% (53/63 例)、70 歳以上 80 歳未満 81.5% (88/108 例)、80 歳以上 90 歳未満 68.6% (35/51 例)、90 歳以上 60.0% (9/15 例) であった。15 歳未満の症例と 20 歳以上 30 歳未満の症例における有効率が低かったことが年齢別の有効率に偏りをもたらした一因とも考えられたが、これらの症例数は限られていることから、結論を導くことは困難であり、また他の年齢別での有効率に特段の傾向はみられず、有効率は 60~100% と承認時有効率 (73.8%) 及び本調査の全体での有効率 (78.1%) と大きな差異も認められていないことから特段問題はないと考える。合併症の有無別の有効率については、合併症無で 100.0%

⁴ 適応外使用とは、最終診断において、深在性真菌症の確定又は疑いと診断された症例のうち、本剤の適応症であるカンジダ属及びクリプトコッカス属による真菌血症、呼吸器真菌症、真菌腹膜炎、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎以外の症例及び、最終診断において、深在性真菌症の確定診断または疑いに至らなかった症例を指す（内訳：細菌感染（疑い含む）19 例、予防投与 17 例、アスペルギルス感染症 9 例、深在性真菌症でなかった又は確定できず 5 例等）。

(15/15 例)、合併症有で 77.0% (238/309 例) であり、合併症有で低かった。その理由としては、合併症有では、白血病や悪性腫瘍などの治療による免疫機能の低下から細菌感染を併発しやすい症例といった症状改善が認められにくい症例が含まれていたことが考えられた。前治療の抗真菌薬の有無別での有効率については、前治療抗真菌薬無で 79.6% (242/304 例)、前治療抗真菌薬有で 55.0% (11/20 例) であり、前治療抗真菌薬有で低かった。その理由としては、前治療抗真菌薬有では前治療抗真菌薬が無効あるいは効果不十分のために本剤が使用されている症例が含まれ、難治性の症例に本剤が使用されたために有効率が低くなった可能性が考えられたが、これら難治性と考えられる症例においても改善傾向を示す症例が認められており、本剤の有効性を否定するものではないと考える。

以上より、本剤の有効性について、現時点で新たな対応が必要となるような問題は認められなかったと考える。

機構は申請者の説明を了承し、本調査における本剤の有効性について、患者背景等により様々な影響を受けることは否めないが、本剤の有効率や菌消失率について、直接比較は困難であるものの承認時と比較しても大きく劣るものではなかったことを踏まえると、特に問題となる情報はなかったと判断した。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者、長期投与症例）については、本調査において収集した症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。申請者は、得られた結果について以下のように説明した。

小児（15 歳未満）：本調査において、15 歳未満の小児の症例は、安全性解析対象症例として 2 例収集されたが、副作用は認められなかった。また、有効性解析対象症例として 1 例収集され、有効性は無効であった。

高齢者（65 歳以上）：本調査において、65 歳以上の高齢者の症例は、安全性解析対象症例として 317 例収集され、15 例 18 件の副作用が認められた。副作用発現率は 4.7% (15/317 例) であり、非高齢者の副作用発現率 6.3% (12/191 例) と比較して大きな違いは認められなかった。高齢者において認められた副作用は、肝機能異常 5 件、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加各 3 件等であり、高齢者に特徴的に発現したと考えられる副作用も認められなかった。また、有効性解析対象症例 205 例の有効率は 77.6% (159/205 例) であり、非高齢者の有効率 79.0% (94/119 例) と比較して大きな違いは認められなかった。

妊産婦：本調査において、妊産婦の症例は収集されなかった。

腎機能障害を有する患者：本調査において、腎機能障害を有する患者の症例は、安全性解析対象症例として 140 例収集され、3 例 3 件の副作用が認められた。副作用発現率は 2.1% (3/140 例) であり、腎機能障害を有さない患者の症例における副作用発現率 6.6% (24/366 例) と比較して偏りが認められたが、腎機能障害を有する患者に認められた副作用は、肝機能異常 3 件であり、腎機能障害を有さない患者における副作用プロファイルとの違いは認められず、腎機能障害を有する患者に特徴的に発現したと考えられる副作用も認められなかった（2-1「安全性」の項参照）。また、有効性解析対象症例 89 例における有効率は 77.5% (69/89 例) であり、腎機能障害を有さない患者の有効率 79.0% (184/233 例) と比較して大きな違いは認められなかった。

肝機能障害を有する患者：本調査において、肝機能障害を有する患者の症例は、安全性解析対象症例として 205 例収集され、10 例 10 件の副作用が認められた。副作用発現率は 4.9% (10/205 例) であり、肝機能障害を有さない患者の症例における副作用発現率 5.7% (17/299 例) と比較して大きな違いは認められなかった。肝機能障害を有する患者に認められた副作用は、肝機能異常 6 件、低カリウム血症、肝障害、AL-P 増加及び血中尿素増加

の各 1 件であり、肝機能障害を有する患者に特徴的に発現したと考えられる副作用も認められなかった。また、有効性解析対象症例 124 例における有効率は 78.2% (97/124 例) であり、肝機能障害を有さない患者の有効率 78.2% (154/197 例) と比較してほぼ同様であった。

長期投与の患者：承認時、国内臨床試験において 28 日以上投与がなされていなかったため、28 日を超えて本剤が投与された症例が長期投与症例として収集された。安全性解析対象症例は 18 例収集されたが、副作用は認められなかった。また、有効性解析対象症例 11 例における有効率は 81.8% (9/11 例) であり、全体での有効率 78.1% (253/324 例) と大きな違いは認められなかった。

以上より、本調査における特別な背景を有する患者について、安全性、有効性に特段の問題は認められなかったと考えると申請者は説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者について、本調査を踏まえ現段階で特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査

臨床分離された各種感染症由来真菌に対する本剤の薬剤感受性の経年変化を把握することを目的として、3 回の期間（第 1 回：平成 16 年 8 月～平成 17 年 7 月、第 2 回：平成 18 年 8 月～平成 19 年 7 月、第 3 回：平成 20 年 8 月～平成 21 年 7 月）に血液内科、呼吸器内科、外科、消化器外科、脳外科及び産婦人科等における真菌感染症患者検体より分離同定された臨床分離株を対象に薬剤感受性調査が実施された。感受性測定方法は、NCCLS（現 CLSI）M27-A2 に準じた微量液体希釈法が用いられた。さらに、濁度の顕著な現象（IC80：陽性コントロールの 80% 阻止濃度）が Minimum inhibitory concentration（以下、「MIC」）とされた。また、エンドポイントは培養 24 時間及び 48 時間後の 2 時点で判定された。

申請者は、本調査で得られた各真菌における本剤の感受性の結果について以下のように説明した。

第 1 回から第 3 回までに収集された菌株数はそれぞれ *C.albicans* で 50 株ずつ、*C.glabrata* で 50 株ずつ、*C.guilliermondii* で 32 株、37 株及び 14 株、*C.krusei* で 50 株、50 株及び 46 株、*C.parapsilosis* で 50 株、50 株及び 49 株、*C.tropicalis* で 50 株ずつ、*C.lusitaniae* で 35 株、50 株及び 39 株及び *C.neoformans* で 11 株、22 株及び 23 株であった。*C.albicans*、*C.parapsilosis*、*C.lusitaniae* 及び *C.neoformans* に対する本剤の MIC range はそれぞれ ≤ 0.125 - $8\mu\text{g/mL}$ 、 ≤ 0.125 - $8\mu\text{g/mL}$ 、 ≤ 0.125 - $8\mu\text{g/mL}$ 及び 0.25 - $16\mu\text{g/mL}$ であり、感性率⁵はいずれの菌株でも 100.0% であった。*C.glabrata*、*C.guilliermondii* 及び *C.tropicalis* に対する本剤の MIC range は ≤ 0.125 - $>64\mu\text{g/mL}$ であったが、感性率はいずれも 90% を超えていた。*C.krusei* に対する本剤の感性率は 43.5-80.0% であったが、本菌種は菌種の特長として本剤に対する耐性機構を内因性に有する自然耐性菌種であることから感性率や MIC 値に基づく評価は困難であると考えられる。以上より、第 1 回、第 2 回、第 3 回の各回において、*Candida* 属及び *C.neoformans* 臨床分離株に対する本剤の感受性に特記すべき問題は認められず、新たな対応は必要ないと考えられた。

機構は申請者の説明を了承し、臨床分離された各種感染症由来真菌に対する本剤の感受性について、現段階で特段の問題は認められていないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中（平成 15 年 10 月 16 日～平成 23 年 10 月 15 日）に厚生労働省及び機構へ

⁵ NCCLS（現 CLSI）M27-A2 の「Appendix C. Interpretive Guidelines for In Vitro Susceptibility Testing of Candida Species」に基づき、本薬の MIC が $64\mu\text{g/mL}$ 未満の菌株数の割合として算出。

報告された副作用は、192例 259件（外国症例を除く）であり、使用成績調査から3例3件、自発報告から189例 256件であった。重篤な副作用は187例 252件であった。使用上の注意から予測できない（以下、「未知」）副作用は68例 83件であり、このうち未知重篤な副作用は62例 76件であった。主な未知重篤副作用は急性腎不全、間質性肺疾患が各4件、低カリウム血症が各3件、汎血球減少症、抗利尿ホルモン不適合分泌、高血糖、心不全、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹、発疹、薬疹、腎不全、血中アミラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各2件であった。死亡症例は31例 41件であり、死亡例が2件以上集積している未知副作用は、急性腎不全、間質性肺疾患が各4件、汎血球減少症、腎不全が各2件であった。また、再審査期間終了後から平成25年5月までに機構へ報告された副作用は11例 13件であり、このうち未知重篤副作用は7例 8件であり、内訳は急性心不全2件、間質性肺疾患、急性呼吸不全、尿崩症、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、リンパ球形態異常、血小板数減少が各1件であった。死亡例は3例 3件であり、内訳は急性心不全、間質性肺疾患、血小板数減少の各1件であった。

なお、再審査期間中及び終了後から平成25年5月までに感染症症例の報告はなかった。

申請者は上記の副作用報告状況について、以下のように説明した。

未知重篤副作用のうち、急性腎不全、間質性肺炎、汎血球減少症、腎不全、血小板数減少については使用上の注意の「重大な副作用」の項にて既に注意喚起している事象ではあるが、転帰死亡であったため未知と評価した。これらの症例については基礎疾患や併用薬との関連が疑われる症例であり、いずれの症例についても本剤との因果関係は明確ではなかったことから更なる注意喚起は不要と考え、今後も発現状況に十分注意し、適宜必要な対応を検討する。その他、報告された副作用について、報告数が少ないことや因果関係が明確となる症例ではなかったことから、現時点では特別な対応は必要ないと考える。

機構は申請者の説明を了承し、副作用及び感染症報告に基づき、現時点で新たな対応は不要と判断した。

5. 相互作用

再審査期間中、他の薬剤との相互作用が疑われたものは16例 16件収集された。各薬剤と発現した副作用については表1の通りであった。

表1 相互作用が疑われた薬剤と発現した副作用一覧表

相手薬剤	No.	性別	年齢 (歳)	副作用の種類※
ワルファリンカリウム	1	女	77	プロトロンビン時間延長
	2	女	65	プロトロンビン時間延長
	3	男	72	INR 増加
	4	女	68	INR 増加
	5	男	80	INR 増加
	6	女	43	INR 増加
	7	男	66	INR 増加 出血性素因
	8	女	73	出血性素因
	9	女	83	胃腸出血
グリクラジド	10	男	80	低血糖症
タクロリムス水和物	11	女	23	血小板数減少 腎機能障害
ゾルピデム酒石酸塩	12	女	77	譫妄
オキシドン塩酸塩水和物	13	女	51	悪夢

相手薬剤	No.	性別	年齢 (歳)	副作用の種類※
トレチノイン	14	男	24	血中カルシウム増加
ポリコナゾール レボチロキシナトリウム水和物 ワルファリンカリウム	15	女	42	INR 増加
メチルプレドニゾロンコハク酸エステル ナトリウム	16	女	29	副作用なし

※ MedDRA/J Ver.14.0 の PT 用語

これら相互作用の報告について申請者は以下のように説明した。
ワルファリンカリウム、グリクラジド、タクロリムス水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、トレチノインについては既に使用上の注意の「相互作用」併用注意にて注意喚起している。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムとの併用については、併用直後にフルコナゾールの血中濃度が併用前の 63% と低下していることから本剤との関連性は否定できないが、現時点では十分な症例集積がなく、他に適切に評価できると考えられる情報もないことから特段注意喚起は行わず、今後とも発現状況に十分留意し、必要に応じて対応を検討する。また他の未知の相互作用の報告については血中濃度等の情報もなく、また症例集積数も少ないことから、現時点では特別な注意喚起は行わず、今後とも関連情報に十分留意し、必要に応じて対応を検討する。また、再審査終了後平成 25 年 5 月までに収集された相互作用の報告はなかった。

機構は、申請者の説明を了承し、相互作用について、現時点で新たな対応は不要と判断した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 23 年 11 月時点、海外のいずれの国においても承認、販売されていない。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報、回収、出荷停止等の安全性、有効性に関する重大な措置報告はなかった。また、再審査期間中に報告された外国措置報告は安全性に関して 1 件であり、有効性に関してはなかった。これについて申請者は以下のように説明した。

報告した 1 件は、本剤の活性本体であるフルコナゾールの CCDS (company core data sheet) の改訂であり、主な内容は併用禁忌薬としてキニジン、ピモジドが追記されたことであり、国内における対応としては使用上の注意の「禁忌」及び「併用禁忌」の項にキニジン、ピモジドを追記し、他の改訂内容についても適切に使用上の注意に反映し注意喚起を行った。また、再審査期間終了後から平成 25 年 5 月までに報告された措置報告はなかった。

機構は申請者の説明を了承した。

7. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了後平成 25 年 5 月までに報告された安全性、有効性に関する研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ-1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上