

## 5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### (1) 深在性真菌症の現状

深在性真菌症は、白血病や悪性リンパ腫などの治療により好中球数が  $500 /\text{mm}^3$  以下に低下した患者（好中球減少患者）に好発するものと考えられてきた。一方、広域抗菌剤、副腎皮質ステロイド剤などの薬物療法の進歩や中心静脈栄養などの普及により、以前は致命的転帰を迎えていた患者においても集中治療を受けることができるようになった。好中球数が  $500 /\text{mm}^3$  以上であってもこのような患者は易感染状態にあり、現在では深在性真菌症の高リスク患者（好中球非減少患者）と考えられている<sup>参考文献 1,2,3</sup>。

米国 CDC（Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta）の疫学調査成績（National Nosocomial Infections Surveillance）に基づくと、*Candida* spp.は敗血症の原因の第4位にランクされ、診療科別の発症頻度は7.3～16.1%である<sup>参考文献 4,5</sup>。一方、カンジダ症による死亡率は1980年から増加し続け、1989年にはピークを迎え、その後減少し、AIDS患者を除くと1997年には人口100,000人あたり0.3～0.4人である<sup>参考文献 6</sup>。各種深在性カンジダ症の原因菌としては、*Candida albicans*（*C. albicans*）が最も多く分離されているが、近年では*C. albicans*以外の*Candida* spp.（non-*albicans Candida* spp.）の分離頻度が増加している<sup>参考文献 7,8</sup>。またAIDS患者の発症頻度の増加に伴い、外国ではクリプトコックス症の増加が著しい<sup>参考文献 3</sup>。

本邦では、米国CDCで実施されているような深在性真菌症に関する疫学調査成績はないが、病理剖検例の統計を年度ごとにまとめた日本病理剖検輯報（日本病理学会）によると、内臓真菌症の検出率は1990年まで増加し続け、その後減少に転じていることが報告されている<sup>参考文献 3</sup>。また酵母様真菌の分離状況の年次推移においても、外国と同様、近年 non-*albicans Candida* spp.分離の増加が報告されている<sup>参考文献 3</sup>。

フルコナゾールは1989年にジフルカン®として発売され、カンジダ症及びクリプトコックス症に対する有効性に加えて、同効薬に比べて安全性に優れることから、全世界で5,000万人以上の深在性真菌症患者に処方されてきた。フルコナゾールは深在性真菌症患者の死亡率を低下させるとの報告<sup>参考文献 9</sup>もあり、前述の外国における真菌症の死亡率低下や本邦における内臓真菌症の検出率減少は、フルコナゾールの普及によってもたらされてきたと考えられる。現在、本邦では注射剤による治療が必要とされる深在性真菌症患者数は年間約200,000人と想定され、そのうち %においてフルコナゾール静注液が用いられているものと推定される。このように、今日では深在性真菌症の治療に際してフルコナゾールは重要な役割を担っていると考えられる。

近年、真菌の感受性を測定する標準法（米国：NCCLS M27-A（National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997）、日本：日本医真菌学会法, 1995）が確立され、各種真菌の感受性サーベイランスが行われてきた<sup>参考文献 8,10,11</sup>。外国ではAIDS患者における口腔内カンジダ症の治療にフルコナゾール経口剤が断続的に長期間投与されており、フルコナゾール耐性*C. albicans*（MIC>64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の検出が報告されている<sup>参考文献 12</sup>。一方、本邦では外国に比べAIDS患者数は少ないことから、*Candida* spp.のフルコナゾール耐性化の報告はほとんどなく、諸外国ほど耐性化は進んでいないと考えられる。

これらのことから本邦ではAIDS患者における深在性真菌症を除いて、カンジダ症の発症状況は外国とほぼ同様の状況にあると推定される。

(2) 既存注射用深在性真菌症治療薬

深在性真菌症はその多くが予後不良性であり，カンジダ血症と確定診断された 48 時間後の死亡率は 23%に達することが報告されている<sup>参考文献 13)</sup>。従って，深在性真菌症の治療に際しては，致命的転帰を迎える前に最適な薬剤を用い，できるだけ早期から治療を開始する必要がある。しかし，本邦で使用可能な注射用抗真菌薬は，アムホテリシン B，ミコナゾールおよびフルコナゾールのわずか 3 剤にすぎない。アムホテリシン B は毒性が強く，腎障害，悪寒などの副作用の問題から，その臨床使用には十分な観察が必要とされる。ミコナゾールは添加物としてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を用いており，現在，臨床では使用される機会は少なくなっている。

一方，フルコナゾールは本邦では発売後 10 年以上経過しており，その有効性及び安全性は確認されており，カンジダ症及びクリプトコックス症治療における第一選択薬としての地位を確保している。

(3) フルコナゾール静注液の改良

フルコナゾールは英国ファイザー社中央研究所において創薬されたトリアゾール系抗真菌薬であり，本邦における用法・用量は，通常カンジダ症には 50～100 mg，クリプトコッカス症及びアスペルギルス症には 50～200 mg の 1 日 1 回投与であり，重症又は難治性真菌感染症に限って 400 mg まで増量可能である（表 1）。

表 1 本邦におけるジフルカン<sup>®</sup>静注液の効能・効果及び用法・用量

<p><b>効能・効果</b></p> <p>カンジダ属，クリプトコッカス属*及びアスペルギルス属による下記感染症 真菌血症，呼吸器真菌症，消化管真菌症，尿路真菌症，真菌髄膜炎</p>
<p><b>用法・用量</b></p> <p>カンジダ症： 通常，成人にはフルコナゾールとして 50～100 mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。</p> <p>クリプトコッカス症*，アスペルギルス症： 通常，成人にはフルコナゾールとして 50～200 mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。</p> <p>なお，重症又は難治性真菌感染症の場合には，1 日量として 400 mg まで増量できる。</p>

\*：本邦ではフルコナゾール静注液の効能・効果，用法・用量においては「クリプトコッカス属」，「クリプトコッカス症」が使われているが，現在では「クリプトコックス属」，「クリプトコックス症」の方が汎用されていることから，本薬の申請に際してはこれを用いることとした。

一方，フルコナゾール静注液の使用頻度の増加に伴い，いくつかの改良すべき点も指摘されるようになってきた。

1) フルコナゾール高用量治療の必要性

外国ではフルコナゾールの上市後，各種の臨床的研究が行われ，フルコナゾールの有効性及び安全性が確認されてきた。またフルコナゾールの特性を生かすための検討も行われ，経験的治療（empiric therapy）による有効性の検討<sup>参考文献 14)</sup>や 400 mg 以上の高用量療法<sup>参考文献 15)</sup>などの用法上の工夫も加えられてきた。

近年，いくつかの真菌感受性サーベイランスの結果，*Candida* spp.に対するフルコナゾールの感受性成績が集積されるようになり，適切な用法・用量の選択が的確に行われるようになってきた。外国ではこれらの成績をふまえて深在性真菌症治療に関するガイドラインが作成されており，フルコナゾールは第一選択薬として，その用量は 400～800 mg が推奨されている（表 2）。本邦でも専門家を中心とした深在性真菌症の経験的治療及び治療に関する検討の結果（1997，1998 年）<sup>参考文献 1,2)</sup>によると，フルコナゾール 200～400 mg（静注）が選択されている。

表 2 各国のフルコナゾールの推奨用量

	ガイドライン 作業部会 / 学会	フルコナゾール 推奨用量
英国	外科及び集中治療室患者における深在性カンジダ感染症の治療 英国抗菌化学療法学会作業部会 <sup>参考文献16)</sup> (1994)	400～800 mg
米国	深在性カンジダ感染症の治療と予防のコンセンサス 国際委員会 <sup>参考文献17)</sup> (1997)	400～800 mg
	カンジダ症治療におけるガイドライン 米国感染症学会 <sup>参考文献18)</sup> (2000)	400～800 mg
カナダ	好中球非減少集中治療患者における院内カンジダ感染症の治療ガイドライン カナダカンジダ血症アドバイザー委員会 <sup>参考文献19)</sup> (1997)	800 mg（初日） 400 mg （2日目以降）
日本	白血病治療に合併する真菌感染症のエンピリック治療 日本血液学会コンセンサスミーティング <sup>参考文献1)</sup> (1997)	400 mg
	好中球非減少患者に発症する深在性カンジダ症の診断と治療 日本感染症学会コンセンサスミーティング <sup>参考文献2)</sup> (1998)	200～400 mg

本邦におけるフルコナゾールの使用実態について，弊社が第三者機関に依頼した調査結果によると，フルコナゾール静注液の 1 日平均投与量は，血液内科では mg，内科及び外科では mg であった（表 3）。多くの患者が重症又は難治性真菌症である血液内科では 400 mg を中心に処方されていると考えられる。内科及び外科では 1 日平均投与量は mg であるが，50～100 mg で治療される軽症～中等症の患者も含まれていることから，重症又は難治性真菌感染症には 200～400 mg が投与されていると考えられる。

表 3 本邦におけるフルコナゾールの 1 日平均投与量

	血液内科*	内科及び外科**
1 日平均投与量	mg	mg

\* : 実施時期： 年 ~ 月

\*\* : 実施時期： 年 ~ 月

このように、上述した深在性真菌症ガイドライン及び使用実態から明らかなように、フルコナゾール承認時に比べ、特に静注液 200 ~ 400 mg による治療の必要性は高くなっている。

2) 負荷投与の必要性

フルコナゾールはその消失半減期（約 30 時間）が長いことから、血中濃度が定常状態に達するまで 6 ~ 10 日間を要することが知られている<sup>参考文献 20)</sup>。一方、カンジダ血症や播種性カンジダ症などの全身性真菌症の治療に際してはできるだけ速やかな効果発現が望まれる。外国ではフルコナゾールによる治療に際し、血中濃度を速やかに定常状態に到達させることを目的に、投与初日に倍量を投与する方法（負荷投与方法）が採用されている。ファイザー社が第三者機関に依頼した におけるフルコナゾールの使用量調査結果によると、フルコナゾールによる真菌症の治療に際して、カンジダの菌種にかかわらず、 %の医師が負荷投与を実施していることが確認されている。

以上のことから、本邦でも投与早期から治療効果が得られる負荷投与方法の意義は高いと考えられる。

3) 液量負担の少ないフルコナゾール製剤の必要性

フルコナゾールの溶解性は他のアゾール系抗真菌薬に比べると高い（ mg/mL , , ）が、最高用量である 400 mg 投与に際しては 200 mL 静注液が点滴されている。フルコナゾール 400 mg 投与の対象となるような重症又は難治性真菌症患者は全身播種性を呈することが多く、これに加え重篤な基礎疾患を有している場合も多いことから、様々な併用薬や輸液が投与されている。またフルコナゾール 200 mL 静注液中にはナトリウム 708 mg を含んでおり、フルコナゾールを用いた治療では輸液選択上の制約や患者に長時間の点滴を受けさせるといった問題もあり、液量負担の少ない改良型フルコナゾールが望まれている。

(4) ホスフルコナゾールの創薬

英国ファイザー社中央研究所ではフルコナゾール上市後、少ない投与液量でフルコナゾールと同等の有効性と安全性が期待でき、またフルコナゾールの高用量投与が容易な薬剤の探索を進めた。

水に溶けにくい薬物をリン酸エステル化して水溶性を高める技術はこれまで fosphenytoin（米国において承認）、ホスフェストロール、リン酸エストラムスチン、リン酸ヒドロコルチ

ゾンナトリウム，リン酸デキサメタゾンナトリウムなどの薬物において応用されており，特に後者の4製品については本邦でも既に承認されている。またリン酸エステルから解離されるリン酸は生体内には多量に存在する物質であり，生体に及ぼす影響はほとんどないと考えられた。その結果，フルコナゾールをリン酸エステル化したプロドラッグ，ホスフルコナゾール（開発コード：UK-292,663）<sup>参考文献<sup>21</sup></sup>が開発候補化合物として選定された。

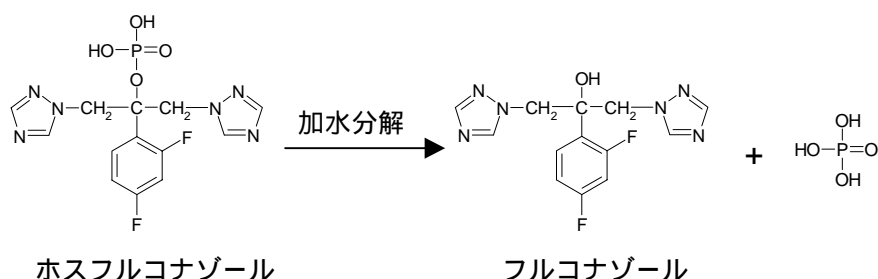


図 1 ホスフルコナゾールからフルコナゾールへの加水分解

ホスフルコナゾール（分子量：386.25）は，フルコナゾール（分子量：306.27）の水酸基をリン酸エステル化したプロドラッグ（ホスフルコナゾール 100 mg はフルコナゾール 79.3 mg に相当）であり，生体内では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（図 1）され，フルコナゾールと同等の臨床効果が期待できる。ホスフルコナゾールの水に対する溶解度は  $\text{mg/mL}$ （フルコナゾールとして  $\text{mg/mL}$ ）であるが，pH 4～12 の水溶液に対しては  $\text{mg/mL}$  以上（フルコナゾールとして  $\text{mg/mL}$  以上）の溶解度を示し，この pH 領域においてはフルコナゾール（ $\text{mg/mL}$ ）の約 倍以上の溶解性を示す。溶解性を向上させたホスフルコナゾールは投与液量を大幅に減らすことができ，フルコナゾール 400 mg 相当量を投与する際の液量はわずか 5 mL となった（ホスフルコナゾール静注液：100.9 mg/mL，フルコナゾールとして 80 mg/mL，フルコナゾール静注液：2 mg/mL）。また投与液量の少量化により簡便なボラス投与を容易にするとともに，投与に要する時間を短くすることが可能となった。さらに投与液中に含まれるナトリウム量も大幅に少なくなった（ $\text{mg}$ ）。また負荷投与法を用いて高用量フルコナゾールの投与が可能となり，投与開始早期から高い血中フルコナゾール濃度を維持することが期待できるようになった。ホスフルコナゾールは，現在フルコナゾール 200～400 mg が投与されている重症又は難治性真菌症の治療に際し，前述の必要性を満たす薬剤であると考えられた。

#### (5) 非臨床開発の経緯

ホスフルコナゾールの非臨床試験は，19 年 月より英国ファイザー社中央研究所にて物理化学的性質の解明，薬理試験並びに薬物動態試験を行い，次いでフランスファイザー社中央研究所及び米国ファイザー社中央研究所にて毒性試験を 19 年 月より行った。本邦では外国で実施された各種非臨床試験のうち，本邦における臨床試験実施及び製造承認申請に際して必要とされる試験として，毒性試験は抗原試験を 19 年 月に，薬理試験は薬効試験を 19 年 月～19 年 月，一般薬理試験を 19 年 月に，*in vitro* 薬物動態試験を 19

年 月～19 年 月に実施した。

毒性試験では、ラット、マウスにおける静脈内単回投与毒性試験、ラット、イヌにおける静脈内1ヵ月及び6ヶ月反復投与毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験、ラット、ウサギにおける生殖発生毒性試験及び抗原性試験を実施した結果、ホスフルコナゾールの毒性はフルコナゾールと本質的に差のないことが確認された。

薬理試験では、ホスフルコナゾールは *in vitro* では *Candida* spp. 及び *Cryptococcus neoformans* に対し有意な抗真菌活性を示さなかったが、*Candida* spp. 及び *Cryptococcus neoformans* の *in vivo* ラット感染モデルに対し、フルコナゾールと同様の感染防御効果を示すことが確認され、その活性本体はフルコナゾールであることが推定された。

薬物動態試験では、*in vivo* においてホスフルコナゾールはほぼ完全にフルコナゾールに加水分解されることが確認された。

これらの成績から、ホスフルコナゾール 1,000 mg はフルコナゾール 800 mg とほぼ等価の活性を有するプロドラッグ製剤として開発できるものと判断した。

ホスフルコナゾール注射剤の有効期限は、2～8 保存で に設定し、有効期間延長のため、安定性試験を継続中である。

## (6) 臨床開発の経緯

ホスフルコナゾールの臨床試験は英国を拠点として、主に欧州と日本において実施された。

### 1) 第 相試験

#### (a) 外国における健康成人を対象とした第 相試験

ホスフルコナゾールがフルコナゾールと同様の薬物動態及び安全性を示すかどうかを確認する目的で、英国にて 2,000 mg までの単回投与試験（治験 No.252-201, 19 年 月～月）が実施された。続いてホスフルコナゾールのフルコナゾールに対する相対バイオアベイラビリティを検討する単回投与試験（治験 No.252-202, 19 年 月～月）及び14日間反復投与試験（治験 No. 252-203, 19 年 月～月）が英国にて実施された。またこれとは別に反復投与時の安全性の検討をベルギーにて実施した（治験 No.252-209, 19 年 月～月）。

#### (b) 特殊な被験者集団を対象とした第 相試験（外国）

深在性真菌症患者を対象とした臨床試験の前に、特殊な被験者集団に対する薬物動態及び安全性を確認することを目的に、腎機能障害を有する被験者（治験 No.252-204, 19 年 月～月, フランス, ドイツ）、肝機能障害を有する被験者（治験 No.252-211, 19 年 月～月, ドイツ）、高齢及び非高齢被験者（男性, 女性：治験 No.252-205, 19 年 月～月, 英国）を対象とした単回及び反復投与試験が実施された。

#### (c) 本邦における健康成人を対象とした第 相試験

本邦における第 相試験として、日本人を対象とした単回投与試験（治験 No.UK-

292,663-JP- 501 , 19 年 月 ~ 19 年 月 ) が実施された。

(d) 民族差を検討した第 相試験

ドイツにおいて日本人及び外国人被験者を対象とした単回投与試験 ( 治験 No.252-210 , 19 年 月 ~ 月 ) を実施し , ホスフルコナゾール及びフルコナゾール投与時の薬物動態と安全性における民族差を直接比較した。

(e) 負荷投与法による反復投与試験

英国において投与開始 2 日間 , 維持量の倍量を投与する負荷投与法を用いた 10 日間反復投与試験 ( 治験 No.252-212 , 19 年 月 ~ 月 ) が行われた。

2) 治験相談 ( 個別相談 )

19 年 月 日に

, 医薬品副作

用被害救済・研究振興調査機構と治験相談を行い , 以下の助言を得た。

(a)

第 相試験の結果から , ホスフルコナゾール投与後の薬物動態に日本人と白人の間で民族差が認められないことが示され ,

(b)

ホスフルコナゾールでは水に対する溶解性が改善されたことから ,

(c)

(d)

ホスフルコナゾールはフルコナゾールより蛋白結合率が極めて高いことは ,

。今のところ , ホスフルコナゾールとフルコナゾールの違いとしてリン酸部分があることと蛋白結合率が高くなっているという点が挙げられ ,

(e)

これまで深在性真菌症治療薬は、確定診断が難しく、また疾患が重篤であることからやむを得ず、100 例程度の検討で承認されてきた。

### 3) 第 相試験

上記の治験相談から得られた助言をふまえ、第 相試験でホスフルコナゾール投与後の薬物動態及び安全性に民族差が認められなかったことから、外国第 相試験成績を本邦の申請に利用できると判断した。また本邦ではフルコナゾール静注液の使用成績調査結果（有効性集計対象症例： 例，安全性集計対象症例： 例）が集積されており、フルコナゾールの有効性及び安全性はすでに確立されていると判断し、深在性真菌症患者を対象に有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験（治験 No.UK-292,663-JP- -601，19 年 月～20 年 月）を多施設共同非盲検非対照試験として立案した。

#### (a) 対象菌種

フルコナゾールはカンジダ属，クリプトコックス属に加えてアスペルギルス属も適応菌種としている。一方，最近の動向からアスペルギルス属に対し，フルコナゾールに比べ有効性に優れるアムホテリシン B やイトラコナゾールが用いられている<sup>参考文献 22,23)</sup>ことから，ホスフルコナゾールではカンジダ属とクリプトコックス属を対象とした。

#### (b) 用量

ホスフルコナゾールの活性本体はフルコナゾールであり，ホスフルコナゾールは改良型フルコナゾールとして位置付けられる。フルコナゾールの市販剤型には静注液とカプセル剤があり，通常，カンジダ症に対しては 50～100 mg，クリプトコックス症に対しては 50～200 mg が 1 日 1 回静脈内又は経口投与されており，重症又は難治性真菌感染症の場合に限って 400 mg が認められている。フルコナゾール 50 mg は比較的軽症の患者の治療に，

一方ホスフルコナゾールは，特にフルコナゾール静注液を必要とする患者の中でも重症又は難治性真菌症患者を対象としている。そこで，フルコナゾールの承認用量の範囲内である 200, 400 mg（フルコナゾール相当量）をホスフルコナゾールの投与量とした。ただし，真菌血症，呼吸器真菌症，真菌髄膜炎などの全身性真菌症に比べ，侵襲部位が局在性である消化管真菌症及び尿路真菌症においては 100, 200 mg（フルコナゾール相当量）とした。

### (c) 試験デザイン

過去に本邦で実施された深在性真菌症治療薬の第 相試験と同様、ホスフルコナゾールの第 相試験も非盲検非対照試験として実施し、ホスフルコナゾールの有効性及び安全性を検討した。

症例数は 100 例程度を組み入れ、50 例以上の有効性評価対象例を目標とした。本邦で実施された過去のフルコナゾール及びイトラコナゾールの臨床試験での組み入れ状況

例) から参考文献<sup>24,25)</sup>、対象症例数は極めて少ないことが推定されたが、経験的治療が汎用されている抗真菌薬治療の現状を考慮し、疑診例の組み入れも可能とした。有効性評価対象例は確定診断例とし、投与開始後に原因真菌が検出された症例も確定診断例とした。総合効果は臨床症状改善度、内視鏡検査・画像診断 (CT, X 線検査等) の改善度、真菌学的効果及び血清学的効果に基づき、治験責任医師 / 分担医師が判定した。

本臨床試験では治験調整医師と効果安全性委員会を中心とした効果安全性検討委員会を開催し、組み入れられた症例の妥当性と治験の安全性情報の確認を行い、解析対象集団の分類を併せて行った。

### 4) 蛋白結合に関する薬物相互作用

ホスフルコナゾールとワルファリンとの蛋白結合に関する薬物相互作用を臨床試験で検討することとしていたが、ホスフルコナゾールの半減期は 2~3 時間であり、臨床試験では実質的にはフルコナゾールとの相互作用の有無を検討することとなる。フルコナゾールとワルファリンとの薬物相互作用は既に確認されていることから<sup>注)</sup>、倫理的側面を考慮し、臨床試験での検討は行わず、*in vitro* 試験で検討を行った。

### (7) 申請前相談

20 年 月 日、本薬の申請資料 案に基づいて、医薬品副作用被害  
救済・研究振興調査機構と、申請前相談を行  
った。

### (8) 今回の承認申請に用いる臨床試験データパッケージ

本申請資料として提出する臨床試験データパッケージは、外国及び国内で実施された第 相試験成績 (治験 No.252-201, 252-202, 252-203, 252-204, 252-205, 252-209, 252-210, 252-211, 252-212, UK-292,663-JP- -501 ) と国内第 相試験成績 (治験 No.UK-292,663-JP- -601 ) から構成される。

深在性真菌症患者におけるホスフルコナゾールの有効性は国内第 相試験成績を評価資料とした。また本薬の安全性は健康成人、腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者、高齢及び非

注) フルコナゾールの添付文書中ではワルファリンは併用注意薬とされている。

主な臨床症状としてプロトロンビン時間の延長及び出血傾向 (挫傷, 鼻出血, 消化管出血, 血尿, 下血等) の報告がある。

高齢被験者を対象とした各種第 相試験成績と国内第 相試験を評価資料とした。外国第 相試験（治験 No.252-302，19 年 月～ 月）は，医療環境の違い，有効性データの取り扱いの違いがあることから，参考資料とした。

以上のように，深在性カンジダ症及びクリプトコックス症患者におけるホスフルコナゾールの有効性と安全性を，本邦における非盲検非対照試験にて評価し，外国及び日本で実施された第 相試験成績を併せて，本邦における本薬の承認申請を行うことは可能であると判断した。これら各種臨床試験成績は，本資料 2.5 項，2.7 項及び第 5 部に詳細がまとめられている。

(9) 専門協議後の照会事項対応

専門協議後，20 年 月 日に，「本薬の有効性はフルコナゾール製剤と大きく異なると思われるため，安全性に大きな問題がなければ適応を限定する必要はないと思われる。効能・効果の設定について，「重症または難治性」と記載する妥当性について検討すること」との照会事項があった。

ホスフルコナゾール静注液は，注射液量の少量化により，高用量のフルコナゾールによる治療を容易にし，さらに負荷投与を可能にするといった特長を有する。重症又は難治性真菌症患者はこれらの特長を最も活かすことのできる対象であり，国内第 相試験では，重症又は難治性真菌症患者における本薬の有効性はフルコナゾールと大きく異なることはなく，またその安全性もフルコナゾールとほぼ同様であることが確認された。そこで，当初は効能・効果を「重症又は難治性真菌感染症患者」に限定した。

しかし，本照会内容について検討した結果，効能・効果を“重症又は難治性”と限定することにより，本薬の特長は活かされるものの，同一の活性本体を有する二つの医薬品の一方にのみ限定を付すことになり，医療現場での混乱を招くおそれがあると考えられた。また，本薬の臨床試験では，軽症～中等症の真菌症患者を対象とはしなかったが，すでに得られている臨床成績から，軽症～中等症患者においてもフルコナゾールとほぼ同等の有効性及び安全性が得られるものと考えられ，臨床的にはフルコナゾール静注液と同様に使いうるものと判断された。

そこで，本薬の効能・効果及び用法・用量は，国内第 相試験成績並びにフルコナゾールの効能・効果及び用法・用量（表 1）に基づき，以下のように設定した。

表 4 ホスフルコナゾールの効能・効果及び用法・用量

<b>申請区分：</b>	新有効成分含有医薬品
<b>申請品目：</b>	プロジフ静注液 100，プロジフ静注液 200，プロジフ静注液 400
本承認申請は基本通知（医薬発 第 481 号，平成 11 年 4 月 8 日）に基づき「新有効性成分含有医薬品」として行う。	

**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 63.1～126.1 mg（フルコナゾールとして 50～100 mg）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 126.1～252.3 mg（フルコナゾールとして 100～200 mg）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 63.1～252.3 mg（フルコナゾールとして 50～200 mg）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 126.1～504.5 mg（フルコナゾールとして 100～400 mg）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 504.5 mg（フルコナゾールとして 400 mg）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 1009 mg（フルコナゾールとして 800 mg）まで投与できる。

**(10) 外国での開発**

本薬の開発は当初，世界規模で行うこととし，まず 19 年 月から第 相試験を欧州にて行った。その後本邦での開発を決定し，19 年 月に本邦にて単回投与試験を実施した。

第 相試験は 19 年 月から本邦，欧州及び南アフリカにおいて開始されたが，欧米での市場調査の結果

2) 欧米諸国では，アムホテリシン B 製剤は 4 剤（リボソーム製剤等を含む），トリアゾール系製剤は 2 剤（フルコナゾールとイトラコナゾール）， $\beta$ -D-グルカン合成阻害薬（casposfungin：アスペルギルス症のみ）が承認されており，深在性真菌症治療薬の選択枝は多い，など

本薬の 一方，本邦では と考えられたことから開発を継続した。

**(11) 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守**

本邦における臨床試験は，ヘルシンキ宣言（1996 年改訂）及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）を遵守した。また外国で実施した臨床試験もヘルシンキ宣言（1989 年及び 1996 年改訂）を遵守した。

## 参考文献

- 1) 正岡 徹. 白血病治療に合併する真菌感染症の Empiric Therapy 日本におけるコンセンサスを求めて Jap J Antibio 1997; 50: 669-682.
- 2) 相川 直樹, 谷村 弘, 河野 茂, 吉田 稔. 好中球非減少患者に発症する深在性カンジダ症の診断と治療 日本におけるコンセンサスを求めて Jap J Antibio 1998; 51: 721-734.
- 3) 山口 英世. 病原真菌と真菌症. 初版, 南山堂;1999. P30-46.
- 4) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1990 – May 1999, issued June 1999. A report from the NNIS System. Am J Infect Control 1999; 27: 520-532.
- 5) Beck-Sagué CM, Jarvis WR, and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980 – 1990. J Infect Dis 1993; 167: 1247-1251.
- 6) McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. Clin Infect Dis 2001; 33: 641-647.
- 7) Nguyen MH, Peacock JE, Morris AJ, Tanner DC, Nguyen ML, Snyderman DR et al. The changing face of candidemia: Emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. Am J Med 1996; 100: 617-623.
- 8) Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP, and the SCOPE Participant Group. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: Frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 30: 121-129.
- 9) Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, and Flowers MED. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. Blood 2000; 96: 2055-2061.
- 10) Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Hollis RJ, and Messer SA et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: Frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the SENTRY program. J Clin Microbiol 1998; 36: 1886-1889.
- 11) Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: Frequency of occurrence and *in vitro* susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. J Clin Microbiol 2001; 39: 3254-3259.
- 12) Rex JH, Rinaldi MG, and Pfaller MA. Resistance of *Candida* species to fluconazole. Antimicrobial Agents Chemother 1995; 39: 1-8.
- 13) Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G and Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors, predictors of mortality. Clin Infect Dis 1992; 15: 414-421.
- 14) Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, Moroni C, Garaventa A, Rossi MR et al. Fluconazole versus

- amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 814-820.
- 15) Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, Huls C, Vartivarian SE, Karl C, Prince RA et al. Safety, plasma concentrations, and efficacy of high-dose fluconazole in invasive mold infections. *J Infect Dis* 1995; 172: 599-602.
- 16) British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 1994; 20: 522-528.
- 17) Edwards JE Jr., Bodey GP, Bowden RA, Büchner T, de Pauw BE, Filler SG, et al. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 43-59.
- 18) Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-678.
- 19) Demajo WA, Guimond J-G, Rotstein C, Tweeddale M, and the Canadian Candidemia Advisory Group. Guidelines for the management of nosocomial *Candida* infections in non-neutropenic intensive care patients. *Can J Infect Dis* 1997; 8 SuppleB: 3B-9B.
- 20) Grant SM, and Clissold SP. Fluconazole A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycosis. *Drugs*, 1990; 39: 877-916.
- 21) Bentley A, Butters M, Green SP, Learmonth WJ, MacRae JA, Morland MC et al. The discovery and process development of a commercial route to the water soluble prodrug, fosfluconazole. *Org Process Res Dev* 2002; 6: 109-112.
- 22) 河野 茂. Compromised host における深在性真菌症. *Jpn J Med Mycol* 2000; 41: 71-76.
- 23) 掛屋 弘, 河野 茂. 真菌感染症の治療の動向. *臨床と研究* 2000; 77: 1868-1874
- 24) 池本 秀雄, 渡辺 一功, 森 健, 谷内 昭, 赤保内 良和, 三国 主税ら. Fluconazole の深在性真菌症に対する臨床試験成績. *Jap J Antibiotics* 1989; 42: 63-116
- 25) Itraconazole 内科領域研究班 (代表世話人 池本 秀雄). 新経口抗真菌剤 Itraconazole の深在性真菌症に対する臨床試験成績. *基礎と臨床* 1991; 25: 585-616.

図2 ホスフルコナゾールの開発経緯図