

審査報告書

平成 23 年 10 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①ジフルカン静注液 50mg、②ジフルカン静注液 100mg、③ジフルカン静注液 200mg、④ジフルカンカプセル 50mg、⑤ジフルカンカプセル 100mg
[一 般 名]	フルコナゾール
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 5 月 27 日
[剤形・含量]	①～③1 バイアル中にフルコナゾール 50mg、100mg 又は 200mg を含有する注射剤、④～⑤1 カプセル中にフルコナゾール 50mg 又は 100mg を含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 23 年 4 月 28 日付薬食審査発 0428 第 9 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 23 年 10 月 4 日

[販 売 名] ①ジフルカン静注液 50mg、②ジフルカン静注液 100mg、③ジフルカン静注液 200mg、④ジフルカンカプセル 50mg、⑤ジフルカンカプセル 100mg

[一 般 名] フルコナゾール

[申 請 者 名] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 5 月 27 日

[審査結果]

平成 23 年 4 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フルコナゾール（小児用法用量の設定）及び（真菌感染症予防）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の小児の真菌感染症並びに小児及び成人の真菌感染症予防に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ①②③④⑤
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、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防
(下線部追加)

[用法・用量] ①②③
成人
カンジダ症：通常、成人にはフルコナゾールとして 50～100mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。
クリプトコッカス症：通常、成人にはフルコナゾールとして 50～200mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。
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 400mg まで増量できる。
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には、フルコナゾールとして 400mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。

小児

カンジダ症：通常、小児にはフルコナゾールとして3mg/kgを1日1回静脈内に投与する。

クリプトコッカス症：通常、小児にはフルコナゾールとして3～6mg/kgを1日1回静脈内に投与する。

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12mg/kgまで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には、フルコナゾールとして12mg/kgを1日1回静脈内に投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし、1日量として400mgを超えないこと。

新生児

生後14日までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を72時間毎に投与する。

生後15日以降の新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を48時間毎に投与する。

④⑤

成人

カンジダ症：通常、成人にはフルコナゾールとして50～100mgを1日1回経口投与する。

クリプトコッカス症：通常、成人にはフルコナゾールとして50～200mgを1日1回経口投与する。

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400mgまで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には、フルコナゾールとして400mgを1日1回経口投与する。

小児

カンジダ症：通常、小児にはフルコナゾールとして3mg/kgを1日1回経口投与する。

クリプトコッカス症：通常、小児にはフルコナゾールとして3～6mg/kgを1日1回経口投与する。

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12mg/kgまで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には、フルコナゾールとして12mg/kgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし、1日量として400mgを超えないこと。

新生児

生後14日までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を72時間毎に投与する。

生後15日以降の新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を48時間毎に投与する。

(下線部追加)

審査報告

平成 23 年 10 月 4 日

I. 申請品目

- [販売名] ①ジフルカン静注液 50mg、②ジフルカン静注液 100mg、③ジフルカン静注液 200mg、④ジフルカンカプセル 50mg、⑤ジフルカンカプセル 100mg
- [一般名] フルコナゾール
- [申請者名] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 平成 23 年 5 月 27 日
- [剤形・含量] ①～③1 バイアル中にフルコナゾール 50mg、100mg 又は 200mg を含有する注射剤、④～⑤1 カプセル中にフルコナゾール 50mg 又は 100mg を含有するカプセル剤
- [申請時効能・効果] ①②③④⑤
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、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防
(下線部追加)
- [申請時用法・用量] ①②③
成人
カンジダ症：通常、成人にはフルコナゾールとして 50～100mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。
クリプトコッカス症：通常、成人にはフルコナゾールとして 50～200mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。
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 400mg まで増量できる。
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には、フルコナゾールとして 400mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。
小児
カンジダ症：通常、小児にはフルコナゾールとして 3mg/kg を 1 日 1 回静脈内に投与する。
クリプトコッカス症：通常、小児にはフルコナゾールとして 3～6mg/kg を 1 日 1 回静脈内に投与する。
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 12mg/kg まで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には、フルコナゾールとして12mg/kgを1日1回静脈内に投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし、成人の最大用量400mgを超えないこと。

新生児

2週齢までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を72時間毎に投与する。

3～4週齢までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を48時間毎に投与する。

④⑤

成人

カンジダ症：通常、成人にはフルコナゾールとして50～100mgを1日1回経口投与する。

クリプトコッカス症：通常、成人にはフルコナゾールとして50～200mgを1日1回経口投与する。

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400mgまで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には、フルコナゾールとして400mgを1日1回経口投与する。

小児

カンジダ症：通常、小児にはフルコナゾールとして3mg/kgを1日1回経口投与する。

クリプトコッカス症：通常、小児にはフルコナゾールとして3～6mg/kgを1日1回経口投与する。

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12mg/kgまで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には、フルコナゾールとして12mg/kgを1日1回経口投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし、成人の最大用量400mgを超えないこと。

新生児

2週齢までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を72時間毎に投与する。

3～4 週齢までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を 48 時間毎に投与する。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

フルコナゾール（以下、「本薬」）は、1978 年にファイザー社（英国）で開発されたトリアゾール系の抗真菌薬である。本薬の作用機序は真菌細胞の膜成分のエルゴステロール生合成の阻害とされており、カンジダ属及びクリプトコッカス属に対して抗真菌活性を示す。

本邦では 1989 年 3 月に静注剤及びカプセル剤が成人のカンジダ属及びクリプトコッカス属による感染症（真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症及び真菌髄膜炎）の効能・効果で承認されている。なお、2011 年 5 月現在、海外では、静注剤は 103 の国又は地域で承認され、カプセル剤は 124 の国又は地域で承認されている。

本邦で臨床上問題となる深在性真菌症は、アスペルギルス属、カンジダ属及びクリプトコッカス属などが主要な病原真菌となる日和見感染症であり、白血病を主とする血液疾患及び悪性腫瘍の患者、臓器移植後の患者、自己免疫疾患の患者及び造血幹細胞移植患者など、免疫機能が低下した患者に好発し、一般に重篤な感染症であり、発症後は小児及び成人において致命的な転帰を辿ることも多い。海外において、本薬は既に小児の真菌感染症に対する治療薬並びに小児及び成人の造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防薬として承認されており、小児を含めて真菌感染症の治療及び予防薬として、国内外の各種学会診療ガイドライン、国際的に評価されている教科書における記載、国内外の公表論文及び国内外での使用実績等が存在する。本邦において小児の適応を有している抗真菌薬はポリエニマクロライド系のアムホテリシン B の内服剤及びキャンディン系のミカファンギンナトリウム（点滴静注剤）の 2 剤のみであり、また造血幹細胞移植患者における真菌感染症予防の適応を有している抗真菌薬はミカファンギンのみである。アムホテリシン B の内服剤は消化管カンジダ症以外には有効性が期待できず、ミカファンギンはクリプトコッカス属による真菌感染症の適応を取得していないこと及び経口剤が存在しないことから長期使用及び外来治療が困難となっている。本薬はアゾール系薬剤であること、静注剤に加えてカプセル剤があること及び消化管真菌症以外の真菌感染症にも有効であることから、真菌感染症に対する治療及び予防の機会が増え、医療上の有用性が高い。このような状況を踏まえ、厚生労働省にて第 3 回及び第 4 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）が行われ、小児用法・用量の設定及び真菌感染症予防に対す

る本薬の必要性が認められたため、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 22 年 5 月 21 日付医政研発 0521 第 1 号・薬食審査発 0521 第 1 号及び平成 22 年 12 月 13 日付医政研発 1213 第 1 号・薬食審査発 1213 第 1 号）により開発要請がなされた。

その後、平成 23 年 4 月 18 日開催の第 7 回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フルコナゾール（小児用法用量の設定）及び（真菌感染症予防）」（以下、公知申請の該当性報告書）が取り纏められた。当該報告書に基づき、平成 23 年 4 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会において、ジフルカン静注液 50mg、ジフルカン静注液 100mg、ジフルカン静注液 200mg、ジフルカンカプセル 50mg 及びジフルカンカプセル 100mg に対する事前評価がなされ、一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 4 月 28 日付薬食審査発 0428 第 9 号）及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について』（平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を開催せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追加・修正すべき点の検討を行った。

(2) 添付文書（案）について

1) 小児の用法・用量の記載について

① 1 日最大投与量について

機構は、小児の 1 日最大用量の記載について、申請時の案では小児用量としての 1 日最大用量であることが明確ではないことから、再検討するように求めたところ、下記のように記載を変更する旨申請者より説明がなされ、機構はこれを了承した。

【変更前】

ただし、成人の最大用量 400mg を超えないこと。

【変更後】

ただし、1日量として400mgを超えないこと。

② 新生児について

申請者は、用法・用量の項における新生児の週齢の記載について、申請時の案では2週～3週目の間及び4週目の患児における用法が不明瞭であると考え、対象患児をより明確とするために、以下のように新生児の用法・用量の記載を変更する旨申請者より説明がなされ、機構はこれを了承した。

【変更前】

2週齢までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を72時間毎に投与する。

3～4週齢までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を48時間毎に投与する。

【変更後】

生後14日までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を72時間毎に投与する。

生後15日以降の新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を48時間毎に投与する。

(下線部変更)

2) 用法・用量に関連する使用上の注意について

機構は、海外にて造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の効能・効果の承認時に提出された海外臨床試験のプロトコル及び海外添付文書に基づき、予防の投与期間について注意喚起することが望ましいと考えた。したがって、造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防について、用法・用量に関する使用上の注意の項において以下のように注意喚起するよう、申請者に求めたところ、申請者はこれを了解した。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

造血幹細胞移植患者における深在性真菌感染症の予防

- 1) 好中球減少症が予想される数日前から投与を開始することが望ましい。
- 2) 好中球数が $1000/\text{mm}^3$ を超えてから7日間投与することが望ましい。

3) 小児等への投与の項について

申請者は、新生児における薬物代謝の情報提供を行うとともに、小児と新生児では

代謝の違いから投与間隔が異なる点について注意喚起を行うために、下記のように記載する旨を説明し、機構はこれを了承した。

【小児等への投与】

新生児においては、腎機能が未熟なため血中濃度半減期が延長することから、投与間隔に留意すること。[「薬物動態」の項参照]

4) 薬物動態の項について

機構は、小児における薬物動態のデータを記載するよう、申請者に求めたところ、申請者はこれを了解した上で、カプセル剤の添付文書（案）の記載について、以下のように説明した。

小児における経口剤の薬物動態データはドライシロップ剤¹のデータを掲載するが、海外ではカプセル剤とドライシロップ剤の生物学的同等性が認められており、カプセル剤とドライシロップ剤は海外において同じ用法・用量で承認されていることから、カプセル剤の添付文書（案）にドライシロップ剤の薬物動態データを記載する意義はあると考える。製品情報概要及びインタビューホームには、カプセル剤とドライシロップ剤の生物学的同等性に関するデータを記載し、医療現場へ情報提供する。

機構はこれを了承した。

(3) 製造販売後における留意点について

機構は、公知申請の該当性報告書等を踏まえ、小児用法・用量が追加されることに伴い、国内の文献報告等から使用実態等の情報が乏しいと考えられる新生児及び乳幼児については、引き続き国内における臨床使用実態下における安全性情報を集積する必要があると考える。特に、国内の文献報告も踏まえ使用実態が乏しいと考えられる高用量（6～12mg/kg）投与における安全性、及び本薬は CYP 阻害作用を有することから、併用薬投与時の安全性情報を収集する必要があると考える。なお、製造販売後調査の結果は、適宜、医療現場に情報提供を行う必要があると考える。以上のことを踏まえ、機構は、製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査の骨子（案）を提示した上で、以下のとおり回答した。

新生児を含む乳幼児（7歳未満）に対する使用実態下における安全性及び有効性を把握するために、以下の点を調査することを主な目的とした特定使用成績調査（調査予定症例数●●例、ただし静注剤●●例以上、経口剤●●●●例目標、調査期間●年）を実施する。

- ・調査期間中の未知の副作用の把握
- ・使用実態下における副作用発生状況の把握

¹「ジフルカンドライシロップ 350mg」及び「ジフルカンドライシロップ 1400mg」。本邦においては平成 23 年 5 月 27 日に医薬品製造販売承認申請されている。

・安全性及び有効性等に影響を与えると考えられる要因の把握

なお、本調査の結果は短期間で取り纏め、必要に応じて、医療機関へ適正使用情報として提供することから●例の収集が不可能な場合であっても、●年間の調査期間をもって、本調査を終了する予定である。また、本調査の対象年齢（新生児を含む7歳未満の乳幼児）の患児に対しては経口剤としてはカプセル剤よりもドライシロップ剤¹を投与することが適切であると考えことから、投与経路変更の症例も含めて、使用実態下での本剤の安全性及び有効性を的確に把握するために、本調査はドライシロップ剤の市販後から開始する。

機構は、製造販売後調査の内容については大きな問題はないと考えるが、公知申請の該当性報告書を踏まえ、特に経口剤については、可能な限り多くの症例数について情報収集を行うよう努力すべきであると考え、その旨を申請者に求めた。

申請者は●年間の調査期間中に、特に経口剤については可能な限り多くの症例数について情報収集を行うことについて、了解した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 4 月 28 日付薬食審査発 0428 第 9 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

IV. 総合評価

平成 23 年 4 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果、用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

①②③④⑤

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、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

(下線部追加)

[用法・用量]

①②③

成人

カンジダ症：通常、成人にはフルコナゾールとして 50～100mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。

クリプトコッカス症：通常、成人にはフルコナゾールとして 50～200mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。

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 400mg まで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には、フルコナゾールとして 400mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。

小児

カンジダ症：通常、小児にはフルコナゾールとして 3mg/kg を 1 日 1 回静脈内に投与する。

クリプトコッカス症：通常、小児にはフルコナゾールとして 3～6mg/kg を 1 日 1 回静脈内に投与する。

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 12mg/kg まで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には、フルコナゾールとして 12mg/kg を 1 日 1 回静脈内に投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし、1 日量として 400mg を超えないこと。

新生児

生後 14 日までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を 72 時間毎に投与する。

生後 15 日以降の新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を 48 時間毎に投与する。

④⑤

成人

カンジダ症：通常、成人にはフルコナゾールとして 50～100mg を 1 日 1 回経口投与する。

クリプトコッカス症：通常、成人にはフルコナゾールとして 50～200mg を 1 日 1 回経口投与する。

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 400mg まで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には、フルコナゾールとして 400mg を 1 日 1 回経口投与する。

小児

カンジダ症：通常、小児にはフルコナゾールとして 3mg/kg を 1日1回経口投与する。

クリプトコッカス症：通常、小児にはフルコナゾールとして 3～6mg/kg を 1日1回経口投与する。

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 12mg/kg まで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には、フルコナゾールとして 12mg/kg を 1日1回経口投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし、1日量として 400mg を超えないこと。

新生児

生後 14 日までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を 72 時間毎に投与する。

生後 15 日以降の新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を 48 時間毎に投与する。

(下線部追加)