

貯 法：遮光・室温保存
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。）

承認番号	22000AMX00474000
薬価収載	2008年6月
販売開始	1987年8月
再審査結果	1998年3月

合成鉱質コルチコイド剤

劇薬、処方せん医薬品
注意－医師等の処方せんにより
使用すること

フロリネフ[®]錠0.1mg

FLORINEF[®] TABLETS 0.1mg

（フルドロコルチゾン酢酸エステル錠）

【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。〕

【組成・性状】

1. 組成

本剤は1錠中にフルドロコルチゾン酢酸エステル0.1mgを含有する。添加剤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。

2. 製剤の性状

製剤	色	外観	直径	厚さ	重さ
フロリネフ錠0.1mg	白色		6.4mm	3.0mm	0.1g

【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)

【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0.025～0.05mg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・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。

【使用上の注意】

1. 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）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は強力な鉱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ので留意すること。

※※(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。

3. 相互作用

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。
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 バ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。

4. 副作用

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。

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、肺炎
 - 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、定期的な検査をすることが望ましい。
 - 7) 血栓症
- (2) 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、痒疹、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 ^{注)}			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

5. 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、後嚢白内障、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。

6. 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。]

7. 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。

8. 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。

【薬物動態】¹⁾

吸収・排泄

健康成人(n=1)に本剤(³H-標識化合物、4.2μCi、比放射能87.6mCi/mg)を経口投与した場合、投与後45分に最高血中放射能濃度を示し、その後半減期約7時間で速やかに消失し、投与後48時間には放射能濃度は検出限界以下となった。また、尿中に投与後24時間までに投与放射能の28.6%が、72時間までに32.2%が排泄された。

【臨床成績】²⁾

承認時及び再審査終了時までに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]
塩喪失型先天性副腎皮質過形成症	92.0% (504/548)
塩喪失型慢性副腎皮質機能不全(アジソン病)	96.1% (49/ 51)

【薬効薬理】^{3),4)}

1. 電解質代謝に対する作用

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)と類似的作用を示し、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。

2. 糖質代謝に対する作用

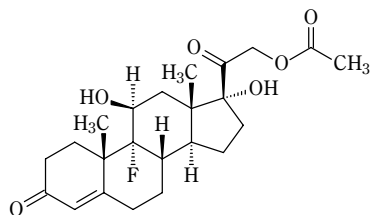
本剤の副腎摘出ラットにおける肝グリコーゲン蓄積作用は、コルチゾン酢酸エステルの10.7倍であった。

※【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フルドロコルチゾン酢酸エステル
(Fludrocortisone Acetate)

化学名：9-Fluoro-11β, 17, 21-trihydroxypregn-4-ene-3, 20-dione 21-acetate

構造式：



分子式：C₂₃H₃₁FO₆

分子量：422.49

融点：約220℃(分解)

性状：フルドロコルチゾン酢酸エステルは白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。本品はアセトンにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

フロリネフ錠0.1mg：100錠(瓶入)

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 五十嵐良雄ほか：「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)
- 2) 諏訪城三ほか：日本小児科学会雑誌, 86(8), 1255(1982)
- 3) Fried, J.: Ann. New York Acad. Sci., 61, 573(1955)
- 4) Swingle, W. W., et al.: Federation Proceedings, 14, 150(1955)

文献請求先

ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1
(TEL) 0120-093-507

®登録商標



製造販売元

ブリストル・マイヤーズ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

