

深在性真菌症治療剤
劇薬、処方箋医薬品[※]

フロリド[®]F注200mg

FLORID-F 200mg for Inj.

(ミコナゾール・水性注射液)

貯 法：室温保存

使用期限：直接容器及び外箱に表示

注 意：他剤との配合後は速やかに使用することが望ましい

注)注意 一医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21900AMX01598000
薬価収載	2007年12月
販売開始	1986年2月
再審査結果	1992年12月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

※※

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. ワルファリンカリウム、ピモジド、キノジン、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、プロナンセリン、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、リパーロキサパン、アスナプレビル、ロミタピドメシル酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項(1)参照)
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項(1)参照)

【組成・性状】

1. 組成

本剤は1管(20mL)中に下記成分を含む。

成分		含量
有効成分	日局 ミコナゾール	200mg
添加物	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	2g
	乳酸	20mg

2. 製剤の性状

本剤は無色澄明の水性注射液で、pH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH：3.9～4.9

浸透圧比：0.05～0.20(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

クリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス、コクシジオイデスのうち本剤感受性菌による下記感染症

真菌血症、肺真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎

【用法・用量】

点滴静注

本剤を、ミコナゾールとして200mgあたり200mL以上の生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、通常、成人にはミコナゾールとして初回200mgより開始し、以後1回200～400mgを1日1～3回、30～60分以上かけて点滴静注する。

ただし、輸液量が制限される場合には、ミコナゾールとして200mgあたり50mL以上の生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、30～60分以上かけて点滴静注する。

また、髄膜炎の場合は髄腔内注入を併用する。

髄腔内注入

通常、成人にはミコナゾールとして1日1回5～20mgを1～7日ごとに髄腔内に注入する。

なお、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)

1. 本剤を希釈せずに急速に注射した場合、一過性の頻脈又は不整脈があらわれるおそれがあるので、本剤の使用にあたっては用法・用量を厳守すること。
2. 髄腔内注入は確定診断がなされた真菌髄膜炎のみに行うこと。投与に際しては観察を十分に行い、投与部位、投与速度、投与間隔等に十分注意すること。

【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) 経口血糖降下剤(グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド等)を投与中の患者(「重要な基本的注意」の項(2)、「相互作用」の項(2)参照)
- (2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者
- (3) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (4) 肝障害、腎障害のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含む医薬品でショックの発現が報告されているので、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。また、経過観察を十分に行い、異常があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置をとること。
- (2) 本剤と経口血糖降下剤(グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド等)との併用において、経口血糖降下剤の作用が増強され、低血糖症状をきたした症例が報告されている。これらと併用する場合は、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら慎重に投与すること(「相互作用」の項(2)参照)。

※※

3. 相互作用

本剤はチトクロームP-450(3A、2C9)と親和性を有するため、これらで代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。下表以外の薬剤との併用においても、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。

(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
ワルファリンカリウム ワルファリン	ワルファリンの作用が増強し、重篤な出血あるいは著しいINR上昇があらわれることがある。また、ミコナゾールゲル経口用とワルファリンとの併用において、併用中止後も、ワルファリンの作用が遷延し重篤な出血を来したとの報告もある。患者がワルファリンの治療を必要とする場合は、ワルファリンの治療を優先し、本剤を投与しないこと。	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるチトクロームP-450を阻害することによると考えられる。
ピモジド オーラップ	ピモジドによるQT延長、心室性不整脈(torsades de pointesを含む)等の重篤な心臓血管系の副作用があらわれるおそれがある。	
キニジン 硫酸キニジン	キニジンによるQT延長等があらわれるおそれがある。	
トリアゾラム ハルシオン	トリアゾラムの作用の増強及び作用時間の延長があらわれるおそれがある。	
シンバスタチン リボバス	シンバスタチンによる横紋筋融解症があらわれるおそれがある。	
アゼルニジピン カルブロック レザルタス配合錠 ニソルジピン バイミカード プロナンセリン ロナセン	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
エルゴタミン酒石酸塩 クリアミン配合錠 等 ジヒドロエルゴタミン メシル酸塩 ジヒデルゴット 等	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な副作用があらわれるおそれがある。	
リバーロキサバン イグザレルト	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が增大するおそれがある。	
アスナプレビル スンペブラ ジメンシー配合錠	アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝胆道系の副作用が発現又は重症化するおそれがある。	
ロミタピドメシル酸塩 ジャクスタピッド	ロミタピドメシル酸塩の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	

(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
経口血糖降下剤 グリベンクラミド グリクラジド アセトヘキサミド 等 フェニトイン カルバマゼピン	これらの薬剤の作用を増強することがある。	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるチトクロームP-450を阻害することによると考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル イリノテカン塩酸塩水和物	これらの薬剤による骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇することがある。	
タクロリムス水和物 アトルバスタチン ピンカアルカロイド系 抗悪性腫瘍剤 ピンクリスチン 等 ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 ニフェジピン 等 ベラパミル シルデナフィル アルプラゾラム ミダゾラム プロチゾラム メチルプレドニゾロン セレギリン エバスチン イマチニブメシル酸塩 ジソピラミド シロスタゾール	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
HIVプロテアーゼ阻害剤 インジナビル硫酸 塩エタノール付加物 サキナビルメシル 酸塩 リトナビル 等	ミコナゾール又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	ミコナゾールとこれらの薬剤との、代謝における競合的阻害作用によると考えられる。
リファンピシン	他のアゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、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が報告されている。	リファンピシンがアゾール系抗真菌剤の代謝酵素であるチトクロームP-450を誘導するためと考えられる。

※※ 4. 副作用

総症例1,368例中、176例(12.9%)に副作用が認められている。その主なものは悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状(5.6%)、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等の肝機能障害(2.1%)、発疹、痒痒感等の過敏症状(1.8%)、頭痛・頭重感等の精神神経系症状(0.6%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐、血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難、チアノーゼ、意識低下等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。

- 2) 肝機能障害(5%未満)、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 急性腎障害(頻度不明)があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) QT延長、心室性不整脈(心室性期外収縮、torsades de pointesを含む心室頻拍等)(頻度不明)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 汎血球減少、白血球減少、血小板減少(頻度不明)があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%未満	頻度不明
循環器 ^{注1)}	血圧低下、期外収縮	頻脈等
過敏症 ^{注2)}	発疹、痒痒感等	
血液	貧血、白血球減少、血小板減少等	
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢等	
精神神経系	頭痛・頭重感、めまい・ふらつき、振戦等	
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・総ビリルビンの上昇等	
腎臓	BUN・クレアチニンの上昇等	
その他	発熱・悪寒、倦怠感、静脈炎、血管痛、低ナトリウム血症、トリグリセライド・総コレステロールの上昇	

注1) 異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注2) このような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

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

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投与しないこと。

[動物実験(ウサギ)において、流産動物数の増加及び死亡・吸収胚数の増加傾向が認められている。]

- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

[動物実験(ラット)において、乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

過量投与にみられる主な症状は不整脈、痙攣、下痢、嘔吐である。このような場合には適切な対症療法を施し、経過観察を十分に行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 投与時

- 1) ポリ塩化ビニル(PVC)製の輸液セット等の使用は避けること。[ミコナゾールはPVC製の器具等に吸着される。また、本剤に含まれるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60(HC060)によってPVCの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート(DEHP)が溶出する。]

- 2) 本剤はポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60(HC060)を含有しているため、ポリカーボネート製の輸液セット等を使用した場合、接合部にひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。[ポリカーボネート製の三方活栓を用いて試験した結果、本剤1管(20mL)を55mLの生理食塩液で希釈した濃度に相当する溶液で、4日目より接合部にひび割れが生じた。]

(2) その他

アンプルカット時の異物混入を避けるため、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすること。

【薬物動態】

深在性真菌症患者に本剤200～600mgを1時間かけて点滴静注した時の血中濃度は、点滴終了時に0.96～3.5μg/mLの値を示し、以後漸減して7～8時間後では点滴終了時の値の1/4以下であった¹⁾。

(注) 本剤の承認された1回用量は、点滴静注の場合、200～400mgである。

【臨床成績】

疾患名	真菌学的効果 <真菌消失率>	臨床効果 <有効率>
クリプトコックス症	50% (6/12)	86% (12/14)
カンジダ症	87% (27/31)	88% (30/34)
アスペルギルス症	69% (9/13)	64% (16/25)
コクシジオイデス症	—	100% (1/1)

(47施設、重複感染を含む延べ76例)^{1)~8)}

【薬効薬理】

1. 真菌に対する作用

(1) 最小発育阻止濃度

各種真菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)は下表のとおりであった⁹⁾。

なお、本剤の適応菌種はクリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス、コクシジオイデスである。

菌種	MIC(μg/mL)	菌種	MIC(μg/mL)
カンジダ	≤0.04～5	ヒアロホーラ	≤0.04～2.5
クリプトコックス	≤0.04～1.25	クラドスポリウム	0.08～1.25
アスペルギルス	1.25～5	スポロトリックス	0.63～2.5
トルロブシス	≤0.04～0.63	ヒストプラズマ	≤0.04
トリコスボロン	≤0.04～0.08	プラストマイセス	≤0.04
ムコール	5～10	ゲオトリクム	0.63～1.25
ホンセカエア	0.08～0.31		

培地: Sabouraud dextrose agar

(2) 感染治療実験

対照群が10日目に全例死亡したマウス実験のカンジダ症において、ミコナゾール25及び50mg/kg尾静脈内投与により2週間後で80%以上の高い生存率が得られた。また、12.5mg/kg尾静脈内投与でも66%の生存率が得られた¹⁰⁾。

2. 作用機序

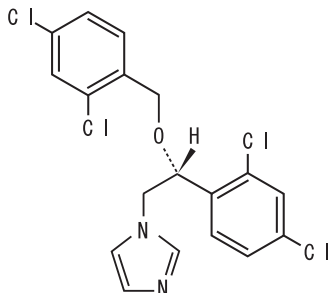
本剤は低濃度では主として真菌の膜系(細胞膜及び細胞壁)に作用して、膜透過性の変化を起こし、高濃度では細胞の壊死性変化をもたらして殺菌的に作用するものと考えられている^{11)~14)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミコナゾール(Miconazole)

化学名：1-[(2*RS*)-2-(2,4-Dichlorobenzoyloxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1*H*-imidazole

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₁₈H₁₄Cl₄N₂O

分子量：416.13

性状：ミコナゾールは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
本品はメタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)に
溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水
にほとんど溶けない。

融点：84～87℃

【包装】

200mg(20mL)：10管

【主要文献】

- 1) 内田勝久 他：Chemotherapy 32(8), 541(1984)
- 2) 池本秀雄 他：Jpn. J. Antibiot. 37(4), 615(1984)
- 3) 川村光夫 他：新薬と臨床 32(12), 129(1983)
- 4) 永井謙一 他：Jpn. J. Antibiot. 37(3), 303(1984)
- 5) 武田 元 他：基礎と臨床 17(12), 229(1983)
- 6) 澤田博義 他：基礎と臨床 18(2), 185(1984)
- 7) 那須 勝 他：Chemotherapy 32(6), 365(1984)
- 8) 榊原 啓 他：日本内科学会誌 73(7), 44(1984)
- 9) 平谷民雄 他：Chemotherapy 32(8), 534(1984)
- 10) 内田勝久 他：Chemotherapy 32(8), 547(1984)
- 11) Van den Bossche, H. : Biochem. Pharmacol. 23, 887 (1974)
- 12) Sreedhara Swamy, K. H. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 5(4), 420(1974)
- 13) De Nollin, S. et al. : Sabouraudia 12, 341(1974)
- 14) De Nollin, S. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 7 (5), 704(1975)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

持田製薬株式会社 くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906 0120-189-522
FAX 03-5229-3955

N37D

製造販売元



持田製薬株式会社
MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地