

2017年10月（改訂第8版）
2017年4月

日本標準商品分類番号
87629

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

深在性真菌症治療剤
フロリド[®]F注200mg
FLORID-F 200mg for Inj.
(ミコナゾール・水性注射液)

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1管（20mL）中、日局 ミコナゾール200mg
一般名	和名：ミコナゾール（JAN） 洋名：Miconazole（JAN）、miconazole（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2007年9月27日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年12月21日（販売名変更による） 発売年月日：1986年2月3日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL 0120-189-522 03-5229-3906 FAX 03-5229-3955 受付時間 9:00～17:40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.mochida.co.jp/dis/index.html

本IFは2017年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名.....	2
2. 一般名.....	2
3. 構造式又は示性式.....	2
4. 分子式及び分子量.....	3
5. 化学名（命名法）.....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3
7. CAS登録番号.....	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法.....	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成.....	6
3. 注射剤の調製法	7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	7
5. 製剤の各種条件下における安定性	7
6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価.....	8
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他.....	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果.....	9
2. 用法及び用量.....	9
3. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11

VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移・測定法.....	13
2. 薬物速度論的パラメータ.....	14
3. 吸収.....	15
4. 分布.....	15
5. 代謝.....	16
6. 排泄.....	17
7. トランスポーターに関する情報.....	18
8. 透析等による除去率.....	18
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 警告内容とその理由.....	19
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	20
5. 慎重投与内容とその理由.....	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	21
7. 相互作用.....	22
8. 副作用.....	25
9. 高齢者への投与.....	27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	28
11. 小児等への投与.....	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	28
13. 過量投与.....	28
14. 適用上の注意.....	28
15. その他の注意.....	29
16. その他.....	29
IX. 非臨床試験に関する項目	30
1. 薬理試験.....	30
2. 毒性試験.....	31
X. 管理的事項に関する項目	33
1. 規制区分.....	33
2. 有効期間又は使用期限.....	33
3. 貯法・保存条件.....	33
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	33
5. 承認条件等.....	33
6. 包装.....	33
7. 容器の材質.....	33
8. 同一成分・同効薬.....	34
9. 国際誕生年月日.....	34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	34
11. 薬価基準収載年月日.....	34
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	34
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	34
14. 再審査期間.....	34

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
16. 各種コード.....	34
17. 保険給付上の注意.....	35
XI. 文献.....	36
1. 引用文献	36
2. その他の参考文献.....	36
XII. 参考資料.....	37
1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	37
XIII. 備考	38
その他の関連資料	38

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤の有効成分であるミコナゾールは 1969 年ベルギーの Janssen Pharmaceutica 社で開発された 1-Phenethyl-imidazole 系の抗真菌剤で、クリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス等に幅広い抗菌力を有しており、深在性真菌症の治療剤（注射剤）として、1985 年 11 月にフロリード F 注 200mg（旧販売名：フロリード F 注）の名称で製造承認され臨床に供されている。

1,236 例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、1992 年 12 月薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

なお、2007 年「フロリード F 注」は、医療事故防止を目的として、現販売名「フロリード F 注 200mg」と名称変更を行った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 広範囲な原因真菌に抗真菌作用を発揮する。また静菌的作用に加え、高濃度では殺菌的作用を有する。

ミコナゾールは深在性真菌症の各種真菌に対して広範囲な抗菌力を示すが、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。またミコナゾールは培養時間の延長により最小発育阻止濃度（MIC 値）の顕著な上昇を示さないこと、及び MIC 値が最小殺菌濃度（MCC 値）と近接していることから殺菌的な抗真菌剤であるといえる。

2. 真菌消失率が高く、優れた臨床効果を発揮する。

フロリード F 注 200mg の開発段階において、深在性真菌症における真菌消失率は 75.0% (42/56) であり、フロリード F 注 200mg 単独投与例における真菌消失率は 81.0% (34/42) であった。

3. 副作用発現は総症例 1,368 例中、176 例（12.9%）に認められ、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）

なお重大な副作用としてショック・アナフィラキシー、肝機能障害・黄疸、急性腎障害、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）、汎血球減少・白血球減少・血小板減少が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フロリド F 注 200mg

(2) 洋名

FLORID[®]-F 200mg for Inj.

(3) 名称の由来

菌相 bacteria flora の Flo と、ふた（ふさぐ） lid より合成。既発売のフロリド D クリーム 1% 及びフロリド膈坐剤 100mg の主成分がミコナゾール硝酸塩であるのに対し、遊離塩、つまり Free Base であるので「F」を従えた。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ミコナゾール（JAN）

(2) 洋名（命名法）

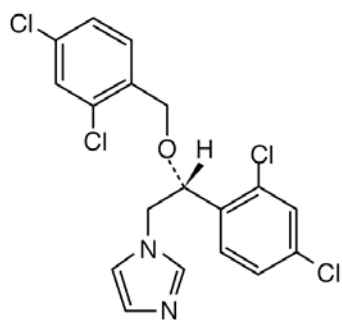
Miconazole（JAN）

miconazole（INN）

(3) ステム

ミコナゾール系抗真菌薬：-conazole

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₈H₁₄Cl₄N₂O

分子量 : 416.13

5. 化学名 (命名法)

1-[(2*RS*)-2-(2,4-Dichlorobenzyloxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1*H*-imidazole

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : MCZ

記号番号 : R18 134

7. CAS 登録番号

22916-47-8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

認められない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：84～87℃

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

理由：ミコナゾールは紫外可視吸収スペクトルにおいて pH の変化による吸収波長のシフトは認められず、また、水にほとんど溶けないことから、水溶液中での滴定ができない。

<参考>ミコナゾール塩酸塩 (水に比較的溶け、水溶液中で塩素イオンとミコナゾール共役酸にすべて解離する) での検討：pKa=5.65 (pKb=8.35)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度：メタノール溶液は旋光性を示さない。

紫外可視吸収スペクトル：メタノール溶液の極大吸収は 265nm、272nm 及び 280nm 付近である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保 存 条 件				保存期間	試験結果
長期保存試験		室温	気密容器	36 ヶ月	規格内の変動であり、安定であった。
苛 酷 試 験	固 体 試 料	高温、遮光 (1)	50℃ 密閉容器	6 ヶ月	規格内の変動であり、安定であった。
		高温、遮光 (2)	40℃ 密閉容器	6 ヶ月	規格内の変動であり、安定であった。
		高温・高湿、 遮光 (1)	40℃、 75% 開放容器	6 ヶ月	規格内の変動であり、安定であった。
		高温・高湿、 遮光 (2)	30℃、 75% 開放容器	6 ヶ月	規格内の変動であり、安定であった。
		室内散乱光下*	室温 密閉容器	12 ヶ月	規格内の変動であり、安定であった。

*蛍光灯散乱光下、約 600Lx、1 日約 8 時間照射

測定項目：性状、吸収スペクトル、融点、乾燥減量、分解物の検索、定量

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法（参照スペクトルとの比較による）
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法、参照スペクトルとの比較による）

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区分：水性注射剤

規格：1管（20mL）中に日局ミコナゾール 200mg を含有する。

直接の容器の種類：ガラス管

性状：無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：3.9～4.9

浸透圧比：0.05～0.20（生理食塩液に対する比）

<参考>輸液溶解時の浸透圧比

約 1（ミコナゾール 0.8mg/mL 生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液）

比重： $d_{20}^{20} = 1.014 \sim 1.015$

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素ガス

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

(2) 添加物

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

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

「V.2. 用法及び用量」の項参照

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験

保存条件	保存期間	試験結果
なりゆき室温	5年	性状、pH、定量値に変化は認められず、規格に適合した。

苛酷試験

保存条件	保存期間	試験結果
高温 (50℃)	6ヵ月	性状、pH、定量値に変化は認められず、規格に適合した。

6. 溶解後の安定性

本剤 2 アンプルを輸液に加えた時の安定性。検体は 25℃で保存した。

薬剤名	項目	配合直後	1 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
生理食塩液 500mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	浸透圧比	0.95				
	pH	4.89	4.88	4.84	4.82	4.89
	残存率%	100.0	99.3	99.6	100.3	99.2
生理食塩液 250mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	浸透圧比	0.91				
	pH	4.79	4.84	4.87	4.84	4.81
	残存率%	100.0	99.3	98.4	98.1	97.9
5%ブドウ糖注 500mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	浸透圧比	0.97				
	pH	4.52	4.50	4.50	4.48	4.43
	残存率%	100.0	98.1	98.9	99.1	99.3
5%ブドウ糖注 250mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	浸透圧比	0.93				
	pH	4.34	4.39	4.40	4.42	4.38
	残存率%	100.0	99.4	100.1	100.0	98.7

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

上記以外の配合変化については、お問い合わせください。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) ライネッケ塩試液による沈殿反応
- (2) 炎色反応
- (3) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. カ価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

臨床成績 (47 施設、重複感染を含む延べ 76 例) ¹⁻⁸⁾

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)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

用量反応探索試験

フロリード F 注 200mg の臨床試験は、主として点滴静注で行われ、1 日投与量別臨床効果及び真菌学的効果は下表に示すごとくである¹⁻⁸⁾。

1 日投与量 (mg)	臨床効果 (有効率)	真菌学的効果 (消失率)
200～ 400	13/14 (92.9%)	10/11 (90.9%)
401～ 600	12/16 (75.0%)	9/11 (81.8%)
601～ 800	6/ 8	4/ 6
801～1000	7/ 8	7/ 8
1001～1200	13/15 (86.7%)	7/11 (63.6%)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし (実施していない)

2) 比較試験

該当資料なし (実施していない)

理由：対照薬として適当な薬剤が見当たらないこと、及び本疾患の性格上、プラセボを用いるのは倫理的にも適切ではないと考えられたため。

<参考>開発段階における臨床試験において、前治療薬が無効であった症例は 20 例であった。これら症例のうちフロリード F 注 200mg に切り替えることにより 16 例中 14 例が有効以上になり、さらに 4 例は前治療薬にフロリード F 注 200mg を併用することにより有効になった。従って、前治療薬無効 20 例中、フロリード F 注 200mg 投与により 18 例が有効以上の成績を示し、その有効率は 90.0%であった¹⁻⁸⁾。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アムホテリシン B、フルシトシン、フルコナゾール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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⁹⁻¹²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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¹³⁾。

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 ($\mu\text{g/mL}$)
カ ン ジ ダ	$\leq 0.04 \sim 5$
クリプトコックス	$\leq 0.04 \sim 1.25$
アスペルギルス	1.25 ~ 5
トルロブシス	$\leq 0.04 \sim 0.63$
トリコスポロン	$\leq 0.04 \sim 0.08$
ム コ ー ル	5 ~ 10
ホンセカエア	0.08 ~ 0.31
ヒアロホーラ	$\leq 0.04 \sim 2.5$
クラドスポリウム	0.08 ~ 1.25
スポロトリックス	0.63 ~ 2.5
ヒストプラズマ	≤ 0.04
ブラストマイセス	≤ 0.04
ゲオトリクム	0.63 ~ 1.25

培地：Sabouraud dextrose agar

2) ミコナゾールは殺菌的な抗真菌剤である¹⁴⁾

ミコナゾールは培養時間の延長により最小発育阻止濃度 (MIC 値) の顕著な上昇を示さないこと及び MIC 値が最小殺菌濃度 (MCC 値) と近接していることから殺菌的な抗真菌剤であると考えられる。

3) 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的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¹⁵⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

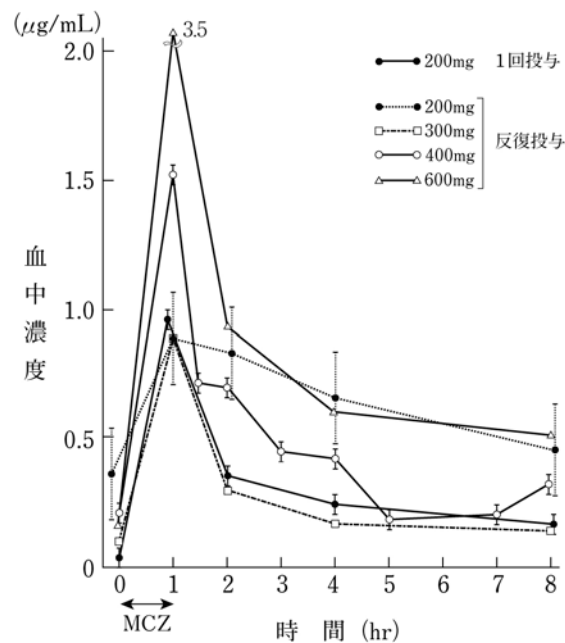
(2) 最高血中濃度到達時間

「VII.1. 血中濃度の推移・測定法」の項(3)参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

フロリードF注 200mg 点滴静注後のヒト血中濃度

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ときの血中濃度は、点滴終了時に 0.96～3.5 $\mu\text{g/mL}$ 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³⁾。



(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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし

- (2) 吸収速度定数
該当しない

- (3) バイオアベイラビリティ
該当しない

- (4) 消失速度定数
該当資料なし

- (5) クリアランス
該当資料なし

- (6) 分布容積
該当資料なし

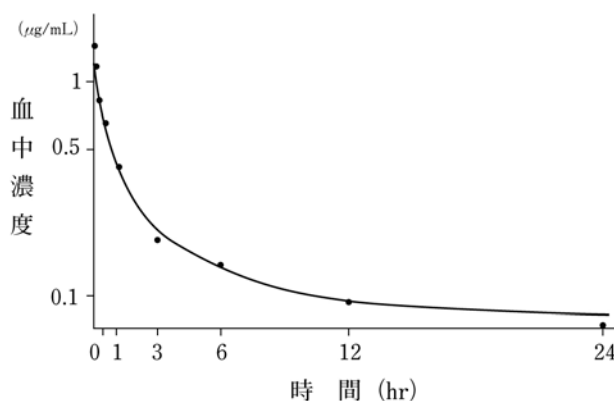
- (7) 血漿蛋白結合率
約 98%¹⁶⁾

3. 吸収

該当しない

<参考：³H-ミコナゾール静注によるラットの血中濃度>

ラットに³H-ミコナゾール 1mg (50 μ Ci) /mL/kg を静注した。2コンパートメントモデルにあてはめ算出した半減期は、α相 0.69 時間、β相 21.74 時間であった。



4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット> 「VII.4. 分布」の項 (5) 参照

ラット (雄) に³H-ミコナゾール 1mg (50 μ Ci) /kg を単回静注した。投与 5 分後の組織内濃度は血液 1.97 μ g eq./g、脳 1.62 μ g eq./g、分布率は血液 12.66、脳 0.96 であった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

妊娠ラットに³H-ミコナゾール硝酸塩 1mg/kg (10~20 μ Ci/ラット) を静注した。ミコナゾール硝酸塩は胎盤を通過し胎仔へ移行するが、胎仔の肝、腎、副腎及び肺などの臓器濃度はいずれも母獣のその 1/2 以下であり、母獣血中濃度の低下とともに減少した¹⁷⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

出産 1 週間目の雌ラットに³H-ミコナゾール硝酸塩 10mg/kg (10~20 μ Ci/ラット) を経口投与したところ、母乳を経由して新生仔ラットへ移行するが、新生仔ラットの最高血中濃度は母ラットのその約 1/2 であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラットの組織内分布>

³H-ミコナゾール 1mg (50 μ Ci) /kg を単回静注した。

組織内濃度は投与 5 分後では副腎が 12.86 μ g eq./g と最も高く、ついで肺、肝及び腎の順に高かった。24 時間後では肝が最も高かったが、5 分後の 1/9 の濃度であった。分布率は投与 5 分後は肝が 22.55%、ついで血液、肺及び腎の順に高かった。24 時間後では肝が 2.21% と最も高く、他の組織はいずれも 1% 未満であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

<参考>

チトクローム P-450 (3A、2C9) と親和性を有し、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。

「VIII.7. 相互作用」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

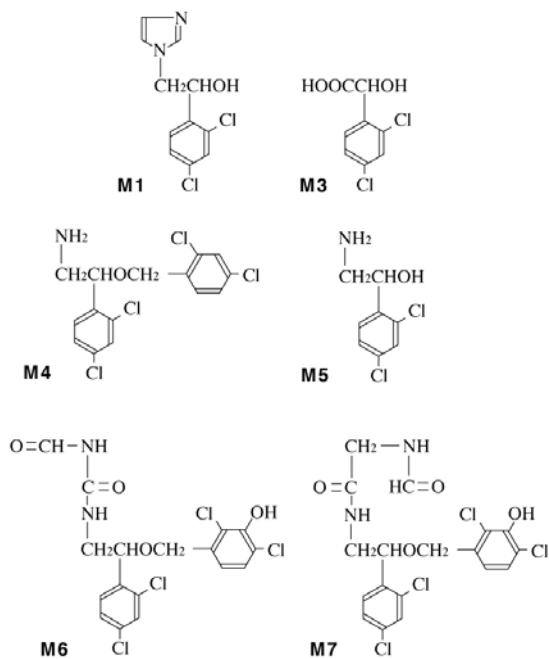
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに ^3H -ミコナゾール 1mg (100 μCi) /kg を静注し、投与 24 時間後迄の糞尿中代謝物の検索を行った。糞尿中代謝物は M7、M1、M5、M4、M6 の順に多く、また、尿中代謝物は M4、M3、M6、M1、M5 の順に多かった。



(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(動物データ等より、主として糞中と考えられる。)

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに ^3H -ミコナゾール 1mg (50 μCi) /kg を静注したときの投与 7 日後までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ 15.7% 及び 68.6% であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

血液透析

ヒトに ^3H -ミコナゾールを点滴静注した時の 6 時間後の透析液中の放射能は 2.8%であった¹⁶⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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、キニジン、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、ブロナンセリン、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、リバーロキサパン、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）

【解説】

1. 本剤は溶解補助剤として HCO60（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油）が使用されているが、HCO60 はアナフィラキシーショックを引き起こすことが知られており、このような患者ではアナフィラキシーショック等の過敏症が発現する可能性が高い。
2. 本剤が次頁表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り、重篤な副作用があらわれるおそれがある（ワルファリン以外の薬剤とは根拠となる国内症例なし）。製造販売後のワルファリン併用症例において、フロリードゲル経口用 2%服用開始が契機となって、著しい INR 上昇、出血事象を発現する重篤例が報告され、また併用中止後もワルファリンの作用が遷延し出血を来した症例が報告されていることから、本剤においても「ワルファリンカリウムを投与中の患者」を「禁忌」に設定した。（2016 年 10 月）
本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリンの服用の有無を確認すること。
ワルファリンを服用している場合は、ワルファリンの治療を優先し、本剤を投与しないこと。

薬 剤 名	本剤との併用による 左記薬剤の血中濃度	発現するおそれのある 重篤な副作用
ワルファリンカリウム	↑	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。
ピモジド	↑	QT延長、心室性不整脈 (torsades de pointesを含む) 等
キノジン	↑	QT 延長等
トリアゾラム	↑	トリアゾラムの作用の増強・作用時間の延長
シンバスタチン	↑	横紋筋融解症
アゼルニジピン	↑	アゼルニジピンの作用の増強・作用時間の延長
ニソルジピン	↑	ニソルジピンの作用の増強・作用時間の延長
ブロナンセリン	↑	ブロナンセリンの作用の増強・作用時間の延長
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	↑	血管攣縮等
リバーロキサバン	↑	出血
アスナプレビル	↑	肝胆道系の副作用
ロミタピドメシル酸塩	↑	ロミタピドメシル酸塩の作用の増強・作用時間の延長

3. 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。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由
該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由
「V.2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

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。]

【解説】

- (1) 『経口血糖降下剤』については従来「併用注意」として〔相互作用〕の項に記載されているが、本剤との相互作用により重篤な低血糖症状をきたした症例の報告がなされ、更なる注意が必要と判断し、〔慎重投与〕及び〔重要な基本的注意〕の項に追加記載することとした。
- (2) (3) アナフィラキシーショック等の過敏症が発現する可能性が高い。
- (4) これらの疾患のある患者において、本剤投与後、症状の悪化がみられた症例が報告されている。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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有する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）。

7. 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) 併用禁忌とその理由

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 リポバス	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、出血の危険性が増大するおそれがある。	
アスナプレビル スンベプラ 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 ジャクスタビッド	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) 併用注意とその理由

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 ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン 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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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）

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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、血圧低下、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。

(3) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

●副作用の発現状況

時 期	承認時迄の 治 験 成 績	使用成績調査 (S60.11~H3.11)	計
症 例 数	132	1,236	1,368
副作用発現症例数	30	146	176
副作用発現件数	57	238	295
副作用発現症例率	22.73%	11.81%	12.87%

●種類別副作用発現症例（件数）率

（ ）内：%

副作用の種類	承認時迄の 治 験 成 績	使用成績調査 (S60.11~H3.11)	計
皮膚・皮膚付属器障害	4例 (3.03)	20例 (1.62)	24例 (1.75)
癢 痒	3 (2.27)	2 (0.16)	5 (0.37)
発 疹	2 (1.52)	16 (1.29)	18 (1.32)
蕁麻疹		1 (0.08)	1 (0.07)
発 汗		1 (0.08)	1 (0.07)
脱 毛		1 (0.08)	1 (0.07)
筋・骨格系障害		1例 (0.08)	1例 (0.07)
筋肉痛		1 (0.08)	1 (0.07)
中枢・末梢神経系障害	1例 (0.76)	7例 (0.57)	8例 (0.58)
頭痛・頭重感	1 (0.76)	2 (0.16)	3 (0.22)
めまい		3 (0.24)	3 (0.22)
ふらつき		1 (0.08)	1 (0.07)
手指振戦		1 (0.08)	1 (0.07)
自律神経系障害	1例 (0.76)	4例 (0.32)	5例 (0.37)
血圧低下	1 (0.76)	1 (0.08)	2 (0.15)
血圧上昇		2 (0.16)	2 (0.15)
顔面発赤		1 (0.08)	1 (0.07)
聴覚・前庭障害		1例 (0.08)	1例 (0.07)
耳閉感		1 (0.08)	1 (0.07)
消化器系障害	14例 (10.61)	63例 (5.10)	77例 (5.63)
悪 心	10 (7.58)	45 (3.64)	55 (4.02)
嘔 吐	10 (7.58)	26 (2.10)	36 (2.63)
食欲不振	4 (3.03)	18 (1.46)	22 (1.61)
下 痢	1 (0.76)	4 (0.32)	5 (0.37)
腹部膨満感		1 (0.08)	1 (0.07)
胃不快感		1 (0.08)	1 (0.07)
しゃっくり		1 (0.08)	1 (0.07)
肝臓・胆管系障害	6例 (4.55)	22例 (1.78)	28例 (2.05)
AST (GOT) 上昇	5 (3.79)	11 (0.89)	16 (1.17)
ALT (GPT) 上昇	6 (4.55)	12 (0.97)	18 (1.32)
γ-GTP上昇	1 (0.76)	1 (0.08)	2 (0.15)
ビリルビン値上昇	1 (0.76)	1 (0.08)	2 (0.15)
肝機能障害		9 (0.73)	9 (0.66)
肝不全		1 (0.08)	1 (0.07)
代謝・栄養障害	9例 (6.82)	23例 (1.86)	32例 (2.34)
ALP上昇	1 (0.76)	4 (0.32)	5 (0.37)
LDH上昇	1 (0.76)	3 (0.24)	4 (0.29)
低ナトリウム血症	1 (0.76)	2 (0.16)	3 (0.22)
低カリウム血症		2 (0.16)	2 (0.15)
低クロール血症		1 (0.08)	1 (0.07)
低カルシウム血症		1 (0.08)	1 (0.07)
血清カリウムの上昇		2 (0.16)	2 (0.15)
総コレステロール上昇	4 (3.03)	2 (0.16)	6 (0.44)
中性脂肪上昇	5 (3.79)	10 (0.81)	15 (1.10)
リン脂質上昇	2 (1.52)		2 (0.15)

●種類別副作用発現症例（件数）率

（ ）内：％

副作用の種類	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 (S60.11~H3.11)	計
心拍数・心リズム障害	1例 (0.76)		1例 (0.07)
期外収縮	1 (0.76)		1 (0.07)
呼吸器系障害		2例 (0.16)	2例 (0.15)
喀血		1 (0.08)	1 (0.07)
喘息		1 (0.08)	1 (0.07)
赤血球障害		3例 (0.24)	3例 (0.22)
貧血		3 (0.24)	3 (0.22)
白血球・網内系障害		5例 (0.40)	5例 (0.37)
白血球減少		2 (0.16)	2 (0.15)
好酸球増多		3 (0.24)	3 (0.22)
血小板・出血凝血障害		4例 (0.32)	4例 (0.29)
プロトロンビン時間の延長		1 (0.08)	1 (0.07)
血小板減少		2 (0.16)	2 (0.15)
血小板増加		1 (0.08)	1 (0.07)
泌尿器系障害		8例 (0.65)	8例 (0.58)
血中クレアチニン上昇		2 (0.16)	2 (0.15)
BUNの上昇		5 (0.40)	5 (0.37)
腎機能異常		2 (0.16)	2 (0.15)
尿量減少		1 (0.08)	1 (0.07)
新生児・乳児障害		1例 (0.08)	1例 (0.07)
哺乳力低下		1 (0.08)	1 (0.07)
一般的全身障害	6例 (4.55)	22例 (1.78)	28例 (2.05)
発熱	4 (3.03)	16 (1.29)	20 (1.46)
悪寒		2 (0.16)	2 (0.15)
全身倦怠感	2 (1.52)	1 (0.08)	3 (0.22)
気分不良		1 (0.08)	1 (0.07)
浮腫	1 (0.76)	2 (0.16)	3 (0.22)
胸部不快感		2 (0.16)	2 (0.15)
CRP陽性		1 (0.08)	1 (0.07)
適用部位障害	1例 (0.76)	7例 (0.57)	8例 (0.58)
血管炎		6 (0.49)	6 (0.44)
血管痛	1 (0.76)	2 (0.16)	3 (0.22)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」1.の項、「Ⅷ.5. 慎重投与内容とその理由」(3)・(4)の項、「Ⅷ.6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」(1)の項、「Ⅷ.8. 副作用」(2)-1)・(3)の項参照

9. 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。

10. 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。]

11. 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）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 によると思われるトリグリセライド、総コレステロール値の上昇がみられることがある。

13. 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。

14. 適用上の注意

- (1) 投与时
 - 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（HCO60）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（HCO60）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。

15. その他の注意

他剤との配合後は速やかに使用することが望ましい。

16. その他

なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

30mg/kg までの静脈内投与では、一般行動、自発運動、電撃痙攣、ペンテトラゾール痙攣、正常体温、バルビタール睡眠、ウサギ急性自発脳波等に影響を及ぼさなかった（マウス、ウサギ）。60mg/kg 静脈内投与では自発運動抑制、筋弛緩作用、体温低下等が認められ、さらに筋弛緩作用によると思われる運動協調障害及び鎮痛作用もみられたが、いずれも比較的速やかに回復もしくは回復傾向を示した。ウサギ急性自発脳波に対しては、皮質（知覚領、運動領）脳波の高振幅化又は紡錘波を伴った徐波化がみられ、海馬脳波の脱同期化、扁桃核脳波の高振幅化又は徐波化並びに平坦化も認められたが、これらの変化は投与 60～150 分後には回復した。以上のことから、中枢神経系に対しほとんど影響を及ぼさないと考えられた。

2) 自律神経系に及ぼす影響

高濃度（ 10^{-4}M あるいは 10^{-5}M ）においてラット摘出子宮、ウサギ摘出回腸の自発運動に対し軽微な抑制作用を示したが、その他の平滑筋の緊張に対してはほとんど影響を及ぼさなかった。10mg/kg 以上の静脈内投与によりマウス小腸輸送能に対して亢進作用を示した。胃粘膜刺激作用、潰瘍形成に及ぼす影響、及び瞳孔径に及ぼす影響は認められず、瞬膜収縮に対しても溶媒と同程度の作用であった。以上のことから、非特異的な鎮痙作用及び腸管輸送能の亢進作用を有するが、その他自律神経系に対する作用はほとんどないと考えられた。

3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

10mg/kg 以上の静脈内投与により、緩和な血圧の下降、心拍数の減少及び呼吸量の増加を示したが、心電図及び血流量に著変は認められなかった（ウサギ）。高濃度（ 10^{-4}M ）においてモルモット摘出心房の軽微な収縮力及び拍動数の増加傾向がみられたが、いずれも一過性的変化であり、全身性の循環系の変化が心臓に対する直接的作用の結果とは考えにくかった。以上のことから、呼吸及び循環器系に対し、高用量において軽度ないし中程度の影響を及ぼすことが示唆された。

4) 末梢神経系及び骨格筋に及ぼす影響（ラット、ウサギ）

10mg/kg 以上の静脈内投与により、ラットの神経筋伝達に対し軽微な増強作用を示したが、ウサギの局所麻酔作用及び局所刺激作用は認められなかった。60mg/kg の静脈内投与直後にマウスの筋弛緩作用が認められたが、比較的速やかに回復した。

以上のことから、末梢神経系及び骨格筋に対しほとんど影響を与えないと考えられた。

(4) その他の薬理試験

尿排泄、浮腫形成、赤血球膜、血液凝固能、血糖値及び免疫能に及ぼす影響は認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD ₅₀ (mg/kg)		
動物	性	静脈内
マウス	♂	116
	♀	110
ラット	♂	105
	♀	108

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

ラットに 30 日間、連日尾静脈内投与した成績では 60mg/kg/day で腹臥、横臥及び流涎が観察されたが、体重、摂餌量及び摂水量に著変は認められなかった。また、10mg/kg/day 以上で肝の Kupffer 細胞及び腎の尿細管上皮細胞に空胞が認められたが、体薬により回復もしくは回復傾向を示した。本剤の無作用量は 3mg/0.3mL/kg/day と推定された。

慢性毒性

ラットに 182 日間、連日尾静脈内投与したところ、3mg/kg で肝 Kupffer 細胞内に空胞が認められた。本剤の無作用量は 1mg/0.2mL/kg/day と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

生殖試験

ウサギの器官形成期投与試験において、30mg/kg/day で流産動物数の増加及び死亡・吸収胚数の増加が認められたが、胎児発育は障害されず、催奇形成作用も認められなかった。また、ラットでは妊娠前及び妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験、周産期及び授乳期投与試験において催奇形性作用、生殖機能並びに次世代に及ぼす影響は認められなかった¹⁸⁾。

(4) その他の特殊毒性

溶血性、組織障害性

ミコナゾール 10^{-5} 及び 10^{-4} M 濃度溶液に 10%ウサギ赤血球浮遊液を加えインキュベートし、遠心分離後、上清の吸光度を測定した。ミコナゾール 10^{-4} M 濃度においても溶血は認められなかった。

抗原性試験

ミコナゾールの全身アナフィラキシー反応（モルモット）、アルサス反応（ウサギ）及び受身皮膚アナフィラキシー反応（モルモット）はいずれも陰性であり、ミコナゾールには抗原性はないと考えられた。

変異原性試験

ミコナゾールは *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* を用いた復帰変異試験、チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験の結果、変異原性を有さないものと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：フロリード F 注 200mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ミコナゾール 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

他剤との配合後は速やかに使用することが望ましい。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

アンプルカット時の遺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。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

200mg（20mL）：10管

7. 容器の材質

無色透明のガラス管

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フロリードゲル経口用 2%（ミコナゾール）

同効薬：アムホテリシン B、フルシトシン、フルコナゾール、
イトラコナゾール、ミカファンギン

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2007 年 9 月 27 日（販売名変更による）

承認番号：21900AMX01598000

（旧販売名）フロリード F 注

承認年月日：1985 年 11 月 5 日

11. 薬価基準収載年月日

2007 年 12 月 21 日（販売名変更による）

（旧販売名）フロリード F 注

1985 年 12 月 17 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月：1992 年 12 月

内容：薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

14. 再審査期間

1985 年 11 月 5 日～1991 年 11 月 4 日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号 (9 桁)	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
フロリード F 注 200mg	103350202	2171700S2091	620004837

17. 保険給付上の注意

なし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 武田 元 他：基礎と臨床 17 (12), 4103 (1983)
- 2) 榊原 啓 他：日本内科学会雑誌 73 (7), 968 (1984)
- 3) 内田勝久 他：Chemotherapy 32 (8), 541 (1984)
- 4) 池本秀雄 他：Jpn. J. Antibiot. 37 (4), 615 (1984)
- 5) 川村光夫 他：新薬と臨床 32 (12), 2007 (1983)
- 6) 永井謙一 他：Jpn. J. Antibiot. 37 (3), 303 (1984)
- 7) 澤田博義 他：基礎と臨床 18 (2), 633 (1984)
- 8) 那須 勝 他：Chemotherapy 32 (6), 365 (1984)
- 9) Van den Bossche H. : Biochem. Pharmacol. 23, 887 (1974)
- 10) Sreedhara Swamy KH, et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 5 (4), 420 (1974)
- 11) De Nollin S, et al. : Sabouraudia 12, 341 (1974)
- 12) De Nollin S, et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 7 (5), 704 (1975)
- 13) 平谷民雄 他：Chemotherapy 32 (8), 534 (1984)
- 14) 江川朝生 他：Jpn. J. Med. Mycol. 19 (4), 303 (1978)
- 15) 内田勝久 他：Chemotherapy 32 (8), 547 (1984)
- 16) Boelaert J, et al. : Chemotherapy 6, 165 (1976)
- 17) 小雀浩司 他：医薬品研究 7 (3), 382 (1976)
- 18) 渋谷靖義 他：医薬品研究 17 (5), 991 (1986)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は海外で発売されていない。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし