

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

深在性真菌症治療剤

日本薬局方 フルコナゾール静注液

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****Diflucan[®] Intravenous Solution 50mg・100mg・200mg**

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	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	ジフルカン静注液 50mg：1バイアル（50mL）中に日局 フルコナゾール50mgを含有 ジフルカン静注液100mg：1バイアル（50mL）中に日局 フルコナゾール100mgを含有 ジフルカン静注液200mg：1バイアル（100mL）中に日局 フルコナゾール200mgを含有
一般名	和名：フルコナゾール（JAN） 洋名：Fluconazole（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006年 3月 1日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年 6月 9日（販売名変更による） 販売開始年月日：ジフルカン静注液 50mg：1989年 6月 ジフルカン静注液100mg：1989年 6月 ジフルカン静注液200mg：1989年 6月
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2022年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補充してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補充する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補充し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補充をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3
6. RMPの概要.....	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名.....	4
2. 一般名.....	4
3. 構造式又は示性式.....	4
4. 分子式及び分子量.....	5
5. 化学名（命名法）又は本質.....	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質.....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	8
IV. 製剤に関する項目	9
1. 剤形.....	9
2. 製剤の組成.....	9
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	10
4. 力価.....	10
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	10
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	10
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	11
9. 溶出性.....	12
10. 容器・包装.....	12
11. 別途提供される資材類.....	12
12. その他.....	13
V. 治療に関する項目	14
1. 効能又は効果.....	14
2. 効能又は効果に関連する注意.....	14
3. 用法及び用量.....	15
4. 用法及び用量に関連する注意.....	21
5. 臨床成績.....	22
VI. 薬効薬理に関する項目	25
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	25
2. 薬理作用.....	25
VII. 薬物動態に関する項目	29
1. 血中濃度の推移.....	29
2. 薬物速度論的パラメータ.....	30
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	31
4. 吸収.....	31
5. 分布.....	31

6. 代謝	34
7. 排泄	35
8. トランスポーターに関する情報	35
9. 透析等による除去率	35
10. 特定の背景を有する患者	36
11. その他	38
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	39
1. 警告内容とその理由	39
2. 禁忌内容とその理由	39
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39
5. 重要な基本的注意とその理由	39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
7. 相互作用	42
8. 副作用	53
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	60
10. 過量投与	61
11. 適用上の注意	61
12. その他の注意	61
IX. 非臨床試験に関する項目	62
1. 薬理試験	62
2. 毒性試験	64
X. 管理的事項に関する項目	66
1. 規制区分	66
2. 有効期間	66
3. 包装状態での貯法	66
4. 取扱い上の注意	66
5. 患者向け資材	66
6. 同一成分・同効薬	66
7. 国際誕生年月日	66
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	67
9. 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	67
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	67
11. 再審査期間	67
12. 投薬期間制限に関する情報	68
13. 各種コード	68
14. 保険給付上の注意	68
XI. 文献	69
1. 引用文献	69
2. その他の参考文献	71
XII. 参考資料	72
1. 主な外国での発売状況	72
2. 海外における臨床支援情報	72
XIII. 備考	74
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	74
2. その他の関連資料	74

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジフルカン（一般名：フルコナゾール）は、1978年にファイザー社（英国、サンドイッチ研究所）で開発されたトリアゾール系の抗真菌剤である。本邦では1984年から開発に着手し、1989年3月にカプセル剤及び注射剤として承認された。

2010年5月に社団法人日本感染症学会／日本小児血液学会／日本小児がん学会から「小児用法・用量」の追加及び、12月に日本小児血液学会／日本小児がん学会から「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の適応について「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望」が厚生労働省へ提出され、開発要請がなされたことを受けて、2011年5月に公知申請を行い、2011年11月、承認を取得した。また、同時に開発要請のあった経口懸濁液についても、ドライシロップ剤として承認申請を行い、2012年2月に承認を取得した。さらに、カプセル剤については、「カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎」の適応について申請を行い、2015年5月に承認を取得した。

ジフルカンは、カンジダ属及びクリプトコッカス属に抗真菌活性を示し、これらによる真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症及び真菌髄膜炎に対し使用される。また、造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防にも使用が可能となった。さらにカプセル剤は、カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎に対する適応を有している。カプセル剤、注射剤に加え、ドライシロップ剤の発売により剤型の選択肢も増え、小児からカプセル剤の服用が困難な成人まで幅広い年齢層への対応が可能となった。2007年3月1日に販売名をジフルカン静注液0.1%〔50mg〕及び同静注液0.2%〔100mg〕、同静注液0.2%〔200mg〕からジフルカン静注液50mg及び同静注液100mg、同静注液200mgへ変更した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 深在性真菌症の治療と予防、いずれにも有効（「V-1. 効能又は効果」の項参照）
- (2) 1日1回投与（「V-3. 用法及び用量」の項参照）
- (3) 良好な体液・組織移行性（「VII-5. 分布」の項参照）
- (4) 試験管内耐性獲得試験において、耐性の獲得は認められていない（*in vitro*）
（「VI-2. (2) 4) 耐性獲得（*in vitro*）」の項参照）
- (5) 重大な副作用
 - 1) ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（血管浮腫、顔面浮腫、そう痒等）を起こすことがある。
 - 2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.04%）
 - 3) 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏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投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
 - 4) 血液障害（頻度不明）：無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少、白血球減少、貧血等の重篤な血液障害があらわれることがある。
 - 5) 急性腎障害（頻度不明）：急性腎障害等の重篤な腎障害が報告されている。

- 6) 肝障害（頻度不明）：黄疸、肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、肝壊死、肝不全等の肝障害が報告されており、これらの症例のうち死亡に至った例も報告されている。これらの発症と1日投与量、治療期間、患者の性別・年齢との関連性は明らかではない。本剤による肝障害は通常、投与中止により回復している。
- 7) 意識障害（頻度不明）：錯乱、見当識障害等の意識障害があらわれることがある。
- 8) 痙攣（頻度不明）：痙攣等の神経障害があらわれることがある。
- 9) 高カリウム血症（頻度不明）：異常が認められた場合には投与を中止し、電解質補正等の適切な処置を行うこと。
- 10) 心室頻拍（頻度不明）、QT延長（頻度不明）、不整脈（頻度不明）：心室頻拍（torsade de pointesを含む）、QT延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがある。
- 11) 間質性肺炎（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 12) 偽膜性大腸炎（頻度不明）：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎（初期症状：発熱、腹痛、頻回の下痢）があらわれることがある。

（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

カプセル、ドライシロップ、静注液の選択が可能（「Ⅰ-1. 開発の経緯」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

<公知申請>

2010年5月及び12月に、「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の適応拡大及び「小児用法・用量」の追加について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2011年5月に公知申請を行い、2011年11月、「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の適応拡大及び「小児用法・用量」に対する承認を取得した。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジフルカン 静注液 50mg、100mg、200mg

(2) 洋名

Diflucan Intravenous Solution 50mg・100mg・200mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

フルコナゾール（JAN）

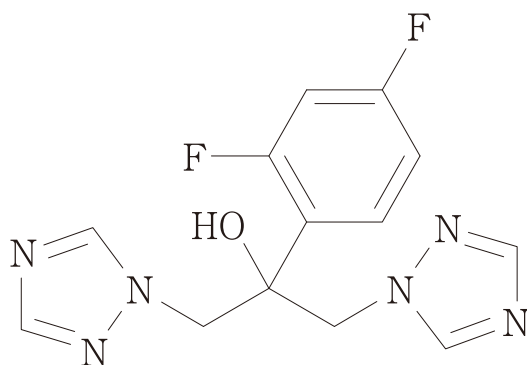
(2) 洋名（命名法）

Fluconazole（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

-conazole：全身性抗真菌剤、ミコナゾール誘導体

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{13}H_{12}F_2N_6O$

分子量 : 306.27

5. 化学名（命名法）又は本質

2-(2,4-Difluorophenyl)-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : FLCZ

記号番号（治験番号） : UK-49,858

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

エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水に溶けにくい。希塩酸に溶ける。

(3) 吸湿性

吸湿平衡測定法により調べた結果は下表に示した通りで、臨界相対湿度は約 65%である。

フルコナゾールの吸湿性

保存期間 (日)	相対湿度 (%)	吸 湿 増 量 (%)						
		33	43	53	65	75	85	92
14		0.04	0.09	0.11	0.14	4.57	6.06	6.00
15		0.04	0.10	0.11	0.14	4.89	6.00	6.00

(ロット番号：R23、試験温度：25℃、初期水分含量：0.03%)

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：137～141℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=1.81 (電位差滴定法)

(6) 分配係数

フルコナゾールの pH1～10 における水-オクタノール系の分配係数を求め、結果を表に示した。なお、分配後の両相中のフルコナゾール濃度は、液体クロマトグラフィーにより測定した。

フルコナゾールの各種 pH における分配係数

溶媒系	pH	分 配 係 数									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
オクタノール/水		0.3	1.80	2.46	2.77	2.85	2.89	2.94	2.82	2.85	2.79

(ロット番号：R23、試験温度：25℃)

(7) その他の主な示性値

フルコナゾールをメタノールに溶解した時の紫外部吸収における極大吸収波長は261nm及び266nmで、比吸光度 ($E_{1cm}^{1\%}$) はそれぞれ22.8、20.2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	保存状態	結 果			
					外 観	残存率 (%)		
* 固 体 状 態	長 期 保 存 試 験	室 温	12 ヶ月	ポリエチレン袋 (アルミ缶)	変化なし	99.4		
			24 ヶ月	同 上	変化なし	100.2		
			30 ヶ月	同 上	変化なし	99.9		
			36 ヶ月	同 上	変化なし	100.2		
	苛 酷 試 験	熱	40℃	12 ヶ月	褐色バイアル	変化なし	99.3	
			50℃	6 ヶ月	同 上	変化なし	99.6	
			100℃	1 ヶ月	褐色アンプル	変化なし	99.9	
		湿度	40℃、75%RH	6 ヶ月	開栓 褐色バイアル	変化なし	99.6	
			25℃、75%RH	6 ヶ月	同 上	変化なし	99.9	
		光	室内散光 (500ルクス)	6 ヶ月	無色透明 ガラスシャーレ	変化なし	99.9	
		溶 液 状 態	濃 度	0.05w/v%	12 週間	褐色アンプル	無色澄明液	102.2
				0.1w/v%	12 週間	同 上	無色澄明液	102.0
0.2w/v%	12 週間			同 上	無色澄明液	100.0		
熱	70℃		6 週間	同 上	無色澄明液	102.0		
光	直射日光		6 週間	無色透明アンプル	無色澄明液	101.2		
pH	pH1、50℃		12 週間	褐色アンプル	無色澄明液	102.9		
	pH9、50℃		12 週間	同 上	無色澄明液	102.7		

*3ロット平均値

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 本品 0.1g を希塩酸 10mL に溶かし、ライネッケ塩試液 1mL を加えるとき、淡赤色の沈殿を生じる。
- (2) 本品の 0.01mol/L 塩酸・メタノール試液溶液 (1→4000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

定量法

本品を乾燥し、その約 0.25g を精密に量り、無水酢酸／酢酸 (100) 混液 (7 : 3) 100mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 15.31mg $C_{13}H_{12}F_2N_6O$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

1 バイアル中

販売名	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
バイアル	無色透明のガラス製		
有効成分	日局 フルコナゾール 50mg	日局 フルコナゾール 100mg	日局 フルコナゾール 200mg
性状	無色澄明の水性注射液である。		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.0～7.0

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

- ・ジフルカン静注液 50mg は、1 バイアル（50mL）中に日局 フルコナゾールを 50mg 含有する（生理食塩液に溶解）。
- ・ジフルカン静注液 100mg は、1 バイアル（50mL）中に日局 フルコナゾールを 100mg 含有する（生理食塩液に溶解）。
- ・ジフルカン静注液 200mg は、1 バイアル（100mL）中に日局 フルコナゾールを 200mg 含有する（生理食塩液に溶解）。

添加剤

等張化剤

(2) 電解質等の濃度

塩化ナトリウム 0.9%を含有する（15.4mEq/100mL）。

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の固体状態及び製剤の長期保存試験及び熱、湿度、光などの苛酷試験により分解物の生成は認められない（TLC 法による）。

6. 製剤の各種条件下における安定性

ジフルカン静注液 50mg (50mL)、100mg (50mL)、200mg (100mL) の各種条件下における安定性は次のとおりである。

なお、ジフルカン静注液 200mg の安定性については、50mg、100mg 製剤との相対比較試験によって確認した。

測定項目：外観、pH、含量、クロマトグラフ所見（分解生成物）

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	室温 (17～27.5℃)	50mL 無色透明 ガラスバイアル	18 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃/75%RH	50mL 無色透明 ガラスバイアル	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	熱	50℃	50mL 無色透明 ガラスバイアル	6 ヶ月	変化なし
	光	室内散光 (500ルクス)	50mL 無色透明 ガラスバイアル	6 ヶ月	変化なし

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
相対比較試験	40℃/75%RH	100mL 無色透明 ガラスバイアル	6 ヶ月	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）¹⁾

本剤と注射用アムホテリシンBを併用すると白濁を生ずるので混注を避けること。

本邦で汎用されている輸液、各種市販注射薬（111種類）を選択して試験を実施した。

（本剤との配合変化試験に用いた輸液、注射薬）

5%大塚糖液	光糖液 10%	マンニトールS 注射液	マルトス-10	グリセオール注
生理食塩液（大塚）	リングル液	ハルトマン液 pH:8-ミドリ	ヴィーンD注	ポタコールR
ラクテック注	ラクトリングルS注 「フソー」	アクチット注	ソルデム 3A 輸液	低分子デキスト ランL注
低分子デキスト ラン糖注	ヘスパンダー	カシワドール	ソセゴン注射液 30mg	メチロン注 25%
レペタン注	アタラックス-P 注射液	ホリゾン注射液 10mg	ワゴスチグミン注 0.5mg	ブスコパン注射液
アポプロン注 1 mg	アミサリン注	インデラル注射液 2 mg	ペルサンチン 注射液	アレリックス6mg注
ソルダクトン 200mg	ラシックス注	ルネトロン注射液	ピソルボン注射液	ガスター注射用
ザンタック注射液	ソルコセルル「注」	タガメット注射液 200mg	プリンペラン 注射液	サクシゾン 500
水溶性ハイドロ コートン注射液	水溶性プレドニン 20mg	ソル・コーテフ	ノルアドリナリン	リンデロン注
プロスタルモン・ F注射液 1000	アリナミンF50注	アリナミンF100注	M. V. I. -3注	ナイクリン注射液 20mg
ネオ M. V. I. -9注	ネオラミン・スリー ビー液	パントール注射液 250mg	静注用ビタノ イリン	ビタメジン注射用
ピドキサール注	フラビタン注射液 10mg	フラビタン注射液 20mg	メチコバール 注射液 500 μ g	フェジン
強力ネオミノ ファーゲンシー	注射用エフオー ワイ	注射用フサン	ミラクリッド	アクラシノン 注射用
アドリアシン注	エクザール	ラステット注	オンコビン	サンディミュン 注射液
ダウノマイシン	ノバントロン注	ピノルビン注	5-FU 協和	注射用フィル デシン 3 mg
ブリプラチン注	ブレオ	マイトマイシン 協和 S	注射用メソトレ キセート 5 mg	トブラシン注
注射用パニマイ シン	硫酸アミカシン 注射液「萬有」	アザクタム注射用 1g	アマスリン静注用 1g	シオマリン静注用 1g
スルペラゾン 静注用 1g	セフォビット 注射用 1g	セフメタゾン 静注用 1g	チエナム点滴用 0.5g	注射用ビクシリン
フルマリン静注用 1g	ベストコール 静注用 1g	ペントシリン 注射用 2g	静注用ホスミンS	モダシン静注用
ロセフィン静注用 1g	点滴静注用ミノ マイシン	SBT・ABPC	注射用ビクシリン S1000	ファンギゾン
フロリードF注	点滴静注用 ゾピラックス	グロベニン-1	ベニロン	スミフェロン 300
フェロン	イオパミロン 370	イソビスト 240	オムニパーク 180	オムニパーク 240
オムニパーク 300				

(試験方法)

試験溶液の調製：ジフルカン静注液 0.2% (100mL/瓶) を用いた。

配合試験：本剤を輸液の 1 ボトル又は 1 バッグ容量に混合した。また、輸液以外の注射剤は 1 アンプル、1 バイアル容量を本剤に混合し、室温 (22±2℃) にて保存した。混合直後、1 時間、3 時間、6 時間及び 24 時間後に試料を採取し、外観の観察と pH の測定を実施し、混合直後と 24 時間後の残存率を測定した。

(試験結果の概要)

ファンギゾン (注射用アムホテリシン B) との配合試験では、配合直後から黄沈を認め、混濁がみられた。

本剤とファンギゾンを除いた他の輸液及び注射剤との間に配合変化はみられなかった。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<ジフルカン静注液 50mg>

50mL [1 バイアル×5]

<ジフルカン静注液 100mg>

50mL [1 バイアル×5]

<ジフルカン静注液 200mg>

100mL [1 バイアル×5]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

無色透明のガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 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、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

解説：

2010年5月及び12月に、「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の適応拡大及び「小児用法・用量」の追加について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2011年5月に公知申請を行い、2011年11月、「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の適応拡大及び「小児用法・用量」に対する承認を取得した。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量	
成人	<p>＜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。</p> <p>＜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。</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 400mg まで増量できる。</p> <p>＜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。</p>
小児	<p>＜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。</p> <p>＜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。</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 12mg/kg まで増量できる。</p> <p>＜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。</p> <p>ただし、1 日量として 400mg を超えないこと。</p>
新生児	<p>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。</p> <p>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。</p>

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

○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（成人）

本剤 50mg～400mg を健常成人に 1 回経口投与した場合のフルコナゾールの最高血中濃度は、50mg で 0.92 μ g/mL、100mg で 1.88 μ g/mL、200mg で 4.65 μ g/mL、300mg で 6.32 μ g/mL、400mg で 7.95 μ g/mL であった。

また、7 日～14 日間連続経口投与した場合の血中濃度は投与 4 日～8 日目にほぼ定常状態に達し、その濃度は 50mg で 2.37 μ g/mL、200mg で 10.12 μ g/mL、300mg で 15.98 μ g/mL、400mg で 18.89 μ g/mL であった。

また、静脈内投与では投与直後には経口投与よりもやや高い血中濃度が得られるが、その後の血中濃度推移には経口投与とほとんど差は認められていない。

一方、臨床分離真菌に対するフルコナゾールの抗真菌効果を 99%発育阻害濃度（IC₉₉；生菌数測定法）からみると、*Candida albicans* に対しては平均 0.295 μ g/mL、*Cryptococcus neoformans* に対しては 8.13 μ g/mL で、*Aspergillus fumigatus* に対する 50%発育阻害濃度（IP₅₀；菌体蛋白量測定法）は 12.5～50 μ g/mL の範囲に分布した。

これらの結果から *Candida* 属に対しては、2.4 μ g/mL の血中濃度が得られる 50mg 以上の連続投与により臨床効果が期待できると判断された。また、*C. neoformans* 及び *Aspergillus* 属に対しては、連続投与で 10.12 μ g/mL の血中濃度が得られる 200mg の用量を中心として、50mg～400mg の用量範囲での臨床効果の検討が企画された。

1) 用量別臨床効果

治験での臨床効果を用量及び投与経路別にみると、

①カンジダ症に対しては 50mg～100mg で有効率は静脈内投与 75.0%（15/20）、経口投与 100%（22/22）及び合計 88.1%（37/42）であった。150mg 以上の症例数は総症例数の約 1/3（22/46）であったが、その有効率は静脈内投与 83.3%（15/18）、経口投与 100%（4/4）及び合計 86.4%（19/22）であり、50mg～100mg の場合とほとんど差はなかった。静脈内投与の有効率が経口投与に比較して低いのは、静脈内投与に重症例が多かったためと思われる。

カンジダ症に対する投与量別臨床効果

投与経路	1日投与量					
	50mg～100mg			150mg～400mg		
	著効・有効	やや有効	無効	著効・有効	やや有効	無効
静脈内投与	15 (75.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	15 (83.3)	1 (5.6)	2 (11.1)
経口投与	22 (100)			4 (100)		
計	37 (88.1)	3 (7.1)	2 (4.8)	19 (86.4)	1 (4.5)	2 (9.1)

() : %

②クリプトコッカス症に対する有効率は、50mg～200mg の用量では静脈内投与例はなく、経口投与では 40.0% (2/5) であった。300mg～400mg の用量では、静脈内投与の有効率は 75.0% (3/4)、経口投与 85.7% (6/7) 及び合計 81.8% (9/11) であり、300mg～400mg の用量では 50mg～200mg の用量に比較して優れた有効率が得られた。

クリプトコッカス症に対する投与量別臨床効果

投与経路	1日投与量					
	50mg～100mg			150mg～400mg		
	著効・有効	やや有効	無効	著効・有効	やや有効	無効
静脈内投与				3 (75.0)	1 (25.0)	
経口投与	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	6 (85.7)	1 (14.3)	
計	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	9 (81.8)	2 (18.2)	

() : %

2) 投与回数別臨床効果

本剤のヒトでの血漿中濃度半減期は、静脈内及び経口投与とも約 30 時間と長く、1 日 1 回投与によりすぐれた臨床効果が得られる事が推定された。今回の治験の臨床効果を 1 日あたりの投与回数別に分析してみると、

①カンジダ症での 1 日 1 回投与例は 63 例（静脈内投与の不規則投与例 1 例を除く）中 59 例であった。有効率は静脈内投与 78.8% (26/33)、経口投与 100% (26/26) であり、合計では 88.1% (52/59) であった。

1 日 2 回以上の投与例は例数が少なく、静脈内投与の 4 例のみであったが、その有効率は 75.0% (3/4) であり、1 日 1 回投与の場合と臨床効果には、ほとんど差はないものと考えられた。

②クリプトコッカス症では 15 例（経口投与の不規則投与例 1 例を除く）中 13 例が 1 日 1 回投与であり、その有効率は静脈内投与 50.0% (1/2)、経口投与 63.6% (7/11) であった。合計での有効率は 61.5% (8/13) であった。

1 日 2 回以上の投与例は静脈内投与の 2 例のみであり、有効率は 100% (2/2) であった。

以上のように、深在性真菌症に対する臨床効果から用法・用量を考察してみると、カンジダ症に対しては 1 日 1 回 50mg 以上の静脈内又は経口投与が有効と考えられた。クリプトコッカス症に対しては、50mg～200mg 投与で有効性が期待できると考えられた。なお、難治性及び重症の場合には 400mg まで増量して静脈内及び経口投与を行うことにより、有効性がさらに高くなると判断された。副作用は用量に依存した発現率の増加もなく 400mg まで安全と判断された。

フルコナゾールの用法は、その抗真菌活性、体内動態及び臨床効果から、静脈内及び経口投与とも、通常、成人にはカンジダ症では 50mg～100mg、クリプトコッカス症では 50mg～200mg の 1 日 1 回投与とし、疾患及び症状に応じて 400mg まで増量できると設定した。

○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（小児、新生児）

免疫不全症候群の患児にフルコナゾール 3mg/kg を単回静脈内投与した 056-241 試験及びがん患児にフルコナゾール 2、4、8mg/kg を7日間まで反復静脈内投与した 056-006 試験から得られたクリアランスデータより、小児における平均クリアランスは約 33mL/h/kg であり、成人のクリアランスの約 2 倍高い値であった。また、フルコナゾール 2～8mg/kg 投与時の線形性が確認されている。したがって成人と同様の曝露量を得るためには、小児には 2 倍の用量が必要と推定され、体重 60kg の成人にフルコナゾール 100mg (1.67mg/kg) 投与から換算すると小児の用量は 3.34mg/kg と算出される。

以上の結果から小児において成人と同様の全身曝露量を得るためには、成人における100、200及び400mgの用量投与時に相当する3、6及び12mg/kgの用量が小児において必要になるものと考えられる。

フルコナゾールを単回又は反復投与後の薬物動態パラメータ（平均値及び範囲）

年齢（例数）	用法・用量	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	CL (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)	試験番号
11日～11ヵ月 (n=9)	単回静注 3mg/kg	23.0 (16.9-30.1)	110 (75.5-134)	28.4 (21.8-40.0)	949 (756-1270)	056-241
9ヵ月～13歳 (n=14)	単回経口 2mg/kg	25.0 (15.5-44.7)	94.7 (47.7-146)	24.0 (13.8-42.0)	NA	056-018
9ヵ月～13歳 (n=14)	単回経口 8mg/kg	19.5 (10.0-59.3)	363 (131-725)	30.6 (10.8-61.2)	NA	056-018
5～15歳 (n=4)	反復静注 2mg/kg	17.4 (15.1-19.9)	67.4 (50.5-84.1)	29.1 (16.9-40.2)	722 (484-1000)	056-006
5～15歳 (n=5)	反復静注 4mg/kg	15.2 (9.3-23.7)	139 (58.3-192)	35.3 (18.5-68.4)	729 (467-1040)	056-006
5～15歳 (n=7)	反復静注 ^b 8mg/kg	17.6 (10.3-26.1)	197 (134-247)	39.4 (23.6-53.8)	1070 (725-1680)	056-006
1～12歳 (n=11)	反復静注 3mg/kg	15.5 (11.0-22.4)	41.6 (31.5-58.6)	NA	NA	056-247

なお、新生児のフルコナゾールのクリアランス機能は発育途上であることから生後2週間において増加していることが示されている。早産児の生後24時間以内及び集中治療を受けている生後3日に、フルコナゾール6mg/kgを72時間毎に静脈内投与した056-375試験において、フルコナゾールのクリアランスは生後2週間で腎機能の発達に従い、生後1日目、1週目及び2週目でそれぞれ10、13及び20mL/h/kgに上昇することが示された。AUC₇₂及びC_{max}は第1週目で上昇し、第2週目では減少する傾向がみられたことから、生後2～4週間までの患児には48時間毎に投与することが推奨された。さらに、カンジダ症の治療又は予防を目的としたフルコナゾールZを静脈内投与されている受胎後23～42週、生後120日未満の新生児を対象とした2本の臨床試験において母集団薬物動態解析の結果から、一定の曝露量を得るために必要な1日当りの投与量の推定値は、早産児及び正期産新生児のいずれにおいても、生後2週間まで、3～4週間まで及び4週間以上の順に上昇した²⁾。したがって、一定の曝露量を得るためには、生後2週間までの患児には72時間毎、生後2～4週間までの患児には48時間毎に投与することが推奨される。

新生児における薬物動態パラメータ（056-375試験、平均値±標準偏差及び例数）

年齢	用法・用量	評価日	C _{max} (μ g/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-72h} (μ g·h/mL)	CL (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)
早産児 生後24時 間以内	反復静注 6mg/kg 3日 間隔	第1日	5.52±1.61 n=12	73.6 n=7	271±51.8 n=11	10.8±3.8 n=7	1180±144 n=7
		第7日	12.8±4.04 n=10	53.2 n=9	490±146 n=10	13.1±4.1 n=9	1180±611 n=9
		第13日	9.96±3.43 n=5	46.6 n=4	360±166 n=4	20.0±11.1 n=4	1330±279 n=4

成人においては、フルコナゾール錠*又はカプセルを経口投与したときの薬物動態は日本人と外国人で類似しており、いずれの人種においても50mg～400mgまでの線形性、高いバイオアベイラビリティ (>90%) が確認されている。

また、藤井らの報告³⁾における日本人小児患者にフルコナゾールを静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータは外国人小児患者で得られた値と同様であった。同試験において、静注剤3mg/kgを新生児（生後11.3±2.6日）6例に単回投与、細粒剤3mg/kgを新生児（生後15日）1例に1日1回7日間経口投与したとき、t_{1/2}は静注時で37.4時間、経口投与時で41.2時間と算出され、小児で得られた23.1時間及び21.0時間と比較して長い傾向にあった。また、日本人未熟児1名を含む新生児（生後7～14日）6名にフルコナゾール3mg/kgを静脈内投与したときのt_{1/2}は37.4～41.2時間⁴⁾、日本人極低出生体重児（生後7～46日）4例にフルコナゾール2mg/kgを静脈内投与したときのt_{1/2}は46.2～49.4時間⁵⁾と報告されており、日本人においても、新生児では半減期が長く投与間隔を調整する必要があることが示された。また、日本人極低出生体重児（生後7～46日）4例から算出されたクリアランスは15～20mL/h/kgであり、056-375試験で得られた値と同様であった。したがって、日本人小児用量を外国人小児用量と同様に設定することは可能であると考えた。

なお、国内既承認の成人の1日量を超えないように1日用量の上限を設定することが適切であると考えた。

※国内未承認

○造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防（成人、小児及び新生児）

成人においては、フルコナゾール錠*又はカプセルを経口投与したときの薬物動態は日本人と外国人で類似しており、いずれの人種においても50mg～400mgまでの線形性、高いバイオアベイラビリティ (>90%) が確認されている。

小児においては、免疫不全症候群の患児にフルコナゾール 3mg/kg を単回静脈内投与した 056-241 試験及びがん患児にフルコナゾール 2、4、8mg/kg を7日間まで反復静脈内投与した 056-006 試験から得られたクリアランスデータより、小児における平均クリアランスは約33mL/h/kgであり、成人のクリアランスの約2倍高い値であった。また、フルコナゾール2～8mg/kg投与時の線形性が確認されている。したがって成人と同様の曝露量を得るためには、小児には2倍の用量が必要と推定され、体重60kgの成人にフルコナゾール100mg（1.67mg/kg）投与から換算すると小児の用量は3.34mg/kgと算出される。

以上の結果から小児において成人と同様の全身曝露量を得るためには、成人における400mgの用量投与時に相当する12mg/kgの用量が小児において必要になるものと考えた。

※国内未承認

フルコナゾールを単回又は反復投与後の薬物動態パラメータ（平均値及び範囲）

年齢（例数）	用法・用量	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	CL (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)	試験番号
11日～11ヵ月 (n=9)	単回静注 3mg/kg	23.0 (16.9-30.1)	110 (75.5-134)	28.4 (21.8-40.0)	949 (756-1270)	056-241
9ヵ月～13歳 (n=14)	単回経口 2mg/kg	25.0 (15.5-44.7)	94.7 (47.7-146)	24.0 (13.8-42.0)	NA	056-018
9ヵ月～13歳 (n=14)	単回経口 8mg/kg	19.5 (10.0-59.3)	363 (131-725)	30.6 (10.8-61.2)	NA	056-018
5～15歳 (n=4)	反復静注 2mg/kg	17.4 (15.1-19.9)	67.4 (50.5-84.1)	29.1 (16.9-40.2)	722 (484-1000)	056-006
5～15歳 (n=5)	反復静注 4mg/kg	15.2 (9.3-23.7)	139 (58.3-192)	35.3 (18.5-68.4)	729 (467-1040)	056-006
5～15歳 (n=7)	反復静注 8mg/kg	17.6 (10.3-26.1)	197 (134-247)	39.4 (23.6-53.8)	1070 (725-1680)	056-006
1～12歳 (n=11)	反復静注 3mg/kg	15.5 (11.0-22.4)	41.6 (31.5-58.6)	NA	NA	056-247

なお、新生児のフルコナゾールのクリアランス機能は発育途上であることから生後2週間において増加していることが示されている。早産児の生後24時間以内及び集中治療を受けている生後3日に、フルコナゾール6mg/kgを72時間毎に静脈内投与した056-375試験において、フルコナゾールのクリアランスは生後2週間で腎機能の発達に従い、生後1日目、1週目及び2週目でそれぞれ10、13及び20mL/h/kgに上昇することが示された。AUC₇₂及びC_{max}は第1週目で上昇し、第2週目では減少する傾向がみられたことから、生後2～4週間までの患児には48時間毎に投与することが推奨された。さらに、カンジダ症の治療又は予防を目的としたフルコナゾールを静脈内投与されている受胎後23～42週、生後120日未満の新生児を対象とした2本の臨床試験において母集団薬物動態解析の結果から、一定の曝露量を得るために必要な1日当りの投与量の推定値は、早産児及び正期産新生児のいずれにおいても、生後2週間まで、3～4週間まで及び4週間以上の順に上昇した²⁾。したがって、一定の曝露量を得るためには、生後2週間までの患児には72時間毎、生後2～4週間までの患児には48時間毎に投与することが推奨される。

新生児における薬物動態パラメータ（056-375試験、平均値±標準偏差及び例数）

年齢	用法・用量	評価日	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-72h} (μg・h/mL)	CL (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)
早産児 生後24時間 以内	反復静注 6mg/kg3日間 隔	第1日	5.52±1.61 n=12	73.6 n=7	271±51.8 n=11	10.8±3.8 n=7	1180±144 n=7
		第7日	12.8±4.04 n=10	53.2 n=9	490±146 n=10	13.1±4.1 n=9	1180±611 n=9
		第13日	9.96±3.43 n=5	46.6 n=4	360±166 n=4	20.0±11.1 n=4	1330±279 n=4

また、藤井らの報告³⁾における日本人小児患者にフルコナゾールを静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータは外国人小児患者で得られた値と同様であった。同試験において、静注剤3mg/kgを新生児（生後11.3±2.6日）6例に単回投与、細粒剤3mg/kgを新生児（生後15日）1例に1日1回7日間経口投与したとき、t_{1/2}は静注時で37.4時間、経口投与時で41.2時間と算出され、小児で得られた23.1時間及び21.0時間と比較して長い傾向にあった。また、日本人未熟児1名を含む新生児（生後7～14日）6名にフルコナゾール3mg/kgを静脈内投与したときのt_{1/2}は37.4～41.2時間⁴⁾、日本人極低出生体重児（生後7～46日）4例にフルコナゾール2mg/kgを静脈内投

与したときの $t_{1/2}$ は 46.2～49.4 時間⁵⁾と報告されており、日本人においても、新生児では半減期が長く投与間隔を調整する必要があることが示された。また、日本人極低出生体重児（生後 7～46 日）4 例から算出されたクリアランスは 15～20mL/h/kg であり、056-375 試験で得られた値と同様であった。したがって、日本人小児用量を外国人小児用量と同様に設定することは可能であると考えた。

外国人成人及び小児用量は、日本人成人及び小児において同様の曝露量を得ることから、本邦における予防に対する効能・効果及び用法・用量は、外国で承認されている予防に対する効能・効果及び用法・用量と同様に設定することが可能であると考えた。

したがって、成人の用量は海外承認用量及び教科書などにおける推奨用量と同様に 400mg を 1 日 1 回投与することが適切と考えた。また小児の用量は米国承認用量と同様に、成人の用量（400mg 1 日 1 回）と同様の曝露を得られる 12mg/kg を 1 日 1 回とし、さらに治療の用量と同様に成人の 1 日量を超えないよう 1 日用量の上限を設定することが適切であると考えた。ただし、小児の用量については、米国添付文書の「年長児では成人と同様のクリアランスである可能性を考慮する」という記載及び 12mg/kg 以下の用量での予防投与のエビデンスなどを踏まえ、「適宜減量」との記載を設けることとした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

7.1 腎機能障害患者に対する用量調節の目安

腎機能障害患者に投与する場合は、下表に示すクレアチニン・クリアランス値を参考に用量を調節する⁶⁾。[9.2、9.8 参照]

クレアチニン・クリアランス (mL/min)	用量の目安
>50	通常用量
≤50（透析患者を除く）	半量
透析患者	透析終了後に通常用量

<造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防>

7.2 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。

7.3 好中球数が 1000/mm³を超えてから 7 日間投与することが望ましい。

解説：

7.1 「VII-10. (1) 腎機能障害患者」の項参照

7.2、7.3 欧米の添付文書を参考に、予防投与期間の目安について注意喚起することとした。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし（本剤は公知申請に基づき「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の適応拡大及び「小児用法・用量」に対する承認を取得した医薬品である。）

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) カンジダ症、クリプトコッカス症^{7)~11)}

開発時の臨床試験ではフルコナゾールを各種深在性真菌症に静脈内投与し、優れた臨床効果が得られた。

疾患別臨床効果

菌 種	疾 患 名	有効例/症例
カンジダ属	カンジダ血症	10/14
	カンジダ肺・気管支炎	11/13
	カンジダ尿症	5/6
	カンジダ食道・消化管炎	1/2
	その他	3/3
	合 計	30/38 (78.9%)
クリプトコッカス属	クリプトコッカス髄膜炎	2/3
	肺クリプトコッカス症	1/1
	合 計	3/4

(有効例=著効+有効)

原因真菌別真菌学的効果

原 因 真 菌	真 菌 学 的 効 果					計*	消失率 (%)
	消失	減少	不変	増加	判定 不能		
カンジダ属							
<i>C. albicans</i>	10	1	1		1	12	83.3
<i>C. tropicalis</i>	3	1			2	4	75.0
<i>C. guilliermondii</i>	1					1	100
<i>C. parapsilosis</i>	5					5	100
<i>C. krusei</i>		1				1	
<i>C. glabrata</i>	1					1	100
<i>Candida</i> spp.	9		2			11	81.8
合 計	29	3	3		3	35	82.9
クリプトコッカス属							
<i>C. neoformans</i>		2	1		1	3	
<i>Mucor</i> spp.**					1		
同定不能酵母**	1					1	100

*判定不能例を除く

**適応菌種として認められていない。

2) 予防（外国臨床試験）¹²⁾

骨髄移植患者 357 例を対象に無作為化二重盲検比較臨床試験において、フルコナゾール（カプセル又は静注液）として 400mg を 1 日 1 回経口又は静脈内投与した群では予防不成功^{注)}は 58.7%（105/179 例）、プラセボ投与群では予防不成功は 69.5%（123/177 例）であった。副作用の発現頻度は、フルコナゾール群で 17.3%（31/179 例）、プラセボ群で 16.9%（30/178 例）であり、フルコナゾール群で認められた主な副作用は、悪心 7.3%（13/179 例）、発疹 5.0%（9/179 例）、下痢 4.5%（8/179 例）、嘔吐 4.5%（8/179 例）であった。

注：予防不成功：全身性感染症確定（proven）及び全身性感染症疑い（suspected）を予防投与の不成功とした。

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

トリアゾール系化合物（イトラコナゾール）

イミダゾール系化合物（ミコナゾール）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{13)、14)、15)}

フルコナゾールは真菌細胞の14- α -ラノステロールの脱メチル化に関与するチトクロームP450を阻害し、膜成分のエルゴステロール生合成を抑制することにより抗真菌作用を示す。また、真菌の酵母型発育相及び菌糸型発育相のいずれに対しても発育抑制を示す。フルコナゾールのエルゴステロール生合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール生合成に対する影響は少ない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 臨床分離株 (2005 年分離株) に対する抗真菌活性 (*in vitro*)^{16)、17)、18)、19)、20)}

フルコナゾールは、カンジダ属の *Candida albicans*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis* 等、及びクリプトコッカス属の *Cryptococcus neoformans* と *Cr. gattii* に対し *in vitro* 抗真菌活性を示す。なお、*C. glabrata* と *C. guilliermondii* はフルコナゾールに対する感受性が低い傾向にあり、また *C. krusei* はフルコナゾールに対して耐性を示す。*C. auris* はフルコナゾールに対して耐性を示すとの報告がある。

カンジダ属及びクリプトコッカス属に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は下表のとおりであった。

臨床分離株に対する抗真菌活性

菌種 (株数)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
	範囲	50%	90%
<i>Candida albicans</i> (333)	$\leq 0.031 \sim 16$	0.25	1
<i>Candida glabrata</i> (107)	0.25 $\sim > 64$	16	32
<i>Candida tropicalis</i> (46)	0.5 $\sim > 64$	4	8
<i>Candida parapsilosis</i> (27)	0.25 ~ 4	1	2
<i>Candida krusei</i> (14)	32 $\sim > 64$	64	> 64
<i>Cryptococcus neoformans</i> (3)	4	—	—

— : 10 株未満では表示せず

方 法 : 収集株 : 2005 年 6 月 1 日 ~ 7 月 31 日の期間に、抗真菌薬感受性サーベイランス研究会に参加した全国 11 施設の検査室において血液、血管カテーテル、上部消化管 (口腔、咽頭など)、分泌物、気道分泌物 (喀痰、BALF など)、胃液、胆汁、糞便、尿、無菌的体液 (骨髄、腹水など)、膿などの臨床検体から分離された真菌菌株 576 株
感受性試験 (*in vitro*) : 酵母分離株は 0.165M MOPS 及び 10N NaOH にて pH7.0 に調整した RPIMI1640 培地を用いた微量液体希釈法により測定した。

2) 標準株、臨床分離株（1995～1997年分離）に対する抗真菌活性（*in vitro*）²¹⁾

フルコナゾールの *Candida spp.* 及び *Cryptococcus neoformans* に対する *in vitro* 抗真菌活性を、標準株及び臨床分離保存株（1995～1997年分離）を用いて検討した。フルコナゾールの臨床分離株に対する発育阻止濃度（MIC₉₀）は、*Candida albicans*、*Candida parapsilosis* 及び *Candida tropicalis* で 0.5～4 μg/mL であった。

標準株に対する抗真菌活性

菌株	MIC (μg/mL)
<i>Candida albicans</i> ATCC 24433	0.25
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	0.25
<i>Candida albicans</i> ATCC 90029	0.25
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 90018	0.5
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	2
<i>Candida tropicalis</i> ATCC 750	2
<i>Candida glabrata</i> ATCC 90030	8
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	64
<i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC 90112	4
<i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC 90113	16

臨床分離保存株に対する抗真菌活性

菌種 (株数)	MIC (μg/mL)	
	範囲	90%
<i>Candida albicans</i> (52)	0.125～8	0.5
<i>Candida parapsilosis</i> (13)	0.5～8	4
<i>Candida tropicalis</i> (12)	0.25～4	1
<i>Candida guilliermondii</i> (2)	2	—
<i>Candida glabrata</i> (18)	2～32	32
<i>Candida krusei</i> (5)	16～64	—
<i>Cryptococcus neoformans</i> (16)	1～16	16

— : 10株未満では表示せず

方 法 : 微量液体希釈法 (日本医真菌学会提案)

測定培地 : 0.165mol/L MOPS 緩衝 PRMI1640 培地 (pH7.0)

接種菌種 : $0.5 \times 10^3 \sim 2.5 \times 10^3$ cells/mL

培養条件 : 35°C 24～72 時間培養後 MIC を測定

試験菌株 : 標準株及び臨床分離株 (7 菌種 118 菌株、1995～1997 年分離)

3) カンジダ属及びクリプトコッカス属の病原真菌を用いたマウス感染防御実験において、フルコナゾールは従来のイミダゾール系抗真菌剤よりも強い効果を示した^{22)、23)}。

4) 耐性獲得 (*in vitro*)

フルコナゾール 1 μ g/mL を含有する培地を用いて *C. albicans* の継代培養 (15 代) を行ったが、感受性低下はみられない。フルコナゾールは耐性獲得がほとんどないと考えられる²²⁾。

また、下表に示すように、国内外の *C. albicans* のフルコナゾールに対する感受性に経年変化はみられていない。

国内における深在性真菌感染症患者由来の臨床分離株に対する感受性

菌種	株数	MIC 範囲 (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)	由来	分離年
<i>C. albicans</i>	37	0.25~ \geq 64	8	腹水	2001~2007年 ²⁴⁾
	27	\leq 0.125~16	1	血液、カテーテル	2004~2007年 ²⁵⁾
	20	\leq 0.125~>64	2	血液、カテーテル	2002~2008年 ²⁶⁾
	54	\leq 0.125~0.5	0.5	血液、カテーテル	2003~2008年 ²⁷⁾
	53	\leq 0.125~1	0.5	血液	2007~2011年 ²⁸⁾
	70	0.125~1	0.5	呼吸器材料等*	2010~2011年 ²⁹⁾
<i>C. glabrata</i>	30	1~8	8	腹水	2001~2007年 ²⁴⁾
	2	4~32	—	血液、カテーテル	2004~2007年 ²⁵⁾
	9	4~>64	—	血液、カテーテル	2002~2008年 ²⁶⁾
	7	4~32	—	血液、カテーテル	2003~2008年 ²⁷⁾
	7	4~16	—	血液	2007~2011年 ²⁸⁾
	12	4~>64	32	呼吸器材料等*	2010~2011年 ²⁹⁾
<i>C. parapsilosis</i>	13	0.25~2	1	腹水	2001~2007年 ²⁴⁾
	15	0.5~8	8	血液、カテーテル	2004~2007年 ²⁵⁾
	11	0.5~16	2	血液、カテーテル	2002~2008年 ²⁶⁾
	16	0.5~2	2	血液、カテーテル	2003~2008年 ²⁷⁾
	51	\leq 0.12~1	0.5	血液	2000~2010年 ³⁰⁾
	42	0.25~8	4	血液	2007~2011年 ²⁸⁾
	14	0.125~8	4	呼吸器材料等*	2010~2011年 ²⁹⁾
<i>C. krusei</i>	3	8~ \geq 64	—	血液、カテーテル	2004~2007年 ²⁵⁾
	5	1~>64	—	呼吸器材料等*	2010~2011年 ²⁹⁾
<i>C. tropicalis</i>	16	0.25~32	16	腹水	2001~2007年 ²⁴⁾
	2	1~2	—	血液、カテーテル	2004~2007年 ²⁵⁾
	2	1~>64	—	血液、カテーテル	2002~2008年 ²⁶⁾
	7	1~>64	—	血液、カテーテル	2003~2008年 ²⁷⁾
	4	0.5~2	—	血液	2007~2011年 ²⁸⁾
	10	0.5~64	8	呼吸器材料等*	2010~2011年 ²⁹⁾
<i>C. lusitaniae</i>	2	2	—	血液、カテーテル	2003~2008年 ²⁷⁾

— : 未検討

* 呼吸器材料、尿、消化器材料、穿刺液及びその他 (膿、中耳、ドレーン及びカテーテル)

(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

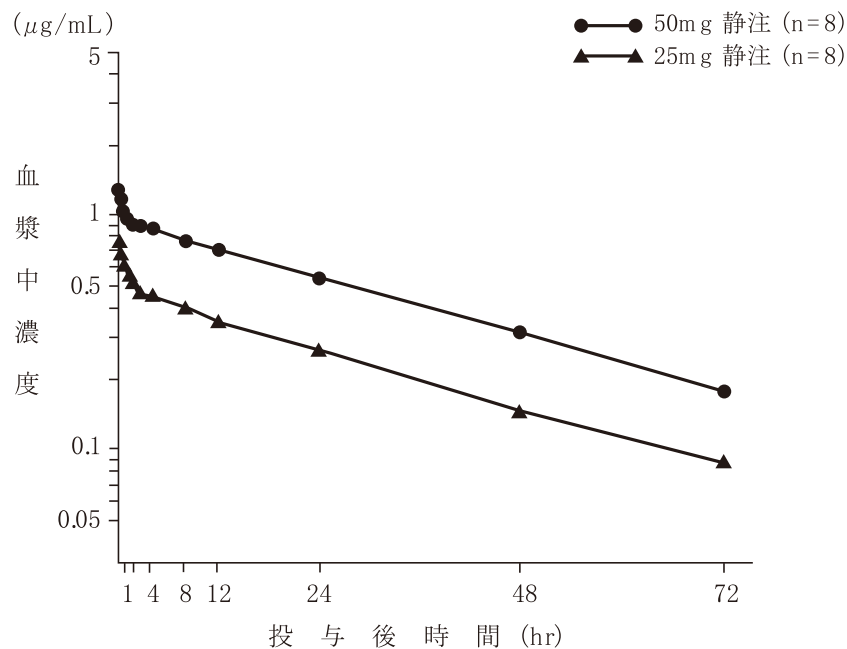
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与³¹⁾

健常成人にフルコナゾール 25mg 又は 50mg を単回静脈内投与した場合、血漿中濃度は用量に比例し、それぞれ $0.76 \mu\text{g/mL}$ 、 $1.33 \mu\text{g/mL}$ であり（投与後 6 分の値）、血漿中濃度半減期はいずれの用量でも約 30 時間であった。



2) 反復投与³²⁾

健常成人男子にフルコナゾール 25 mg、50mg を 1 日 1 回 7 日間静脈内投与時の薬物動態パラメータは以下の通りであった。

投与開始 7 日目における、静脈内投与 15～20 分後の血中濃度は、初回投与時における血中濃度の 1.96～2.30 倍であった。

投与量	例数	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)		t _{1/2} [※] (hr)	AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	
			1 日目	7 日目		1 日目	7 日目
25mg	10	-	0.68	1.33	27.1	10.1	21.1
50mg	10	-	0.30	3.00	32.6	21.1	42.5

※7 日目

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

〈参考〉³³⁾

健常成人男子にフルコナゾール (カプセル) 100mg を空腹時又は食後に経口投与したときの薬物動態 (平均値±標準偏差、n=12) は以下のとおりであった。

食後投与時には、T_{max} がやや遅くなったが、C_{max} 及び AUC には、食事の影響はほとんど認められなかった。

	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₇₂ (μg·hr/mL)
空腹時	2.49±0.43	5.0	85.6±13.5
食後	2.42±0.49	3.0	89.6±19.9

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

静脈内投与によるため該当しない。

(3) 消失速度定数³¹⁾

50mg 静脈内投与時 : 0.022hr⁻¹

(4) クリアランス³¹⁾

50mg 静脈内単回投与：0.97L/hr

(5) 分布容積³¹⁾

50mg 静脈内単回投与（健常成人男子 8 例）：45.8L

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収³¹⁾

注射部位（静脈）より血流を介して全身に移行する。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：外国人データ〉

「VII-5. (4) 髄液への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

妊娠ラットにフルコナゾール 10mg/kg を静脈内投与した場合、胎仔並びに胎仔の肝臓、腎臓内濃度は母体の血漿、胎盤、羊水、肝臓、腎臓内濃度とほぼ同程度で、胎仔への移行が認められた³⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

分娩後の授乳ラットにフルコナゾール 10mg/kg を静脈内投与した場合、投与後 8 時間に最高値 2.9 μ g/mL に達し、24 時間後には 0.12 μ g/mL であり、乳汁中移行が認められた³⁵⁾。

(4) 髄液への移行性

フルコナゾールの投与により患者の髄液中への良好な移行が認められた。

髄膜炎患者にフルコナゾールを経口又は静脈内投与した場合³⁶⁾

	投与方法、投与量*	濃度測定時間** (hr)	血清中濃度 (μ g/mL)	髄液中濃度 (μ g/mL)
1	経口 200mg	20	8	5.7
2	静注 400mg	20	17.5	16.1
3	経口 200mg	5	11.8	8
4	経口 100mg	5	4.4	3.3

※：1 症例において 1~4 の順に投与して測定

※※：投与後測定するまでの時間

髄膜炎患者にフルコナゾールを経口又は静脈内投与した場合⁷⁾

投与方法、投与量*	採取日 (日)	血清中濃度 (μ g/mL)	髄液中濃度 (μ g/mL)	髄液/血清 (%)
経口*150mg	12	5.9	3.5	59.3
経口*200mg	38	11.6	9.2	79.3
静注 200mg	14	5	4.8	96.0

※腎透析患者のため、隔日透析後投与

〈参考：外国人データ〉

健常成人男性にフルコナゾールを静脈内投与した場合³⁷⁾

投与方法、投与量	投与日数 (日)	濃度測定時間* (hr)	血清中濃度 (μ g/mL)	髄液中濃度 (μ g/mL)	髄液/血清 (%)
静注 50mg	6	1	2.36	1.12	47
静注 50mg	6	1	2.14	1.20	56
静注 50mg	6	1	2.81	1.46	52
静注 100mg	7	1	4.50	2.80	62
静注 100mg	7	1	3.86	2.26	59
静注 100mg	7	1	4.96	3.17	64

※：投与後測定するまでの時間

髄膜炎患者にフルコナゾールを経口投与した場合³⁷⁾

投与方法、投与量	投与日数 (日)	濃度測定時間* (hr)	血清中濃度 (μ g/mL)	髄液中濃度 (μ g/mL)	髄液/血清 (%)
経口 200mg	単回	4	4.49	2.57	57
経口 50mg	13	2	6.45	5.24	81

※：投与後測定するまでの時間

〈参考：ウサギ〉

髄膜炎ウサギ及び健常ウサギにフルコナゾール 10mg/kg を静脈内に投与した場合、髄液中濃度に両者で差がなく、いずれの場合も最高髄液中濃度は約 4.6 μ g/mL で血漿中の約 60%であった³⁸⁾。

(5) その他の組織への移行性

〈参考：ラット〉

ラットにフルコナゾール 10mg/kg を静脈内投与した場合、いずれの臓器にもほぼ一様に分布した。

ラットにフルコナゾール 10mg/kg を静注したときの組織内濃度³⁹⁾

組 織	組織内濃度 (μg/mL 又は g)						
	15 分	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間
脳	5.8±0.1	6.1±0.1	6.0±0.2	5.1±0.1	4.1±0.2	2.5±0.1	0.2±0.0
眼	6.0	6.3	6.6	6.1	5.0	3.5	0.3
唾 液 腺	11.9±0.7	10.4±0.3	10.1±0.3	8.4±0.3	7.0±0.1	4.2±0.2	0.3±0.1
胸 腺	10.7±0.4	9.9±0.6	9.5±0.3	8.3±0.2	6.4±0.2	3.7±0.4	0.2±0.1
心 臓	11.3±0.1	10.4±0.1	9.9±0.2	9.6±1.2	7.4±0.2	4.3±0.2	0.3±0.1
肺 臓	11.3±0.1	11.3±0.2	10.8±0.2	9.4±0.1	7.8±0.1	4.6±0.2	0.3±0.1
肝 臓	28.5±0.7	24.1±0.3	25.2±1.0	22.9±0.6	18.5±0.4	12.1±0.6	1.9±0.3
脾 臓	10.2±0.3	10.0±0.3	9.1±0.6	8.0±0.2	7.4±0.2	3.9±0.2	0.4±0.1
膵 臓	14.6±0.6	13.1±0.6	12.7±0.9	11.4±0.6	7.4±0.5	5.9±0.9	0.7±0.1
腎 臓	14.6±0.3	13.8±0.2	13.0±0.1	11.7±0.4	9.0±0.3	5.2±0.3	1.0±0.2
副 腎	26.6	25.6	23.0	19.2	13.3	8.3	2.0
脊 髄	8.0±0.4	8.5±0.7	7.0±0.2	6.7±0.4	5.3±0.1	3.2±0.2	0.2±0.2
精 巢	7.4±0.5	8.9±0.6	10.0±0.3	8.8±0.3	7.0±0.2	4.2±0.2	0.3±0.1
筋 肉	9.9±0.1	9.5±0.3	9.1±0.0	8.0±0.2	6.6±0.2	3.8±0.1	0.3±0.0
脂 肪	3.0±0.1	2.4±0.1	2.6±0.1	2.1±0.3	1.9±0.1	0.9±0.1	0.1±0.0
皮 膚	9.1±1.4	8.1±0.1	7.5±0.2	7.1±0.3	5.7±0.1	3.1±0.1	0.2±0.1
血 漿	11.1±0.2	10.6±0.1	9.8±0.1	8.6±0.1	6.6±0.1	3.6±0.1	0.3±0.1

平均値±標準誤差、n=4

(6) 血漿蛋白結合率⁴⁰⁾

ヒトの血漿に ¹⁴C-フルコナゾール 10 μg/mL を添加し、24 時間平衡透析を行い、血漿蛋白結合率を測定した結果、12.1±0.3%であった。

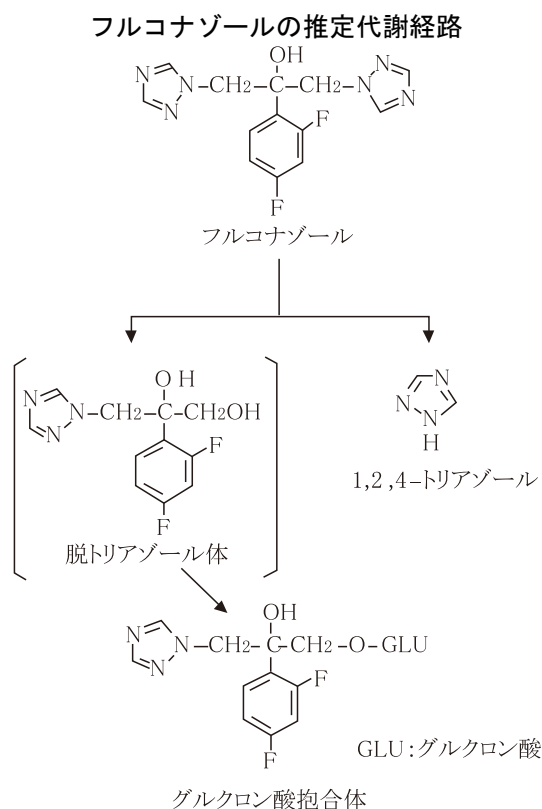
〈参考：ラット〉

¹⁴C-フルコナゾール 2mg/kg を静脈内投与したラット（雄）の投与 5 分後及び 4 時間後の血漿蛋白結合率を限外ろ過法により測定した結果、それぞれ 14.9±0.8%、11.4±1.4%であり、また、同用量を経口投与した場合の投与 4 時間後の血漿蛋白結合率は 14.5±0.9%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健常成人男子 3 例にフルコナゾール（カプセル） 100mg を単回経口投与した時の尿について高速液体クロマトグラフィー法でフルコナゾールを、またガスクロマトグラフ質量分析法で代謝物を測定した結果、投与後 120 時間までに尿中に未変化体のフルコナゾールが 77.3%排泄され、代謝物としては 1,2,4-トリアゾールが 2.43%、脱トリアゾール体のグルクロン酸抱合体が 0.18%排泄された⁴¹⁾。以上の結果から、フルコナゾールの代謝経路は脱トリアゾール化が主経路であり、脱トリアゾール体は更にグルクロン酸抱合化を受けるものと推定された。



〈参考：ラット〉

ラットに ¹⁴C-フルコナゾール 10mg/kg を静脈内投与した場合、投与後 24 時間までの尿及び糞中への未変化体の排泄率は 82%であり、代謝物は 1,2,4-トリアゾール及び脱トリアゾール体のグルクロン酸抱合体がわずかに認められたにすぎない⁴¹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

「VII-7. (3) 排泄速度」の項参照

(2) 排泄率

「VII-7. (3) 排泄速度」の項参照

(3) 排泄速度

健常成人男子 8 名にフルコナゾール 25mg 又は 50mg を静脈内投与したときの尿中排泄率は投与後 120 時間まででそれぞれ 74.4%、71.8%であり、ほぼ半量が尿中に未変化体として排泄される³¹⁾。

〈参考：ラット〉

ラットに ¹⁴C-フルコナゾール 10mg/kg を静脈内投与した時の尿及び糞中累積排泄率を測定した結果、投与後 168 時間までの尿中への累積排泄率は 92.3%、糞中への累積排泄率は 4.4%で合計 96.7%であり、そのほとんどが 24 時間までの尿中 (85.2%) に排泄された⁴²⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析⁴³⁾

腹膜クリアランス値は 0.26~0.33L/h である。

(2) 血液透析

長期血液透析患者 4 名にフルコナゾール 100mg 又は 200mg を単回静脈内投与したときの除去率は 59%であり、血清中のフルコナゾール濃度は 4 時間の血液透析により投与量の約 33%となった⁴⁴⁾。

〈参考：外国人データ〉⁴⁵⁾

3 時間の血液透析により血液中のフルコナゾール濃度は約 48%減少する。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者⁶⁾

〈参考：外国人データ〉

腎機能障害の程度別（クレアチニン・クリアランス値及び、透析施行例）に各群 10 名ずつ、4 群に分け、体内動態が検討された。各群のクレアチニン・クリアランス値及び、フルコナゾールの投与量は、以下のように投与された。

群 (N=10)	Ccr (mL/min)	初回投与量 (mg) (第 1 日目)	第 2～10 日目の 投与量 (mg)	Screening Ccr* (mL/min)	平均年齢 (歳)
1	>50	400	200	107 (79— 174)	51
2	21—50	200	100	38 (22—49)	56
3	11—20	100	50	15 (11—22)	64
4	血液透析	透析後 200	透析後 100 (第 3、6、8、10 日目)		47

*Mean (Min-Max)

その結果、各群における 10 日目の体内動態の結果は以下のようであった。

群 (N=10)	投与量** (mg)	AUC ₀₋₂₄ (μ g·hr/mL)	C _{max} (μ g/mL)	t _{1/2} (hr)
1	200	217.7±38.6	12.60±2.00	36.7
2	100	211.7±59.4	10.24±2.51	84.5
3	50	117.9±12.9	6.01±1.00	101.9*
4	100	107.5±12.8	5.27±0.82	—

*n=7、**第 2～10 日目の投与量

以上より、クレアチニン・クリアランス値が 50mL/min 以下の場合、腎障害患者におけるフルコナゾールの投与量は、通常用量の 50%とし、血液透析患者では、透析終了後 1 回投与することが目安と考えられる。

(2) 肝機能障害患者⁴⁶⁾

〈参考：外国人データ〉

肝硬変患者に対し、フルコナゾール静注液 100mg/日を投与した際の体内動態を検討した。

対象	例数	T _{max} (hr)	C _{max} (μ g/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (μ g·hr/mL)
健常者	10	—	2.77±0.73	32.7	69.4±13.9
肝機能障害患者	9	—	2.61±0.64	89.5	200±113

Mean±S. D.

(3) 小児

〈参考：外国人データ〉

正常腎機能の小児腫瘍性疾患患者にフルコナゾールを 2 時間静注で 7 日間投与したときの薬物動態パラメータは以下の通りであった⁴⁷⁾。

投与量	例数		T _{max} (hr)	C _{max} (μ g/mL)		t _{1/2} (hr)		AUC ₀₋₂₄ (μ g \cdot hr/mL)	
	1 日目	7 日目		1 日目	7 日目	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目
2mg/kg	6	5	-	3.9	5.4	20.3	20.7	89	76
4mg/kg	7	5	-	6.4	10.5	15.5	17.1	120	110
8mg/kg	11	7	-	9.5	14.3	15.8	16.9	186	201

5～13 歳の HIV 感染小児患者に、フルコナゾールを一夜絶食後、2mg/kg、8mg/kg の用量を懸濁液として単回経口投与したときのフルコナゾールの薬物動態パラメータは以下の通りであった⁴⁸⁾。

小児患者の体内動態は、健常成人と比較して、同程度の血清濃度に達した。

投与量	例数	T _{max} (hr)	C _{max} (μ g/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (μ g \cdot hr/mL)
2mg/kg	5	0.5～2.0	2.31～4.40	19.8～34.9	40.6～58.2
8mg/kg	4	1.0～4.0	5.44～12.14	25.6～42.3	133.9～241.9

〈参考：外国人データ〉⁴⁹⁾

小児患者にフルコナゾール 2~8mg/kg を経口（ドライシロップ）又は静脈内（静注液）投与したところ、小児におけるクリアランスは、成人のクリアランスの約 2 倍高い値であった。

年齢（症例数）	用量 ^{注1)}	半減期（時間）	AUC _{0-∞} （μg・hr/mL）
早産児 生後 24 時間以内 (n=4~11) ^{注2)}	反復静注 6mg/kg (3 日間隔)	73.6 (1 日目) 53.2 (7 日目) 46.6 (13 日目)	271 (1 日目) 490 (7 日目) 360 (13 日目)
11 日~11 ヶ月 (n=9)	単回静注 3mg/kg	23	110
9 ヶ月~13 歳 (n=14)	単回経口 2mg/kg	25.0 ^{注3)}	94.7
9 ヶ月~13 歳 (n=14)	単回経口 8mg/kg	19.5	363
5~15 歳 (n=4)	反復静注 2mg/kg	17.4 ^{注4)}	67.4 ^{注4)}
5~15 歳 (n=5)	反復静注 4mg/kg	15.2 ^{注4)}	139 ^{注4)}
5~15 歳 (n=7)	反復静注 8mg/kg	17.6 ^{注4)}	197 ^{注4)}
平均年齢 7 歳 (n=11)	反復経口 3mg/kg	15.5 ^{注5)}	41.6 ^{注5)}

注 1：剤型：静注は静注液、経口はドライシロップ

注 2：半減期（1 日目：n=7、7 日目：n=9、13 日目：n=4）

AUC₀₋₇₂（1 日目：n=11、7 日目：n=10、13 日目：n=4）

注 3：n=16

注 4：最終投与日の値

注 5：1 日目の値

(4) 高齢者⁵⁰⁾

平均クレアチニン・クリアランス値 37.1mL/min の高齢者（平均年齢 81.9 歳）に、フルコナゾール 100mg/日を点滴静注投与したときの薬物動態パラメータは以下の通りであった。

高齢者の体内動態は、健常成人における体内動態と比較して、若干の腎排泄遅延、血中濃度の上昇がみられた。

投与量	例数	T _{max} (hr)	C _{max} [※] (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (μg・hr/mL)
100mg	6	-	4.9±1.7	40.6	249.9

※C_{max} のみ 7 例の症例を測定

11. その他

該当資料なし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 次の薬剤を投与中の患者：トリアゾラム、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、キニジン、ピモジド、アスナプレビル、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン、ロミタピド、ブロナンセリン、ルラシドン [10.1 参照]

2.2 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

解説：

2.1 「VIII-10. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

2.3 催奇形性を疑う症例報告がある^{51)、52)}。ラットによる動物実験で骨格変異の誘発がみられている⁵³⁾。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。 [10.2 参照]

8.2 血液障害、急性腎障害、肝障害、高カリウム血症、心室頻拍、QT 延長、不整脈があらわれるおそれがあるので、本剤の投与に際しては、定期的に血液検査、腎機能・肝機能検査、血中電解質検査、心電図検査等を行うこと。 [9.1.2、9.3、11.1.4-11.1.6、11.1.9、11.1.10 参照]

8.3 本剤の投与に際しては、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。 [9.1.1、11.1.1 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者（本剤に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

[8.3、11.1.1 参照]

9.1.2 心疾患又は電解質異常のある患者

心室頻拍（torsade de pointes を含む）、QT 延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがある。 [8.2、11.1.10 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

投与前にクレアチニン・クリアランス試験を行い、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。血中フルコナゾール濃度が持続する。 [7.1 参照]

解説：

「VII-10. (1) 腎機能障害患者」の項参照

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させることがある。 [8.2、11.1.6 参照]

解説：

「VII-10. (2) 肝機能障害患者」の項参照

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。催奇形性を疑う症例報告がある^{51)、52)、54)}。 [2.3 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中への移行が認められている⁵⁵⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

新生児においては、投与間隔に留意すること。腎機能が未熟なため血中濃度半減期が延長する。[16.1.2 参照]

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中フルコナゾール濃度が持続するおそれがある。[7.1、16.4、16.5 参照]

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、CYP2C9、2C19 及び 3A4 を阻害する⁵⁶⁾。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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
トリアゾラム（ハルシオン等） [2.1参照]	トリアゾラムの代謝遅滞による血中濃度の上昇、作用の増強及び作用時間延長の報告がある ⁵⁷⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるCYP3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。

解説 トリアゾラム：

トリアゾラムと抗真菌剤（テルビナフィンとフルコナゾール）の相互作用に関して、二重盲検ランダムイズドクロスオーバー法で検討された。健常成人（n=12）にフルコナゾール（100mg）、テルビナフィン（250mg）、又はプラセボを4日間経口投与した。4日目に1回トリアゾラム（0.25mg）を投与した。トリアゾラム投与後17時間にわたって血漿中濃度を測定した。フルコナゾール投与群では、プラセボ投与群に比較し、トリアゾラムの血中濃度・時間曲線下面積（AUC）が約2倍（ $12.2 \pm 1.4 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ から $30.0 \pm 2.6 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $p < 0.001$ ）に増大し、血中濃度半減期（ $T_{1/2}$ ）は約2倍（ 3.7 ± 0.3 時間から 6.8 ± 0.6 時間、 $p < 0.001$ ）に延長した。最高血中濃度（ C_{max} ）も有意に高くなった（ $2.0 \pm 0.2 \text{ ng/mL}$ から $2.5 \pm 0.2 \text{ ng/mL}$ 、 $p < 0.05$ ）。フルコナゾール投与群では、プラセボ群に比べ、トリアゾラムの作用の有意な増強及び作用時間延長がみられた。フルコナゾールとトリアゾラムの相互作用はケトコナゾールやイトラコナゾールとの相互作用に比べて弱いが臨床重要であると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン（クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミン [2.1参照]	アゾール系抗真菌剤等のCYP3A4を阻害する薬剤とエルゴタミンとの併用により、エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の副作用を起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるCYP3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。

解説 エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン：

フルコナゾールとエルゴタミン、又はジヒドロエルゴタミンとの相互作用の報告はない。しかしながら、エルゴタミン製剤、ジヒドロエルゴタミン製剤の添付文書の「禁忌」、「併用禁忌」の項にフルコナゾールの記載がされていることを考慮し、本剤においても「禁忌」、「併用禁忌」とした。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
キニジン（キニジン硫酸塩） ピモジド（オーラップ） [2.1参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT 延長、torsade de pointes を発現するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素である CYP3A4 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。

解説 キニジン、ピモジド：

フルコナゾールとキニジン、ピモジドとの薬物相互作用に関して臨床薬理試験等の具体的なデータはないが、キニジン、ピモジドは CYP3A4 で代謝されることから、フルコナゾールとの併用によりキニジン、ピモジドの代謝が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性が高く、QT 延長や torsade de pointes の発現のおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アスナプレビル（スンベプラ） ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル（ジメンシー配合錠） [2.1参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、肝胆道系の副作用が発現し、また重症化するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素である CYP3A を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。

解説 アスナプレビル、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル：

フルコナゾールとアスナプレビル、又はダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル配合錠との相互作用の報告はない。しかしながら、アスナプレビル製剤、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル配合製剤の添付文書の「禁忌」、「併用禁忌」の項にフルコナゾールの記載がされていることを考慮し、本剤においても「禁忌」、「併用禁忌」とした。本剤の肝代謝酵素阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、肝胆道系の副作用が発現し、また重症化するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゼルニジピン（カルブロック） オルメサルタン メドキシソミル・アゼルニジピン（レザルタス配合錠） [2.1参照]	イトラコナゾールとの併用によりアゼルニジピンの AUC が上昇することが報告されている。	本剤はこれらの薬剤の主たる代謝酵素である CYP3A4 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。

解説 アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシソミル・アゼルニジピン：

アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシソミル・アゼルニジピン配合錠の添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項に、フルコナゾール及びホスフルコナゾールが記載されたことを受け、「禁忌」及び「併用禁忌」の項にアゼルニジピン、オルメサルタン メドキシソミル・アゼルニジピンを追記し注意喚起を行うことにした。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロミタピド（ジャクスタピッド） [2.1参照]	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の主たる代謝酵素である CYP3A4 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。

解説 ロミタピド：

ロミタピドメシル酸塩の添付文書の「併用禁忌」の項に、フルコナゾールが記載されたことを受け、「禁忌」及び「併用禁忌」の項にロミタピドを追記し注意喚起を行うことにした。

なお、ロミタピドメシル酸塩の添付文書にはホスフルコナゾールの記載はないが、ホスフルコナゾールは体内ではほぼ完全に活性本体であるフルコナゾールに加水分解されることから、ホスフルコナゾールにおいてもフルコナゾールと同様に注意喚起を行うことにした。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ブロナンセリン（ロナセン） ルシラドン（ラツータ） [2.1 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の主たる代謝酵素である CYP3A4 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。

解説 ブロナンセリン：

ブロナンセリンの添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項に、フルコナゾール及びホスフルコナゾールが記載されたことを受け、「禁忌」及び「併用禁忌」の項にブロナンセリンを追記し注意喚起を行うことにした。

解説 ルシラドン：

ルラシドン塩酸塩（ラツータ錠／大日本住友製薬株式会社）の添付文書の「2. 禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項に、フルコナゾール（ジフルカン）及びホスフルコナゾール（プロジフ）が記載されたため、「2. 禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項に「ルラシドン」を追加し、注意喚起を行うことにした。なお、本改訂は相互作用相手薬の添付文書との整合を目的とした改訂であり、弊社が実施した当該相互作用に関する臨床試験はない。ルラシドン塩酸塩の添付文書には、ボリコナゾール、フルコナゾール及びホスフルコナゾールと同様にCYP3A4阻害剤に分類されるケトコナゾール及びジルチアゼムがルラシドンの薬物動態に与える影響について記載されている。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
ワルファリン [8.1参照]	プロトロンビン時間の延長 ⁵⁸⁾ 、著しい INR 上昇及び出血傾向（挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等）の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素である CYP2C9 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
フェニトイン イブプロフェン フルビプロフェン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある ^{59) ~62)} 。	
セレコキシブ	セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。	
ロサルタン	ロサルタンの血中濃度上昇、及び活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度減少の報告がある ⁶³⁾ 。	本剤はロサルタンの肝臓における主たる代謝酵素である CYP2C9 を阻害するので、併用により活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度が減少することがある。
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 フルバスタチン	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある ^{64) ~66)} 。	本剤はフルバスタチンの肝臓における主たる代謝酵素である CYP2C9 を阻害するので、併用によりフルバスタチンの血中濃度が上昇することがある。
アトルバスタチン シンバスタチン等		本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素である CYP3A4 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン	カルバマゼピンの血中濃度が上昇し、悪心・嘔吐、めまい、複視等が発現したとの報告がある ^{67)、68)} 。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるCYP3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ミダゾラム エプレレノン メサドン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある ^{69)、70)} 。	
カルシウム拮抗薬 ニフェジピン等 ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン ビンブラスチン エリスロマイシン	これらの薬剤の血中濃度上昇のおそれがある ⁷¹⁾ 。	
タクロリムス ⁷²⁾ 、 シクロスポリン ⁷³⁾	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。また、併用により腎障害の報告がある。	
リファブチン	リファブチンのAUC上昇の報告があり、リファブチンの作用が増強するおそれがある ⁷⁴⁾ 。	
リトナビル ニルマトレルビル・リトナビル	リトナビルのAUC上昇の報告がある ⁷⁵⁾ 。 ニルマトレルビル・リトナビルの血中濃度上昇のおそれがある。	
オキシコドン	オキシコドンのAUC上昇の報告がある。	
トルバプタン	トルバプタンの血中濃度上昇の報告があり、トルバプタンの作用が増強するおそれがある。やむを得ず併用する際は、トルバプタンを減量あるいは低用量から開始すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イブチニブ ラロトレクチニブ	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。やむを得ず併用する際は、これらの薬剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤はこれらの薬剤の主たる代謝酵素である CYP3A を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
レンボレキサント	レンボレキサントの血中濃度上昇の報告があり、傾眠等の副作用が増強されるおそれがある。本剤とレンボレキサントの併用にあたっては、患者の状態を慎重に観察した上で、レンボレキサント投与の可否を判断すること。なお、併用する際はレンボレキサントを1日1回2.5 mgとすること。	
フェンタニル	フェンタニルの血中濃度上昇のおそれがある ⁷⁶⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素である CYP3A4 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の代謝が遅れることがある。
リバーロキサバン	リバーロキサバンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
経口避妊薬 エチニルエストラジオール レボノルゲストレル等	エチニルエストラジオール ⁷⁷⁾ 、レボノルゲストレルの血中濃度上昇の報告がある。	
スルホニル尿素系血糖降下薬 クロルプロパミド グリベンクラミド等	スルホニル尿素系血糖降下薬の血中濃度上昇の報告がある ⁷⁸⁾ 。 また、併用により低血糖の報告がある。	
ナテグリニド	ナテグリニドの AUC 上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある ⁷⁹⁾ 。	
トレチノイン	中枢神経系の副作用が発現するおそれがある ⁸⁰⁾ 。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジアゼパム	ジアゼパムの AUC 上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある ⁸¹⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素である CYP3A4 及び 2C19 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
トファシチニブ	トファシチニブの AUC が 79%、 C_{max} が 27%増加したとの報告がある。	
シクロホスファミド	ビリルビンの上昇、クレアチニンの上昇の報告がある ⁸²⁾ 。	本剤はシクロホスファミドの肝臓における主たる代謝酵素である CYP3A4 及び 2C9 を阻害するので、併用によりシクロホスファミドの血中濃度が上昇することがある。
アブロシチニブ	アブロシチニブの作用が増強するおそれがある。可能な限り本剤を他の類薬に変更する、又は本剤を休薬する等を考慮すること。	本剤はアブロシチニブの代謝酵素である CYP2C19 を阻害するので、併用によりアブロシチニブの血中濃度が上昇することがある。
アミトリプチリン ノルトリプチリン	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある ^{83) ~86)} 。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害するので、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ジドブジン	ジドブジンの血中濃度上昇の報告がある ⁸⁷⁾ 。	
リファンピシン	本剤の血中濃度の低下及び血中濃度半減期の減少の報告がある ⁸⁸⁾ 。	リファンピシンは代謝酵素であるチトクローム P450 を誘導する。その結果、本剤の肝代謝が増加すると考えられる。
三酸化二ヒ素	QT 延長、心室頻拍 (torsade de pointes を含む) を起こすおそれがある。	本剤及び三酸化二ヒ素は、いずれも QT 延長、心室頻拍 (torsade de pointes を含む) を起こすことがある。

解説 ワルファリン：

フルコナゾールとワルファリンの併用により、INR 上昇やワルファリンの作用が増強したことによる出血が疑われる報告がある。ワルファリンの血中濃度上昇は、プロトロンビン時間の延長や、出血傾向（挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等）を引き起こす可能性がある。

解説 フェニトイン：

健常成人 20 名によるフェニトインの体内動態に及ぼすフルコナゾールの影響について検討。

フルコナゾール（試験開始 8 日目から 23 日目まで 200mg/日）とフェニトイン（試験開始 1 日目から 3 日及び 18 日から 20 日の間経口 200mg/日、及び 4 日目と 21 日目には静注 250mg/日）併用群ではフェニトインの血中濃度の上昇、AUC の増加が認められた。フェニトイン治療患者では、フルコナゾール併用時においてはフェニトインの投与量を減らす必要があると考えられる^{59)、89)}。

解説 イブプロフェン：

フルコナゾールとイブプロフェンの併用により、イブプロフェンの血中濃度が上昇したことが報告されている。イブプロフェンの血中濃度上昇は、イブプロフェン濃度依存性の腎、心血管又は消化管副作用の発現リスクが高まる可能性がある⁶⁰⁾。

解説 フルルビプロフェン：

フルコナゾールとフルルビプロフェンの併用により、フルルビプロフェンの AUC、 $T_{1/2}$ 、 C_{max} が上昇したとの報告がある^{61)、62)}。

解説 セレコキシブ：

フルコナゾールとセレコキシブを併用した薬物動態試験においてセレコキシブの AUC、 C_{max} が上昇したとの報告がある。

解説 ロサルタン：

健常成人 11 人を対象に、ロサルタンの薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響を検討した試験において、フルコナゾール併用時にロサルタンの活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度の減少が認められた⁶³⁾。

解説 HMG-CoA 還元酵素阻害薬：

フルバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン等

フルコナゾールとフルバスタチンの併用時、フルバスタチンの AUC、 $T_{1/2}$ 、 C_{max} が上昇したとの報告がある^{64)~66)}。

解説 カルバマゼピン：

フルコナゾールとカルバマゼピンを併用した症例において、カルバマゼピンの血中濃度が上昇し、悪心・嘔吐、めまい、複視等が認められた^{67)、68)}。

解説 ミダゾラム、エプレレノン、メサドン：

ICUにおけるミダゾラムに対するフルコナゾールの影響について検討した結果、血中ミダゾラム濃度はフルコナゾール投与開始後、4倍に上昇したとの報告がある⁶⁹⁾。

フルコナゾールとエプレレノンを併用した外国人健康成人 18名の薬物動態試験において、エプレレノンの C_{max} が 1.4倍、AUC が 2.2倍上昇したとの報告がある⁷⁰⁾。

フルコナゾールとメサドンの2週間の併用によるメサドンの薬物動態と安全性への影響を13例の被験者において無作為化二重盲検プラセボ対照試験で検討した結果、メサドンの AUC が $34.8 \pm 6.3\%$ 増加 ($p=0.001$, t-test) し、 C_{max} が $26.9 \pm 5.7\%$ 上昇 ($p=0.003$, t-test) し、経口クリアランスが $23.8 \pm 3.7\%$ 減少 ($p=0.0007$, t-test) したとの報告がある⁹⁰⁾。

解説 カルシウム拮抗薬、ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬、エリスロマイシン：

ニフェジピン

16歳神経線維腫症 I型の男性患者で、肺及び骨転移を伴う悪性褐色細胞腫と診断後、真菌血症を伴う胃腸管カンジダ感染が発見された。フルコナゾール 100mg×2/日の投与を開始した。患者は、高血圧にニフェジピン 40mg×2/日を約1年間投与されていた。真菌感染が治癒し日常生活に戻ったが、3回のフルコナゾール中止により、頭痛、動悸及び血圧上昇が再発したとの報告がある⁷¹⁾。

フルコナゾールとカルシウム拮抗薬、ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬、エリスロマイシンとの薬物相互作用に関して臨床薬理試験等の具体的なデータはないが、フルコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

解説 タクロリムス、シクロスポリン

タクロリムス投与中の外国人患者 20例に対してフルコナゾール 100mg/日投与、200mg/日投与した結果、タクロリムス血中濃度は 100mg/日投与例では 1.4倍、200mg/日投与例では 3.11倍に上昇した。また 3例においてタクロリムスの血中濃度上昇による急性腎障害が発症したとの報告がある⁷²⁾。

シクロスポリン 400mg/日投与中の患者に対してフルコナゾールを 200mg 隔日経口投与した結果、血清クレアチニン値が 400mmol/L に上昇し、腎障害が生じたとの報告がある⁷³⁾、⁹¹⁾。

解説 リファブチン：

ジドブジンによる維持療法を受けているヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者に、フルコナゾールとリファブチンを併用時、リファブチンの AUC は非併用時と比べて約 80%増加したとの報告がある⁷⁴⁾。

解説 リトナビル：

健康成人 8例を対象に、リトナビルの薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響について無作為クロスオーバー法で検討した。リトナビル 200mg×4/日を4日間投与した単独投与群とリトナビルにフルコナゾール初日 400mg/日、2～5日目 200mg/日投与した併用投与群で比較した結果、リトナビル単独投与群に比べフルコナゾール併用投与群でリトナビルの C_{max} 及び AUC が有意に増加 (15%以下) したが、 T_{max} に差は認められなかった。このため、リトナビルとフルコナゾールを併用する場合は、リトナビル血中濃度のモニタリングが必要である⁹²⁾。

解説 ニルマトレルビル・リトナビル

ニルマトレルビル・リトナビル（パキロビッドパック）の電子化された添付文書の「10.2 併用注意」の項に、「フルコナゾール」及び「ホスフルコナゾール」を記載したため、「10.2 併用注意」の項に「ニルマトレルビル・リトナビル」を追加し、注意喚起を行うこととした。

解説 オキシコドン：

フルコナゾールとオキシコドンの併用によりオキシコドンの血中濃度・時間曲線下面積（AUC）が上昇したとの報告がある⁹³⁾。

解説 トルバプタン、イブルチニブ：

トルバプタンとフルコナゾールの薬物相互作用試験、及びイブルチニブとエリスロマイシンの薬物相互作用試験の結果に基づき、フルコナゾールの CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）に、トルバプタン及びイブルチニブとの薬物相互作用に関して追記されたため、本剤においても注意喚起を行うこととした。

解説 レンボレキサント：

レンボレキサント（デエビゴ錠／エーザイ株式会社）の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「併用注意」の項に、CYP3Aを阻害する薬剤としてフルコナゾールが記載されたことを受け、「併用注意」の項にレンボレキサントを追記し、①併用によりレンボレキサントの血中濃度上昇の報告があり、傾眠等の副作用が増強されるおそれがあること、②レンボレキサントの併用にあたっては、患者の状態を慎重に観察した上で、レンボレキサント投与の可否を判断すること、③併用する際はレンボレキサントを1日1回2.5mgとすることについて、注意喚起を行うこととした。

解説 フェンタニル：

フルコナゾールとフェンタニルを併用した外国人健常成人 12 名において、フェンタニルの血漿クリアランスが 16%低下したことが報告されている。フェンタニルは主に CYP3A4 によって代謝され、フルコナゾールは CYP3A4 を阻害することから、継続投与した場合にはフェンタニルの血中濃度が上昇し、フェンタニルによる呼吸抑制が生じるおそれがある⁷⁶⁾。

解説 リバーロキサバン：

イグザレルト錠におけるフルコナゾールとの薬剤相互作用試験（第 1 相臨床試験）において、健常男性被験者 13 例に対してリバーロキサバン 20mg を単回経口投与した際の安全性、忍容性に及ぼすフルコナゾール 1 日 1 回 400mg 反復投与の影響を検討した結果、リバーロキサバンの AUC 平均値の有意な増加（1.4 倍）と C_{max} の有意な上昇（1.3 倍）が認められた。（イグザレルト錠申請資料より）

解説 経口避妊薬：

エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル等

健常成人 20 例におけるエチニルエストラジオールの薬物動態に対するフルコナゾール 150mg 単回投与の影響を検討した結果、エチニルエストラジオールの平均血清中濃度が上昇したとの報告がある⁷⁷⁾。

解説 スルホニル尿素系血糖降下薬：

クロルプロパミド、グリベンクラミド等

スルホニル尿素系血糖降下薬服用中の非インシュリン依存型糖尿病患者に対してフルコナゾール 200mg/日を投与した結果、スルホニル尿素系血糖降下薬の血清中濃度上昇、低血糖が発現したとの報告がある⁷⁸⁾。

解説 ナテグリニド：

10 例の健常ボランティアを対象に、ナテグリニドの薬物動態と薬動力学に及ぼすフルコナゾールの効果は無作為二重盲検クロスオーバー試験にて検討した。

1 日 1 回 4 日間、200mg のフルコナゾール（1 日目は 400mg）もしくはプラセボを経口投与し、4 日目にナテグリニド 30mg を単回投与した結果、フルコナゾール投与群ではプラセボ群に比べ、ナテグリニドの血中濃度・時間曲線下面積（AUC）を 48%増加させ、半減期を 1.6 時間から 1.9 時間に延長させた⁷⁹⁾。

このためナテグリニドとフルコナゾールを併用する場合は、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察する必要がある。

解説 トレチノイン：

フルコナゾールとトレチノインの併用により、中枢神経系の副作用が発現するおそれがある⁸⁰⁾。

解説 ジアゼパム：

フルコナゾールとジアゼパムを併用した外国人健常成人 12 名において、ジアゼパムの AUC_{0-∞}が 2.5 倍、T_{1/2}が 2.3 倍上昇したことが報告されている。ジアゼパムは CYP2C19 及び CYP3A4 によって代謝され、フルコナゾールは CYP2C19 及び CYP3A4 を阻害することから、反復投与した場合には、ジアゼパムが蓄積され、ジアゼパムの作用が持続・増強するおそれがある⁸¹⁾。

解説 トファシチニブ：

ゼルヤンツ錠における第1相臨床試験（トファシチニブの薬物動態、安全性及び忍容性へのフルコナゾールの影響を評価する非盲検、単一固定順序、第1相試験）において、健常被験者23例に対してトファシチニブ30mgを1日目、5日目に経口投与、フルコナゾール（負荷投与量400mg、維持用量200mg）をトファシチニブ投与1日目から7日間反復投与した際の薬物動態及び安全性に及ぼす影響を検討した結果、トファシチニブのAUCが79%増加（90%信頼区間[CI]:164%、196%）、C_{max}が27%上昇（CI:112%、144%）した。（ゼルヤンツ錠申請資料より）

解説 シクロホスファミド：

同種幹細胞移植患者の真菌感染予防における試験において、フルコナゾールとシクロホスファミドの併用により、ビリルビン上昇とクレアチニンの上昇が認められた⁸²⁾。

解説 アミトリプチリン、ノルトリプチリン：

フルコナゾールとアミトリプチリン又はノルトリプチリンを併用により、アミトリプチリン、ノルトリプチリンの作用が増強するおそれがある^{83) ~86)}。

解説 ジドブジン：

HIV 感染患者に対し、ジドブジン (200mg/8hr 毎) 単独経口投与群とジドブジン (200mg/8hr 毎) とフルコナゾール (400mg/日) を 7 日間の併用投与群を比較し、それぞれの投与群におけるジドブジンの体内動態で検討を行った。その結果、フルコナゾールと併用することにより、ジドブジンの体内動態は、ジドブジン単独投与に比較し、AUC74%、 C_{max} 84%、 $T_{1/2}$ 128%の上昇が認められた。もし、併用する場合は、ジドブジンにより発現すると考えられる副作用をモニターすべきである⁸⁷⁾。

解説 三酸化二ヒ素：

フルコナゾールと三酸化二ヒ素の併用による相互作用の報告はなされていないが、両剤とも QT 延長、心室頻拍等を起こしやすい薬剤として知られている。フルコナゾールと三酸化二ヒ素を併用する場合は、QT 延長、心室頻拍等の事象発現の可能性はある。

8. 副作用^{94)、95)}

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明)

ショック、アナフィラキシー (血管浮腫、顔面浮腫、そう痒等) を起こすことがある。 [8.3、9.1.1 参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.04%)

11.1.3 薬剤性過敏症症候群 (頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏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投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること⁹⁵⁾。

11.1.4 血液障害 (頻度不明)

無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少、白血球減少、貧血等の重篤な血液障害があらわれることがある。 [8.2参照]

11.1.5 急性腎障害 (頻度不明)

急性腎障害等の重篤な腎障害が報告されている。 [8.2参照]

11.1.6 肝障害 (頻度不明)

黄疸、肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、肝壊死、肝不全等の肝障害が報告されており、これらの症例

のうち死亡に至った例も報告されている。これらの発症と 1 日投与量、治療期間、患者の性別・年齢との関連性は明らかではない。本剤による肝障害は通常、投与中止により回復している。[8.2、9.3 参照]

11.1.7 意識障害（頻度不明）

錯乱、見当識障害等の意識障害があらわれることがある。

11.1.8 痙攣（頻度不明）

痙攣等の神経障害があらわれることがある。

11.1.9 高カリウム血症（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、電解質補正等の適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

11.1.10 心室頻拍（頻度不明）、QT 延長（頻度不明）、不整脈（頻度不明）

心室頻拍（torsade de pointes を含む）、QT 延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがある。[8.2、9.1.2 参照]

11.1.11 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.12 偽膜性大腸炎（頻度不明）

偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎（初期症状：発熱、腹痛、頻回の下痢）があらわれることがある。

解説：

- 11.1.1 開発時及び承認後 6 年間（1989 年 3 月 31 日～1995 年 3 月 30 日）の調査（再審査終了時）、及び自発報告で「ショック」又は「アナフィラキシーショック」は、3 例（いずれも国内報告）が報告されている。＜2000 年 3 月改訂＞
- 11.1.2 ジフルカン（カプセル及び静注液）の承認時（1989 年 3 月 31 日）～1994 年 9 月 30 日までに中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）は、6 例（国内 2 例、海外 4 例）が報告されている。＜1995 年 1 月改訂＞
- 11.1.3 CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）との整合性及び国内外報告症例の集積状況に基づき注意喚起を行うこととした。国内において、フルコナゾール投与により薬剤性過敏症症候群 3 例が報告されている。フルコナゾールの投与量は不明であるが、発熱性好中球減少症の患者 1 例（70 代）、クリプトコッカス性肺炎の患者 1 例（50 代）、文献中に 1 例、薬剤性過敏症症候群が報告された。投与期間は 22 日間～1 ヶ月間であり、中止後 7～10 日間に発現した。いずれもステロイド投与により回復している。クリプトコッカス性肺炎の患者では、HHV-6 の再活性化が確認された。＜2017 年 7 月改訂＞
- 11.1.4 国内において、フルコナゾール投与により無顆粒球症 5 例（静注 2 例、経口 3 例）が報告されている。フルコナゾール 42～400mg/日投与により、悪性リンパ腫の患者 2 例（2 歳、48 歳）、脳卒中後遺症の患者 1 例（67 歳）、肺炎の患者 1 例（80 歳）、原疾患不明の患者 1 例（41 歳）において無顆粒球症が報告された。投与開始後、平均 15 日（10～23 日）に発現した。このうち脳卒中後遺症及び肺炎の患者では、これ以外の合併症を有していたこと、また全症例とも白血球減少あるいは顆粒球減少の副作用の記載のある他の薬剤を併用していたことなどから、フルコナゾールによる無顆粒球症であるかどうかは特定されていない。脳卒中後遺症の患者は、フルコナゾール投与中止後、多臓器不全により死亡しているが、他の 4 例はフルコナゾール投与中止後 10 日前後でいずれも回復している。＜1996 年 6 月改訂＞

- 11.1.5 悪性腫瘍等何らかの基礎疾患のある患者9例（45～81歳8例、低出生体重児1例）において、フルコナゾールの静注投与後、急性腎不全、Cr、BUN上昇等の腎障害が認められた。腎障害の発症が本剤によるものか、基礎疾患の悪化、併用薬等によるものかどうか明らかではないが、本剤による可能性も否定できないこと、また、本剤は特に重篤な基礎疾患のある患者に使用される頻度の高い薬剤であることから、注意を喚起するために記載することとなった。＜1998年5月改訂＞
- 11.1.6 外国において、エイズや悪性腫瘍などの重篤な基礎疾患のある患者で、黄疸、肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、肝壊死、肝不全等の症例報告があり、これらの症例のうち死亡に至った例もあった。＜1996年12月改訂＞
- 11.1.7 これまでも「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起を行っていたが、1989年6月の発売時より2002年3月までの間に、国内自発報告にて本剤の関与を完全には否定できない症例が11例集積されている。「その他の副作用」から「重大な副作用」の項へ記載を移動し、より一層の注意喚起を行うこととした。＜2002年7月改訂＞
- 11.1.8 これまでも「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起を行っていたが、1989年6月の発売時より2002年3月までの間に、国内自発報告にて本剤の関与を完全には否定できない症例が7例集積されている。「その他の副作用」から「重大な副作用」の項へ記載を移動し、より一層の注意喚起を行うこととした。＜2002年7月改訂＞
- 11.1.9 1989年6月の発売時より2002年3月までの間に、国内自発報告にて本剤の関与を完全には否定できない症例が8例集積されている。今回の改訂では「重大な副作用」の項に追記し、新たに注意喚起を行うこととした。＜2002年7月改訂＞
- 11.1.10 1989年6月の発売時より2002年3月までの間に、国内自発報告にて本剤の関与を完全には否定できない症例が19例集積されている。今回の改訂では「重大な副作用」の項に追記し、新たに注意喚起を行うこととした。＜2002年7月改訂＞
- 11.1.11 1989年6月の発売時より2002年3月までの間に、国内自発報告にて本剤の関与を完全には否定できない症例が7例集積されている。今回の改訂では「重大な副作用」の項に追記し、新たに注意喚起を行うこととした。＜2002年7月改訂＞
- 11.1.12 1989年6月の発売時より2002年3月までの間に、国内自発報告にて本剤の関与を完全には否定できない症例が5例集積されている。今回の改訂では「重大な副作用」の項に追記し、新たに注意喚起を行うこととした。＜2002年7月改訂＞

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	AST、ALT、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇		黄疸	
皮膚		発疹		剥脱性皮膚炎
消化器		嘔気、食欲不振	下痢、腹痛、嘔吐	口渇、しゃっくり、腹部不快感、消化不良、鼓腸放屁
精神・神経系				頭痛、手指のこわばり、めまい、傾眠、振戦
腎臓	BUNの上昇	クレアチニンの上昇	乏尿	
代謝異常		低カリウム血症		高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖
血液		好酸球増多	好中球減少	
その他		発熱	浮腫、脱毛、倦怠感	熱感、血管痛、味覚倒錯、副腎機能不全

注) 使用成績調査を含む⁹⁴⁾

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対象 \ 時期	承認時までの調査	使用成績調査の累計 (1989年3月31日～ 1995年3月30日)	計
調査施設数	29	588	606
調査症例数 A	103	2370	2473
副作用発現症例数 B	25	254	279
副作用発現件数	66	536	602
副作用発現症例率 (B/A×100) (%)	24.27	10.72	11.28

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	1 (0.97)	5 (0.21)	6 (0.24)
紅斑		1 (0.04)	1 (0.04)
発疹	1 (0.97)	2 (0.08)	3 (0.12)
Stevens-Johnson 症候群		1 (0.04)	1 (0.04)
脱毛 (症)		1 (0.04)	1 (0.04)
中枢・末梢神経系障害		1 (0.04)	1 (0.04)
肩痛		1 (0.04)	1 (0.04)
消化管障害	1 (0.97)	8 (0.34)	9 (0.36)
嘔気・悪心	1 (0.97)	3 (0.13)	4 (0.16)
嘔吐		2 (0.08)	2 (0.08)
下痢		1 (0.04)	1 (0.04)
食欲不振		4 (0.17)	4 (0.16)
腹痛		1 (0.04)	1 (0.04)
アミラーゼ上昇		1 (0.04)	1 (0.04)
肝臓・胆管系障害	15 (14.56)	123 (5.19)	138 (5.58)
ビリルビン上昇	2 (1.94)	24 (1.01)	26 (1.05)
血清 AST (GOT) 上昇	11 (10.68)	80 (3.38)	91 (3.68)
血清 ALT (GPT) 上昇	12 (11.65)	85 (3.59)	97 (3.92)
チモール混濁反応異常		1 (0.04)	1 (0.04)
γ-GTP 上昇	10 (9.71)	8 (0.34)	18 (0.73)
黄疸		2 (0.08)	2 (0.08)
ウロビリノーゲン陽性		1 (0.04)	1 (0.04)
肝機能障害		3 (0.13)	3 (0.12)
硫酸亜鉛混濁反応異常		1 (0.04)	1 (0.04)
代謝・栄養障害	11 (10.68)	101 (4.26)	112 (4.53)
ALP 上昇	9 (8.74)	58 (2.28)	63 (2.55)
LDH 上昇	3 (2.91)	27 (1.14)	30 (1.21)
血清カリウム上昇	1 (0.97)	9 (0.38)	10 (0.40)
血清カルシウム上昇		1 (0.04)	1 (0.04)
血清アルブミン低下		2 (0.08)	2 (0.08)
血糖低下		1 (0.04)	1 (0.04)
血清ナトリウム上昇		1 (0.04)	1 (0.04)
血清ナトリウム低下		7 (0.30)	7 (0.28)
血清クロール上昇		1 (0.04)	1 (0.04)
低カリウム血症		14 (0.59)	14 (0.57)
血清マグネシウム上昇		1 (0.04)	1 (0.04)
血糖値上昇		1 (0.04)	1 (0.04)
尿糖		3 (0.13)	3 (0.12)
血管 (心臓外) 障害		1 (0.04)	1 (0.04)
胸腔内出血		1 (0.04)	1 (0.04)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)	
呼吸器系障害	2 (0.08)	2 (0.08)
気管支喘息重積発作	1 (0.04)	1 (0.04)
喘鳴	1 (0.04)	1 (0.04)
頻呼吸	1 (0.04)	1 (0.04)
赤血球障害	1 (0.97)	29 (1.22)
赤血球減少		13 (0.55)
ヘマトクリット値減少	1 (0.97)	12 (0.51)
ヘモグロビン減少	1 (0.97)	11 (0.46)
貧血		10 (0.42)
汎血球減少症		1 (0.04)
白血球・網内系障害	3 (2.91)	36 (1.52)
好酸球増多 (症)	1 (0.97)	13 (0.55)
好中球減少 (症)		1 (0.04)
好塩基球増多 (症)		2 (0.08)
白血球減少 (症)	1 (0.97)	12 (0.51)
白血球増多 (症)	1 (0.97)	2 (0.08)
単球減少 (症)		3 (0.13)
単球増多 (症)		2 (0.08)
リンパ球減少		4 (0.17)
リンパ球増多		1 (0.04)
血小板・出血凝血障害	3 (2.91)	24 (1.01)
血小板減少症	2 (1.94)	15 (0.63)
プロトロンビン時間延長	1 (0.97)	
血小板増多 (症)		9 (0.38)
泌尿器系障害	2 (1.94)	60 (2.53)
血清クレアチニン上昇	1 (0.97)	13 (0.55)
蛋白尿		6 (0.25)
BUN 上昇	1 (0.97)	42 (1.77)
乏尿		1 (0.04)
赤血球尿沈渣		1 (0.04)
血尿		1 (0.04)
Cer 低下		2 (0.08)
腎機能障害		6 (0.25)
一般的全身障害	5 (4.85)	4 (0.17)
赤沈亢進	1 (0.97)	
発熱	3 (2.91)	2 (0.08)
倦怠 (感)		1 (0.04)
浮腫	1 (0.97)	
CRP 陽性	1 (0.97)	1 (0.04)

◆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

患者背景要因		症例数	副作用発現		検定結果
			症例数	発現率 (%)	
性別	男	1320	150	11.36	NS
	女	1050	104	9.90	
年代別	15歳以下	71	12	16.90	NS
	16～65歳未満	875	82	9.37	
	65歳以上	1422	160	11.25	
	不明・未記載	2	0	0	
使用理由別	真菌血症	726	77	10.61	NS
	呼吸器真菌症	892	96	10.76	
	消化管真菌症	115	9	7.83	
	尿路真菌症	504	51	10.12	
	真菌髄膜炎	10	2	20.00	
	その他	123	19	15.45	
1日投与量別	50mg 未満	13	3	23.08	NS
	50mg	28	4	14.29	
	51～100mg	582	65	11.17	
	101～200mg	1207	130	10.77	
	201～400mg	526	52	9.89	
	400mg 超	14	0	0	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与^{45)、96)}

13. 過量投与

13.1 症状

13.1.1 外国の癌患者での過量投与（フルコナゾール 1200～2000mg/日、経口投与）の症例報告では、フルコナゾール 1600mg/日投与例において、肝機能検査値上昇がみられた。

また、2000mg/日投与例において、中枢神経系障害（錯乱、嗜眠、見当識障害、不眠、悪夢、幻覚）、多形性紅斑、悪心・嘔吐、肝機能検査値上昇等がみられたとの報告がある⁹⁶⁾。

13.1.2 フルコナゾール 8200mg 経口摂取後、幻覚、妄想行動の症状があらわれ、48 時間の経過観察が行われた結果、症状は回復したとの報告がある。（自殺企図例）

13.2 処置

3 時間の血液透析により、約 50%が血清より除去される。フルコナゾールは、大部分が腎から排泄される。

解説：

外国での過量投与の症例報告に伴い設定した⁹⁰⁾。

11. 適用上の注意⁹⁷⁾

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は生理食塩液に溶解してあるため、注射用アムホテリシン B と併用すると白濁を生ずるので混注を避けること。

14.2 薬剤投与時の注意

静注する場合は、1 分間に 10mL を超えない速度で投与することが望ましい。

解説：

14.2 投与速度を速くするとショック等を引き起こす恐れがあるので、注意を喚起することとした⁹⁸⁾。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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) 安全性薬理試験

一般薬理試験成績一覧表⁹⁹⁾

試験項目	方法	動物	投与経路	フルコナゾール
1. 中枢神経に対する作用				
(1) 自発運動	回転かご	マウス マウス	経口 静注	100mg/kg : 作用なし 250mg/kg : 減少 (12%) 500mg/kg : 減少 (41%) 25mg/kg : 作用なし 50mg/kg : 減少 (13%)
(2) 協調運動	回転棒	マウス マウス	経口 静注	100mg/kg : 作用なし 250mg/kg : 10 例中 3 例落下 500mg/kg : 10 例中 5 例落下 25mg/kg : 作用なし 50mg/kg : 10 例中 1 例落下
(3) 懸垂試験	懸垂	マウス マウス	経口 静注	250mg/kg : 作用なし 500mg/kg : 10 例中 2 例懸垂不能 25mg/kg : 作用なし 50mg/kg : 10 例中 1 例懸垂不能
(4) 抗痙攣作用	電撃痙攣 ペンテトラゾール痙攣 ストリキニン痙攣	マウス マウス マウス マウス マウス	経口 静注 経口 静注 経口 静注	500、1000mg/kg : 作用なし 25、50mg/kg : 作用なし 500、1000mg/kg : 作用なし 25、50mg/kg : 作用なし 500、1000mg/kg : 作用なし 25、50mg/kg : 作用なし
(5) 鎮痛作用	熱板 酢酸ライジング	マウス マウス マウス マウス	経口 静注 経口 静注	500、1000mg/kg : 作用なし 25、50mg/kg : 作用なし 500、1000mg/kg : 作用なし 50mg/kg : 作用なし
(6) 睡眠延長作用	ヘキソバルビタール	マウス マウス	経口 静注	0.3mg/kg : 作用なし 1、3mg/kg : 延長 0.03mg/kg : 作用なし 0.1mg/kg : 延長
(7) 体温	直腸温	ラット ラット	経口 静注	500mg/kg : 作用なし 50mg/kg : 作用なし
(8) 条件回避反応	Jump box	ラット	経口	500mg/kg : 作用なし
2. 呼吸、循環系に対する作用				
(1) 無麻酔ラットの血圧	血圧	ラット	経口	100mg/kg : 作用なし
(2) 麻酔イヌの呼吸、血圧、心拍数、心電図、大腿動脈血流量	呼吸、血圧、心拍数、心電図、大腿動脈血流量	イヌ	静注	5、10、20mg/kg : ほとんど作用なし
(3) 摘出心房	拍動数、収縮力	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL : 作用なし 10 ⁻³ g/mL : 収縮力減少 (約 20%)

試験項目	方法	動物	投与経路	フルコナゾール
3. 自立神経系に対する作用 ネコ瞬膜	交感神経刺激	ネコ	静注	5、10、20mg/kg：作用なし
4. 消化器系に対する作用				
(1) 小腸輸送能	炭末輸送	マウス	経口	500mg/kg：作用なし 1000mg/kg：抑制（約26%）
		マウス	静注	50mg/kg：作用なし
(2) 胃液分泌	胃液量、酸度	ラット	十二指腸	50、100mg/kg：作用なし 200mg/kg：軽度減少
		ラット	静注	5、10、20mg/kg：作用なし
5. 平滑筋に対する作用				
(1) 摘出腸管自動運動		ウサギ	<i>in vitro</i>	10^{-5} 、 10^{-4} g/mL：作用なし 10^{-3} g/mL：抑制（約30%）
(2) アセチルコリン、ヒスタミン及びセロトニンによる腸管収縮に及ぼす影響		モルモット	<i>in vitro</i>	10^{-5} 、 10^{-4} g/mL：作用なし 10^{-3} g/mL：抑制（約30～40%）
(3) 摘出血管標本	エピネフリン収縮	ウサギ	<i>in vitro</i>	10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} g/mL：作用なし
(4) 摘出気管標本	アセチルコリン収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	10^{-5} 、 10^{-4} g/mL：作用なし 10^{-3} mg/mL：軽度弛緩
		モルモット	<i>in vitro</i>	10^{-5} 、 10^{-4} g/mL：作用なし 10^{-3} g/mL：軽度弛緩
(5) 摘出輸精管標本	エピネフリン収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	10^{-5} 、 10^{-4} g/mL：作用なし 10^{-3} g/mL：軽度抑制
(6) 摘出子宮自動運動				
1) 非妊娠子宮		ラット	<i>in vitro</i>	10^{-5} 、 10^{-4} g/mL：作用なし 10^{-3} g/mL：収縮力、収縮頻度の増加傾向
2) 妊娠子宮		ラット	<i>in vitro</i>	10^{-5} 、 10^{-4} g/mL：作用なし 10^{-3} g/mL：収縮力、収縮頻度の増加傾向
6. 尿量及び尿中電解質に及ぼす影響	尿量、尿中電解質	ラット	経口	5mg/kg：作用なし 10、25mg/kg：尿量、尿中電解質の増加
		ラット	静注	0.5、1、5mg/mL：作用なし
7. 抗炎症作用 Carrageenin 浮腫	足蹠浮腫	ラット	経口	10mg/kg：作用なし 50、100mg/kg：軽度抑制（約20%）
		ラット	静注	1mg/kg：作用なし 5、10mg/kg：軽度抑制（約14～23%）
8. 神経－筋伝達に及ぼす影響	坐骨神経-腓腹筋標本	ラット	静注	10、20mg/kg：作用なし
9. 局所麻酔作用	角膜反射	モルモット	点眼	0.2、0.5%液：作用なし
10. 主要代謝物トリアゾールの一般薬理作用				
(1) 自発運動	回転かご	マウス	静注	25、50mg/kg：作用なし
(2) 協調運動	回転棒	マウス	静注	25、50mg/kg：作用なし
(3) 懸垂試験	懸垂能	マウス	静注	25、50mg/kg：作用なし
(4) 抗痙攣作用	電撃痙攣	マウス	静注	25、50mg/kg：作用なし
(5) 麻酔イヌの呼吸、血圧、心電図	呼吸、血圧、心電図	イヌ	静注	20mg/kg：作用なし
(6) 鎮痙作用	モルモット摘出回腸	モルモット	<i>in vitro</i>	10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} g/mL：抗アセチルコリン、抗ヒスタミン：作用なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁰⁰⁾

(LD₅₀ 値：mg/kg)

動物種	投与経路 性別	経 口		静 脈 内		腹 腔 内	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス		1537	1408	>200	>200	1273	1317
ラット		1388	1271	>200	>200	941	1128
イヌ		>300	>300	>100	>100	-	-

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラットに 10～100mg/kg/日を 4 週間静脈内投与した試験では、高用量群で軽度な体重増加抑制並びに肝細胞の肥大・脂肪滴沈着が認められた。最大無影響量は 30mg/kg/日¹⁰¹⁾。

イヌに 6mg/kg/日を 4 週間静脈内投与した試験では、諸検査成績に異常はみられず、最大無影響量は 6mg/kg/日とみなされた¹⁰²⁾。

2) 慢性毒性

ラットに 5～75mg/kg/日を 6 ヶ月間腹腔内投与した試験では、高用量群で軽度な肝細胞の肥大・脂肪滴沈着及び血清トリグリセリド・総コレステロールの減少がみられた。最大無影響量は 5mg/kg/日¹⁰³⁾。

イヌに 6mg/kg/日を 6 ヶ月間静脈内投与した試験では、諸検査成績に異常はみられず、最大無影響量は 6mg/kg/日とみなされた¹⁰⁴⁾。

(3) 遺伝毒性試験¹⁰⁵⁾

微生物を用いた復帰突然変異試験及びハムスター細胞を用いた染色体異常試験において突然変異誘発性は認められなかった。

(4) がん原性試験^{106)、107)}

経口発癌性試験（ラット及びマウスに 2.5、5、10mg/kg を 24 ヶ月連続経口投与）では、催腫瘍性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験¹⁰⁸⁾、¹⁰⁹⁾

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験では、75mg/kg 群で親動物の軽度な体重増加抑制がみられたが、交尾率、受胎率への影響は認められなかった。胎仔器官形成期投与試験では、ラットの 20mg/kg 以上の群で胎仔の頸肋骨及び第 14 肋骨の発現頻度の増加が認められた。ウサギでは、40mg/kg 群で胎仔の過剰胸骨分節の増加、20mg/kg 以上の群で頸肋骨の増加がみられた。

ラットでの周産期及び授乳期投与試験では、20mg/kg 以上の群で分娩障害がみられたが、出生仔の発育には影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験¹¹⁰⁾

ウサギの仙棘筋に 5mg/mL、2mg/mL 及び 1mg/mL (生理食塩液) 濃度の注射液を単回投与した結果、局所障害度は 0.75%酢酸よりも明らかに弱く、生理食塩液とほぼ同等で局所刺激性は弱かった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験¹¹¹⁾

モルモット全身アナフィラキシー試験、マウス IgE 抗体産生試験、ウサギの抗血清を用いた沈降反応、ウサギ赤血球凝集反応、モルモット PCA ではいずれも陰性であり、抗原性は認められなかった。

2) 溶血性¹¹²⁾

健常成人赤血球を用いて溶血度測定法、赤石法変法により生理食塩液に溶解した注射液(5mg/mL、2mg/mL 及び 1mg/mL) の溶血性を調べた結果、いずれも溶血性は認められなかった。

3) 血中テストステロンに及ぼす影響¹⁰³⁾

ラットに 5、25、75mg/kg を 6 ヶ月腹腔内投与し、血中テストステロンを測定した結果、対照群 (0mg/kg) と投与群とで差は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ジフルカン静注液 50mg、100mg、200mg

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：フルコナゾール

2. 有効期間

有効期間：3年

「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ジフルカンカプセル 50mg、100mg、ジフルカンドライシロップ 350mg、1400mg 等

同 効 薬：イトラコナゾール（ヤンセンファーマ）

ボリコナゾール（ファイザー）

ホスフルコナゾール（ 〃 ）

7. 国際誕生年月日

1988年3月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
ジフルカン静注液 50mg (ジフルカン静注液 0.1%〔50mg〕： 2007年3月31日 経 過措置期間終了)	2006年3月1日 (1989年3月31日)	21800AMX10370 ((01AM) 203)	2006年6月9日 (1989年5月)	2006年7月20日 (1989年6月)
ジフルカン静注液 100mg (ジフルカン静注液 0.2%〔100mg〕： 2007年3月31日 経 過措置期間終了)	2006年3月1日 (1989年3月31日)	21800AMX10371 ((01AM) 203)	2006年6月9日 (1989年5月)	2006年9月1日 (1989年6月)
ジフルカン静注液 200mg (ジフルカン静注液 0.2%〔200mg〕： 2007年3月31日 経 過措置期間終了)	2006年3月1日 (1989年3月31日)	21800AMX10372 ((01AM) 202)	2006年6月9日 (1989年5月)	2006年9月4日 (1989年6月)

() 内は旧販売名

9. 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

2009年5月「アスペルギルス症」の効能又は効果を削除

2011年11月「造血幹細胞移植を施行する患者の真菌感染症予防」の効能・効果及び用法・用量、
「小児」・「新生児」に対する用法・用量を追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：1998年3月12日

11. 再審査期間

1989年3月31日～1995年3月30日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改訂した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジフルカン 静注液 50mg	6290401A1099	6290401A1099	111497301	620003726
ジフルカン 静注液 100mg	6290401A2168	6290401A2168	111498001	620003727
ジフルカン 静注液 200mg	6290401A3164	6290401A3164	111499701	620003728

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 幸保 文治ほか. : 医薬ジャーナル. 1989; 25 (6) : 1287
- 2) Wade KC, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2008;52 (11) :4043-4049 (PMID:18809946)
- 3) 藤井 良知ほか. : Jpn J Antibiot. 1993; 46 (8) : 654-685.
- 4) 関 秀俊ほか. : Jpn J Antibiot. 1994;47 (3) :289-295.
- 5) 近藤 昌敏ほか. : 日本新生児学会雑誌 1995;31 (4) :885-889.
- 6) Berl, T. et al. : J Am Soc Nephrol. 1995; 6 (2) : 242-247 (PMID : 7579091)
- 7) 池本 秀雄ほか. : Jpn J Antibiot. 1989; 42 (1) : 63-116
- 8) 丸田 壱郎ほか. : Jpn J Antibiot. 1989; 42 (1) : 117-126
- 9) 外山 圭助ほか. : Jpn J Antibiot. 1989; 42 (1) : 47-54
- 10) 李 永浩ほか. : Jpn J Antibiot. 1989; 42 (1) : 138-143
- 11) 仁藤 博. : Jpn J Antibiot. 1989;42 (1) : 171-178
- 12) 社内資料：骨髄移植患者を対象とした感染症予防の比較試験 [L20110929252]
- 13) 山口 英世. : 微生物. 1988; 4 (1) : 22
- 14) 森田 達也ほか. : 真菌と真菌症. 1986; 27 (3) : 190-197
- 15) 平谷 民雄ほか. : 薬局. 1989; 40 (1) : 713
- 16) 山口 英世ほか. : Jpn J Antibiot. 1989; 42 (1) : 1-16
- 17) 山口 英世ほか. : 日本臨床微生物学雑誌. 2009; 19 (3) : 128-141
- 18) Espinel-ingroff, A. et al. :Antimicrob Agents Chemother. 2012;56 (11) :5898-5906 (PMID : 22948877)
- 19) Berkow, E. L. et al. : Infect Drug Resist. 2017 ; 10 : 237-245 (PMID : 28814889)
- 20) Calvo, B. et al. : J Infect. 2016 ; 73 (4) : 369-374 (PMID : 27452195)
- 21) 社内資料：標準株および臨床分離保存株に対する *in vitro* 抗真菌活性 [L20031001126]
- 22) 川崎 賢二ほか. : Jpn J Antibiot. 1991; 44 (5) : 552-561
- 23) Troke, P. F. et al. : J Antimicrob Chemother. 1987; 19 (5) : 663-670 (PMID : 3038824)
- 24) 山岸 由佳ほか. : Jpn J Antibiot. 2009; 62 (5) : 415
- 25) 青木 寿成ほか. : 臨床病理. 2010; 58 (7) : 658
- 26) 田代 将人ほか. : 感染症学雑誌. 2010; 84 (2) : 187
- 27) 田村 昌代ほか. : 岡山医学検査. 2011; 48 (1) : 7
- 28) 濱本 隆明ほか. : 埼臨技会誌. 2013; 60 (1) : 1
- 29) 渡邊 瑠海ほか. : 日本化学療法学会雑誌. 2013; 61 (1) : 5
- 30) Hirai, Y. et al. : J Hosp Infect. 2014; 87 (1) : 54-58 (PMID : 24698737)
- 31) 柴 孝也ほか. : Jpn J Antibiot. 1989; 42 (1) : 17-30
- 32) 社内資料：連日静注投与の安全性及び体内動態試験 [L20031127299]
- 33) Zimmermann, T. : Int J Clin Pharmacol Res. 1994; 14 (3) : 87-93 (PMID : 7883389)
- 34) 社内資料：胎仔への移行 [L20031105191]
- 35) 社内資料：乳汁への移行 [L20031105192]
- 36) 高木 宏治ほか. : 日本医真菌学会雑誌. 1993; 34 (1) : 19
- 37) Foulds, G. et al. : J Clin Pharmacol. 1988; 28 (4) : 363-366 (PMID : 2839557)
- 38) Perfect, J. R. et al. : J Antimicrob Chemoth. 1985; 16 (1) : 81-86 (PMID : 2995303)
- 39) 社内資料：組織内分布 [L20031105190]

- 40) 社内資料：蛋白結合率 [L20031105195]
- 41) 社内資料：代謝経路 [L20031105193]
- 42) 社内資料：排泄 [L20031105194]
- 43) Debruyne, D. et al. : Clin Pharmacokinet. 1990; 18 (6) : 491-498 (PMID : 2354592)
- 44) Oono, S. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1992; 42 (6) : 667-669 (PMID : 1623910)
- 45) Toon, S. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1990; 29 (2) : 221-226 (PMID : 2306414)
- 46) Ruhnke, M. et al. : J Antimicrob Chemother. 1995; 35 (5) : 641-647 (PMID : 7592177)
- 47) Lee, J. W. : J Pediatr. 1992; 120 (6) : 987-993 (PMID : 1593362)
- 48) Nahata, M. C. : Eur J Clin Pharmacol. 1995; 48 (3-4) : 291-293 (PMID : 7589057)
- 49) 社内資料：小児薬物動態 [L20110929247]
- 50) 深山 牧子. : 深在性真菌症フォーラム学術集会講演集. 1994 : 101
- 51) Pursley, T. J. et al. : Clin Infect Dis. 1996; 22 (2) : 336-340 (PMID : 8838193)
- 52) Aleck, K. A. et al. : Am J Med Genet. 1997; 72 (3) : 253-256 (PMID : 9332650)
- 53) 社内資料：経口投与によるラット生殖試験 [L20031105212]
- 54) Molgaard-Nielsen, D. et al. : N Engl J Med. 2013; 369 (9) : 830-839 (PMID : 23984730)
- 55) Force, R. W. : Pediatr Infect Dis J. 1995; 14 (3) : 235-236 (PMID : 7761190)
- 56) 社内資料：チトクローム P450 分子種に対する阻害作用 (*in vitro*) [L20031001134]
- 57) 林 昌洋ほか：皮膚科の臨床. 1996; 38 (8 Suppl. 36) : 1171-1183
- 58) Crussell-Porter, L. L. et al. : Arch Intern Med. 1993; 153 (1) : 102-104 (PMID : 8422191)
- 59) Howitt, K. M. et al. : Med J Aust. 1989; 151 (10) : 603-604 (PMID : 2556633)
- 60) Hynninen, V. V. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50 (6) : 1967-1972 (PMID:16723553)
- 61) Greenblatt, D. J. et al. : Clin Pharmacol Ther. 2006; 79 (1) : 125-133 (PMID : 16413247)
- 62) Zgheib, N. K. et al. : Br J Clin Pharmacol. 2007; 63 (4) : 477-487 (PMID : 17054666)
- 63) Kaukonen, K. M. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1998; 53 (6) : 445-449 (PMID : 9551703)
- 64) Kantola, T. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2000; 56 (3) : 225-229 (PMID : 10952477)
- 65) Kahri, J. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2005; 60 (12) : 905-907 (PMID : 15625612)
- 66) Shaukat, A. et al. : Ann Pharmacother. 2003; 37 (7-8) : 1032-1035 (PMID : 12841814)
- 67) Finch, C. K. et al. : South Med J. 2002; 95 (9) : 1099-1100 (PMID : 12356123)
- 68) Ulivelli, M. et al. : J Neurol. 2004; 251 (5) : 622-623 (PMID : 15164201)
- 69) Ahonen, J. et al. : Acta Anaesthesiol Scand. 1999; 43 (5) : 509-514 (PMID : 10341997)
- 70) Cook, C. S. et al. : Xenobiotica. 2004; 34 (3) : 215-228 (PMID : 15204695)
- 71) Kremens, B. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1999; 47 (6) : 707-708 (PMID : 10438200)
- 72) Manez, R. et al. : Transplantation. 1994; 57 (10) : 1521-1523 (PMID : 7515201)
- 73) Lopez-Gil, J. A. et al. : Ann Pharmacother. 1993; 27 (4) : 427-430 (PMID : 8477116)
- 74) Trapnell, C. B. et al. : Ann Intern Med. 1996; 124 (6) : 573-576 (PMID : 8597321)
- 75) Koks, C. H. W. et al. : Br J Clin Pharmacol. 2001; 51 (6) : 631-635 (PMID : 11422025)
- 76) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2008; 64 (1) : 25-30 (PMID : 17987285)
- 77) Sinofsky, F. E. et al. : Am J Obstet Gynecol. 1998; 178 (2) : 300-304 (PMID : 9500490)
- 78) Fournier, J. P. et al. : Therapie. 1992; 47 (5) : 446-447 (PMID : 1299999)
- 79) Niemi, M. et al. : Clin. Pharmacol Ther. 2003; 74 (1) : 25-31 (PMID : 12844132)
- 80) Vanier, K. L. et al. : J Pediatr Hematol Oncol. 2003; 25 (5) : 403-404 (PMID : 12759628)
- 81) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63 (10) : 941-949 (PMID : 17676319)
- 82) Marr, K. A. et al. : Blood. 2003; 103 (4) : 1557-1559 (PMID : 14504090)

- 83) Duggal, H. S. : Gen Hosp Psychiatry. 2003; 25 (4) : 297-298 (PMID : 12850665)
- 84) Robinson, R. F. et al. : Ann Pharmacother. 2000; 34 (12) : 1406-1409 (PMID : 11144697)
- 85) Newberry, D. L. et al. : Clin Infect Dis. 1997; 24 (2) : 270-271 (PMID : 9114163)
- 86) Gannon, R. H. et al. : Ann Pharmacother. 1992; 26 (11) : 1456-1457 (PMID : 1477454)
- 87) Sahai, J. et al. : J Infect Dis. 1994; 169 (5) : 1103-1107 (PMID : 8169401)
- 88) Coker, R. J. et al. : BMJ. 1990; 301 (6755) : 818 (PMID : 2224282)
- 89) Blum, R. A. : Clin Pharmacol Ther. 1991; 49 (4) : 420-425 (PMID : 2015731)
- 90) Cobb, M. N. : Clin Pharmacol Ther. 1998; 63 (6) : 655-662 (PMID : 9663180)
- 91) Collignon, P. et al. : LANCET. 1989; 333 (8649) : 1262 (PMID : 2566800)
- 92) Cato III, A. : Drug Metab Dispos. 1997; 25 (9) : 1104-1106 (PMID : 9311629)
- 93) 原田亜希子 : 日本緩和医療薬学会 年会 2:142, 2008
- 94) 厚生省医薬安全局. : 医薬品研究. 1998; 29 (12) : 924, 931-933
- 95) 厚生労働省. : 重篤副作用疾患別対応マニュアル. 薬剤性過敏症症候群
- 96) Anaissie, E. et al. : J Infect Dis. 1995; 172 (2) : 599-602 (PMID : 7622915)
- 97) ABPI Data Sheet Compendium. 1998 : 962
- 98) ABPI Data Sheet Compendium, 1995-96 : 1225
- 99) 社内資料 : 一般薬理作用 [L20031105197]
- 100) 社内資料 : 急性毒性試験 [L20031105199]
- 101) 社内資料 : ラット静脈内 4 週間毒性試験 [L20031105200]
- 102) 社内資料 : ビーグル犬静脈内 4 週間毒性試験 [L20031105201]
- 103) 社内資料 : ラット腹腔内 6 ヶ月毒性試験 [L20031105202]
- 104) 社内資料 : ビーグル犬静脈内 6 ヶ月毒性試験 [L20031105203]
- 105) 社内資料 : 細菌及び培養細胞を用いた変異原性試験 [L20031105206]
- 106) 社内資料 : ラット経口 24 ヶ月毒性試験 [L20031105208]
- 107) 社内資料 : マウス経口 24 ヶ月毒性試験 [L20031105209]
- 108) 社内資料 : 静脈内投与によるウサギ胎仔器官形成期投与試験 [L20031105204]
- 109) 社内資料 : 静脈内投与によるラット生殖試験 [L20031105207]
- 110) 社内資料 : ウサギ筋肉内局所刺激試験 [L20031105210]
- 111) 社内資料 : 抗原性試験 [L20031105205]
- 112) 社内資料 : 溶血性試験 [L20031105211]

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

フルコナゾールの剤型にはカプセル剤、錠剤、シロップ、ドライシロップ及び静脈注射用製剤があり、日本ではカプセル剤、ドライシロップ及び静脈注射用製剤を販売している。フルコナゾールは2020年8月現在、カプセル剤は128の国と地域で承認され、静注剤は108の国と地域で承認されている。

表1 ジフルカンの主要国における承認状況

国名	発売年月	国名	発売年月	国名	発売年月
日本	1989. 6	コロンビア	1990. 5	ノルウェー	1991. 1
フィンランド	1989. 9	パナマ	1990. 5	ギリシャ	1991. 4
スイス	1989. 9	オーストリア	1990. 6	南アフリカ	1991. 4
アイルランド	1989.10	ニュージーランド	1990. 7	韓国	1991. 5
イタリア	1989.10	フランス	1990. 9	チリ	1991. 5
香港	1989.11	ドイツ	1990. 9	オーストラリア	1991. 8
コスタリカ	1990. 1	カナダ	1990. 9	オランダ	1991.10
グアテマラ	1990. 1	スウェーデン	1990. 9	台湾	1991.12
エルサルバドル	1990. 1	スペイン	1990.10		
デンマーク	1990. 2	ブラジル	1990.10		
トルコ	1990. 3	ベネズエラ	1990.12		

ファイザー社の発売名称は、フランス（トリフルカン）を除きすべてジフルカンである。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類）

本邦における禁忌及び特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。催奇形性を疑う症例報告がある^{51)、52)、54)}。
[2.3 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中への移行が認められている⁵⁵⁾。

出典	記載内容
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	分類：D（2022年8月） <参考：分類の概要> D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、英国のSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

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

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報
該当しない

2. その他の関連資料
該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

