CTD 第 1 部

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

1.7　　同種同効品一覧表

申請薬剤であるポサコナゾールの添付文書（案）と、国内で使用されている同種同効品であるボリコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール及びアムホテリシン B の添付文書の概要を[表 1.7-1]及び[表 1.7-2]に示す。

Confidential

表 1.7-1 同種同効品一覧（ポサコナゾール、ボリコナゾール、フルコナゾール）

一般的名称	ポサコナゾール（申請薬剤）	ボリコナゾール（国内 P101試験の対照薬）	フルコナゾール（海外 P01899試験及び C/I98-316試験の対照薬）
販売名	ノクサフィル®錠100mg ノクサフィル®点滴静注300mg	ブイフェンド錠50mg、200mg ブイフェンドドライシロップ 2800mg ブイフェンド200mg 静注用	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 ジフルカン静注液50mg、100mg、200mg
会社名	MSD 株式会社	ファイザー株式会社	ファイザー株式会社
効能・効果	・造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防 ・下記の真菌症の治療 フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫	下記の重症又は難治性真菌感染症 ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症 ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 ・フサリウム症 ・スケドスポリウム症 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 下線部分は、錠剤、ドライシロップのみ。	・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 ・カンジダ属に起因する腟炎及び外陰腟炎 下線部分は、カプセルのみ。
添付文書の改訂年月	－	錠剤：2018年1月 ドライシロップ：2018年1月 注射剤：2018年10月	カプセル：2017年7月 ドライシロップ：2017年7月 注射剤：2017年7月

Confidential

表 1.7-2 同種同効品一覧（イトラコナゾール、アムホテリシン B）

一般的名称	イトラコナゾール （海外 P01899試験の対照薬）	アムホテリシン B
販売名	イトリゾールカプセル50、イトリゾール内用液1%、 イトリゾール注1%［200mg］	アムビゾーム点滴静注用50mg
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	大日本住友製薬株式会社
効能・効果	【カプセル】 ［適応菌種］ 皮膚糸状菌（トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属）、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属 ［適応症］ ・内臓真菌症（深在性真菌症） 真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎 ・深在性皮膚真菌症 スポロトリコーシス、クロモミコーシス ・表在性皮膚真菌症（爪白癬以外） 白癬：体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡 カンジダ症：口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症 癜風、マラセチア毛包炎 ・爪白癬 【内用液】【注射剤】 ・真菌感染症 ［適応菌種］ アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、ブラストミセス属、ヒストプラスマ属 ［適応症］ 真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、ブラストミセス症、ヒストプラスマ症 ・真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 ・好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 下線部分は、内用液のみ。	・真菌感染症 アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属、ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属、リゾムーコル属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属、コクシジオイデス属、ヒストプラズマ属及びブラストミセス属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎、播種性真菌症 ・真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 ・リーシュマニア症
添付文書の改訂年月	カプセル：2017年7月 内用液：2018年2月 注射剤：2018年9月	2018年9月

Confidential

※※2018年１月改訂（第19版）
※2016年12月改訂

深在性真菌症治療剤

劇薬、処方箋医薬品注)

日本標準商品分類番号
876179

※日本薬局方　ボリコナゾール錠

ブイフェンド®錠50mg
ブイフェンド®錠200mg
VFEND® Tablets

※貯　　法：室温保存、気密容器
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	50mg	200mg
承認番号	21700AMY00171	21700AMY00172
薬価収載	2005年６月	
販売開始	2005年６月	
効能追加	2015年８月	
再審査結果	2015年12月	
国際誕生	2002年３月	

【警　告】

(1)本剤による治療にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。

(2)重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。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。[「副作用」の項参照]

(3)羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。[「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照]

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

(1)次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、麦角アルカロイド（エルゴタミン含有製剤）、トリアゾラム［「相互作用」の項参照］

(2)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(3)妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

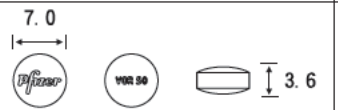
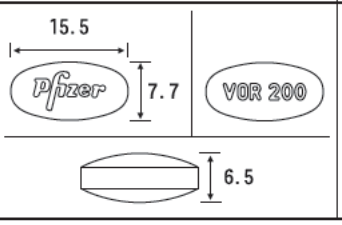
【組成・性状】

1.組成

１錠中：

成分＼販売名	ブイフェンド錠50mg	ブイフェンド錠200mg
※ 有効成分	日局　ボリコナゾール 50.000mg	日局　ボリコナゾール 200.000mg
添加物	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン

2.性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
ブイフェンド錠50mg		Pfizer VOR50	白色 フィルムコート錠
ブイフェンド錠200mg		Pfizer VOR200	白色 フィルムコート錠

【効能・効果】

下記の重症又は難治性真菌感染症

- 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- フサリウム症
- スケドスポリウム症

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

[効能・効果に関連する使用上の注意]

(1)カンジダ感染の治療については、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。

(2)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用については、真菌感染に高リスクの患者（好中球数が500/mm^{3}未満に減少することが予測される患者など）を対象に行うこと。

【用法・用量】

成人（体重40kg以上）	通常、ボリコナゾールとして初日は１回300mgを１日２回、２日目以降は１回150mgを１日２回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は１回400mg１日２回、２日目以降投与量の上限は１回300mg１日２回までとする。
成人（体重40kg未満）	通常、ボリコナゾールとして初日は１回150mgを１日２回、２日目以降は１回100mgを１日２回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には２日目以降の投与量を１回150mg１日２回まで増量できる。
小児（２歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）	ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして１回９mg/kgを１日２回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には１mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には１mg/kgずつ減量する（最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する）。 ただし、１回350mg１日２回を上限とする。
小児（12歳以上で体重50kg以上）	ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして１回200mgを１日２回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には１回300mg１日２回まで増量できる。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

(1)注射剤からボリコナゾールの投与を開始した成人患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠剤又はドライシロップに切り替えることができる。

(2)小児においては、注射剤からボリコナゾールの投与を開始すること。患者の状態に応じて、経口投与可能であると医師が判断した場合に、錠剤又はドライシロップに切り替えることができるが、投与開始から１週間未満で注射剤から経口剤に変更した際の有効性及び安全性は検討されていないため慎重に判断すること。[「薬物動態」の項参照] なお、ボリコナゾール注射剤では食道カンジダ症の適応はないため、小児の食道カンジダ症に対する本剤の使用は推奨されない。

(3)腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。
(4)軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、２日目以降は通常の２日目以降投与量の半量とすること。[「薬物動態」の項参照]
(5)投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。[「その他の注意」の項参照]
(6)小児で用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、必要最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも３日間は増量しないこと。
(7)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については、好中球数が500/mm^{3}以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。[臨床試験において、180日を超えた投与の有効性及び安全性は検討されていない。]

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)薬物過敏症の既往歴のある患者
(2)重度の肝機能低下のある患者［重度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。］
(3)不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者［「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照］
(4)ワルファリンを投与中の患者［「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照］

2.重要な基本的注意

(1)電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。
(2)本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。
(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。
(4)視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。
※※(5)光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応があらわれた場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投与を継続する場合は、皮膚科医を定期的に受診するよう指導し、日光角化症などの前癌病変の早期発見に留意すること。[「その他の注意」の項参照]
(6)本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。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。[「相互作用」の項参照]
(7)本剤はCYP3Aに対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬にCYP3Aにより薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤（「併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。）が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること。[「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照]

3.相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP2C19、2C9及び3A4で代謝され、CYP2C19、2C9及び3A4の阻害作用を有する（*in vitro*）。
CYP3Aに対する阻害作用は強い。

(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
リファンピシン（リマクタン、アプテシン、リファジン）	リファンピシンとの併用により、本剤のC_{max}は93%、AUCは、96%減少した[1]。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
リファブチン（ミコブティン）	リファブチンとの併用により、本剤のC_{max}は69％、AUCは78％減少した[1]。 本剤との併用によりリファブチンのC_{max}は3.0倍、AUCは4.3倍増加した[2]。	リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
エファビレンツ（ストックリン）	エファビレンツとの併用により、本剤のC_{max}は61%、AUCは77%減少した[3]。 本剤との併用によりエファビレンツのC_{max}は1.4倍、AUCは1.4倍増加した[3]。	エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。 本剤はエファビレンツの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
リトナビル（ノービア） リトナビル含有製剤（カレトラ）	リトナビルとの併用により、本剤のC_{max}は66%、AUCは82%減少した[4]。	リトナビルは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。
カルバマゼピン（テグレトール） 長時間作用型バルビツール酸誘導体 バルビタール、フェノバルビタール	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
ビモジド（オーラップ） キニジン硫酸塩水和物（硫酸キニジン）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
麦角アルカロイド エルゴタミン（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）含有製剤（クリアミン配合錠、ジヒデルゴット）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤はこれら薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
トリアゾラム（ハルシオン）	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。	本剤はトリアゾラムの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のC_{max}は49%、AUCは69%減少した[5]。 本剤との併用により、フェニトインのC_{max}は1.7倍、AUCは1.8倍増加した[5]。	フェニトインは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
HIVプロテアーゼ阻害薬（インジナビルを除く） サキナビルメシル酸塩、アンプレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。 *In vitro*試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。
非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI） デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験結果において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7]。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導するおそれがある。 *In vitro*試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7]。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンのC_{max}は1.1倍、AUCは1.7倍増加した[8]。 本剤との併用により、タクロリムスのC_{max}は2.2倍、AUCは3.2倍増加した[9]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍延長した[10]。また、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。[「重要な基本的注意」の項参照]	本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールのC_{max}は2.2倍、AUCは3.8倍増加した[11]。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素（CYP2C19及びCYP3A4）を阻害する。
ミダゾラム HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7,12]。
ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムのAUCは増加し、血中濃度半減期は延長した[13]。	本剤はジアゼパムの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C19）を阻害する。
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムのC_{max}は1.2倍、AUCは1.5倍増加した[14]。	本剤はゾルピデムの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C9）を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
メサドン塩酸塩	本剤との併用により、メサドンのC_{max}が30.7％、AUCが47.2％増加した。	
オキシコドン	本剤との併用により、オキシコドンのC_{max}とAUCが増加した[15]。	
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した[16]。	
イブプロフェン、ジクロフェナク	本剤との併用により、これらの薬剤のC_{max}とAUCが増加した[17,18]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のC_{max}は14％、AUCは46％増加した[19]。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールのC_{max}は36％、AUCは61％増加し、ノルエチステロンのC_{max}は15％、AUCは53％増加した[19]。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP2C19）を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント･ジョーンズ･ワート）含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59％減少した[20]。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。

4. 副作用[21～24]

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時（錠及び静注用）における国内臨床試験での副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、総症例100例中80例（80.0%）であった。主な副作用は、羞明（25.0%）、視覚障害（24.0%）、γ-GTP増加（11.0%）、悪心（8.0%）、嘔吐（8.0%）、肝機能異常（8.0%）、頭痛（8.0%）、AST（GOT）増加（7.0%）、ALP増加（7.0%）、ALT（GPT）増加（6.0%）、霧視（5.0%）、肝障害（5.0%）、食欲不振（5.0%）、不眠症（5.0%）等であった。（承認時）製造販売後の使用成績調査における副作用発現率は、23.2%（219例/945例）であった。主な副作用は、肝機能異常（6.5%）、肝障害（3.4%）、羞明（1.6%）、γ-GTP増加（1.6%）、ALP増加（1.2%）、幻覚（1.2%）、腎障害（1.1%）、発疹（1.0%）、視覚障害（1.0%）、AST（GOT）増加（0.7%）、ALT（GPT）増加（0.6%）、霧視（0.6%）、色覚異常（0.6%）等であった。（再審査終了時）

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

承認時の造血幹細胞移植患者を対象とした2つの海外臨床試験における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、53.6%（149例/278例）であった。主な副作用は、肝毒性（7.6%）、悪心（6.5%）、視力障害（5.8%）、肝機能検査異常（5.0%）、頭痛（5.0%）等であった。

⑴重大な副作用

1）**ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注1)]）**：ショック、アナフィラキシー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し、適切な処置を行うこと。

2）**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明[注1)]）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明[注1)]）、多形紅斑（頻度不明[注1)]）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の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。

3）**肝障害（5.0%）**：重篤な肝障害（肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等）があらわれることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的（月に1～2回）に行うこと。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）**心電図QT延長（頻度不明[注1)]）、心室頻拍（1.0%）、心室細動（頻度不明[注1)]）、不整脈（頻度不明[注1)]）、完全房室ブロック（頻度不明[注1)]）**：心電図QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図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。

5）**心不全（3.0%）**：心不全があらわれることがあるので、心機能に関する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。

6）**腎障害（1.0%）**：重篤な腎障害（急性腎障害、腎炎、腎尿細管壊死等）があらわれることがあるので、定期的に腎機能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。

7）**呼吸窮迫症候群（頻度不明[注1)]）**：呼吸窮迫症候群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し、適切な処置を行うこと。

8）**ギラン・バレー症候群（頻度不明[注1)]）**：ギラン・バレー症候群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し、適切な処置を行うこと。

9）**血液障害（2.0%）**：骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に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。

10）**偽膜性大腸炎（頻度不明[注1)]）**：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢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。

11）**痙攣（頻度不明[注1)]）**：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状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。

12）**横紋筋融解症（頻度不明[注1)]）**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13）**間質性肺炎（0.2%[注2)]）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、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、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、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。

14）**低血糖（頻度不明[注1)]）**：重篤な低血糖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し、適切な処置を行うこと。

15)**意識障害（0.1%**[注2)]**）**：意識消失、意識レベルの低下等の意識障害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し、適切な処置を行うこと。

⑵その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5％以上	1～5％未満	1％未満[注2)]	頻度不明[注1)]
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、血小板減少症		貧血、リンパ節症
心臓障害		動悸、心嚢液貯留		肺水腫、脚ブロック
耳・迷路障害		聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈		
内分泌障害		ADH不適合分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
眼障害	羞明、霧視、視覚障害	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症		眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎		腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、膵炎、舌浮腫、腹膜炎
全身障害及び投与局所様態		無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渇		悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群
肝胆道系障害				胆嚢炎、胆石症、肝腫大
感染症及び寄生虫症				副鼻腔炎
代謝及び栄養障害	食欲不振	高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症	低ナトリウム血症	高コレステロール血症
筋骨格及び結合組織障害		背部痛、四肢痛	関節炎	骨膜炎
神経系障害	頭痛	認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損	末梢性ニューロパチー	錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、錐体外路症候群
精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	不安	うつ病、激越
腎及び尿路障害				血尿、アルブミン尿
呼吸器、気管支及び縦隔障害		喀血		
皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑	蕁麻疹	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、偽性ポルフィリン症
血管障害		潮紅		低血圧、血栓性静脈炎、静脈炎、リンパ管炎
臨床検査	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、ALP増加、γ-GTP増加	血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、LDH増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血圧低下、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加、血清FDP増加、膵アミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少	BUN増加	

発現頻度は重症又は難治性真菌感染症の承認時の国内臨床試験の結果に基づいている。

注1：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

注2：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与[25,26)]

⑴動物実験で催奇形性作用が報告されているので、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。［ラット10mg/kg以上投与において催奇形性（口蓋裂、水腎症／尿管水腫）、ウサギ100mg/kg投与において胎児毒性（胎児死亡率増加、骨格変異等）が認められた。］

⑵授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること（母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること）。

7.小児等への投与

⑴低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（本剤の使用経験はない）。

⑵小児で光線過敏性反応及び皮膚扁平上皮癌が発現した報告もあるので、日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、日光の照射を避け、投与中止後も観察を行うことが望ましい。

⑶小児を対象とした海外臨床試験では、成人と比べ肝酵素上昇の発現頻度が高いことが報告されているので、投与に際しては観察を十分に行うこと。

8.過量投与[27,28)]

外国で健康成人に本剤（錠剤）を1600mg単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。

本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。必要に応じて、胃洗浄等を行うなどして未吸収の薬剤を除去すること。

9.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

10.その他の注意

⑴外国人患者において、ボリコナゾールの血漿中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血漿中濃度が測定されていた症例の血漿中濃度トラフ値はいずれも4.5μg/mL以上であった。また、国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え、目安としてトラフ血漿中濃度が4.5μg/

mL以上の場合、必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。

※※(2)肺移植あるいは心肺移植患者を対象とした海外の観察研究において、本剤曝露患者では皮膚扁平上皮癌の発生リスクがアゾール系抗真菌薬非曝露患者と比較して有意に高く（ハザード比：2.39、95％信頼区間 1.31-4.37）、この発生リスクは180日を超える長期曝露の患者で高い（ハザード比：3.52、95％信頼区間 1.59-7.79）との報告がある[29]。

(3)本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。また、本剤長期投与中に、光線過敏性反応を発現している患者で皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1.血漿中濃度

(1)健康成人における単回投与時の血漿中濃度[30]

日本人健康成人男性（各用量６例）に、ポリコナゾール100、200、300及び400mgを空腹時に単回経口投与したとき、消失半減期は用量に依存して延長し、AUC及びC_{max}は用量に対して非線形の増加を示した。

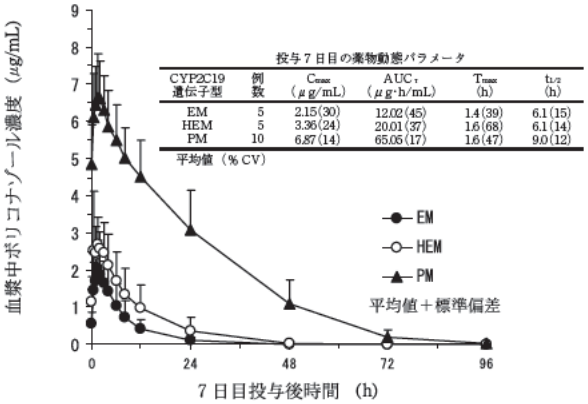
投与量 (mg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
100	0.39（54）	1.2（33）	1.82（101）	4.8（42）
200	0.91（41）	1.6（44）	5.12（70）	6.1（41）
300	1.80（8）	1.3（23）	11.58（41）	6.8（31）
400	2.88（26）	2.0（0）	31.01（62）	11.9（51）

各用量６例、平均値（％CV）

(2)健康成人における反復投与時の血漿中濃度[31]

ボリコナゾールは、主にCYP2C19により代謝される。CYP2C19には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的（EM：Extensive Metabolizer）、やや低い（HEM：Heterozygous Extensive Metabolizer）及び低い（PM：Poor Metabolizer）酵素活性を有する被験者に分けて解析した。

日本人健康成人男性に、本剤１回200mg１日２回反復投与（負荷投与：初日に１回400mg１日２回）したところ、EM及びHEMで２日目、PMで３日目にほぼ定常状態に達した。



投与７日目の薬物動態パラメータ

CYP2C19遺伝子型	例数	C_{max} (μg/mL)	AUC_τ (μg·h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
EM	5	2.15(30)	12.02(45)	1.4(39)	6.1(15)
HEM	5	3.36(24)	20.01(37)	1.6(68)	6.1(14)
PM	10	6.87(14)	65.05(17)	1.6(47)	9.0(12)

平均値（％CV）

(3)小児患者における反復投与時の血漿中濃度[32]

日本人小児患者（３～14歳、18例）にポリコナゾール１回８mg/kg１日２回（負荷投与：初日に１回９mg/kg１日２回）を７日間静脈内投与した後、ドライシロップとして１回９mg/kg１日２回を７日間反復経口投与したときの最終投与後のC_{max}及びAUC_τの幾何平均値（範囲）はそれぞれ7.22（2.03～18.3）μg/mL及び45.8（10.0～156）μg·h/mLであった。

CYP2C19遺伝子型	例数	C_{max} (μg/mL)注1)	AUC_τ (μg·h/mL)注1)	T_{max} (h)注2)
EM	6	5.49（2.03－11.0）	31.2（10.0－80.8）	1.5（0.95－3.8）
HEM	10	7.66（4.45－18.3）	49.3（14.5－156）	1.1（0.92－2.2）
PM	2	12.3（11.6，13.0）	99.1（84.0，117）	1.0（0.95，1.1）
全例	18	7.22（2.03－18.3）	45.8（10.0－156）	1.0（0.92－3.8）

注1：幾何平均値（範囲）又は幾何平均値（個々の値）で示した。
注2：中央値（範囲）又は中央値（個々の値）で示した。

12歳以上15歳未満で体重50kg以上の小児１例には、成人と同様にポリコナゾール１回４mg/kg１日２回（負荷投与：初日に１回６mg/kg１日２回）を７日間静脈内投与した後、１回200mg１日２回を７日間反復経口投与した。

CYP2C19遺伝子型は、以下の遺伝子型より予測される表現型である。
EM：CYP2C19*1/*1又はCYP2C19*1/*17
HEM：CYP2C19*1/*2又はCYP2C19*1/*3
PM：CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3又はCYP2C19*3/*3

2.生物学的利用率[33,34]

ポピュレーションファーマコキネティクス解析から、日本人及び外国人における健康成人男性のボリコナゾールの生物学的利用率は96％と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者の生物学的利用率は、ほぼ100％であった。

3.食事の影響（外国データ）[35]

外国人健康成人男性（37例）において、高脂肪食（約1000kcal）を取った直後にボリコナゾールを200mg１日２回７日間反復経口投与したとき、定常状態におけるC_{max}及びAUC_τは空腹時投与と比較し、それぞれ34％及び24％低下した。T_{max}は食事により1.4時間遅延した。

4.分布[33]

日本人及び外国人健康成人のボリコナゾールの定常状態における分布容積は4.6L/kgと推定された。

(1)組織内移行（外国データ）[36]

ボリコナゾール投与後１～10時間の血漿中ボリコナゾール濃度に対する髄液中ボリコナゾール濃度の比は0.22～1.0（中央値0.46）であった。

(2)蛋白結合率[37]

ボリコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、58％であった。

5.代謝[37,38]

*In vitro*試験において、ボリコナゾールはCYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝される。本剤の主要代謝物はN-オキシドである。

6.排泄[37]

ボリコナゾールは、肝代謝により消失し、単回投与後96時間までに尿中に未変化体として投与量の２％未満が排泄される。

7.特別な集団における薬物動態

(1)肝機能の低下した被験者（外国データ）[39]

健康成人にボリコナゾール１回200mg１日２回（負荷投与１回400mg１日２回）及び中等度の肝機能低下者（Child-Pugh分類クラスB）にボリコナゾール１回100mg１日２回（負荷投与１回200mg１日２回）を反復経口投与したときの最終投与後のAUC_τは両群で同じであった。このとき血漿中ボリコナゾール濃度は、健康成人では投与２日目にはほぼ定常状態に達したが、中等度肝機能低下者では６日目まで定常状態に達しなかった。

(2)腎機能の低下した被験者（外国データ）[40]

中等度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス30～50mL/min）にボリコナゾールを反復静脈内投与（１回６mg/kg１日２回の負荷投与後、３mg/kg5.5日間投与）したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及びC_{max}に有意差は認められなかった。

(3)血液透析[41]

４時間の血液透析により血漿中ボリコナゾールの８％が除去された。

【臨床成績】

1.臨床効果[21),42～44]

(1)重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時における国内60例及び外国541例の臨床試験成績は以下のとおりであった。

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	開発相（治験No.）有効例/症例			
		国内第Ⅲ相 (1501001)	外国第Ⅲ相 (150-307/602)	外国第Ⅲ相 (150-309/604)	外国第Ⅲ相 (150-608)
カンジダ属	カンジダ血症	1/2	－	11/21	162/248
	食道カンジダ症	5/5	－	23/38	－
	カンジダ腹膜炎	4/4	－	－	－
	気管支・肺カンジダ症	1/1	－	1/2	－
	小計	11/12 (91.7%)	－	35/61 (57.4%)	162/248 (65.3%)
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	10/16	67/119	40/86	－
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	3/5	－	－	－
	肺アスペルギローマ	14/18	－	－	－
	小計	27/39 (69.2%)	67/119 (56.3%)	40/86 (46.5%)	－

菌種	疾患名	開発相（治験No.）有効例/症例			
		国内第Ⅲ相（1501001）	外国第Ⅲ相（150−307/602）	外国第Ⅲ相（150−309/604）	外国第Ⅲ相（150−608）
クリプトコックス属	クリプトコックス髄膜炎	1/1	−	1/4	−
	肺クリプトコックス症	7/7	−	−	−
	クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発	−	−	1/2	−
	小計	8/8（100%）	−	2/6（33.3%）	−
フサリウム属	フサリウム血症	−	−	1/2	−
	フサリウム副鼻腔炎	−	−	1/1	−
	フサリウム眼内炎	−	−	2/4	−
	肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発	−	−	0/1	−
	その他のフサリウム症	0/1	−	1/3	−
	小計	0/1	−	5/11（45.5%）	−
スケドスポリウム属	スケドスポリウム脳感染症	−	−	0/3	−
	肺スケドスポリウム症	−	−	1/2	−
	スケドスポリウム皮下感染症	−	−	2/2	−
	スケドスポリウム脳感染症とスケドスポリウム皮下感染症の併発	−	−	0/1	−
	スケドスポリウム血症	−	−	0/1	−
	その他のスケドスポリウム症	−	−	0/1	−
	小計	−	−	3/10（30.0%）	−
	合計	46/60（76.7%）	67/119（56.3%）	85/174（48.9%）	162/248（65.3%）

⑵造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）の成績は、以下のとおりであった。

予防成功率[1]		群間差［95% 信頼区間］[2]
ボリコナゾール群	イトラコナゾール群	
48.9%（109/223）	33.5%（80/239）	16.3［7.6, 25.0］%

1）移植後180日間において、以下の項目をすべて満たした被験者の割合
・生存していること。
・侵襲性真菌感染症の確定診断又は臨床診断がないこと。
・移植後100日目までに治験薬が86日以上投与されていること。
2）移植前処置（骨髄破壊的処置又は骨髄非破壊的処置）並びに、ドナー適合性及び血縁関係（適合かつ血縁と、不適合又は非血縁）を層としたFleiss法

また、侵襲性真菌感染症の既往のある造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）において、投与開始12ヵ月後までに侵襲性真菌感染症を発症した被験者の割合は10.7%（3/28例）であった。

【薬効薬理】

1.抗真菌作用[45〜55]

⑴ボリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し*in vitro*で抗真菌活性を示した。

⑵ボリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した。

⑶免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した。

2.作用機序[56]

ボリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ボリ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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボリコナゾール（voriconazole）

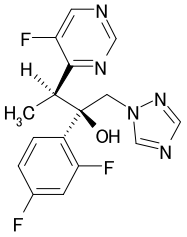
略　号：VRCZ

化学名：(2*R*,3*S*)-2-(2,4-Difluorophenyl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

分子式：$C_{16}H_{14}F_3N_5O$

分子量：349.31

構造式：



性　状：白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリルに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

1 mol/L塩酸試液に溶ける。

旋光度〔α〕$^{25}_{365}$：−374〜−404°（脱水物に換算したもの50mg、メタノール、25mL、100mm）。

分配係数（logD）：1.69（pH7.4、1-オクタノール/水系）

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　装】

ブイフェンド錠 50mg：50錠（PTP）

ブイフェンド錠200mg：50錠（PTP）

【主要文献】

1）社内資料：薬物動態に及ぼすリファンピシン及びrifabutinの影響 [L20050310037]

2）社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響（海外薬物動態試験） [L20050310038]

3）社内資料：薬物動態に及ぼすエファビレンツの影響（海外薬物動態試験） [L20050310039]

4）社内資料：薬物動態に及ぼすリトナビルの影響（海外薬物動態試験） [L20050310040]

5）Purkins, L. et al.：Br J Clin Pharmacol 56(Suppl. 1)：37, 2003 [L20040707053]

6）社内資料：HIVプロテアーゼ阻害薬におけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310041]

7）社内資料：CYP3A4モジュレーターにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310042]

8）Romero, A. J. et al.：Clin Pharmacol Ther 71(4)：226, 2002 [L20040707176]

9）社内資料：タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験） [L20050310043]

10）Purkins, L. et al.：Br J Clin Pharmacol 56(Suppl. 1)：24, 2003 [L20040707054]

11）社内資料：オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験） [L20050310044]

12）社内資料：テストステロン、ミダゾラムにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310045]

13）Saari, T. I. et al.：Eur J Clin Pharmacol 63(10)：941, 2007 [L20071002034]

14）Saari, T. I. et al.：Br J Clin Pharmacol 63(1)：116, 2007 [L20070313251]

15）Hagelberg, N. M. et al.：Eur J Clin Pharmacol 65(3)：263, 2009 [L20090225001]

16）Saari, T. I. et al.：Eur J Clin Pharmacol 64(1)：25, 2008 [L20080117022]

17）Hynninen, V. V. et al.：Antimicrob Agents Chemother 50(6)：1967, 2006 [L20060606012]

18）Hynninen, V. V. et al.：Fundam Clin Pharmacol 21(6)：651, 2007 [L20071203097]

19）社内資料：健康成人女性における経口避妊薬併用時の体内動態 [L20070115007]
20）Rengelshausen, J. et al.：Clin Pharmacol Ther 78（1）：25, 2005 [L20050812016]
21）社内資料：深在性真菌症に対する有効性及び安全性（国内第Ⅲ相試験） [L20041124004]
22）社内資料：同種造血幹細胞移植（HSCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の一次予防試験（海外第Ⅲ相試験） [L20150615074]
23）社内資料：同種幹細胞移植（SCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の二次予防試験（海外第Ⅲ相試験） [L20150615075]
24）社内資料：造血幹細胞移植患者を対象とした予防試験で発現した副作用（海外第Ⅲ相試験） [L20150615076]
25）社内資料：生殖発生毒性試験　ラット胎児の器官形成期投与試験（海外*in vivo*試験） [L20050310046]
26）社内資料：生殖発生毒性試験　ウサギ胚・胎児発生に関する試験（国内*in vivo*試験） [L20050310047]
27）社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310048]
28）社内資料：健常成人に単回投与したときのQTc間隔に及ぼす影響（海外試験） [L20050310049]
※※29）Hamandi, B. et al.：Am J Transplant：Voriconazole and squamous cell carcinoma after lung transplantation：A multicenter study [L20171116001]
30）社内資料：健常成人における単回経口投与時の薬物動態、食事の影響及び安全性（国内第Ⅰ相試験） [L20050317019]
31）社内資料：健常成人における単回及び負荷投与を伴う反復経口投与時の薬物動態（国内第Ⅰ相試験） [L20050317020]
32）社内資料：小児患者における薬物動態 [L20140815038]
33）社内資料：健康成人におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310052]
34）社内資料：国内第Ⅲ相試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310053]
35）社内資料：薬物動態におよぼす食事の影響 [L20050310054]
36）Lutsar, I. et al.：Clin Infect Dis 37（5）：728, 2003 [L20040707110]
37）Roffey, S. J. et al.：Drug Metab Dispos 31（6）：731, 2003 [L20040707072]
38）Hyland, R. et al.：Drug Metab Dispos 31（5）：540, 2003 [L20040707074]
39）社内資料：中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310055]
40）社内資料：腎機能障害者における薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310056]
41）社内資料：薬物動態と安全性に及ぼす血液透析の影響（海外薬物動態試験） [L20050310057]
42）Herbrecht, R. et al.：N Engl J Med 347（6）：408, 2002 [L20020909325]
43）Perfect, J. R. et al.：Clin Infect Dis 36（9）：1122, 2003 [L20040707126]
44）社内資料：非好中球減少患者のカンジダ血症の治療における比較試験（海外第Ⅲ相試験） [L20050310058]
45）社内資料：*in vitro*における抗真菌活性（海外*in vitro*試験） [L20041124005]
46）社内資料：免疫正常モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310059]
47）社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310060]
48）社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス肺感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310061]
49）社内資料：免疫正常モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310062]
50）社内資料：免疫抑制モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310063]
51）社内資料：免疫正常及び免疫抑制モルモットにおけるCandida non-albicans全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310064]
52）社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus肺感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310065]
53）社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus頭蓋内感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310066]
54）社内資料：免疫正常モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310067]
55）社内資料：免疫抑制モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310068]
56）社内資料：真菌及びラット肝細胞のステロール合成に及ぼす影響（海外*in vitro*試験） [L20050310069]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標
020
PAA098408

※※2018年１月改訂（第６版）
※2016年10月改訂

深在性真菌症治療剤

劇薬、処方箋医薬品注)

日本標準商品分類番号
８７６１７９

ブイフェンド® ドライシロップ 2800mg

VFEND® Dry Syrup 2800mg

ボリコナゾールドライシロップ

承認番号	22600AMX01311
薬価収載	2014年11月
販売開始	2014年12月
効能追加	2015年８月
国際誕生	2002年３月

貯　　法：２～８℃で保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

【警　告】

(1)本剤による治療にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。

(2)重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。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。[「副作用」の項参照]

(3)羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。[「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照]

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

(1)次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、麦角アルカロイド（エルゴタミン含有製剤）、トリアゾラム［「相互作用」の項参照］

(2)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(3)妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【組成・性状】

1.組成

１瓶中：

成分＼販売名	ブイフェンドドライシロップ2800mg
※ 有効成分	日局　ボリコナゾール 2800mg
添加物	精製白糖、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、キサンタンガム、クエン酸ナトリウム水和物、無水クエン酸、安息香酸ナトリウム、香料

2.性状

白色の粉末又は塊（懸濁して用いるシロップ剤）

【効能・効果】

下記の重症又は難治性真菌感染症

・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
・フサリウム症
・スケドスポリウム症

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

［効能・効果に関連する使用上の注意］

(1)カンジダ感染の治療については、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。

(2)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用については、真菌感染に高リスクの患者（好中球数が500/mm³未満に減少することが予測される患者など）を対象に行うこと。

【用法・用量】

成人（体重40kg以上）	通常、ボリコナゾールとして初日は１回300mgを１日２回、２日目以降は１回150mgまたは１回200mgを１日２回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は１回400mg１日２回、２日目以降投与量の上限は１回300mg１日２回までとする。
成人（体重40kg未満）	通常、ボリコナゾールとして初日は１回150mgを１日２回、２日目以降は１回100mgを１日２回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には２日目以降の投与量を１回150mg１日２回まで増量できる。
小児（２歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）	ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして１回９mg/kgを１日２回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には１mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には１mg/kgずつ減量する（最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する）。 ただし、１回350mg１日２回を上限とする。
小児（12歳以上で体重50kg以上）	ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして１回200mgを１日２回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には１回300mg１日２回まで増量できる。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

(1)注射剤からボリコナゾールの投与を開始した成人患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠剤又はドライシロップに切り替えることができる。

(2)小児においては、注射剤からボリコナゾールの投与を開始すること。患者の状態に応じて、経口投与可能であると医師が判断した場合に、錠剤又はドライシロップに切り替えることができるが、投与開始から１週間未満で注射剤から経口剤に変更した際の有効性及び安全性は検討されていないため慎重に判断すること。[「薬物動態」の項参照] なお、ボリコナゾール注射剤では食道カンジダ症の適応はないため、小児の食道カンジダ症に対する本剤の使用は推奨されない。

(3)腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。

(4)軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、２日目以降は通常の２日目以降投与量の半量とすること。[「薬物動態」の項参照]

(5)投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。[「その他の注意」の項参照]

(6)小児で用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、必要最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも３日間は増量しないこと。

(7)懸濁液調製法：本剤は１瓶について46mLの水を加えて懸濁すると濃度は40mg/mLとなる。[「適用上の注意」の項参照]

(8)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については、好中球数が500/mm³以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。[臨床試験において、180日を超えた投与の有効性及び安全性は検討されていない。]

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)薬物過敏症の既往歴のある患者

(2)重度の肝機能低下のある患者［重度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。］

(3)不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者［「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照］

(4)ワルファリンを投与中の患者［「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照］

(5)遺伝性フルクトース不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不全症又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症の患者

2.重要な基本的注意

(1)電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。

(2)本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。

(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。

(4)視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。

※※(5)光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応があらわれた場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投与を継続する場合は、皮膚科医を定期的に受診するよう指導し、日光角化症などの前癌病変の早期発見に留意すること。[「その他の注意」の項参照]

(6)本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。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。[「相互作用」の項参照]

(7)本剤はCYP3Aに対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬にCYP3Aにより薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤（「併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。）が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること。[「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照]

3.相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP2C19、2C9及び3A4で代謝され、CYP2C19、2C9及び3A4の阻害作用を有する（*in vitro*）。

CYP3Aに対する阻害作用は強い。

(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
リファンピシン（リマクタン、アプテシン、リファジン）	リファンピシンとの併用により、本剤のC_{max}は93%、AUCは、96%減少した[1]。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
リファブチン（ミコブティン）	リファブチンとの併用により、本剤のC_{max}は69％、AUCは78％減少した[1]。 本剤との併用によりリファブチンのC_{max}は3.0倍、AUCは4.3倍増加した[2]。	リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
エファビレンツ（ストックリン）	エファビレンツとの併用により、本剤のC_{max}は61％、AUCは77％減少した[3]。 本剤との併用によりエファビレンツのC_{max}は1.4倍、AUCは1.4倍増加した[3]。	エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。 本剤はエファビレンツの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
リトナビル（ノービア） リトナビル含有製剤（カレトラ）	リトナビルとの併用により、本剤のC_{max}は66％、AUCは82％減少した[4]。	リトナビルは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。
カルバマゼピン（テグレトール） 長時間作用型バルビツール酸誘導体 バルビタール、フェノバルビタール	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
ピモジド（オーラップ） キニジン硫酸塩水和物（硫酸キニジン）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
麦角アルカロイド エルゴタミン（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）含有製剤（クリアミン配合錠、ジヒデルゴット）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤はこれら薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
トリアゾラム（ハルシオン）	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。	本剤はトリアゾラムの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のC_{max}は49％、AUCは69％減少した[5]。 本剤との併用により、フェニトインのC_{max}は1.7倍、AUCは1.8倍増加した[5]。	フェニトインは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
HIVプロテアーゼ阻害薬（インジナビルを除く） サキナビルメシル酸塩、アンプレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。 *In vitro*試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。
非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI） デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験結果において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7]。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導するおそれがある。 *In vitro*試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7]。
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンのC_{max}は1.1倍、AUCは1.7倍増加した[8]。 本剤との併用により、タクロリムスのC_{max}は2.2倍、AUCは3.2倍増加した[9]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍延長した[10]。また、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。[「重要な基本的注意」の項参照]	本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールのC_{max}は2.2倍、AUCは3.8倍増加した[11]。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素（CYP2C19及びCYP3A4）を阻害する。
ミダゾラム HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7,12]。
ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムのAUCは増加し、血中濃度半減期は延長した[13]。	本剤はジアゼパムの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C19）を阻害する。
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムのC_{max}は1.2倍、AUCは1.5倍増加した[14]。	本剤はゾルピデムの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C9）を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
メサドン塩酸塩	本剤との併用により、メサドンのC_{max}が30.7％、AUCが47.2％増加した。	
オキシコドン	本剤との併用により、オキシコドンのC_{max}とAUCが増加した[15]。	
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した[16]。	
イブプロフェン、ジクロフェナク	本剤との併用により、これらの薬剤のC_{max}とAUCが増加した[17,18]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のC_{max}は14％、AUCは46％増加した[19]。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールのC_{max}は36％、AUCは61％増加し、ノルエチステロンのC_{max}は15％、AUCは53％増加した[19]。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP2C19）を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント･ジョーンズ･ワート）含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59％減少した[20]。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。

4. 副作用[21~24]

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時（錠及び静注用）における国内臨床試験での副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、総症例100例中80例（80.0％）であった。主な副作用は、羞明（25.0％）、視覚障害（24.0％）、γ-GTP増加（11.0％）、悪心（8.0％）、嘔吐（8.0％）、肝機能異常（8.0％）、頭痛（8.0％）、AST（GOT）増加（7.0％）、ALP増加（7.0％）、ALT（GPT）増加（6.0％）、霧視（5.0％）、肝障害（5.0％）、食欲不振（5.0％）、不眠症（5.0％）等であった。（承認時）
製造販売後の使用成績調査における副作用発現率は、23.2％（219例/945例）であった。主な副作用は、肝機能異常（6.5％）、肝障害（3.4％）、羞明（1.6％）、γ-GTP増加（1.6％）、ALP増加（1.2％）、幻覚（1.2％）、腎障害（1.1％）、発疹（1.0％）、視覚障害（1.0％）、AST（GOT）増加（0.7％）、ALT（GPT）増加（0.6％）、霧視（0.6％）、色覚異常（0.6％）等であった。（再審査終了時）

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

承認時の造血幹細胞移植患者を対象とした2つの海外臨床試験における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、53.6％（149例/278例）であった。主な副作用は、肝毒性（7.6％）、悪心（6.5％）、視力障害（5.8％）、肝機能検査異常（5.0％）、頭痛（5.0％）等であった。

⑴重大な副作用

1）**ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注1)]）**：ショック、アナフィラキシー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し、適切な処置を行うこと。

2）**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明[注1)]）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明[注1)]）、多形紅斑（頻度不明[注1)]）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の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。

3）**肝障害（5.0％）**：重篤な肝障害（肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等）があらわれることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的（月に1～2回）に行うこと。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）**心電図QT延長（頻度不明[注1)]）、心室頻拍（1.0％）、心室細動（頻度不明[注1)]）、不整脈（頻度不明[注1)]）、完全房室ブロック（頻度不明[注1)]）**：心電図QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図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。

5）**心不全（3.0％）**：心不全があらわれることがあるので、心機能に関する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。

6）**腎障害（1.0％）**：重篤な腎障害（急性腎障害、腎炎、腎尿細管壊死等）があらわれることがあるので、定期的に腎機能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。

7）**呼吸窮迫症候群（頻度不明[注1)]）**：呼吸窮迫症候群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し、適切な処置を行うこと。

8）**ギラン・バレー症候群（頻度不明[注1)]）**：ギラン・バレー症候群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し、適切な処置を行うこと。

9）**血液障害（2.0％）**：骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に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。

10）**偽膜性大腸炎（頻度不明[注1)]）**：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢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。

11）**痙攣（頻度不明[注1)]）**：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状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。

12）**横紋筋融解症（頻度不明[注1)]）**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13）**間質性肺炎（0.2％[注2)]）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、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、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、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。

14）**低血糖（頻度不明[注1)]）**：重篤な低血糖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し、適切な処置を行うこと。

15）**意識障害（0.1％[注2)]）**：意識消失、意識レベルの低下等の意識障害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し、適切な処置を行うこと。

⑵その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5％以上	1～5％未満	1％未満[注2)]	頻度不明[注1)]
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、血小板減少症		貧血、リンパ節症
心臓障害		動悸、心嚢液貯留		肺水腫、脚ブロック
耳・迷路障害		聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈		
内分泌障害		ADH不適合分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
眼障害	羞明、霧視、視覚障害	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症		眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎		腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、膵炎、舌浮腫、腹膜炎
全身障害及び投与局所様態		無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渇		悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群
肝胆道系障害				胆嚢炎、胆石症、肝腫大
感染症及び寄生虫症				副鼻腔炎
代謝及び栄養障害	食欲不振	高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症	低ナトリウム血症	高コレステロール血症
筋骨格及び結合組織障害		背部痛、四肢痛	関節炎	骨膜炎
神経系障害	頭痛	認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損	末梢性ニューロパチー	錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、錐体外路症候群
精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	不安	うつ病、激越
腎及び尿路障害				血尿、アルブミン尿
呼吸器、気管支及び縦隔障害		喀血		
皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑	蕁麻疹	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、偽性ポルフィリン症
血管障害		潮紅		低血圧、血栓性静脈炎、静脈炎、リンパ管炎
臨床検査	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、ALP増加、γ-GTP増加	血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、LDH増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血圧低下、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加、血清FDP増加、膵アミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少	BUN増加	

発現頻度は重症又は難治性真菌感染症の承認時の国内臨床試験の結果に基づいている。

注1：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。
注2：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与[25,26)]

⑴動物実験で催奇形性作用が報告されているので、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。［ラット10mg/kg以上投与において催奇形性（口蓋裂、水腎症／尿管水腫）、ウサギ100mg/kg投与において胎児毒性（胎児死亡率増加、骨格変異等）が認められた。］

⑵授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること（母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること）。

7.小児等への投与

⑴低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（本剤の使用経験はない）。

⑵小児で光線過敏性反応及び皮膚扁平上皮癌が発現した報告もあるので、日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、日光の照射を避け、投与中止後も観察を行うことが望ましい。

⑶小児を対象とした海外臨床試験では、成人と比べ肝酵素上昇の発現頻度が高いことが報告されているので、投与に際しては観察を十分に行うこと。

8.過量投与[27,28)]

外国で健康成人に本剤（錠剤）を1600mg単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。必要に応じて、胃洗浄等を行うなどして未吸収の薬剤を除去すること。

9.適用上の注意

⑴調製方法

固まりがないように、粒子がばらばらになるまで瓶を軽くたたき、46mLの水を瓶に加えよく振り混ぜること。濃度は40mg/mLとなる。

⑵投与時

十分に振り混ぜてから、正確に1回量を測り取ること。

⑶保存時

懸濁液に調製後は、凍結を避け、30℃以下で保存し、2週間以内に使用すること。処方された服用期間後の残液は、廃棄すること。

10.その他の注意

⑴外国人患者において、ボリコナゾールの血漿中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血漿中濃度が測定されていた症例の血漿中濃度トラフ値はいずれも4.5μg/mL以上であった。

また、国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え、目安としてトラフ血漿中濃度が4.5μg/mL以上の場合、必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。

※※(2)肺移植あるいは心肺移植患者を対象とした海外の観察研究において、本剤曝露患者では皮膚扁平上皮癌の発生リスクがアゾール系抗真菌薬非曝露患者と比較して有意に高く（ハザード比：2.39、95%信頼区間 1.31-4.37）、この発生リスクは180日を超える長期曝露の患者で高い（ハザード比：3.52、95%信頼区間 1.59-7.79）との報告がある[29]。

(3)本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。また、本剤長期投与中に、光線過敏性反応を発現している患者で皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1.血漿中濃度

(1)健康成人における単回投与時の血漿中濃度[30]

日本人健康成人男性（各用量6例）に、ボリコナゾール100、200、300及び400mgを空腹時に単回経口投与したとき、消失半減期は用量に依存して延長し、AUC及びC_{max}は用量に対して非線形の増加を示した。

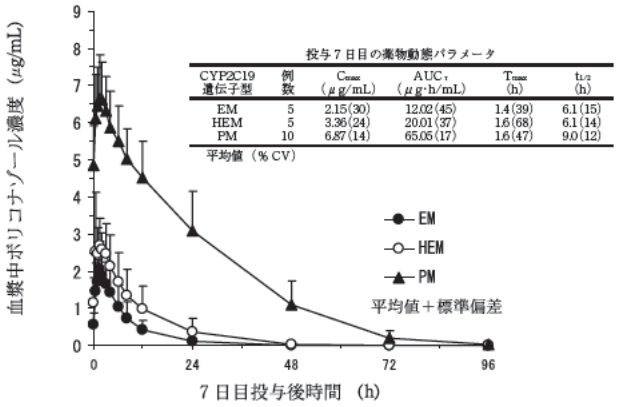
投与量 (mg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
100	0.39（54）	1.2（33）	1.82（101）	4.8（42）
200	0.91（41）	1.6（44）	5.12（70）	6.1（41）
300	1.80（8）	1.3（23）	11.58（41）	6.8（31）
400	2.88（26）	2.0（0）	31.01（62）	11.9（51）

各用量6例、平均値（% CV）

(2)健康成人における反復投与時の血漿中濃度[31]

ボリコナゾールは、主にCYP2C19により代謝される。CYP2C19には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的（EM：Extensive Metabolizer）、やや低い（HEM：Heterozygous Extensive Metabolizer）及び低い（PM：Poor Metabolizer）酵素活性を有する被験者に分けて解析した。

日本人健康成人男性に、ボリコナゾール1回200mg1日2回反復投与（負荷投与：初日に1回400mg1日2回）したところ、EM及びHEMで2日目、PMで3日目にほぼ定常状態に達した。



投与7日目の薬物動態パラメータ

CYP2C19 遺伝子型	例数	C_{max} (μg/mL)	AUC_τ (μg·h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
EM	5	2.15(30)	12.02(45)	1.4(39)	6.1(15)
HEM	5	3.36(24)	20.01(37)	1.6(68)	6.1(14)
PM	10	6.87(14)	65.05(17)	1.6(47)	9.0(12)

平均値（% CV）

(3)小児患者における反復投与時の血漿中濃度[32]

日本人小児患者（3～14歳、18例）にボリコナゾール1回8mg/kg1日2回（負荷投与：初日に1回9mg/kg1日2回）を7日間静脈内投与した後、ドライシロップとして1回9mg/kg1日2回を7日間反復経口投与したときの最終投与後のC_{max}及びAUC_τの幾何平均値（範囲）はそれぞれ7.22（2.03～18.3）μg/mL及び45.8（10.0～156）μg・h/mLであった。

CYP2C19 遺伝子型	例数	C_{max} (μg/mL)[注1]	AUC_τ (μg·h/mL)[注1]	T_{max} (h)[注2]
EM	6	5.49（2.03－11.0）	31.2（10.0－80.8）	1.5（0.95－3.8）
HEM	10	7.66（4.45－18.3）	49.3（14.5－156）	1.1（0.92－2.2）
PM	2	12.3（11.6，13.0）	99.1（84.0，117）	1.0（0.95，1.1）
全例	18	7.22（2.03－18.3）	45.8（10.0－156）	1.0（0.92－3.8）

注1：幾何平均値（範囲）又は幾何平均値（個々の値）で示した。
注2：中央値（範囲）又は中央値（個々の値）で示した。

12歳以上15歳未満で体重50kg以上の小児1例には、成人と同様にボリコナゾール1回4mg/kg1日2回（負荷投与：初日に1回6mg/kg1日2回）を7日間静脈内投与した後、1回200mg1日2回を7日間反復経口投与した。

CYP2C19遺伝子型は、以下の遺伝子型より予測される表現型である。
EM：CYP2C19 *1/*1又はCYP2C19 *1/*17
HEM：CYP2C19 *1/*2又はCYP2C19 *1/*3
PM：CYP2C19 *2/*2、CYP2C19 *2/*3又はCYP2C19 *3/*3

2.生物学的利用率[33～35]

ポピュレーションファーマコキネティクス解析から、日本人及び外国人における健康成人男性のボリコナゾールの生物学的利用率は96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者の生物学的利用率は、ほぼ100%であった。

外国人健康成人に、ボリコナゾール200mg錠又はドライシロップを40mg/mLの経口懸濁液としてボリコナゾール1回200mg1日2回（負荷投与：初日に1回400mg1日2回）を7日間反復投与したときの薬物動態成績から、200mg錠とドライシロップが生物学的に同等であることが示された。

3.食事の影響（外国データ）[36]

外国人健康成人に、高脂肪食（約1000kcal）を取った直後にボリコナゾールを錠剤又はドライシロップとして200mg1日2回7日間反復経口投与した。定常状態におけるC_{max}及びAUC_τは空腹時投与と比較し、錠剤ではそれぞれ34%及び24%低下し、ドライシロップではそれぞれ58%及び37%低下した。T_{max}は食事により錠剤では1.4時間遅延し、ドライシロップでは1.5時間遅延した。

4.分布[33]

日本人及び外国人健康成人のボリコナゾールの定常状態における分布容積は4.6L/kgと推定された。

(1)組織内移行（外国データ）[37]

ボリコナゾール投与後1～10時間の血漿中ボリコナゾール濃度に対する髄液中ボリコナゾール濃度の比は0.22～1.0（中央値0.46）であった。

(2)蛋白結合率[38]

ボリコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、58%であった。

5.代謝[38,39]

*In vitro*試験において、ボリコナゾールはCYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝される。本剤の主要代謝物はN-オキシドである。

6.排泄[38]

ボリコナゾールは、肝代謝により消失し、単回投与後96時間までに尿中に未変化体として投与量の2%未満が排泄される。

7.特別な集団における薬物動態

(1)肝機能の低下した被験者（外国データ）[40]

健康成人にボリコナゾール1回200mg1日2回（負荷投与1回400mg1日2回）及び中等度の肝機能低下者（Child-Pugh分類クラスB）にボリコナゾール1回100mg1日2回（負荷投与1回200mg1日2回）を反復経口投与したときの最終投与後のAUC_τは両群で同じであった。このとき血漿中ボリコナゾール濃度は、健康成人では投与2日目にはほぼ定常状態に達したが、中等度肝機能低下者では6日目まで定常状態に達しなかった。

(2)腎機能の低下した被験者（外国データ）[41]

中等度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス30～50mL/min）にボリコナゾールを反復静脈内投与（1回6mg/kg1日2回の負荷投与後、3mg/kg5.5日間投与）したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及びC_{max}に有意差は認められなかった。

(3)血液透析[42]

4時間の血液透析により血漿中ボリコナゾールの8%が除去された。

【臨床成績】

1.臨床効果[21,43~45]

(1)重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時における国内60例及び外国541例の臨床試験成績は以下のとおりであった。

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	開発相（治験No.）有効例/症例			
		国内第Ⅲ相 (1501001)	外国第Ⅲ相 (150-307/602)	外国第Ⅲ相 (150-309/604)	外国第Ⅲ相 (150-608)
カンジダ属	カンジダ血症	1/2	−	11/21	162/248
	食道カンジダ症	5/5	−	23/38	−
	カンジダ腹膜炎	4/4	−	−	−
	気管支・肺カンジダ症	1/1	−	1/2	−
	小計	11/12 (91.7%)	−	35/61 (57.4%)	162/248 (65.3%)
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	10/16	67/119	40/86	−
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	3/5	−	−	−
	肺アスペルギローマ	14/18	−	−	−
	小計	27/39 (69.2%)	67/119 (56.3%)	40/86 (46.5%)	−
クリプトコックス属	クリプトコックス髄膜炎	1/1	−	1/4	−
	肺クリプトコックス症	7/7	−	−	−
	クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発	−	−	1/2	−
	小計	8/8 (100%)	−	2/6 (33.3%)	−
フサリウム属	フサリウム血症	−	−	1/2	−
	フサリウム副鼻腔炎	−	−	1/1	−
	フサリウム眼内炎	−	−	2/4	−
	肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発	−	−	0/1	−
	その他のフサリウム症	0/1	−	1/3	−
	小計	0/1	−	5/11 (45.5%)	−
スケドスポリウム属	スケドスポリウム脳感染症	−	−	0/3	−
	肺スケドスポリウム症	−	−	1/2	−
	スケドスポリウム皮下感染症	−	−	2/2	−
	スケドスポリウム脳感染症とスケドスポリウム皮下感染症の併発	−	−	0/1	−
	スケドスポリウム血症	−	−	0/1	−
	その他のスケドスポリウム症	−	−	0/1	−
	小計	−	−	3/10 (30.0%)	−
	合計	46/60 (76.7%)	67/119 (56.3%)	85/174 (48.9%)	162/248 (65.3%)

(2)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）の成績は、以下のとおりであった。

予防成功率[1]		群間差［95% 信頼区間］[2]
ボリコナゾール群	イトラコナゾール群	
48.9% (109/223)	33.5% (80/239)	16.3［7.6, 25.0］%

1)移植後180日間において、以下の項目をすべて満たした被験者の割合
・生存していること。
・侵襲性真菌感染症の確定診断又は臨床診断がないこと。
・移植後100日目までに治験薬が86日以上投与されていること。

2)移植前処置（骨髄破壊的処置又は骨髄非破壊的処置）並びに、ドナー適合性及び血縁関係（適合かつ血縁と、不適合又は非血縁）を層としたFleiss法

また、侵襲性真菌感染症の既往のある造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）において、投与開始12ヵ月後までに侵襲性真菌感染症を発症した被験者の割合は10.7%（3/28例）であった。

【薬効薬理】

1.抗真菌作用[46~56]

(1)ボリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し*in vitro*で抗真菌活性を示した。

(2)ボリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した。

(3)免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した。

2.作用機序[57]

ボリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ボリ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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボリコナゾール（voriconazole）

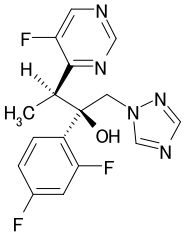
略　号：VRCZ

化学名：(2*R*,3*S*)-2-(2,4-Difluorophenyl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

分子式：$C_{16}H_{14}F_3N_5O$

分子量：349.31

構造式：



性　状：白色の結晶性の粉末である。
メタノール、アセトニトリルに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。
1 mol/L塩酸試液に溶ける。
旋光度〔α〕$^{25}_{365}$：−374～−404°（脱水物に換算したもの50mg、メタノール、25mL、100mm）。

分配係数（logD）：1.69（pH7.4、1-オクタノール/水系）

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

ブイフェンドドライシロップ2800mg：1瓶

【主要文献】

1)社内資料：薬物動態に及ぼすリファンピシン及びrifabutinの影響 [L20050310037]

2)社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響（海外薬物動態試験） [L20050310038]

3)社内資料：薬物動態に及ぼすエファビレンツの影響（海外薬物動態試験） [L20050310039]

4)社内資料：薬物動態に及ぼすリトナビルの影響（海外薬物動態試験） [L20050310040]

5)Purkins, L. et al.：Br J Clin Pharmacol 56(Suppl. 1)：37, 2003 [L20040707053]

6)社内資料：HIVプロテアーゼ阻害薬におけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310041]

7)社内資料：CYP3A4モジュレーターにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310042]

8)Romero, A. J. et al.：Clin Pharmacol Ther 71(4)：226, 2002 [L20040707176]

9)社内資料：タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験） [L20050310043]
10)Purkins, L. et al.：Br J Clin Pharmacol 56(Suppl. 1)：24, 2003 [L20040707054]
11)社内資料：オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験） [L20050310044]
12)社内資料：テストステロン、ミダゾラムにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310045]
13)Saari, T. I. et al.：Eur J Clin Pharmacol 63(10)：941, 2007 [L20071002034]
14)Saari, T. I. et al.：Br J Clin Pharmacol 63(1)：116, 2007 [L20070313251]
15)Hagelberg, N. M. et al.：Eur J Clin Pharmacol 65(3)：263, 2009 [L20090225001]
16)Saari, T. I. et al.：Eur J Clin Pharmacol 64(1)：25, 2008 [L20080117022]
17)Hynninen, V. V. et al.：Antimicrob Agents Chemother 50(6)：1967, 2006 [L20060606012]
18)Hynninen, V. V. et al.：Fundam Clin Pharmacol 21(6)：651, 2007 [L20071203097]
19)社内資料：健康成人女性における経口避妊薬併用時の体内動態 [L20070115007]
20)Rengelshausen, J. et al.：Clin Pharmacol Ther 78(1)：25, 2005 [L20050812016]
21)社内資料：深在性真菌症に対する有効性及び安全性（国内第Ⅲ相試験） [L20041124004]
22)社内資料：同種造血幹細胞移植（HSCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の一次予防試験（海外第Ⅲ相試験） [L20150615074]
23)社内資料：同種幹細胞移植（SCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の二次予防試験（海外第Ⅲ相試験） [L20150615075]
24)社内資料：造血幹細胞移植患者を対象とした予防試験で発現した副作用（海外第Ⅲ相試験） [L20150615076]
25)社内資料：生殖発生毒性試験　ラット胎児の器官形成期投与試験（海外*in vivo*試験） [L20050310046]
26)社内資料：生殖発生毒性試験　ウサギ胚・胎児発生に関する試験（国内*in vivo*試験） [L20050310047]
27)社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310048]
28)社内資料：健常成人に単回投与したときのQTc間隔に及ぼす影響（海外試験） [L20050310049]
※※29)Hamandi, B. et al.：Am J Transplant：Voriconazole and squamous cell carcinoma after lung transplantation：A multicenter study [L20171116001]
30)社内資料：健常成人における単回経口投与時の薬物動態、食事の影響及び安全性（国内第Ⅰ相試験） [L20050317019]
31)社内資料：健常成人における単回及び負荷投与を伴う反復経口投与時の薬物動態（国内第Ⅰ相試験） [L20050317020]
32)社内資料：小児患者における薬物動態 [L20140815038]
33)社内資料：健康成人におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310052]
34)社内資料：国内第Ⅲ相試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310053]
35)社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性 [L20140815039]
36)社内資料：薬物動態におよぼす食事の影響 [L20050310054]
37)Lutsar, I. et al.：Clin Infect Dis 37(5)：728, 2003 [L20040707110]
38)Roffey, S. J. et al.：Drug Metab Dispos 31(6)：731, 2003 [L20040707072]
39)Hyland, R. et al.：Drug Metab Dispos 31(5)：540, 2003 [L20040707074]
40)社内資料：中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310055]
41)社内資料：腎機能障害者における薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310056]
42)社内資料：薬物動態と安全性に及ぼす血液透析の影響（海外薬物動態試験） [L20050310057]
43)Herbrecht, R. et al.：N Engl J Med 347(6)：408, 2002 [L20020909325]
44)Perfect, J. R. et al.：Clin Infect Dis 36(9)：1122, 2003 [L20040707126]
45)社内資料：非好中球減少患者のカンジダ血症の治療における比較試験（海外第Ⅲ相試験） [L20050310058]
46)社内資料：*in vitro*における抗真菌活性（海外*in vitro*試験） [L20041124005]
47)社内資料：免疫正常モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310059]
48)社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310060]
49)社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス肺感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310061]
50)社内資料：免疫正常モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310062]
51)社内資料：免疫抑制モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310063]
52)社内資料：免疫正常及び免疫抑制モルモットにおけるCandida non-albicans全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310064]
53)社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus肺感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310065]
54)社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus頭蓋内感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310066]
55)社内資料：免疫正常モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310067]
56)社内資料：免疫抑制モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310068]
57)社内資料：真菌及びラット肝細胞のステロール合成に及ぼす影響（海外*in vitro*試験） [L20050310069]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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（輸入）】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

※※2018年10月改訂（第20版）
※2018年１月改訂

深在性真菌症治療剤

劇薬、処方箋医薬品注)

日本標準商品分類番号
876179

※※日本薬局方　注射用ボリコナゾール

ブイフェンド® 200mg静注用

VFEND® for Intravenous Use

※※貯　　法：室温保存、密封容器
　使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21700AMY00173
薬価収載	2005年６月
販売開始	2005年６月
効能追加	2015年８月
再審査結果	2015年12月
国際誕生	2002年３月

【警　告】

(1)本剤による治療にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。

(2)重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。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。[「副作用」の項参照]

(3)羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。[「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照]

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

(1)次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、麦角アルカロイド（エルゴタミン含有製剤）、トリアゾラム［「相互作用」の項参照］

(2)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(3)妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス<30mL/min）

［重度の腎機能障害者への使用経験は少ない。腎排泄である注射剤の添加物スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがあるので、経口剤の投与を考慮すること。］

【組成・性状】

1.組成

１バイアル中：

成分＼販売名	ブイフェンド200mg静注用
有効成分	日局　ボリコナゾール200mg
添加物	スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム3200mg

2.性状

本剤は白色の固形物で、白色の粉末を含むことがある（凍結乾燥品）。

pH	5.5～7.0（19mL注射用水にて溶解した濃度10mg/mLの溶液）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約２（19mL注射用水にて溶解した濃度10mg/mLの溶液）

【効能・効果】

下記の重症又は難治性真菌感染症

- 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- フサリウム症
- スケドスポリウム症

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

［効能・効果に関連する使用上の注意］

(1)カンジダ感染の治療については、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。

(2)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用については、真菌感染に高リスクの患者（好中球数が500/mm^{3}未満に減少することが予測される患者など）を対象に行うこと。

【用法・用量】

成人	通常、ボリコナゾールとして初日は１回６mg/kgを１日２回、２日目以降は１回３mg/kg又は１回４mg/kgを１日２回点滴静注する。
小児（２歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）	通常、ボリコナゾールとして初日は１回９mg/kgを１日２回、２日目以降は１回８mg/kgを１日２回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には１mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には１mg/kgずつ減量する。
小児（12歳以上で体重50kg以上）	通常、ボリコナゾールとして初日は１回６mg/kgを１日２回、２日目以降は１回４mg/kgを１日２回点滴静注する。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

(1)注射剤からボリコナゾールの投与を開始した成人患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠剤又はドライシロップに切り替えることができる。

(2)小児においては、注射剤からボリコナゾールの投与を開始すること。患者の状態に応じて、経口投与可能であると医師が判断した場合に、錠剤又はドライシロップに切り替えることができるが、投与開始から１週間未満で注射剤から経口剤に変更した際の有効性及び安全性は検討されていないため慎重に判断すること。[「薬物動態」の項参照]

(3)腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。

(4)軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、２日目以降は通常の２日目以降投与量の半量とすること。[「薬物動態」の項参照]

(5)投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。[「その他の注意」の項参照]

(6)小児で用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、必要最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも３日間は増量しないこと。

(7)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については、好中球数が500/mm³以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。[臨床試験において、180日を超えた投与の有効性及び安全性は検討されていない。]

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)薬物過敏症の既往歴のある患者

(2)重度の肝機能低下のある患者［重度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。］

(3)不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者［「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照］

(4)中等度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス30mL/min～50mL/min）［腎排泄である注射剤の添加物スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがある。中等度の腎障害のある患者への注射剤投与は治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとし、血清クレアチニン値を観察し、上昇が認められた場合には錠剤又はドライシロップへの切り替えを考慮すること。［「原則禁忌」の項及び「薬物動態」の項参照］］

(5)ワルファリンを投与中の患者［「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照］

2.重要な基本的注意

(1)電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。

(2)本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。

(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。

(4)視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。

※(5)光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応があらわれた場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投与を継続する場合は、皮膚科医を定期的に受診するよう指導し、日光角化症などの前癌病変の早期発見に留意すること。［「その他の注意」の項参照］

(6)本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。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。［「相互作用」の項参照］

(7)本剤はCYP3Aに対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬にCYP3Aにより薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤（「併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。）が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること。［「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照］

(8)本剤の投与にあたっては、添加物SBECDの血漿中濃度の急激な上昇に伴い、ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、投与速度は１時間あたり３mg/kgを超えない速度で投与すること。［「重大な副作用」の項参照］

3.相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP2C19、2C9及び3A4で代謝され、CYP2C19、2C9及び3A4の阻害作用を有する（*in vitro*）。

CYP3Aに対する阻害作用は強い。

(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
リファンピシン（リマクタン、アプテシン、リファジン）	リファンピシンとの併用により、本剤のC_{max}は93%、AUCは、96%減少した[1]。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
リファブチン（ミコブティン）	リファブチンとの併用により、本剤のC_{max}は69%、AUCは78%減少した[1]。 本剤との併用によりリファブチンのC_{max}は3.0倍、AUCは4.3倍増加した[2]。	リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
エファビレンツ（ストックリン）	エファビレンツとの併用により、本剤のC_{max}は61%、AUCは77%減少した[3]。 本剤との併用によりエファビレンツのC_{max}は1.4倍、AUCは1.4倍増加した[3]。	エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。 本剤はエファビレンツの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
リトナビル（ノービア） リトナビル含有製剤（カレトラ）	リトナビルとの併用により、本剤のC_{max}は66%、AUCは82%減少した[4]。	リトナビルは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。
カルバマゼピン（テグレトール） 長時間作用型バルビツール酸誘導体 バルビタール、フェノバルビタール	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
ピモジド（オーラップ） キニジン硫酸塩水和物（硫酸キニジン）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
麦角アルカロイド エルゴタミン（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）含有製剤（クリアミン配合錠、ジヒデルゴット）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤はこれら薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
トリアゾラム（ハルシオン）	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。	本剤はトリアゾラムの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のC_{max}は49%、AUCは69%減少した[5]。 本剤との併用により、フェニトインのC_{max}は1.7倍、AUCは1.8倍増加した[5]。	フェニトインは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
HIVプロテアーゼ阻害薬（インジナビルを除く） サキナビルメシル酸塩、アンプレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。 *In vitro*試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。
非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI） デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験結果において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7]。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導するおそれがある。 *In vitro*試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7]。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンのC_{max}は1.1倍、AUCは1.7倍増加した[8]。 本剤との併用により、タクロリムスのC_{max}は2.2倍、AUCは3.2倍増加した[9]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍延長した[10]。また、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。[「重要な基本的注意」の項参照]	本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールのC_{max}は2.2倍、AUCは3.8倍増加した[11]。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素（CYP2C19及びCYP3A4）を阻害する。
ミダゾラム HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7),12)]。
ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムのAUCは増加し、血中濃度半減期は延長した[13)]。	本剤はジアゼパムの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C19）を阻害する。
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムのC_{max}は1.2倍、AUCは1.5倍増加した[14)]。	本剤はゾルピデムの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C9）を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
メサドン塩酸塩	本剤との併用により、メサドンのC_{max}が30.7％、AUCが47.2％増加した。	
オキシコドン	本剤との併用により、オキシコドンのC_{max}とAUCが増加した[15)]。	
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した[16)]。	
イブプロフェン、ジクロフェナク	本剤との併用により、これらの薬剤のC_{max}とAUCが増加した[17),18)]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のC_{max}は14％、AUCは46％増加した[19)]。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールのC_{max}は36％、AUCは61％増加し、ノルエチステロンのC_{max}は15％、AUCは53％増加した[19)]。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP2C19）を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59％減少した[20)]。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。

4. 副作用[21)～24)]

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時（錠及び静注用）における国内臨床試験での副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、総症例100例中80例（80.0％）であった。主な副作用は、羞明（25.0％）、視覚障害（24.0％）、γ-GTP増加（11.0％）、悪心（8.0％）、嘔吐（8.0％）、肝機能異常（8.0％）、頭痛（8.0％）、AST（GOT）増加（7.0％）、ALP増加（7.0％）、ALT（GPT）増加（6.0％）、霧視（5.0％）、肝障害（5.0％）、食欲不振（5.0％）、不眠症（5.0％）等であった。（承認時）製造販売後の使用成績調査における副作用発現率は、23.2％（219例/945例）であった。主な副作用は、肝機能異常（6.5％）、肝障害（3.4％）、羞明（1.6％）、γ-GTP増加（1.6％）、ALP増加（1.2％）、幻覚（1.2％）、腎障害（1.1％）、発疹（1.0％）、視覚障害（1.0％）、AST（GOT）増加（0.7％）、ALT（GPT）増加（0.6％）、霧視（0.6％）、色覚異常（0.6％）等であった。（再審査終了時）

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

承認時の造血幹細胞移植患者を対象とした2つの海外臨床試験における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、53.6％（149例/278例）であった。主な副作用は、肝毒性（7.6％）、悪心（6.5％）、視力障害（5.8％）、肝機能検査異常（5.0％）、頭痛（5.0％）等であった。

⑴重大な副作用

1）**ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注1)]）**：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、点滴静注時の投与速度に注意すること。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2）**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明[注1)]）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明[注1)]）、多形紅斑（頻度不明[注1)]）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の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。

3）**肝障害（5.0％）**：重篤な肝障害（肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等）があらわれることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的（月に1～2回）に行うこと。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）**心電図QT延長（頻度不明[注1)]）、心室頻拍（1.0％）、心室細動（頻度不明[注1)]）、不整脈（頻度不明[注1)]）、完全房室ブロック（頻度不明[注1)]）**：心電図QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図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。

5）**心不全（3.0％）**：心不全があらわれることがあるので、心機能に関する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。

6）**腎障害（1.0％）**：重篤な腎障害（急性腎障害、腎炎、腎尿細管壊死等）があらわれることがあるので、定期的に腎機能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。

7）**呼吸窮迫症候群（頻度不明[注1)]）**：呼吸窮迫症候群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し、適切な処置を行うこと。

8）**ギラン・バレー症候群（頻度不明[注1)]）**：ギラン・バレー症候群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し、適切な処置を行うこと。

9）**血液障害（2.0％）**：骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に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。

10）**偽膜性大腸炎（頻度不明[注1)]）**：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢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。

11）**痙攣（頻度不明[注1)]）**：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状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。

12）**横紋筋融解症（頻度不明[注1)]）**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13）**間質性肺炎（0.2％[注2)]）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、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、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、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。

14）**低血糖（頻度不明[注1)]）**：重篤な低血糖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し、適切な処置を行うこと。

15)**意識障害（0.1%**[注2]**）**：意識消失、意識レベルの低下等の意識障害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し、適切な処置を行うこと。

⑵その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5％以上	1～5％未満	1％未満[注2]	頻度不明[注1]
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、血小板減少症		貧血、リンパ節症
心臓障害		動悸、心嚢液貯留		肺水腫、脚ブロック
耳・迷路障害		聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈		
内分泌障害		ADH不適合分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
眼障害	羞明、霧視、視覚障害	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症		眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎		腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、膵炎、舌浮腫、腹膜炎
全身障害及び投与局所様態		無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渇		悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群
肝胆道系障害				胆嚢炎、胆石症、肝腫大
感染症及び寄生虫症				副鼻腔炎
代謝及び栄養障害	食欲不振	高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症	低ナトリウム血症	高コレステロール血症
筋骨格及び結合組織障害		背部痛、四肢痛	関節炎	骨膜炎
神経系障害	頭痛	認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損	末梢性ニューロパチー	錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、錐体外路症候群
精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	不安	うつ病、激越
腎及び尿路障害				血尿、アルブミン尿
呼吸器、気管支及び縦隔障害		喀血		
皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑	蕁麻疹	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、偽性ポルフィリン症
血管障害		潮紅		低血圧、血栓性静脈炎、静脈炎、リンパ管炎
臨床検査	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、ALP増加、γ-GTP増加	血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、LDH増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血圧低下、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加、血清FDP増加、膵アミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少	BUN増加	

発現頻度は重症又は難治性真菌感染症の承認時の国内臨床試験の結果に基づいている。

注1：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

注2：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与[25,26]

⑴動物実験で催奇形性作用が報告されているので、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。［ラット10mg/kg以上投与において催奇形性（口蓋裂、水腎症／尿管水腫）、ウサギ100mg/kg投与において胎児毒性（胎児死亡率増加、骨格変異等）が認められた。］

⑵授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること（母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること）。

7.小児等への投与

⑴低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（本剤の使用経験はない）。

⑵小児で光線過敏性反応及び皮膚扁平上皮癌が発現した報告もあるので、日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、日光の照射を避け､投与中止後も観察を行うことが望ましい。

⑶小児を対象とした海外臨床試験では、成人と比べ肝酵素上昇の発現頻度が高いことが報告されているので、投与に際しては観察を十分に行うこと。

8.過量投与[27,28]

外国で健康成人に本剤（錠剤）を1600mg単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。

本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。

9.適用上の注意

⑴**調製時**：本剤を注射用水19mLに溶解した液（濃度10mg/mL）は、通常「日局」生理食塩水を用いて希釈して、点滴静脈内投与する（希釈後の点滴静脈内注射溶液濃度0.5～5mg/mL）。

この他に現在まで配合変化がないことが確認されている輸液は、以下のとおりである。

５％ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液、ソリタ-T1号、ソリタ-T3号、ソリタ-T3号G、ソリタ-T4号、ヴィーンF注、ヴィーンD注、ソルデム３、フィジオゾール・３号、アクチット注、ラクテックG注、ポタコールR

上記以外の輸液及び薬剤を溶解させた輸液との混合は避けること。

本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認し、溶解後は速やかに使用すること。

(2)本瓶は内容が減圧になっているので、容易に注射用水19mLを注入することができる。万一、通常の操作で溶解液が入らない場合は、外気が入っている可能性があるので使用しないこと。

10.その他の注意

(1)外国人患者において、ボリコナゾールの血漿中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血漿中濃度が測定されていた症例の血漿中濃度トラフ値はいずれも4.5μg/mL以上であった。また、国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え、目安としてトラフ血漿中濃度が4.5μg/mL以上の場合、必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。

※(2)肺移植あるいは心肺移植患者を対象とした海外の観察研究において、本剤曝露患者では皮膚扁平上皮癌の発生リスクがアゾール系抗真菌薬非曝露患者と比較して有意に高く（ハザード比：2.39、95%信頼区間 1.31-4.37）、この発生リスクは180日を超える長期曝露の患者で高い（ハザード比：3.52、95%信頼区間 1.59-7.79）との報告がある[29]。

(3)本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。また、本剤長期投与中に、光線過敏性反応を発現している患者で皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1.血漿中濃度

(1)健康成人における単回投与時の血漿中濃度[30]

日本人健康成人男性（各用量6例）に、ボリコナゾールを1.5、3及び6mg/kg単回静脈内点滴投与したとき、点滴終了直後のボリコナゾールの血漿中濃度の平均値はそれぞれ0.89、2.11及び4.53μg/mL、消失半減期の平均値はそれぞれ3.2、4.4及び6.4時間であった。AUCの平均値は2.39、6.41及び18.14μg・h/mLであり、用量に対して非線形の増加を示した。

(2)健康成人における反復投与時の血漿中濃度[31]

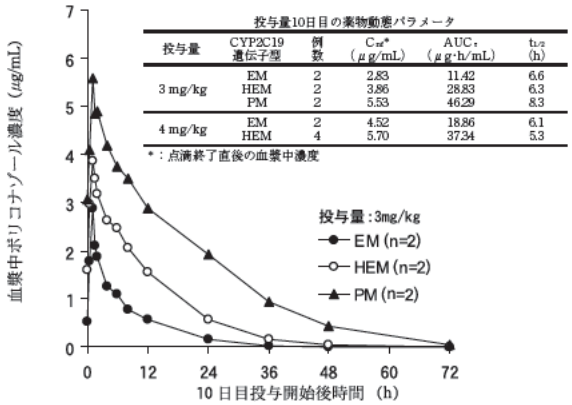
ボリコナゾールは、主にCYP2C19により代謝される。CYP2C19には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的（EM：Extensive Metabolizer）、やや低い（HEM：Heterozygous Extensive Metabolizer）及び低い（PM：Poor Metabolizer）酵素活性を有する被験者に分けて解析した。

日本人健康成人男性に、反復投与初日に負荷用量としてボリコナゾールを6mg/kg1日2回静脈内点滴投与した後、3又は4mg/kg1日2回を10日間反復静脈内点滴投与したとき、ボリコナゾールの血漿中濃度は反復投与の開始後速やかに定常状態に達した。

投与量10日目の薬物動態パラメータ

投与量	CYP2C19遺伝子型	例数	C_{ss}*（μg/mL）	AUC_τ（μg·h/mL）	$t_{1/2}$（h）
3 mg/kg	EM	2	2.83	11.42	6.6
	HEM	2	3.86	28.83	6.3
	PM	2	5.53	46.29	8.3
4 mg/kg	EM	2	4.52	18.86	6.1
	HEM	4	5.70	37.34	5.3

*：点滴終了直後の血漿中濃度



(3)小児患者における反復投与時の血漿中濃度[32]

日本人小児患者（3～14歳、20例）に、反復投与初日に負荷用量としてボリコナゾール9mg/kgを1日2回静脈内点滴投与した後、8mg/kgを1日2回6日間静脈内点滴投与したとき、最終投与後のC_{max}及びAUC_τの幾何平均値（範囲）はそれぞれ7.32（2.32～19.6）μg/mL及び51.1（14.2～177）μg・h/mLであった。

CYP2C19遺伝子型	例数	C_{max}（μg/mL）[注1)]	AUC_τ（μg・h/mL）[注1)]
EM	8	5.32（2.32－8.31）	36.0（14.2－70.0）
HEM	10	8.12（4.62－12.5）	56.4（23.0－103）
PM	2	15.7（12.6，19.6）	127.5（91.8，177）
全例	20	7.32（2.32－19.6）	51.1（14.2－177）

注1：幾何平均値（範囲）又は幾何平均値（個々の値）で示した

12歳以上15歳未満で体重50kg以上の小児2例には、成人と同様に反復投与初日に負荷用量としてボリコナゾール6mg/kgを1日2回静脈内点滴投与した後、4mg/kgを1日2回6日間静脈内点滴投与した。

CYP2C19遺伝子型は、以下の遺伝子型より予測される表現型である。
EM：CYP2C19*1/*1又はCYP2C19*1/*17
HEM：CYP2C19*1/*2又はCYP2C19*1/*3
PM：CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3又はCYP2C19*3/*3

2.生物学的利用率[33,34]

ポピュレーションファーマコキネティクス解析から、日本人及び外国人における健康成人男性のボリコナゾールの生物学的利用率は96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者の生物学的利用率は、ほぼ100%であった。

3.分布[33]

日本人及び外国人健康成人のボリコナゾールの定常状態における分布容積は4.6L/kgと推定された。

(1)組織内移行（外国データ）[35]

ボリコナゾール投与後1～10時間の血漿中ボリコナゾール濃度に対する髄液中ボリコナゾール濃度の比は0.22～1.0（中央値0.46）であった。

(2)蛋白結合率[36]

ボリコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、58%であった。

4.代謝[36,37]

*In vitro*試験において、ボリコナゾールはCYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝される。本剤の主要代謝物はN-オキシドである。

5.排泄[36]

ボリコナゾールは、肝代謝により消失し、単回投与後96時間までに尿中に未変化体として投与量の2%未満が排泄される。

6.特別な集団における薬物動態

(1)肝機能の低下した被験者（外国データ）[38]

健康成人にボリコナゾール1回200mg1日2回（負荷投与1回400mg1日2回）及び中等度の肝機能低下者（Child Pugh分類クラスB）にボリコナゾール1回100mg1日2回（負荷投与1回200mg1日2回）を反復経口投与したときの最終投与後のAUC_τは両群で同じであった。このとき血漿中ボリコナゾール濃度は、健康成人では投与2日目にはほぼ定常状態に達したが、中等度肝機能低下者では6日目まで定常状態に達しなかった。

(2)腎機能の低下した被験者（外国データ）[39]

中等度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス30～50mL/min）にボリコナゾールを反復静脈内投与（1回6mg/kg1日2回の負荷投与後、3mg/kg 5.5日間投与）したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及びC_{max}に有意差は認められなかった。

(3)SBECD［スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム（添加物）］[39]

SBECDは、未変化体として尿中に排泄され、全身クリアランスは糸球体ろ過速度と一致した。反復投与により、腎機能が正常な被験者においてSBECDの蓄積はみられなかったが、中等度（クレアチニンクリアランス：30～50mL/min）の腎機能低下者では、蓄積がみられ、AUC_τ及びC_{max}は腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ約5及び1.5倍上昇した。

(4)血液透析[40]

4時間の血液透析により血漿中ボリコナゾール及びSBECD量のそれぞれ8%及び46%が除去された。

【臨床成績】

1.臨床効果[21),41)～43)]

(1)重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時における国内55例及び外国503例の臨床試験成績は以下のとおりであった。

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	開発相（治験No.）有効例/症例			
		国内第Ⅲ相（1501001）	外国第Ⅲ相（150－307/602）	外国第Ⅲ相（150－309/604）	外国第Ⅲ相（150－608）
カンジダ属	カンジダ血症	1/2	－	11/21	162/248
	カンジダ腹膜炎	4/4	－	－	－
	気管支・肺カンジダ症	1/1	－	1/2	－
	小計	6/7（85.7%）	－	12/23（52.2%）	162/248（65.3%）
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	10/16	67/119	40/86	－
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	3/5	－	－	－
	肺アスペルギローマ	14/18	－	－	－
	小計	27/39（69.2%）	67/119（56.3%）	40/86（46.5%）	－
クリプトコックス属	クリプトコックス髄膜炎	1/1	－	1/4	－
	肺クリプトコックス症	7/7	－	－	－
	クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発	－	－	1/2	－
	小計	8/8（100%）	－	2/6（33.3%）	－
フサリウム属	フサリウム血症	－	－	1/2	－
	フサリウム副鼻腔炎	－	－	1/1	－
	フサリウム眼内炎	－	－	2/4	－
	肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発	－	－	0/1	－
	その他のフサリウム症	0/1	－	1/3	－
	小計	0/1	－	5/11（45.5%）	－
スケドスポリウム属	スケドスポリウム脳感染症	－	－	0/3	－
	肺スケドスポリウム症	－	－	1/2	－
	スケドスポリウム皮下感染症	－	－	2/2	－
	スケドスポリウム脳感染症とスケドスポリウム皮下感染症の併発	－	－	0/1	－
	スケドスポリウム血症	－	－	0/1	－
	その他のスケドスポリウム症	－	－	0/1	－
	小計	－	－	3/10（30.0%）	－
	合計	41/55（74.5%）	67/119（56.3%）	62/136（45.6%）	162/248（65.3%）

⑵造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）の成績は、以下のとおりであった。

予防成功率[1]		群間差[95% 信頼区間][2]
ボリコナゾール群	イトラコナゾール群	
48.9%（109/223）	33.5%（80/239）	16.3［7.6, 25.0］%

1）移植後180日間において、以下の項目をすべて満たした被験者の割合
・生存していること。
・侵襲性真菌感染症の確定診断又は臨床診断がないこと。
・移植後100日目までに治験薬が86日以上投与されていること。

2）移植前処置（骨髄破壊的処置又は骨髄非破壊的処置）並びに、ドナー適合性及び血縁関係（適合かつ血縁と、不適合又は非血縁）を層としたFleiss法

また、侵襲性真菌感染症の既往のある造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）において、投与開始12ヵ月後までに侵襲性真菌感染症を発症した被験者の割合は10.7%（3/28例）であった。

【薬効薬理】

1.抗真菌作用[44~54]

⑴ボリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し*in vitro*で抗真菌活性を示した。

⑵ボリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した。

⑶免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した。

2.作用機序[55]

ボリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ボリ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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボリコナゾール（voriconazole）

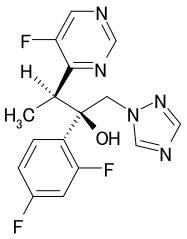
略　号：VRCZ

化学名：(2*R*,3*S*)-2-(2,4-Difluorophenyl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

分子式：$C_{16}H_{14}F_3N_5O$

分子量：349.31

構造式：



性　状：白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリルに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。
1 mol/L塩酸試液に溶ける。
旋光度〔α〕$^{25}_{365}$：－374～－404°（脱水物に換算したもの50mg、メタノール、25mL、100mm）。

分配係数（logD）：1.69（pH7.4、1-オクタノール/水系）

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　装】

ブイフェンド200mg静注用：10バイアル

【主要文献】

1）社内資料：薬物動態に及ぼすリファンピシン及びrifabutinの影響 [L20050310037]

2）社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響（海外薬物動態試験） [L20050310038]

3）社内資料：薬物動態に及ぼすエファビレンツの影響（海外薬物動態試験） [L20050310039]

4）社内資料：薬物動態に及ぼすリトナビルの影響（海外薬物動態試験） [L20050310040]

5）Purkins, L. et al.：Br J Clin Pharmacol 56（Suppl. 1）：37, 2003 [L20040707053]

6）社内資料：HIVプロテアーゼ阻害薬におけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310041]

7）社内資料：CYP3A4モジュレーターにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310042]

8）Romero, A. J. et al.：Clin Pharmacol Ther 71（4）：226, 2002 [L20040707176]

9）社内資料：タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験） [L20050310043]

10）Purkins, L. et al.：Br J Clin Pharmacol 56（Suppl. 1）：24, 2003 [L20040707054]

11）社内資料：オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験） [L20050310044]
12）社内資料：テストステロン、ミダゾラムにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310045]
13）Saari, T. I. et al.：Eur J Clin Pharmacol 63（10）：941, 2007 [L20071002034]
14）Saari, T. I. et al.：Br J Clin Pharmacol 63（1）：116, 2007 [L20070313251]
15）Hagelberg, N. M. et al.：Eur J Clin Pharmacol 65（3）：263, 2009 [L20090225001]
16）Saari, T. I. et al.：Eur J Clin Pharmacol 64（1）：25, 2008 [L20080117022]
17）Hynninen, V. V. et al.：Antimicrob Agents Chemother 50（6）：1967, 2006 [L20060606012]
18）Hynninen, V. V. et al.：Fundam Clin Pharmacol 21（6）：651, 2007 [L20071203097]
19）社内資料：健康成人女性における経口避妊薬併用時の体内動態 [L20070115007]
20）Rengelshausen, J. et al.：Clin Pharmacol Ther 78（1）：25, 2005 [L20050812016]
21）社内資料：深在性真菌症に対する有効性及び安全性（国内第Ⅲ相試験） [L20041124004]
22）社内資料：同種造血幹細胞移植（HSCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の一次予防試験（海外第Ⅲ相試験） [L20150615074]
23）社内資料：同種幹細胞移植（SCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の二次予防試験（海外第Ⅲ相試験） [L20150615075]
24）社内資料：造血幹細胞移植患者を対象とした予防試験で発現した副作用（海外第Ⅲ相試験） [L20150615076]
25）社内資料：生殖発生毒性試験　ラット胎児の器官形成期投与試験（海外*in vivo*試験） [L20050310046]
26）社内資料：生殖発生毒性試験　ウサギ胚・胎児発生に関する試験（国内*in vivo*試験） [L20050310047]
27）社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310048]
28）社内資料：健常成人に単回投与したときのQTc間隔に及ぼす影響（海外試験） [L20050310049]
※29）Hamandi, B. et al.：Am J Transplant：Voriconazole and squamous cell carcinoma after lung transplantation：A multicenter study [L20171116001]
30）社内資料：健常成人における単回静脈内投与時の薬物動態及び安全性（国内第Ⅰ相試験） [L20050310050]
31）社内資料：健常成人における反復静脈内投与時の薬物動態及び安全性（国内第Ⅰ相試験） [L20050310051]
32）社内資料：小児患者における薬物動態 [L20140815038]
33）社内資料：健康成人におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310052]
34）社内資料：国内第Ⅲ相試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310053]
35）Lutsar, I. et al.：Clin Infect Dis 37（5）：728, 2003 [L20040707110]
36）Roffey, S. J. et al.：Drug Metab Dispos 31（6）：731, 2003 [L20040707072]
37）Hyland, R. et al.：Drug Metab Dispos 31（5）：540, 2003 [L20040707074]
38）社内資料：中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310055]
39）社内資料：腎機能障害者における薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310056]
40）社内資料：薬物動態と安全性に及ぼす血液透析の影響（海外薬物動態試験） [L20050310057]
41）Herbrecht, R. et al.：N Engl J Med 347（6）：408, 2002 [L20020909325]
42）Perfect, J. R. et al.：Clin Infect Dis 36（9）：1122, 2003 [L20040707126]
43）社内資料：非好中球減少患者のカンジダ血症の治療における比較試験（海外第Ⅲ相試験） [L20050310058]
44）社内資料：*in vitro*における抗真菌活性（海外*in vitro*試験） [L20041124005]
45）社内資料：免疫正常モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310059]
46）社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310060]
47）社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス肺感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310061]
48）社内資料：免疫正常モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310062]
49）社内資料：免疫抑制モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310063]
50）社内資料：免疫正常及び免疫抑制モルモットにおけるCandida non-albicans全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310064]
51）社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus肺感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310065]
52）社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus頭蓋内感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310066]
53）社内資料：免疫正常モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310067]
54）社内資料：免疫抑制モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310068]
55）社内資料：真菌及びラット肝細胞のステロール合成に及ぼす影響（海外*in vitro*試験） [L20050310069]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標
021
PAA109955

※※2017年７月改訂（第21版）
※2016年10月改訂

深在性真菌症治療剤

処方箋医薬品注)

日本標準商品分類番号
87629

日本薬局方　フルコナゾールカプセル

ジフルカン®カプセル50mg
ジフルカン®カプセル100mg
Diflucan® Capsules

	50 mg	100 mg
承認番号	20100AMZ00200	20100AMZ00201
薬価収載	1989年５月	
販売開始	1989年６月	
再審査結果	1998年３月	
効能追加	2015年５月	
国際誕生	1988年３月	

貯　　法：室温保存、気密容器
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

工場用コード

※※【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

1.次の薬剤を投与中の患者：トリアゾラム、エルゴタミン、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・ベクラブビル配合錠［「相互作用」の項参照］
2.本剤に対して過敏症の既往歴のある患者
3.妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

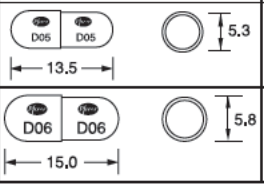
【組成・性状】

1.組成

１カプセル中：

販売名 / 成分	ジフルカンカプセル50 mg	ジフルカンカプセル100 mg
有効成分	日局　フルコナゾール　50 mg	日局　フルコナゾール　100 mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム （カプセル本体） 酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム （カプセル本体） 酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、赤色102号、黄色５号

2.性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
ジフルカンカプセル50 mg		Pfizer D05	キャップ：白色 ボディ：白色 ４号硬カプセル
ジフルカンカプセル100 mg		Pfizer D06	キャップ：だいだい色 ボディ：だいだい色 ３号硬カプセル

【効能・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

カンジダ属に起因する腟炎及び外陰腟炎

【用法・用量】

成人

カンジダ症：通常、成人にはフルコナゾールとして50～100 mgを１日１回経口投与する。
クリプトコッカス症：通常、成人にはフルコナゾールとして50～200 mgを１日１回経口投与する。
なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、１日量として400 mgまで増量できる。
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には、フルコナゾールとして400 mgを１日１回経口投与する。
カンジダ属に起因する腟炎及び外陰腟炎：通常、成人にはフルコナゾールとして150 mgを１回経口投与する。

小児

カンジダ症：通常、小児にはフルコナゾールとして３mg/kgを１日１回経口投与する。
クリプトコッカス症：通常、小児にはフルコナゾールとして３～６mg/kgを１日１回経口投与する。
なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、１日量として12 mg/kgまで増量できる。
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には、フルコナゾールとして12 mg/kgを１日１回経口投与する。
なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし、１日量として400 mgを超えないこと。

新生児

生後14日までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を72時間毎に投与する。
生後15日以降の新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を48時間毎に投与する。

［用法・用量に関連する使用上の注意］
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：
(1)好中球減少症が予想される数日前から投与を開始することが望ましい。
(2)好中球数が1000/mm³を超えてから７日間投与することが望ましい。
カンジダ属に起因する腟炎及び外陰腟炎：
本剤の効果判定は投与後４～７日目を目安に行い、効果が認められない場合には、他の薬剤の投与を行うなど適切な処置を行うこと。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)薬物過敏症の既往歴のある患者
(2)腎障害のある患者［血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。（「薬物動態」の項参照）］
(3)肝障害のある患者［肝障害を悪化させることがある。］
(4)心疾患又は電解質異常のある患者［心室頻拍（torsades 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。（「重大な副作用」の項参照）］
※(5)ワルファリンを投与中の患者［「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照］

2.重要な基本的注意

(1)腎障害のある患者に投与する場合は、投与前にクレアチニン・クリアランス試験を行い、投与量及び投与間隔に十分注意すること。［「薬物動態」の項参照］
※(2)本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。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。［「相互作用」の項参照］

⑶本剤の投与に際しては適宜、血液検査、腎機能・肝機能検査、血中電解質検査等を行うことが望ましい。
⑷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。

3.相互作用

本剤は、CYP2C9、2C19及び3A4を阻害する[1)]。

⑴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）	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[2)]。	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。
エルゴタミン （クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミン （ジヒデルゴット等）	アゾール系抗真菌剤等のCYP 3A4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。	
キニジン（硫酸キニジン） ピモジド（オーラップ）	これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT延長、torsades de pointesを発現するおそれがある。	
※※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・ベクラブビル配合錠（ジメンシー配合錠）	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。

⑵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	プロトロンビン時間の延長[3)]、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。[「重要な基本的注意」の項参照]	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[4~7)]。	
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[8)]。	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[9~11)]。	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。
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[12,13)]。	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[14,15)]。	
カルシウム拮抗薬 ニフェジピン等 ビンカア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[16)]。	
タクロリムス水和物[17)]、シクロスポリン[18)]	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[19)]。	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。
リトナビル サキナビル オキシコドン	これらの薬剤のAUC上昇の報告がある[20)]。	
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[21)]。	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[22)]、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、トルブタミド等）	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[23)]。 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[24)]。	
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[25)]。	
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[26)]。	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[27)]。	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[28~31)]。	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[32)]。	
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[33)]。	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。
三酸化ヒ素	QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こすおそれがある。	本剤及び三酸化ヒ素は、いずれもQT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こすことがある。

4.副作用[34,35)]

深在性真菌症治療

開発時及び承認後6年間（平成元年3月31日～平成7年3月30日）の調査（再審査終了時）において、989例中63例（6.37%）に副作用又は臨床検査値異常が認められた。
副作用の主なものは、悪心（0.30%）、下痢（0.30%）、発疹（0.20%）、浮腫（0.20%）等であった。
臨床検査値異常の主なものは、ALT（GPT）上昇（1.52%）、AST（GOT）上昇（1.21%）、Al-P上昇（1.01%）等であった。

カンジダ属に起因する腟炎及び外陰腟炎

承認時の臨床試験において、157例中12例（7.64%）に副作用又は臨床検査値異常が認められた。主なものは、下痢（1.91%）、悪心（1.91%）であった。

⑴重大な副作用

1）**ショック、アナフィラキシー**（**頻度不明**[注)]）：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し、適切な処置を行うこと。
2）**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（**頻度不明**[注)]）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれること

があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※3)**薬剤性過敏症症候群（頻度不明**注)**）**：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**注)**）**：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ので、定期的に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。

5)**急性腎不全（頻度不明**注)**）**：急性腎不全等の重篤な腎障害が報告されているので、定期的に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するなど適切な処置を行うこと。

6)**肝障害（頻度不明**注)**）**：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。投与にあたっては、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。

7)**意識障害（頻度不明**注)**）**：錯乱、見当識障害等の意識障害があらわれることがあるので、このような症状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。

8)**痙攣（頻度不明**注)**）**：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状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。

9)**高カリウム血症（頻度不明**注)**）**：高カリウム血症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、電解質補正等の適切な処置を行うこと。

10)**心室頻拍、QT延長、不整脈（頻度不明**注)**）**：心室頻拍（torsades 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ので、定期的に心電図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。

11)**間質性肺炎（頻度不明**注)**）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、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**注)**）**：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し、適切な処置を行うこと。

注：自発報告のため頻度不明

⑵その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	１％以上	0.1～１％未満	頻度不明注1)
肝　　臓	AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇	Al-P、LDH、ビリルビンの上昇	黄疸
皮　　膚		発疹注2)	剥脱性皮膚炎
消 化 器		悪心、しゃっくり、食欲不振、下痢、腹部不快感、腹痛	口渇、嘔吐、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、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		浮腫、発熱注2)、倦怠感	熱感、脱毛、味覚倒錯、副腎機能不全

注1：自発報告のため頻度不明。
注2：発現した場合には投与を中止すること。

発現頻度は深在性真菌症治療の臨床試験及び使用成績調査、カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎の臨床試験の結果に基づいている。

5.高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄される［「薬物動態」の項参照］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濃度が持続するおそれがあるので、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。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与[36~39]

⑴催奇形性を疑う症例報告があるので、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。

⑵母乳中に移行することが認められているので、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

7.小児等への投与

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

8.過量投与[40]

症状：

⑴外国の癌患者での過量投与（フルコナゾール1200～2000 mg/日、経口投与）の症例報告では、フルコナゾール1600 mg/日投与例において、肝機能検査値上昇がみられた。
また、2000 mg/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。

⑵フルコナゾール8200 mg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）

処置：

⑴、⑵とも対症療法を行う。フルコナゾールは、大部分が腎から排泄される。３時間の血液透析により、約50％が血清より除去される。

9.適用上の注意

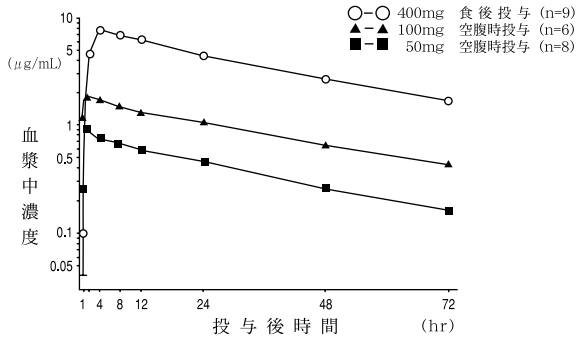
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

【薬物動態】

1.血中濃度

⑴健常成人[41~43]

健常成人に本剤50 mg、100 mg又は400 mgを単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移は図に示したとおりで、用量に比例した血漿中濃度が得られ、最高血漿中濃度（C_{max}）はそれぞれ0.92、1.88及び7.95 μg/mLであった。最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は、空腹時投与で1.4～1.7時間であり、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。本剤は消化管からの吸収に優れ、AUCは静脈内投与時の場合と近似していた。また、成人患者２例に本剤400 mgを１日１回31日間経口投与したときの血清中濃度は投与５日目まで経日的に上昇し、初回投与時の約３倍に達したが、以降は定常状態となることが認められている。



⑵小児患者（外国人データ）[44]

小児患者にフルコナゾールを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）	$AUC_{0-\infty}$（μg·h/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ヵ月 （n=９）	単回静注 ３mg/kg	23	110
９ヵ月～13歳 （n=14）	単回経口 ２mg/kg	25.0[注3]	94.7
９ヵ月～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）
AUC_{0-72}（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

2.尿中排泄[41,42]

健常成人に本剤50、100、400 mgを単回経口投与したときの尿中フルコナゾール最高濃度は、それぞれ12.4、38.7、83.2 μg/mL（投与後８時間以内）に達した。また、投与５日目までの未変化体の尿中排泄率はいずれの用量においても約70%であった。

3.組織内移行[45～48]

本剤の経口投与により患者の喀痰中、肺組織中、髄液中及び腟分泌物中への良好な移行が認められた。髄液中のフルコナゾール濃度は血漿中濃度の60～80%であった。

本剤を単回経口投与したとき、投与後24～168時間までの腟分泌物中のフルコナゾール濃度は血漿中濃度の67～92%であった。

4.代　　謝[49]

本剤100 mgをヒトに経口投与した場合、尿中代謝物として1、2、4-トリアゾールがわずかに認められた。投与量の約77%がフルコナゾール未変化体として尿中に排泄された。

5.蛋白結合率[50]

本剤のヒト血漿蛋白に対する結合率は、類似化合物に比較して低く、約10%であった。

6.腎障害患者に対する用量調節の目安[51]

腎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。なお、カンジダ属に起因する腟炎及び外陰腟炎患者に１回経口投与する場合、用量調整の必要はない。

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

【臨床成績】

1.臨床効果[47,52～54]

⑴カンジダ症、クリプトコッカス症

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経口投与し、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	４／４
	カンジダ肺・気管支炎	２／２
	カンジダ尿症	７／７
	カンジダ食道・消化管炎	12／12
	その他	１／１
	合計	26／26（100.0%）
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	６／９
	合計	８／12（66.7%）

（有効例＝著効＋有効）

⑵予防（外国臨床試験）[55]

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400 mg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]例105/179例（58.7%）、プラセボ投与群では予防不成功例123/177例（69.5%）であった。

注：予防不成功例：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。

⑶カンジダ属に起因する腟炎及び外陰腟炎[48]

カンジダ属に起因する腟炎及び外陰腟炎患者を対象に本剤150 mgを単回経口投与した国内臨床試験において、第28日の総合評価における有効率は74.7%（74/99例）であった。

	臨床効果		真菌学的効果	総合評価
	改善率（%）	治癒率（%）	消失率（%）	有効率（%）
第28日	95.9	81.6	85.9	74.7

臨床効果（改善率）：治癒と改善の合計例数／治癒と改善と無効の合計例数×100
臨床効果（治癒率）：治癒の例数／治癒と改善と無効の合計例数×100
消失率：消失の例数／消失と存続の合計例数×100
有効率：有効（臨床効果「治癒」かつ真菌学的効果「消失」）の例数／有効と無効の合計例数×100

2.真菌学的効果[47,52～54]

⑴カンジダ属又はクリプトコッカス属に起因する深在性真菌症

開発時の深在性真菌症に対する国内臨床試験において、*Candida*属では、*C.albicans*18株、*C.tropicalis* 4株は全例消失し、*Candida*属全体の消失率は95.7%（22/23）であった。

Cryptococcus neoformans 5株は全て消失した。

⑵カンジダ属に起因する腟炎及び外陰腟炎[48]

カンジダ属に起因する腟炎及び外陰腟炎患者を対象に本剤150 mgを単回経口投与した国内臨床試験において、ベースラインの真菌培養で同定された*Candida*属104株のうち、第28日に消失したのは*C.albicans*で84/100株、*C.glabrata*で１/１株、*C.parapsilosis*で２/２株、*Candida spp*で０/１株であり、被験者ごとの*Candida*属に対する消失率は85.9%（85/99）であった。

【薬効薬理】

1.抗真菌作用[56～59]

⑴フルコナゾールは、カンジダ属及びクリプトコッカス属に対し*in vitro*抗真菌活性を示す。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（μg/mL）		
	範囲	50%	90%
Candida albicans（333）	≤0.031～16	0.25	1
Candida glabrata（107）	0.25～＞64	16	32
Candida tropicalis（46）	0.5～＞64	4	8
Candida parapsilosis（27）	0.25～4	1	2
Candida krusei（14）	32～＞64	64	＞64
Cryptococcus neoformans（3）	4	－	－

MIC測定は、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る。

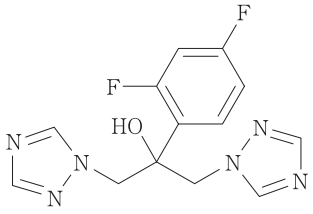
⑵カンジダ属及びクリプトコッカス属の病原真菌を用いたマウス感染防御実験において、フルコナゾールは従来のイミダゾール系抗真菌剤よりも強い効果を示した。

2.作用機序[60]

フルコナゾールは真菌細胞において、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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フルコナゾール（fluconazole）
略　号：FLCZ
化学名：2-(2,4-Difluorophenyl)-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol
分子式：$C_{13}H_{12}F_2N_6O$
分子量：306.27
融　点：137～141℃
構造式：



性　状：フルコナゾールは、白色～微黄白色の結晶性の粉末である。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。

【包　　装】

ジフルカンカプセル 50 mg：50カプセル（PTP）
ジフルカンカプセル100 mg：50カプセル（PTP）

【主要文献】

1)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]
2)林　昌洋ほか：皮膚科の臨床 **38**(8 Suppl.36)：1171，1996 [L19961111412]
3)Crussell-Porter, L. L. et al.：Arch Intern Med **153**(1)：102，1993 [L19961009409]
4)Howitt, K. M. et al.：Med J Aust **151**(10)：603，1989 [L19961021407]
5)Hynninen, V. V. et al.：Antimicrob Agents Chemother **50**(6)：1967，2006 [L20060606012]
6)Greenblatt, D. J. et al.：Clin Pharmacol Ther **79**(1)：125，2006 [L20060220049]
7)Zgheib, N. K. et al.：Br J Clin Pharmacol **63**(4)：477，2007 [L20070621012]
8)Kaukonen, K. M. et al.：Eur J Clin Pharmacol **53**(6)：445，1998 [L19980513002]
9)Kantola, T. et al.：Eur J Clin Pharmacol **56**(3)：225，2000 [L20000808039]
10)Kahri, J. et al.：Eur J Clin Pharmacol **60**(12)：905，2005 [L20050506025]
11)Shaukat, A. et al.：Ann Pharmacother **37**(7-8)：1032，2003 [L20031009063]
12)Finch, C. K. et al.：South Med J **95**(9)：1099，2002 [L20021022062]
13)Ulivelli, M. et al.：J Neurol **251**(5)：622，2004 [L20040721064]
14)Ahonen, J. et al.：Acta Anaesthesiol Scand **43**(5)：509，1999 [L19990604002]
15)Cook, C. S. et al.：Xenobiotica **34**(3)：215, 2004 [L20040517049]
16)Kremens, B. et al.：Br J Clin Pharmacol **47**(6)：707，1999 [L19990618007]
17)Manez, R. et al.：Transplantation **57**(10)：1521，1994 [L19961021403]
18)Lopez-Gil, J. A.：Ann Pharmacother **27**(4)：427，1993 [L19961009411]
19)Trapnell, C. B. et al.：Ann Intern Med **124**(6)：573，1996 [L19971020086]
20)Koks, C. H. W. et al.：Br J Clin Pharmacol **51**(6)：631，2001 [L20010723057]
21)Saari, T. I. et al.：Eur J Clin Pharmacol **64**(1)：25, 2008 [L20080117022]
22)Sinofsky, F. E. et al.：Am J Obstet Gynecol **178**(2)：300，1998 [L19980414012]
23)Fournier, J. P. et al.：Therapie **47**(5)：446，1992 [L19961021205]
24)Niemi, M. et al.：Clin Pharmacol Ther **74**(1)：25，2003 [L20030814021]
25)Vanier, K. L. et al.：J Pediatr Hematol Oncol **25**(5)：403，2003 [L20030609005]
26)Saari, T. I. et al.：Eur J Clin Pharmacol **63**(10)：941, 2007 [L20071002034]
27)Marr, K. A. et al.：Blood **103**(4)：1557，2004 [L20040406082]
28)Duggal, H. S.：Gen Hosp Psychiatry **25**(4)：297，2003 [L20030917100]
29)Robinson, R. F. et al.：Ann Pharmacother **34**(12)：1406，2000 [L20010116006]
30)Newberry, D. L. et al.：Clin Infect Dis **24**(2)：270，1997 [L19970715056]
31)Gannon, R. H. et al.：Ann Pharmacother **26**(11)：1456，1992 [L20100726071]
32)Sahai, J. et al.：J Infect Dis **169**(5)：1103，1994 [L19961009112]
33)Coker, R. J. et al.：BMJ **301**(6755)：818，1990 [L19970528033]
34)厚生省医薬安全局：医薬品研究 **29**(12)：924，1998 [L19990830005]
※※35)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
36)Pursley, T. J. et al.：Clin Infect Dis **22**(2)：336，1996 [L19961120106]
37)Aleck, K. A. et al.：Am J Med Genet **72**(3)：253，1997 [L19971208052]
38)Force, R. W.：Pediatr Infect Dis J **14**(3)：235，1995 [L19970403009]
39)Molgaard-Nielsen D. et al.：N Engl J Med **369**(9)：830，2013 [L20130903049]
40)Anaissie, E. et al.：J Infect Dis **172**(2)：599，1995 [L19961118316]
41)柴　孝也ほか：Jpn J Antibiot **42**(1)：17，1989 [L19961007208]
42)社内資料：経口投与時の安全性及び体内動態試験 [L20031105196]
43)中島　道郎：Jpn J Antibiot **42**(1)：127，1989 [L19961118206]
44)社内資料：小児薬物動態 [L20110929247]
45)岡　慎一ほか：Jpn J Antibiot **42**(1)：31，1989 [L19961007304]
46)松島　敏春ほか：Jpn J Antibiot **42**(1)：153，1989 [L19970407006]
47)池本　秀雄ほか：Jpn J Antibiot **42**(1)：63，1989 [L19961008406]
48)社内資料：カンジダ属に起因する腟炎及び外陰腟炎患者を対象にフルコナゾールカプセル150 mgを単回経口投与した国内臨床試験 [L20150406208]
49)社内資料：代謝経路 [L20031105193]
50)社内資料：蛋白結合率 [L20031105195]
51)Berl, T. et al.：J Am Soc Nephrol **6**(2)：242，1995 [L19961108515]
52)李　永浩ほか：Jpn J Antibiot **42**(1)：138，1989 [L19970407010]
53)荒井　祥二朗ほか：Jpn J Antibiot **42**(1)：165，1989 [L19970407012]
54)仁藤　博：Jpn J Antibiot **42**(1)：171，1989 [L19961008201]
55)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]
56)山口　英世ほか：Jpn J Antibiot **42**(1)：1，1989 [L19961008311]
57)川崎　賢二ほか：Jpn J Antibiot **44**(5)：552，1991 [L19961008303]
58)Troke, P. F. et al.：J Antimicrob Chemother **19**(5)：663，1987 [L19970407002]
59)山口　英世ほか：日本臨床微生物学雑誌 **19**(3)：128，2009 [L20091113011]
60)森田　達也ほか：真菌と真菌症 **27**(3)：190，1986 [L19970407003]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標
018
PAA090956

※※2017年７月改訂（第６版）
※2016年10月改訂

深在性真菌症治療剤

処方箋医薬品注)

日本標準商品分類番号
87629

ジフルカン®ドライシロップ350mg
ジフルカン®ドライシロップ1400mg

Diflucan® Dry Syrup

シロップ用フルコナゾール

貯　　法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	350 mg	1400 mg
承認番号	22400AMX00173	22400AMX00174
薬価収載	2012年６月	
販売開始	2012年６月	
国際誕生	1988年３月	

※※【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

1.次の薬剤を投与中の患者：トリアゾラム、エルゴタミン、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・ベクラブビル配合錠［「相互作用」の項参照］
2.本剤に対して過敏症の既往歴のある患者
3.妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【組成・性状】

1.組成

１瓶中：

成分＼販売名	ジフルカンドライシロップ350 mg	ジフルカンドライシロップ1400 mg
有効成分	日局　フルコナゾール　0.350 g	日局　フルコナゾール　1.400 g
添加物	精製白糖、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、キサンタンガム、クエン酸ナトリウム、無水クエン酸、安息香酸ナトリウム、香料	

2.性状

白色～黄色の粉末で、オレンジの芳香を有する（懸濁して用いるシロップ剤）

【効能・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

【用法・用量】

成人

カンジダ症：通常、成人にはフルコナゾールとして50～100 mgを１日１回経口投与する。
クリプトコッカス症：通常、成人にはフルコナゾールとして50～200 mgを１日１回経口投与する。
なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、１日量として400 mgまで増量できる。
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には、フルコナゾールとして400 mgを１日１回経口投与する。

小児

カンジダ症：通常、小児にはフルコナゾールとして３mg/kgを１日１回経口投与する。
クリプトコッカス症：通常、小児にはフルコナゾールとして３～６mg/kgを１日１回経口投与する。
なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、１日量として12 mg/kgまで増量できる。
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には、フルコナゾールとして12 mg/kgを１日１回経口投与する。
なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし、１日量として400 mgを超えないこと。

新生児

生後14日までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を72時間毎に投与する。
生後15日以降の新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を48時間毎に投与する。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

1.造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：
(1)好中球減少症が予想される数日前から投与を開始することが望ましい。
(2)好中球数が1000/mm³を超えてから７日間投与することが望ましい。

2.懸濁液調製法：
本剤は１瓶について24 mLの水を加えて懸濁すると、それぞれの濃度は以下の通りとなる。［「適用上の注意」の項参照］

フルコナゾール/瓶	懸濁液の濃度
350 mg	10 mg/mL
1400 mg	40 mg/mL

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)薬物過敏症の既往歴のある患者
(2)腎障害のある患者［血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。（「薬物動態」の項参照）］
(3)肝障害のある患者［肝障害を悪化させることがある。］
(4)心疾患又は電解質異常のある患者［心室頻拍（torsades 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。（「重大な副作用」の項参照）］
※(5)ワルファリンを投与中の患者［「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照］
(6)遺伝性フルクトース不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不全症又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症の患者

2.重要な基本的注意

(1)腎障害のある患者に投与する場合は、投与前にクレアチニン・クリアランス試験を行い、投与量及び投与間隔に十分注意すること。［「薬物動態」の項参照］
※(2)本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。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。［「相互作用」の項参照］
(3)本剤の投与に際しては適宜、血液検査、腎機能・肝機能検査、血中電解質検査等を行うことが望ましい。

⑷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。

3.相互作用

本剤は、CYP2C9、2C19及び3A4を阻害する[1]。

⑴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）	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[2]。	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。
エルゴタミン （クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミン （ジヒデルゴット等）	アゾール系抗真菌剤等のCYP 3A4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。	
キニジン（硫酸キニジン） ピモジド（オーラップ）	これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT延長、torsades de pointesを発現するおそれがある。	
※※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・ベクラブビル配合錠（ジメンシー配合錠）	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。

⑵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	プロトロンビン時間の延長[3]、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。[「重要な基本的注意」の項参照]	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[4~7]。	
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[8]。	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[9~11]。	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。
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[12,13]。	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[14,15]。	
カルシウム拮抗薬 ニフェジピン等 ビンカア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[16]。	
タクロリムス水和物[17]、 シクロスポリン[18]	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[19]。	
リトナビル サキナビル オキシコドン	これらの薬剤のAUC上昇の報告がある[20]。	
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[21]。	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[22]、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、トルブタミド等）	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[23]。 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[24]。	
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[25]。	
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[26]。	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[27]。	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[28~31]。	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[32]。	
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[33]。	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。
三酸化ヒ素	QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こすおそれがある。	本剤及び三酸化ヒ素は、いずれもQT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こすことがある。

4.副作用[34,35]

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

フルコナゾール（カプセル）開発時及び承認後６年間（平成元年３月31日～平成７年３月30日）の調査（再審査終了時）において、989例中63例（6.37％）に副作用又は臨床検査値異常が認められた。副作用の主なものは、悪心（0.30％）、下痢（0.30％）、発疹（0.20％）、浮腫（0.20％）等であった。

臨床検査値異常の主なものは、ALT（GPT）上昇（1.52％）、AST（GOT）上昇（1.21％）、Al-P上昇（1.01％）等であった。

⑴重大な副作用

1）**ショック、アナフィラキシー（頻度不明**注）**）**：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し、適切な処置を行うこと。

2）**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明**注）**）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※3）**薬剤性過敏症症候群（頻度不明**注）**）**：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**注）**）**：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ので、定期的に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。

5）**急性腎不全（頻度不明**注）**）**：急性腎不全等の重篤な腎障害が報告されているので、定期的に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するなど適切な処置を行うこと。

6）**肝障害（頻度不明**注）**）**：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。投与にあたっては、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。

7）**意識障害（頻度不明**注）**）**：錯乱、見当識障害等の意識障害があらわれることがあるので、このような症状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。

8）**痙攣（頻度不明**注）**）**：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状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。

9）**高カリウム血症（頻度不明**注）**）**：高カリウム血症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、電解質補正等の適切な処置を行うこと。

10）**心室頻拍、QT延長、不整脈（頻度不明**注）**）**：心室頻拍（torsades 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ので、定期的に心電図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。

11）**間質性肺炎（頻度不明**注）**）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、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**注）**）**：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し、適切な処置を行うこと。

注：自発報告のため頻度不明

⑵その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	１％以上	0.1～１％未満	頻度不明注1)
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-Pの上昇	LDH、ビリルビンの上昇	黄疸
皮膚		発疹注2)	剥脱性皮膚炎
消化器		悪心、しゃっくり、食欲不振、下痢、腹部不快感、腹痛	口渇、嘔吐、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、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		浮腫、発熱注2)、倦怠感	熱感、脱毛、味覚倒錯、副腎機能不全

注1：自発報告のため頻度不明。
注2：発現した場合には投与を中止すること。

5.高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄される［「薬物動態」の項参照］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濃度が持続するおそれがあるので、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。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与[36～39]

⑴催奇形性を疑う症例報告があるので、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。

⑵母乳中に移行することが認められているので、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

7.小児等への投与

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

8.過量投与[40]

症状：

⑴外国の癌患者での過量投与（フルコナゾール1200～2000 mg/日、経口投与）の症例報告では、フルコナゾール1600 mg/日投与例において、肝機能検査値上昇がみられた。

また、2000 mg/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。

⑵フルコナゾール8200 mg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）

処置：

⑴、⑵とも対症療法を行う。フルコナゾールは、大部分が腎から排泄される。３時間の血液透析により、約50％が血清より除去される。

9.適用上の注意

⑴**調製方法**：粉末の固まりがないように、粒子がばらばらになるまで瓶を軽くたたき、24 mLの水を瓶に加えよく振り混ぜること。それぞれの濃度は以下の通りとなる。

フルコナゾール/瓶	懸濁液の濃度
350 mg	10 mg/mL
1400 mg	40 mg/mL

⑵**投与時**：十分に振り混ぜてから、正確に１回量を測り取ること。

⑶**保存時**：懸濁液に調製後の保存は、凍結を避け、５℃～30℃で

保存し、2週間以内に使用すること。処方された服用期間後の残液は、廃棄すること。

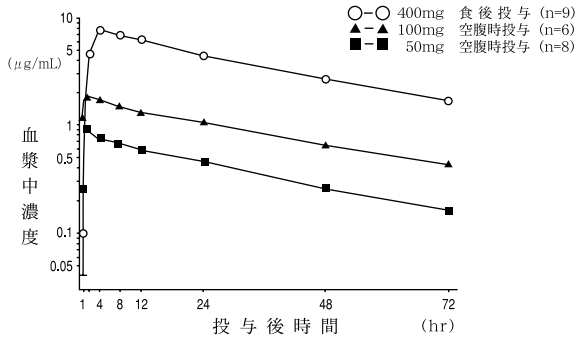
⑷**薬剤交付時**：本剤を懸濁液に調製後、瓶ごと患者に交付し、服用方法、保管方法、残液の廃棄など十分に説明すること。

【薬物動態】

1.血中濃度

⑴健常成人[41～43]

健常成人にフルコナゾール（カプセル）50 mg、100 mg又は400 mgを単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移は図に示したとおりで、用量に比例した血漿中濃度が得られ、最高血漿中濃度（C_{max}）はそれぞれ0.92、1.88及び7.95 μg/mLであった。最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は、空腹時投与で1.4～1.7時間であり、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。本剤は消化管からの吸収に優れ、AUCは静脈内投与時の場合と近似していた。また、成人患者2例に本剤400 mgを1日1回31日間経口投与したときの血清中濃度は投与5日目まで経日的に上昇し、初回投与時の約3倍に達したが､以降は定常状態となることが認められている。



⑵小児患者（外国人データ）[44]

小児患者にフルコナゾールを2～8 mg/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）	$AUC_{0-\infty}$（μg·h/mL）
早産児 生後24時間以内 （n=4～11）[注2)]	反復静注 6 mg/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ヵ月 （n=9）	単回静注 3 mg/kg	23	110
9ヵ月～13歳 （n=14）	単回経口 2 mg/kg	25.0[注3)]	94.7
9ヵ月～13歳 （n=14）	単回経口 8 mg/kg	19.5	363
5～15歳 （n=4）	反復静注 2 mg/kg	17.4[注4)]	67.4[注4)]
5～15歳 （n=5）	反復静注 4 mg/kg	15.2[注4)]	139[注4)]
5～15歳 （n=7）	反復静注 8 mg/kg	17.6[注4)]	197[注4)]
平均年齢7歳 （n=11）	反復経口 3 mg/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）
AUC_{0-72}（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

2.尿中排泄[41,42]

健常成人にフルコナゾール（カプセル）50、100、400 mgを単回経口投与したときの尿中フルコナゾール最高濃度は、それぞれ12.4、38.7、83.2 μg/mL（投与後8時間以内）に達した。また、投与5日目までの未変化体の尿中排泄率はいずれの用量においても約70%であった。

3.組織内移行[45～47]

フルコナゾール（カプセル）の経口投与により患者の喀痰中、肺組織中、髄液中への良好な移行が認められた。髄液中のフルコナゾール濃度は血漿中濃度の60～80%であった。

4.代　謝[48]

フルコナゾール（カプセル）100 mgをヒトに経口投与した場合、尿中代謝物として1、2、4-トリアゾールがわずかに認められた。投与量の約77%がフルコナゾール未変化体として尿中に排泄された。

5.蛋白結合率[49]

フルコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、類似化合物に比較して低く、約10%であった。

6.腎障害患者に対する用量調節の目安[50]

腎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。

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

【臨床成績】

1.臨床効果[47,51～53]

⑴カンジダ症、クリプトコッカス症

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経口投与し、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	4／4
	カンジダ肺・気管支炎	2／2
	カンジダ尿症	7／7
	カンジダ食道・消化管炎	12／12
	その他	1／1
	合計	26／26（100.0%）
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	6／9
	合計	8／12（66.7%）

（有効例＝著効＋有効）

⑵予防（外国臨床試験）[54]

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400 mg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)]例105/179例（58.7%）、プラセボ投与群では予防不成功例123/177例（69.5%）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。

2.真菌学的効果[47,51～53]

*Candida*属では、*C.albicans*18株、*C.tropicalis* 4株は全例消失し、*Candida*属全体の消失率は95.7%（22/23）であった。

Cryptococcus neoformans 5株は全て消失した。

【薬効薬理】

1.抗真菌作用[55～58]

⑴フルコナゾールは、カンジダ属及びクリプトコッカス属に対し*in vitro*抗真菌活性を示す。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（μg/mL）		
	範囲	50%	90%
Candida albicans（333）	≤0.031～16	0.25	1
Candida glabrata（107）	0.25～＞64	16	32
Candida tropicalis（46）	0.5～＞64	4	8
Candida parapsilosis（27）	0.25～4	1	2
Candida krusei（14）	32～＞64	64	＞64
Cryptococcus neoformans（3）	4	－	－

MIC測定は、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る。

⑵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。

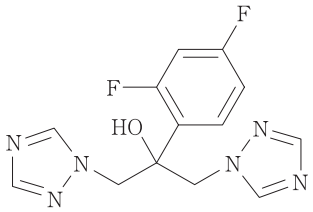
2.作用機序[59]

フルコナゾールは真菌細胞において、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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フルコナゾール（fluconazole）
略　号：FLCZ

化学名：2-(2,4-Difluorophenyl)-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol
分子式：$C_{13}H_{12}F_2N_6O$
分子量：306.27
融　点：137～141℃
構造式：



性　状：フルコナゾールは、白色～微黄白色の結晶性の粉末である。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。

【包　　装】

ジフルカンドライシロップ 350 mg：1瓶
ジフルカンドライシロップ1400 mg：1瓶

【主要文献】

1）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]
2）林　昌洋ほか：皮膚科の臨床 **38**（8 Suppl.36）：1171，1996 [L19961111412]
3）Crussell-Porter, L. L. et al.：Arch Intern Med **153**（1）：102，1993 [L19961009409]
4）Howitt, K. M. et al.：Med J Aust **151**（10）：603，1989 [L19961021407]
5）Hynninen, V. V. et al.：Antimicrob Agents Chemother **50**（6）：1967，2006 [L20060606012]
6）Greenblatt, D. J. et al.：Clin Pharmacol Ther **79**（1）：125，2006 [L20060220049]
7）Zgheib, N. K. et al.：Br J Clin Pharmacol **63**（4）：477，2007 [L20070621012]
8）Kaukonen, K. M. et al.：Eur J Clin Pharmacol **53**（6）：445，1998 [L19980513002]
9）Kantola, T. et al.：Eur J Clin Pharmacol **56**（3）：225，2000 [L20000808039]
10）Kahri, J. et al.：Eur J Clin Pharmacol **60**（12）：905，2005 [L20050506025]
11）Shaukat, A. et al.：Ann Pharmacother **37**（7-8）：1032，2003 [L20031009063]
12）Finch, C. K. et al.：South Med J **95**（9）：1099，2002 [L20021022062]
13）Ulivelli, M. et al.：J Neurol **251**（5）：622，2004 [L20040721064]
14）Ahonen, J. et al.：Acta Anaesthesiol Scand **43**（5）：509，1999 [L19990604002]
15）Cook, C. S. et al.：Xenobiotica **34**（3）：215, 2004 [L20040517049]
16）Kremens, B. et al.：Br J Clin Pharmacol **47**（6）：707，1999 [L19990618007]
17）Manez, R. et al.：Transplantation **57**（10）：1521，1994 [L19961021403]
18）Lopez-Gil, J. A.：Ann Pharmacother **27**（4）：427，1993 [L19961009411]
19）Trapnell, C. B. et al.：Ann Intern Med **124**（6）：573，1996 [L19971020086]
20）Koks, C. H. W. et al.：Br J Clin Pharmacol **51**（6）：631，2001 [L20010723057]
21）Saari, T. I. et al.：Eur J Clin Pharmacol **64**（1）：25, 2008 [L20080117022]
22）Sinofsky, F. E. et al.：Am J Obstet Gynecol **178**（2）：300，1998 [L19980414012]
23）Fournier, J. P. et al.：Therapie **47**（5）：446，1992 [L19961021205]
24）Niemi, M. et al.：Clin Pharmacol Ther **74**（1）：25，2003 [L20030814021]
25）Vanier, K. L. et al.：J Pediatr Hematol Oncol **25**（5）：403，2003 [L20030609005]
26）Saari, T. I. et al.：Eur J Clin Pharmacol **63**（10）：941, 2007 [L20071002034]
27）Marr, K. A. et al.：Blood **103**（4）：1557，2004 [L20040406082]
28）Duggal, H. S.：Gen Hosp Psychiatry **25**（4）：297，2003 [L20030917100]
29）Robinson, R. F. et al.：Ann Pharmacother **34**（12）：1406，2000 [L20010116006]
30）Newberry, D. L. et al.：Clin Infect Dis **24**（2）：270，1997 [L19970715056]
31）Gannon, R. H. et al.：Ann Pharmacother **26**（11）：1456，1992 [L20100726071]
32）Sahai, J. et al.：J Infect Dis **169**（5）：1103，1994 [L19961009112]
33）Coker, R. J. et al.：BMJ **301**（6755）：818，1990 [L19970528033]
34）厚生省医薬安全局：医薬品研究 **29**（12）：924，1998 [L19990830005]
※※35）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
36）Pursley, T. J. et al.：Clin Infect Dis **22**（2）：336，1996 [L19961120106]
37）Aleck, K. A. et al.：Am J Med Genet **72**（3）：253，1997 [L19971208052]
38）Force, R. W.：Pediatr Infect Dis J **14**（3）：235，1995 [L19970403009]
39）Molgaard-Nielsen D. et al.：N Engl J Med **369**（9）：830，2013 [L20130903049]
40）Anaissie, E. et al.：J Infect Dis **172**（2）：599，1995 [L19961118316]
41）柴　孝也ほか：Jpn J Antibiot **42**（1）：17，1989 [L19961007208]
42）社内資料：経口投与時の安全性及び体内動態試験 [L20031105196]
43）中島　道郎：Jpn J Antibiot **42**（1）：127，1989 [L19961118206]
44）社内資料：小児薬物動態 [L20110929247]
45）岡　慎一ほか：Jpn J Antibiot **42**（1）：31，1989 [L19961007304]
46）松島　敏春ほか：Jpn J Antibiot **42**（1）：153，1989 [L19970407006]
47）池本　秀雄ほか：Jpn J Antibiot **42**（1）：63，1989 [L19961008406]
48）社内資料：代謝経路 [L20031105193]
49）社内資料：蛋白結合率 [L20031105195]
50）Berl, T. et al.：J Am Soc Nephrol **6**（2）：242，1995 [L19961108515]
51）李　永浩ほか：Jpn J Antibiot **42**（1）：138，1989 [L19970407010]
52）荒井　祥二朗ほか：Jpn J Antibiot **42**（1）：165，1989 [L19970407012]
53）仁藤　博：Jpn J Antibiot **42**（1）：171，1989 [L19961008201]
54）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]
55）山口　英世ほか：Jpn J Antibiot **42**（1）：1，1989 [L19961008311]
56）川崎　賢二ほか：Jpn J Antibiot **44**（5）：552，1991 [L19961008303]
57）Troke, P. F. et al.：J Antimicrob Chemother **19**（5）：663，1987 [L19970407002]
58）山口　英世ほか：日本臨床微生物学雑誌 **19**（3）：128，2009 [L20091113011]
59）森田　達也ほか：真菌と真菌症 **27**（3）：190，1986 [L19970407003]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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（輸入）】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標
007

※※2017年７月改訂（第14版）
※2016年10月改訂

深在性真菌症治療剤

処方箋医薬品注)

日本標準商品分類番号
87629

※日本薬局方　フルコナゾール注射液

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

	50 mg	100 mg	200 mg
承認番号	21800AMX10370	21800AMX10371	21800AMX10372
薬価収載	2006年６月		
販売開始	2006年７月	2006年９月	2006年９月
効能追加	2011年11月		
国際誕生	1988年３月		

※貯　　法：室温保存、密封容器
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意　医師等の処方箋により使用すること

※※**【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】**

1. 次の薬剤を投与中の患者：トリアゾラム、エルゴタミン、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・ベクラブビル配合錠［「相互作用」の項参照］
2. 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【組成・性状】

1. 組成

１バイアル中：

販売名 ／ 成分・容量	ジフルカン静注液 50 mg	ジフルカン静注液 100 mg	ジフルカン静注液 200 mg
容量	50 mL	50 mL	100 mL
有効成分	日局　フルコナゾール 50 mg	日局　フルコナゾール 100 mg	日局　フルコナゾール 200 mg
添加物	等張化剤		

2. 性状

本剤は無色澄明のバイアル入りの水性注射液で、pH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	5.0～7.0
浸透圧比注)	約１

注：生理食塩液に対する比

【効能・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

【用法・用量】

成人

カンジダ症：通常、成人にはフルコナゾールとして50～100 mgを１日１回静脈内に投与する。
クリプトコッカス症：通常、成人にはフルコナゾールとして50～200 mgを１日１回静脈内に投与する。
なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、１日量として400 mgまで増量できる。
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には、フルコナゾールとして400 mgを１日１回静脈内に投与する。

小児

カンジダ症：通常、小児にはフルコナゾールとして３mg/kgを１日１回静脈内に投与する。
クリプトコッカス症：通常、小児にはフルコナゾールとして３～６mg/kgを１日１回静脈内に投与する。
なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、１日量として12 mg/kgまで増量できる。
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には、フルコナゾールとして12 mg/kgを１日１回静脈内に投与する。
なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし、１日量として400 mgを超えないこと。

新生児

生後14日までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を72時間毎に投与する。
生後15日以降の新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を48時間毎に投与する。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：
(1)好中球減少症が予想される数日前から投与を開始することが望ましい。
(2)好中球数が1000/mm³を超えてから７日間投与することが望ましい。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)薬物過敏症の既往歴のある患者
(2)腎障害のある患者［血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。（「薬物動態」の項参照）］
(3)肝障害のある患者［肝障害を悪化させることがある。］
(4)心疾患又は電解質異常のある患者［心室頻拍（torsades 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。（「重大な副作用」の項参照）］
(5)ワルファリンを投与中の患者［「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照］

2. 重要な基本的注意

(1)腎障害のある患者に投与する場合は、投与前にクレアチニン・クリアランス試験を行い、投与量及び投与間隔に十分注意すること。［「薬物動態」の項参照］
(2)本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。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。［「相互作用」の項参照］

⑶本剤の投与に際しては適宜、血液検査、腎機能・肝機能検査、血中電解質検査等を行うことが望ましい。
⑷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。

3. 相互作用

本剤は、CYP2C9、2C19及び3A4を阻害する[1]。

⑴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）	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[2]。	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。
エルゴタミン（クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミン（ジヒデルゴット等）	アゾール系抗真菌剤等のCYP 3A4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。	
キニジン（硫酸キニジン） ピモジド（オーラップ）	これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT延長、torsades de pointesを発現するおそれがある。	
※※ 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・ベクラブビル配合錠（ジメンシー配合錠）	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。

⑵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	プロトロンビン時間の延長[3]、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。［「重要な基本的注意」の項参照］	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[4～7]。	
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[8]。	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[9～11]。	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。
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[12 13]。	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[14 15]。	
カルシウム拮抗薬 ニフェジピン等 ビンカア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[16]。	
タクロリムス水和物[17]、シクロスポリン[18]	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[19]。	
リトナビル サキナビル オキシコドン	これらの薬剤のAUC上昇の報告がある[20]。	
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[21]。	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[22]、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、トルブタミド等）	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[23]。 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[24]。	
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[25]。	
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[26]。	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[27]。	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[28～31]。	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[32]。	
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[33]。	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。
三酸化ヒ素	QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こすおそれがある。	本剤及び三酸化ヒ素は、いずれもQT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こすことがある。

4. 副作用[34,35]

開発時及び承認後６年間（平成元年３月31日～平成７年３月30日）の調査（再審査終了時）において、2,473例中279例（11.28％）に副作用又は臨床検査値異常が認められた。

副作用の主なものは、発熱（0.20％）、嘔気（0.16％）、食欲不振（0.16％）、発疹（0.12％）等であった。臨床検査値異常の主なものは、ALT（GPT）上昇（3.92％）、AST（GOT）上昇（3.68％）、Al P上昇（2.55％）、BUN上昇（1.74％）等であった。

⑴重大な副作用

1）**ショック、アナフィラキシ**　（頻度不明[注]）：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し、適切な処置を行うこと。

2）**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明[注]）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens Johnson症候群）（0.04％）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※3）**薬剤性過敏症症候群（頻度不明[注]）**：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[注]）**：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ので、定期的に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。

5）**急性腎不全（頻度不明[注]）**：急性腎不全等の重篤な腎障害が報告されているので、定期的に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するなど適切な処置を行うこと。

6）**肝障害（頻度不明[注]）**：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。投与にあたっては、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。

7）**意識障害（頻度不明[注]）**：錯乱、見当識障害等の意識障害があらわれることがあるので、このような症状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。

8）**痙攣（頻度不明[注]）**：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状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。

9）**高カリウム血症（頻度不明[注]）**：高カリウム血症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、電解質補正等の適切な処置を行うこと。

10）**心室頻拍、QT延長、不整脈（頻度不明[注]）**：心室頻拍（torsades 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ので、定期的に心電図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。

11）**間質性肺炎（頻度不明[注]）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、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[注]）**：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し、適切な処置を行うこと。

注：自発報告のため頻度不明

⑵その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	１％以上	0.1～１％未満	0.1％未満	頻度不明[注1)]
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al P、LDH、ビリルビンの上昇		黄疸	
皮膚		発疹[注2)]		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[注2)]	浮腫、脱毛、倦怠感	熱感、血管痛、味覚倒錯、副腎機能不全

注1：自発報告のため頻度不明。
注2：発現した場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄される［「薬物動態」の項参照］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濃度が持続するおそれがあるので、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与[36～39]

⑴催奇形性を疑う症例報告があるので、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。

⑵母乳中に移行することが認められているので、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与[40]

症状：

⑴外国の癌患者での過量投与（フルコナゾール1200～2000 mg/日、経口投与）の症例報告では、フルコナゾール1600 mg/日投与例において、肝機能検査値上昇がみられた。
また、2000 mg/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。

⑵フルコナゾール8200 mg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）

処置：

⑴、⑵とも対症療法を行う。フルコナゾールは、大部分が腎から排泄される。３時間の血液透析により、約50％が血清より除去される。

9. 適用上の注意

⑴**調製時**：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。

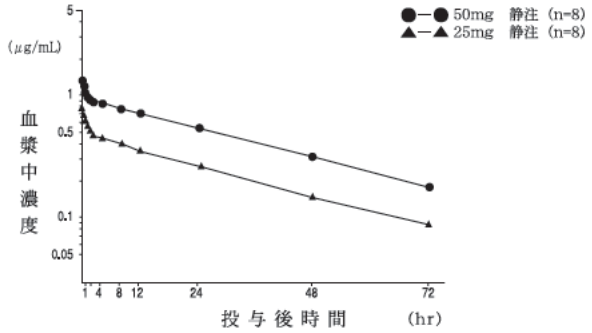
⑵**投与速度**：静注する場合は、１分間に10 mLを超えない速度で投与することが望ましい。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)健常成人[41,42]

健常成人に本剤25 mg又は50 mg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 μg/mL、1.33 μg/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。また、健常成人に本剤25 mg又は50 mgを１日１回７日間静脈内投与したときの血漿中濃度は、初回投与時の約２倍であったと報告している。（参考）



(2)小児患者（外国人データ）[43]

小児患者にフルコナゾールを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）	$AUC_{0-\infty}$ （μg・h/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ヵ月 （n＝９）	単回静注 ３mg/kg	23	110
９ヵ月～13歳 （n＝14）	単回経口 ２mg/kg	25.0[注3]	94.7
９ヵ月～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）
　　AUC_{0-72}（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

2. 尿中排泄[41]

本剤25 mg又は50 mgを健常成人に単回静脈内投与したとき、尿中フルコナゾール濃度は用量に対応して増加し、いずれの用量においても投与５日目までの未変化体の尿中排泄率は投与量のほぼ70％であった。

3. 組織内移行[44,45]

本剤の静脈内投与により患者の髄液中への良好な移行が認められた。Foulds らは、髄液中のフルコナゾール濃度は血漿中濃度の52～62％であったと報告している。（参考）

4. 代謝[46]

本剤100 mgをヒトに投与（経口）した場合、尿中代謝物として1、2、4-トリアゾールがわずかに認められた。投与量の約77％がフルコナゾール未変化体として尿中に排泄された。

5. 蛋白結合率[47]

本剤のヒト血漿蛋白に対する結合率は、類似化合物に比較して低く、約10％であった。

6. 腎障害患者に対する用量調節の目安[48]

腎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。

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

【臨床成績】

1. 臨床効果[44,49～52]

(1)カンジダ症、クリプトコッカス症

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）

(2)予防（外国臨床試験）[53]

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400 mg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]例105/179例（58.7％）、プラセボ投与群では予防不成功例123/177例（69.5％）であった。

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

2. 真菌学的効果[44,49～52]

Candida 属では、*C. albicans* 83.3％（10/12）、*C. parapsilosis* 100％（5/5）、*C. tropicalis* 75.0％（3/4）、その他78.6％（11/14）で、*Candida* 属全体の消失率は82.9％（29/35）であった。

Cryptococcus neoformans ３株では、減少２株、不変１株であった。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用[54～57]

(1)フルコナゾールは、カンジダ属及びクリプトコッカス属に対し *in vitro* 抗真菌活性を示す。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（μg/mL）		
	範囲	50%	90%
Candida albicans（333）	≤0.031～16	0.25	1
Candida glabrata（107）	0.25～＞64	16	32
Candida tropicalis（46）	0.5～＞64	4	8
Candida parapsilosis（27）	0.25～4	1	2
Candida krusei（14）	32～＞64	64	＞64
Cryptococcus neoformans（3）	4		

MIC測定は、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る。

(2)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。

2. 作用機序[58]

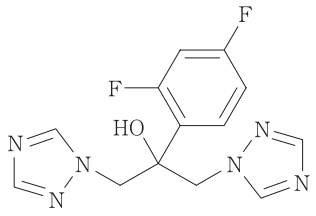
フルコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を抑制することにより抗真菌作用を示す。また、真菌の酵母型発育相及び菌糸型発育相のいずれに対しても発育抑制を示す。

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フルコナゾール（fluconazole）
略　号：FLCZ
化学名：2-(2,4-Difluorophenyl)-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol
分子式：$C_{13}H_{12}F_2N_6O$
分子量：306.27
融　点：137～141℃

構造式：



性　状：フルコナゾールは、白色～微黄白色の結晶性の粉末である。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。

【包　　装】

ジフルカン静注液50 mg ：5バイアル
ジフルカン静注液100 mg：5バイアル
ジフルカン静注液200 mg：5バイアル

【主要文献】

1）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]
2）林　昌洋ほか：皮膚科の臨床 **38**（8 Suppl. 36）：1171，1996 [L19961111412]
3）Crussell-Porter, L. L. et al.：Arch Intern Med **153**（1）：102，1993 [L19961009409]
4）Howitt, K. M. et al.：Med J Aust **151**（10）：603，1989 [L19961021407]
5）Hynninen, V. V. et al.：Antimicrob Agents Chemother **50**（6）：1967，2006 [L20060606012]
6）Greenblatt, D. J. et al.：Clin Pharmacol Ther **79**（1）：125，2006 [L20060220049]
7）Zgheib, N. K. et al.：Br J Clin Pharmacol **63**（4）：477，2007 [L20070621012]
8）Kaukonen, K. M. et al.：Eur J Clin Pharmacol **53**（6）：445，1998 [L19980513002]
9）Kantola, T. et al.：Eur J Clin Pharmacol **56**（3）：225，2000 [L20000808039]
10）Kahri, J. et al.：Eur J Clin Pharmacol **60**（12）：905，2005 [L20050506025]
11）Shaukat, A. et al.：Ann Pharmacother **37**（7-8）：1032，2003 [L20031009063]
12）Finch, C. K. et al.：South Med J **95**（9）：1099, 2002 [L20021022062]
13）Ulivelli, M. et al.：J Neurol **251**（5）：622，2004 [L20040721064]
14）Ahonen, J. et al.：Acta Anaesthesiol Scand **43**（5）：509，1999 [L19990604002]
15）Cook, C. S. et al.：Xenobiotica **34**（3）：215，2004 [L20040517049]
16）Kremens, B. et al.：Br J Clin Pharmacol **47**（6）：707，1999 [L19990618007]
17）Manez, R. et al.：Transplantation **57**（10）：1521，1994 [L19961021403]
18）Lopez-Gil, J. A.：Ann Pharmacother **27**（4）：427，1993 [L19961009411]
19）Trapnell, C. B. et al.：Ann Intern Med **124**（6）：573，1996 [L19971020086]
20）Koks, C. H. W. et al.：Br J Clin Pharmacol **51**（6）：631，2001 [L20010723057]
21）Saari, T. I. et al.：Eur J Clin Pharmacol **64**（1）：25，2008 [L20080117022]
22）Sinofsky, F. E. et al.：Am J Obstet Gynecol **178**（2）：300，1998 [L19980414012]
23）Fournier, J. P. et al.：Therapie **47**（5）：446，1992 [L19961021205]
24）Niemi, M. et al.：Clin Pharmacol Ther **74**（1）：25，2003 [L20030814021]
25）Vanier, K. L. et al.：J Pediatr Hematol Oncol **25**（5）：403，2003 [L20030609005]
26）Saari, T. I. et al.：Eur J Clin Pharmacol **63**（10）：941，2007 [L20071002034]
27）Marr, K. A. et al.：Blood **103**（4）：1557，2004 [L20040406082]
28）Duggal, H. S.：Gen Hosp Psychiatry **25**（4）：297，2003 [L20030917100]
29）Robinson, R. F. et al.：Ann Pharmacother **34**（12）：1406，2000 [L20010116006]
30）Newberry, D. L. et al.：Clin Infect Dis **24**（2）：270，1997 [L19970715056]
31）Gannon, R. H. et al.：Ann Pharmacother **26**（11）：1456，1992 [L20100726071]
32）Sahai, J. et al.：J Infect Dis **169**（5）：1103，1994 [L19961009112]
33）Coker, R. J. et al.：BMJ **301**（6755）：818，1990 [L19970528033]
34）厚生省医薬安全局：医薬品研究 **29**（12）：924，1998 [L19990830005]
※※35）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
36）Pursley, T. J. et al.：Clin Infect Dis **22**（2）：336，1996 [L19961120106]
37）Aleck, K. A. et al.：Am J Med Genet **72**（3）：253，1997 [L19971208052]
38）Force, R. W.：Pediatr Infect Dis J **14**（3）：235，1995 [L19970403009]
39）Molgaard-Nielsen D. et al.：N Engl J Med **369**（9）：830，2013 [L20130903049]
40）Anaissie, E. et al.：J Infect Dis **172**（2）：599，1995 [L19961118316]
41）柴　孝也ほか：Jpn J Antibiot **42**（1）：17，1989 [L19961007208]
42）社内資料：連日静注投与の安全性及び体内動態試験 [L20031127299]
43）社内資料：小児薬物動態 [L20110929247]
44）池本　秀雄ほか：Jpn J Antibiot **42**（1）：63，1989 [L19961008406]
45）Foulds, G. et al.：J Clin Pharmacol **28**（4）：363，1988 [L19961009215]
46）社内資料：代謝経路 [L20031105193]
47）社内資料：蛋白結合率 [L20031105195]
48）Berl, T. et al.：J Am Soc Nephrol **6**（2）：242，1995 [L19961108515]
49）丸田　壱郎ほか：Jpn J Antibiot **42**（1）：117，1989 [L19970407037]
50）外山　圭助ほか：Jpn J Antibiot **42**（1）：47，1989 [L19961128204]
51）李　永浩ほか：Jpn J Antibiot **42**（1）：138，1989 [L19970407010]
52）仁藤　博：Jpn J Antibiot **42**（1）：171，1989 [L19961008201]
53）社内資料：骨髄移植患者を対象とした感染予防の比較試験 [L20110929252]
54）山口　英世ほか：Jpn J Antibiot **42**（1）：1，1989 [L19961008311]
55）川崎　賢二ほか：Jpn J Antibiot **44**（5）：552，1991 [L19961008303]
56）Troke, P. F. et al.：J Antimicrob Chemother **19**（5）：663，1987 [L19970407002]
57）山口　英世ほか：日本臨床微生物学雑誌 **19**（3）：128，2009 [L20091113011]
58）森田　達也ほか：真菌と真菌症 **27**（3）：190，1986 [L19970407003]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標
008

NN
※※2017年 7月改訂(下線部分)(第28版)
※2016年10月改訂
貯　　法:室温保存(湿気を避けて下さい)
使用期限:包装に表示

日本標準商品分類番号
87629

経口抗真菌剤

処方箋医薬品*

イトリゾール®カプセル50

ITRIZOLE® Capsules 50
イトラコナゾールカプセル

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	(05AM輸)0202
薬価収載	1993年 8月
販売開始	1993年 8月
効能追加	1999年 6月
再審査結果	2001年 3月
用法用量追加	2004年 2月
用法用量追加	2006年10月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

※※※
1) ピモジド、キニジン、ベプリジル、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、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、プロナンセリン、シルデナフィル(レバチオ)、タダラフィル(アドシルカ)、アスナプレピル、バニプレピル、スボレキサント、イブルチニブ、チカグレロル、アリスキレン、ダビガトラン、リバーロキサバン、リオシグアトを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
2) 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
4) 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者
[不可逆的な肝障害におちいるおそれがある。]
5) 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」の項参照)

【組 成・性 状】

販売名	イトリゾールカプセル50
成分・含量	1カプセル中イトラコナゾール50mg
添加物	白糖、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、マクロゴール20000、ブチルヒドロキシアニソール
色・剤形	キャップ、ボディとも淡黄色不透明の2号硬カプセル
外形・大きさ	 長さ：18.1mm　直径：6.35mm
識別記号	JK901(カプセル、PTPシートに表示)

【効 能・効 果】

[適応菌種]
皮膚糸状菌(トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属)、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属

[適応症]

●内臓真菌症(深在性真菌症)
真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎

●深在性皮膚真菌症
スポロトリコーシス、クロモミコーシス

●表在性皮膚真菌症(爪白癬以外)
白　　癬：体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡
カンジダ症：口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症
癜風、マラセチア毛包炎

●爪白癬

《効能・効果に関連する使用上の注意》
表在性皮膚真菌症に対しては、難治性あるいは汎発性の病型に使用すること。

【用 法・用 量】

●内臓真菌症(深在性真菌症):
通常、成人にはイトラコナゾールとして100～200mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、イトラコナゾール注射剤からの切り替えの場合、1回200mgを1日2回(1日用量400mg)食直後に経口投与する。

●深在性皮膚真菌症:
通常、成人にはイトラコナゾールとして100～200mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mgとする。

●表在性皮膚真菌症(爪白癬以外):
通常、成人にはイトラコナゾールとして50～100mgを1日1回食直後に経口投与する。ただし、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対しては、100mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mgとする。

●爪白癬(パルス療法):
通常、成人にはイトラコナゾールとして1回200mgを1日2回(1日量400mg)食直後に1週間経口投与し、その後3週間休薬する。これを1サイクルとし、3サイクル繰り返す。なお、必要に応じ適宜減量する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
1) 爪白癬(パルス療法):
・本剤は投与終了後も爪甲中に長期間貯留することから、効果判定は爪の伸長期間を考慮して行うこと。
・本剤は抗菌薬であるため、新しい爪が伸びてこない限り、一旦変色した爪所見を回復させるものではない。
・減量時の有効率に関しては、「臨床成績」の項を参照のこと。
2) 本剤はイトリゾール内用液と生物学的に同等ではなく、イトリゾール内用液はバイオアベイラビリティが向上しているため、本剤からイトリゾール内用液に切り替える際には、イトラコナゾールの血中濃度(AUC、C_{max})の上昇による副作用の発現に注意すること。また、イトリゾール内用液の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害(下痢、軟便等)の発現に注意すること。
一方、イトリゾール内用液から本剤への切り替えについては、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがあるので、イトリゾール内用液の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害(下痢、軟便等)による異常を認めた場合などを除き、原則として切り替えを行わないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
1) 薬物過敏症の既往歴、アレルギー既往歴のある患者
2) 肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
3) 腎障害のある患者[本剤及び代謝物等の排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。]
4) うっ血性心不全又はその既往歴のある患者[うっ血性心不全の悪化又は再発を来すおそれがある(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
※5) ワルファリンを投与中の患者(「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照)
6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

®登録商標

2. 重要な基本的注意

1) 本剤の投与に際しては、肝疾患の既往歴、薬物過敏症、アレルギー既往歴等について十分な問診を行い、これらの現症又は既往歴のある患者については、投与中止又は慎重投与について考慮すること。

2) 本剤の長期間投与に際しては、**肝機能検査を定期的**に行うことが望ましい。

3) 虚血性心疾患、基礎心疾患(弁膜症等)、慢性閉塞性肺疾患、腎不全、その他の浮腫性疾患等うっ血性心不全を起こすおそれのある患者に対して本剤を投与する場合には、その危険性について十分に説明するとともに、下肢浮腫、呼吸困難等の異常が認められた場合には直ちに受診するよう患者を指導すること(「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照)。

※4) 本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。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(「相互作用」の項参照)。

5) 爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎に対して、長期(6ヵ月程度)にわたって投与しても症状の改善が認められない場合には、本剤の投与を中止する。

6) 内臓真菌症において、イトラコナゾール注射剤から本剤400mg/日長期継続投与へ切り替えた場合、高い血中濃度が持続するので、投与期間中には、血液検査、肝機能検査、血中電解質検査等を定期的に行うことが望ましい。

3. 相互作用

本剤は、主に肝チトクロームP450 3A4(CYP3A4)によって代謝される。また、本剤は、CYP3A4及びP糖蛋白に対して阻害作用を示す。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。また、本剤投与終了後の血漿中薬物濃度は、本剤の投与量及び投与期間に応じて徐々に低下するため、本剤によって代謝が影響される薬剤の投与開始に際しては患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。なお、パルス療法中の患者において休薬期間中に新たに他の薬剤を併用する場合にも、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

※※※**1) 併用禁忌(併用しないこと)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド オーラップ **キニジン**[1),2)] 硫酸キニジン **ベプリジル**[3)] ベプリコール	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
トリアゾラム[4)] ハルシオン	トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。	
シンバスタチン[5)] リポバス	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症があらわれやすくなる。	
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**[6)] バイミカード	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	
エルゴタミン クリアミン配合錠 **ジヒドロエルゴタミン** ジヒデルゴット **エルゴメトリン** エルゴメトリンマレイン酸塩注 **メチルエルゴメトリン** メテルギン	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の副作用が発現するおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルデナフィル レビトラ	バルデナフィルのAUCが増加しC_{max}が上昇するとの報告がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
エプレレノン[7)] セララ	エプレレノンの血中濃度を上昇させるおそれがある。	
プロナンセリン ロナセン	プロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
シルデナフィル[8)] レバチオ	シルデナフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある(シルデナフィルとリトナビルの併用により、シルデナフィルのC_{max}及びAUCがそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加したとの報告がある)。	
タダラフィル アドシルカ	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある(タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルのAUC及びC_{max}がそれぞれ312％及び22％増加したとの報告がある)。	
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、肝臓に関連した副作用が発現、重症化するおそれがある。	
バニプレビル バニヘップ	バニプレビルの血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐、下痢の発現が増加するおそれがある。	
スボレキサント ベルソムラ	スボレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある。	
イブルチニブ イムブルビカ	イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	
チカグレロル ブリリンタ	チカグレロルの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。	
アリスキレン[9)] ラジレス	イトラコナゾールカプセルの併用投与(空腹時)により、アリスキレンのC_{max}及びAUCがそれぞれ約5.8倍及び約6.5倍に上昇したとの報告がある。	本剤のP糖蛋白阻害作用により、アリスキレンの排泄が阻害されると考えられる。
ダビガトラン プラザキサ	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大することがある。	本剤のP糖蛋白阻害作用により、ダビガトランの排泄が阻害されると考えられる。
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、出血の危険性が増大するおそれがある(リバーロキサバンとケトコナゾールの併用により、リバーロキサバンのAUC及びC_{max}がそれぞれ158%及び72%増加したとの報告がある)。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リバーロキサバンの代謝及び排泄が阻害され、抗凝固作用が増強されると考えられる。
リオシグアト アデムパス	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある(リオシグアトとケトコナゾールの併用により、リオシグアトのAUC及びC_{max}がそれぞれ150%及び46％増加し、また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下したとの報告がある)。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。

※2）併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
アトルバスタチン[10]	横紋筋融解症があらわれやすくなる。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤（ビンクリスチン[11]**等）**	ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。	
メチルプレドニゾロン[12] **デキサメタゾン**[13] **プデソニド**[14]	これらの薬剤の副作用が増強されることがある。	
コルヒチン	コルヒチンの作用が増強されることがある。 なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には、本剤を併用しないこと。	
ジソピラミド	ジソピラミドの血中濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。	
ベンゾジアゼピン系薬剤 **ミダゾラム**[15] **プロチゾラム** **アルプラゾラム**[16]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	
抗精神病薬 **ハロペリドール** **アリピプラゾール**[17] **ペロスピロン**[18] **クエチアピン**	・本剤とアリピプラゾールの併用により、アリピプラゾールのC_{max}、AUC、$t_{1/2}$がそれぞれ19.4%、48.0%、18.6%増加したとの報告がある。 ・本剤とペロスピロンの併用により、ペロスピロンのC_{max}及びAUCがそれぞれ5.7倍及び6.8倍増加したとの報告がある。	
免疫抑制剤 **シクロスポリン** **タクロリムス水和物**[19]		
抗悪性腫瘍剤 **ドセタキセル水和物**[20] **エベロリムス** **テムシロリムス** **ゲフィチニブ** **ダサチニブ** **エルロチニブ** **ラパチニブ** **ボルテゾミブ** **イマチニブ** **スニチニブ**		
オピオイド系鎮痛剤 **フェンタニル** **オキシコドン**[21] **メサドン**	・本剤とオキシコドンの併用により、オキシコドンのクリアランスが32%減少し、AUCが51%増加したとの報告がある（オキシコドン注射剤）。また、オキシコドンのAUCが144%上昇したとの報告がある（オキシコドン経口剤）。	
ブプレノルフィン **セレギリン**[22] **ガランタミン** **モザバプタン** **トルバプタン** **エレトリプタン** **サルメテロール** **シクレソニド** **フルチカゾン** **アプレピタント** **イミダフェナシン**[23] **ソリフェナシン** **トルテロジン** **シロスタゾール** **シナカルセト** **エバスチン** **サキナビル** **ダルナビル** **マラビロク** **オキシブチニン** **ドンペリドン**	・トルバプタンとの併用が避けられない場合は、トルバプタンの減量あるいは、低用量から開始するなど用量に注意すること。 ・本剤とイミダフェナシンの併用により、イミダフェナシンのC_{max}及びAUCがそれぞれ1.32倍及び1.78倍増加したとの報告がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
シルデナフィル バイアグラ	シルデナフィルとエリスロマイシンの併用によりシルデナフィルのC_{max}、AUCの増加が認められたとの報告がある。	
タダラフィル シアリス ザルティア	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルのAUC及びC_{max}がそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある）。	
ワルファリン[24]	ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある（「重要な基本的注意」の項参照）。	
シメプレビル	シメプレビルの血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、本剤とシメプレビルを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
アキシチニブ	アキシチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。やむを得ず併用する際にはアキシチニブの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
フェソテロジン	活性代謝物5-HMTの血漿中濃度の上昇に伴い効果や副作用の増強が予想される。	
ボセンタン	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現しやすくなるおそれがある。	
ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤（ニフェジピン[25]**、ニルバジピン、フェロジピン**[26]**等）** **ベラパミル**[27]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。また、心機能が低下する可能性がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。また、両剤の心抑制作用が増強する可能性がある。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	本剤のCYP3A4阻害作用により、イリノテカンの活性代謝物の無毒化が阻害されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニロチニブ	ニロチニブの血中濃度が上昇し、QT延長があらわれることがある。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、ニロチニブの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
アピキサバン	アピキサバンの血中濃度を上昇させることがある。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、アピキサバンの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
ジゴキシン[28] **ブスルファン**[29]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。 本剤とブスルファンの併用により、ブスルファンのクリアランスが20％減少したとの報告がある。	機序不明
併用により、本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
クラリスロマイシン[30] **リトナビル** **ホスアンプレナビル/リトナビル** **エリスロマイシン** **シプロフロキサシン**[31]	本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とシプロフロキサシンの併用により、イトラコナゾールのC_{max}及びAUCがそれぞれ53.13％及び82.46％増加したとの報告がある。	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。		
インジナビル **テラプレビル**	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、血中濃度の変化が起こる場合がある。
ダルナビル/リトナビル	本剤又はダルナビルの血中濃度が上昇する可能性がある（ダルナビル/リトナビルとケトコナゾールの併用により、ダルナビルとケトコナゾールの血中濃度の上昇が認められたとの報告がある）。	
カルバマゼピン[32),33] **エトラビリン** **リファブチン**	本剤の血中濃度が低下することがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。また、本剤のCYP3A4に対する阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。
併用により、本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量、両剤の投与間隔を調節するなど注意すること。		
リファンピシン **フェニトイン** **イソニアジド**[34] **フェノバルビタール** **エファビレンツ** **ネビラピン**[35]	本剤の血中濃度が低下することがある。 本剤とネビラピンの併用により、本剤のC_{max}、AUC及び$t_{1/2}$がそれぞれ38％、61％及び31％減少したとの報告がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。
H_2遮断薬	本剤の血中濃度が低下することがある。併用する場合には両剤の投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。	酸分泌量低下のため本剤の消化管での溶解性が低下し、吸収が低下することがある。
プロトンポンプ阻害剤 **（オメプラゾール**[36] **等）**	本剤の血中濃度が低下することがある。	
制酸剤[37] **（乾燥水酸化アルミニウムゲル等）**	本剤と制酸剤の併用により、本剤のC_{max}及びAUCがそれぞれ70％及び66％減少したとの報告がある。	酸分泌量低下のため本剤の消化管での溶解性が低下し、吸収が低下することがある。
併用により、下記の薬剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。		
メロキシカム[38]	本剤とメロキシカムの併用により、メロキシカムのC_{max}及びAUCがそれぞれ64％及び37％減少したとの報告がある。	本剤がメロキシカムの消化管からの吸収を抑制すると考えられる。

4. 副作用

＜再審査終了時＞

内臓真菌症、深在性皮膚真菌症及び表在性皮膚真菌症症例（爪白癬に対するパルス療法症例を除く）5,425例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は431例（7.94％）544件に認められた。その主なものは肝機能異常（AST（GOT）、ALT（GPT）増加等）130件（2.40％）、胃不快感70件（1.29％）、嘔気31件（0.57％）、発疹20件（0.37％）等であった。

＜パルス療法承認時＞

爪白癬に対するパルス療法（200～400mg/日）の臨床試験症例185例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は25例（13.51％）62件に認められた。その主なものはALT（GPT）増加9件（4.86％）、AST（GOT）増加、γ-GTP増加各8件（4.32％）、AI-P増加、LDH増加各3件（1.62％）、腹痛、ビリルビン値増加、鼓腸放屁各2件（1.08％）等であった。

＜イトリゾール注1％承認時＞

内臓真菌症に対する臨床試験（注射剤を2週間投与し、その後必要に応じカプセル剤を長期継続投与）での安全性評価対象例51例（うちカプセル剤継続投与36例）中、副作用（臨床検査値異常を含む）は34例（66.67％）に認められ、主なものは、ALT（GPT）増加、下痢、低カリウム血症等であった。

なお、注射剤投与期間は51例中25例（49.02％）72件、カプセル剤投与期間は36例中24例（66.67％）44件に副作用が認められた。

1）重大な副作用

（1）うっ血性心不全、肺水腫（頻度不明）：うっ血性心不全、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注意し、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。

（2）肝障害（0.25％）、胆汁うっ滞（頻度不明）、黄疸（0.02％）：肝障害、胆汁うっ滞、黄疸等があらわれることがあるので、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意し、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。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。

（3）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）（0.1％未満）、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎、多形紅斑（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎（紅皮症）、多形紅斑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。

（4）ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、胸内苦悶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。

（5）間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、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、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
感染症			鼻炎
過敏症			血管浮腫
代謝・栄養		低カリウム血症	
循環器		不整脈	心室性期外収縮、房室ブロック、動悸、狭心症発作、徐脈、心電図異常、血管障害、血圧上昇、頻脈、高血圧、低血圧
消化器	腹痛、嘔気、便秘、下痢、嘔吐、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁	おくび、舌炎、口内炎、腹部腰背部痛	軟便、腹部不快感、口腔内痛、歯周炎、胃炎、胃十二指腸潰瘍
肝　臓	肝機能異常、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、LDH増加、γ-GTP増加、Al-P増加	血中ビリルビン増加、LAP増加	
呼吸器			咽喉頭疼痛、呼吸困難、咳嗽
皮　膚	発疹、そう痒症	紅斑性発疹、脱毛、蕁麻疹、光線過敏性反応	白血球破砕性血管炎、湿疹、皮膚乾燥、皮膚腫脹
精神神経系	倦怠感	肩こり、不眠、めまい、頭痛、末梢神経障害	眠気、錯感覚、感覚鈍麻、不安、傾眠、発声障害、錯乱状態、振戦
腎　臓	BUNの上昇	尿蛋白及び尿糖の陽性、腎障害	頻尿、尿失禁、血尿、尿検査異常、尿円柱、尿量減少、腎機能検査値異常[注)]、腎尿細管障害
血　液	好酸球増多、白血球減少、血小板減少	貧血	白血球増多、顆粒球減少、好中球減少
生殖器			月経異常、勃起不全
その他	浮腫	発熱、ほてり、味覚異常、耳鳴、難聴	胸痛、血清病、視覚障害(霧視、複視を含む)、筋痛、関節痛、悪寒、異常感、無力症、腫脹、自傷、体重増加、高血糖、多汗症、顔面浮腫
臨床検査	トリグリセライドの上昇	血清尿酸上昇、血清カリウムの上昇、血中アミラーゼ増加、総蛋白増加、総コレステロール増加	血中リン増加、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、CRP増加、CK(CPK)増加

注) イトリゾール内用液の国内臨床試験において認められた以下の事象を含む：尿中β_2ミクログロブリン増加、β-Nアセチルグルコサミニダーゼ増加、尿中α_1ミクログロブリン増加、尿検査異常

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、消化器症状等副作用(副作用の項参照)があらわれた場合は減量又は休薬するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット[39]、マウス[40])で催奇形性が報告されている。]

2) 授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている[41]。]

7. 小児等への投与

小児への投与は使用例が限られており、重症な感染症例で治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

なお、承認時までの臨床試験(効能・効果追加承認時を含む)及び再審査期間内に得られた小児に対する使用例数は65症例(1歳以上7歳未満22例、7歳以上15歳未満43例)であり、副作用は4例に下痢、低カリウム血症、AST(GOT)、LDH、カリウムの上昇が認められた。

8. 過量投与

徴候、症状：

高用量のイトラコナゾールを服用した患者の転帰に関するデータは限られている。イトラコナゾール1000mgから3000mgまでを経口投与した場合に認められた有害事象は推奨用量を投与した場合と類似している。

処置：

過量投与した場合には応急措置を取ること。特別な解毒剤はないが、必要に応じて胃洗浄や活性炭の投与など適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

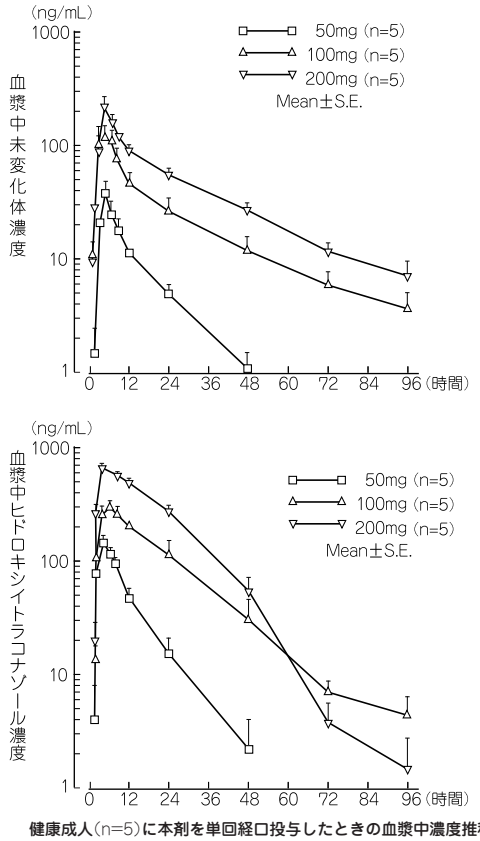
類似化合物(ミコナゾール)では血糖降下剤との併用により、著しい血糖低下が認められたとの報告がある。

【薬　物　動　態】

1. 吸収・血中濃度

1) 血中濃度の推移

健康成人に本剤50～200mgを経口投与したとき、速やかに吸収され、血漿中未変化体濃度は投与後約4～5時間で最高値に達し、その後二相性で消失し、β相の消失半減期は約14～28時間であった。主活性代謝物ヒドロキシイトラコナゾールの血漿中濃度は投与後約4～6時間で最高値に達した後、約10～21時間の消失半減期で消失した[42]。

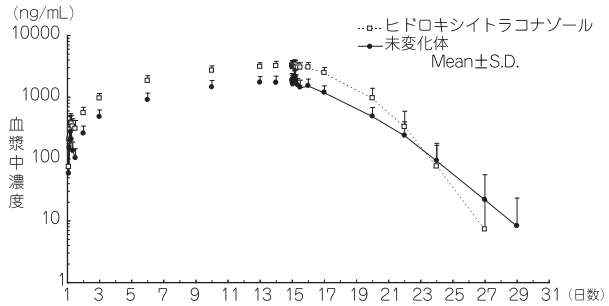


健康成人(n=5)に本剤を単回経口投与したときの血漿中濃度推移

健康成人(n=5)**に単回投与したときの薬物動態パラメータ(平均値±S.D.)**

用量(mg)	対象	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	AUC(ng·hr/mL)	t1/2(hr)
50	未変化体	37.0±14.9	4.4±0.9	456± 184	13.8± 7.0
	主活性代謝物	146.2±43.8	4.4±0.9	1,819± 612	21.3±36.0
100	未変化体	132.2±80.7	4.8±1.8	2,221±1,141	24.9± 7.7
	主活性代謝物	267.4±71.4	6.0±1.4	6,772±3,221	17.4±11.2
200	未変化体	215.6±58.1	4.4±0.9	4,142±1,272	27.9± 9.9
	主活性代謝物	678.6±62.4	5.2±1.8	15,028±2,524	9.5± 2.1

健康成人に本剤1回200mgを1日2回、15日間反復経口投与したときの血漿中未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールのトラフ時の濃度は徐々に上昇し、投与12日目(288時間目)にはほぼ定常状態に達した。t1/2は31.0時間及び22.2時間であった[43]。



健康成人(n=12)**に本剤1回200mgを1日2回反復経口投与したときの血漿中濃度推移**

2) 食事による影響[42]

本剤を空腹時に投与したとき、食直後投与時の最高血漿中濃度の約40%であり、ヒドロキシイトラコナゾールも同様の傾向が認められ、食直後投与によってイトラコナゾールの生物学的利用率が向上した。

2. 分布

1) 体組織への分布[44]

外国人(患者・健康成人)のデータでは、イトラコナゾール100mg経口投与後の肺、腎、肝、皮膚等の組織内未変化体濃度は血漿中濃度よりも高かった。また、皮膚組織内未変化体濃度は、最終投与後1週間は治療濃度域であった。

2) 乳汁移行性[41]

外国人(健康女性)のデータでは、授乳婦にイトラコナゾール1回200mgを1日2回経口投与したとき、乳汁中に未変化体が検出された。

3) 血漿蛋白結合率[45]

99.8%(*in vitro*、平衡透析法、0.5μg/mL)

3. 代謝

ヒトにイトラコナゾールを経口投与したとき、肝臓で主に代謝され、主な代謝物はヒドロキシイトラコナゾールである。

初回通過効果の有無及びその割合:あり(割合は不明)

代謝物の活性の有無:ヒドロキシイトラコナゾール(主活性代謝物)は、未変化体と比較してほぼ同等の抗真菌活性を示す[46]。

代謝酵素(チトクロームP450)の分子種:CYP3A4

4. 排泄[44]

外国人(健康成人)に^{3}H-イトラコナゾール100mg経口投与したとき、投与7日間以内に放射活性の54.1%が糞中に、35.2%が尿中に排泄された。

【臨 床 成 績】

国内で実施された二重盲検比較試験を含む総計834例における臨床試験の概要は以下のとおりであった。また、爪白癬に対するパルス療法の有効率は、400mg/日3サイクル投与84.6%(44/52)、200mg/日6サイクル投与66.7%(34/51)、200mg/日3サイクル投与63.8%(30/47)であった[47)~57)]。

疾患名	臨床効果	(有効率)
内臓真菌症		
カンジダ血症	5/6	(83.3%)
肺カンジダ症	5/5	(100.0%)
食道カンジダ症	11/13	(84.6%)
尿路カンジダ症	7/7	(100.0%)
肺アスペルギルス症	8/9	(88.9%)
肺アスペルギローマ	17/30	(56.7%)
クリプトコックス髄膜炎	1/2	(50.0%)
肺クリプトコックス症	1/1	(100.0%)
深在性皮膚真菌症		
スポロトリコーシス	28/32	(87.5%)
クロモミコーシス	6/10	(60.0%)
表在性皮膚真菌症		
体部白癬	112/125	(89.6%)
股部白癬	51/57	(89.5%)
手白癬	23/23	(100.0%)
足白癬	202/250	(80.8%)
爪白癬(パルス療法)	44/52	(84.6%)
頭部白癬	11/11	(100.0%)
ケルスス禿瘡	15/17	(88.2%)
白癬性毛瘡	8/8	(100.0%)
口腔カンジダ症	26/29	(89.7%)
皮膚カンジダ症	44/46	(95.7%)
爪カンジダ症	28/32	(87.5%)
カンジダ性爪囲爪炎	18/20	(90.0%)
カンジダ性毛瘡	4/5	(80.0%)
慢性皮膚粘膜カンジダ症	5/6	(83.3%)
癜風	25/28	(89.3%)
マラセチア毛包炎	10/10	(100.0%)

原因菌	真菌学的効果(菌陰性化率)	
Candida albicans	107/115	(93.0%)
C glabrata	3/4	(75.0%)
C.parapsilosis	5/5	(100.0%)
Aspergillus fumigatus	14/16	(87.5%)
A.niger	2/2	(100.0%)
Cryptococcus neoformans	2/4	(50.0%)
Sporothrix schenckii	27/31	(87.1%)
Fonsecaea pedrosoi	5/7	(71.4%)
*Trichophyton rubrum**	281/325	(86.5%)
T.mentagrophytes	54/64	(84.4%)
Microsporum canis	20/21	(95.2%)
M gypseum	3/3	(100.0%)
Epidermophyton floccosum	3/3	(100.0%)
Malassezia furfur	31/34	(91.2%)

*爪白癬の主要原因菌:325例中24例が爪白癬での同定例であり、パルス療法では62.5%(15/24)

内臓真菌症患者にイトラコナゾール注射液投与後本剤を最大12週間投与した臨床試験における総合効果の有効性は以下のとおりであった[58)]。

菌種	疾患名	有効例/症例
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	2/4
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	5/8
	アスペルギローマ	3/6
	アスペルギルス性骨髄炎	1/1
	小計	11/19(57.9%)
カンジダ属	カンジダ血症(播種性含む)	1/3
	肺カンジダ症	1/1
	食道カンジダ症	2/2
	尿路カンジダ症	1/1
	小計	5/7(71.4%)
クリプトコックス属	肺クリプトコックス症	5/5
	小計	5/5(100%)
合計		21/31(67.7%)

【薬 効 薬 理】

1. 抗真菌作用[59)~65)]

1) トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属、カンジダ属、マラセチア属、クリプトコックス属、アスペルギルス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属に対して*in vitro*で強い抗真菌活性を示した。

2) マウス、ラット、モルモットの免疫正常動物及び実験的な免疫不全動物における実験的皮膚真菌症、クリプトコックス症、アスペルギルス症、カンジダ症、スポロトリコーシスに対して高い有効性を示した。

2. 作用機序[66]

真菌のチトクロームP450に特異的に作用して、真菌の細胞膜の主要構成脂質であるエルゴステロールの生合成を阻害する。イトラコナゾールは哺乳類由来のチトクロームP450には影響が少なかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:イトラコナゾール(JAN)、Itraconazole(JAN, INN)

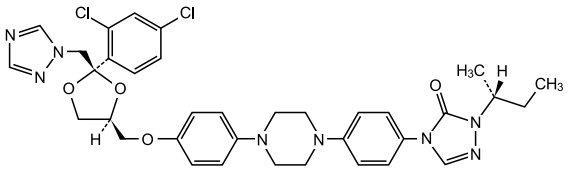
化学名:4-(4-{4-[4-({(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl}methoxy)phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(1*RS*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

4-(4-{4-[4-({(2*SR*,4*RS*)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl}methoxy)phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(1*RS*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

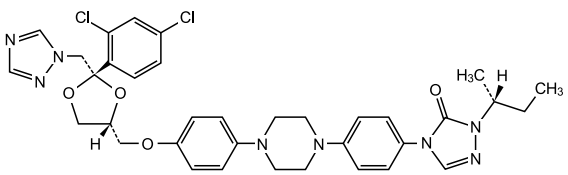
分子式:$C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$

分子量:705.63

化学構造式:



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体

性 状:白色の粉末である。

溶解性:*N, N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水及び2-プロパノールにほとんど溶けない。

融 点:166~170℃

分配係数:logP=5.62(1-オクタノール/pH6.0緩衝溶液)

logP=5.67(1-オクタノール/pH8.1緩衝溶液)

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

【包　　装】

56カプセル(8カプセル×7)、100カプセル(10カプセル×10)、
500カプセル(10カプセル×50)、100カプセル(バラ)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) Cruccu, V., et al. : Clin. Ter., **146**, 383, 1995
2) Kaukonen, K. M., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **62**, 510, 1997
3) Gopaul, V. S., et al. : Drug Metab. Rev., **36**(Suppl. 1), 208, 2004
4) Varhe, A., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **56**, 601, 1994
5) Horn, M. : Arch. Dermatol., **132**,1254, 1996
6) Heinig, R., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., : **55**, 57, 1999
7) Cook, C. S., et al. : Xenobiotica, **34**, 215, 2004
8) Muirhead, G. J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **50**, 99, 2000
9) Tapaninen, T., et al. : J. Clin. Pharmacol., 23 Apr 2010
10) Kantola, T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **64**, 58, 1998
11) Boehme, A., et al. : Onkologie, **17**(Suppl. 2),13, 1994
12) Linthoudt, H., et al. : J. Heart Lung Transplant., **15**, 1165, 1996
13) Varis, T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **68**, 487, 2000
14) Raaska, K., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **72**, 362, 2002
15) Olkkola, K., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **55**, 481, 1994
16) Yasui, N., et al. : Psychopharmacology, **139**, 269, 1998
17) Kubo, M., et al. : Drug Metab. Pharmacokinet., **20**, 55, 2005
18) Masui, T., et al. : Ther. Drug Monit., **28**, 73, 2006
19) Furlan, V., et al. : Pharm. Hosp. Fr.,**14**, 1997
20) Royer, I., et al. : Cancer Res., **56**, 58, 1996
21) Saari, T. I., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **66**, 387, 2010
22) Wacher, V. J., et al. : 7th North American ISSX Meeting, **10**, 351, 1996
23) Ohno, T., et al. : J. Clin. Pharmacol., **48**, 330, 2008
24) Yeh, J., et al. : Br. Med. J., **301**, 669, 1990
25) Tailor, S., et al. : Arch. Dermatol., **132**, 350, 1996
26) Neuvonen, P., et al. : J. Am. Acad. Dermatol., **33**, 134, 1995
27) Kroemer, H. K., et al. : Arch. Pharmacol., **348**, 332, 1993
28) Sachs, M., et al. : Clin. Infect. Dis., **16**, 400, 1993
29) Buggia, I., et al. : Anticancer Res., **16**, 2083, 1996
30) Hardin, T. C., et al. : Pharmacother., **17**, 195, 1997
31) Sriwiriyajan, S., et al. : Biopharm. Drug Dispos., **32**, 168, 2011
32) Bonay, M., et al. : Drug Safety, **9**, 309, 1993
33) Spina, E., et al. : Ther. Drug Monit., **19**, 535, 1997
34) Pilheu, J. A., et al. : Medicina, **49**, 43, 1989
35) Jaruratanasirikul, S., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **63**, 451, 2007
36) Jaruratanasirikul, S., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **54**, 159, 1998
37) Lohitnavy, M., et al. : J. Clin. Pharm. Ther., **30**, 201, 2005
38) Hynninen, V. V., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **53**, 587, 2009
39) Dirkx, P., et al. : イトラコナゾールの催奇形性試験(社内資料)
40) Sanz, G., et al. : イトラコナゾールの催奇形性試験(社内資料)
41) Van Peer, A. : イトラコナゾールのヒト乳汁中への排泄(社内資料)
42) 小口勝司, 他 : 基礎と臨床, **25**, 397, 1991
43) 東　純一 : イトラコナゾールカプセルの第Ⅰ相試験(社内資料)
44) Heykants, J., et al. : In : Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents, R. A. Fromtling(Ed.), J. R. Prous Science Publishers, S. A., 223, 1987
45) Meuldermans, W., et al. : イトラコナゾールの蛋白結合率の検討(社内資料)
46) 三上　襄, 他 : Chemotherapy, **42**, 290, 1994
47) Itraconazole皮膚科領域研究班 : 基礎と臨床, **25**, 409, 1991
48) Itraconazole皮膚科領域研究班 : 基礎と臨床, **25**, 423, 1991
49) Itraconazole皮膚科領域研究班 : 基礎と臨床, **25**, 433, 1991
50) Itraconazole皮膚科領域研究班 : 基礎と臨床, **25**, 449, 1991
51) Itraconazole皮膚科領域研究班 : 基礎と臨床, **25**, 463, 1991
52) Itraconazole皮膚科領域研究班 : 基礎と臨床, **25**, 479, 1991
53) Itraconazole内科領域研究班 : 基礎と臨床, **25**, 585, 1991
54) Itraconazole内科領域研究班 : 基礎と臨床, **25**, 618, 1991
55) Itraconazole皮膚科領域研究班 : 西日本皮膚科, **58**, 865, 1996
56) 松本忠彦, 他 : 西日本皮膚科, **58**, 887, 1996
57) 渡辺晋一, 他 : 日本皮膚科学会雑誌, **114**, 55, 2004
58) 河野　茂, 他 : 日本化学療法学会雑誌, **54**(Suppl. 1), 32, 2006
59) 平谷民雄, 他 : Jpn. J. Antibiotics, **44**, 580, 1991
60) 内田勝久, 他 : Jpn. J. Antibiotics, **44**, 562, 1991
61) 内田勝久, 他 : Jpn. J. Antibiotics, **44**, 571, 1991
62) Van Cutsem, J. : Mycoses, **32**(Suppl. 1), 7, 1989
63) 内田勝久, 他 : Jpn. J. Antibiotics, **44**, 588, 1991
64) Van Cutsem, J., et al. : Rev. Infect. Dis., **9**(Suppl. 1), S15, 1987
65) Van Cutsem, J. : Mycoses, **32**(Suppl. 1), 14, 1989
66) Vanden Bossche, H., et al. : Mycoses, **32**(Suppl. 1), 35, 1989

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター

〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00～17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
JP131964NN

janssen

PN
※※2018年 2月改訂(下線部分)(第19版)
※2017年 7月改訂
貯　　法:室温保存
使用期限:包装に表示

日本標準商品分類番号
87629

経口抗真菌剤

処方箋医薬品*

イトリゾール® 内用液1%

承認番号	21800AMY10109000
薬価収載	2006年 9月
販売開始	2006年 9月
国際誕生	1988年 4月
効能追加	2011年 9月
※※再審査結果	2017年 6月

ITRIZOLE® Oral Solution 1%
イトラコナゾール内用液

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

※ 1) ピモジド、キニジン、ベプリジル、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、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、プロナンセリン、シルデナフィル(レバチオ)、タダラフィル(アドシルカ)、アスナプレビル、バニプレビル、スボレキサント、イブルチニブ、チカグレロル、アリスキレン、ダビガトラン、リバーロキサバン、リオシグアトを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
2) 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
4) 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者
[不可逆的な肝障害におちいるおそれがある。]
5) 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」の項参照)

【組 成・性 状】

販売名	イトリゾール内用液1%
成分・含量	1mL中イトラコナゾール10mg含有
添加物	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(溶解補助剤)、プロピレングリコール、塩酸、水酸化ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、D-ソルビトール液、カラメル、香料
剤形	シロップ剤
色・性状	黄色～微褐色澄明の液で、チェリー様のにおいを有する。

【効 能・効 果】

1. 真菌感染症
[適応菌種]
アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、プラストミセス属、ヒストプラスマ属
[適応症]
真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、プラストミセス症、ヒストプラスマ症
2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症
3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

《効能・効果に関連する使用上の注意》
1) 発熱性好中球減少症の患者への投与は、発熱性好中球減少症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
2) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に投与する場合には、投与前に適切な培養検査等を行い、起炎菌を明らかにする努力を行うこと。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。
3) 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防に対しては、好中球数が500/mm³未満に減少することが予測される場合に本剤を投与すること。

【用 法・用 量】

1. 真菌感染症
●真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、プラストミセス症、ヒストプラスマ症
通常、成人には20mL(イトラコナゾールとして200mg)を1日1回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。
●口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症
通常、成人には20mL(イトラコナゾールとして200mg)を1日1回空腹時に経口投与する。
2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症
通常、成人には、イトラコナゾール注射剤からの切り替え投与として、20mL(イトラコナゾールとして200mg)を1日1回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。
3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防
通常、成人には20mL(イトラコナゾールとして200mg)を1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
1) 真菌感染症
・プラストミセス症、ヒストプラスマ症：
プラストミセス症及びヒストプラスマ症の初期治療又は重症の患者に対して本剤を使用する場合は、イトラコナゾール注射剤から切り替えて投与すること。
・口腔咽頭カンジダ症：
服薬の際、数秒間口に含み、口腔内に薬剤をゆきわたらせた後に嚥下すること。なお、本剤は、主として消化管から吸収され作用を発現する。
2) 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：
・好中球数が1,000/mm³以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。
・患者の状態(服薬コンプライアンス、併用薬及び消化管障害など)により血中濃度が上昇しないと予測される場合、血中濃度モニタリングを行うことが望ましい(「相互作用」、「その他の注意」の項参照)。
3) 本剤はイトリゾールカプセル50と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、イトリゾールカプセル50から本剤に切り替える際には、イトラコナゾールの血中濃度(AUC、C_{max})の上昇による副作用の発現に注意すること(「薬物動態」の項参照)。また、本剤の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害(下痢、軟便等)及び腎機能障害の発現に注意すること(「重要な基本的注意」の項参照)。
一方、本剤からイトリゾールカプセル50への切り替えについては、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがあるので、本剤の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害(下痢、軟便等)及び腎機能障害による異常を認めた場合などを除き、原則として切り替えを行わないこと(「薬物動態」の項参照)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
1) 薬物過敏症の既往歴、アレルギー既往歴のある患者
2) 肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
3) 腎障害のある患者[本剤及び代謝物等の排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。]

®登録商標

4) うっ血性心不全又はその既往歴のある患者[うっ血性心不全の悪化又は再発を来すおそれがある(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
5) ワルファリンを投与中の患者(「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照)
6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

1) 本剤の投与に際しては、肝疾患の既往歴、薬物過敏症、アレルギー既往歴等について十分な問診を行い、これらの現症又は既往歴のある患者については、投与中止又は慎重投与について考慮すること。
2) 本剤の高用量又は長期にわたる使用の場合には、血液検査、肝機能・腎機能検査、血中電解質検査等を定期的に行うことが望ましい。
3) 虚血性心疾患、基礎心疾患(弁膜症等)、慢性閉塞性肺疾患、腎不全、その他の浮腫性疾患等うっ血性心不全を起こすおそれのある患者に対して本剤を投与する場合には、その危険性について十分に説明するとともに、下肢浮腫、呼吸困難等の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。(「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照)
4) 本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。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(「相互作用」の項参照)。
5) 添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害(下痢、軟便等)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適切な処置を行うこと。
6) 添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは浸透圧性腎症を引き起こす可能性があることが知られているため、高用量又は長期にわたる使用の場合には、血清クレアチニン値を測定するなど観察を十分に行い、腎機能障害がみられた場合には他の抗真菌剤への切り替えも考慮すること。(「その他の注意」の項参照)
7) 本剤で効果が認められない場合は、漫然と投与を継続しないこと。
8) 国内において、内用液としては400mg/日を超える用量での有効性及び安全性は十分に検討されていないことから、400mg/日を超えて使用しないこと。
9) 食道カンジダ症を疑う場合は、内視鏡検査を実施するなど確定診断後に本剤を投与すること。

3. 相互作用

本剤は、主に肝チトクロームP450 3A4(CYP3A4)によって代謝される。また、本剤は、CYP3A4及びP糖蛋白に対して阻害作用を示す。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。また、**本剤空腹時投与のバイオアベイラビリティは、同用量のイトラコナゾールカプセル剤食直後投与時に比べて高くなると考えられるので、カプセル剤と同用量の本剤を投与する場合には薬物相互作用の増強の可能性を考慮し、慎重に投与すること。**本剤投与終了後の血漿中薬物濃度は、本剤の投与量及び投与期間に応じて徐々に低下するため、本剤によって代謝が影響される薬剤の投与開始に際しては患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

※1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド オーラップ **キニジン**[1),2)] 硫酸キニジン **ベプリジル**[3)] ベプリコール	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
トリアゾラム[4)] ハルシオン	トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。	
シンバスタチン[5)] リポバス	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症があらわれやすくなる。	
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**[6)] バイミカード	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
エルゴタミン クリアミン配合錠 **ジヒドロエルゴタミン** ジヒデルゴット **エルゴメトリン** エルゴメトリンマレイン酸塩注 **メチルエルゴメトリン** メテルギン	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の副作用が発現するおそれがある。	
バルデナフィル レビトラ	バルデナフィルのAUCが増加しC_{max}が上昇するとの報告がある。	
エプレレノン[7)] セララ	エプレレノンの血中濃度を上昇させるおそれがある。	
ブロナンセリン ロナセン	ブロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
シルデナフィル[8)] レバチオ	シルデナフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある(シルデナフィルとリトナビルの併用により、シルデナフィルのC_{max}及びAUCがそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加したとの報告がある)。	
タダラフィル アドシルカ	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある(タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルのAUC及びC_{max}がそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある)。	
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、肝臓に関連した副作用が発現、重症化するおそれがある。	
バニプレビル バニヘップ	バニプレビルの血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐、下痢の発現が増加するおそれがある。	
スボレキサント ベルソムラ	スボレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある。	
イブルチニブ イムブルビカ	イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	
チカグレロル ブリリンタ	チカグレロルの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。	
アリスキレン[9)] ラジレス	イトラコナゾールカプセルの併用投与(空腹時)により、アリスキレンのC_{max}及びAUCがそれぞれ約5.8倍及び約6.5倍に上昇したとの報告がある。	本剤のP糖蛋白阻害作用により、アリスキレンの排泄が阻害されると考えられる。
ダビガトラン プラザキサ	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大することがある。	本剤のP糖蛋白阻害作用により、ダビガトランの排泄が阻害されると考えられる。
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、出血の危険性が増大するおそれがある(リバーロキサバンとケトコナゾールの併用により、リバーロキサバンのAUC及びC_{max}がそれぞれ158%及び72%増加したとの報告がある)。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リバーロキサバンの代謝及び排泄が阻害され、抗凝固作用が増強されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リオシグアト アデムパス	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある(リオシグアトとケトコナゾールの併用により、リオシグアトのAUC及びC_{max}がそれぞれ150%及び46%増加し、また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下したとの報告がある)。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
アトルバスタチン[10]	横紋筋融解症があらわれやすくなる。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤(ビンクリスチン[11]**等)**	ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。	
メチルプレドニゾロン[12] **デキサメタゾン**[13] **プデソニド**[14]	これらの薬剤の副作用が増強されることがある。	
コルヒチン	コルヒチンの作用が増強されることがある。 なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には、本剤を併用しないこと。	
ジソピラミド	ジソピラミドの血中濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。	
ベンゾジアゼピン系薬剤 **ミダゾラム**[15] **プロチゾラム** **アルプラゾラム**[16]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	
抗精神病薬 **ハロペリドール** **アリピプラゾール**[17] **ペロスピロン**[18] **クエチアピン**	・本剤とアリピプラゾールの併用により、アリピプラゾールのC_{max}、AUC、$t_{1/2}$がそれぞれ19.4%、48.0%、18.6%増加したとの報告がある。 ・本剤とペロスピロンの併用により、ペロスピロンのC_{max}及びAUCがそれぞれ5.7倍及び6.8倍増加したとの報告がある。	
免疫抑制剤 **シクロスポリン** **タクロリムス水和物**[19]		
抗悪性腫瘍剤 **ドセタキセル水和物**[20] **エベロリムス** **テムシロリムス** **ゲフィチニブ** **ダサチニブ** **エルロチニブ** **ラパチニブ** **ボルテゾミブ** **イマチニブ** **スニチニブ**		
オピオイド系鎮痛剤 **フェンタニル** **オキシコドン**[21] **メサドン**	・本剤とオキシコドンの併用により、オキシコドンのクリアランスが32%減少し、AUCが51%増加したとの報告がある(オキシコドン注射剤)。また、オキシコドンのAUCが144%上昇したとの報告がある(オキシコドン経口剤)。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ブプレノルフィン **セレギリン**[22] **ガランタミン** **モザバプタン** **トルバプタン** **エレトリプタン** **サルメテロール** **シクレソニド** **フルチカゾン** **アプレピタント** **イミダフェナシン**[23] **ソリフェナシン** **トルテロジン** **シロスタゾール** **シナカルセト** **エバスチン** **サキナビル** **ダルナビル** **マラビロク** **オキシブチニン** **ドンペリドン**	・トルバプタンとの併用が避けられない場合は、トルバプタンの減量あるいは、低用量から開始するなど用量に注意すること。 ・本剤とイミダフェナシンの併用により、イミダフェナシンのC_{max}及びAUCがそれぞれ1.32倍及び1.78倍増加したとの報告がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
シルデナフィル バイアグラ	シルデナフィルとエリスロマイシンの併用によりシルデナフィルのC_{max}、AUCの増加が認められたとの報告がある。	
タダラフィル シアリス ザルティア	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある(タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルのAUC及びC_{max}がそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある)。	
ワルファリン[24]	ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある(「重要な基本的注意」の項参照)。	
シメプレビル	シメプレビルの血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、本剤とシメプレビルを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
アキシチニブ	アキシチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。やむを得ず併用する際にはアキシチニブの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
フェソテロジン	活性代謝物5-HMTの血漿中濃度の上昇に伴い効果や副作用の増強が予想される。	
ボセンタン	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現しやすくなるおそれがある。	
ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤 **(ニフェジピン**[25]**、ニルバジピン、フェロジピン**[26]**等)** **ベラパミル**[27]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。また、心機能が低下する可能性がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。また、両剤の心抑制作用が増強する可能性がある。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	本剤のCYP3A4阻害作用により、イリノテカンの活性代謝物の無毒化が阻害されると考えられる。
ニロチニブ	ニロチニブの血中濃度が上昇し、QT延長があらわれることがある。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、ニロチニブの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アピキサバン	アピキサバンの血中濃度を上昇させることがある。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、アピキサバンの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
ジゴキシン[28] **プスルファン[29]**	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。本剤とプスルファンの併用により、プスルファンのクリアランスが20%減少したとの報告がある。	機序不明
併用により、本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
クラリスロマイシン[30] **リトナビル** **ホスアンプレナビル/リトナビル** **エリスロマイシン** **シプロフロキサシン[31]**	本剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とシプロフロキサシンの併用により、イトラコナゾールのC_{max}及びAUCがそれぞれ53.13%及び82.46%増加したとの報告がある。	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。		
インジナビル **テラプレビル**	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、血中濃度の変化が起こる場合がある。
ダルナビル/リトナビル	本剤又はダルナビルの血中濃度が上昇する可能性がある(ダルナビル/リトナビルとケトコナゾールの併用により、ダルナビルとケトコナゾールの血中濃度の上昇が認められたとの報告がある)。	
カルバマゼピン[32),33)] **エトラビリン** **リファブチン**	本剤の血中濃度が低下することがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。また、本剤のCYP3A4に対する阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。
併用により、本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量、両剤の投与間隔を調節するなど注意すること。		
リファンピシン **フェニトイン** **イソニアジド[34)]** **フェノバルビタール** **エファビレンツ** **ネビラピン[35)]**	本剤の血中濃度が低下することがある。本剤とネビラピンの併用により、本剤のC_{max}、AUC及び$t_{1/2}$がそれぞれ38%、61%及び31%減少したとの報告がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。
併用により、下記の薬剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。		
メロキシカム[36)]	本剤とメロキシカムの併用により、メロキシカムのC_{max}及びAUCがそれぞれ64%及び37%減少したとの報告がある。	本剤がメロキシカムの消化管からの吸収を抑制すると考えられる。

4. 副作用

＜承認時＞

口腔咽頭カンジダ症：国内で実施した臨床試験における副作用(臨床検査値異常を含む)は、125例中44例(35.2%)に認められた。その主なものは軟便14例(11.2%)、下痢10例(8.0%)、悪心6例(4.8%)であった。

真菌感染症、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症：国内で実施した臨床試験における副作用(臨床検査値異常を含む)は、55例中54例(98.2%)に認められた。その主なものは下痢・軟便24例(43.6%)、腎機能検査値異常23例(41.8%)、低カリウム血症22例(40.0%)、肝障害18例(32.7%)であった。

※※＜再審査終了時＞

口腔咽頭カンジダ症：使用成績調査における副作用(臨床検査値異常を含む)は、2290例中245例(10.7%)に認められた。その主なものは下痢・軟便100例(4.4%)、悪心20例(0.9%)であった。

真菌感染症、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、真菌感染症の予防：特定使用成績調査における副作用(臨床検査値異常を含む)は、324例中86例(26.5%)に認められた。その主なものは悪心16例(4.9%)、低カリウム血症12例(3.7%)、肝障害11例(3.4%)であった。

※※1) 重大な副作用

(1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)[注1)]：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、胸内苦悶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) うっ血性心不全(0.25%)、肺水腫(頻度不明)[注1)]：うっ血性心不全、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注意し、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。

(3) 肝障害(1.11%)、胆汁うっ滞(0.04%)、黄疸(0.07%)：肝障害、胆汁うっ滞、黄疸等があらわれることがあるので、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意し、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。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。

(4) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎(頻度不明)[注1)]**、多形紅斑(0.04%)**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎(紅皮症)、多形紅斑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。

(5) 間質性肺炎(頻度不明)[注1)]：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、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、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、適切な処置を行うこと。

※※2) その他の副作用

	0.1%以上[注2)]	0.1%未満	頻度不明[注1)]
感染症			鼻炎
過敏症			血管浮腫
代謝・栄養	低カリウム血症(1.2%)、高トリグリセリド血症		
循環器	血圧上昇	不整脈、心電図異常、高血圧、狭心症発作、動悸、徐脈	心室性期外収縮、房室ブロック、血管障害、頻脈、低血圧
消化器	下痢・軟便(5.6%)、悪心(1.7%)、腹部不快感、食欲不振、嘔吐、腹痛、腹部膨満、便秘、上腹部痛、消化不良、口内炎、口腔内痛	胃炎、舌炎、歯周炎	おくび、腹部腰背部痛、胃十二指腸潰瘍、食道炎
肝　臓	肝機能異常、高ビリルビン血症、γ-GTP増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、Al-P増加	LDH増加	LAP増加
呼吸器		咳嗽、発声障害、咽喉頭疼痛	呼吸困難
皮　膚	発疹、紅斑、そう痒症	脱毛、湿疹、光線過敏性反応、蕁麻疹	白血球破砕性血管炎、紅斑性発疹、皮膚乾燥、皮膚腫脹、多汗症、皮膚障害
精神神経系	めまい、味覚異常	感覚鈍麻、頭痛、不眠、傾眠、振戦、倦怠感	末梢神経障害、錯感覚、肩こり、眠気、不安、失神、うつ病、錯乱状態
腎　臓	腎機能検査値異常[注3)]、腎障害、腎尿細管障害、蛋白尿	尿量減少、血尿	頻尿、尿失禁、BUN上昇、尿検査異常、尿円柱
生殖器			月経異常、勃起不全

	0.1％以上注2)	0.1％未満	頻度不明注1)
血　液	白血球減少、血小板減少、好中球減少、貧血	好酸球増多、白血球増多	赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、顆粒球減少
その他	末梢性浮腫、浮腫、発熱、異常感	潮紅、ほてり、顔面浮腫、高血糖、無力症、視覚障害(霧視、複視を含む)、体重増加	血清病、筋痛、関節痛、耳鳴、難聴、胸痛、悪寒、筋硬直、腫脹、自傷、脱水、多汗症
臨床検査	血中コレステロール減少、CRP増加、CK(CPK)増加	血中ナトリウム減少、血中リン増加	血清尿酸上昇、血清カリウム上昇、血中アミラーゼ増加、総蛋白増加、総コレステロール増加、尿糖陽性

注1) 国内自発報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。
注2) 1％以上発現した副作用について頻度を記載した。
注3) 尿中β_2ミクログロブリン増加、β-Nアセチル-Dグルコサミニダーゼ増加、尿中α_1ミクログロブリン増加、尿検査異常

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、消化器症状等副作用(副作用の項参照)があらわれた場合は休薬するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット[37]、マウス[38])で催奇形性が報告されている。]
2) 授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている[39]。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状：

高用量のイトラコナゾールを服用した患者の転帰に関するデータは限られている。イトラコナゾールカプセル剤においては、1000mgから3000mgまでを投与した場合に認められた有害事象は推奨用量を投与した場合と類似している。

処置：

過量投与した場合には応急措置を取ること。特別な解毒剤はないが、必要に応じて胃洗浄や活性炭の投与など適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

9. 適用上の注意

1) 投与経路：経口的にのみ使用すること(注射には使用しないこと)。
2) 薬剤交付時：本剤は個々の患者の投与期間に基づいた必要量を交付し、計量カップを用い、正確に本剤1回服用量を量り取って服用するよう患者に指導すること。また、飲み忘れ等による服薬期間後の残薬については、服用しないよう指導すること。

10. その他の注意

1) 類似化合物(ミコナゾール)では血糖降下剤との併用により、著しい血糖低下が認められたとの報告がある。
2) ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの混餌投与によるラットがん原性試験において、膵臓腫瘍及び大腸腫瘍の発生率増加が認められた。しかしながら、膵臓腫瘍はラットのみに種特異的に生じる所見であり、大腸腫瘍は大量(ヒトの約15倍)のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを長期間経口投与したことで生じた所見であり、他の難吸収性多糖類の長期間大量経口投与でも同様に生じる所見である[40]。
3) ラット及びイヌの3ヵ月静脈内投与試験において、添加物のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは、腎機能には影響を与えないが、腎臓及び膀胱において、高張な物質を排泄する過程で生じる適応性変化と考えられる浸透圧性腎症がみられている。この所見は3ヵ月の休薬後も軽度に残存していたものの、回復性が認められた。また、同様の所見がラット及びイヌの12ヵ月経口投与試験においても認められた。
4) 海外で実施された真菌感染予防の臨床試験では、予防効果を期待する血中イトラコナゾールのトラフ値として250ng/mLを目安として実施し、その結果、投与開始10～14日に80％以上の患者で血中イトラコナゾールのトラフ値が250ng/mLに達した[41]。また、アスペルギルスに感染する可能性がある場合には血中イトラコナゾールのトラフ値の目安として500ng/mLを推奨する文献報告もある[42]。

【薬　物　動　態】

1. 血中濃度

<健康成人における成績>

1) 単回投与：健康成人男性を対象に、本剤をイトラコナゾールとして100及び200mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び主活性代謝物ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[43]。

健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ
(平均値±標準偏差)

用量	対象	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
100mg (n=6)	未変化体	309.9± 43.8	1.8±0.4	2,842.7± 703.3	24.1±9.6
	主活性代謝物	539.5± 67.5	2.5±0.8	7,055.1±1,718.2	7.7±1.8
200mg (n=6)	未変化体	688.3±163.8	2.2±0.4	7,914.3±1,874.7	26.3±5.2
	主活性代謝物	1,002.3±203.1	3.0±1.1	19,073.7±3,732.6	8.3±1.4

健康成人男性を対象に、本剤(空腹時)又はカプセル剤(食直後)[44]をイトラコナゾールとして100及び200mgを単回経口投与した試験の成績を比較した結果、本剤のバイオアベイラビリティはカプセル剤と比べ高値を示した。

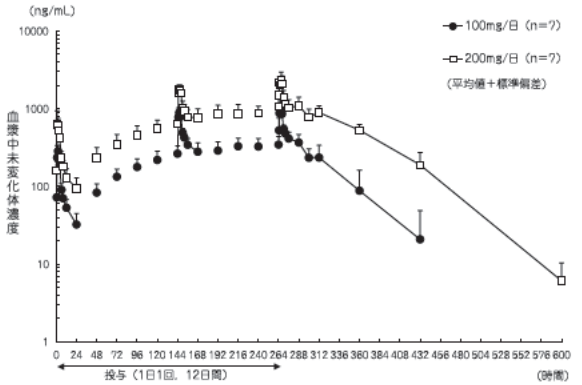
健康成人男性に本剤(空腹時)及びカプセル剤(食直後)を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ
(平均値±標準偏差)

パラメータ	対象	100mg		200mg	
		本剤 (n=6)	カプセル剤 (n=5)	本剤 (n=6)	カプセル剤 (n=5)
C_{max} (ng/mL)	未変化体	309.9±43.8	132.2±80.7	688.3±163.8	215.6±58.1
	主活性代謝物	539.5±67.5	267.4±71.4	1,002.3±203.1	678.6±62.4
T_{max} (hr)	未変化体	1.8±0.4	4.8±1.8	2.2±0.4	4.4±0.9
	主活性代謝物	2.5±0.8	6.0±1.4	3.0±1.1	5.2±1.8
AUC (ng·hr/mL)	未変化体	2,842.7± 703.3	2,221±1,141	7,914.3±1,874.7	4,142±1,272
	主活性代謝物	7,055.1±1,718.2	6,772±3,221	19,073.7±3,732.6	15,028±2,524
$t_{1/2}$ (hr)	未変化体	24.1±9.6	24.9± 7.7	26.3±5.2	27.9±9.9
	主活性代謝物	7.7±1.8	17.4±11.2	8.3±1.4	9.5±2.1

2) 食事による影響：本剤を空腹時に単回経口投与したとき、食直後投与よりも未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールのT_{max}の短縮(約0.5倍)、C_{max}の上昇(1.7倍及び1.6倍)及びAUCの増加(1.1倍及び1.2倍)が認められた[43]。
3) 反復投与：健康成人男性を対象に、本剤をイトラコナゾールとして100mg及び200mgを空腹時に1日1回、12日間反復経口投与したとき、各投与群における未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールはいずれも投与期間中に定常状態に達した。また、最終投与後の未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールのC_{max}は、ほぼ投与量に比例して増加したが、最終投与後の未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの$t_{1/2}$は単回投与時よりも延長した。また、AUC(0→24)は用量比を上回る増加(2.5倍及び2.3倍)を示し、肝代謝の飽和に起因すると考えられる非線形性が認められた[45]。

健康成人男性に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ
(平均値±標準偏差)

用量	対象	投与日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC(0→24) (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
100mg (n=7)	未変化体	1日目	296.5± 67.8	1.7±0.5	2,004.9± 456.0	−
		最終日	1,028.0± 98.8	1.9±0.7	12,248.3± 2,076.0	28.1±10.4
	主活性代謝物	1日目	511.5± 45.5	2.1±0.4	6,267.0± 1,162.7	−
		最終日	1,298.1±186.1	3.6±0.5	25,998.9± 4,665.1	19.0± 8.2
200mg (n=7)	未変化体	1日目	738.0±174.4	1.7±0.8	4,932.0± 1,069.3	−
		最終日	2,503.7±537.1	2.1±1.1	31,169.1± 7,527.8	39.0± 5.6
	主活性代謝物	1日目	914.8±102.0	2.6±1.0	13,359.0± 2,358.0	−
		最終日	2,851.7±692.6	3.0±1.0	59,652.5±14,939.6	37.6±12.1



健康成人男性に本剤を反復経口投与したときの血漿中濃度推移

<患者における成績>

1) 注射剤から本剤への切り替え投与[46]

深在性真菌症患者及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者を対象とした第Ⅱ相試験での薬物濃度を用いて構築した母集団薬物動態解析モデルに基づき、深在性真菌症患者及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者に本剤を投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度を推定した。

深在性真菌症患者及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者を対象に注射剤から本剤をイトラコナゾールとして200mg1日1回、150mg1日2回及び200mg1日2回に切り替えて投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度(推定値)は、本剤投与開始前の血漿中未変化体のトラフ濃度(推定値)以上の値で推移した。

また、本剤投与中の血漿中未変化体のトラフ濃度(推定値)は、深在性真菌症患者を対象に注射剤からカプセル剤をイトラコナゾールとして200mg1日2回に切り替えて投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度(実測値)と同程度又は高値を示した。

注射剤から本剤(推定値)及びカプセル剤(実測値)に切り替えて投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度　(平均値±標準偏差)

週	本剤										カプセル剤	
	200mg 1日1回				150mg 1日2回		200mg 1日2回				200mg 1日2回	
	n	FN	n	SFI	n	SFI	n	FN	n	SFI	n	SFI
0[a)]	12	952±238	5	881± 204	2	2,264	10	853±340	6	1,723± 408	28	1,510± 574
1	7	1,072±409	5	1,460± 609	2	3,073	7	1,840±885	4	2,979± 633	26	1,808± 799
2	1	2,094	4	2,017±1,078	2	3,759	1	1,905	4	4,280±1,433	24	1,914± 805
6	NA		4	2,380±1,349	1	3,927	NA		2	6,005	21	2,276± 910
12	NA		1	739	1	5,193	NA		NA		19	2,520±1,451

a) 本剤投与開始前　　ng/mL
NA：データなし
SFI：深在性真菌症
FN：真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

2) 本剤単独投与[47)]
日本人患者(深在性真菌症患者及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者)を対象に本剤をイトラコナゾールとして200mg1日1回投与したとき、血漿中未変化体のトラフ濃度(推定値の平均値)は日本人患者に本剤をイトラコナゾールとして2.5mg/kg1日2回投与したときと比べ低値を示したが、その分布範囲に大きな差はなく、外国人の重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者を対象に本剤をイトラコナゾールとして2.5mg/kg1日2回投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度(実測値)と同程度又は高値を示すと考えられた。

日本人患者(推定値)及び外国人患者(実測値)に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度　(平均値±標準偏差[範囲])

週	日本人				外国人	
	n	200mg 1日1回	n	2.5mg/kg 1日2回	n	2.5mg/kg 1日2回
1	51	492± 290 [93.2-1,520]	51	787± 362 [224-1,666]	122	512± 367 [NQ-2,359]
2	51	852± 616 [104-3,130]	51	1,451± 789 [284-3,296]	88	764± 482 [NQ-2,236]
3	51	1,129± 932 [104-4,674]	51	2,018±1,220 [299-4,938]	55	1,028± 658 [59-3,069]
4	51	1,366±1,243 [104-6,183]	51	2,534±1,653 [304-6,554]	30	1,253± 918 [NQ-3,460]
5	102	1,676±1,701 [105-9,146]	102	3,250±2,315 [305-9,743]	25	2,052±1,180 [193-5,165]

NQ：定量下限未満　　ng/mL

2. 分布
1) 体組織への分布[48)]
外国人(患者・健康成人)のデータでは、イトラコナゾール100mg経口投与後の肺、腎、肝、皮膚等の組織内未変化体濃度は血漿中濃度よりも高かった。
2) 乳汁移行性[39)]
外国人(健康女性)のデータでは、授乳婦にイトラコナゾール1回200mgを1日2回経口投与したとき、乳汁中に未変化体が検出された。
3) 血漿蛋白結合率[49)]
99.8%（*in vitro*、平衡透析法、0.5μg/mL）

3. 代謝
ヒトにイトラコナゾールを経口投与したとき、肝臓で主に代謝され、主な代謝物はヒドロキシイトラコナゾールである。
初回通過効果の有無及びその割合：あり(割合は不明)
代謝物の活性の有無：ヒドロキシイトラコナゾール(主活性代謝物)は、未変化体と比較してほぼ同等の抗真菌活性を示す[50)]。
代謝酵素(チトクロームP450)の分子種：CYP3A4

4. 排泄
健康成人男性に、本剤を単回及び反復経口投与したとき、未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの尿中排泄率はそれぞれ投与量の1%未満であった[43) 45)]。

5. ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは、血漿中には検出されず、ほとんど未変化体として吸収されない[43)]。また、未変化体の尿中排泄率は投与量の1%未満であり、投与量の約50%は未変化体のまま糞中に排泄され、残りは消化管内で腸内細菌叢により分解された後に糞中排泄あるいは吸収される。

【臨 床 成 績】

1. 口腔咽頭カンジダ症を対象とした臨床試験[51)]
国内で実施された口腔咽頭カンジダ症を対象とした臨床試験において、本剤200mg/日を1～2週間投与したときの有効率は91.9%（68/74例)であった。

2. 食道カンジダ症を対象とした臨床試験[52)]
海外で実施された食道カンジダ症を対象とした臨床試験において、本剤を初回200mg/日投与後、100mg/日を3～8週間投与したときの有効率は94.3%（50/53例)であった。

3. 深在性真菌症を対象とした臨床試験[53)]
国内で実施された深在性真菌症を対象とした臨床試験において、本剤最大200mgを1日2回最長12週間、又はイトラコナゾール注射剤最短3日間から最長2週間投与後、本剤最大200mgを1日2回最長12週間投与したときの有効率は以下のとおりであった。

菌種	疾患名	有効例/有効例+無効例
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	3/5
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	5/8
	アスペルギローマ	4/8
	小計	12/21(57.1%)
カンジダ属	カンジダ血症	1/1
	食道カンジダ症	3/3
	小計	4/4
クリプトコックス属	肺クリプトコックス症	2/4
	小計	2/4
合計		18/29(62.1%)

4. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症を対象とした臨床試験[53)]
国内で実施された真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症を対象とした臨床試験において、イトラコナゾール注射剤最短3日間から最長2週間投与後、本剤最大200mgを1日2回最長12週間投与したときの有効率は80.0%（16/20例)であった。

5. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者を対象とした真菌感染予防の臨床試験
海外で実施された好中球減少を伴う血液悪性疾患患者を対象とした臨床試験において、本剤2.5mg/kgを1日2回最長8週間投与*したときの予防効果をプラセボと比較したときの真菌感染症発症率は以下のとおりであった[54)]。

真菌感染症発症率

真菌感染症の発症	イトラコナゾール群 (n=201)	プラセボ群 (n=204)	p値[注)]
深在性真菌症(確定診断例+疑診例)+表在性真菌症	48(23.9%)	68(33.3%)	0.035
深在性真菌症：確定診断例	5(2.5%)	9(4.4%)	0.291
深在性真菌症：疑診例	43(21.4%)	59(28.9%)	0.081
表在性真菌症	0(0%)	0(0%)	−

深在性真菌症と表在性真菌症を発症した場合、深在性真菌症に集計した。
注) Cochran-Mantel-Haenszel検定

海外で実施された好中球減少を伴う血液悪性疾患患者を対象とした臨床試験において、本剤2.5mg/kgを1日2回最長8週間投与*したときの予防効果をアムホテリシンBカプセルと比較したときの真菌感染症発症率は以下のとおりであった[41)]。

真菌感染症発症率

真菌感染症の発症	イトラコナゾール群 (n=281)	アムホテリシンB群 (n=276)	p値[注1)]
侵襲性アスペルギルス症	5(1.8%)	9(3.3%)	0.264
深在性真菌症(確定診断例[注2)]+疑診例)+表在性真菌症	93(33.1%)	106(38.4%)	0.191
深在性真菌症：確定診断例[注2)]	8(2.8%)	13(4.7%)	0.248
深在性真菌症：疑診例	83(29.5%)	80(29.0%)	0.886
表在性真菌症	2(0.7%)	13(4.7%)	0.004

深在性真菌症と表在性真菌症を発症した場合、深在性真菌症に集計した。
注1) χ^2検定
注2) 侵襲性アスペルギルス症を含む。

＊本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には20mL(イトラコナゾールとして200mg)を1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。」である。

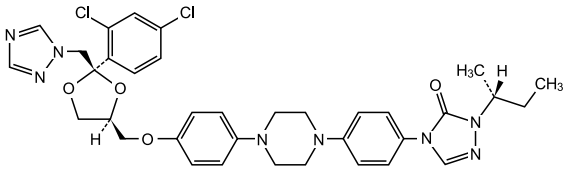
【薬 効 薬 理】

1. 抗真菌作用
1) カンジダ属に対して*in vitro*で強い抗真菌活性を示した[55) ～58)]。
2) 持続的抗真菌活性(post-antifungal effect)を検討するために*Candida albicans*に薬剤を一定時間曝露し洗浄除去処理したところ、イトラコナゾールは薬剤除去後も作用が持続することが示された(*in vitro*)[59)]。
3) 実験的な免疫不全マウスにおける口腔カンジダ症[60)]並びにマウス、モルモットの実験的な免疫不全動物における消化管カンジダ症[58) 61) 62)]に対して高い有効性を示した。

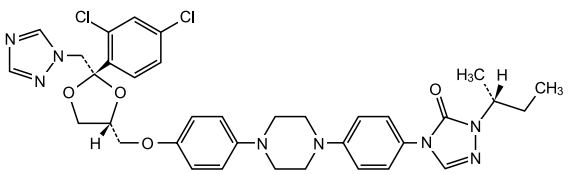
2. 作用機序[63)]
真菌のチトクロームP450に特異的に作用して、真菌の細胞膜の主要構成脂質であるエルゴステロールの生合成を阻害する。イトラコナゾールは哺乳類由来のチトクロームP450には影響が少なかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イトラコナゾール(JAN)、Itraconazole(JAN, INN)
化学名：4-(4-{4-[4-({(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl}methoxy)phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(1*RS*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one
4-(4-{4-[4-({(2*SR*,4*RS*)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl}methoxy)phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(1*RS*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one
分子式：$C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$
分子量：705.63
化学構造式：



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体

性　状：白色の粉末である。
溶解性：*N, N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水及び2-プロパノールにほとんど溶けない。
融　点：166～170℃
分配係数：logP=5.62(1-オクタノール/pH6.0緩衝溶液)
　　logP=5.67(1-オクタノール/pH8.1緩衝溶液)

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

【包　　装】

イトリゾール内用液1%：140mL　1瓶

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) Cruccu, V., et al.：Clin. Ter.，**146**, 383, 1995
2) Kaukonen, K. M., et al.：Clin. Pharmacol. Ther.，**62**, 510, 1997
3) Gopaul, V. S., et al.：Drug Metab. Rev.，**36**(Suppl. 1), 208, 2004
4) Varhe, A., et al.：Clin. Pharmacol. Ther.，**56**, 601, 1994
5) Horn, M.：Arch. Dermatol.，**132**,1254, 1996
6) Heinig, R., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol.，：**55**, 57, 1999
7) Cook, C. S., et al.：Xenobiotica，**34**, 215, 2004
8) Muirhead, G. J., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol.，**50**, 99, 2000
9) Tapaninen, T., et al.：J. Clin. Pharmacol., 23 Apr 2010
10) Kantola, T., et al.：Clin. Pharmacol. Ther.，**64**, 58, 1998
11) Boehme, A., et al.：Onkologie，**17**(Suppl. 2),13, 1994
12) Linthoudt, H., et al.：J. Heart Lung Transplant.，**15**, 1165, 1996
13) Varis, T., et al.：Clin. Pharmacol. Ther.，**68**, 487, 2000
14) Raaska,K., et al.：Clin. Pharmacol. Ther.，**72**, 362, 2002
15) Olkkola, K., et al.：Clin. Pharmacol. Ther.，**55**, 481, 1994
16) Yasui, N., et al.：Psychopharmacology，**139**, 269, 1998
17) Kubo, M., et al.：Drug Metab. Pharmacokinet.，**20**, 55, 2005
18) Masui, T., et al.：Ther. Drug Monit.，**28**, 73, 2006
19) Furlan, V., et al.：Pharm. Hosp. Fr.，**14**, 1997
20) Royer, I., et al.：Cancer Res.，**56**, 58, 1996
21) Saari, T. I., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol.，**66**, 387, 2010
22) Wacher, V. J., et al.：7th North American ISSX Meeting，**10**, 351, 1996
23) Ohno, T., et al.：J. Clin. Pharmacol.，**48**, 330, 2008
24) Yeh, J., et al.：Br. Med. J.，**301**, 669, 1990
25) Tailor, S., et al.：Arch. Dermatol.，**132**, 350, 1996
26) Neuvonen, P., et al.：J. Am. Acad. Dermatol.，**33**, 134, 1995
27) Kroemer, H. K., et al.：Arch. Pharmacol.，**348**, 332, 1993
28) Sachs, M., et al.：Clin. Infect. Dis.，**16**, 400, 1993
29) Buggia, I., et al.：Anticancer Res.，**16**, 2083, 1996
30) Hardin, T. C., et al.：Pharmacother.，**17**, 195, 1997
31) Sriwiriyajan, S., et al.：Biopharm. Drug Dispos.，**32**, 168, 2011
32) Bonay, M., et al.：Drug Safety，**9**, 309, 1993
33) Spina, E., et al.：Ther. Drug Monit.，**19**, 535, 1997
34) Pilheu, J. A., et al.：Medicina，**49**, 43, 1989
35) Jaruratanasirikul, S., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol.，**63**, 451, 2007
36) Hynninen, V. V., et al.：Antimicrob. Agents Chemother.，**53**, 587, 2009
37) Dirkx, P., et al.：イトラコナゾールの催奇形性試験(社内資料)
38) Sanz, G., et al.：イトラコナゾールの催奇形性試験(社内資料)
39) Van Peer, A.：イトラコナゾールのヒト乳汁中への排泄(社内資料)
40) Jansen, T., et al.：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンのがん原性試験(社内資料)
41) Harousseau, J. L., et al.：Antimicrob. Agents Chemother.，**44**, 1887, 2000
42) Glasmacher, A., et al.：Mycoses，**42**, 591, 1999
43) 丁　宗鉄，他：日本化学療法学会雑誌，**54**(Suppl. 1), 6, 2006
44) 小口勝司，他：基礎と臨床，**25**, 397, 1991
45) 丁　宗鉄，他：イトラコナゾール内用液の国内第Ⅰ相試験(社内資料)
46) イトラコナゾール注射剤から内用液への切り替え投与における薬物動態の検討(社内資料)
47) イトラコナゾール内用液単独投与における薬物動態の検討(社内資料)
48) Heykants, J., et al.：In ; Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents, R. A. Fromtling (Ed.), J. R. Prous Science Publishers, S. A., 223, 1987
49) Meuldermans, W., et al.：イトラコナゾールの蛋白結合率の検討(社内資料)
50) 三上　襄，他：Chemotherapy，**42**, 290, 1994
51) 山口英世，他：日本化学療法学会雑誌，**54**(Suppl. 1), 18, 2006
52) Wilcox, C. M., et al.：J. Infect. Dis.，**176**, 227, 1997
53) 本川英範：イトラコナゾール内用液の国内第Ⅱ相試験(社内資料)
54) Menichetti, F., et al.：Clin. Infect. Dis.，**28**, 250, 1999
55) 平谷民雄，他：Jpn. J. Antibiotics，**44**, 580, 1991
56) 内田勝久，他：Jpn. J. Antibiotics，**44**, 562, 1991
57) Van Cutsem, J.：Mycoses，**32**(Suppl. 1), 7, 1989
58) Van Cutsem, J., et al.：Rev. Infect. Dis.，**9**(Suppl. 1), S15, 1987
59) Uchida, k., et al.：Microbiol. Immunol.，**50**, 679, 2006
60) Ishibashi, H., et al.：J. Antimicrob. Chemother.，**59**, 317, 2007
61) Van Cutsem, J.：Mycoses，**32**(Suppl. 1), 14, 1989
62) 内田勝久，他：Jpn. J. Antibiotics，**44**, 588, 1991
63) Vanden Bossche, H., et al.：Mycoses，**32**(Suppl. 1), 35, 1989

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

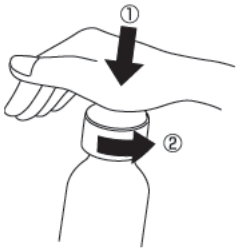
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター

〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00～17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)

使用方法

キャップ(蓋)を押しながら、左に回して、キャップを外します。
(注：キャップを回す際に「カチッカチッ」と音がする場合、キャップは外れていません。)



製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
JP503038PN

ON
※※2018年 9月改訂(下線部分)(第16版)
※2017年 7月改訂
貯　　法:遮光、室温保存
使用期限:包装に表示

日本標準商品分類番号
87629

注射用抗真菌剤

劇薬
処方箋医薬品*

イトリゾール® 注1%[200mg]

承認番号	21800AMY10134000
薬価収載	2006年12月
販売開始	2006年12月
国際誕生	1988年 4月
再審査結果	2015年 3月

ITRIZOLE® Injection 1%
イトラコナゾール注射剤

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

※ 1) ピモジド、キニジン、ベプリジル、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、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、プロナンセリン、シルデナフィル(レバチオ)、タダラフィル(アドシルカ)、アスナプレビル、パニプレビル、スボレキサント、イブルチニブ、チカグレロル、アリスキレン、リバーロキサバン、リオシグアトを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
2) 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
3) クレアチニンクリアランスが30mL/分未満の患者[本剤の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが蓄積することによる腎機能の悪化等を招くおそれがある。]
4) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
5) 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者
[不可逆的な肝障害におちいるおそれがある。]
6) 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」の項参照)

【組 成・性 状】

本製品は、イトリゾール注1%(200mg/20mL)のアンプル、専用希釈液(40mL)及び専用フィルターセットからなる(「包装」の項参照)。

1. 組成・性状

販売名	イトリゾール注1%	専用希釈液
成分・含量	1アンプル(20mL)中にイトラコナゾールを200mg含有する。	1バッグ(40mL)中に塩化ナトリウムを360mg含有する。
外観・性状	無色～微黄色澄明の液	無色澄明の液
pH	4.2～5.2	4.5～8.0
その他	添加物 1アンプル(20mL)中に添加物としてヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン8.0g、プロピレングリコール500μL、塩酸75.2μL、pH調整剤(適量)を含有する。	電解質組成 Na^+ 154mEq/L Cl^- 154mEq/L

※※2. 希釈後の性状

本剤を専用希釈液で希釈したときの溶状、pH及び浸透圧は次のとおりである。

外観	pH	浸透圧比*
無色澄明の液	3.6～5.6	約2

＊生理食塩液に対する比

【効 能・効 果】

1. 真菌感染症
[適応菌種]
アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、プラストミセス属、ヒストプラスマ属
[適応症]
真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、食道カンジダ症、プラストミセス症、ヒストプラスマ症
2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

《効能・効果に関連する使用上の注意》

1) 本剤は、重度若しくは急性期の真菌感染症患者に使用すること。
2) 食道カンジダ症に対しては、経口抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤を使用すること。
3) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に対しては、以下の3条件を満たす患者に本剤を投与すること。
・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱
・好中球数が500/mm³未満の場合、又は1,000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合
・適切な抗菌剤投与を行っても解熱せず、抗真菌剤の投与が必要と考えられる場合
4) 発熱性好中球減少症の患者への投与は、発熱性好中球減少症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
5) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に投与する場合には、投与前に適切な培養検査等を行い、起炎菌を明らかにする努力を行うこと。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。

【用 法・用 量】

通常、成人には投与開始から2日間はイトラコナゾールとして1日400mgを2回に分けて点滴静注する。3日目以降は1日1回200mgを点滴静注する。
投与に際しては、必ず添付の専用フィルターセットを用いて、1時間かけて点滴静注する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1) 本剤の14日間を超えて投与した場合の安全性は確認されていない。継続治療が必要な場合は、以下のとおりイトラコナゾールカプセル剤又は内用液剤に切り替えること。
・イトラコナゾールカプセル剤への切り替え:1回200mg1日2回(1日用量400mg)を食直後に経口投与する。
・イトラコナゾール内用液剤への切り替え:1回20mL1日1回(イトラコナゾールとして200mg)を空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。
2) 本剤の調製に際しては、必ず専用希釈液を使用すること。他剤を混合しないこと。
3) 本剤の投与に際しては、他剤との同時注入を行わないこと。(「適用上の注意」の項参照)
4) 本剤投与の前後に生理食塩液によるライン洗浄(フラッシング)を行うこと。(「適用上の注意」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

1) 腎障害のある患者(「重要な基本的注意」、「その他の注意」、「薬物動態」の項参照)
2) うっ血性心不全又はその既往歴のある患者[うっ血性心不全の悪化又は再発を来すおそれがある(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
3) 薬物過敏症の既往歴、アレルギー既往歴のある患者
4) 肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
5) ワルファリンを投与中の患者(「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照)
6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

®登録商標

2. 重要な基本的注意

1) 腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合には、血清クレアチニン値を測定するなど観察を十分に行い、腎機能障害の悪化がみられた場合には他の抗真菌剤への切り替えも考慮すること。(「その他の注意」、「薬物動態」の項参照)

2) 本剤を健康成人に投与したところ、一過性かつ無症候性の左室駆出率の低下が観察された。イトラコナゾールは陰性変力作用を有することが示されていることから、本剤はうっ血性心不全又はその既往歴のある患者に対しては、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。

3) 虚血性心疾患、基礎心疾患(弁膜症等)、慢性閉塞性肺疾患、腎不全、その他の浮腫性疾患等うっ血性心不全を起こすおそれのある患者に対して本剤を投与する場合には、その危険性について十分に説明するとともに、下肢浮腫、呼吸困難等の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。(「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照)

4) 本剤の投与に際しては、肝疾患の既往歴、薬物過敏症、アレルギー既往歴等について十分な問診を行い、これらの現症又は既往歴のある患者については、投与中止又は慎重投与について考慮すること。

5) 本剤の投与に際しては、血液検査、肝機能・腎機能検査、血中電解質検査等を定期的に行うことが望ましい。

6) 本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。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(「相互作用」の項参照)。

7) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の場合

・本剤投与開始後に、腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに投与を中止すること。

・本剤投与開始後は随時治療効果を評価し、効果が認められない場合は、本剤の中止、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤は、主に肝チトクロームP450 3A4(CYP3A4)によって代謝される。また、本剤は、CYP3A4及びP糖蛋白に対して阻害作用を示す。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。また、本剤投与終了後の血漿中薬物濃度は、本剤の投与量及び投与期間に応じて徐々に低下するため、本剤によって代謝が影響される薬剤の投与開始に際しては患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

※1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド オーラップ **キニジン**[1),2)] 硫酸キニジン **ベプリジル**[3)] ベプリコール	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
トリアゾラム[4)] ハルシオン	トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。	
シンバスタチン[5)] リポバス	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症があらわれやすくなる。	
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**[6)] バイミカード	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	
エルゴタミン クリアミン配合錠 **ジヒドロエルゴタミン** ジヒデルゴット **エルゴメトリン** エルゴメトリンマレイン酸塩注 **メチルエルゴメトリン** メテルギン	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の副作用が発現するおそれがある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
バルデナフィル レビトラ	バルデナフィルのAUCが増加しCmaxが上昇するとの報告がある。	
エプレレノン[7)] セララ	エプレレノンの血中濃度を上昇させるおそれがある。	
ブロナンセリン ロナセン	ブロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
シルデナフィル[8)] レバチオ	シルデナフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある(シルデナフィルとリトナビルの併用により、シルデナフィルのCmax及びAUCがそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加したとの報告がある)。	
タダラフィル アドシルカ	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある(タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルのAUC及びCmaxがそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある)。	
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、肝臓に関連した副作用が発現、重症化するおそれがある。	
バニプレビル バニヘップ	バニプレビルの血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐、下痢の発現が増加するおそれがある。	
スボレキサント ベルソムラ	スボレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある。	
イブルチニブ イムブルビカ	イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	
チカグレロル ブリリンタ	チカグレロルの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。	
アリスキレン[9)] ラジレス	イトラコナゾールカプセルの併用投与(空腹時)により、アリスキレンのCmax及びAUCがそれぞれ約5.8倍及び約6.5倍に上昇したとの報告がある。	本剤のP糖蛋白阻害作用により、アリスキレンの排泄が阻害されると考えられる。
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、出血の危険性が増大するおそれがある(リバーロキサバンとケトコナゾールの併用により、リバーロキサバンのAUC及びCmaxがそれぞれ158%及び72%増加したとの報告がある)。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リバーロキサバンの代謝及び排泄が阻害され、抗凝固作用が増強されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リオシグアト アデムパス	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある(リオシグアトとケトコナゾールの併用により、リオシグアトのAUC及びC_{max}がそれぞれ150%及び46%増加し、また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下したとの報告がある)。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
アトルバスタチン[10]	横紋筋融解症があらわれやすくなる。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤(ビンクリスチン[11]**等)**	ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。	
メチルプレドニゾロン[12] **デキサメタゾン**[13] **プデソニド**[14]	これらの薬剤の副作用が増強されることがある。	
コルヒチン	コルヒチンの作用が増強されることがある。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には、本剤を併用しないこと。	
ジソピラミド	ジソピラミドの血中濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。	
ベンゾジアゼピン系薬剤 **ミダゾラム**[15] **ブロチゾラム** **アルプラゾラム**[16]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	
抗精神病薬 **ハロペリドール** **アリピプラゾール**[17] **ペロスピロン**[18] **クエチアピン**	・本剤とアリピプラゾールの併用により、アリピプラゾールのC_{max}、AUC、$t_{1/2}$がそれぞれ19.4%、48.0%、18.6%増加したとの報告がある。 ・本剤とペロスピロンの併用により、ペロスピロンのC_{max}及びAUCがそれぞれ5.7倍及び6.8倍増加したとの報告がある。	
免疫抑制剤 **シクロスポリン** **タクロリムス水和物**[19]		
抗悪性腫瘍剤 **ドセタキセル水和物**[20] **エベロリムス** **テムシロリムス** **ゲフィチニブ** **ダサチニブ** **エルロチニブ** **ラパチニブ** **ボルテゾミブ** **イマチニブ** **スニチニブ**		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オピオイド系鎮痛剤 **フェンタニル** **オキシコドン**[21] **メサドン**	・本剤とオキシコドンの併用により、オキシコドンのクリアランスが32%減少し、AUCが51%増加したとの報告がある(オキシコドン注射剤)。また、オキシコドンのAUCが144%上昇したとの報告がある(オキシコドン経口剤)。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ブプレノルフィン **セレギリン**[22] **ガランタミン** **モザバプタン** **トルバプタン** **エレトリプタン** **サルメテロール** **シクレソニド** **フルチカゾン** **アプレピタント** **イミダフェナシン**[23] **ソリフェナシン** **トルテロジン** **シロスタゾール** **シナカルセト** **エバスチン** **サキナビル** **ダルナビル** **マラビロク** **オキシブチニン** **ドンペリドン**	・トルバプタンとの併用が避けられない場合は、トルバプタンの減量あるいは、低用量から開始するなど用量に注意すること。 ・本剤とイミダフェナシンの併用により、イミダフェナシンのC_{max}及びAUCがそれぞれ1.32倍及び1.78倍増加したとの報告がある。	
シルデナフィル バイアグラ	シルデナフィルとエリスロマイシンの併用によりシルデナフィルのC_{max}、AUCの増加が認められたとの報告がある。	
タダラフィル シアリス ザルティア	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある(タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルのAUC及びC_{max}がそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある)。	
ワルファリン[24]	ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある(「重要な基本的注意」の項参照)。	
シメプレビル	シメプレビルの血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、本剤とシメプレビルを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
アキシチニブ	アキシチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。やむを得ず併用する際にはアキシチニブの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
フェソテロジン	活性代謝物5-HMTの血漿中濃度の上昇に伴い効果や副作用の増強が予想される。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現しやすくなるおそれがある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤（ニフェジピン[25]、ニルバジピン、フェロジピン[26]等）ベラパミル[27]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。また、心機能が低下する可能性がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。また、両剤の心抑制作用が増強する可能性がある。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	本剤のCYP3A4阻害作用により、イリノテカンの活性代謝物の無毒化が阻害されると考えられる。
ニロチニブ	ニロチニブの血中濃度が上昇し、QT延長があらわれることがある。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、ニロチニブの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
アピキサバン	アピキサバンの血中濃度を上昇させることがある。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、アピキサバンの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
ジゴキシン[28] **ブスルファン[29]**	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。 本剤とブスルファンの併用により、ブスルファンのクリアランスが20％減少したとの報告がある。	機序不明
併用により、本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
クラリスロマイシン[30] **リトナビル** **ホスアンプレナビル/リトナビル** **エリスロマイシン** **シプロフロキサシン[31]**	本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とシプロフロキサシンの併用により、イトラコナゾールのC_{max}及びAUCがそれぞれ53.13%及び82.46%増加したとの報告がある。	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。		
インジナビル **テラプレビル**	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、血中濃度の変化が起こる場合がある。
ダルナビル/リトナビル	本剤又はダルナビルの血中濃度が上昇する可能性がある（ダルナビル/リトナビルとケトコナゾールの併用により、ダルナビルとケトコナゾールの血中濃度の上昇が認められたとの報告がある）。	
カルバマゼピン[32),33)] **エトラビリン** **リファブチン**	本剤の血中濃度が低下することがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。また、本剤のCYP3A4に対する阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。
併用により、本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量、両剤の投与間隔を調節するなど注意すること。		
リファンピシン **フェニトイン** **イソニアジド[34)]** **フェノバルビタール** **エファビレンツ** **ネビラピン[35)]**	本剤の血中濃度が低下することがある。 本剤とネビラピンの併用により、本剤のC_{max}、AUC及び$t_{1/2}$がそれぞれ38%、61%及び31%減少したとの報告がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。
併用により、下記の薬剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。		
メロキシカム[36)]	本剤とメロキシカムの併用により、メロキシカムのC_{max}及びAUCがそれぞれ64%及び37%減少したとの報告がある。	本剤がメロキシカムの消化管からの吸収を抑制すると考えられる。

4. 副作用

＜承認時＞

承認時までに国内で実施した臨床試験（注射剤を2週間投与し、その後必要に応じカプセル剤を長期継続投与）での安全性評価対象例51例（うちカプセル剤継続投与36例）中、副作用（臨床検査値異常を含む）は33例（64.71%）に認められ、主なものは、ALT（GPT）増加、下痢、低カリウム血症等であった。

なお、注射剤投与期間は51例中25例（49.02%）72件、カプセル剤投与期間は36例中24例（66.67%）44件に副作用が認められた。

国内臨床試験での主な副作用

副作用名	全投与期間（n=51）	注射剤投与期間（n=51）	カプセル剤継続投与期間（n=36）
ALT（GPT）増加	6（11.76%）	5（9.80%）	4（11.11%）
下痢	6（11.76%）	3（5.88%）	4（11.11%）
低カリウム血症	6（11.76%）	1（1.96%）	6（16.67%）
AST（GOT）増加	4（ 7.84%）	3（5.88%）	3（ 8.33%）
γ-GTP増加	3（ 5.88%）	3（5.88%）	0
発疹	3（ 5.88%）	2（3.92%）	1（ 2.78%）
便秘	3（ 5.88%）	1（1.96%）	2（ 5.55%）

＜本剤からイトリゾール内用液1%への切り替え投与承認時＞

真菌感染症：真菌感染症に対する臨床試験（注射剤を3から14日間投与し、その後内用液を継続投与）での安全性評価対象16例（うち内用液継続投与13例）中、副作用（臨床検査値異常を含む）は16例（100％）に認められ、主なものは、下痢10例（62.5％）、尿中β_2ミクログロブリン増加7例（43.8％）、低カリウム血症6例（37.5％）等であった。

真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症：真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に対する臨床試験（注射剤を3から14日間投与し、その後内用液を継続投与）での安全性評価対象23例（うち内用液継続投与22例）中、副作用（臨床検査値異常を含む）は22例（95.7％）に認められ、主なものは、低カリウム血症11例（47.8％）、肝障害9例（39.1％）等であった。

＜再審査終了時＞

使用成績調査（注射剤を2週間投与し、その後必要に応じ経口剤を長期継続投与）における副作用（臨床検査値異常を含む）は1060例中311例（29.34％）に認められ、主なものは肝機能異常72例（6.79％）、低カリウム血症72例（6.79％）、AST（GOT）増加30例（2.83％）、肝障害28例（2.64％）、ALT（GPT）増加25例（2.36％）、腎障害23例（2.17％）、Al-P増加21例（1.98％）等であった。

1）重大な副作用

（1）ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、胸内苦悶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）うっ血性心不全（0.72%）、肺水腫（頻度不明）：うっ血性心不全、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注意し、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。

（3）肝障害（2.52%）、胆汁うっ滞（頻度不明）、黄疸（0.09%）：肝障害、胆汁うっ滞、黄疸等があらわれることがあるので、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意し、肝機能検査を行うことが望ましい。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。

(4) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、急性汎発性発疹性膿疱症(頻度不明)、剥脱性皮膚炎(0.18%)、多形紅斑(頻度不明)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎(紅皮症)、多形紅斑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。

(5) 間質性肺炎(0.63%)：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、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、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症			鼻炎
過敏症			血管浮腫
代謝・栄養	低カリウム血症、低ナトリウム血症	高カリウム血症、食欲減退、血中コレステロール減少、高トリグリセリド血症	総コレステロール増加
精神神経系		浮動性めまい、頭痛、不安、振戦、不眠、傾眠	錯感覚、末梢神経障害、感覚鈍麻、錯乱状態
循環器		血圧上昇、徐脈、動悸、血管障害、不整脈、右脚ブロック、潮紅、低血圧	心室性期外収縮、狭心症発作、心電図異常、頻脈、高血圧
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、発声障害	咽喉頭疼痛
消化器		悪心、下痢・軟便、便秘、腹部不快感、嘔吐、口内炎、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、鼓腸、胃炎、胃十二指腸潰瘍	消化不良、おくび、舌炎、腹部腰背部痛、口腔内痛、歯周炎
肝　臓	肝機能異常、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、Al-P増加、γ-GTP増加、LDH増加	高ビリルビン血症	LAP増加
皮　膚	発疹	湿疹、蕁麻疹、そう痒症、皮膚乾燥、紅斑、皮膚腫脹	白血球破砕性血管炎、脱毛、光線過敏性反応、紅斑性発疹
腎　臓	腎障害	尿検査異常、血尿、頻尿、尿円柱、尿量減少	尿失禁、腎機能検査値異常注)、腎尿細管障害、蛋白尿
血　液	白血球減少	白血球増多、好中球増加、血小板減少、好中球減少、貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少	顆粒球減少、好酸球増多
生殖器			勃起不全、月経異常
臨床検査	BUN上昇	血中クレアチニン増加、体重増加、CRP増加	尿糖陽性、血清尿酸上昇、血中リン増加、血中アミラーゼ増加、総蛋白増加、CK(CPK)増加
その他		発熱、倦怠感、浮腫、末梢性浮腫、投与部位反応、異常感、悪寒、自傷、無力症、腫脹、筋硬直、投与部位疼痛	血清病、視覚障害(霧視、複視を含む)、筋痛、関節痛、耳鳴、難聴、味覚異常、胸痛、高血糖、多汗症、顔面浮腫

注) イトリゾール内用液の国内臨床試験において認められた以下の事象を含む：尿中β_2ミクログロブリン増加、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿中α_1ミクログロブリン増加、尿検査異常

5. 高齢者への投与

高齢者における本剤使用の臨床データが限られているため、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット[37]、マウス[38])で催奇形性が報告されている。]

2) 授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている[39]。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状：

高用量のイトラコナゾールを投与した患者の転帰に関するデータは限られている。イトラコナゾール1000mgから3000mgまでを経口投与した場合及びイトラコナゾール注射剤を1日2回、4日間点滴静注した場合に認められた有害事象は、推奨用量を投与した場合と類似している。

処置：

過量投与した場合には応急措置を取ること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

9. 適用上の注意

1) 投与経路

本剤は点滴静注にのみ使用すること。他剤と同じラインで同時注入すると、イトラコナゾールが析出する可能性がある。投与に際しては、専用フィルターセットを用い独立した点滴ラインとすること。他品を代用してはならない。

2) 調製時

(1) 本剤と専用希釈液との容量比が1：2以外ではイトラコナゾールが析出する可能性がある。

(2) 専用希釈液に本剤を注入した直後、イトラコナゾールの析出により白濁することがあるが、混和することにより再溶解し澄明な溶液に戻る。目視により析出物がないことを確認すること。

(3) 調製後は速やかに使用すること。やむをえない場合は、直射日光を避け、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。

3) 投与方法

(1) 本剤1アンプル全量を専用希釈液に1回の操作で注入後、静かに混和し、専用フィルターセットのビン針を挿入する。

(2) 専用フィルターセットのクレンメを緩め、専用フィルターセットの三方活栓まで希釈後溶液を満たす。

(3) 5～10mLの生理食塩液を専用フィルターセットの三方活栓から流し、フィルターを予め生理食塩液で満たし、専用フィルターセットを留置針等の患者側ラインに接続する。その後、留置針等の患者側ライン中に残留する他の薬剤との混合を避けるため、生理食塩液を専用フィルターセットの三方活栓経由でゆっくり注入し、留置針等の患者側ラインを洗浄(フラッシング)する。

(4) 1時間かけて全量投与する。(投与速度が1mL/分になるように専用フィルターセットの点滴筒を1秒1滴に調節する)

(5) 留置針等の患者側ライン中に残留する本剤が他の薬剤と混合することを避けるため、投与終了後生理食塩液を専用フィルターセットの三方活栓経由でゆっくり注入し、留置針等の患者側ラインを洗浄(フラッシング)する。

(6) 使用済みの専用フィルターセットは廃棄し、再使用しないこと。

10. その他の注意

1) ラット及びイヌの3ヵ月静脈内投与試験において、添加物のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは、腎機能には影響を与えないが、腎臓及び膀胱において、高張な物質を排泄する過程で生じる適応性変化と考えられる浸透圧性腎症がみられている。この所見は3ヵ月の休薬後も軽度に残存していたものの、回復性が認められた。

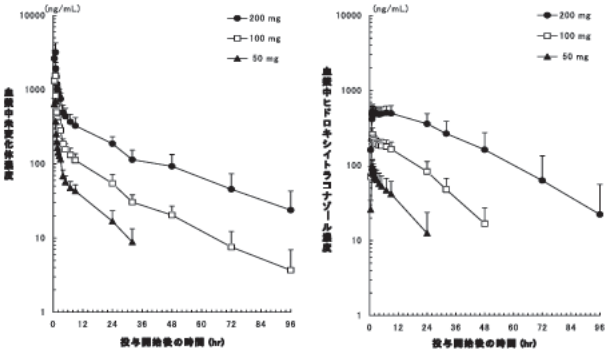
2) 1ヵ月間静脈内投与試験において、ラットでは7.5mg/kg/日以上、イヌでは2.5mg/kg/日以上で副腎皮質の腫脹を伴う副腎重量の増加が認められている。

3) 類似化合物(ミコナゾール)では血糖降下剤との併用により、著しい血糖低下が認められたとの報告がある。

【薬 物 動 態】

1. 血中濃度

1) 単回投与：健康成人に本剤をイトラコナゾールとして50mg、100mg、200mgを1時間で単回静脈内投与したときの未変化体及びその主活性代謝物ヒドロキシイトラコナゾールの血漿中濃度は用量依存的に推移した[40]。

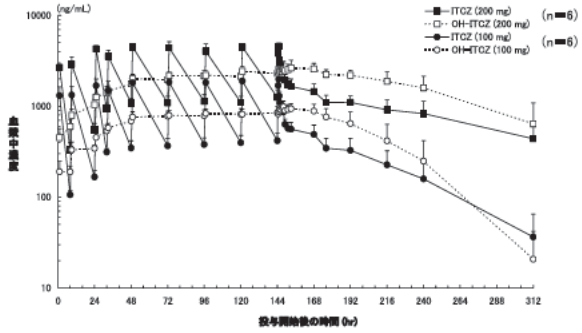


健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移

健康成人に単回投与したときの薬物動態パラメータ(平均値±S.D.)

用 量	50mg (n=10)	100mg (n=10)	200mg (n=10)
未変化体(ITCZ)			
C_{max}(ng/mL)	701.7±119.7	1549.2±204.9	3201.7±1055.0
T_{max}(hr)	0.9±0.2	1.0±0.0	0.9±0.2
$t_{1/2}$(hr)	12.1±4.7	21.0±5.9	22.0±3.8
AUC(ng·hr/mL)	1959.7±464.9	5484.7±972.2	17020.0±4793.4
主活性代謝物(OH-ITCZ)			
C_{max}(ng/mL)	97.6±23.2	260.3±56.1	565.6±124.1
T_{max}(hr)	1.2±0.1	1.3±0.1	4.2±3.7
$t_{1/2}$(hr)	8.5±1.8	10.1±1.6	13.5±4.9
AUC(ng·hr/mL)	1078.4±557.6	4772.3±1337.4	21031.5±9406.6

2) 反復投与：健康成人に本剤をイトラコナゾールとして100mg(n=6)、200mg(n=6)を投与開始から2日間は1日2回、3日目以降は1日1回5日間点滴静脈内投与したとき、未変化体と主活性代謝物の血漿中濃度は、投与2日後にはほぼ定常状態に達した[41]。



健康成人に本剤を反復静脈内投与したときの血漿中濃度推移

2. 分布

1) 体組織への分布[42]

外国人(患者・健康成人)のデータでは、イトラコナゾール100mg経口投与後の肺、腎、肝、皮膚等の組織内未変化体濃度は血漿中濃度よりも高かった。

2) 乳汁移行性[39]

外国人(健康女性)のデータでは、授乳婦にイトラコナゾール1回200mgを1日2回経口投与したとき、乳汁中に未変化体が検出された。

3) 血漿蛋白結合率[43]

99.8%(*in vitro*、平衡透析法、0.5μg/mL)

3. 代謝

ヒトにイトラコナゾールを経口投与したとき、肝臓で主に代謝され、主な代謝物はヒドロキシイトラコナゾールである。

代謝物の活性の有無：ヒドロキシイトラコナゾール(主活性代謝物)は、未変化体と比較してほぼ同等の抗真菌活性を示す[44]。

代謝酵素(チトクロームP450)の分子種：CYP3A4

4. 排泄

健康成人に本剤を単回及び反復静注したとき、未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの尿中排泄率はそれぞれ投与量の1%未満であった[40),41)]。

5. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人)

腎機能低下を示す外国人患者を対象に本剤200mgを1時間かけて単回静脈内持続投与(ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン8g含有)したとき、中等度(クレアチニンクリアランス(Ccr)20～49mL/分)及び重度(Ccr<20mL/分)腎機能障害患者では腎機能正常患者に比べ、未変化体のAUCがそれぞれ約30%及び40%減少した。また、重度腎機能障害患者では腎機能正常患者に比べ、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの全身クリアランスが1/6に減少し、$t_{1/2}$が6倍に延長した[45)]。

6. ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン

健康成人に対して本剤を1時間かけて単回静脈内持続投与したとき、添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの血中濃度は、2～8gの用量範囲において線形性が認められた。また、投与後24時間以内に投与量の83.5～94.3%が尿中に排泄された[40),41)]。

【臨 床 成 績】

1. 国内で実施された臨床試験[46)]

本剤最大2週間投与後カプセル剤を最大12週間投与した臨床試験における総合効果の有効性は以下のとおりであった。

菌種	疾患名	有効例/症例
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	2/4
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	5/8
	アスペルギローマ	3/6
	アスペルギルス性骨髄炎	1/1
	小計	11/19(57.9%)
カンジダ属	カンジダ血症(播種性含む)	1/3
	肺カンジダ症	1/1
	食道カンジダ症	2/2
	尿路カンジダ症	1/1
	小計	5/7(71.4%)
クリプトコックス属	肺クリプトコックス症	5/5
	小計	5/5(100%)
合計		21/31(67.7%)

2. 海外で実施された臨床試験

1) 侵襲性肺アスペルギルス症[47)]

血液疾患等を基礎疾患に有する侵襲性肺アスペルギルス症患者31例を対象に、イトラコナゾール注射剤2週間投与後カプセル剤12週間投与した臨床試験では、イトラコナゾール投与終了時の改善率は48%(15/31例)であった。

2) 発熱性好中球減少症[48)]

発熱性好中球減少症患者を対象に、イトラコナゾール注射剤1～2週間投与後内用液を好中球数が2日間連続で500/μLを超えるまで投与した臨床試験では、総合臨床効果は47%(84/179例)であった。

【薬 効 薬 理】

1. 抗真菌作用

1) アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、プラストミセス属、ヒストプラスマ属に対して*in vitro*で強い抗真菌活性を示した[49)～52)]。

2) マウス、モルモットの免疫正常動物及び実験的な免疫不全動物におけるアスペルギルス症、カンジダ症、クリプトコックス症に対して高い有効性を示した[52)～54)]。

2. 作用機序[55)]

真菌のチトクロームP450に特異的に作用して、真菌の細胞膜の主要構成脂質であるエルゴステロールの生合成を阻害する。イトラコナゾールは哺乳類由来のチトクロームP450には影響が少なかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イトラコナゾール(JAN)、Itraconazole(JAN,INN)

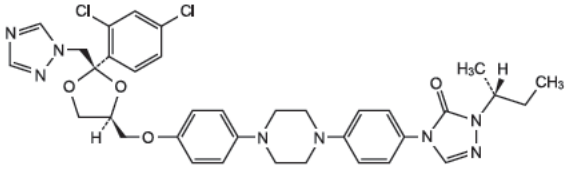
化学名：4-(4-{4-[4-({(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl}methoxy)phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(1*RS*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

4-(4-{4-[4-({(2*SR*,4*RS*)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl}methoxy)phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(1*RS*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

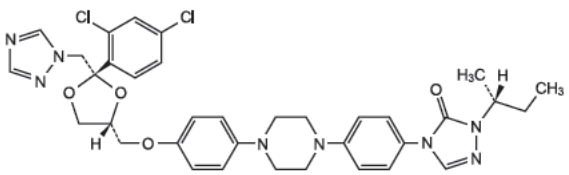
分子式：$C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$

分子量：705.63

化学構造式：



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体

性　状：白色の粉末である。
溶解性：*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水及び2-プロパノールにほとんど溶けない。
融　点：166～170℃
分配係数：logP＝5.62(1-オクタノール/pH6.0緩衝溶液)
　　logP＝5.67(1-オクタノール/pH8.1緩衝溶液)

※※【包　　装】

イトリゾール注1%(200mg/20mL)	1管
専用希釈液(40mL)	1バッグ
専用フィルターセット	1個

（医療機器認証番号：第222AABZX00173000号）

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) Cruccu, V.,et al. : Clin. Ter., **146**, 383, 1995
2) Kaukonen, K. M., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **62**, 510, 1997
3) Gopaul, V. S., et al. : Drug Metab. Rev., **36**(Suppl. 1),208, 2004
4) Varhe, A., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **56**, 601, 1994
5) Horn, M. : Arch. Dermatol., **132**, 1254, 1996
6) Heinig, R., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., : **55**, 57, 1999
7) Cook, C.S., et al. : Xenobiotica, **34**, 215, 2004
8) Muirhead, G.J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **50**, 99, 2000
9) Tapaninen, T., et al. : J. Clin. Pharmacol., 23 Apr 2010
10) Kantola, T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **64**, 58, 1998
11) Boehme, A., et al. : Onkologie, **17**(Suppl. 2),13, 1994
12) Linthoudt, H., et al. : J. Heart Lung Transplant., **15**, 1165, 1996
13) Varis, T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **68**, 487, 2000
14) Raaska, K., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **72**, 362, 2002
15) Olkkola, K., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **55**, 481, 1994
16) Yasui, N., et al. : Psychopharmacology, **139**, 269, 1998
17) Kubo, M., et al. : Drug Metab. Pharmacokinet., **20**, 55, 2005
18) Masui, T., et al. : Ther. Drug Monit., **28**, 73, 2006
19) Furlan, V., et al. : Pharm. Hosp. Fr., **14**, 1997
20) Royer, I., et al. : Cancer Res., **56**, 58, 1996
21) Saari, T. I., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **66**, 387, 2010
22) Wacher, V. J., et al. : 7th North American ISSX Meeting, **10**, 351, 1996
23) Ohno, T., et al. : J. Clin. Pharmacol., **48**, 330, 2008
24) Yeh, J., et al. : Br. Med. J., **301**, 669, 1990
25) Tailor, S., et al. : Arch. Dermatol., **132**, 350, 1996
26) Neuvonen, P., et al. : J. Am. Acad. Dermatol., **33**, 134, 1995
27) Kroemer, H. K., et al. : Arch. Pharmacol., **348**, 332, 1993
28) Sachs, M., et al. : Clin. Infect. Dis., **16**, 400, 1993
29) Buggia, I., et al. : Anticancer Res., **16**, 2083, 1996
30) Hardin, T. C., et al. : Pharmacother., **17**, 195, 1997
31) Sriwiriyajan, S., et al. : Biopharm. Drug Dispos., **32**, 168, 2011
32) Bonay, M., et al. : Drug Safety, **9**, 309, 1993
33) Spina, E., et al. : Ther. Drug Monit., **19**, 535, 1997
34) Pilheu, J. A., et al. : Medicina, **49**, 43, 1989
35) Jaruratanasirikul, S., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **63**, 451, 2007
36) Hynninen, V. V., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **53**, 587, 2009
37) Dirkx, P., et al. : イトラコナゾールの催奇形性試験(社内資料)
38) Sanz, G., et al. : イトラコナゾールの催奇形性試験(社内資料)
39) Van Peer, A. : イトラコナゾールのヒト乳汁中への排泄(社内資料)
40) 深瀬広幸 : イトラコナゾール注射剤の第 I 相試験(単回投与試験)(社内資料)
41) 深瀬広幸 : イトラコナゾール注射剤の第 I 相試験(反復投与試験)(社内資料)
42) Heykants, J., et al. : In ; Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents, R. A. Fromtling(Ed.), J. R. Prous Science Publishers, S. A., 223, 1987
43) Meuldermans, W., et al. : イトラコナゾールの蛋白結合率の検討(社内資料)
44) 三上　襄, 他 : Chemotherapy, **42**, 290, 1994
45) Koplowitz, L. P., et al. : イトラコナゾール注射剤の腎機能障害患者における薬物動態の検討(社内資料)
46) 河野　茂, 他 : 日本化学療法学会雑誌, **54**(Suppl. 1), 32, 2006
47) Caillot, D., et al. : Clin. Infect. Dis., **33**, e83, 2001
48) Boogaerts, M., et al. : Ann. Intern. Med., **135**, 412, 2001
49) 平谷民雄, 他 : Jpn. J. Antibiotics, **44**, 580, 1991
50) 内田勝久, 他 : Jpn. J. Antibiotics, **44**, 562, 1991
51) Van Cutsem, J. : Mycoses, **32**(Suppl. 1), 7, 1989
52) Van Cutsem, J., et al. : Rev. Infect. Dis., **9**(Suppl. 1), S15, 1987
53) Van Cutsem, J. : Mycoses, **32**(Suppl. 1), 14, 1989
54) 内田勝久, 他 : Jpn. J. Antibiotics, **44**, 588, 1991
55) Vanden Bossche, H., et al. : Mycoses, **32**(Suppl. 1), 35, 1989

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター

〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00～17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
JP503037ON

**2018年9月改訂(第10版)
*2015年1月改訂

ポリエンマクロライド系抗真菌性抗生物質製剤

アムビゾーム®点滴静注用50mg

AmBisome®

注射用アムホテリシンBリポソーム製剤

毒薬
処方箋医薬品注)

貯法：凍結を避け、25℃以下に保存する。
使用期限：外箱等に記載

注) 注意−医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
876173

承認番号	21800AMY10095
薬価収載	2006年6月
販売開始	2006年6月
再審査結果	2011年12月
効能追加	2009年6月
国際誕生	1990年12月

禁忌(次の患者には投与しないこと)
(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)白血球を輸注中の患者〔「相互作用」の項参照〕

■組成・性状

販売名	アムビゾーム点滴静注用50mg
有効成分	1バイアル中 アムホテリシンB 50mg(力価)
添加物	水素添加大豆リン脂質 213mg ジステアロイルホスファチジルグリセロールナトリウム 84mg コレステロール 52mg トコフェロール 0.64mg 精製白糖 900mg コハク酸二ナトリウム六水和物 27mg pH調節剤 適量
色・性状	黄色の塊又は粉末
pH※	5.0～6.0

※ 本剤に注射用水12mLを加えて振り混ぜ、4mg(力価)/mLとした場合

■効能・効果、用法・用量

1. 真菌感染症

アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属、ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属、リゾムーコル属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属、コクシジオイデス属、ヒストプラズマ属及びブラストミセス属による下記感染症

真菌血症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎、播種性真菌症

体重1kg当たりアムホテリシンBとして2.5mg(力価)を1日1回、1～2時間以上かけて点滴静注する。
患者の症状に応じて適宜増減できるが、1日総投与量は体重1kg当たり5mg(力価)までとする。但し、クリプトコッカス髄膜炎では、1日総投与量は体重1kg当たり6mg(力価)まで投与できる。

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

体重1kg当たりアムホテリシンBとして2.5mg(力価)を1日1回、1～2時間以上かけて点滴静注する。

3. リーシュマニア症

免疫能の正常な患者には、投与1～5日目の連日、14日目及び21日目にそれぞれ体重1kg当たりアムホテリシンBとして2.5mg(力価)を1日1回、1～2時間以上かけて点滴静注する。
免疫不全状態の患者には、投与1～5日目の連日、10日目、17日目、24日目、31日目及び38日目にそれぞれ体重1kg当たりアムホテリシンBとして4.0mg(力価)を1日1回、1～2時間以上かけて点滴静注する。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 真菌感染症

(1)アゾール系抗真菌薬等が十分奏効するような軽症のカンジダ感染症に対しては、他剤を第一選択薬として使用することを考慮すること。
(2)クロモブラストミコーシス(黒色分芽菌症)に対する本剤の有効性は確立されていない。

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

(1)本剤は以下の3条件を満たす症例に投与すること。
・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱
・好中球数が500/mm^{3}未満の場合、又は1,000/mm^{3}未満で500/mm^{3}未満に減少することが予測される場合
・適切な抗菌薬投与を行っても解熱せず、抗真菌薬の投与が必要と考えられる場合
(2)発熱性好中球減少症の患者への投与は、発熱性好中球減少症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
(3)発熱性好中球減少症に投与する場合には、投与前に適切な培養検査等を行い、起炎菌を明らかにする努力を行うこと。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 投与時関連反応(発熱、悪寒、悪心、嘔吐、頭痛、背部痛、骨痛等)が発現した場合は、点滴を一時中断し、患者の様子をみながら点滴速度を遅らせて投与を再開するなどの措置をとること。投与時関連反応の予防あるいは治療法には、点滴速度を遅らせるか、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン及びヒドロコルチゾン等の投与が有効であるとの報告がある。〔「重大な副作用」の項参照〕
2. 本剤の投与量に相関して副作用の発現率が上昇するため、高用量を投与する場合には十分注意すること。

注射液の調製法

本品1バイアル〔50mg(力価)〕中に注射用水12mLを加えて、**直ちに振とうし、**均一な黄色の半透明な液になるまで**激しく振り混ぜる。溶解にあたっては注射用水のみを使用**すること。〔詳しい調製方法は図参照〕
このアムホテリシンB 4mg(力価)/mLの薬液を必要量シリンジに採取し、添付のフィルター(孔径5μm)を取り付け、フィルターろ過しながら薬液を5%ブドウ糖注射液(2.5mg/kg/日未満投与の場合100mL、2.5mg/kg/日以上投与の場合250mLが望ましい)で希釈して使用する。**希釈にあたっては、必ず5%ブドウ糖注射液を使用**すること。〔「適用上の注意」の項参照〕

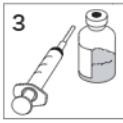
1

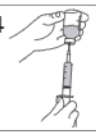
患者さんの体重にあわせ必要なバイアルを準備し、1バイアルにつき注射用水12mLを加える。
注意 ●コアリング※防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。
●溶解には必ず注射用水を用い、それ以外のもの(生理食塩液等の電解質溶液等)は使用しないこと。

※コアリング：バイアルのゴム栓に注射針を穿刺するときに、ゴムの削片が生じ注射液に異物混入をおこす現象。

2

本剤は溶けにくいので、注射用水注入後、直ちに振とうし、均一な黄色の半透明な液になるまで激しく振り混ぜる。
注意 ●溶解状態を目視にて確認し、溶け残りの小さな塊を認めた場合には、完全に溶解するまでさらに振とうを続けること。

3

完全に溶解した本剤は、黄色く半透明な液[4mg(力価)/mL]で泡立ちやすい。

4 

溶解した本剤をシリンジに採取する。

注意 ●針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

5 

シリンジに添付のフィルター(孔径5μm)を取り付ける。

注意 ●本フィルターは除菌フィルターではない。
●フィルターは汚染を避けるため、使用直前に開封し、速やかに使用すること。また、フィルターあるいはシリンジの接合部分(先端部分)は直接触らないこと。
●添付のフィルター(孔径5μm)以外のものを用いないこと。また、各々のバイアルについて新たなフィルターを使用すること。

6 

採取した溶解薬液をフィルターろ過しながら5%ブドウ糖注射液に加え、静注用希釈液とする。

〈参考〉
・2.5mg/kg/日未満投与の場合、100mLの5%ブドウ糖注射液に希釈する。
・2.5mg/kg/日以上投与の場合、250mLの5%ブドウ糖注射液に希釈する。

注意 ●希釈には必ず5%ブドウ糖注射液を用い、それ以外のものは用いないこと。

添付のフィルターについては「取扱い上の注意」の項を参照すること。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)腎障害のある患者〔本剤の投与により、更に腎機能が低下するおそれがある。〕

(2)薬物過敏症の既往歴のある患者

(3)大豆アレルギーのある患者〔本剤の添加物に大豆由来の成分が含まれるため。〕

2. 重要な基本的注意

(1)腎障害があらわれることがあるので、**定期的に腎機能、血清電解質(特にカリウム、マグネシウム)の検査**を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合は減量、休薬、血清電解質の補正等適切な処置を行うこと。特にこれらの症状が重篤な場合には患者の回復を待って投与を再開すること。また、慢性腎炎、急性腎炎の患者では、本剤の腎臓組織内濃度が高まる可能性があるため注意すること。

(2)本剤の毒性に対する感受性は、患者によって個体差があるため、**定期的に腎機能、肝機能、血清電解質(特にカリウム、マグネシウム)、血球数等の検査**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、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

(3)本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

(4)投与終了時期あるいは本剤無効による投与中止時期を判断する場合は、国内外の学会ガイドライン等の情報を参考にすること。

〔真菌感染症の場合〕

(1)本剤投与開始後において、原因菌が本剤の適応菌種でないことが明確になった場合、又は本剤投与で効果が認められない場合は、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。

(2)アスペルギルス属の呼吸器真菌症のうちアスペルギローマ(慢性壊死性肺アスペルギルス症を含む)においては、発熱等の臨床症状及び炎症反応が強く、胸部X線等で空洞周囲に浸潤影を認め、注射用抗真菌薬投与の必要性を認めた場合に、本剤投与の必要性を十分検討した上で投与すること。

〔真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の場合〕

(1)本剤投与開始後に、腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに投与を中止すること。

(2)本剤投与開始後は随時治療効果を評価し、効果が認められない場合は、本剤の中止、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。

〔リーシュマニア症の場合〕

リーシュマニア症は治療後に再発することがあり、特に免疫不全状態の患者では再発率が高いので、治療後も定期的に観察を行うなど注意すること。〔「臨床成績」の項参照〕

3. 相互作用

(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
白血球輸注	白血球輸注中又は直後にアムホテリシンBを投与した患者に、急性肺機能障害がみられたとの報告がある。	機序は不明である。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シスプラチン ペンタミジン アミノグリコシド系抗生物質 バンコマイシン シクロスポリン ガンシクロビル タクロリムス ホスカルネットナトリウム	腎障害が発現、悪化するおそれがあるので、頻回に腎機能検査(クレアチニン、BUN等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。	両薬剤とも腎毒性をもつ。
副腎皮質ホルモン剤 ヒドロコルチゾン等 ACTH	低カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、血清中の電解質及び心機能を観察すること。	副腎皮質ホルモンは血清カリウムを排泄する作用がある。
三酸化ヒ素	血清電解質の異常をきたし、左記の薬剤によるQT延長が発現するおそれがあるので、血清中の電解質及び心機能を観察すること。	両薬剤とも血清電解質の異常を引き起こすことがある。
強心配糖体 ジギトキシン ジゴキシン等	ジギタリスの毒性(不整脈等)を増強するおそれがあるので、血清電解質及び心機能を観察すること。	本剤による低カリウム血症により、多量のジギタリスが心筋Na-K ATPaseに結合し、心筋収縮力増強と不整脈が起こる可能性がある。
抗不整脈剤	抗不整脈剤の催不整脈作用を増強するおそれがあるので、血清電解質及び心機能を観察すること。	本剤による低カリウム血症のため、抗不整脈剤の毒性が増強される可能性がある。
非脱分極性筋弛緩剤 ツボクラリン パンクロニウム等	クラーレ様薬剤の麻痺作用を増強し、呼吸抑制が起こるおそれがある。	本剤による低カリウム血症により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強させる可能性がある。
フルシトシン	フルシトシンの毒性(骨髄抑制作用)を増強させるおそれがある。	アムホテリシンBによるフルシトシンの細胞内取り込み促進や腎排泄障害作用により、フルシトシンの毒性が増強される可能性がある。
利尿剤 フロセミド等	腎障害を発現、悪化するおそれがあるので、併用する場合は十分に塩類を補給し、腎毒性の軽減をはかることが望ましい。	利尿剤によるナトリウム欠乏により、本剤による腎血流量の減少を助長する可能性がある。
頭部放射線療法	併用により白質脳症があらわれるおそれがある。	頭部放射線照射により血液脳関門に変化が生じ、アムホテリシンBの神経毒性が発症する。

4. 副作用

〈国内臨床試験〉

総症例118例中、109例(92.4%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は悪心24例(20.3%)、発熱20例(16.9%)、下痢・軟便13例(11.0%)等であった。臨床検査値の異常変動は、血中クレアチニン増加48例(40.7%)、BUN増加35例(29.7%)、カリウム減少33例(28.0%)等であった。(承認時)

〈特定使用成績調査〉
総症例556例中、330例(59.4%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は低カリウム血症・血中カリウム減少198例(35.6%)、腎機能障害57例(10.3%)、血中クレアチニン増加37例(6.7%)、肝機能異常34例(6.1%)等であった。(再審査終了時)
〈製造販売後臨床試験(小児:16歳未満)〉
総症例39例中、36例(92.3%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は低カリウム血症・血中カリウム減少20例(51.3%)、β_2ミクログロブリン増加11例(28.2%)、ALT(GPT)増加9例(23.1%)、AST(GOT)増加9例(23.1%)、BUN増加9例(23.1%)、嘔吐8例(20.5%)、血中クレアチニン増加8例(20.5%)等であった。(再審査終了時)

〈海外臨床試験〉
総症例835例中、664例(79.5%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は発熱361例(43.2%)、低カリウム血症203例(24.3%)、悪寒181例(21.7%)等であった。臨床検査値の異常変動は、血中クレアチニン増加129例(15.4%)、BUN増加75例(9.0%)、ALP増加55例(6.6%)等であった。
総症例835例中の小児(16歳未満)91例では80例(87.9%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は発熱54例(59.3%)、低カリウム血症24例(26.4%)等であった。臨床検査値の異常変動は、BUN増加10例(11.0%)、血中クレアチニン増加6例(6.6%)等であった。(承認時)

⑴重大な副作用[注1)]

1)ショック、アナフィラキシー(1%未満)
観察を十分に行い、ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、チアノーゼ、血圧低下、蕁麻疹等)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)投与時関連反応(頻度不明)
本剤注入に伴う重篤な症状として咽頭炎、嚥下障害、呼吸困難、チアノーゼ、心房粗動、胸痛等があらわれることがあるので、本剤注入時には観察を十分に行い、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。なお、投与時関連反応の予防あるいは治療法には、点滴速度を遅らせるか、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン及びヒドロコルチゾン等の投与が有効であるとの報告がある。

3)腎不全、中毒性ネフロパシー等の重篤な腎障害(1～5%未満)
定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、重篤な腎機能検査値異常等の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)肝不全、黄疸、高ビリルビン血症等の重篤な肝機能障害(1～5%未満)
定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、重篤な肝機能検査値異常等の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)低カリウム血症(1～5%未満)
重篤な低カリウム血症があらわれることがあり、血清カリウム値の異常変動に伴い心室頻拍等の不整脈、全身倦怠感、脱力感等が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

6)横紋筋融解症(1%未満)
低カリウム血症を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。

7)無顆粒球症、白血球減少(頻度不明)、**血小板減少**(1%未満)
無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液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。

8)心停止、心不全、不整脈(心室頻拍、心室細動、心房細動等)(1%未満)
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。

9)敗血症、肺炎等の重篤な感染症(1～5%未満)
患者の全身状態を十分に観察し、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。

10)痙攣、意識障害等の中枢神経症状(1%未満)
観察を十分に行い、このような症状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。

⑵重大な副作用(類薬)

1)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)
アムホテリシンBで、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)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し、適切な処置を行うこと。

2)肺水腫
アムホテリシンBで、肺水腫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し、適切な処置を行うこと。

⑶その他の副作用[注1)]
次のような症状又は異常があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。特にこれらの症状が重篤な場合には患者の回復を待って投与を再開すること。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
腎臓	血中クレアチニン増加(10%以上)、BUN増加	β_2ミクログロブリン増加、尿潜血	尿蛋白、尿中赤血球陽性、尿失禁、尿中白血球陽性、尿量減少、尿円柱、乏尿	血尿
精神神経系			うつ病、幻覚(幻視、幻聴)	不眠症、錯乱状態、不安
消化器	悪心(10%以上)、嘔吐	腹痛、食欲不振、下痢・軟便	便失禁、消化管出血、口内炎、舌苔、便秘	大腸炎、リパーゼ増加、口内乾燥、消化不良、吐血、膵炎
過敏症[注2)]				アレルギー反応、血管神経性浮腫
血液		貧血、血小板減少[注3)]、白血球減少[注3)]	好中球減少、リンパ球減少、好塩基球増加、好酸球増加、白血球増加、単球増加	
血管障害		熱感・潮紅、高血圧		低血圧、静脈炎、点状出血
循環器		頻脈	血圧上昇、徐脈、血圧低下	
呼吸器		呼吸困難	鼻炎(鼻漏、鼻閉)、胸水、鼻出血、咳嗽、低酸素症	頻呼吸、肺水腫、気管支痙攣
肝臓	ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加	γ-GTP増加、LDH増加、ALP増加	胆汁うっ滞、胆嚢炎、血中ビリルビン増加	肝腫大
眼障害			結膜炎	網膜炎
筋骨格系		背部痛、筋痛	関節痛	骨痛
神経系		頭痛	異常感覚、めまい、痙攣	傾眠、味覚異常、脳症
全身・投与局所	発熱(20%以上)、悪寒(10%以上)	胸痛、浮腫、疼痛	無力症、注射部位反応(紅斑、腫脹、知覚異常等)、倦怠感	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
代謝・栄養	低カリウム血症(20%以上)[注3)]、低マグネシウム血症(10%以上)	低カルシウム血症、低ナトリウム血症、リン脂質増加、コレステロール増加、高血糖、高カリウム血症、血中尿酸増加、トリグリセリド増加、高マグネシウム血症	高ナトリウム血症、血中尿酸減少、低蛋白血症、高カルシウム血症、血中アミラーゼ増加、コレステロール減少、脱水、高クロール血症、高リン酸塩血症、低クロール血症	低リン酸血症、アシドーシス、血液量増加症
皮膚・皮下障害		発疹、瘙痒	紅斑、蕁麻疹、顔面浮腫	多汗、皮膚障害
傷害、中毒・処置合併症				処置合併症、輸血反応
感染症				膿瘍
その他			CRP増加	

注1)頻度は国内臨床試験、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験、海外臨床試験の集計結果による。但し、市販後の自発報告等又は外国での報告による副作用は頻度不明とした。
注2)このような症状又は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3)頻度は非重篤な症例に基づき算出した。

5. 高齢者への投与
本剤のクリアランスには主に肝臓が関与し、腎臓の関与は小さいと考えられるが〔「薬物動態」の項参照〕、本剤投与により腎機能が低下するおそれがあるため〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕、特に肝機能あるいは腎機能が低下していることが多い高齢者では、観察を十分行うことが必要である。
また、一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、投与量を減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
⑴妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラットの周産期の投与により母動物の状態悪化に起因する死産率の高値が認められている。〕
⑵本剤投与中は授乳を避けるか、あるいは授乳中の薬剤投与を避けること。〔動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。〕

7. 小児等への投与
国内において低出生体重児、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。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響
シンクロンLXシステム無機リン試薬(PHOSm試薬)による無機リン検査で偽高値を呈するとの報告[1)]がある。

9. 過量投与
本剤の過量投与による毒性は明らかではない(但し、米国臨床試験では小児患者では10mg/kg、成人患者では15mg/kgまでの忍容性は確認されている)。過量投与した場合は直ちに投与を中止し対症療法を開始、腎機能、肝機能、電解質、血液学的状態に注意して観察する。
血液透析や腹膜透析では、本剤は体内から除去されないと思われる。

10. 適用上の注意
⑴投与経路
本剤の投与は点滴静注のみで行うこと。
⑵調製時
溶解液又は希釈液として、生理食塩液等の電解質溶液を使用しないこと(濁りを生じることがある)。
⑶溶解後
注射用水で溶解後、薬液は2～8℃で最長24時間まで保存できる(禁凍結)。薬液を5%ブドウ糖注射液で希釈した後、6時間以内に投与開始すること。なお、希釈後の薬液は0.2～2mg(力価)/mLの濃度において安定性が確認されている。
⑷沈殿、異物が確認された場合は使用しないこと。
⑸投与時
1)本剤を投与する場合は1～2時間以上かけて点滴静注すること。
2)本剤の点滴投与時にインラインフィルターを用いる場合、平均孔径1.2μm未満のフィルターを使用してはならない。(孔径0.2μm及び0.45μmのインラインフィルターでは目詰まりを生じる。)
3)他の薬物とは混合しないこと。また、既に留置されている静注ラインは5%ブドウ糖注射液であらかじめ置き換えること。これができない場合には、別のラインを使って投与すること。
⑹その他
可塑剤としてDEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate;フタル酸ジ-2-エチルヘキシル〕を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHPが製剤中に溶出するので、DEHPを含まない輸液セット等を使用することが望ましい。

11. その他の注意
⑴ラットの1ヵ月間静脈内投与及び6ヵ月間静脈内投与では3mg/kg/日においてコレステロールやリン脂質の上昇が認められた。また、イヌの1ヵ月間静脈内投与では4mg/kg/日、3ヵ月間静脈内投与では2.5mg/kg/日、9ヵ月間静脈内投与では1.5mg/kg/日においてコレステロールやリン脂質の上昇が認められた。
⑵国内臨床試験において、総投与日数303日を超える使用経験はない。

■薬物動態

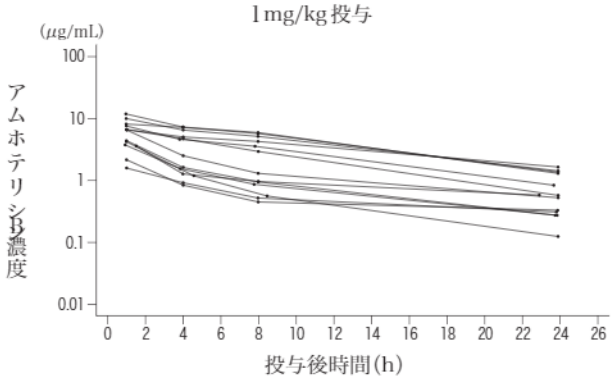
1. 血中濃度
⑴**日本人における成績**
成人の深在性真菌症患者31例に、本剤1mg/kg/日、2.5mg/kg/日及び5mg/kg/日を1時間かけて静脈内投与したときのCmax及び$AUC_{0\sim24}$は用量が増すにつれ増加し、特に5mg/kg/日投与群で一段と増加する傾向であった。半減期($T_{1/2}$)は用量による一定の変化は見られなかった。

薬物動態学的パラメータ

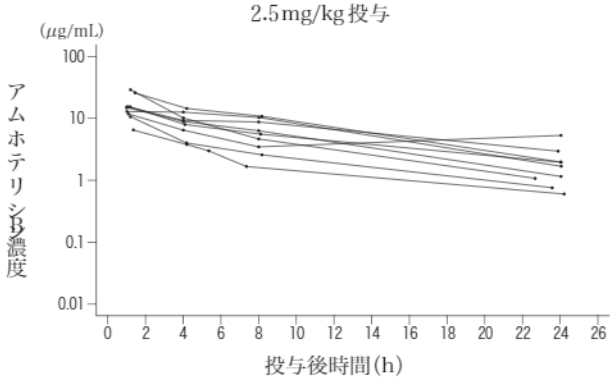
投与量(mg/kg)	例数	Cmax(μg/mL)	$T_{1/2}$(h)	$AUC_{0\sim24}$(μg·h/mL)	MRT※1)(h)	Cl※2)(mL/h/kg)	Vd※3)(L/kg)
1.0	13	5.96±3.02	8.3±2.0	55.5±39.0	11.3±3.2	26±18	0.30±0.25
2.5	9	16.19±7.41	9.8±8.0	138.5±56.5	13.7±12.4	19±13	0.21±0.13
5.0	9	45.71±20.14	7.0±1.4	390.3±223.2	9.9±1.9	18±17	0.18±0.16

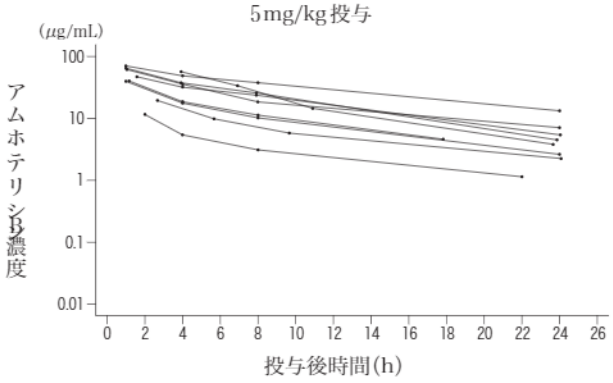
平均値±標準偏差
※1) 平均滞留時間　※2) クリアランス　※3) 分布容積

血清中薬物濃度
1mg/kg投与



2.5mg/kg投与





成人の深在性真菌症患者8例において、限外ろ過によりアムホテリシンBの血漿中での存在形態を検討した。リポソーム型、蛋白結合型及びフリー体としての存在比率はそれぞれ89.1±15.1、10.1±13.9及び0.8±1.1%(平均±標準偏差)であり、ほとんどがリポソーム型として血漿中に存在していた。

⑵外国人における成績

米国において、成人の発熱性好中球減少症患者33例を対象に、本剤1mg/kg/日、2.5mg/kg/日、5mg/kg/日及び7.5mg/kg/日を1時間かけて静脈内投与したときのCmax及び$AUC_{0\sim24}$は用量が増すにつれ増加する傾向であった。半減期($T_{1/2}$)には用量による一定の変化は見られなかった[2)]。

また、米国において、免疫不全状態にある小児の発熱性好中球減少症あるいは侵襲性真菌感染症の患者に対し、本剤2.5mg/kg/日及び5mg/kg/日を1時間かけて静脈内投与したときの薬物動態は、成人と大きな差はなかった。

薬物動態学的パラメータ(成人)

投与量(mg/kg)	例数	C_{max}(μg/mL)	$T_{1/2}$(h)	$AUC_{0\sim24}$(μg·h/mL)	MRT※1)(h)	Cl※2)(ml/h/kg)	Vd※3)(L/kg)
1.0	8	7.3±3.8	10.7±6.4	27±14	12.2±6.8	39±22	0.44±0.27
2.5	7	17.2±7.1	8.1±2.3	65±33	8.0±1.0	51±44	0.40±0.37
5.0	12	57.6±21.0	6.4±2.1	269±96	8.2±2.0	21±14	0.16±0.10
7.5	6	83.7±43.0	8.5±3.9	476±371	9.5±3.2	25±22	0.18±0.10

平均値±標準偏差

薬物動態学的パラメータ(小児)

投与量(mg/kg)	例数	C_{max}(μg/mL)	$T_{1/2}$(h)	$AUC_{0\sim24}$(μg·h/mL)	Cl※2)(ml/h/kg)	Vd※3)(L/kg)
2.5	10	15.1±9.0	8.8±2.1(n=8)	54.7±32.9	38±13(n=8)	0.47±0.18(n=8)
5.0	13	46.2±46.7	12.6±8.4	351±445	45±38	0.86±0.86

平均値±標準偏差
※1) 平均滞留時間　※2) クリアランス　※3) 分布容積

注)本剤の承認された1日用量は、アムホテリシンBとして2.5mg(力価)/kg(但し、免疫不全状態のリーシュマニア症患者においては4mg(力価)/kg)である。なお、真菌感染症においては、患者の症状に応じて5mg(力価)/kgまで投与できる(但し、クリプトコッカス髄膜炎においては6mg(力価)/kgまで)。

2. 分布(参考)

本剤をラット(1及び9mg/kg)及びイヌ(1mg/kg)に単回静脈内投与した時の臓器中アムホテリシンB濃度は、細網内皮系臓器である肝臓、脾臓で高く、消失は緩やかであった。

3. 代謝

健康成人(外国人)に本剤2mg/kgを1回静脈内投与し、代謝物の存在を調査したが、アムホテリシンBの代謝物の存在は確認できなかった。

ラット及びイヌの肝S9では、種々の補酵素添加系においても明確な代謝反応は認められず、本剤を静脈内投与した時の各種臓器、排泄物及び屍体ホモジネートを分析した時のHPLCクロマトグラムには代謝物と考えられるピークは検出されなかった。(参考)

4. 排泄

健康成人(外国人)に本剤の^{14}C-コレステロール脂質標識体2mg/kgを1回静脈内投与した結果、投与後1週間までにアムホテリシンBの約10%が尿中及び糞便中に排泄され、血漿中のアムホテリシンBと併せて24.0%が確認された。

胆汁導出ラットに本剤3mg/kgを単回静脈内投与した時、投与後72時間までのアムホテリシンBの累積排泄率は、尿中に4.3%、胆汁中に5.9%であり、肝臓中のアムホテリシンBの残存率は投与量の60.1%であった。

肝障害モデルラットでのアムホテリシンBの血漿クリアランスは、対照動物に比べて約4分の1に低下したが、腎障害モデルラットでは対照動物と差がなかったことから、本剤のクリアランスには主に肝臓が関与し、腎臓の関与は小さいと考えられた。(参考)

■臨床成績

****1. 国内臨床試験**

国内で成人患者(年齢:16～79歳)を対象に実施された臨床試験(投与量1.0～5.0mg/kg/日)のうち真菌感染症を対象とした臨床試験成績の概要は下記のとおりで、総有効率は、47.3%(35/74)であった。

真菌感染症別臨床効果(成人)

真菌感染症疾患名		有効例数/症例数(有効率)
アスペルギルス症	侵襲性肺アスペルギルス症	8/15 (53.3%)
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	6/9 (66.7%)
	肺アスペルギルス症※	3/5
	アスペルギローマ	4/19 (21.1%)
	その他のアスペルギルス感染症	3/7 (42.9%)
	合計	24/55 (43.6%)
カンジダ症	カンジダ血症	6/12 (50.0%)
	播種型カンジダ症	3/4
	合計	9/16 (56.3%)
クリプトコッカス症	肺クリプトコッカス症	2/2
	クリプトコッカス髄膜(脳)炎	0/1
	合計	2/3
合計		35/74 (47.3%)

※ 一部の試験では「侵襲性肺アスペルギルス症」「慢性壊死性肺アスペルギルス症」の区別がされなかったため「肺アスペルギルス症」とした。

****2. 製造販売後臨床試験(小児:16歳未満)**

国内で小児患者39例(年齢:0～15歳)を対象として実施された製造販売後臨床試験(投与量1.0～5.0mg/kg/日)のうち真菌感染症を対象とした臨床試験成績の概要は下記の通りで、試験実施計画書に適合した対象集団(PPS)のうち総合効果が評価可能であった17例(年齢:1～14歳)の総有効率は52.9%(9/17)であった。

真菌感染症別臨床効果(小児:1～14歳)

真菌感染症疾患名		有効例数/症例数(有効率)
アスペルギルス症	侵襲性肺アスペルギルス症	2/3
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	0/1
	その他のアスペルギルス症	1/1
	合計	3/5
カンジダ症	カンジダ血症	1/5
	肝・脾カンジダ	0/1
	合計	1/6 (16.7%)
クリプトコッカス症	肺クリプトコッカス症	1/1
その他の真菌感染症		4/5
合計		9/17 (52.9%)

なお、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症では、PPSの5例(年齢:7～15歳)において臨床的な改善は認められなかった。

3. 海外臨床試験

⑴クリプトコッカス髄膜炎

海外で実施されたHIV陽性のクリプトコッカス髄膜炎患者を対象とした臨床試験成績は下記のとおりであった。

HIV陽性のクリプトコッカス髄膜炎患者における有効率

評価項目＼投与量	3mg/kg/日	6mg/kg/日
2週後の有効率※1)	35/60 (58.3%)	36/75 (48.0%)
10週後の有効率※2)	27/40 (67.5%)	42/57 (73.7%)

※1) 髄液培養の陰性化で評価
※2) 臨床効果と髄液培養の陰性化で評価

⑵発熱性好中球減少症

海外で実施された発熱性好中球減少症患者を対象とした臨床試験成績は下記のとおりで、主要評価項目である総合臨床効果は49.9%(171/343)であった。

発熱性好中球減少症患者における有効率

評価項目＼投与量	1.5～6.0mg/kg/日
総合臨床効果	171/343 (49.9%)
治験薬投与終了後7日間の生存	318/343 (92.7%)
好中球減少期間中の解熱	199/343 (58.0%)
新たな真菌感染症の発症なし※1)	294/343 (85.7%)

評価項目＼投与量	1.5～6.0mg/kg/日
毒性又は無効で早期の投与中止なし	294/343（85.7％）

※1）新たな確定真菌感染症又は推定真菌感染症のどちらも発症なしの場合を示す。「新たな確定真菌感染症に限定した発症なし」では、327/343(95.3％)であった。

⑶ヒストプラズマ症

海外で実施されたAIDS患者に併発した中等度から重度の播種性ヒストプラズマ症を対象とした臨床試験成績における有効率は88.2％(45/51)であった。[3)]

⑷リーシュマニア症

海外で実施された内臓型リーシュマニア症患者を対象とした臨床試験成績における有効率は、免疫能が正常の患者で98.9％(89/90)及び免疫不全状態の患者で94.7％(18/19)であった。またフォローアップ時の再発率は、免疫能が正常の患者で4.6％(4/87)及び免疫不全状態の患者で88.2％(15/17)であった。[4)]

■薬効薬理

1. 抗真菌作用

⑴アムホテリシンBのリポソーム製剤である本剤は、アムホテリシンBと同様にカンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコッカス属、接合菌、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属、コクシジオイデス属及びブラストミセス属等の病原真菌に対してin vitro抗真菌活性を示し、その作用は殺真菌的である。[5,6)]

⑵本剤はマウスの播種性カンジダ症、播種性アスペルギルス症、肺アスペルギルス症及びクリプトコッカス髄膜炎、播種性接合菌症、播種性及び肺コクシジオイデス症、播種性ヒストプラズマ症、肺ブラストミセス症及びウサギのコクシジオイデス髄膜炎に対して、防御あるいは治療効果を示す。[7-10)]

2. リーシュマニア原虫に対する作用

本剤はアムホテリシンBと同様にリーシュマニア原虫に対してin vitro抗原虫活性を示し、マウスのリーシュマニア症に対して治療効果を示す。

3. 作用機序

本剤の有効成分であるアムホテリシンBは、真菌及びリーシュマニア原虫のそれぞれの細胞膜成分であるエルゴステロール及びエピステロールに高い親和性を持ち、これらのステロールと結合することにより、細胞膜の透過性を高め、細胞質成分を漏出させることで真菌及びリーシュマニア原虫を死滅させる。一方、アムホテリシンBは動物細胞の細胞膜成分であるコレステロールに対しても、親和性は低いものの結合し、細胞傷害性を示す。

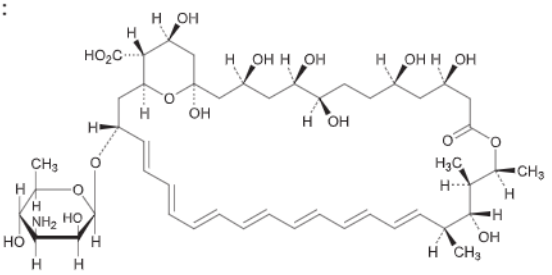
本剤は、リポソームのコレステロールを含む脂質二重膜中にアムホテリシンBを保持することにより、真菌及びリーシュマニア原虫に対する膜傷害活性を維持しつつ、動物細胞に対する膜傷害活性が低減されている。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：アムホテリシンB(Amphotericin B)

化学名：(1*R*, 3*S*, 5*R*, 6*R*, 9*R*, 11*R*, 15*S*, 16*R*, 17*R*, 18*S*, 19*E*, 21*E*, 23*E*, 25*E*, 27*E*, 29*E*, 31*E*, 33*R*, 35*S*, 36*R*, 37*S*) - 33 - (3 - Amino - 3, 6 - dideoxy - β - D - mannopyranosyloxy) - 1, 3, 5, 6, 9, 11, 17, 37 - octahydroxy - 15, 16, 18 - trimethyl - 13 - oxo - 14, 39 - dioxabicyclo [33.3.1] nonatriaconta - 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31 - heptaene - 36 - carboxylic acid

構造式：



分子式：$C_{47}H_{73}NO_{17}$

分子量：924.08

■取扱い上の注意

添付フィルター

⑴アムビゾーム注射液の調製以外に使用しないこと。

⑵1回限りの使用のみで再使用・再滅菌できない。

⑶包装が開いていたり、汚損したりしている場合、又はひび割れが確認された場合は、使用しないこと。

⑷アルコールを含む消毒剤で拭かないこと。〔接続部分にひび割れが生じる可能性がある。〕

⑸10mL以下の注射筒を使用しないこと。〔フィルターに過剰に圧力がかかり、最大使用圧力を超えることがある。〕

⑹過剰に圧がかかっている場合は、使用しないこと。〔フィルターに異物が捕捉されると、注射筒を押しにくくなることがある。〕

■包装

アムビゾーム点滴静注用 50mg：1バイアル(フィルター1個添付)

■主要文献

1)Jensen, G. M. et al. : Clinica Chimica Acta., 411 : 1900, 2010

2)Walsh, T. J. et al. : Antimicrob. Agents and Chemother., 42 : 2391, 1998

3)Johnson, P. C. et al. : Annals of Internal Medicine., 137 : E-105, 2002

4)大日本住友製薬資料：内臓型リーシュマニア症における有効性

5)馬庭 貴司ほか：日薬理誌, 129 : 129, 2007

6)竹本 浩司ほか：臨床と微生物, 34 : 759, 2007

7)Takemoto, K. et al. : Microbiol Immunol., 50 : 579, 2006

8)Takemoto, K. et al. : J. Antimicrob. Chemother., 53 : 311, 2004

9)Takemoto, K. et al. : J. Antimicrob. Chemother., 57 : 724, 2006

10)Takemoto, K. et al. : Chemotherapy, 52 : 271, 2006

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

®登録商標

10 CK