

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

深在性真菌症治療剤

フルシトシン錠

アンコチル[®]錠500mg

Ancotil[®] Tablets

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品(注意一医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中、日局フルシトシン500mgを含有する。
一般名	和名：フルシトシン(JAN) 洋名：Flucytosine(JAN)
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006年7月21日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2006年12月8日(販売名変更による) 販売開始年月日：1979年
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2022年12月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、I Fと略す)が誕生した。

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

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

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

2. I Fとは

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

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	11
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	11
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	11
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	13
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	13
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	15
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	16
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	16
5. 化学名(命名法)又は本質	3	5. 分布	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	17
III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	18
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	9. 透析等による除去率	18
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	10. 特定の背景を有する患者	18
IV. 製剤に関する項目	7	11. その他	18
1. 剤形	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
2. 製剤の組成	7	1. 警告内容とその理由	19
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	2. 禁忌内容とその理由	19
4. 力価	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	19
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	19
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	5. 重要な基本的注意とその理由	19
9. 溶出性	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	19
10. 容器・包装	10	7. 相互作用	21
11. 別途提供される資材類	10	8. 副作用	22
12. その他	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
V. 治療に関する項目	11	10. 過量投与	22
1. 効能又は効果	11	11. 適用上の注意	23
2. 効能又は効果に関連する注意	11	12. その他の注意	23

IX. 非臨床試験に関する項目	24
1. 薬理試験	24
2. 毒性試験	24
X. 管理的事項に関する項目	26
1. 規制区分	26
2. 有効期間	26
3. 包装状態での貯法	26
4. 取扱い上の注意	26
5. 患者向け資材	26
6. 同一成分・同効薬	26
7. 国際誕生年月日	26
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日	27
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	27
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	27
11. 再審査期間	27
12. 投薬期間制限に関する情報	27
13. 各種コード	27
14. 保険給付上の注意	27
X I. 文献	28
1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28
X II. 参考資料	29
1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29
X III. 備考	30
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	30
2. その他の関連資料	31

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アンコチル錠 500mg は、フルシトシン(5-FC)を含有する深在性真菌症治療剤である。5-FC は、フルオロウラシル(5-FU)に代表されるフッ化ピリミジン化合物の一つで 1956 年 Duschinsky らにより合成された。1963 年マウスの実験的カンジダ症にすぐれた効果を示すことが明らかになり、1967 年ごろから臨床へ適用された¹⁾。

本邦においては、昭和 54 年に日本ロシュ株式会社(現 中外製薬株式会社)がアンコチルの販売名で発売した。

共和薬品工業株式会社は、平成 14 年 9 月に日本ロシュ株式会社が販売していたアンコチルの承認を承継し、同年 12 月より販売することとなった。

なお、医療事故防止のため平成 18 年 7 月に販売名を「アンコチル」から「アンコチル錠 500mg」として代替新規承認を取得し、同年 12 月に薬価収載された。

2. 製品の治療学的特性

(1)真菌細胞膜のシトシン透過酵素を介して真菌細胞内に選択的に取り込まれた後、脱アミノ化されて 5-フルオロウラシルとなり、核酸合成系等を阻害し、抗真菌作用を発揮すると考えられる^{2~4)}。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

(2)各種真菌に対して抗菌作用を示し、最小発育阻止濃度($\mu\text{g/mL}$)は、クリプトコックス 0.5 以下、カンジダ 0.5 ~ 2、アスペルギルス 0.5 ~ 4、ヒアロホーラ 1 ~ 4、ホンセカエア 0.5 ~ 32 である⁵⁾。(「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(3)主な副作用は、食欲不振、嘔気、発疹、下痢、AST 上昇、ALT 上昇等である。(「VIII.8.副作用」の項参照)

(4)重大な副作用として、汎血球減少、無顆粒球症、腎不全があらわれることがある。(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アンコチル[®]錠 500mg

(2) 洋名

Ancotil[®] Tablets

(3) 名称の由来

anti myco- (抗真菌)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

フルシトシン(JAN)

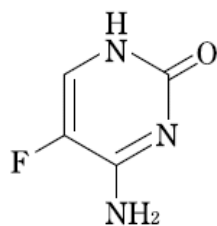
(2) 洋名(命名法)

Flucytosine(JAN)

(3) ステム(s t e m)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₄H₄FN₃O

分子量 : 129.09

5. 化学名(命名法)又は本質

5-Fluorocytosine(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略 号：5-FC

記号番号：Ro2-9915

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

溶 媒	日局表現
水	やや溶けにくい
メタノール エタノール(95) 無水酢酸 酢酸(100)	溶けにくい
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

0.1 mol/L 塩酸試液に溶ける。

溶解度(20℃) ⁶⁾ : pH1.2 : 22.3 mg/mL、pH4.0 : 12.5 mg/mL、pH6.8 : 11.7 mg/mL

溶解度(25℃) ⁶⁾ : 水 : 13.4 mg/mL

(3) 吸湿性

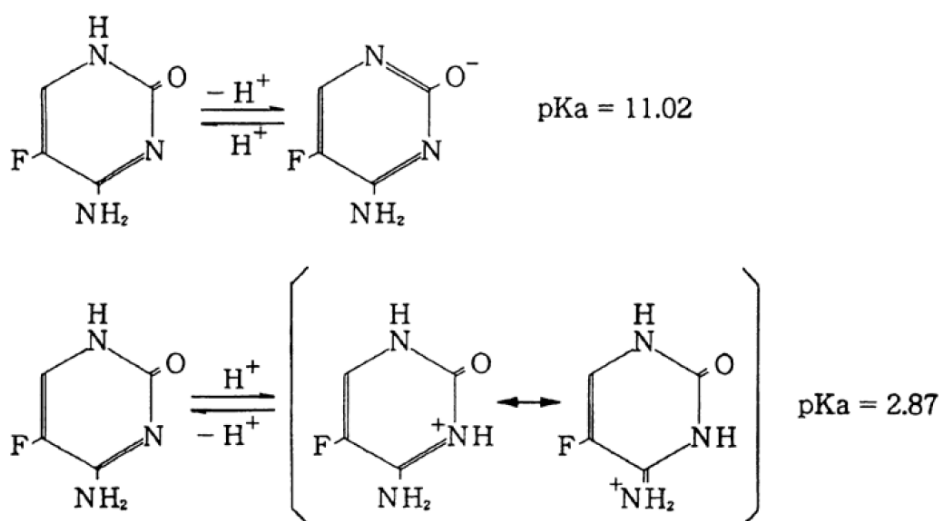
やや吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 ¹⁾

融点 : 約 295℃(分解)。

(5) 酸塩基解離定数 ⁷⁾

種々の pH における紫外吸収スペクトルと pH 値から解離定数を求め、その値を次に示した。



(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値¹⁾

本品 1.0 g を水 100 mL に溶かした液の pH は 5.5 ～ 7.5 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方「フルシトシン」による

(1) 水酸化バリウム試液による沈殿反応

(2) フッ化物の定性反応(2)

(3) 紫外可視吸光度測定法(極大吸収波長：285 nm 付近、極小吸収波長：244 nm 付近)

定量法：日本薬局方「フルシトシン」による

(1) フルシトシン

電位差滴定法(0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 12.91 mg C₄H₄FN₃O)

(2) フッ素

酸素フラスコ燃焼法(フッ素の定量操作法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(素錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形・大きさ等	識別コード
アンコチル錠 500mg	素錠	白色		KW027
			直径：約 10.1mm 厚さ：約 6.0mm 質量：約 550mg	

(3) 識別コード

IV-1-(2) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) 製剤の物性

硬度：46.0 N(4.7 kg)以上

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分(活性成分)の含量

1錠中、日局フルシトシン 500 mg を含有する。

添加剤

クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

フルオロウラシル¹⁾

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験での安定性⁸⁾

アンコチル錠 500mg

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
室温(成り行き 温度・湿度)	PTP包装	36ヶ月	性状、確認試験、溶出性、 定量法	規格内

※PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔

(2) 無包装下での安定性⁹⁾

アンコチル錠 500mg

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±1℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、溶出性、定量法、硬 度、乾燥減量、吸湿水分量	60日目まで規格内。 90日目に溶出性で 規格外(溶出遅延)。
40±1℃ (温度)	遮光・気密容器	90日間	性状、溶出性、定量法、硬 度	規格内
25±1℃、 60万lx・hr (光)	気密容器	1000lx、 25日間	性状、溶出性、定量法、硬 度	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性¹⁰⁾

(1) 溶出挙動

アンコチル錠 500mg

医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について(平成 10 年 7 月 15 日付 医薬発審第 634 号)に基づき、フルシトシン製剤であるアンコチル錠 500mg の溶出挙動を評価した。なお、アンコチル錠 500mg は標準製剤であるため、溶出挙動の同等性は評価していない。

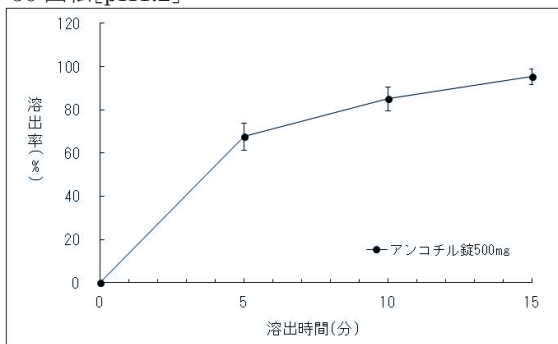
試験方法	日本薬局方(JP13) 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 1 液
	pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05 mol/L)
	pH6.8	日本薬局方 試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1 → 2)
	水	日本薬局方 精製水

品質再評価の実施基準に基づき、フルシトシン製剤であるアンコチル錠 500mg の溶出挙動を評価した結果、以下に示すとおりであった。

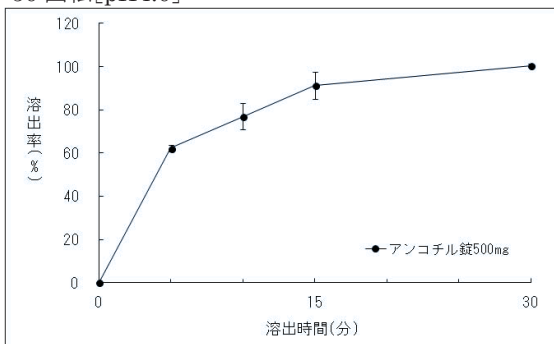
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean ± S.D.)

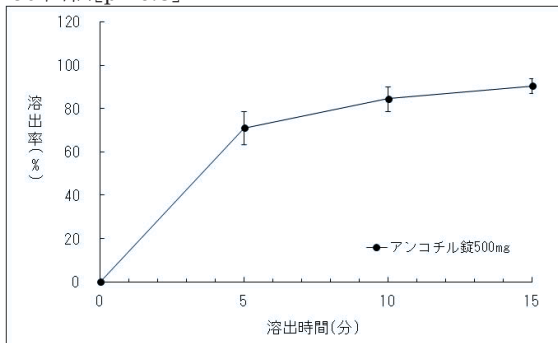
50 回転 [pH1.2]



50 回転 [pH4.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]

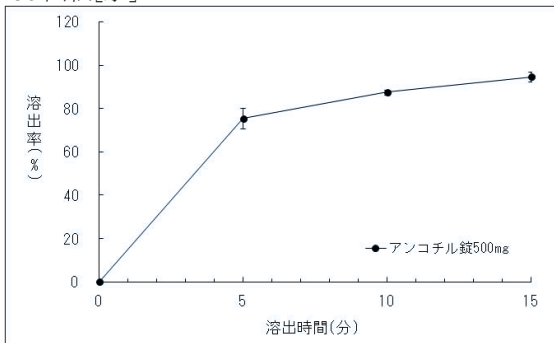


表. 溶出率

試験液	時間毎の平均溶出率(%)				
	0	5分	10分	15分	30分
pH1.2	0	68	85	96	—
pH4.0	0	62	77	91	101
pH6.8	0	71	85	91	—
水	0	76	88	95	—

(n=6)

(2) 溶出規格

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたフルシトシン 500mg 錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
500 mg	50 rpm	水	15分	80%以上

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100錠[10錠(PTP)×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装 : ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、ポリプロピレン袋

PTP サイズ : 42×98 (mm)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<有効菌種>

クリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス、ヒアロホーラ、ホンセカエア

<適応症>

真菌血症、真菌性髄膜炎、真菌性呼吸器感染症、黒色真菌症、尿路真菌症、消化管真菌症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<真菌血症、真菌性髄膜炎、真菌性呼吸器感染症、黒色真菌症>

通常フルシトシンとして1日100～200mg/kgを4回に分割経口投与する。

<尿路真菌症、消化管真菌症>

通常フルシトシンとして1日50～100mg/kgを4回に分割経口投与する。

なお、患者の症状に応じて適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内一般臨床試験

承認時迄及び効能追加等を実施された一般臨床試験 135 例における有効率^{注 1)}は表 V-1、表 V-2 のとおりであった¹¹⁾。

表 V-1 疾患別有効率

疾患名	例数	有効率(%)
真菌血症	7	71.4
真菌性髄膜炎	22	54.5
真菌性呼吸器感染症	27	66.7
黒色真菌症	29	72.4
尿路真菌症	41	87.8
消化管真菌症	9	100.0

注 1) 「治癒、著効、有効、無効」の判定から有効以上を集計した。

表 V-2 菌別有効率

疾患名	例数	有効率(%)
クリプトコックス	16	43.8
カンジダ	72	86.1
アスペルギルス	15	53.3
ヒアロホーラ	7	42.9
ホンセカエア	23	78.3

本剤は単独投与により耐性化が認められた症例が報告されている¹²⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

特になし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

真菌細胞膜のシトシン透過酵素を介して真菌細胞内に選択的に取り込まれた後、脱アミノ化されて5-フルオロウラシルとなり、核酸合成系等を阻害し、抗真菌作用を発揮すると考えられる^{2~4)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗真菌作用

最小発育阻止濃度(MIC、 $\mu\text{g/mL}$)は以下の表VI-1のとおりであった⁵⁾。

表VI-1 YMA およびサブロー寒天板における5-FCの抗真菌活性

Organism	No. of strains	MIC($\mu\text{g/mL}$)	
		Bacto-yeast morphology agar	Sabouraud glucose agar
<i>Candida albicans</i>	12	0.5-2	2-16
<i>C.tropicalis</i>	2	0.5	4
<i>C.pseudotropicalis</i>	2	< 0.5	1-2
<i>C.kursei</i>	2	0.5-2	8-16
<i>C.parapsilosis</i>	2	0.5-1	8-16
<i>C.stellatoidea</i>	1	0.5	16
<i>C.guilliermondi</i>	2	0.5	2-8
<i>C.glabrata</i>	2	< 0.5	...
<i>C.famata</i>	1	< 0.5	...
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	0.5	8
<i>Cryptococcus neoformans</i>	8	< 0.5	1-8
<i>Geotrichum candidum</i>	1	0.5	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	9	0.5-2	8-16
<i>A.flavus</i>	1	4	64
<i>A.niger</i>	1	0.5	2
<i>Penicillium notatum</i>	2	0.5-1	8-16
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	3	0.5-2	8-130
<i>Sporothrix schenckii</i>	1	1	2
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	28	0.5-32	4-64
<i>Phialophora verrucosa</i>	5	1-4	4-32
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	4	> 500	> 500
<i>T.rubrum</i>	1	500	> 500
<i>Microsporum audouini</i>	1	...	500
<i>M.canis</i>	1	> 500	> 500
<i>M.gypseum</i>	1	> 500	> 500
<i>Epidermophyton floccosum</i>	1	500	> 500

注) サブロー寒天板培地には5-FC拮抗物質が含まれているので、YMA培地を使用することが望ましい。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度¹³⁾

耐性化防止のため 25 $\mu\text{g/mL}$ 以上の血中濃度を保ち、造血器障害の発現を抑える目的で 125 $\mu\text{g/mL}$ を超えないようにする。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与¹⁴⁾

健康成人男子 12 例にフルシトシン 1.5 g(本剤 500mg 3 錠)を単回経口投与したときの血漿中濃度及び各種パラメータは以下の表、図のとおりであった。

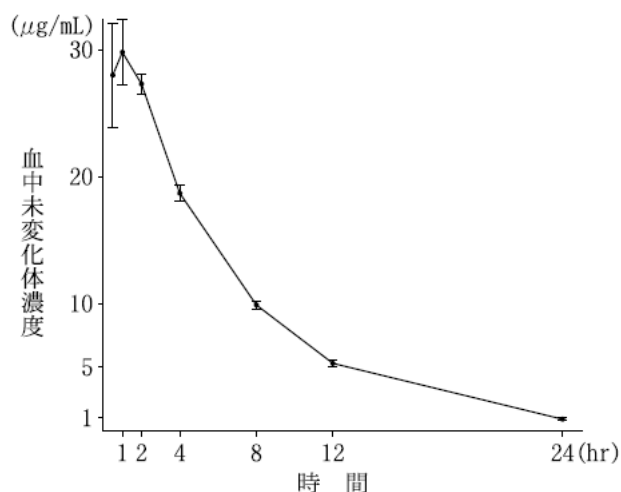
投与条件	健康成人男子 12 例にフルシトシン 1.5 g(アンコチル錠 500mg 3 錠)を単回経口投与した。
採血時点	採血は、治験薬の投与後 0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間後の 7 時点とした。

<薬物動態パラメータ>

	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アンコチル錠 500mg	220.5 \pm 7.2	35.7 \pm 1.9	1.1 \pm 0.2	4.6 \pm 0.2

(Mean \pm S.E.)

図 血漿中濃度(健康成人男子)



尿中濃度は、投与後速やかに上昇し、投与後 24 時間までに約 90%が尿中に排泄された。

(3) 中毒域¹⁵⁾

100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超す血漿中濃度が 2 週間以上つづくとき、副作用が起こりやすい。

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収¹⁵⁾

吸収場所：腸管

吸収率：90%以上

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

通過性は良好である。(VII.4.(4)参照)

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考：ラット) ¹⁶⁾

本薬は血液-胎盤関門を通過する。妊娠 14 日目のラットに ¹⁴C-フルシトシンを投与したところ、胎仔内濃度は子宮筋層の濃度よりやや低く、羊水中には放射活性はほとんど認められなかった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

髄液内濃度

黒色真菌症患者にフルシトシン 200 mg/kg/日を 3 日間連続経口投与したとき、血清中及び髄液内濃度の最高値はそれぞれ 52 µg/mL、40 µg/mL であり、血中から髄液への移行率はおよそ 80%であった ¹⁷⁾。

(5) その他の組織への移行性

喀痰中濃度

肺アスペルギローム患者にフルシトシン 5 g (アンコチル錠 500mg 10 錠)を単回経口投与したとき、血清及び喀痰中濃度は、投与 3 時間後にはそれぞれ 113 µg/mL、16.5 µg/mL であり、投与 6 時間後にはそれぞれ 68 µg/mL、26 µg/mL であった ¹⁸⁾。

(6) 血漿蛋白結合率 ¹⁾

4%

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男子にフルシトシン 3.5 g を単回経口投与したとき、本薬はほとんど代謝されず 98%以上が未変化体として尿中に排泄された ¹⁹⁾ (外国人データ)。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

健康成人男子 12 例にフルシトシン 1.5 g (本剤 500mg 3 錠)を単回経口投与したときの尿中濃度は、投与後速やかに上昇し、投与後 24 時間までに約 90%が尿中に排泄された¹⁴⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析²⁰⁾

除去される。

(2) 血液透析²¹⁾

血液透析患者にフルシトシンを単回経口投与したところ、蛋白結合率が 5%未満であり、血液透析により速やかに除かれ、毎透析後 25 ~ 50 mg/kg を 1 回投与することにより治療上有効な血中濃度が得られた報告がある²²⁾ (外国人データ)。

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者

健康成人 10 例及び腎機能障害患者 40 例にフルシトシン 2 g を単回経口投与したときの血清中薬物濃度半減期と血清クレアチニン値の関係、クレアチニン・クリアランス値によるフルシトシンの投与量は以下の表のとおりであった²¹⁾ (外国人データ)。[\[9.2 参照\]](#)

血清クレアチニン(mg/dL)	例数	半減期(hr)
0.6 ~ 1.1 (健康成人)	10	2.89
1.0 ~ 2.0	13	5.37
2.2 ~ 4.5	8	16.8
> 4.5 (Max15.3)	14	38.6
無尿患者及び腎摘出患者	5	85.0

クレアチニン・クリアランス値(mL/min)	1 回用量(mg/kg)	投与間隔
> 40	25 ~ 50	6 時間(1 日 4 回)
40 ~ 20	25 ~ 50	12 時間(1 日 2 回)
20 ~ 10	25 ~ 50	24 時間(1 日 1 回)
< 10	50	24 時間以上*

※：定期的血中濃度測定により決める

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。[2.3、10.1 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]
- 2.3 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後 7 日以内の患者[1.、10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

本剤の投与に際しては血液検査、腎機能検査(BUN、クレアチニン・クリアランス、尿検査等)・肝機能検査等を定期的に行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 血液障害のある患者又は既往に血液障害を起こした患者
重篤な血液障害があらわれることがある。
- 9.1.2 薬物過敏症の既往歴のある患者(ただし、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと)

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

投与前にクレアチニン・クリアランス試験を行い、用量並びに投与間隔に留意して使用すること。腎排泄の障害により本剤が蓄積する。[16.6.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

重篤な肝障害があらわれるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットで外形、骨格異常(40mg/kg/日以上)が、マウスで外形異常(400mg/kg/日)の催奇形作用が報告されている。[2.2 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意するなど注意すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ティーエスワン) [1.、2.3 参照]	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるため、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
骨髄抑制を起こすおそれのある薬剤 抗悪性腫瘍剤等 放射線照射	血液障害等の副作用が増強するおそれがある。	骨髄抑制作用を増強するためと考えられている。
アムホテリシン B	本剤の毒性(骨髄抑制作用)が増強されるおそれがある。	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、本剤の毒性が増強される可能性がある。
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがある。	本剤との併用により、トリフルリジンの DNA 取り込みが増加する可能性がある。チピラシル塩酸塩がチミジンホスホリラーゼを阻害することにより、本剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。

<解説>

10.2 アムホテリシン B (深在性抗真菌薬) :

クリプトコッカス髄膜炎に対するフルシトシンとアムホテリシン B の併用療法において、アムホテリシン B の腎機能障害作用によりフルシトシンの血中濃度が上昇し、フルシトシンの毒性(骨髄抑制、肝障害、消化器障害)が発現することが示唆されている²³⁾。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 汎血球減少、無顆粒球症(いずれも頻度不明)

11.1.2 腎不全(頻度不明)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液		白血球減少	貧血、顆粒球減少、血小板減少	
腎臓			BUN 上昇	クレアチニン上昇、腎障害
肝臓		AST、ALT の上昇	Al-P 上昇	
消化器	食欲不振、嘔気	胃部不快感、下痢	嘔吐、腹痛	
神経系			頭痛、しびれ感、視力低下、幻覚、難聴、傾眠、不随意運動、痙攣	
過敏症		発疹	光線過敏症	
その他		血清カリウム低下	血清カルシウム、血清リンの低下	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

酵素法によるクレアチニン値の測定ではみかけ上の高値を呈することがあるので注意すること。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者に他のフッ化ピリミジン系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用(口内炎、下痢、血液障害、神経障害等)が発現したとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁴⁾

中枢神経系、運動神経系、末梢自律神経系、循環器系、腎機能、局所麻酔作用、胆汁分泌に対する本薬の作用を各種動物を用いて検討した結果、ほとんど影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁵⁾

急性毒性

LD₅₀(mg/kg)

動物・性		投与経路		
		経口	皮下	腹腔内
マウス (ICR系)	♂	> 15000	5300	4500
	♀	> 15000	4700	4500
ラット (SD系)	♂	> 15000	3950	4050
	♀	> 15000	3600	4250

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性^{26, 27)}

ラット(SD系)に10、40、70、100、500、900 mg/kg/日を5週間連続経口投与したとき、70 mg/kg以上に赤血球の減少、100 mg/kg以上に体重増加抑制、500 mg/kg以上に骨髄機能の異常(赤芽球、顆粒球系前駆細胞の成熟障害)、900 mg/kgで肝及び脾の髓外造血巣が認められた以外、肝機能、腎及び生殖器等において、本薬によると考えられる著しい異常所見は認められなかった。

2) 慢性毒性²⁸⁾

ラット(SD系)に5、40、100、250 mg/kg/日を6ヵ月間連続経口投与したとき、100 mg/kg以上に体重増加抑制、GOT低下及び尿素窒素の減少、250 mg/kgに骨髄機能の軽度低下が認められた以外、本薬によると考えられる著しい異常所見は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験^{29, 30)}

器官形成期のラット(SD系)に10、40、100 mg/kg/日を連続経口投与したとき、40 mg/kg以上に胎仔生存率の低下、吸収胚数の増加、外形・骨格異常が認められた。

器官形成期のマウス(ICR系)に100、200、400 mg/kg/日を連続経口投与したとき、400 mg/kgに外形異常が認められた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬

処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：フルシトシン 該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。本剤は吸湿性が強いので湿気を避けて保存し、服用直前まで PTP シートから取り出さないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：フルコナゾール、イトラコナゾール 等

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ^{注1)} アンコチル	1979年3月13日	15400AMY00093	1979年4月19日	1979年
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2002年12月
販売名変更 アンコチル錠 500mg	2006年7月21日 (代替新規承認)	21800AMX10534	2006年12月8日	2006年12月

注1)経過措置期限 2006年8月31日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加

1988年5月31日：適応症(真菌血症、尿路真菌症、消化管真菌症)の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
アンコチル錠 500mg	6290001F1050	6290001F1050	111472002	620004450

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店, C-4869 (2021)
- 2) Polak, A., et al. : Chemotherapy. 1975 ; 21 : 113-130 (PMID:1098864) (D-001065)
- 3) 山口英世, 他 : 真菌と真菌症. 1977 ; 17 : 201-211 (D-001066)
- 4) 新井正, 他 : 真菌と真菌症. 1975 ; 16 : 41-49 (D-001067)
- 5) 岩田和夫, 他 : 真菌と真菌症. 1976 ; 17 : 156-163 (D-001057)
- 6) 日本公定書協会 編 : 医療用医薬品 品質情報集, 薬事日報社. (D-001058)
- 7) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 物理化学的性質 (D-001059)
- 8) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 安定性試験
- 9) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 安定性試験(無包装)
- 10) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 溶出試験
- 11) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 臨床試験
- 12) 高木繁治, 他 : 神経内科. 1980 ; 13 : 426-432 (D-001064)
- 13) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 2007 : 57 (D-001068)
- 14) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 生物学的同等性試験 (D-001069)
- 15) 山口英世 : 病原真菌と真菌症 改訂 3 版. 南山堂. 2005 : 129-131 (D-001071)
- 16) 清水宏俊他 : 薬理と治療. 1975 ; 3 (11) : 2045-2063 (D-001072)
- 17) 小野博久, 他 : 基礎と臨床. 1976 ; 10 : 2469-2476 (D-001073)
- 18) 池本秀雄, 他 : 真菌と真菌症. 1976 ; 17 : 193-198 (D-001074)
- 19) Polak, A., et al. : Chemotherapy. 1976 ; 22 : 137-153 (PMID:773604) (D-001075)
- 20) Muther, R.S., et al. : West. J. Med. 1980 ; 133 : 157-160 (PMID:7015695) (D-001076)
- 21) Block, E. R., et al. : Ann. Intern. Med. 1974 ; 80 : 613-617 (PMID:4823813) (D-001077)
- 22) Schönebeck, J., et al. : Chemotherapy. 1973 ; 18 : 321-336 (PMID:4741211) (D-001070)
- 23) Dismukes, W.E., et al. : N. Engl. J. Med. 1987 ; 317 : 334-341 (PMID:3299095)
- 24) 中村圭二他 : 応用薬理. 1976 ; 11 (5) : 745-768 (D-001079)
- 25) 堀井郁夫他 : 薬理と治療. 1976 ; 4(臨 1) : 3-14 (D-001080)
- 26) 金津赫生他 : 薬理と治療. 1976 ; 4(臨 1) : 15-37 (D-001081)
- 27) 金津赫生他 : 薬理と治療. 1976 ; 4(臨 1) : 39-58 (D-001082)
- 28) 豊島滋他 : 薬理と治療. 1976 ; 4(臨 1) : 170-202 (D-001083)
- 29) 竹内祐幸他 : 薬理と治療. 1976 ; 4(臨 1) : 59-100 (D-001084)
- 30) 竹内祐幸他 : 薬理と治療. 1976 ; 4(臨 1) : 101-140 (D-001085)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

アンコチル錠 500mg

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件および室内散乱光下において、4週目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±1℃、75±5%RH、遮光・分包紙)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	1週目	2週目	4週目
性状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
乾燥減量	—	0.98	—	1.16	1.23
定量法	フルシトシン(5-FC) 95～105%	100.08	—	100.35	100.04
	フルオロウラシル (5-FU) ※1 0.2%以下	0.00	—	0.00	0.00

※1. 分解物

室内散乱光(分包紙)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	1週目	2週目	4週目
性状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
乾燥減量	—	0.98	—	0.93	1.05
定量法	フルシトシン(5-FC) 95～105%	100.08	—	100.12	99.48
	フルオロウラシル (5-FU) ※1 0.2%以下	0.00	—	0.00	0.00

※1. 分解物

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、梶じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm)(日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

アンコチル錠500mg：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし

