

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



剤形	カプセル剤、ドライシロップ剤													
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）													
規格・含量	ジフルカンカプセル 50mg：1カプセル中に日局フルコナゾール50mgを含有 ジフルカンカプセル100mg：1カプセル中に日局フルコナゾール100mgを含有 ジフルカンドライシロップ 350mg：1瓶中に日局フルコナゾール0.350gを含有 ジフルカンドライシロップ1400mg：1瓶中に日局フルコナゾール1.400gを含有													
一般名	和名：フルコナゾール（JAN） 洋名：Fluconazole（JAN、INN）													
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>ジフルカン カプセル</th> <th>ジフルカン ドライシロップ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>製造販売承認年月日</td> <td>1989年3月31日</td> <td>2012年2月14日</td> </tr> <tr> <td>薬価基準収載年月日</td> <td>1989年5月26日</td> <td>2012年6月22日</td> </tr> <tr> <td>販売開始年月日</td> <td>1989年6月16日</td> <td>2012年6月29日</td> </tr> </tbody> </table>			ジフルカン カプセル	ジフルカン ドライシロップ	製造販売承認年月日	1989年3月31日	2012年2月14日	薬価基準収載年月日	1989年5月26日	2012年6月22日	販売開始年月日	1989年6月16日	2012年6月29日
	ジフルカン カプセル	ジフルカン ドライシロップ												
製造販売承認年月日	1989年3月31日	2012年2月14日												
薬価基準収載年月日	1989年5月26日	2012年6月22日												
販売開始年月日	1989年6月16日	2012年6月29日												
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社													
医薬情報担当者の連絡先														
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp													

本 IF は 2022 年 2 月改訂（ジフルカンカプセル）及び 2022 年 2 月改訂（ジフルカンドライシロップ）の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(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、IF と略す）が誕生した。

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

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補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、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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。

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	13
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	15
VI. 薬効薬理に関する項目	23
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23
2. 薬理作用	23
VII. 薬物動態に関する項目	28
1. 血中濃度の推移	28
2. 薬物速度論的パラメータ	30
3. 母集団（ポピュレーション）解析	31
4. 吸収	31
5. 分布	31

6. 代謝	35
7. 排泄	36
8. トランスポーターに関する情報	36
9. 透析等による除去率	36
10. 特定の背景を有する患者	37
11. その他	39
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	40
1. 警告内容とその理由	40
2. 禁忌内容とその理由	40
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	40
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	40
5. 重要な基本的注意とその理由	42
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	43
7. 相互作用	44
8. 副作用	55
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	62
10. 過量投与	63
11. 適用上の注意	63
12. その他の注意	64
IX. 非臨床試験に関する項目	65
1. 薬理試験	65
2. 毒性試験	67
X. 管理的事項に関する項目	69
1. 規制区分	69
2. 有効期間	69
3. 包装状態での貯法	69
4. 取扱い上の注意	69
5. 患者向け資材	69
6. 同一成分・同効薬	69
7. 国際誕生年月日	69
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	70
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	70
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	70
11. 再審査期間	70
12. 投薬期間制限に関する情報	70
13. 各種コード	71
14. 保険給付上の注意	71
XI. 文献	72
1. 引用文献	72
2. その他の参考文献	75
XII. 参考資料	76
1. 主な外国での発売状況	76
2. 海外における臨床支援情報	81
XIII. 備考	85
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	85
2. その他の関連資料	87

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

2010年5月及び12月に、厚生労働省から「小児用法・用量」の追加及び「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の適応について開発要請がなされたことを受けて、2011年5月に公知申請を行い、2011年11月、承認を取得した。また、同時に開発要請のあった経口懸濁液についても、ドライシロップ剤として申請を行い、2012年2月に承認を取得した。さらにカプセル剤については、「カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎」の適応について申請を行い、2015年5月に承認を取得した。

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

2. 製品の治療学的特性

- (1) 深在性真菌症の治療と予防、いずれにも有効
(「V-5. (7) その他」の項参照)
- (2) 外陰膣カンジダ症の治療に有効（カプセル剤のみ）
(「V-5. (7) その他」及び「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (3) 1日1回投与（カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎に対するカプセル剤は単回経口投与）
(「V-3. 用法及び用量」の項参照)
- (4) 良好な体液・組織移行性
(「VII-5. 分布」の項参照)
- (5) カプセル、ドライシロップ、静注液の選択が可能（カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎ではカプセル剤のみ）
(「I-1. 開発の経緯」の項参照)
- (6) 試験管内耐性獲得試験において、耐性の獲得は認められていない（*in vitro*）
(「VI-2. (2) 5 耐性獲得」の項参照)
- (7) 重大な副作用
ショック、アナフィラキシー、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）、薬剤性過敏症症候群、血液障害、急性腎障害、肝障害、意識障害、痙攣、高カリウム血症、心室頻拍、QT延長、不整脈、間質性肺炎、偽膜性大腸炎（いずれも頻度不明）があらわれたとの報告がある。
(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

ドライシロップは、オレンジの芳香を有する。

(「IV-1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジフルカンカプセル 50mg、ジフルカンカプセル 100mg
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

(2) 洋名

Diflucan Capsules
Diflucan Dry Syrup

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フルコナゾール (JAN)

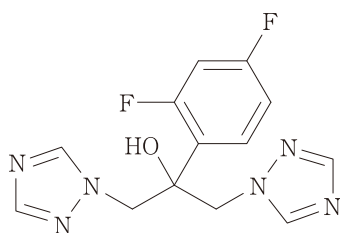
(2) 洋名 (命名法)

Fluconazole (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

-conazole : 全身性抗真菌剤、ミコナゾール誘導体

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{13}H_{12}F_2N_6O$

分子量 : 306.27

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略名、記号番号：FLCZ

研究所コード番号：UK-49,858

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

フルコナゾールは、白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水に溶けにくい。希塩酸に溶ける。

(3) 吸湿性

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

フルコナゾールの吸湿性

保存期間(日) \ 相対湿度(%)	吸湿増量(%)						
	33	43	53	65	75	85	92
14	0.04	0.09	0.11	0.14	4.57	6.06	6.00
15	0.04	0.10	0.11	0.14	4.89	6.00	6.00

(ロット番号：R23、試験温度：25℃、初期水分含量：0.03%)

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：137～141℃

沸点、凝固点：データなし

(5) 酸塩基解離定数

pKa=1.81 (電位差滴定法)

(6) 分配係数

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

フルコナゾールの各種 pH における分配係数

溶媒系 \ pH	分配係数									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
オクタノール/水	0.3	1.80	2.46	2.77	2.85	2.89	2.94	2.82	2.85	2.79

(ロット番号：R23、試験温度：25℃)

(7) その他の主な示性値

フルコナゾールをメタノールに溶解した時の紫外外部吸収における極大吸収波長は261nm及び266nmで、比吸光度 (E1%1cm) はそれぞれ 22.8、20.2 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存状態	結 果		
					外 観	残存率 (%)	
* 固 体 状 態	長 期 保 存 試 験	室 温	12 ヶ月	ポリエチレン袋 (アルミ缶)	規格内	99.4	
			24 ヶ月	同 上	規格内	100.2	
			30 ヶ月	同 上	規格内	99.9	
			36 ヶ月	同 上	規格内	100.2	
	苛 酷 試 験	熱	40℃	12 ヶ月	褐色バイアル	規格内	99.3
			50℃	6 ヶ月	同 上	規格内	99.6
			100℃	1 ヶ月	褐色アンプル	規格内	99.9
		湿 度	40℃、75%RH	6 ヶ月	開栓 褐色バイアル	規格内	99.6
			25℃、75%RH	6 ヶ月	同 上	規格内	99.9
		光	室内散光 (500ルクス)	6 ヶ月	無色透明 ガラスシャーレ	規格内	99.9
溶 液 状 態	濃 度	0.05w/v%	12 週間	褐色アンプル	無色澄明液	102.2	
		0.1w/v%	12 週間	同 上	無色澄明液	102.0	
		0.2w/v%	12 週間	同 上	無色澄明液	100.0	
	熱	70℃	6 週間	同 上	無色澄明液	102.0	
	光	直射日光	6 週間	無色透明アンプル	無色澄明液	101.2	
	pH	pH1、50℃	12 週間	褐色アンプル	無色澄明液	102.9	
		pH9、50℃	12 週間	同 上	無色澄明液	102.7	

*3ロット平均値

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「フルコナゾール」の確認試験法による。

定量法

日局「フルコナゾール」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

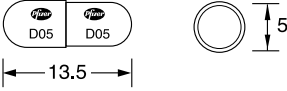

1. 剤形

(1) 剤形の区別



ジフルカンカプセル 50mg、ジフルカンカプセル 100mg：カプセル

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：ドライシロップ

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形 (mm)	色調等	重量 (mg)
ジフルカンカプセル 50mg		キャップ：白色 ボディ：白色 4号硬カプセル	206
ジフルカンカプセル 100mg		キャップ：だいたい色 ボディ：だいたい色 3号硬カプセル	287
ジフルカンドライシロップ 350mg	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)		
ジフルカンドライシロップ 1400mg			

(3) 識別コード

販売名	識別コード
ジフルカンカプセル 50mg	 D05
ジフルカンカプセル 100mg	 D06

(4) 製剤の物性

ジフルカンカプセル：50mg 及び 100mg の内容物は白色の粉末である。

ドライシロップ：本品 1 個を水 24mL に懸濁した液の pH は 3.0～5.0 である。

(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

販売名	ジフルカン カプセル 50mg	ジフルカン カプセル 100mg	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
有効成分	1 カプセル中 日局 フルコナ ゾール 50mg	1 カプセル中 日局 フルコナ ゾール 100mg	1 瓶中 日局 フルコナ ゾール 0.350g	1 瓶中 日局 フルコナ ゾール 1.400g
添加剤	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	精製白糖、軽質無水ケイ酸、酸化チタ ン、キサントガム、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) 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

該当資料なし

4. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

5. 混入する可能性のある夾雑物

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

6. 製剤の各種条件下における安定性

ジフルカンカプセル 50mg、100mg の各種条件下における安定性は以下のとおりである。

ジフルカンカプセル 50mg

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験*		25℃/60%RH	60 ヶ月	PTP	規格内
加速試験**		40℃/75%RH	6 ヶ月	PTP	規格内
苛酷試験**	熱	40℃	12 ヶ月	PTP	規格内
		50℃	6 ヶ月	PTP	規格内
	湿度	25℃/85%RH	3 ヶ月	開栓透明 ガラスビン	規格内
	光	室内散光	6 ヶ月	PTP	規格内

ジフルカンカプセル 100mg

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験*		25℃/60%RH	60 ヶ月	PTP	規格内
加速試験**		40℃/75%RH	6 ヶ月	PTP	規格内
		室温	6 ヶ月	PTP	規格内

各試験 3 ロット

*測定項目：外観、溶出、含量

**測定項目：外観、含量、クロマトグラフ所見（分解生成物）

ジフルカンドライシロップ 350mg、1400mg の各種条件下における安定性は以下のとおりである。

ジフルカンドライシロップ

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
				350mg	1400mg
長期保存試験*	25℃/60%RH 又は 30℃/60%RH	高密度ポリエチレン瓶	36 ヶ月	規格内	規格内
中間的試験*	30℃/60%RH 又は 30℃/65%RH		36 ヶ月	18 ヶ月後に 変色。保存期間 中に粉末が塊状 になったが、そ の他の項目を含 め規格の範囲 内。	18 ヶ月後に 変色。36 ヶ月後 ににおいの変 化。保存期間中 に粉末が塊状に なったが、その 他の項目を含め 規格の範囲内。
加速試験*	40℃/75%RH		6 ヶ月	粉末が塊状とな り変色。	粉末が塊状とな り変色。フルコ ナゾール含量低 下。
苛酷試験** (光)	曝光***		12 週間	規格内	規格内

各試験 3 ロット

*試験項目：性状、確認試験、pH、類縁物質、水分、再懸濁性、安息香酸ナトリウム含量、微生物限度試験、含量

**試験項目：性状、pH、類縁物質、水分、安息香酸ナトリウム含量、含量

***16 連の蛍光灯を 127cm 上から照射

7. 調製法及び溶解後の安定性

ドライシロップ：

懸濁液調製法：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、24mLの水を瓶に加えよく振り混ぜ懸濁すると、それぞれの濃度は以下の通りとなる。

〔「VIII-11. 適用上の注意」の項参照〕

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

ジフルカンドライシロップ 350mg 及び 1400mg に水 24mL を加えて調製した懸濁液の安定性を以下の表に示す。なお、懸濁液が凍結した場合のデータはないため、凍結を避け、5℃～30℃で保存し、2週間以内に使用すること。

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
				350mg (2ロット)	1400mg (1ロット)
30℃/35%RHで 18ヵ月間保存し たものを懸濁*	30℃	高密度ポリエチレン瓶	39日又は 38日 (350mg) 37日 (1400mg)	規格内	規格内
30℃/35%RHで 24ヵ月間保存し たものを懸濁*	30℃		14日	規格内	規格内
40℃/75%RHで 24ヵ月間保存し たものを懸濁**	40℃/75%RH		28日	規格内	規格内

*試験項目：安息香酸ナトリウム含量、含量

**試験項目：性状（外観）、pH、安息香酸ナトリウム含量、含量

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

カプセル：

ジフルカンカプセル溶出曲線（パドル法）

試験法：日局溶出試験法第2法（シンカー法）

条件：回転数 50rpm

試験溶液 900mL（水）

結果：50mg 溶出率 80%以上（90分間）

100mg 溶出率 70%以上（90分間）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ジフルカンカプセル 50mg〉

50 カプセル [10 カプセル (PTP) ×5]

〈ジフルカンカプセル 100mg〉

50 カプセル [10 カプセル (PTP) ×5]

〈ジフルカンドライシロップ 350mg〉

1 瓶

〈ジフルカンドライシロップ 1400mg〉

1 瓶

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

カプセル：PTP：塩化ビニル、アルミ

ドライシロップ：瓶：ポリエチレン瓶、キャップ（内側；ポリプロピレン）

11. 別途提供される資材類

【カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎】に関する適正使用のお願い

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

4. 効能又は効果

- カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症
真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎
- 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防
- カンジダ属に起因する腔炎及び外陰腔炎（カプセルのみ）

<解説>

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

「新たに薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」（平成23年4月28日付薬食審査発0428第3号及び薬食安発0428号第1号）及び『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付事務連絡）に基づき「効能・効果」及び「用法・用量」に関し一部変更承認申請を行い、平成23年11月25日に承認された。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量	
成人	<p>〈カンジダ症〉 通常、成人にはフルコナゾールとして 50～100mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>〈クリプトコッカス症〉 通常、成人にはフルコナゾールとして 50～200mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1 日量として 400mg まで増量できる。</p> <p>〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉 成人には、フルコナゾールとして 400mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>〈カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎〉（カプセルのみ） 通常、成人にはフルコナゾールとして 150mg を 1 回経口投与する。</p>
小児	<p>〈カンジダ症〉 通常、小児にはフルコナゾールとして 3mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>〈クリプトコッカス症〉 通常、小児にはフルコナゾールとして 3～6mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1 日量として 12mg/kg まで増量できる。</p> <p>〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉 小児には、フルコナゾールとして 12mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、患者の状態に応じて適宜減量する。</p> <p>ただし、1 日量として 400mg を超えないこと。</p>
新生児	<p>生後 14 日までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を 72 時間毎に投与する。</p> <p>生後 15 日以降の新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を 48 時間毎に投与する。</p>

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通（カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎除く）〉

7.1 腎機能障害患者に対する用量調節の目安

腎機能障害患者に投与する場合は、下表に示すクレアチニン・クリアランス値を参考に用量を調節する¹⁾。[9.2、9.8 参照]

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

〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

7.2 好中球減少症が予想される数日前から投与を開始することが望ましい。

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

〈カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎〉（カプセルのみ）

7.4 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。

〈解説〉

カンジダ属に起因する膣炎・外陰膣炎

国内臨床試験結果から、本剤を単回経口投与したときの効果は経日的に認められる傾向があるため、効果判定時期に関する注意事項を設定した。

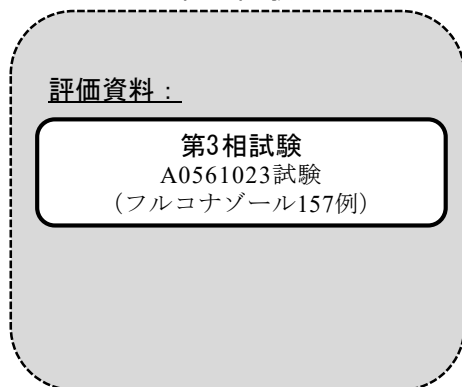
5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

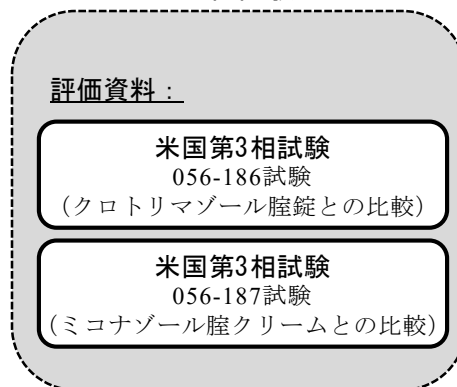
- ・カンジダ属及びクリプトコッカス属による感染症（真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎）：該当資料なし
- ・造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：該当しない（公知申請に基づき取得）
- ・カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎（カプセルのみ）：
日本人外陰膣カンジダ症患者を対象にフルコナゾール 150mg 単回経口投与の有効性、安全性及び薬物動態を確認した国内第3相試験（A0561023試験）、外国人外陰膣カンジダ症に対するフルコナゾール 150mg 単回経口投与の有効性をクロトリマゾール膣錠又はミコナゾール膣クリームと比較した外国第3相試験2試験（056-186及び056-187試験）を評価資料とした。

日本における臨床データパッケージ（評価試験）

国内試験



外国試験



注) カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎の効能・効果及び用法・用量は、カプセルにのみ承認されている。

国内で承認されたカンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎（カプセルのみ）の用法・用量：通常、成人にはフルコナゾールとして 150mg を 1 回経口投与する。

評価資料

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象/例数	用法・用量 投与期間	薬物 動態	有効性	安全性
第3相試験 A0561023 [日本]	非盲検、 非対照、 多施設共同	外陰腔カンジダ 症患者：157名	単回経口投与 150mg（カプセル）	○	○	○
第3相試験 056-186 [米国]	非盲検、 無作為化、 並行群間比較、多施設 共同	外陰腔カンジダ 症患者 フルコナゾール 群：217名 クロトリマゾール 群：212名	フルコナゾール：単回経口 投与 150mg（錠剤） クロトリマゾール ^{a)} ：反復 腔内投与 100mg/日（腔錠 1 日 1回、7日間）	—	○	○
第3相試験 056-187 [米国]	非盲検、 無作為化、 並行群間比較、多施設 共同	外陰腔カンジダ 症患者 フルコナゾール 群：231名 ミコナゾール 群：210名	フルコナゾール：単回経口 投与 150mg（錠剤） ミコナゾール ^{b)} ：反復腔内 投与 100mg/日（腔クリーム 2% 1日 1回、7日間）	—	○	○

a) クロトリマゾール：国内で承認された用法・用量とは異なる。

b) ミコナゾール：クリーム 2%は国内未承認の剤形である。

注) カンジダ属に起因する腔炎及び外陰腔炎の効能・効果及び用法・用量は、カプセルにのみ承認されている。

国内で承認されたカンジダ属に起因する腔炎及び外陰腔炎（カプセルのみ）の用法・用量：通常、成人にはフルコナゾールとして 150mg を 1 回経口投与する。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

外国第3相（治験 No. 056-186/187）（海外データ）^{注）}、2）、3）

急性外陰腔カンジダ症の治療に対するフルコナゾール錠単回経口投与とクロトリマゾール錠7日間腔内投与*、又はミコナゾール錠クリーム7日間腔内投与**の有効性及び安全性を比較検討した。

試験デザイン	非盲検、無作為化、並行群間比較試験、多施設共同
対象	外陰腔カンジダ症と診断された患者 治験 No. 056-186：フルコナゾール群 217 例、クロトリマゾール群 212 例 治験 No. 056-187：フルコナゾール群 231 例、ミコナゾール群 210 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18～65歳の患者 ・ベースライン時の妊娠検査（血清又は尿）で陰性であった患者 ・臨床症状、徴候の合計スコア*が4以上で、外陰腔カンジダ症と診断された患者 <p>*各臨床症状、徴候（腔紅斑、外陰部紅斑、外陰腔そう痒症、外陰部擦過傷、腔びらん、外陰腔浮腫）は、スコア0（症状なし）～3（重度）の4段階で判定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腔分泌物の鏡検から酵母、菌糸、仮性菌糸が認められ、培養においてカンジダ陽性であった患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・腔又は子宮頸部に感染症の合併症のある患者又は非感染性の腔炎又は子宮頸管炎（淋菌、クラミジア、トリコモナス、単純ヘルペス等）のある患者 ・腔内 pH が 4.5 以上の患者 ・組み入れ前 4 週間以内に経口抗真菌薬を投与された患者、又は組み入れ前 1 週間以内に局所抗真菌薬を投与された患者 ・糖尿病を有する患者、活動性の肝疾患のある患者 ・ヒト免疫不全ウイルス血清反応陽性である患者、又は後天性免疫不全症候群あるいはエイズ関連症候群と診断された患者
試験方法	<p>治験 No. 056-186</p> <p>フルコナゾール群：150mg（錠剤）を単回経口投与した。 クロトリマゾール群：100mg（錠剤）を1日1回、7日間腔内投与した*。</p> <p>治験 No. 056-187</p> <p>フルコナゾール群：150mg（錠剤）を単回経口投与した。 ミコナゾール群：100mg（錠剤）を1日1回、7日間腔内投与した**。</p>
評価項目	短期評価時（第14日）及び長期評価時（第35日）の総合評価、臨床効果、真菌学的効果

結果	有効性				
	総合評価（有効率）				
		治験 No. 056-186		治験 No. 056-187	
		フルコナゾール	クロトリマゾール	フルコナゾール	ミコナゾール
	短期評価（第14日）				
	評価例数	181	175	183	167
	有効	138 (76.2%)	126 (72.0%)	146 (79.8%)	134 (80.2%)
	無効	43 (23.8%)	49 (28.0%)	37 (20.2%)	33 (19.8%)
	有効率の差の95%CI	-4.8%~13.3%		-8.8%~7.9%	
	長期評価（第35日）				
	評価例数	177	172	171	154
	有効	99 (55.9%)	90 (52.3%)	89 (52.0%)	87 (56.5%)
	無効	78 (44.1%)	82 (47.7%)	82 (48.0%)	67 (43.5%)
	有効率の差の95%CI	-6.8%~14.1%		-15.3%~6.4%	
	有効：短期評価では臨床効果が「治癒」又は「改善」かつ真菌学的効果が「消失」と評価された患者、長期評価では臨床効果が「治癒」かつ真菌学的効果が「消失」と評価された患者				
	無効：「有効」と評価されなかった患者				
	有効率（%）= 有効の例数／評価例数×100				
	臨床効果				
		治験 No. 056-186		治験 No. 056-187	
		フルコナゾール	クロトリマゾール	フルコナゾール	ミコナゾール
短期評価（第14日）					
評価例数	182	176	188	169	
治癒	133 (73.1%)	118 (67.0%)	142 (75.5%)	136 (80.5%)	
改善	39 (21.4%)	53 (30.1%)	38 (20.2%)	24 (14.2%)	
無効	10 (5.5%)	5 (2.8%)	8 (4.3%)	9 (5.3%)	
改善率の差の95%CI	-6.8%~1.5%		-3.4%~5.5%		
長期評価（第35日）					
評価例数	171	165	172	157	
治癒	128 (74.9%)	123 (74.5%)	124 (72.1%)	126 (80.3%)	
改善	16 (9.4%)	22 (13.3%)	19 (11.0%)	11 (7.0%)	
無効	27 (15.8%)	20 (12.1%)	29 (16.9%)	20 (12.7%)	
治癒率の差の95%CI	-9.0%~9.6%		-17.3%~1.0%		
治癒率（%）= 治癒の例数／評価例数×100					
改善率（%）= 治癒と改善の合計例数／評価例数×100					
真菌学的効果					
	治験 No. 056-186		治験 No. 056-187		
	フルコナゾール	クロトリマゾール	フルコナゾール	ミコナゾール	
短期評価（第14日）					
評価例数	181	175	184	166	
消失	139 (76.8%)	126 (72.0%)	148 (80.4%)	136 (81.9%)	
存続	42 (23.2%)	49 (28.0%)	36 (19.6%)	30 (18.1%)	
消失率の差の95%CI	-4.3%~13.9%		-9.7%~6.7%		
長期評価（第35日）					
評価例数	177	173	170	151	
消失	111 (62.7%)	99 (57.2%)	103 (60.6%)	95 (62.9%)	
存続	66 (37.3%)	74 (42.8%)	67 (39.4%)	56 (37.1%)	
消失率の差の95%CI	-4.8%~15.7%		-13.0%~8.3%		
消失率（%）= 消失の例数／評価例数×100					

結果 (続き)	<p><u>安全性</u></p> <p>治験 No. 056-186：因果関係を否定できない有害事象は、フルコナゾール群で 27.2% (59/217 例)、クロトリマゾール群で 17.5% (37/212 例) に認められた。いずれかの投与群で 5%以上に認められた治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、頭痛（フルコナゾール群 12.4%、クロトリマゾール群 9.0%）及び腹痛（フルコナゾール群 7.4%、クロトリマゾール群 3.3%）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>治験 No. 056-187：因果関係を否定できない有害事象は、フルコナゾール群で 25.1% (58/231 例)、ミコナゾール群で 14.3% (30/210 例) に認められた。いずれかの投与群で 5%以上に認められた治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、頭痛（フルコナゾール群 13.4%、ミコナゾール群 4.3%）、悪心（フルコナゾール群 9.1%、ミコナゾール群 0%）、適用部位反応（フルコナゾール群 0%、ミコナゾール群 6.7%）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。</p>
------------	---

*本邦で承認されたクロトリマゾール錠 100mg の用法・用量：1 日 1 回 1 錠を腭深部に挿入する。一般に 6 日間継続使用するが、必要に応じ使用期間を延長する。

**ミコナゾール：クリーム 2%は国内未承認の剤形である。

注) フルコナゾール錠：国内未承認の剤形。国内で承認されている剤形は、カプセル、ドライシロップ及び静脈注射用製剤である。

カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎の効能・効果及び用法・用量は、カプセルにのみ承認されている。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) カンジダ症、クリプトコッカス症^{4) ~7)}

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。

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)

原因真菌	真菌学的効果					計*	消失率 (%)
	消失	減少	不変	増加	判定不能		
<i>C. albicans</i>	18				1	18	18/18
<i>C. tropicalis</i>	4					4	4/4
<i>C. parapsilosis</i>			1**			1	0/1
合 計	22		1		1	23	22/23 (95.7%)
<i>C. neoformans</i>	5				3	5	5/5
<i>Cryptococcus spp.</i>					3		—
合 計	5				6	5	5/5

*判定不能例を除く

**フルコナゾール投与中に一時消失したが、フルコナゾール投与量を減量し、再分離された。最終的には「不変」と判定された。

2) 予防（外国臨床試験）（海外データ）⁸⁾

骨髄移植患者 357 例を対象に無作為化二重盲検比較臨床試験において、フルコナゾール（カプセル又は静注液）として 400mg を 1 日 1 回経口又は静脈内投与した群では予防不成功例^{注)} 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。

副作用の発現頻度は、フルコナゾール群で 17.3%（31/179 例）、プラセボ群で 16.9%（30/178 例）であり、フルコナゾール群で認められた主な副作用は、悪心 7.3%（13/179 例）、発疹 5.0%（9/179 例）、下痢 4.5%（8/179 例）、嘔吐 4.5%（8/179 例）であった。

注) 予防不成功例：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。

3) カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎^{注)、9)}

カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎患者を対象に本剤 150mg を単回経口投与した国内臨床試験において、第 28 日の臨床効果は治癒率が 81.6%、改善率が 95.9%、真菌学的効果については、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、*Candida* 属に対する消失率は 85.9%、総合評価（有効率）は 74.7%であった。

臨床効果

	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 7 日目	100 (92/92 例)	34.8 (32/92 例)	95.7 (90/94 例)	33.7 (31/92 例)
第 14 日目	99.0 (95/96 例)	57.3 (55/96 例)	89.8 (88/98 例)	54.2 (52/96 例)
第 28 日目	95.9 (94/98 例)	81.6 (80/98 例)	85.9 (85/99 例)	74.7 (74/99 例)

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

各臨床症状の推移

	評価 例数	臨床症状の重症度					該当なし
		症状なし	軽度	中等度	重度		
外陰や膣の そう痒感	第 1 日目	102	4 (3.9)	33 (32.4)	44 (43.1)	21 (20.6)	0
	第 3 日目	99	27 (27.3)	62 (62.6)	9 (9.1)	1 (1.0)	0
	第 7 日目	98	70 (71.4)	27 (27.6)	1 (1.0)	0	0
	第 14 日目	99	83 (83.8)	16 (16.2)	0	0	0
	第 28 日目	99	92 (92.9)	6 (6.1)	1 (1.0)	0	0
外陰や膣の 灼熱感	第 1 日目	102	31 (30.4)	44 (43.1)	21 (20.6)	6 (5.9)	0
	第 3 日目	99	77 (77.8)	16 (16.2)	6 (6.1)	0	0
	第 7 日目	98	90 (91.8)	6 (6.1)	2 (2.0)	0	0
	第 14 日目	99	95 (96.0)	4 (4.0)	0	0	0
	第 28 日目	99	98 (99.0)	1 (1.0)	0	0	0
帯下感	第 1 日目	102	9 (8.8)	39(38.2)	41 (40.2)	13 (12.7)	0
	第 3 日目	99	51 (51.5)	38(38.4)	10 (10.1)	0	0
	第 7 日目	98	74 (75.5)	22(22.4)	2 (2.0)	0	0
	第 14 日目	99	91 (91.9)	7(7.1)	1 (1.0)	0	0
	第 28 日目	99	91 (91.9)	7(7.1)	1 (1.0)	0	0
外陰の擦り むき	第 1 日目	102	50 (49.0)	26(25.5)	22 (21.6)	4 (3.9)	0
	第 3 日目	99	70 (70.7)	26(26.3)	2 (2.0)	0	1 (1.0)
	第 7 日目	98	82 (83.7)	10(10.2)	1 (1.0)	0	5 (5.1)
	第 14 日目	99	97 (98.0)	1(1.0)	0	0	1 (1.0)
	第 28 日目	99	98 (99.0)	1(1.0)	0	0	0
外陰浮腫	第 1 日目	102	58 (56.9)	27(26.5)	17 (16.7)	0	0
	第 3 日目	99	81 (81.8)	17(17.2)	0	0	1 (1.0)
	第 7 日目	98	92 (93.9)	1(1.0)	0	0	5 (5.1)
	第 14 日目	99	98 (99.0)	0	0	0	1 (1.0)
	第 28 日目	99	99 (100.0)	0	0	0	0

各臨床症状の推移（続き）

		評価 例数	臨床症状の重症度				
			症状なし	軽度	中等度	重度	該当なし
外陰発赤	第1日目	102	12 (11.8)	42 (41.2)	39 (38.2)	9 (8.8)	0
	第3日目	99	40 (40.4)	53 (53.5)	5 (5.1)	0	1 (1.0)
	第7日目	98	71 (72.4)	19 (19.4)	3 (3.1)	0	5 (5.1)
	第14日目	99	91 (91.9)	7 (7.1)	0	0	1 (1.0)
	第28日目	99	93 (93.9)	6 (6.1)	0	0	0
膣発赤	第1日目	102	23 (22.5)	39 (38.2)	32 (31.4)	8 (7.8)	0
	第3日目	99	54 (54.5)	36 (36.4)	8 (8.1)	0	1 (1.0)
	第7日目	98	74 (75.5)	18 (18.4)	1 (1.0)	0	5 (5.1)
	第14日目	99	88 (88.9)	10 (10.1)	0	0	1 (1.0)
	第28日目	99	98 (99.0)	0	1 (1.0)	0	0
膣内容物の 性状 ^{a)}	第1日目	102	1 (1.0)	3 (2.9)	41 (40.2)	57 (55.9)	0
	第3日目	99	19 (19.2)	50 (50.5)	29 (29.3)	0	1 (1.0)
	第7日目	98	55 (56.1)	26 (26.5)	12 (12.2)	0	5 (5.1)
	第14日目	99	74 (74.7)	21 (21.2)	3 (3.0)	0	1 (1.0)
	第28日目	99	91 (91.9)	5 (5.1)	2 (2.0)	1 (1.0)	0

a) 膣内容物の性状では、症状なしは正常、軽度は粘液状、中等度は糊状、重度は酒粕状、チーズ状又は顆粒状に読み替える。

原因真菌別真菌学的効果

	原因真菌別の消失率 (%)			
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida spp.</i>
第7日目	96.7 (89/92 株)	1/1 株	2/2 株	0/1 株
第14日目	90.6 (87/96 株)	1/1 株	2/2 株	0/1 株
第28日目	86.6 (84/97 株)	1/1 株	2/2 株	0/1 株

消失率：消失の株数／消失と存続の合計株数×100

副作用又は臨床検査値異常が 7.6% (12/157 例) に認められた。主なものは、下痢 1.9% (3/157 例)、悪心 1.9% (3/157 例) であった。

注) カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎の効能・効果及び用法・用量は、カプセルにのみ承認されている。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トリアゾール系化合物（イトラコナゾール等）

イミダゾール系化合物（ミコナゾール、クロトリマゾール等）

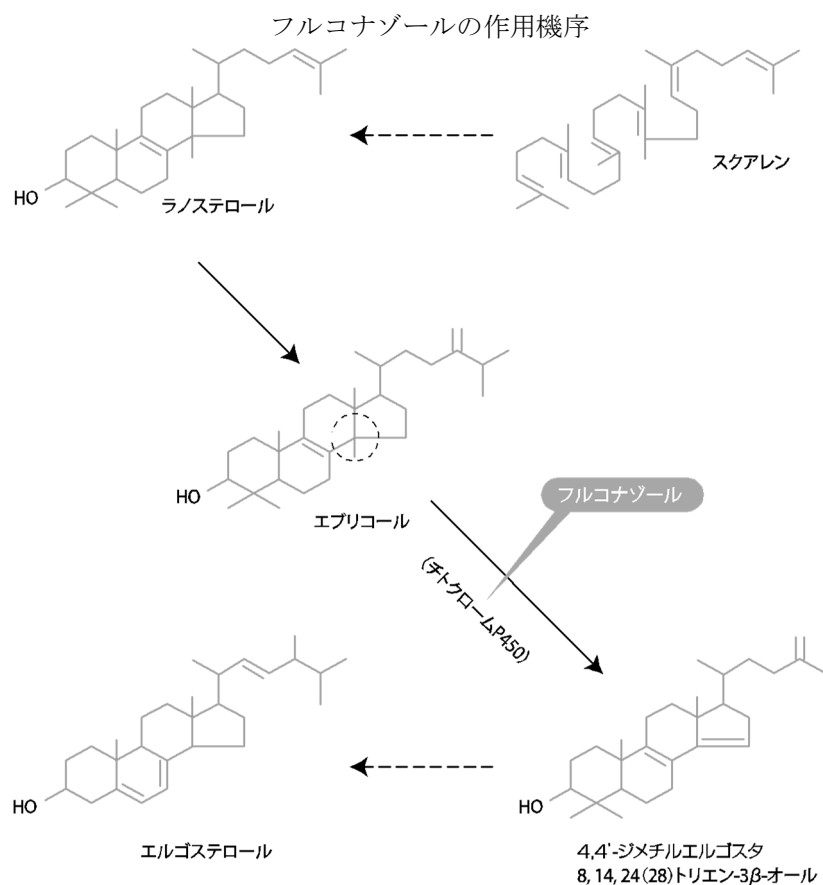
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

真菌細胞膜の構成成分であるエルゴステロール生合成経路上のエブリコールの 14-C 脱メチル化反応を阻害する。脱メチル化反応の触媒であるチトクローム P450 とフルコナゾールが結合し、脱メチル化を阻害することによって最終的にエルゴステロールの生合成を阻害し抗真菌作用を示す¹⁰⁾。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、ラット肝細胞のステロール生合成に対する影響は少ない¹¹⁾。

効果は静菌的である¹²⁾。(in vitro)



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 臨床分離株 (2005 年分離株) に対する抗真菌活性 (*in vitro*)^{13), 14)}

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菌活性

菌種 (株数)	MIC (μ g/mL)		
	範囲	50%	90%
カンジダ属			
<i>C. albicans</i> (333)	$\leq 0.031 \sim 16$	0.25	1
<i>C. glabrata</i> (107)	0.25 \sim > 64	16	32
<i>C. tropicalis</i> (46)	0.5 \sim > 64	4	8
<i>C. parapsilosis</i> (27)	0.25 \sim 4	1	2
<i>C. krusei</i> (14)	32 \sim > 64	64	> 64
<i>C. guilliermondii</i> (8)	4 \sim 16	—	—
<i>C. lusitaniae</i> (4)	0.25 \sim 0.5	—	—
<i>C. dubliniensis</i> (1)	0.5	—	—
<i>Candida spp.</i> (1)	4	—	—
クリプトコッカス属			
<i>Cryptococcus neoformans</i> (3)	4	—	—
<i>C. curvatus</i> (1)	8	—	—

— : 10 株未満では表示せず

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

2) 標準株、臨床分離株（1995～1997年分離）に対する抗真菌活性（*in vitro*）¹⁵⁾

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

標準株に対する抗真菌活性

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

臨床分離保存株に対する抗真菌活性

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

— : 10株未満では表示せず

方 法：微量液体希釈法（日本医真菌学会提案）

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

接種菌種：0.5×10³～2.5×10³cells/mL

培養条件：35℃ 24～72時間培養後 MIC を測定

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

- 3) 国内臨床試験より得られた臨床分離株（腔分泌物由来）（*in vitro*）
 フルコナゾールは、腔分泌物由来のカンジダ属に対し *in vitro* 抗真菌活性を示す⁹⁾。
 CLSI M27-A3 法ではカンジダ属に対するフルコナゾールの MIC が 8 μ g/mL 以下を感性和とされていることから¹⁶⁾、国内臨床試験より得られた腔分泌物由来のカンジダ属のフルコナゾールに対する感受性は高いことが示された。

腔分泌物由来の *Candida* 属に対する *in vitro* 抗真菌活性

菌種（株数*）	MIC（ μ g/mL）		
	範囲	50%	90%
<i>C. albicans</i> (100)	0.12~4	0.25	0.25
<i>C. glabrata</i> (1)	8	—	—
<i>C. parapsilosis</i> (2)	1	—	—
<i>Candida</i> spp. (1**)	NA	—	—

*：症例によっては、2種類以上の菌を分離している

—：データなし

**：菌種は同定されていない

NA：測定せず

方 法：微量液体希釈法（CLSI M27-A3 法）

- 4) 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^{17)、18)}。
- 5) 耐性獲得（*in vitro*）

フルコナゾール 1 μ g/mL を含有する培地を用いて *C. albicans* の継代培養（15代）を行ったが、感受性低下はみられない。フルコナゾールは耐性獲得がほとんどないと考えられる¹⁷⁾。

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

国内における深在性真菌感染症患者由来の臨床分離株に対する感受性

菌種	株数	MIC 範囲 (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)	由来	分離年
<i>C. albicans</i>	37	0.25~ \geq 64	8	腹水	2001~2007年 ¹⁹⁾
	27	\leq 0.125~16	1	血液、カテーテル	2004~2007年 ²⁰⁾
	20	\leq 0.125~ $>$ 64	2	血液、カテーテル	2002~2008年 ²¹⁾
	54	\leq 0.125~0.5	0.5	血液、カテーテル	2003~2008年 ²²⁾
	53	\leq 0.125~1	0.5	血液	2007~2011年 ²³⁾
	70	0.125~1	0.5	呼吸器材料等*	2010~2011年 ²⁴⁾
<i>C. glabrata</i>	30	1~8	8	腹水	2001~2007年 ¹⁹⁾
	2	4~32	—	血液、カテーテル	2004~2007年 ²⁰⁾
	9	4~ $>$ 64	—	血液、カテーテル	2002~2008年 ²¹⁾
	7	4~32	—	血液、カテーテル	2003~2008年 ²²⁾
	7	4~16	—	血液	2007~2011年 ²³⁾
	12	4~ $>$ 64	32	呼吸器材料等*	2010~2011年 ²⁴⁾

国内における深在性真菌感染症患者由来の臨床分離株に対する感受性（続き）

菌種	株数	MIC 範囲 (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)	由来	分離年
<i>C. parapsilosis</i>	13	0.25~2	1	腹水	2001~2007年 ¹⁹⁾
	15	0.5~8	8	血液、カテーテル	2004~2007年 ²⁰⁾
	11	0.5~16	2	血液、カテーテル	2002~2008年 ²¹⁾
	16	0.5~2	2	血液、カテーテル	2003~2008年 ²²⁾
	51	≤ 0.12 ~1	0.5	血液	2000~2010年 ²⁵⁾
	42	0.25~8	4	血液	2007~2011年 ²³⁾
	14	0.125~8	4	呼吸器材料等*	2010~2011年 ²⁴⁾
<i>C. krusei</i>	3	8~ ≥ 64	—	血液、カテーテル	2004~2007年 ²⁰⁾
	5	1~>64	—	呼吸器材料等*	2010~2011年 ²⁴⁾
<i>C. tropicalis</i>	16	0.25~32	16	腹水	2001~2007年 ¹⁹⁾
	2	1~2	—	血液、カテーテル	2004~2007年 ²⁰⁾
	2	1~>64	—	血液、カテーテル	2002~2008年 ²¹⁾
	7	1~>64	—	血液、カテーテル	2003~2008年 ²²⁾
	4	0.5~2	—	血液	2007~2011年 ²³⁾
	10	0.5~64	8	呼吸器材料等*	2010~2011年 ²⁴⁾
<i>C. lusitaniae</i>	2	2	—	血液、カテーテル	2003~2008年 ²²⁾

—：未検討

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

国内外における外陰腔カンジダ症患者由来の臨床分離株に対する感受性

菌種	海外/ 国内	株数	MIC 範囲 (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)	分離年又は調査年
<i>C. albicans</i>	国内	37	0.06~0.5	—	2010年 ¹⁶⁾
		180	0.125~16	0.5	2010~2012年 ²⁶⁾
	海外	100	0.12~64	0.25	1986~1989年 ²⁷⁾
		50	0.125~16	0.5	1992~1996年 ²⁷⁾
		420	0.12~4	0.25	1998~2001年 ²⁸⁾
		100	0.125~8	0.5	2005~2008年 ²⁷⁾
<i>C. glabrata</i>	国内	8	4~8	—	2010年 ¹⁶⁾
		20	0.25~>64	>64	2010~2012年 ²⁶⁾
	海外	112	2~128	64	1998~2001年 ²⁷⁾
<i>C. parapsilosis</i>	海外	30	0.25~32	4	1998~2001年 ²⁷⁾
<i>C. krusei</i>	国内	2	≥ 64	—	2010年 ¹⁶⁾
	海外	12	1~128	128	1998~2001年 ²⁸⁾
<i>C. tropicalis</i>	海外	8	0.25~2	—	1998~2001年 ²⁸⁾
<i>C. lusitaniae</i>	海外	1	0.5	—	1998~2001年 ²⁸⁾

—：未検討

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

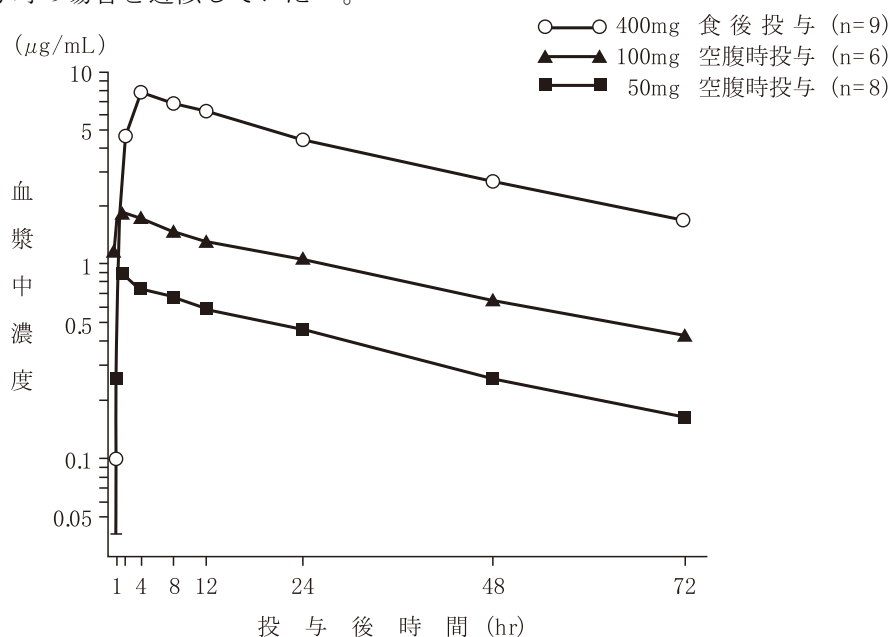
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健常成人にフルコナゾール（カプセル）50mg、100mg 又は 400mg 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 $\mu\text{g/mL}$ 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^{29)、30)}。フルコナゾール（カプセル）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²⁹⁾。



外陰腔カンジダ症患者 157 例にフルコナゾール 150mg（50mg カプセル 3 カプセル）を単回経口投与したときの平均血漿中濃度の推移は表に示したとおりで、投与後 2、24、48 及び 168 時間の平均血漿中濃度は 3.76、2.44、1.06 及び 0.138 $\mu\text{g/mL}$ であった⁹⁾。

検体	投与後時間(h)	2	24	48	168
血漿	N	157	66	154	146
	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	3.76±1.13	2.44±0.414	1.06±0.431	0.138±0.115

注) カンジダ属に起因する腔炎及び外陰腔炎の効能・効果及び用法・用量は、カプセルにのみ承認されている。

2) 反復投与

成人患者 2 例にフルコナゾール（カプセル）400mg 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た³¹⁾。

	$t_{1/2}$ (hr)			T_{max} (hr)		C_{max} (μ g/mL)	
	1 日目※	7 日目※	31 日目※※	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目
症例 1	37.3	52.1	36.3	2.0	4.0	14.0	44.4
症例 2	33.9	42.1	38.0	4.0	4.0	9.0	26.2

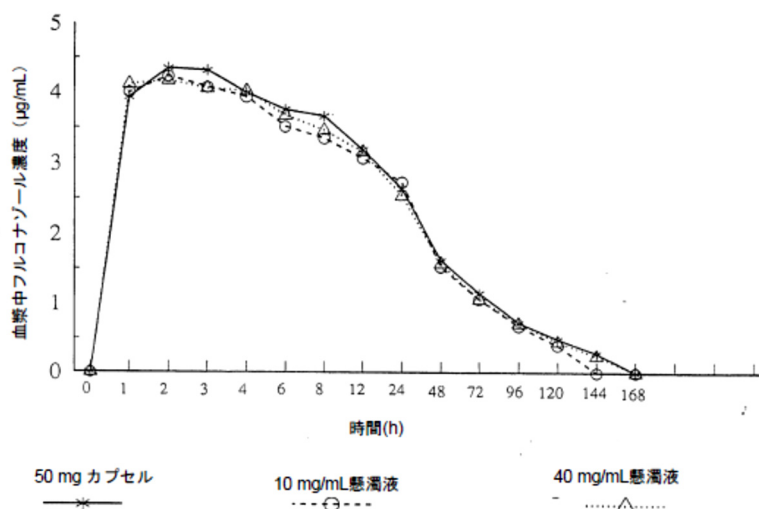
※ observed (2~24hr)

※※ observed (24~168hr)

3) 生物学的同等性³²⁾

18~45 歳までの健康男性被験者 12 例を対象に、無作為、非盲検、3 群比較、クロスオーバー試験として実施した。フルコナゾールの投与量は 200mg とし、臨床試験用 50mg カプセルでは 4 カプセル、10mg/mL 懸濁剤（市販用ドライシロップ 350mg）では 20mL 及び 40mg/mL 懸濁剤（市販用ドライシロップ 1400mg）では 5mL を空腹時に経口投与し、3 種類のフルコナゾール製剤（10mg/mL の経口懸濁剤、40mg/mL の経口懸濁剤、カプセル 50mg）についての生物学的同等性を評価した。

各製剤投与後の平均血漿中フルコナゾール濃度-時間推移を図に、薬物動態パラメータの結果を表に示す。



	懸濁剤10mg/mL	懸濁剤40mg/mL	カプセル50mg
$AUC_{0-\infty}$ (μ g·hr/mL)	216.6 ± 34.26	221.0 ± 47.10	230.4 ± 48.42
C_{max} (μ g/mL)	4.34 ± 0.521	4.35 ± 0.414	4.49 ± 0.496
t_{max} (hr)	2.3 ± 1.14	1.9 ± 1.00	2.5 ± 0.67
$Ke1$ (/hr)	0.0195 ± 0.00450	0.0187 ± 0.00359	0.0186 ± 0.00387

Mean ± S. D.、n=12

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響³³⁾

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

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

	C_{max} (μ g/mL)	T_{max} (h)	AUC ₀₋₇₂ (μ g·hr/mL)
空腹時	2.49±0.43	5.0	85.6±13.5
食後	2.42±0.49	3.0	89.6±19.9

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデルにより本剤の PK パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

50mg カプセル食前投与時 : 1.295hr⁻¹

100mg カプセル食前投与時 : 0.486hr⁻¹

400mg カプセル食前投与時 : 1.105hr⁻¹

文献 29) 及び 30) に基づいて算出した。

(3) 消失速度定数

50mg カプセル食前単回投与時 : 0.022hr⁻¹

100mg カプセル食前単回投与時 : 0.019hr⁻¹

400mg カプセル食前単回投与時 : 0.024hr⁻¹

文献 29) 及び 30) に基づいて算出した。

350mg ドライシロップ空腹時単回投与時³²⁾ : 0.0195hr⁻¹

1400mg ドライシロップ空腹時単回投与時³²⁾ : 0.0187hr⁻¹

(4) クリアランス

50mg カプセル食前単回投与 : 1.02L/hr

100mg カプセル食前単回投与 : 1.09L/hr

文献 27) に基づいて算出した。

(5) 分布容積²⁹⁾

50mg カプセル単回投与（健常成人男子 8 例） : 59.4L

100mg カプセル単回投与（健常成人男子 6 例） : 55.4L

(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

カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎の母集団（ポピュレーション）解析：

血漿中フルコナゾール濃度データを1次吸収過程を含む1-コンパートメントモデルとして記述し、母集団薬物動態解析を実施したところ、CL/F に対して年齢及びクレアチニン・クリアランスの影響、V_p/F に対して体重の影響が検出された。これらの共変量が血漿中の曝露量に与える影響を評価したところ、クレアチニン・クリアランス及び体重に曝露量との関連が認められたが、曝露量と有害事象との間の関連を示すような傾向は認められなかった。

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収²⁹⁾

バイオアベイラビリティ

約 90%

〈参考〉

患者にフルコナゾール（カプセル）400mg を1日1回31日間経口投与した時の血清中濃度は投与後5日目まで経口的に上昇し、初回投与時の約3倍に達したが、以降は定常状態となり、投与終了後の血清中濃度半減期は初回投与時とほぼ同様であった³¹⁾。

腸管から吸収される。

健常成人男子8名にフルコナゾール50mgを経口又は静脈内投与した時、各々のAUC（血中濃度・時間曲線下面積）より経口投与時の吸収率を算出すると89%となる。

〈参考：ラット〉

フルコナゾールをラットに10mg/kg経口投与した時、投与後1時間で最高血中濃度（9.9μg/mL）に達し、血中半減期は4.7時間であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：外国人データ〉

「VII-4. (4) 髄液への移行性」参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

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

(4) 髄液への移行性³⁶⁾

フルコナゾールの投与により患者の髄液中への良好な移行が認められた。

髄膜炎患者にフルコナゾールを経口又は静脈内投与した場合³⁷⁾

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

※：1 症例において 1~4 の順に投与して測定

※※：投与後測定するまでの時間

髄膜炎患者にフルコナゾールを経口又は静脈内投与した場合⁴⁾

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

※：腎透析患者のため、隔日透析後投与

〈参考：外国人データ〉

健常成人男性にフルコナゾールを静脈内投与した場合³⁸⁾

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

※：投与後測定するまでの時間

髄膜炎患者にフルコナゾールを経口投与した場合³⁸⁾

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

※：投与後測定するまでの時間

〈参考：ウサギ〉

髄膜炎ウサギ及び健常ウサギにフルコナゾール 10mg/kg を静脈内に投与した場合、髄液中濃度に両者で差がなく、いずれの場合も最高髄液中濃度は約 4.6 μ g/mL で血漿中の約 60%であった³⁹⁾。

(5) その他の組織への移行性⁴⁰⁾

・腔分泌物濃度⁹⁾

外陰腔カンジダ症患者 157 例を対象に、フルコナゾール 150mg を単回経口投与したとき、投与後 24～168 時間までの腔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。

また、48 時間までの腔分泌物中のフルコナゾール濃度 (平均 0.793～2.10 μ g/mL 又は μ g/g) は、分離同定された *C. albicans* に対する MIC₉₀ (0.25 μ g/mL) を上回っていた。

検体	投与後時間(h)	2	24	48	168
血漿	N	157	66	154	146
	濃度 (μ g/mL)	3.76±1.13	2.44±0.414	1.06±0.431	0.138±0.115
腔分泌物 (重量補正)	N	157	65	153	140
	濃度 (μ g/g)	1.06±0.763	1.65±0.685	0.793±0.493	0.118±0.180
	対血漿比率(%)*	28	67	74	92
腔分泌物 (カリウム補正)	N	154	65	153	138
	濃度 (μ g/mL)	1.32±1.06	2.10±1.03	0.839±0.553	0.107±0.105
	対血漿比率(%)*	35	84	81	81

*腔分泌物中濃度/血漿中濃度×100

注) カンジダ属に起因する腔炎及び外陰腔炎の効能・効果及び用法・用量は、カプセルにのみ承認されている。

・喀痰中濃度⁴⁾

肺アスペルギルス症患者にフルコナゾール 100mg 又は 300mg を単回経口投与した場合

用量 (mg/日)	時間* (hr)	血清中濃度 (μ g/mL)	喀痰中濃度 (μ g/mL)	喀痰/血清 (%)
100	8	3.2	4.0	125
300	4	5.5	9.1	165

*最高喀痰中濃度到達時間

・肺組織への移行⁴¹⁾

肺癌及び肺化膿症患者 14 例にフルコナゾール 200mg 2~4 日間経口投与した時の肺病巣では平均 7.7 μ g/g であり、その時の平均血清中濃度 8.2 μ g/mL の 94%であった。

〈参考：ラット〉

ラットに ¹⁴C-フルコナゾール 2mg/kg を経口投与した場合、いずれの臓器にもほぼ一様に分布した。

¹⁴C-フルコナゾール 2mg/kg 経口投与後の臓器組織内濃度 (ラット)⁴²⁾

(μ g/mL 又は g)

組 織	1 時間	24 時間
脳	1.04±0.03	0.08±0.00
眼	1.16±0.04	0.12±0.00
唾液腺	1.80±0.06	0.10±0.01
胸腺	1.59±0.06	0.10±0.00
甲状腺	1.17±0.04	N. D.
心臓	2.06±0.05	0.12±0.00
肺臓	2.14±0.07	0.17±0.02
肝臓	7.20±0.14	0.75±0.12
脾臓	1.67±0.04	0.11±0.01
膵臓	1.93±0.06	0.12±0.00
腎臓	2.37±0.08	0.16±0.01
副腎	5.19±0.26	0.24±0.03
脊髄	1.06±0.04	0.07±0.00
骨髄	1.78±0.08	0.11±0.02
精巣	1.52±0.04	0.10±0.00
前立腺	1.62±0.11	0.11±0.02
筋肉	1.56±0.07	0.09±0.00
脂肪	0.35±0.04	N. D.
爪	0.97±0.06	0.25±0.02
皮膚	1.43±0.05	0.09±0.00
胃	11.1±2.11	0.30±0.06
内容物	33.4±9.17	0.35±0.09
小腸	2.77±0.18	0.33±0.02
内容物	4.25±0.55	0.55±0.01
大腸	1.50±0.18	0.27±0.02
内容物	1.25±0.18	0.53±0.05
血漿	1.94±0.07	0.12±0.01

平均値±標準誤差

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)⁴³⁾

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

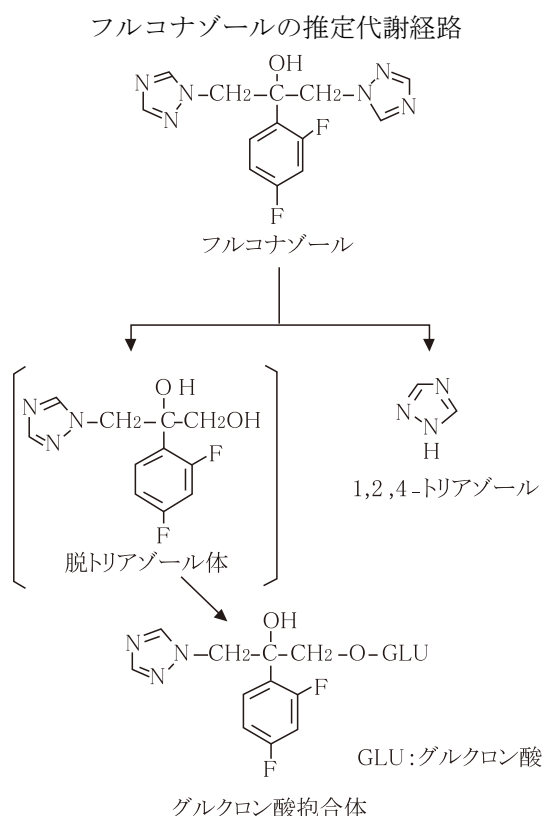
〈参考：ラット〉

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

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健常成人男子 3 例にフルコナゾール（カプセル）100mg を単回経口投与した時の尿について高速液体クロマトグラフィー法でフルコナゾールを、またガスクロマトグラフ質量分析法で代謝物を測定した結果、投与後 120 時間までに尿中に未変化体のフルコナゾールが 77.3% 排泄され、代謝物としては 1,2,4-トリアゾールが 2.43%、脱トリアゾール体のグルクロン酸抱合体が 0.18% 排泄された⁴⁴⁾。以上の結果から、フルコナゾールの代謝経路は脱トリアゾール化が主経路であり、脱トリアゾール体は更にグルクロン酸抱合化を受けるものと推定された。



〈参考：ラット〉

ラットに ¹⁴C-フルコナゾール 10mg/kg を静脈内投与した場合、投与後 24 時間までの尿及び糞中への未変化体の排泄率は 82% であり、代謝物は 1,2,4-トリアゾール及び脱トリアゾール体のグルクロン酸抱合体がわずかに認められたにすぎない⁴⁴⁾。

(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

健常成人に本剤 50、100、400mg 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 μ g/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^{29、30)}。

〈参考：ラット〉

ラットに ¹⁴C-フルコナゾール 2mg/kg を各々経口投与した時の尿及び糞中累積排泄率を測定した。経口投与後 168 時間までの尿中への累積排泄率は 89.2%、糞中への累積排泄率は 7.7% で、静脈内投与の排泄パターン (尿中 92.3%、糞中 4.4%) とほとんど同じであった。又、一部腸肝循環の関与が示唆された⁴⁵⁾。

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⁴⁶⁾

腹膜クリアランス値は 0.26~0.33L/h である。

(2) 血液透析

長期血液透析患者 4 名にフルコナゾール 100mg 又は 200mg を単回静脈内投与したときの除去率は 59% であり、血清中のフルコナゾール濃度は 4 時間の血液透析により投与量の約 33% となった⁴⁷⁾。

〈参考：外国人データ〉⁴⁸⁾

3 時間の血液透析により血液中のフルコナゾール濃度は約 48% 減少する。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者¹⁾

〈参考：外国人データ〉

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

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

*Mean (Min-Max)

その結果、各群における 10 日目の体内動態の結果は以下のものであった。

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

*n=7、**第 2～10 日目の投与量

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

ただし、カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎患者に 1 回経口投与（フルコナゾール 150mg 単回投与）する場合、用量調整の必要はないが、透析患者では透析終了後に投与する必要がある。

注) カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎の効能・効果及び用法・用量はカプセルにのみ承認されている。

(2) 肝機能障害患者⁴⁹⁾

〈参考：外国人データ〉

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

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

Mean±S. D.

(3) 高齢者⁵⁰⁾

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

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

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

※C_{max} のみ 7 例の症例を測定

(4) 小児

〈参考：外国人データ〉

5～13 歳の HIV 感染小児患者に、フルコナゾールを一夜絶食後、2mg/kg、8mg/kg の用量を懸濁液として単回経口投与したときのフルコナゾールの薬物動態パラメータは以下の通りであり、健常成人と比較して、同程度の血清濃度に達した⁵¹⁾。

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

正常腎機能の小児腫瘍性疾患患者にフルコナゾールを 2 時間静注で 7 日間投与したときの薬物動態パラメータは以下の通りであった⁵²⁾。

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

〈参考：外国人データ〉⁵³⁾

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-∞} （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）

AUC₀₋₇₂（1日目：n=11、7日目：n=10、13日目：n=4）

注3：n=16

注4：最終投与日の値

注5：1日目の値

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

2.2 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

<解説>

2.3 催奇形性を疑う症例報告がある⁵⁴⁾、⁵⁵⁾。ラットによる動物実験で骨格変異の誘発がみられている⁵⁶⁾。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

小児への投与時の体重別投与量 (mg/kg) 概算表

		投与量 (mg)							投与量の 範囲 (mg)	
		50	100	150	200	250	300	350		400
体重 (kg)	15	3.33	6.67	10.00						50~150
	16	3.13	6.25	9.38						
	17		5.88	8.82	11.76					100~200
	18		5.56	8.33	11.11					
	19		5.26	7.89	10.53					
	20		5.00	7.50	10.00					
	21		4.76	7.14	9.52	11.90				100~250
	22		4.55	6.82	9.09	11.36				
	23		4.35	6.52	8.70	10.87				
	24		4.17	6.25	8.33	10.42				
	25		4.00	6.00	8.00	10.00	12.00			100~300
	26		3.85	5.77	7.69	9.62	11.54			
	27		3.70	5.56	7.41	9.26	11.11			
	28		3.57	5.36	7.14	8.93	10.71			
	29		3.45	5.17	6.90	8.62	10.34			100~350
	30		3.33	5.00	6.67	8.33	10.00	11.67		
	31		3.23	4.84	6.45	8.06	9.68	11.29		
	32		3.13	4.69	6.25	7.81	9.38	10.94		
	33		3.03	4.55	6.06	7.58	9.09	10.61		150~400
	34			4.41	5.88	7.35	8.82	10.29	11.76	
	35			4.29	5.71	7.14	8.57	10.00	11.43	
	36			4.17	5.56	6.94	8.33	9.72	11.11	
	37			4.05	5.41	6.76	8.11	9.46	10.81	
	38			3.95	5.26	6.58	7.89	9.21	10.53	
	39			3.85	5.13	6.41	7.69	8.97	10.26	
	40			3.75	5.00	6.25	7.50	8.75	10.00	
	41			3.66	4.88	6.10	7.32	8.54	9.76	
	42			3.57	4.76	5.95	7.14	8.33	9.52	
	43			3.49	4.65	5.81	6.98	8.14	9.30	
	44			3.41	4.55	5.68	6.82	7.95	9.09	
45			3.33	4.44	5.56	6.67	7.78	8.89		
46			3.26	4.35	5.43	6.52	7.61	8.70		
47			3.19	4.26	5.32	6.38	7.45	8.51		
48			3.13	4.17	5.21	6.25	7.29	8.33		
49			3.06	4.08	5.10	6.12	7.14	8.16		
50			3.00	4.00	5.00	6.00	7.00	8.00		
51				3.92	4.90	5.88	6.86	7.84	200~400	
52				3.85	4.81	5.77	6.73	7.69		
53				3.77	4.72	5.66	6.60	7.55		
54				3.70	4.63	5.56	6.48	7.41		
55				3.64	4.55	5.45	6.36	7.27		
56				3.57	4.46	5.36	6.25	7.14		
57				3.51	4.39	5.26	6.14	7.02		
58				3.45	4.31	5.17	6.03	6.90		
59				3.39	4.24	5.08	5.93	6.78		

網掛け部分：承認された投与量 3~12mg/kg の範囲を提示

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。[10.2 参照]
- 8.2 血液障害、急性腎障害、肝障害、高カリウム血症、心室頻拍、QT 延長、不整脈があらわれるおそれがあるので、本剤の投与に際しては、定期的に血液検査、腎機能・肝機能検査、血中電解質検査、心電図検査等を行うこと。[9.1.2、9.3、11.1.4-11.1.6、11.1.9、11.1.10 参照]
- 8.3 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。[9.1.1、11.1.1 参照]

<解説>

- 8.1 2016年6月、英国 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) は、ミコナゾール (アゾール系抗真菌薬) とワルファリンとの相互作用が疑われる重篤な出血事象について医療関係者への注意喚起を行った。

GOV.UK : <https://www.gov.uk/drug-safety-update/topical-miconazole-including-oral-gel-reminder-of-potential-for-serious-interactions-with-warfarin>

この情報と国内の副作用の集積状況等に基づき、本邦においてはミコナゾール (経口ゲル剤・注射剤) とワルファリンの併用は禁忌となった。弊社アゾール系抗真菌薬であるフルコナゾール、ホスフルコナゾール及びボリコナゾールの添付文書においてワルファリンとの相互作用は、「10.2 併用注意」の項で既に注意喚起を行っているが、英国 MHRA の注意喚起、及び上記3剤においてもワルファリンとの併用による INR 上昇やワルファリンの作用が増強したことによる出血が疑われる症例が報告されていることから、「8. 重要な基本的注意」の項にてワルファリンとの併用に関する注意喚起を行うことにした。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

カプセル・ドライシロップ共通

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

[8.3、11.1.1 参照]

9.1.2 心疾患又は電解質異常のある患者

心室頻拍（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。[8.2、11.1.10 参照]

ドライシロップのみ

9.1.3 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) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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

<解説>

「VII-10. (1) 腎機能障害患者」の項参照

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させることがある。[8.2、11.1.6 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。催奇形性を疑う症例報告がある^{54、55、57}。[2.3 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中への移行が認められている⁵⁸⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

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

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、CYP2C9、2C19 及び 3A4 を阻害する⁵⁹⁾。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリアゾラム（ハルシオン等） [2.1 参照]	トリアゾラムの代謝遅滞による血中濃度の上昇、作用の増強及び作用時間延長の報告がある ⁶⁰⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素である CYP3A4 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。

<解説>

トリアゾラム：

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

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

<解説>

エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン：

フルコナゾールとエルゴタミン、又はジヒドロエルゴタミンとの相互作用の報告はない。しかしながら、エルゴタミン製剤、ジヒドロエルゴタミン製剤の添付文書の「2. 禁忌」、「10.1 併用禁忌」の項にフルコナゾールの記載がされていることを考慮し、本剤においても「2. 禁忌」、「10.1 併用禁忌」とした。

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

<解説>

キニジン、ピモジド：

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

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

<解説>

アスナプレビル、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル：

フルコナゾールとアスナプレビル、又はダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル配合錠との相互作用の報告はない。しかしながら、アスナプレビル製剤、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル配合製剤の添付文書の「2. 禁忌」、「10.1 併用禁忌」の項にフルコナゾールの記載がされていることを考慮し、本剤においても「2. 禁忌」、「10.1 併用禁忌」とした。本剤の肝代謝酵素阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、肝胆道系の副作用が発現し、また重症化するおそれがある。<2017年7月改訂>

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

<解説>

アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン：

アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン配合錠の添付文書の「2. 禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項に、フルコナゾール及びホスフルコナゾールが記載されたことを受け、「2. 禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項にアゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピンを追記し注意喚起を行うことにした。

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

<解説>

ロミタピド：

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

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

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

<解説>

ブロナンセリン：

ブロナンセリンの添付文書の「2. 禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項に、フルコナゾール及びホスフルコナゾールが記載されたことを受け、「2. 禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項にブロナンセリンを追記し注意喚起を行うことにした。

ルラシドン：

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

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン [8.1 参照]	プロトロンビン時間の延長 ⁶¹⁾ 、著しい INR 上昇及び出血傾向（挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等）の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素である CYP2C9 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
フェニトイン イブプロフェン フルルビプロフェン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある ^{62) ~65)} 。	
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 ⁶⁶⁾ 。	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 ^{67) ~69)} 。	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 ^{70)、71)} 。	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 ^{72)、73)} 。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム拮抗薬 ニフェジピン等 ビンカルカロイド系 抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン ビンブラスチン エリスロマイシン	これらの薬剤の血中濃度上昇のおそれがある ⁷⁴⁾ 。	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。
タクロリムス水和物 ⁷⁵⁾ 、 シクロスポリン ⁷⁶⁾	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 ⁷⁷⁾ 。	
リトナビル オキシコドン	これらの薬剤のAUC上昇の報告がある ⁷⁸⁾ 。	
トルバプタン	トルバプタンの血中濃度上昇の報告があり、トルバプタンの作用が増強するおそれがある。やむを得ず併用する際は、トルバプタンを減量あるいは低用量から開始すること。	
イブルチニブ	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。やむを得ず併用する際は、これらの薬剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤はこれらの薬剤の主たる代謝酵素であるCYP3Aを阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ラロトレクチニブ		
レンボレキサント	レンボレキサントの血中濃度上昇の報告があり、傾眠等の副作用が増強されるおそれがある。本剤とレンボレキサントの併用にあたっては、患者の状態を慎重に観察した上で、レンボレキサント投与の可否を判断すること。なお、併用する際はレンボレキサントを1日1回2.5mgとすること。	
フェンタニル	フェンタニルの血中濃度上昇のおそれがある ⁷⁹⁾ 。	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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
経口避妊薬 エチニルエストラジオール レボノルゲストレル等	エチニルエストラジオール ⁸⁰⁾ 、レボノルゲストレルの血中濃度上昇の報告がある。	
スルホニル尿素系血糖降下薬 クロルプロパミド グリベンクラミド等	スルホニル尿素系血糖降下薬の血中濃度上昇の報告がある ⁸¹⁾ 。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 ⁸²⁾ 。	
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 ⁸³⁾ 。	
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 ⁸⁴⁾ 。	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 ⁸⁵⁾ 。	本剤はシクロホスファミドの肝臓における主たる代謝酵素である CYP3A4 及び 2C9 を阻害するので、併用によりシクロホスファミドの血中濃度が上昇することがある。
アブロシチニブ	アブロシチニブの作用が増強するおそれがある。可能な限り本剤を他の類薬に変更する、又は本剤を休薬する等を考慮すること。	本剤はアブロシチニブの代謝酵素である CYP2C19 を阻害するので、併用によりアブロシチニブの血中濃度が上昇することがある。
アミトリプチリン ノルトリプチリン	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある ^{86) ~89)} 。	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 ⁹⁰⁾ 。	
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 ⁹¹⁾ 。	リファンピシンは代謝酵素であるチトクローム P450 を誘導する。その結果、本剤の肝代謝が増加すると考えられる。
三酸化二ヒ素	QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) を起こすおそれがある。	本剤及び三酸化二ヒ素は、いずれも QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) を起こすことがある。

<解説>

ワルファリン：

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

フェニトイン：

健康成人 20 名によるフェニトインの体内動態に及ぼすフルコナゾールの影響について検討した。フルコナゾール（試験開始 8 日目から 23 日目まで 200mg/日）とフェニトイン（試験開始 1 日目から 3 日及び 18 日から 20 日の間経口 200mg/日、及び 4 日目と 21 日目には静注 250mg/日）併用群ではフェニトインの血中濃度の上昇、AUC の増加が認められた。フェニトイン治療患者では、フルコナゾール併用時においてはフェニトインの投与量を減らす必要があると考えられる^{62)、92)}。

イブプロフェン：

フルコナゾールとイブプロフェンの併用により、イブプロフェンの血中濃度が上昇したことが報告されている。イブプロフェンの血中濃度上昇は、イブプロフェン濃度依存性の腎、心血管又は消化管副作用の発現リスクが高まる可能性がある⁶³⁾。

フルルビプロフェン：

フルコナゾールとフルルビプロフェンの併用により、フルルビプロフェンの C_{max} 、 $T_{1/2}$ 、AUC が増加したとの報告がある^{64)、65)}。

セレコキシブ：

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

ロサルタン：

健康成人 11 人を対象に、ロサルタンの薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響を検討した試験において、フルコナゾール併用時にロサルタンの活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度の減少が認められた⁶⁶⁾。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬：

フルバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン等

フルコナゾールとフルバスタチンの併用時、フルバスタチンの AUC、 $T_{1/2}$ 、 C_{max} が上昇したとの報告がある^{67)~69)}。

カルバマゼピン：

フルコナゾールとカルバマゼピンを併用した症例において、カルバマゼピンの血中濃度が上昇し、悪心・嘔吐、めまい、複視等が認められた^{70)、71)}。

ミダゾラム、エプレレノン、メサドン：

ICU におけるミダゾラムに対するフルコナゾールの影響について検討した結果、血中ミダゾラム濃度はフルコナゾール投与開始後、4 倍に上昇したとの報告がある⁷²⁾。

フルコナゾールとエプレレノンを併用した外国人健康成人 18 名の薬物動態試験において、エプレ

レノンの C_{max} が 1.4 倍、AUC が 2.2 倍上昇したとの報告がある⁷³⁾。

フルコナゾールとメサドンの 2 週間の併用によるメサドンの薬物動態と安全性への影響を 13 例の被験者において無作為化二重盲検プラセボ対照試験で検討した結果、メサドンの AUC が $34.8 \pm 6.3\%$ 増加 ($p=0.001$ 、t-test) し、 C_{max} が $26.9 \pm 5.7\%$ 上昇 ($p=0.003$ 、t-test) し、経口クリアランスが $23.8 \pm 3.7\%$ 減少 ($p=0.0007$ 、t-test) したとの報告がある⁹³⁾。

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

16 歳神経線維腫症 I 型の男性患者で、肺及び骨転移を伴う悪性褐色細胞腫と診断後、真菌血症を伴う胃腸管カンジダ感染が発見された。フルコナゾール 100mg×2/日の投与を開始した。患者は、高血圧にニフェジピン 40mg×2/日を約 1 年間投与されていた。真菌感染が治癒し日常生活に戻ったが、3 回のフルコナゾール中止により、頭痛、動悸及び血圧上昇が再発したとの報告がある⁷⁴⁾。

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

タクロリムス水和物、シクロスポリン

タクロリムス投与中の外国人患者 20 例に対してフルコナゾール 100mg/日投与、200mg/日投与した結果、タクロリムス血中濃度は 100mg/日投与例では 1.4 倍、200mg/日投与例では 3.11 倍に上昇した。また 3 例においてタクロリムスの血中濃度上昇による急性腎障害が発症したとの報告がある⁷⁵⁾。

シクロスポリン 400mg/日投与中の患者に対してフルコナゾールを 200mg 隔日経口投与した結果、血清クレアチニン値が 400mmol/L に上昇し、腎障害が生じたとの報告がある⁷⁶⁾、⁹⁴⁾。

リファブチン：

ジドブジンによる維持療法を受けているヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者に、フルコナゾールとリファブチンを併用時、リファブチンの AUC は非併用時と比べて約 80% 増加したとの報告がある⁷⁷⁾。

リトナビル：

健康成人 8 例を対象に、リトナビルの薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響について無作為クロスオーバー法で検討した。リトナビル 200mg×4/日を 4 日間投与した単独投与群とリトナビルにフルコナゾール初日 400mg/日、2～5 日目 200mg/日投与した併用投与群で比較した結果、リトナビル単独投与群に比べフルコナゾール併用投与群でリトナビルの C_{max} 及び AUC が有意に増加 (15%以下) したが、 T_{max} に差は認められなかった。このため、リトナビルとフルコナゾールを併用する場合は、リトナビル血中濃度のモニタリングが必要である⁹⁵⁾。

オキシコドン：

フルコナゾールとオキシコドンの併用によりオキシコドンの血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) が上昇したとの報告がある⁷⁸⁾。

トルバプタン、イブルチニブ：

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

ラロトレクチニブ：

ラロトレクチニブ硫酸塩 (ヴァイトラックビカプセル・内用液/バイエル薬品株式会社) の添付文書の「10.2 併用注意」の項に、強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤としてアゾール系抗真菌剤が記載されたため、フルコナゾール (ジフルカン) 及びホスフルコナゾール (プロジフ) においても「10.2 併用注意」の項に「ラロトレクチニブ」を追加し、注意喚起を行うことにした。なお、本改訂は相互作用相手薬の添付文書との整合を目的とした改訂であり、弊社が実施した当該相互作用に関する臨床試験はない。ラロトレクチニブ硫酸塩の添付文書には、フルコナゾール併用時のラロトレクチニブ濃度の生理学的薬物動態モデルに基づくシミュレーション結果が記載されている。

レンボレキサント：

フルコナゾールとレンボレキサントの併用によりレンボレキサントの血中濃度が上昇したとの報告がある。レンボレキサントの添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「併用注意」の項に、CYP3A を阻害する薬剤としてフルコナゾールが記載されたことを受け、本剤においても注意喚起を行うこととした。

フェンタニル：

フルコナゾールとフェンタニルを併用した外国人健康成人 12 名において、フェンタニルの血漿クリアランスが 16%低下したことが報告されている。フェンタニルは主に CYP3A4 によって代謝され、フルコナゾールは CYP3A4 を阻害することから、継続投与した場合にはフェンタニルの血中濃度が上昇し、フェンタニルによる呼吸抑制が生じるおそれがある⁷⁹⁾。

リバーロキサバン：

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

経口避妊薬：

健康成人 20 例におけるエチニルエストラジオールの薬物動態に対するフルコナゾール 150mg 単回投与の影響を検討した結果、エチニルエストラジオールの平均血清中濃度が上昇したとの報告がある⁸⁰⁾。

スルホニル尿素系血糖降下薬：

スルホニル尿素系血糖降下薬服用中の非インシュリン依存型糖尿病患者に対してフルコナゾール 200mg/日を投与した結果、スルホニル尿素系血糖降下薬の血清中濃度上昇、低血糖が発現したとの報告がある⁸¹⁾。

ナテグリニド：

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

1 日 1 回 4 日間、200mg のフルコナゾール（1 日目は 400mg）もしくはプラセボを経口投与し、4 日目にナテグリニド 30mg を単回投与した結果、フルコナゾール投与群ではプラセボ群に比べ、ナテグリニドの血中濃度・時間曲線下面積（AUC）を 48%増加させ、半減期を 1.6 時間から 1.9 時間に延長させた⁸²⁾。

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

トレチノイン：

フルコナゾールとトレチノインの併用により、中枢神経系の副作用が発現するおそれがある⁸³⁾。

ジアゼパム：

フルコナゾールとジアゼパムを併用した外国人健康成人 12 名において、ジアゼパムの AUC_{0-∞}が 2.5 倍、T_{1/2}が 2.3 倍上昇したことが報告されている。ジアゼパムは CYP2C19 及び CYP3A4 によって代謝され、フルコナゾールは CYP2C19 及び CYP3A4 を阻害することから、反復投与した場合には、ジアゼパムが蓄積され、ジアゼパムの作用が持続・増強するおそれがある⁸⁴⁾。

トファシチニブ：

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

シクロホスファミド：

同種幹細胞移植患者の真菌感染予防における試験において、フルコナゾールとシクロホスファミドの併用により、ビリルビン上昇とクレアチニンの上昇が認められた⁸⁵⁾。

アブロシチニブ：

弊社製品のアブロシチニブ（サイバインコ錠）の添付文書の「10.2 併用注意」の項に、CYP2C19 の強い阻害薬としてフルコナゾールを記載し、「16.7 薬物相互作用」の項にフルコナゾールがアブロシチニブの薬物動態に及ぼす影響について記載したため、フルコナゾール（ジフルカン）においても「10.2 併用注意」の項に「アブロシチニブ」を追加し、注意喚起を行うことにした。

アミトリプチリン、ノルトリプチリン：

フルコナゾールとアミトリプチリン又はノルトリプチリンを併用により、アミトリプチリン、ノルトリプチリンの作用が増強するおそれがある^{86)～89)}。

ジドブジン：

HIV 感染患者に対し、ジドブジン（200mg/8hr 毎）単独経口投与群とジドブジン（200mg/8hr 毎）とフルコナゾール（400mg/日）を7日間の併用投与群を比較し、それぞれの投与群におけるジドブジンの体内動態で検討を行った。その結果、フルコナゾールと併用することにより、ジドブジンの体内動態は、ジドブジン単独投与に比較し、AUC74%、 C_{max} 84%、 $T_{1/2}$ 128%の上昇が認められた。もし、併用する場合は、ジドブジンにより発現すると考えられる副作用をモニターすべきである⁹⁰⁾。

三酸化二ヒ素：

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

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 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

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

<解説>

開発時及び承認後6年間（1989年3月31日～1995年3月30日）の調査（再審査終了時）、及び自発報告で「ショック」又は「アナフィラキシーショック」は、3例（いずれも国内報告）が報告されている。<2000年3月改訂>

すでにジフルカン静注液の「11.1 重大な副作用」の項には「ショック」を記載してあるが、経口投与においても同様に「ショック」があらわれる可能性がある。<1998年3月改訂>

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

<解説>

ジフルカン（カプセル及び静注液）の承認時（1989年3月31日）～1994年9月30日までに中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）は、6例（国内2例、海外4例）が報告されている。<1995年1月改訂>

11.1.3 薬剤性過敏症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること⁹⁶⁾。

<解説>

CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）との整合性及び国内外報告症例の集積状況に基づき注意喚起を行うこととした。国内において、フルコナゾール投与により薬剤性過敏症候群3例が報告されている。フルコナゾールの投与量は不明であるが、発熱性好中球減少症の患者1例（70代）、クリプトコッカス性肺炎の患者1例（50代）、文献中に1例、薬剤性過敏症候群が報告された。投与期間は22日間～1ヵ月間であり、中止後7～10日間に発現した。いずれもステロイド投与により回復している。クリプトコッカス性肺炎の患者では、HHV-6の再活性化が確認された。<2017年7月改訂>

11.1.4 血液障害（頻度不明）

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

<解説>

国内において、フルコナゾール投与により無顆粒球症5例（静注2例、経口3例）が報告されている。フルコナゾール42～400mg/日投与により、悪性リンパ腫の患者2例（2歳、48歳）、脳卒中後遺症の患者1例（67歳）、肺炎の患者1例（80歳）、原疾患不明の患者1例（41歳）において無顆粒球症が報告された。投与開始後、平均15日（10～23日）に発現した。このうち脳卒中後遺症及び肺炎の患者では、これ以外の合併症を有していたこと、また全症例とも白血球減少あるいは顆粒球減少の副作用の記載のある他の薬剤を併用していたことなどから、フルコナゾールによる無顆粒球症であるかどうかは特定されていない。脳卒中後遺症の患者は、フルコナゾール投与中止後、多臓器不全により死亡しているが、他の4例はフルコナゾール投与中止後10日前後でいずれも回復している。<1996年6月改訂>

11.1.5 急性腎障害（頻度不明）

急性腎障害等の重篤な腎障害が報告されている。[8.2参照]

<解説>

悪性腫瘍等何らかの基礎疾患のある患者9例（45～81歳8例、低出生体重児1例）において、フルコナゾールの静注投与後、急性腎不全、Cr、BUN上昇等の腎障害が認められた。腎障害の発症が本剤によるものか、基礎疾患の悪化、併用薬等によるものかどうか明らかではないが、本剤による可能性も否定できないこと、また、本剤は特に重篤な基礎疾患のある患者に使用される頻度の高い薬剤であることから、注意を喚起するために記載することとなった。<1998年5月改訂>

11.1.6 肝障害（頻度不明）

黄疸、肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、肝壊死、肝不全等の肝障害が報告されており、これらの症例のうち死亡に至った例も報告されている。これらの発症と1日投与量、治療期間、患者の性別・年齢との関連性は明らかではない。本剤による肝障害は通常、投与中止により回復している。
[8.2、9.3 参照]

<解説>

外国において、エイズや悪性腫瘍などの重篤な基礎疾患のある患者で、黄疸、肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、肝壊死、肝不全等の症例報告があり、これらの症例のうち死亡に至った例もあった。<1996年12月改訂>

11.1.7 意識障害（頻度不明）

錯乱、見当識障害等の意識障害があらわれることがある。

<解説>

これまで「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起を行っていたが、1989年6月の発売時より2002年3月までの間に、国内自発報告にて本剤の関与を完全には否定できない症例が11例集積されている。「その他の副作用」から「重大な副作用」の項へ記載を移動し、より一層の注意喚起を行うこととした。<2002年7月改訂>

11.1.8 痙攣（頻度不明）

痙攣等の神経障害があらわれることがある。

<解説>

これまで「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起を行っていたが、1989年6月の発売時より2002年3月までの間に、国内自発報告にて本剤の関与を完全には否定できない症例が7例集積されている。「その他の副作用」から「重大な副作用」の項へ記載を移動し、より一層の注意喚起を行うこととした。<2002年7月改訂>

11.1.9 高カリウム血症（頻度不明）

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

<解説>

1989年6月の発売時より2002年3月までの間に、国内自発報告にて本剤の関与を完全には否定できない症例が8例集積されている。当該事象の臨床的意義を鑑み、「重大な副作用」の項に追記し、新たに注意喚起を行うこととした。<2002年7月改訂>

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

心室頻拍（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。[8.2、9.1.2 参照]

<解説>

1989年6月の発売時より2002年3月までの間に、国内自発報告にて本剤の関与を完全には否定できない症例（不整脈：19例）が集積されている。当該事象の臨床的意義を鑑み、「重大な副作用」の項に追記し、新たに注意喚起を行うこととした。<2002年7月改訂>

11.1.11 間質性肺炎（頻度不明）

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

<解説>

1989年6月の発売時より2002年3月までの間に、国内自発報告にて本剤の関与を完全には否定できない症例が7例集積されている。当該事象の臨床的意義を鑑み、「重大な副作用」の項に追記し、新たに注意喚起を行うこととした。<2002年7月改訂>

11.1.12 偽膜性大腸炎（頻度不明）

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

<解説>

1989年6月の発売時より2002年3月までの間に、国内自発報告にて本剤の関与を完全には否定できない症例が5例集積されている。当該事象の臨床的意義を鑑み、「重大な副作用」の項に追記し、新たに注意喚起を行うこととした。<2002年7月改訂>

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、 A1-P (ドライシロップ)の上昇	A1-P (カプセル)、LDH、 ビリルビンの上昇	黄疸
皮膚		発疹	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、倦怠感	熱感、脱毛、味覚倒錯、 副腎機能不全

注) 使用成績調査を含む⁹⁷⁾

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対象	時期 承認時までの調査	使用成績調査の累計 (1989年3月31日 ～ 1995年3月30日)	計
調査施設数	30	288	314
調査症例数 A	96	893	989
副作用発現症例数 B	18	45	63
副作用発現件数	70	109	109
副作用発現症例率 (B/A×100) (%)	18.75	5.04	6.37
副作用の種類		副作用発現件数 (%)	
皮膚・皮膚付属器障害	1 (1.04)	3 (0.34)	4 (0.40)
湿疹		1 (0.11)	1 (0.10)
発疹	1 (1.04)	1 (0.11)	2 (0.20)
蕁麻疹		1 (0.11)	1 (0.10)
中枢・末梢神経系障害	1 (1.04)	1 (0.11)	2 (0.20)
頭痛		1 (0.11)	1 (0.10)
手指のこわばり	1 (1.04)		1 (0.10)
消化管障害	4 (4.17)	8 (0.90)	12 (1.21)
悪心	1 (1.04)	2 (0.22)	3 (0.30)
下痢	1 (1.04)	2 (0.22)	3 (0.30)
しゃっくり	1 (1.04)		1 (0.10)
胃もたれ感		1 (0.11)	1 (0.10)
食欲不振		1 (0.11)	1 (0.10)
食欲減退		1 (0.11)	1 (0.10)
腹痛		1 (0.11)	1 (0.10)
腹部不快感	1 (1.04)		1 (0.10)
腹部膨満感		1 (0.11)	1 (0.10)
肝臓・胆管系障害	6 (6.25)	15 (1.68)	21 (2.12)
ビリルビン上昇		2 (0.22)	2 (0.20)
血清 AST (GOT) 上昇	2 (2.08)	10 (1.12)	12 (1.21)
血清 ALT (GPT) 上昇	6 (6.25)	9 (1.01)	15 (1.52)
γ-GPT 上昇	3 (3.13)	1 (0.11)	4 (0.40)
肝機能障害		1 (0.11)	1 (0.10)
代謝・栄養障害	5 (5.21)	8 (0.90)	13 (1.31)
Al-P 上昇	4 (4.17)	6 (0.67)	10 (1.01)
LDH 上昇		3 (0.34)	3 (0.30)
血清カリウム上昇	1 (1.04)		1 (0.10)
血清ナトリウム低下	1 (1.04)		1 (0.10)
血清クロール低下	1 (1.04)		1 (0.10)
低カリウム血症		1 (0.11)	1 (0.10)
尿糖	1 (1.04)		1 (0.10)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)	
呼吸器系障害	1 (1.04)	1 (0.10)
胸水	1 (1.04)	1 (0.10)
赤血球障害	1 (1.04)	2 (0.22)
赤血球減少	1 (1.04)	1 (0.10)
ヘモグロビン減少	1 (1.04)	1 (0.10)
ヘマトクリット値減少	1 (1.04)	1 (0.10)
貧血		2 (0.22)
白血球・網内系障害	3 (3.13)	9 (1.01)
好酸球増多 (症)	2 (2.08)	1 (0.11)
好中球減少 (症)	1 (1.04)	1 (0.11)
好塩基球増多 (症)		1 (0.11)
白血球減少 (症)		5 (0.56)
単球増多 (症)		1 (0.11)
血小板・出血・凝血障害		2 (0.22)
血小板減少 (症)		1 (0.11)
血小板増多 (症)		1 (0.11)
泌尿器系障害	3 (3.13)	7 (0.78)
血清クレアチニン上昇	1 (1.04)	1 (0.11)
蛋白尿	1 (1.04)	2 (0.22)
BUN 上昇	2 (2.08)	3 (0.34)
乏尿	1 (1.04)	1 (0.10)
尿中 WBC 増加		1 (0.11)
一般的全身障害	2 (2.08)	3 (0.34)
赤沈亢進		1 (0.11)
発熱	1 (1.04)	1 (0.10)
倦怠 (感)		1 (0.11)
浮腫	1 (1.04)	1 (0.11)
CRP 陽性		1 (0.11)

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者背景要因		症例数	副作用発現		検定結果
			症例数	発現率 (%)	
性別	男	539	24	4.45	NS
	女	354	21	5.93	
年代別	15歳以下	10	2	20.00	NS
	16～65歳未満	334	19	5.69	
	65歳以上	548	24	4.38	
	不明・未記載	1	0	0	
使用理由別	真菌血症	69	5	7.25	P≤0.01
	呼吸器真菌症	298	23	7.72	
	消化管真菌症	113	2	1.77	
	尿路真菌症	380	10	2.63	
	真菌髄膜炎	3	1	33.33	
	その他	30	4	13.33	
1日投与量別	50mg	36	2	5.56	P=0.003
	51～100mg	398	15	3.77	
	101～200mg	345	13	3.77	
	201～400mg	111	15	13.51	
	400mg超	3	0	0	

外陰腔カンジダ症患者を対象にフルコナゾール 150mg を単回経口投与した国内臨床試験 (A0561023 試験)

副作用の発現率	12/157例 (7.6%)
副作用の種類	例数 (発現率)
下痢	3例 (1.9%)
悪心	3例 (1.9%)
動悸	1例 (0.6%)
腹部膨満	1例 (0.6%)
発熱	1例 (0.6%)
膀胱炎	1例 (0.6%)
陰部ヘルペス	1例 (0.6%)
性器出血	1例 (0.6%)
蕁麻疹	1例 (0.6%)
肝酵素上昇	1例 (0.6%)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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

また、2000mg/日投与例において、中枢神経系障害（錯乱、嗜眠、見当識障害、不眠、悪夢、幻覚）、多形性紅斑、悪心・嘔吐、肝機能検査値上昇等がみられたとの報告がある³⁷⁾。

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

13.2 処置

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

<解説>

外国での加療投与の症例報告に伴う改訂⁹⁸⁾。

11. 適用上の注意

カプセル：

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、更には穿孔をお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。

ドライシロップ：

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

懸濁液調製法：粉末の固まりがなく、粒子がばらばらになるまで瓶を軽くたたき、24mL の水を瓶に加えよく振り混ぜること。本剤は 1 瓶について 24mL 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。

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

14.2 薬剤交付時の注意

本剤を懸濁液に調製後、瓶ごと患者に交付し、患者に対し服用方法、保管方法、残液の廃棄など以下の点に注意するよう指導すること。

- ・服用時は十分に振り混ぜてから、正確に 1 回量を測り取る。
- ・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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 安全性薬理試験

一般薬理試験成績一覧表⁹⁹⁾

試験項目	方 法	動物	投与経路	フルコナゾール
1. 中枢神経に対する作用				
(1) 自発運動	回転かご	マウス マウス	経口 静注	100mg/kg：作用なし 250mg/kg：減少（12%） 500mg/kg：減少（41%） 25mg/kg：作用なし 50mg/kg：減少（13%）
(2) 協調運動	回転棒	マウス マウス	経口 静注	100mg/kg：作用なし 250mg/kg：10例中3例落下 500mg/kg：10例中5例落下 25mg/kg：作用なし 50mg/kg：10例中1例落下
(3) 懸垂試験	懸垂	マウス マウス	経口 静注	250mg/kg：作用なし 500mg/kg：10例中2例懸垂不能 25mg/kg：作用なし 50mg/kg：10例中1例懸垂不能
(4) 抗痙攣作用	電撃痙攣 ペンテトラゾール痙攣 ストリキニン痙攣	マウス マウス マウス マウス マウス	経口 静注 経口 静注 経口 静注	500、1000mg/kg：作用なし 25、50mg/kg：作用なし 500、1000mg/kg：作用なし 25、50mg/kg：作用なし 500、1000mg/kg：作用なし 25、50mg/kg：作用なし
(5) 鎮痛作用	熱板 酢酸ライジン	マウス マウス マウス マウス	経口 静注 経口 静注	500、1000mg/kg：作用なし 25、50mg/kg：作用なし 500、1000mg/kg：作用なし 50mg/kg：作用なし
(6) 睡眠延長作用	ヘキソバルビタール	マウス マウス	経口 静注	0.3mg/kg：作用なし 1、3mg/kg：延長 0.03mg/kg：作用なし 0.1mg/kg：延長
(7) 体温	直腸温	ラット ラット	経口 静注	500mg/kg：作用なし 50mg/kg：作用なし
(8) 条件回避反応	Jump box	ラット	経口	500mg/kg：作用なし

試験項目	方法	動物	投与経路	フルコナゾール
2. 呼吸、循環系に対する作用				
(1) 無麻酔ラットの血圧	血圧	ラット	経口	100mg/kg：作用なし
(2) 麻酔イヌの呼吸、血圧、心拍数、心電図、大腿動脈血流量	呼吸、血圧、心拍数、心電図、大腿動脈血流量	イヌ	静注	5、10、20mg/kg：ほとんど作用なし
(3) 摘出心房	拍動数、収縮力	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL：作用なし 10 ⁻³ g/mL：収縮力減少（約20%）
3. 自立神経系に対する作用 ネコ瞬膜	交感神経刺激	ネコ	静注	5、10、20mg/kg：作用なし
4. 消化器系に対する作用				
(1) 小腸輸送能	炭末輸送	マウス	経口	500mg/kg：作用なし 1000mg/kg：抑制（約26%）
(2) 胃液分泌	胃液量、酸度	マウス ラット	静注 十二指腸	50mg/kg：作用なし 50、100mg/kg：作用なし 200mg/kg：軽度減少 5、10、20mg/kg：作用なし
5. 平滑筋に対する作用				
(1) 摘出腸管自動運動		ウサギ	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL：作用なし 10 ⁻³ g/mL：抑制（約30%）
(2) アセチルコリン、ヒスタミン及びセロトニンによる腸管収縮に及ぼす影響		モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL：作用なし 10 ⁻³ g/mL：抑制（約30～40%）
(3) 摘出血管標本	エピネフリン収縮	ウサギ	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ g/mL：作用なし
(4) 摘出気管標本	アセチルコリン収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL：作用なし 10 ⁻³ mg/mL：軽度弛緩 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL：作用なし 10 ⁻³ g/mL：軽度弛緩
(5) 摘出輸精管標本	エピネフリン収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL：作用なし 10 ⁻³ g/mL：軽度抑制
(6) 摘出子宮自動運動 1) 非妊娠子宮 2) 妊娠子宮		ラット ラット	<i>in vitro</i> <i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL：作用なし 10 ⁻³ g/mL：収縮力、収縮頻度の増加傾向 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL：作用なし 10 ⁻³ g/mL：収縮力、収縮頻度の増加傾向
6. 尿量及び尿中電解質に及ぼす影響	尿量、尿中電解質	ラット ラット	経口 静注	5mg/kg：作用なし 10、25mg/kg：尿量、尿中電解質の増加 0.5、1、5mg/mL：作用なし
7. 抗炎症作用 Carrageenin 浮腫	足蹠浮腫	ラット ラット	経口 静注	10mg/kg：作用なし 50、100mg/kg：軽度抑制（約20%） 1mg/kg：作用なし 5、10mg/kg：軽度抑制（約14～23%）
8. 神経－筋伝達に及ぼす影響	坐骨神経-腓腹筋標本	ラット	静注	10、20mg/kg：作用なし
9. 局所麻酔作用	角膜反射	モルモット	点眼	0.2、0.5%液：作用なし

試験項目	方法	動物	投与経路	フルコナゾール
10. 主要代謝物トリアゾールの一般薬理作用				
(1) 自発運動	回転かご	マウス	静注	25、50mg/kg：作用なし
(2) 協調運動	回転棒	マウス	静注	25、50mg/kg：作用なし
(3) 懸垂試験	懸垂能	マウス	静注	25、50mg/kg：作用なし
(4) 抗痙攣作用	電撃痙攣	マウス	静注	25、50mg/kg：作用なし
(5) 麻酔イヌの呼吸、血圧、心電図	呼吸、血圧、心電図	イヌ	静注	20mg/kg：作用なし
(6) 鎮痙作用	モルモット摘出回腸	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁵ 、10 ⁴ 、10 ³ g/mL：抗アセチルコリン、抗ヒスタミン：作用なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁰⁰⁾

(LD₅₀ 値：mg/kg)

動物種	投与経路 性別	経口		静脈内		腹腔内	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス		1537	1408	>200	>200	1273	1317
ラット		1388	1271	>200	>200	941	1128
イヌ		>300	>300	>100	>100	-	-

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性¹⁰¹⁾

ラットに 20～400mg/kg/日を 4 週間経口投与した試験では、高用量群で体重増加抑制、血清トリグリセリド・総コレステロールの低下、肝細胞の肥大・脂肪滴沈着が認められた。しかし、休薬 28～29 日目の諸検査成績では対照群と差異は認められなかった。最大無影響量は 20mg/kg/日。

2) 慢性毒性¹⁰²⁾

イヌに 2.5～30mg/kg/日を 6 ヶ月間経口投与した試験では、30mg/kg で S-GPT の軽度上昇、肝細胞の肥大・脂肪滴沈着が認められた。最大無影響量は 7.5mg/kg/日。

(3) 遺伝毒性試験¹⁰³⁾

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

(4) がん原性試験^{104)、105)}

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

(5) 生殖発生毒性試験¹⁰⁶⁾

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験では、75mg/kg 群で親動物の軽度な体重増加抑制がみられたが、交尾率、受胎率への影響は認められなかった。胎仔器官形成期投与試験では、ラットの 125mg/kg 群で腎盂拡張例の軽度な増加、10mg/kg 以上の群で胎仔の頸肋骨及び第 14 肋骨の発現頻度の増加が認められた。ラットでの周産期及び授乳期投与試験では、20mg/kg 以上の群で分娩障害がみられたが、出生仔の発育に影響はみられなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験¹⁰⁷⁾

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

2) 血中テストステロンに及ぼす影響¹⁰⁸⁾

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：フルコナゾール

2. 有効期間

カ プ セ ル：有効期間：5年
ドライシロップ：有効期間：3年
「IV. 製剤に関する項目」の「6. 製剤の各種条件下における安定性」及び「7. 調整法及び溶解後の安定性」の項を参照。

3. 包装状態での貯法

カ プ セ ル：室温保存
ドライシロップ：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ジフルカン静注液 50mg、100mg、200mg 等
同 効 薬：イトラコナゾール（ヤンセンファーマ）
ポリコナゾール（ファイザー）
ホスフルコナゾール（ II ）
クロトリマゾール（バイエル）等

7. 国際誕生年月日

1988年3月（フランス）

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

品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ジフルカン カプセル 50mg	1989年3月31日	20100AMZ00200 [(01AM) 200]	1989年5月26日	1989年6月16日
ジフルカン カプセル 100mg	1989年3月31日	20100AMZ00201 [(01AM) 201]	1989年5月26日	1989年6月16日
ジフルカンドライ シロップ 350mg	2012年2月14日	22400AMX00173	2012年6月22日	2012年6月29日
ジフルカンドライ シロップ 1400mg	2012年2月14日	22400AMX00174	2012年6月22日	2012年6月29日

[] 内は旧承認番号

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2009年5月 「アスペルギルス症」の効能又は効果を削除

2011年11月25日 「造血幹細胞移植を施行する患者の真菌感染症予防」の効能・効果及び用法・用量、「小児」に対する用法・用量を追加

2015年5月26日 「カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎」の効能・効果及び用法・用量を追加
(カプセルのみ)

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：1998年3月12日

11. 再審査期間

1989年3月31日～1995年3月30日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジフルカン カプセル 50mg	6290002M1020	6290002M1020	111474401	616290164
ジフルカン カプセル 100mg	6290002M2026	6290002M2026	111475101	616290165
ジフルカン ドライシロップ 350mg	6290002R1027	6290002R1027	121392801	622139201
ジフルカン ドライシロップ 1400mg	6290002R2023	6290002R2023	121393501	622139301

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Berl, T. et al. : J Am Soc Nephrol. 1995 ; 6 (2) : 242-247 (PMID : 7579091)
- 2) Sobel, J. D. et al. : Am J Obstet Gynecol. 1995 ; 172 (4) : 1263-1268 (PMID : 7726267)
- 3) 社内資料：急性外陰腔カンジダ症の治療に対するフルコナゾール錠単回経口投与とミコナゾール腔クリーム 7 日間投与を比較する無作為化、多施設共同試験 (056-187 試験) [L20150414002]
- 4) 池本 秀雄ほか：Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 63-116
- 5) 荒井 祥二郎ほか：Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 165-170
- 6) 李 永浩ほか：Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 138-143
- 7) 仁藤 博：Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 171-178
- 8) 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]
- 9) 社内資料：カンジダ属に起因する腔炎及び外陰腔炎患者を対象にフルコナゾールカプセル 150mg を単回経口投与した国内臨床試験 [L20150406208]
- 10) 山口 英世：微生物. 1988 ; 4 (1) : 22
- 11) 森田 達也ほか：真菌と真菌症. 1986 ; 27 (3) : 190-197
- 12) 平谷 民雄ほか：薬局. 1989 ; 40 (1) : 713
- 13) 山口 英世ほか：日本臨床微生物学雑誌. 2009 ; 19 (3) : 128-141
- 14) 山口 英世ほか：Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 1-16
- 15) 社内資料：標準株および臨床分離保存株に対する *in vitro* 抗真菌活性 [L20031001126]
- 16) 小林 とも子ほか：日本感染症学会誌. 2012 ; 23 (2) : 64
- 17) 川崎 賢二ほか：Jpn J Antibiot. 1991 ; 44 (5) : 552-561
- 18) Troke, P. F. et al. : J Antimicrob Chemother. 1987 ; 19 (5) : 663-670 (PMID : 3038824)
- 19) 山岸 由佳ほか：Jpn J Antibiot. 2009 ; 62 (5) : 415
- 20) 青木 寿成ほか：臨床病理. 2010 ; 58 (7) : 658
- 21) 田代 将人ほか：感染症学雑誌. 2010 ; 84 (2) : 187
- 22) 田村 昌代ほか：岡山医学検査. 2011 ; 48 (1) : 7
- 23) 濱本 隆明ほか：埼臨技会誌 60 (1) : 1, 2013
- 24) 渡邊 瑠海ほか：日本化学療法学会雑誌. 2013 ; 61 (1) : 5
- 25) Hirai Y. et al. : J Hosp Infect. 2014 ; 87 (1) : 54-58 (PMID : 24698737)
- 26) 三嶋 廣繁ほか：臨床婦人科産科. 2013 ; 67 (1) : 52
- 27) Bulik C. C. et al. : MYCOSES. 2011 ; 54 (1) : 34-38 (PMID : 19563489)
- 28) Richter Sandra S. et al. : J Clin Microbiol. 2005 ; 43 (5) : 2155-2162 (PMID : 15872235)
- 29) 柴 孝也ほか：Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 17-30
- 30) 社内資料：経口投与時の安全性及び体内動態試験 [L20031105196]
- 31) 中島 道郎：Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 127-137
- 32) 社内資料：フルコナゾールカプセルに対するドライシロップの生物学的同等性 [L20120206001]

- 33) Zimmermann, T. : Int J Clin Pharmacol Res. 1994 ; 14 (3) : 87-93
(PMID : 7883389)
- 34) 社内資料 : 胎仔への移行
- 35) 社内資料 : 乳汁への移行 [L20031105192]
- 36) 岡 慎一ほか : Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 31-39
- 37) 高木 宏治ほか : 日本医真菌学会雑誌. 1993 ; 34 (1) : 19
- 38) Foulds, G. : J Clin Pharmacol. 1988 ; 28 (4) : 363-366 (PMID : 2839557)
- 39) Perfect, J. R. : J Antimicrob Chemoth. 1985 ; 16 (1) : 81-86
(PMID : 2995303)
- 40) 松島 敏春ほか : Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 153-163
- 41) 中村 淳一ほか : 第 29 回日本胸部疾患学会総会. 1989 : 475
- 42) 社内資料 : 組織内分布 [L20031105190]
- 43) 社内資料 : 蛋白結合率 [L20031105195]
- 44) 社内資料 : 代謝経路 [L20031105193]
- 45) 社内資料 : 排泄 [L20031105194]
- 46) Debruyne, D. et al. : Clin Pharmacokinet. 1990 ; 18 (6) : 491-498
(PMID : 2354592)
- 47) Oono, S. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1992 ; 42 (6) : 667-669
(PMID : 1623910)
- 48) Toon, S. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1990 ; 29 (2) : 221-226
(PMID : 2306414)
- 49) Ruhnke, M. et al. : J Antimicrob Chemother. 1995 ; 35 (5) : 641-647
(PMID : 7592177)
- 50) 深山 牧子 : 深在性真菌症フォーラム学術集会講演集. 1994 : 101
- 51) Nahata, M. C. : Eur J Clin Pharmacol. 1995 ; 48 (3-4) : 291-293
(PMID : 7589057)
- 52) Lee, J. W. : J Pediatr. 1992 ; 120 (6) : 987-993 (PMID : 1593362)
- 53) 社内資料 : 小児薬物動態 [L20110929247]
- 54) Pursley, T. J. et al. : Clin Infect Dis. 1996 ; 22 (2) : 336-340
(PMID : 8838193)
- 55) Aleck, K. A. et al. : Am J Med Genet. 1997 ; 72 (3) : 253-256
(PMID : 9332650)
- 56) 社内資料 : 経口投与によるラット生殖試験 [L20031105212]
- 57) Molgaard-Nielsen D. et al. : N Engl J Med. 2013 ; 369(9):830-839
(PMID : 23984730)
- 58) Force, R. W. : Pediatr Infect Dis J. 1995 ; 14 (3) : 235-236
(PMID : 7761190)
- 59) 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]
- 60) 林 昌洋ほか : 皮膚科の臨床. 1996 ; 38 (8 Suppl. 36) : 1171-1183
- 61) Crussell-Porter, L. L. et al. : Arch Intern Med. 1993 ; 153 (1) : 102-104 (PMID : 8422191)
- 62) Howitt, K. M. et al. : Med J Aust. 1989 ; 151 (10) : 603-604
(PMID : 2556633)

- 63) Hynninen, V. V. et al. : *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 ; 50 (6) : 1967-1972 (PMID : 16723553)
- 64) Greenblatt, D. J. et al. : *Clin Pharmacol Ther.* 2006 ; 79 (1) : 125-133 (PMID : 16413247)
- 65) Zgheib, N. K. et al. : *Br J Clin Pharmacol.* 2007 ; 63 (4) : 477-487 (PMID : 17054666)
- 66) Kaukonen, K. M. et al. : *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 ; 53 (6) : 445-449 (PMID : 9551703)
- 67) Kantola, T. et al. : *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 ; 56 (3) : 225-229 (PMID : 10952477)
- 68) Kahri, J. et al. : *Eur J Clin Pharmacol.* 2005 ; 60 (12) : 905-907 (PMID : 15625612)
- 69) Shaukat, A. et al. : *Ann Pharmacother.* 2003 ; 37 (7-8) : 1032-1035 (PMID : 12841814)
- 70) Finch, C. K. et al. : *South Med J.* 2002 ; 95 (9) : 1099-1100 (PMID : 12356123)
- 71) Ulivelli, M. et al. : *J Neurol.* 2004 ; 251 (5) : 622-623 (PMID : 15164201)
- 72) Ahonen, J. et al. : *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999 ; 43 (5) : 509-514 (PMID : 10341997)
- 73) Cook, C. S. et al. : *Xenobiotica.* 2004 ; 34 (3) : 215-228 (PMID : 15204695)
- 74) Kremens, B. et al. : *Br J Clin Pharmacol.* 1999 ; 47 (6) : 707-708 (PMID : 10438200)
- 75) Manez, R. et al. : *Transplantation.* 1994 ; 57 (10) : 1521-1523 (PMID : 7515201)
- 76) Lopez-Gil, J. A. : *Ann Pharmacother.* 1993 ; 27 (4) : 427-430 (PMID : 8477116)
- 77) Trapnell, C. B. et al. : *Ann Intern Med.* 1996 ; 124 (6) : 573-576 (PMID : 8597321)
- 78) Koks, C. H. W. et al. : *Br J Clin Pharmacol.* 2001 ; 51 (6) : 631-635 (PMID : 11422025)
- 79) Saari, T. I. et al. : *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 ; 64 (1) : 25-30 (PMID : 17987285)
- 80) Sinofsky, F. E. et al. : *Am J Obstet Gynecol.* 1998 ; 178 (2) : 300-304 (PMID : 9500490)
- 81) Fournier, J. P. et al. : *Therapie.* 1992 ; 47 (5) : 446-447 (PMID : 1299999)
- 82) Niemi, M. et al. : *Clin Pharmacol Ther.* 2003 ; 74 (1) : 25-31 (PMID : 12844132)
- 83) Vanier, K. L. et al. : *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 ; 25 (5) : 403-404 (PMID : 12759628)
- 84) Saari, T. I. et al. : *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 ; 63 (10) : 941-949 (PMID : 17676319)
- 85) Marr, K. A. et al. : *Blood.* 2004 ; 103 (4) : 1557-1559 (PMID : 14504090)
- 86) Duggal, H. S. : *Gen Hosp Psychiatry.* 2003 ; 25 (4) : 297-298 (PMID : 12850665)

- 87) Robinson, R. F. et al. : Ann Pharmacother. 2000 ; 34 (12) : 1406-1409
(PMID : 11144697)
- 88) Newberry, D. L. et al. : Clin Infect Dis. 1997 ; 24 (2) : 270-271
(PMID : 9114163)
- 89) Gannon, R. H. et al. : Ann Pharmacother. 1992 ; 26 (11) : 1456-1457
(PMID : 1477454)
- 90) Sahai, J. et al. : J Infect Dis. 1994 ; 169 (5) : 1103-1107 (PMID : 8169401)
- 91) Coker, R. J. et al. : BMJ. 1990 ; 301 (6755) : 818 (PMID : 2224282)
- 92) Blum, R. A. : Clin Pharmacol Ther. 1991 ; 49 (4) : 420-425 (PMID : 2015731)
- 93) Cobb, M. N. : Clin Pharmacol Ther. 1998 ; 63 (6) : 655-662 (PMID : 9663180)
- 94) Collignon, P. et al. : LANCET. 1989 ; 333 (8649) : 1262 (PMID : 2566800)
- 95) Cato III, A. : Drug Metab Dispos. 1997 ; 25 (9) : 1104-1106 (PMID : 9311629)
- 96) 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
- 97) 厚生省医薬安全局 : 医薬品研究. 1998 ; 29 (12) : 924, 931-933
- 98) Anaissie, E. J. et al. : J Infect Dis. 1995 ; 172 (2) : 599-602
(PMID : 7622915)
- 99) 社内資料 : 一般薬理作用 [L20031105197]
- 100) 社内資料 : 急性毒性試験 [L20031105199]
- 101) 社内資料 : ラット経口 4 週間毒性試験 [L20031126023]
- 102) 社内資料 : イヌ経口 6 ヶ月毒性試験 [L20031126025]
- 103) 社内資料 : 細菌及び培養細胞を用いた変異原性試験 [L20031105206]
- 104) 社内資料 : ラット経口 24 ヶ月毒性試験 [L20031105208]
- 105) 社内資料 : マウス経口 24 ヶ月毒性試験 [L20031105209]
- 106) 社内資料 : 静脈内投与によるラット生殖試験 [L20031105207]
- 107) 社内資料 : 抗原性試験 [L20031105205]
- 108) 社内資料 : ラット腹腔内 6 ヶ月毒性試験 [L20031105202]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

フルコナゾールの剤型にはカプセル剤、錠剤、シロップ、ドライシロップ及び静脈注射用製剤があり、日本ではカプセル剤、ドライシロップ及び静脈注射用製剤を販売している。

フルコナゾールは2020年8月現在、カプセル剤は128の国と地域で承認され、静注剤は108の国と地域で承認されている。なお、外陰腔カンジダ症に対する適応は、2015年2月現在、米国、英国、仏国をはじめ100カ国以上の国と地域で承認されている。

ジフルカン製剤の米国、英国の添付文書から効能・効果、用法・用量等を抜粋し、一覧表として表2に示した。

表1 ジフルカンの主要国における承認状況

国名	発売年月	国名	発売年月	国名	発売年月
日本	1989. 6	アメリカ	1990. 2	ブラジル	1990. 10
フィンランド	1989. 9	トルコ	1990. 3	ベネズエラ	1990. 12
スイス	1989. 9	コロンビア	1990. 5	ノルウェー	1991. 1
アイルランド	1989. 10	パナマ	1990. 5	ギリシャ	1991. 4
イギリス	1989. 10	オーストリア	1990. 6	南アフリカ	1991. 4
イタリア	1989. 10	ニュージーランド	1990. 7	韓国	1991. 5
香港	1989. 11	フランス	1990. 9	チリ	1991. 5
コスタリカ	1990. 1	ドイツ	1990. 9	オーストラリア	1991. 8
グアテマラ	1990. 1	カナダ	1990. 9	オランダ	1991. 10
エルサルバドル	1990. 1	スウェーデン	1990. 9	台湾	1991. 12
デンマーク	1990. 2	スペイン	1990. 10		

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

表2 米国、英国における承認内容

国名	米国
会社名	Pfizer
販売名	DIFLUCAN
発売年月	1990年2月
剤形・規格	錠：50mg、100mg、150mg、200mg、ドライシロップ：350mg、1400mg
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・カンジダ性膣炎 ・カンジダ性口腔咽頭感染症 ・カンジダ性食道炎 ・カンジダ性尿路感染症 ・カンジダ性腹膜炎 ・全身性カンジダ症 ・クリプトコッカス性髄膜炎 ・予防：化学療法及び／又は放射線療法を受けている骨髄移植患者におけるカンジダ症の発症率抑制

用法・用量	<p>◆成人</p> <ul style="list-style-type: none"> ・カンジダ性膣炎：150mg単回投与 ・カンジダ性口腔咽頭感染症：1日目200mg、2日目以降100mgを1日1回投与する。再燃防止のため2週間以上継続投与。 ・カンジダ性食道炎：1日目200mg、2日目以降100～400mgを1日1回投与する。再燃防止のため3週間以上継続投与。症状消失後少なくとも2週間継続投与する。 ・全身性カンジダ症：カンジダ血症、播種性カンジダ症、肺炎を含む全身性カンジダ感染症に対する至適用法・用量及び治療期間は確立されていない。少数の患者を対象とした非盲検・非比較試験では、最大400mg/日が投与されている。 ・カンジダ性尿路感染症、カンジダ性腹膜炎：少数の患者を対象とした非盲検・非比較試験において50～200mg/日が投与されている。 ・クリプトコッカス髄膜炎：1日目400mg、2日目以降200～400mgを1日1回投与する。脳脊髄液の培養が陰性化してから10～12週間継続投与する。AIDS患者では、再発抑制のため1日1回200mg投与する。 ・骨髄移植患者のカンジダ症の予防：1日1回400mg投与する。好中球数が500/mm³未満になる事が予想される患者では、好中球減少が始まる数日前から開始し、1000/mm³に回復後7日継続投与する。 <p>◆小児：通常、小児患者には以下の用量換算表を用いる。</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>小児</td> <td>成人</td> </tr> <tr> <td>3mg/kg</td> <td>100mg</td> </tr> <tr> <td>6mg/kg</td> <td>200mg</td> </tr> <tr> <td>12*mg/kg</td> <td>400mg</td> </tr> </table> <p>*年長児では成人と同様のクリアランスである可能性を考慮する。1日最高用量は600mgを超えないこと。</p> <p>未熟児：生後2週間まで：小児用量を72時間毎投与、生後2週間以降：1日1回投与 正期産児：DIFULCANの薬物動態に関する情報なし</p> <ul style="list-style-type: none"> ・カンジダ性口腔咽頭感染症：1日目6mg/kg、2日目以降3mg/kgを1日1回投与する。再燃防止のため2週間以上継続投与する。 ・カンジダ性食道炎：1日目6mg/kg、2日目以降3～12mg/kgを1日1回投与する。再燃防止のため3週間以上継続投与する。症状消失後少なくとも2週間継続投与する。 ・全身性カンジダ症：カンジダ血症及び播種性カンジダ属感染症の治療については、少数の小児を対象とした非盲検・非比較試験において用いられた1日量は1日6～12mg/kgであった。 ・クリプトコッカス髄膜炎：1日目12mg/kg、2日目以降6～12mg/kgを1日1回投与する。脳脊髄液の培養が陰性化してから10～12週間継続投与する。AIDS患児では、再発抑制のため1日1回6mg/kg投与する。 <p>◆腎機能障害患者への投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・単回投与（カンジダ性膣炎）：用量調整の必要なし ・反復投与：1日目50～400mg、それ以降は以下の表に基づき1日量を決定 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>クレアチニンクリアランス（mL/分）</td> <td>推奨用量に対する割合</td> </tr> <tr> <td>>50</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>≤50（透析なし）</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>血液透析</td> <td>毎透析後 100%</td> </tr> </table> <p>定期的に血液透析を受けている患者には、毎透析後に推奨用量の100%を投与すること。透析を実施しない日には、クレアチニンクリアランスに応じて本剤を減量して投与すること。臨床状態によっては、さらに調整が必要。</p>	小児	成人	3mg/kg	100mg	6mg/kg	200mg	12*mg/kg	400mg	クレアチニンクリアランス（mL/分）	推奨用量に対する割合	>50	100%	≤50（透析なし）	50%	血液透析	毎透析後 100%
小児	成人																
3mg/kg	100mg																
6mg/kg	200mg																
12*mg/kg	400mg																
クレアチニンクリアランス（mL/分）	推奨用量に対する割合																
>50	100%																
≤50（透析なし）	50%																
血液透析	毎透析後 100%																

(2020年6月)

国名	英国
会社名	Pfizer Limited
販売名	Diflucan
発売年月	1989年10月
剤形・規格	硬カプセル：50mg、200mg、カプセル：150mg、ドライシロップ：10mg/mL、40mg/mL
効能・効果	<p>成人では以下の治療が適応である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・クリプトコッカス性髄膜炎 ・コクシジオイデス症 ・侵襲性カンジダ症 ・口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、カンジダ尿、慢性皮膚粘膜カンジダ症などの粘膜カンジダ症 ・慢性萎縮性口腔カンジダ症（義歯性口内炎）（歯の衛生や局所治療が不十分な場合） ・急性又は再発性腔カンジダ症（局所治療が適切でない場合） ・カンジダ性亀頭炎（局所治療が適切でない場合） ・足部白癬、体部白癬、股部白癬、癬風、皮膚カンジダ感染症などの皮膚真菌症（全身治療が適応となる場合） ・爪白癬（爪真菌症）（他の薬剤が適切でないと判断された場合） <p>成人では以下の予防が適応である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発リスクが高い患者におけるクリプトコッカス性髄膜炎の再発 ・再発リスクが高いHIV感染患者における口腔咽頭カンジダ症又は食道カンジダ症の再発 ・再発性腔カンジダ症（1年に4回以上の症状発現）の発症率の低減 ・長期にわたる好中球減少症患者におけるカンジダ感染症の予防（化学療法を受けている血液がん患者、造血幹細胞移植患者など） <p>0～17歳の満期産新生児、乳児、幼児、小児及び青少年への投与も適応である。</p> <p>粘膜カンジダ症（口腔咽頭及び食道）、侵襲性カンジダ症及びクリプトコッカス性髄膜炎の治療並びに免疫不全患者におけるカンジダ感染症の予防に用いる。また、本剤は再発リスクが高い小児におけるクリプトコッカス性髄膜炎の再発予防を目的とした維持療法に用いることができる。</p>
用法・用量	<p>◆成人</p> <ul style="list-style-type: none"> ・クリプトコッカス性髄膜炎の治療：1日目400mg、2日目以降200～400mg/日を6～8週間以上投与する。生命を脅かす感染症に対しては800mg/日まで増量してもよい。 ・再発リスクが高い患者におけるクリプトコッカス性髄膜炎の再発予防を目的とした維持療法：200mg/日。 ・コクシジオイデス症：200～400mg/日を11～24ヵ月又は患者により24ヵ月以上投与。一部の感染症及び特に髄膜疾患に対しては800mg/日を投与してもよい。 ・侵襲性カンジダ症：1日目800mg、2日目以降400mg/日を症状消失後2週間投与する。 ・口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症：1日目200～400mg、2日目以降100～200mg/日を投与する。口腔咽頭カンジダ症は、7～21日間（口腔咽頭カンジダ症が寛解するまで）。食道カンジダ症は、14～30日間（食道カンジダ症が寛解するまで）。いずれも、免疫機能が極度に低下している患者には、これより長期間投与してもよい。 ・カンジダ尿：200～400mg/日を7～21日間投与。免疫機能が極度に低下している患者には、これより長期間投与してもよい。 ・慢性萎縮性カンジダ症：50mg/日を14日間投与。 ・慢性皮膚粘膜カンジダ症：50～100mg/日を最長28日間投与。感染症の重症度や基礎疾患の免疫不全及び感染症に応じて、これより長期間投与してもよい。 ・再発リスクが高いHIV感染患者における粘膜カンジダ症の再発予防：口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症；100～200mg/日又は200mgを週3回投与。慢性的な免疫抑制患者に対しては期間無制限。 ・急性腔カンジダ症、カンジダ性亀頭炎：150mg単回投与。 ・再発性腔カンジダ症（1年に4回以上の症状発現）の治療及び予防：150mgを3日ごとに計3回（1、4及び7日目）投与し、その後150mgを週1回、6ヵ月間投与。 ・足部白癬、体部白癬、股部白癬、カンジダ感染症：150mgを週1回又は50mgを1日1回、2～4週間投与。足部白癬は最長6週間の投与が必要となることがある。

<p>用法・用量 (続き)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・癩風：300～400mgを週1回、1～3週間投与。50mgを1日1回、2～4週間投与。 ・爪白癬(爪真菌症)：150mgを週1回、感染した爪が生え変わるまで(感染していない爪が成長するまで)投与。 ・長期にわたる好中球減少症患者におけるカンジダ感染症の予防：200～400mg/日。投与は好中球減少症の発現が予想される数日前から開始し、好中球数が1000/mm³超に増加し好中球減少症が回復してからさらに7日間継続する。 <p>◆小児</p> <p>小児に対する最大1日用量は400mg。 成人の感染症と同様に、投与期間は臨床反応及び真菌学的反応に基づき決定する。</p> <p>乳児、幼児及び小児(生後28日～11歳)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・粘膜カンジダ症：1日1回3mg/kg投与。血中濃度を速やかに定常状態に到達させるため、1日目は負荷投与量として6mg/kgを投与できる。 ・侵襲性カンジダ症、クリプトコッカス性髄膜炎：推奨用量は、疾患の重症度に応じて1日1回6～12mg/kg投与。 ・再発リスクが高い小児におけるクリプトコッカス性髄膜炎の再発予防を目的とした維持療法：1日1回6mg/kg。 ・免疫不全患者におけるカンジダ症感染の予防：誘発された好中球減少症の程度及び期間に応じて、1日用量を3～12mg/kgとする(成人への投与量を参照)。 <p>青少年(12～17歳)</p> <p>体重及び思春期発達に基づき、どの用法・用量(成人又は小児)が最も適切かを検討した上で処方する必要がある。成人での100、200及び400mgの用量は、小児では3、6及び12mg/kgに相当し、これによりほぼ同等の全身曝露量が得られる。 小児の性器カンジダ症における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。 青少年で性器カンジダ症の治療が必須な場合は、成人と同じ用法・用量を用いる。</p> <p>新生児(生後0～27日)</p> <p>生後2週間まで：小児用量を72時間毎に投与。最大12mg/kgで72時間毎の投与。 生後3～4週間：小児用量を48時間毎に投与。最大12mg/kgで48時間毎の投与。</p> <p>◆高齢者</p> <p>腎機能が正常な患者には通常用量を投与する。 単回投与では用量調節は不要である。反復投与では適応に応じた推奨1日量に基づいて、最初は50～400mgを投与する。この最初の負荷用量を投与した後の(適応に応じた)1日量は、以下の表に基づき1日量を決定する。</p> <table border="1" data-bbox="406 1444 1149 1579"> <thead> <tr> <th>クレアチニンクリアランス (mL/分)</th> <th>推奨用量に対する割合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>50</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>≤50 (透析なし)</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>血液透析</td> <td>毎透析後 100%</td> </tr> </tbody> </table>	クレアチニンクリアランス (mL/分)	推奨用量に対する割合	>50	100%	≤50 (透析なし)	50%	血液透析	毎透析後 100%
クレアチニンクリアランス (mL/分)	推奨用量に対する割合								
>50	100%								
≤50 (透析なし)	50%								
血液透析	毎透析後 100%								

(2022年5月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

- カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症
 - 真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎
- 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防
- カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎（カプセルのみ）

6. 用法及び用量

成人	<p>〈カンジダ症〉 通常、成人にはフルコナゾールとして 50～100mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>〈クリプトコッカス症〉 通常、成人にはフルコナゾールとして 50～200mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1 日量として 400mg まで増量できる。</p> <p>〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉 成人には、フルコナゾールとして 400mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>〈カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎〉（カプセルのみ） 通常、成人にはフルコナゾールとして 150mg を 1 回経口投与する。</p>
小児	<p>〈カンジダ症〉 通常、小児にはフルコナゾールとして 3mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>〈クリプトコッカス症〉 通常、小児にはフルコナゾールとして 3～6mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1 日量として 12mg/kg まで増量できる。</p> <p>〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉 小児には、フルコナゾールとして 12mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、患者の状態に応じて適宜減量する。</p> <p>ただし、1 日量として 400mg を超えないこと。</p>
新生児	<p>生後 14 日までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を 72 時間毎に投与する。</p> <p>生後 15 日以降の新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を 48 時間毎に投与する。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

本邦における【2. 禁忌】及び【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリアの分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中への移行が認められている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年6月)	<p>Pregnancy</p> <p>Teratogenic Effects</p> <p>Potential for Fetal Harm: Use in pregnancy should be avoided except in patients with severe or potentially life-threatening fungal infections in whom fluconazole may be used if the anticipated benefit outweighs the possible risk to the fetus. A few published case reports describe a pattern of distinct congenital anomalies in infants exposed in utero to high dose maternal fluconazole (400 to 800 mg/day) during most or all of the first trimester. These reported anomalies are similar to those seen in animal studies. Effective contraceptive measures should be considered in women of child-bearing potential who are being treated with DIFLUCAN 400 to 800 mg/day and should continue throughout the treatment period and for approximately 1 week (5 to 6 half-lives) after the final dose. If DIFLUCAN is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking the drug, the patient should be informed of the potential hazard to the fetus. Spontaneous abortions and congenital abnormalities have been suggested as potential risks associated with 150 mg of fluconazole as a single or repeated dose in the first trimester of pregnancy based on retrospective epidemiological studies. There are no adequate and well-controlled studies of DIFLUCAN in pregnant women.</p> <p>Human Data</p> <p>Case reports describe a distinctive and rare pattern of birth defects among infants whose mothers received high-dose (400 to 800 mg/day) fluconazole during most or all of the first trimester of pregnancy. The features seen in these infants include brachycephaly, abnormal facies, abnormal calvarial development, cleft palate, femoral bowing, thin ribs and long bones, arthrogryposis, and congenital heart disease. These effects are similar to those seen in animal studies.</p> <p>Epidemiological studies suggest a potential risk of spontaneous abortion and congenital abnormalities in infants whose mothers were treated with 150 mg</p>

	<p>of fluconazole as a single or repeated dose in the first trimester, but these epidemiological studies have limitations and these findings have not been confirmed in controlled clinical trials.</p> <p>Animal Data</p> <p>Fluconazole was administered orally to pregnant rabbits during organogenesis in two studies at doses of 5 mg/kg, 10 mg/kg, and 20 mg/kg and at 5 mg/kg, 25 mg/kg, and 75 mg/kg, respectively. Maternal weight gain was impaired at all dose levels (approximately 0.25 to 4 times the 400 mg clinical dose based on body surface area [BSA] comparison), and abortions occurred at 75 mg/kg (approximately 4 times the 400 mg clinical dose based on BSA); no adverse fetal effects were observed.</p> <p>In several studies in which pregnant rats received fluconazole orally during organogenesis, maternal weight gain was impaired and placental weights were increased at 25 mg/kg. There were no fetal effects at 5 mg/kg or 10 mg/kg; increases in fetal anatomical variants (supernumerary ribs, renal pelvis dilation) and delays in ossification were observed at 25 mg/kg and 50 mg/kg and higher doses. At doses ranging from 80 to 320 mg/kg (approximately 2 to 8 times the 400 mg clinical dose based on BSA), embryoletality in rats was increased and fetal abnormalities included wavy ribs, cleft palate, and abnormal craniofacial ossification. These effects are consistent with the inhibition of estrogen synthesis in rats and may be a result of known effects of lowered estrogen on pregnancy, organogenesis, and parturition.</p> <p>Nursing Mothers</p> <p>Fluconazole was present in low levels in breast milk following administration of a single 150 mg dose, based on data from a study in 10 breastfeeding women who temporarily or permanently discontinued breastfeeding 5 days to 19 months postpartum. The estimated daily infant dose of fluconazole from breast milk (assuming mean milk consumption of 150 mL/kg/day) based on the mean peak milk concentration (2.61 mcg/mL [range: 1.57 to 3.65 mcg/mL] at 5.2 hours post-dose) was 0.39 mg/kg/day, which is approximately 13% of the recommended pediatric dose for oropharyngeal candidiasis. (Labeled pediatric dose is 6 mg/kg/day on the first day followed by 3 mg/kg/day; estimated infant dose is 13% of 3 mg/kg/day maintenance dose). There are no data on fluconazole levels in milk after repeated use or after high-dose fluconazole. A published survey of 96 breastfeeding women who were treated with fluconazole 150 mg every other day (average of 7.3 capsules [range 1 to 29 capsules]) for lactation-associated candida of the breasts reported no serious adverse reactions in infants. Caution should be exercised when DIFLUCAN is administered to a nursing woman.</p>
<p>オーストラリア の分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>分類 : D (2022年7月現在)</p> <p><参考 : 分類の概要></p> <p>D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

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

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年6月)	<p>Pediatric Use</p> <p>An open-label, randomized, controlled trial has shown DIFLUCAN to be effective in the treatment of oropharyngeal candidiasis in children 6 months to 13 years of age.</p> <p>The use of DIFLUCAN in children with cryptococcal meningitis, <i>Candida</i> esophagitis, or systemic <i>Candida</i> infections is supported by the efficacy shown for these indications in adults and by the results from several small noncomparative pediatric clinical studies. In addition, pharmacokinetic studies in children have established a dose proportionality between children and adults. In a noncomparative study of children with serious systemic fungal infections, most of which were candidemia, the effectiveness of DIFLUCAN was similar to that reported for the treatment of candidemia in adults. Of 17 subjects with culture-confirmed candidemia, 11 of 14 (79%) with baseline symptoms (3 were asymptomatic) had a clinical cure; 13/15 (87%) of evaluable patients had a mycologic cure at the end of treatment but two of these patients relapsed at 10 and 18 days, respectively, following cessation of therapy. The efficacy of DIFLUCAN for the suppression of cryptococcal meningitis was successful in 4 of 5 children treated in a compassionate-use study of fluconazole for the treatment of life-threatening or serious mycosis. There is no information regarding the efficacy of fluconazole for primary treatment of cryptococcal meningitis in children. The safety profile of DIFLUCAN in children has been studied in 577 children ages 1 day to 17 years who received doses ranging from 1 to 15 mg/kg/day for 1 to 1,616 days. Efficacy of DIFLUCAN has not been established in infants less than 6 months of age. A small number of patients (29) ranging in age from 1 day to 6 months have been treated safely with DIFLUCAN.</p>

英国の SPC (2022 年 5 月)	<u>Paediatric population</u> A maximum dose of 400 mg daily should not be exceeded in paediatric population. As with similar infections in adults, the duration of treatment is based on the clinical and mycological response. Diflucanis administered as a single daily dose. For paediatric patients with impaired renal function, see dosing in “Renal impairment” . The pharmacokinetics of fluconazole has not been studied in paediatric population with renal insufficiency.
-------------------------	--

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。

(掲載根拠：「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する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

ジフルカンカプセルの脱カプセル後の安定性

【安定性試験】

試験方法：ジフルカンカプセルを脱カプセル後、シャーレに入れ軽く蓋をして室内に30日間放置した。

保存条件：23～29.5℃、23～45.5%RH（相対湿度）

測定項目：外観変化、吸湿性、含量、溶出性（パドル法、100rpm、試験液：日局第一液、pH4.5 酢酸緩衝液、pH6.5 リン酸緩衝液及び水 900mL）

脱カプセル試料	測定項目	保存条件	保存期間	結果
50mg カプセル	外観変化	23～29.5℃ 23～45.5%RH	30 日	変化なし
	吸湿性 (%)			-0.13
	含量残存率 (%)			100.2
	溶出性			変化なし
100mg カプセル	外観変化	23～29.5℃ 23～45.5%RH	30 日	変化なし
	吸湿性 (%)			-0.14
	含量残存率 (%)			98.8
	溶出性			変化なし

(ファイザー株式会社 社内資料)

本剤を脱カプセルしての投与は弊社としては推奨していない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

下記方法でデータを参照のこと。

- 1) 医療用製品情報サイト「ファイザーメディカルインフォメーション」にアクセス
<https://www.pfizermedicalinformation.jp/>
- 2) 「私は日本国内に在住の医療関係者です」をクリック
- 3) 「製品情報・Q&Aを探す」の検索ボックスに、「ジフルカンカプセル 簡易懸濁」と入力し検索
- 4) 表示された Q&A をクリック

2. その他の関連資料

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

ジフルカン® カプセル 50mg・100mg 【カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎】 に関する適正使用のお願い

1. カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎の適切な診断をお願いします。診断の参考として、「性感染症 診断・治療ガイドライン2011」から「外陰膣カンジダ症の診断」を一部転載してご紹介いたします(日本性感染症学会の許諾取得済み)。【参考1】

2. 禁忌：妊婦又は妊娠している可能性のある患者
本剤の処方に際しては、妊婦、産婦および授乳婦に関する注意事項をご確認ください。【参考2】

外陰腔カンジダ症の診断

外陰および腔内においてカンジダが検出され、かつ、掻痒感、帯下の増量などの自覚症状や、外陰・腔の炎症を認めた場合に、カンジダ症と診断される。特殊な場合を除き、単にカンジダを保有しているだけではカンジダ症と診断されず、治療の必要はない。外陰腔カンジダ症の診断にあたっては、トリコモナス腔炎、細菌性腔症などとの鑑別のため、一連の問診、外陰部所見、腔鏡診、腔内pH測定、鏡検、培養を行う。カンジダの証明法には、鏡検、培養法があるが、簡易培地を利用した培養法が簡便である。

1. 問 診	問診では、次の各疾患の特徴的な訴えを参考にする。外陰腔カンジダ症では、強い掻痒感を訴える。トリコモナス腔炎では、多量の帯下を、時に臭気を訴える。細菌性腔症では、帯下は軽度であるが、臭気を訴える。
2. 外陰部の 特徴的所見	外陰腔カンジダ症では外陰炎の所見を認めるが、トリコモナス腔炎、細菌性腔症ではこれを認めない。
3. 腔鏡診による 特徴的所見	腔内容に関しては、外陰腔カンジダ症では、白色で酒粕状、粥状、ヨーグルト状であり、トリコモナス腔炎では、淡膿性、時に泡沫状で量は多く、細菌性腔症では、灰色均一性で、量は中等量である。腔壁発赤については、外陰腔カンジダ症、トリコモナス腔炎ではこれを認めるが、細菌性腔症では認められない。
4. 腔内pH	カンジダでは通常4.5未満を示す。一方、トリコモナス腔炎や細菌性腔症では5.0以上を示す。
5. 鏡検法 (生鮮標本鏡検法)	<p>スライドグラス上に生理食塩水を1滴落とし、腔内容の一部を混ぜ、カバーグラスを覆って、顕微鏡で観察する。分芽胞子や仮性菌糸を確認することにより、カンジダの存在を検索する。なお、<i>C. glabrata</i>は仮性菌糸を形成しない。ただし、この、生鮮標本の鏡検によりカンジダを検出することは、習熟しないと困難である。生鮮標本による鏡検は、腔内におけるトリコモナスの有無や細菌の多寡を知ることにより、他の腔炎との鑑別をするのに意義がある。</p> <p>カンジダの場合は、白血球増多は著明ではなく、腔内清浄度は良好に保たれている場合が多い。トリコモナス腔炎では、白血球よりやや大きく、鞭毛を有し、運動性のあるトリコモナスを認め、腔内容中の白血球増多を認める。細菌性腔症では、乳酸桿菌が少なく、通常、白血球増多は認められない。</p> <p>なお、スライドグラス上に採取した帯下に10%KOHを滴下し、カバーグラスをかけて鏡検すると、カンジダが観察しやすくなる。このときにアミン臭(魚臭)を呈すれば、細菌性腔症の疑いが濃厚である。</p>

5. 鏡検法 (生鮮標本鏡検法)	また、外陰部におけるカンジダ症の診断には、外陰皮膚内にカンジダの要素を証明する必要がある。これには、外陰皮膚の落屑をスライドグラスにとり、10%KOHを滴下し、カバーガラスをかけて鏡検し、カンジダを証明する。これは外陰カンジダ症と他の外陰部の皮膚疾患との鑑別に有用である。
6. 培養法	標準的なカンジダ分離培地にはサブローブドウ糖寒天培地を使用するが、選択培地としてはクロモアガー(TM)カンジダ培地がよく使用される。これは色調によりカンジダ属の鑑別ができ、24~48時間で判定可能である。この培地は、特に婦人科で検出頻度の高い <i>C. albicans</i> を緑に、 <i>C. glabrata</i> を紫色に、コロニーを青色にするため、臨床現場で簡易培養し、本症に慣れない医師でも判定可能である。 以上は通常、検査室や検査会社に依頼する場合である。臨床現場での簡易培地としては、水野-高田培地(TM)、CA-TG培地(TM)などがある。これらは2~3日で結果が出る。コロニーの性状で <i>C. albicans</i> と <i>C. glabrata</i> の区別がある程度可能である。

【参考2】 妊婦、産婦および授乳婦への投与について

妊婦、産婦および授乳婦への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与は禁忌です。
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。
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせてください。
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。

本剤の投与前に必ず以下の点につき、ご注意ください

1. 妊娠の確認	本剤の投与前に、妊娠診断テストなどにより妊娠中でないことを確認ください。
2. 患者さんに対する服薬指導	次の事項について患者さんに十分で説明の上、患者さんの同意を得てください。 ①あなたが妊娠又は妊娠している可能性があるなら、この薬は服用できません。 ②本剤投与中は、授乳を避けてください。 ③この薬をあなたの家族など他の人には絶対にあげないでください。

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

