

○ジフルカンカプセル [内]・▼静注液 [注]

【重要度】★★★ 【一般製剤名】フルコナゾール (FLCZ) (U) Fluconazole 【分類】抗真菌剤 [アゾール系]

【単位】◎50mg・▼100mg/Cap, ▼50mg・▼100mg・▼200mg/V

【常用量】カプセル・静注液とも同じ用量で■カンジダ症 50~100mg/日■クリプトコッカス症 50~200mg/日 [最大 400mg] ■造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 400mg/日■カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎: 150mg を1回のみ投与

【用法】■カプセル: 1日1回■注: 1日1回 [10mL/minを超えない速度でdiv]

【透析患者への投与方法】ある種のカンジダではMICが高いため注射・内服ともにHD後に初回8~16mg/kg投与, 2回目以降は週3回HD後に5~10mg/kg投与(5) 腎排泄性薬物で消失が遅くかつ透析性が高いため, 週3回投与でよい(5)

HD患者の食道カンジダに1回100mg, 週3回HD後投与にて有効であった(5)

【その他の報告】400mgをHD後(17)週3回HD後に常用量投与(1,U,サンフォード感染症治療ガイド)50%に減量(3)50~100mgを24hr毎(6)通常用量を48~72hrおき(10)100mgをHD後に静注(U)C.albicans, C.tropicalis, C.parapsilosis, C.pelliculosaでは初回8mg/kg, 2回目以降は週3回HD後に5mg/kg, C.krusei, C.glabrata, C.famataでは初回16mg/kg, 2回目以降は週3回HD後に10mg/kg (Jpn J Antibiot 46: 646-52, 1993)

【PD】PD腹膜炎に経口初回200mg, 以後100mg/日[ipも選択できるがpoがベター](Li PK, et al: Perit Dial Int 2022 PMID: 35264029 [ISPD 2022])

200mgを24hr毎(17)50%に減量(サンフォード感染症治療ガイド)無尿のCAPD患者には200mg/日経口(Keane WF, et al: Perit Dial Int 20: 396-411, 2000)細菌性PD腹膜炎治療時の真菌性腹膜炎治療に200mg/48hr×3週間が有効(Restrepo C, et al: Perit Dial Int 30: 619-25, 2010)

【CRRT】200~400mgを24hr毎(サンフォード感染症治療ガイド)200~800mgを24hr毎[モード, 条件により異なる](17)病的肥満患者でのCVVHF時には理想体重を用いて計算する[LD12mg/kg, MD6mg/kg](Lopez ND and Phillips KM: Pharmacotherapy 34: e162-8, 2014)

【保存期CKD患者への投与方法】Ccr 51mL/min以上: 1日1回100~400mg, Ccr10~50mL/min: 1日1回100~200mg, Ccr 10mL/min未満: 1回100mgを48hrおき, ただしある種のカンジダではMICが高いため高用量が必要なこともある[アスペルギルスには他剤を選択する](5)

【その他の報告】Ccr 50mL/min以下: 50%に減量(サンフォード感染症治療ガイド)

Ccr>50mL/min: 減量の必要なし, Ccr 50mL/min以下: 50%に減量(U)

投与開始1~2日は通常量, その後投与間隔をCcr>41mL/minは1日, Ccr 21~40mL/minは2日, Ccr 10~20mL/minは3日とする(1)

Ccr>50mL/min: 常用量, Ccr 10~50mL/min: 常用量を24~48hrごと, Ccr<10mL/min: 常用量を48~72hrごと(10)

GFR 10mL/min以上: 常用量, GFR 10mL/min未満: 50%に減量(3)

Ccr 51mL/min以上: 常用量を24hおき, Ccr 50mL/min以下: 50%に減量し(透析患者を除く)24hおきに投与(京)

静注でGFR>50mL/min: 400~800mgを24hr毎, GFR 10~50mL/min: 200~400mgを24hr毎, GFR 10mL/min未満: 200mgを24hr毎(17)

【特徴】アゾール系抗真菌薬で組織移行に優れ, 腎排泄型で, 消化管吸収率が良好で, 副作用も少ない。真菌のCYPに作用してC-脱メチル化を阻害する。細胞膜に対する直接阻害作用はなく静物的に作用する。MICは菌種により大きく異なるため, ハイリスク患者では投与量が多い方が効果的である(Mycoeses 40: 267-277, 1997)日本でのフルコナゾールの最大投与量は400mg/日であるが, 欧米では800mg/日以上が使用されることも多い。カンジダ症のうち, アゾール低感受性のC.krusei, C.glabrataの場合には高用量を選択する(吉田耕一郎, 二木芳人: 深在性真菌症の治療。深在性真菌症。河野茂編, 診療医学新書, 大阪, p94-107, 2000)クリプトコッカスにも適用されるが, 高用量が必要となる。

【主な副作用・毒性】ショック, アナフィラキシー, SJS, TEN, 血球減少, 急性腎不全, 肝障害, 痙攣, 高K血症, QT延長, 偽膜性腸炎, 悪心, めまい, 頭痛, 浮腫, 倦怠感, 脱毛など

【モニターすべき項目】BUN, 血清Cr, 肝機能, 血清K

【吸収】90%以上, 空腹時でも食後服用でも同じで胃内pHの影響を受けないためプロトンポンプ阻害薬を投与している患者でも問題ない(11)

【F】90%以上(13)空腹時90%(U)初回通過効果は5%以下(11)

【tmax】1.7hr(内服)(U)【Cmax】健康成人に1回200mgを1日2回4日間経口投与したときのCmaxは10.6μg/mL(13)100mg経口投与後のCmaxは4.5~8μg/mL(U)

【代謝】肝代謝によりN-酸化体2%, 1,2,4-トリアゾール体2.4%, グルクロン酸抱合体6.5%, 脱トリアゾール体グルクロン酸抱合体0.2%に代謝される(1)CYP3A4, 2C9, 2C19を阻害(1)代謝の寄与はわずかで胆汁排泄もわずか(U)

【排泄】尿中未変化体排泄率75%(13)70%(10,12)80%(11,U)【非腎CL/総CL】30%(10)

【CL】0.97L/hr(1)0.27mL/min/kg, 腎障害で低下(13)【腎CL】17.33mL/min(11)

【t1/2】22hr(10,12)30hr(U)32hr, 肝硬変・腎障害で延長(13)【透析患者のt1/2】98~125hr(U)非透析時207~313hrで残存腎機能に依存すると思われる(5)

【蛋白結合率】11%(U,13)12%(12)

【Vd】0.6L/kg(13)0.7~1.0L/kg(U)0.8L/kg(10)0.55~0.65L/kg(11)0.7L/kg(12)

【分布】脳脊髄液, 眼, 腹水への移行が良好(U)髄液移行は健康人で血中濃度の50%, 髄膜炎では90%(月刊薬事41: 1831-5, 1999)髄液中には血漿濃度の59.3~96%, 喀痰へは血漿濃度と同レベル~1.25倍, 尿中濃度は高いためカンジダ尿症の治療率は高い(Jpn J Antibiotics 42: 63-116, 1989)中枢への移行率は血清の54~85%(U)

【MW】306.27

【透析性】血漿濃度が約50%低下 (U) 約50%が透析で除去される (1) CL (HD) 106ml/min (Eur J Clin Pharmacol 42: 667-9, 1992) 【透析時t1/2】透析時3.2~3.4hr (5) 【PD クリアランス】4.3~5.5mL/min (1) 【CRRT】CHDF によってかなり高い割合で除去されるため CHDF 中は定期的な観察が必要, CHDF クリアランス0.59L/hr (Kishino S, et al: Ther Drug Monit 23: 4-8, 2001)

【TDM のポイント】薬物動態は線形であり, 腎機能低下時にも体内動態の予測は可能であり, かつ毒性は低いため一般的に TDM は必要ないと思われる [腎機能が不安定で, 高用量投与を要する場合に限られる] (5) 髄膜炎治療時には髄液中濃度を測定することのメリットはあるかも知れない (5) 定常状態は100mg 投与時で5.7 μ g/mL, 200mg で7.2 μ g/mL, 400mg で22.1 μ g/mL であり, 平均150mg 投与で原因真菌18株中17株に有効であったため, 約7 μ g/mL以上が有効濃度と考えている報告もある (Jpn J Antibiotics 42: 63-116,1989) フルコナゾールの薬物動態についての詳細は Clin Pharmacokinetics 33:52-77,1997 を参照. in vitro での有効治療域は16~32 μ g/mL で80 μ g/mL 以上で瘻管を発症したという報告もある (Matsumoto K, et al: Ther Drug Monit 22: 635-636,2000) 【O/W 係数】2.94[1-オクタノール/水系, pH7] (1) 【pKa】1.81 (1)

【相互作用】トリアゾラム, エルゴタミン, ジヒドロエルゴタミン, キニジン, ピモジドと併用禁忌 (本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により代謝が阻害される) (1) 併用注意多数 (添付文書参照) また CYP2C9, 2C19 の阻害作用も有しているためワルファリン, フェニトイン, SU 剤等との併用注意 (1) ロサルタン活性代謝物の AUC を低下させる (Tirkkonen T, et al: Clin Pharmacol Ther 76: 639, 2004) ナテグリニドの血中濃度上昇 (1) (Niemi M, et al: Clin Pharmacol Ther 74: 25,2003) リファンピシン併用でAUC22%低下 (Panomvana Na Ayudhya D, et al: Clin Pharmacokinetics 43: 725-32, 2004 PMID: 15301576)

【備考】注射用アムホテリシン B と併用すると白濁を生じるため混注は避ける. HD にセルロース膜を使用すると血中 β -D グルカンの濃度が上昇し, 真菌感染症の指標として使用できなくなるおそれがあるためセルロース膜の使用は避ける (Kanda H, et al: Kidney Int 60: 319-23, 2001)

【更新日】20220531

※正確な情報を掲載するように努力していますが, その正確性, 完全性, 適切性についていかなる責任も負わず, いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし, それらを利用した結果, 直接または間接的に生じた一切の問題について, 当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は, 日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。