

○アンコチル錠 [内]

【重要度】★★★ 【一般製剤名】フルシトシン (5-FC) (U) Flucytosine 【分類】抗真菌薬 [核酸合成阻害剤]

【単位】○500mg/錠

【常用量】100~200mg/kg/日 [尿路および消化管真菌症には50~100mg/kg/日]

【用法】分4

【透析患者への投与方法】週3回透析後に25~50mg/kg (1)

【その他の報告】12.5~37.5mg/kgを24hr毎(U) HD後に37.5mg/kg(サンフォード感染症治療ガイド) 50mg/kgを投与間隔24~48hr [HD日はHD後] (3) 15~25mg/kgを24hr毎か25~37.5mg/kgを48hr毎 [HD日はHD後] (17) 1日量20~30%に減量し、投与間隔を24~48hrに延長 (4) 37.5mg/kgを血中濃度に応じた投与間隔で投与 (Vermees A, et al: J Antimicrob Chemother 46: 171-9, 2000) 常用量を24hr毎 (3) HD患者のクリプトコッカス髄膜炎に対してL-AMB 5mg/kg/日と5-FC 35mg/kg/日で一時的に効果は得られたが、高度な骨髄抑制のため4週間で5-FCを中止した症例 (山崎 潤, 他: 透析会誌 47:151-7, 2014)

【PD】PD 腹膜炎に1g/日経口投与 (Li PK, et al: Perit Dial Int 2022 PMID: 35264029 [ISPD 2022])

500mgを24hr毎 (3) 0.5~1.0gを24hr毎 (サンフォード感染症治療ガイド) 500~1000mgを24hr毎 (17) 無尿のPD患者には2000mg/日を負荷投与しその後は1g/日経口投与 (Keane WF, et al: Perit Dial Int 20: 396-411, 2000) データは少ないが50mg/Lの濃度でPD液に添加 (17) 25mg/kgを48hr毎に適用したPD症例 (Kufel WD, et al: Antimicrob Agents Chemother 2024 PMID: 39037242)

【CRRT】25~37.5mg/kgを24~48hr毎 (17) 37.5mg/kgを12~24hr毎 (サンフォード感染症治療ガイド) .

CRRTには条件に応じて25mg/kg/日とし、HD患者には21mg/kg/HD後もしくは17mg/kg/日 (Williams KN, et al: Transpl Infect Dis 2021 PMID: 33527677)

【保存期CKD患者への投与方法】Ccr>90mL/min : 37.5mg/kgを6hr毎, Ccr 50~90mL/min : 37.5mg/kgを12hr毎, Ccr 10~50mL/min : 37.5mg/kgを12~24hr毎, Ccr<10mL/min : 37.5mg/kgを24hr毎 (サンフォード感染症治療ガイド)

【その他の報告】GFR>50mL/min : 常用量を12hr毎, GFR10~50mL/min : 常用量を16hr毎, GFR<10mL/min : 常用量を24hr毎 (3)

GFR 50mL/min以上 : 常用量を12hrおき, GFR 10~50mL/min : 常用量を12~24hrおき, GFR 10mL/min以下 : 常用量を24~48hrおき (12)

Ccr>50mL/min : 常用量, Ccr 10~50mL/min : 常用量を12~24hr毎もしくは30~50%に減量, Ccr<10mL/min : 常用量を24~48hr毎もしくは20~30%に減量 (10)

Ccr 10mL/min以上 : 25~50mg/kg/12~24hr, Ccr<10mL/min : 50mg/kg/24~48hr (3)

Ccr 40mL/min以上 : 7.5mg/kgを6hr毎, Ccr 20~40mL/min : 37.5mg/kgを12hr毎, Ccr 10~20mL/min : 37.5mg/kgを24hr毎 (Vermees A, et al: J Antimicrob Chemother 46:171-9, 2000)

Ccr>40mL/min : 常用量を6hr毎, Ccr 20~40mL/min : 常用量を12hr毎, Ccr 10~20mL/min : 常用量を24hr毎, Ccr<10mL/min : 常用量を24hr以上の間隔で (U)

GFR>50mL/min : 37.5mg/kgを6hr毎, GFR 10~50mL/min : 25~37.5mg/kgを12~24hr毎, GFR 10mL/min未満 : 15~25mg/kgを24hr毎 (17)

【特徴】真菌細胞のシトシン透過酵素により真菌細胞内に選択的に取り込まれ、細胞内のシトシン脱アミノ酵素により5-FUになり核酸合成系を阻害することによって抗真菌作用を発揮する。5-FCから5-FUに変換するシトシンデアミナーゼの活性がC. albicansではヒトと比べて著しく高いため選択毒性を示す。吸収性と組織移行性に優れるが半減期が3~4時間と短いため腎機能正常者では1日4回服用する必要あり。耐性化しやすいため単独使用は避ける。アムホテリシンBと併用することが多く併用で相乗効果が認められる。脳脊髄液への移行性が高いのでクリプトコッカス髄膜炎の有効な治療薬になっている。糸状菌には無効。

【主な副作用・毒性】血小板減少, 白血球減少, 腎不全, 肝障害, 消化器症状, 頭痛, しびれ, 光線過敏症, 血清K低下, 発疹など。

【安全性に関する情報】フルオロウラシルの異化代謝酵素であるDPD欠損等の患者では、投与初期に重篤な副作用 [口内炎, 下痢, 血液障害, 神経障害等] が発現したとの報告がある (1)

【モニターすべき項目】AST・ALT, 血清ビリルビン濃度, BUN, 血清クレアチニン, 血清フルシトシン濃度 (腎機能低下患者では蓄積し100μg/mL以上の血清濃度になると副作用が起こりやすい)

【吸収】非常によい (Postgrad Med J 55: 667-70, 1979) 100% (11) 速やかに十分吸収される (U)

【F】80%, 腎不全で低下 (11) 78~90% (U) 78~90% (U) 84% (10) 85% (10)

【tmax】1~4hr (U) 4hr (1) 1~2hr (U) 成人に2g投与2~4hr後の血中濃度は30~40μg/mL (U)

【代謝】ほとんど代謝を受けない (U) 代謝されるのは1%以下, 脱アミノされ5-FUとdihydrofluorouracilに変換されこれが骨髄抑制の原因かもしれない (11)

【排泄】尿中未変化体排泄率90%以上 [糸球体ろ過] (U) 98%以上 (1) 80% (14) 99% (13) 90% (12)

【CL】血漿CLはCcrと同等, 150mL/min程度か? (11) 【非腎CL総CL】3% (10)

【t1/2】2.5~6hr (U,11) 4.2hr (10) 4.8hr (14) 3~6hr (12) 【透析患者のt1/2】~250hr (U) 40hr (2) 75~200hr (4,10,12) 30~100hr以上 (6) 29hr (8)

【蛋白結合率】2.9~4% (U) 4% (11) 10%未満 (12)

【Vd】0.6~0.7L/kg (6) 0.6L/kg (12,14) 0.79L/kg (10) 0.7~1.1L/kgと体内水分量よりやや多いくらい (11)

【分布】脊髄液内の分布は良好で血清濃度の75%が移行する (11) 肝, 腎, 脾, 心, 肺濃度は血清濃度と同等。脊髄液内の分布は良好で血清濃度の60~90%が移行す

る (U,11) 静脈内投与で腹腔内に血中濃度と同等レベルで移行 (van der Voort PH, et al: J Antimicrob Chemother 59: 952-6, 2007)

【MW】 129.1

【透析性】 50%以上 (4) 除去率 50% (Lam YW, et al: Clin Pharmacokinet 32: 30-57,1997) 【透析時t1/2】 5.8hr (8) 【透析CL】 86.5mL/min (8)

【TDM のポイント】 25~100 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で調節 (サンフォード感染症治療ガイド) 時間依存的な殺真菌作用を有するため通常は分割投与される (1) 有効治療域 35~70 $\mu\text{g/mL}$ (14) または 10~40 $\mu\text{g/mL}$ (16) 腎不全患者では骨髄抑制が起こりやすいためピーク値を 40~60 $\mu\text{g/mL}$ 以内に調節する (3) 時間依存性の抗真菌作用をもつ (Vermes A, et al: J Antimicrob Chemother 46:171-9, 2000) アムホテリシン B と併用時は 5-FC 25mg/kg/day (分 4) で併用効果はほぼ頭打ちになる (Hope WW, et al: Antimicrob Agents Chemother 51:3760-2, 2007) 耐性化防止のため 25 $\mu\text{g/mL}$ 以上の血中濃度を保ち、副作用発現を抑えるために 125 $\mu\text{g/mL}$ を超えないように投与設計する (1) 2007 年に、TDM は BML に依頼されており、血清 1mL を必要とし、1 検体 2 万円で海外に再発注され、3~4 週間かかるとの情報が残されている (5) 血中濃度の個人差が大きく TDM の有用性がある [特に新生児] (Pasqualotto AC, et al: J Antimicrob Chemother 59: 791-3, 2007)

目標ピーク濃度 20~ 50 $\mu\text{g/mL}$ で 100 $\mu\text{g/mL}$ を超えると肝障害や骨髄抑制と関連する (Andes D, et al: Antimicrob Agents Chemother 2009 PMID: 18955533)

【O/W 係数】 低い (11) 【pKa】 2.87, 11.02 (1)

【相互作用】 TS-1 との併用禁忌 (1) 骨髄抑制の相互増強に注意 (1)

【効果発現】 速やか (Postgrad Med J 55: 667-70,1979)

【備考】 酵素法によるクレアチニン値の測定ではみかけ上の高値を呈することがあるので注意 (1)

【更新日】 20240727

※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、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報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。