○ジフルカンカプセル　［内］・▼フルコナゾール静注バッグ　［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/50mL・▼100mg/50mL・▼200mg/100mL バッグ
【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腟炎及び外陰腟炎：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）
CRRT での投与法に関する検討（Yagasaki K, et al: Intensive Care Med 2003 PMID: 13680113，Muhl E, et al: Eur J Clin Pharmacol 2000 PMID: 11214774）
800mg/日（Muilwijk EW, et al:　Antimicrob Agents Chemother 2020 PMID: 32816723）
QF 15－30mLmin 実施で目標濃度 16-32μg/mL なら 800mg/日必要（Bergner R, et al: Nephrol Dial Transplant 2006 PMID: 16311263）
MIC 16μg/mL であれば 400mg1 日 2 回程度必要（Patel K, et al: Antimicrob Agents Chemother 2011 PMID: 21930888）
【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（18）
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）
GFR 20 未満で半減期 3 倍に延長（Toon S, et al: Br J Clin Pharmacol 1990 PMID: 2306414）
常用量 600mg/日で軽度～中等度腎機能低下なら 400mg/日（Muilwijk EW, et al:　Antimicrob Agents Chemother 2020 PMID: 32816723）
【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菌的に作用する．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は多い方が効果的である（Mycoses 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
【安全性に関する情報】QT 延長には hERG 蛋白機能低下害が関連？（Wang J, et al: Europace 2017 PMID: 27189953）
【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】健常成人に 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）0.767L/hr（Sandaradura I, et al: Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2021 PMID: 33638727）
【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）髄液移行は健常人で血中濃度の 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癒率は高い（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（11）CL（HD）106ml/min（Eur J Clin Pharmacol 42: 667-9, 1992）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）
PS 膜，PAN 膜いずれにも吸着されない（Baud FJ, et al: Int J Artif Organs 2021 PMID: 33222594）
PD クリアランス 4.3～5.5mL/min（1）

【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 5.7μg/mL，200mg で 7.2μg/mL，400mg で 22.1μg/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 7μg/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）
in vitro での有効治療域は 16～32μg/mL で 80μg/mL 以上で痙攣を発症（Matsumoto K, et al: Ther Drug Monit 2000 PMID: 11034273）
ICU 領域では TDM を推奨（Boonstra JM, et al: Antimicrob Agents Chemother 2021 PMID: 33361296）
重症例では目標トラフ 15mg/L を超えにくい（Bienvenu AL, et al: Infect Dis Now 2023 PMID: 36328312）
【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】CYP3A［IR 0.79］と 2C9［IR 0.69］を中等度に阻害（1）トリアゾラムの AUC4.4 倍に上昇（Varhe A, et al: Br J Clin Pharmacol 1996 PMID: 8904618）ロサルタン活性代謝物の AUC を低下（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）ワルファリンの AUC2.8 倍上昇（Black DJ, et al: Drug Metab Dispos 1996 PMID: 8801057）
リファンピシン併用で AUC22%低下（Panomvana Na Ayudhya D, et al: Clin Pharmacokinet 2004 PMID: 15301576）
【主な臨床報告】高用量レジメンでも MIC 4 を超える真菌はカバーできない（Sandaradura I, et al: Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2021 PMID: 33638727）
フルコナール低感受性カンジダの誘導のリスク因子は投与量 6mg/kg 未満でありそれ以上の投与量が望ましい（Shah DN, et al: Antimicrob Agents Chemother 2012 PMID: 22411611）
【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 にセルロール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】20240715

※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。