**2026年4月改訂（第5版）
*2023年5月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

処方箋医薬品注)

025

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 87629 |

深在性真菌症治療剤
日本薬局方　フルコナゾールカプセル

# ジフルカン®カプセル50mg
# ジフルカン®カプセル100mg
# Diflucan® Capsules

| | 50mg | 100mg |
|---|---|---|
| 承認番号 | 20100AMZ00200 | 20100AMZ00201 |
| 販売開始 | 1989年6月 | |

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

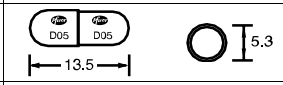
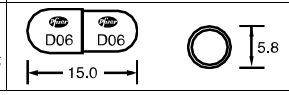
2.1 次の薬剤を投与中の患者：トリアゾラム、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、キニジン、ピモジド、アスナプレビル、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル、アゼルニジピン、オルメサルタン　メドキソミル・アゼルニジピン、ロミタピド、ブロナンセリン、ルラシドン［10.1参照］
2.2 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名 | ジフルカンカプセル50mg | ジフルカンカプセル100mg |
|---|---|---|
| 有効成分 | 1カプセル中<br>日局　フルコナゾール　50mg | 1カプセル中<br>日局　フルコナゾール　100mg |
| 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）<br>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）<br>酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、赤色102号、黄色5号 |

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | 外形（mm） | 識別コード | 色調等 |
|---|---|---|---|
| ジフルカンカプセル50mg |  | D05 | キャップ：白色<br>ボディ：白色<br>4号硬カプセル |
| ジフルカンカプセル100mg |  | D06 | キャップ：だいだい色<br>ボディ：だいだい色<br>3号硬カプセル |

## 4. 効能又は効果

〇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
〇造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防
〇カンジダ属に起因する腟炎及び外陰腟炎

## 6. 用法及び用量

| | |
|---|---|
| 成人 | 〈カンジダ症〉<br>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。<br>〈クリプトコッカス症〉<br>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。<br><br>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。<br><br>〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉<br>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。<br>〈カンジダ属に起因する腟炎及び外陰腟炎〉<br>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。 |
| 小児 | 〈カンジダ症〉<br>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。<br>〈クリプトコッカス症〉<br>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。<br><br>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。<br><br>〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉<br>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。<br>なお、患者の状態に応じて適宜減量する。<br><br>ただし、1日量として400mgを超えないこと。 |
| 新生児 | 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。<br>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。 |

## 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腟炎及び外陰腟炎除く）〉
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/mm$^3$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腟炎及び外陰腟炎〉
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。

## 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、15.1参照］

## 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

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、15.1参照］
9.1.2 心疾患又は電解質異常のある患者
心室頻拍（torsade 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］

### 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］

### 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］

### 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[2～4]。［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[5]。

### 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］

### 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］

## 10. 相互作用
本剤は、CYP2C9、2C19及び3A4を阻害する[6]。

### 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）<br>［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[7]。 | 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。 |
| 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）<br>ジヒドロエルゴタミン<br>［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。 | |
| ＊キニジン（キニジン硫酸塩）<br>ピモジド<br>［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、torsade de pointesを発現するおそれがある。 | |
| アスナプレビル（スンベプラ）<br>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）<br>［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。 |
| アゼルニジピン（カルブロック）<br>オルメサルタン　メドキソミル・アゼルニジピン（レザルタス配合錠）<br>［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。 |
| ロミタピド（ジャクスタピッド）<br>［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。 | |
| ブロナンセリン（ロナセン）<br>ルラシドン（ラツーダ）<br>［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。 | |

### 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<br>［8.1参照］ | プロトロンビン時間の延長[8]、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<br>イブプロフェン<br>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[9～12]。 | |
| 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[13]。 | 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<br>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[14～16]。 | 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<br>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[17,18]。 | 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<br>エプレレノン<br>メサドン | これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある[19,20]。 | |
| カルシウム拮抗薬<br>ニフェジピン等<br>ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬<br>ビンクリスチン<br>ビンブラスチン<br>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[21]。 | |
| タクロリムス[22]、シクロスポリン[23] | これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。<br>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[24]。 | |
| リトナビル<br>ニルマトレルビル・リトナビル | リトナビルのAUC上昇の報告がある。<br>ニルマトレルビル・リトナビルの血中濃度上昇のおそれがある。 | |
| オキシコドン | オキシコドンのAUC上昇の報告がある。 | |
| 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。 | |
| ＊＊リメゲパント | リメゲパントのAUC上昇の報告があり、リメゲパントの副作用が増強されるおそれがある。 | |
| 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。 | |
| ＊バレメトスタット | バレメトスタットの副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察すること。 | |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 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[25]。 | 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。 | |
| 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<br>エチニルエストラジオール<br>レボノルゲストレル等 | エチニルエストラジオール[26]、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<br>クロルプロパミド<br>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[27]。<br>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[28]。 | |
| 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[29]。 | |
| 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[30]。 | 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[31]。 | 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。 |
| ** エトラシモド | エトラシモドのAUCが84%増加したとの報告がある。 | 本剤はエトラシモドの主たる代謝酵素であるCYP3A4及び2C9を阻害するので、併用によりエトラシモ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<br>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[32~35]。 | 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[36]。 | |
| 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[37]。 | 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（torsade 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（torsade de pointesを含む）を起こすことがある。 |

## 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。

### 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（血管性浮腫、顔面浮腫、そう痒等）を起こすことがある。[8.3、9.1.1、15.1参照]

**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）

**11.1.3 薬剤性過敏症症候群**（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[38]。

**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]

**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]

**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]

**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。

**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。

**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]

**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（torsade 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]

**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。

**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。

### 11.2 その他の副作用

| | 1%以上 | 0.1～1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 肝臓 | AST、ALTの上昇 | Al-P、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[39]

## 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[40]。

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。

## 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。

## **15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

〈カプセル50mg〉

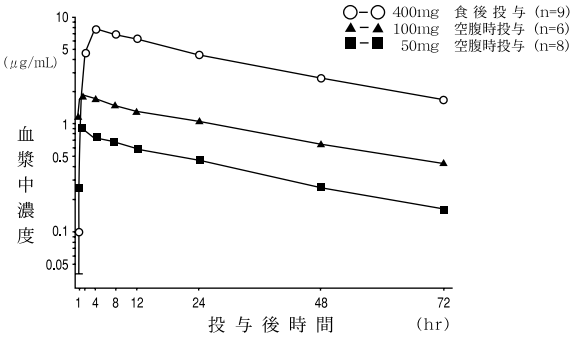
本剤は添加剤として亜硫酸塩を含有している。喘息患者では非喘息患者よりも亜硫酸塩に対する過敏症が多く認められるとの報告がある。[8.3、9.1.1、11.1.1参照]

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 健常成人

健常成人に本剤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7.95μg/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。本剤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。また、成人患者2例に本剤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ている[41～43]。




#### 16.1.2 小児患者

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[44](外国人データ)。[9.7参照]

| 年齢<br>(症例数) | 用量[a)] | 半減期<br>(時間) | $AUC_{0-\infty}$<br>(μg·h/mL) |
|---|---|---|---|
| 早産児<br>生後24時間以内<br>(n=4～11)[b)] | 反復静注<br>6mg/kg<br>(3日間隔) | 73.6 (1日目)<br>53.2 (7日目)<br>46.6 (13日目) | 271 (1日目)<br>490 (7日目)<br>360 (13日目) |
| 11日～11ヵ月<br>(n=9) | 単回静注<br>3mg/kg | 23 | 110 |
| 9ヵ月～13歳<br>(n=14) | 単回経口<br>2mg/kg | 25.0[c)] | 94.7 |
| 9ヵ月～13歳<br>(n=14) | 単回経口<br>8mg/kg | 19.5 | 363 |
| 5～15歳<br>(n=4) | 反復静注<br>2mg/kg | 17.4[d)] | 67.4[d)] |
| 5～15歳<br>(n=5) | 反復静注<br>4mg/kg | 15.2[d)] | 139[d)] |
| 5～15歳<br>(n=7) | 反復静注<br>8mg/kg | 17.6[d)] | 197[d)] |
| 年齢<br>(症例数) | 用量[a)] | 半減期<br>(時間) | $AUC_{0-\infty}$<br>(μg·h/mL) |
| 平均年齢7歳<br>(n=11) | 反復経口<br>3mg/kg | 15.5[e)] | 41.6[e)] |

a) 剤型：静注は静注液、経口はドライシロップ
b) 半減期 (1日目：n=7、7日目：n=9、13日目：n=4)
$AUC_{0-72}$ (1日目：n=11、7日目：n=10、13日目：n=4)
c) n=16
d) 最終投与日の値
e) 1日目の値

### 16.3 分布

#### 16.3.1 組織内移行

本剤の経口投与により患者の喀痰中、肺組織中、髄液中及び腟分泌物中への良好な移行が認められた。髄液中のフルコナゾール濃度は血漿中濃度の60～80%であった。

本剤を単回経口投与したとき、投与後24～168時間までの腟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[45～48]。

#### 16.3.2 蛋白結合率

フルコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、類似化合物に比較して低く、約10%であった[49]。

### 16.4 代謝

本剤100mgをヒトに経口投与した場合、尿中代謝物として1、2、4-トリアゾールがわずかに認められた。投与量の約77%がフルコナゾール未変化体として尿中に排泄された[50]。[9.8参照]

### 16.5 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、83.2μg/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[41,42]。[9.8参照]

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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)〉

#### 17.1.1 国内臨床試験

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。

表　疾患別臨床効果

| 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)

開発時の深在性真菌症に対する臨床試験における真菌学的効果は、*Candida*属では、*C.albicans*18株、*C.tropicalis*4株は全例消失し、*Candida*属全体の消失率は95.7% (22/23) であった。*Cryptococcus neoformans*5株は全て消失した[47,51～53]。

〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

#### 17.1.2 外国臨床試験

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[注)]は58.7% (105/179例)、プラセボ投与群では予防不成功は69.5% (123/177例) 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[54]。

注) 予防不成功：全身性感染確定 (proven) 及び全身性感染疑い (suspected) を予防投与の不成功とした。

〈カンジダ属に起因する腟炎及び外陰腟炎〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

カンジダ属に起因する腟炎及び外陰腟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日の総合評価における有効率は74.7%（74/99例）であった。

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%（85/99例）であった。

表　臨床効果、真菌学的効果及び総合評価

| | 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28日 | 95.9 | 81.6 | 85.9 | 74.7 |

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

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[48]。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

フルコナゾールは真菌細胞の14-α-ラノステロールの脱メチル化に関与するチトクロームP450を阻害し、膜成分のエルゴステロール生合成を抑制することにより抗真菌作用を示す。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、ラット肝細胞でのステロール生合成に対する影響は少ない[55]。

### 18.2 抗真菌作用

18.2.1　フルコナゾールは、カンジダ属の*Candida albicans*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*等、及びクリプトコッカス属の*Cryptococcus neoformans*と*Cr. gattii*に対し*in vitro*抗真菌活性を示す[56]。なお、*C. glabrata*と*C. guilliermondii*はフルコナゾールに対する感受性が低い傾向にあり、また*C. krusei*はフルコナゾールに対して耐性を示す。*C. auris*はフルコナゾールに対して耐性を示すとの報告がある[57,58]。

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[59,60]。

表　臨床分離株に対する抗真菌活性

| 菌種（株数） | MIC（μg/mL） | | |
|---|---|---|---|
| | 範囲 | 50% | 90% |
| *Candida albicans* (333) | ≦0.031～16 | 0.25 | 1 |
| *Candida glabrata* (107) | 0.25～>64 | 16 | 32 |
| *Candida tropicalis* (46) | 0.5～>64 | 4 | 8 |
| *Candida parapsilosis* (27) | 0.25～4 | 1 | 2 |
| *Candida krusei* (14) | 32～>64 | 64 | >64 |
| *Cryptococcus neoformans* (3) | 4 | - | - |

MIC測定は、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る。

18.2.2　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[61,62]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フルコナゾール（Fluconazole）

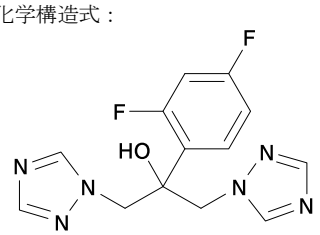
化学名：2-(2,4-Difluorophenyl)-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl) propan-2-ol

分子式：$C_{13}H_{12}F_2N_6O$

分子量：306.27

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。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。

化学構造式：




融点：137～141℃

略号：FLCZ

## 22. 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］

## 23. 主要文献


1) Berl, T. et al.：J Am Soc Nephrol. 1995；6（2）：242-247
2) Pursley, T. J. et al.：Clin Infect Dis. 1996；22（2）：336-340
3) Aleck, K. A. et al.：Am J Med Genet. 1997；72（3）：253-256
4) Molgaard-Nielsen D. et al.：N Engl J Med. 2013；369（9）：830-839
5) Force, R. W.：Pediatr Infect Dis J. 1995；14（3）：235-236
6) 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］
7) 林　昌洋ほか.：皮膚科の臨床. 1996；38（8 Suppl.36）：1171-1183
8) Crussell-Porter, L. L. et al.：Arch Intern Med. 1993；153（1）：102-104
9) Howitt, K. M. et al.：Med J Aust. 1989；151（10）：603-604
10) Hynninen, V. V. et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2006；50（6）：1967-1972
11) Greenblatt, D. J. et al.：Clin Pharmacol Ther. 2006；79（1）：125-133
12) Zgheib, N. K. et al.：Br J Clin Pharmacol. 2007；63（4）：477-487
13) Kaukonen, K. M. et al.：Eur J Clin Pharmacol. 1998；53（6）：445-449
14) Kantola, T. et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2000；56（3）：225-229
15) Kahri, J. et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2005；60（12）：905-907
16) Shaukat, A. et al.：Ann Pharmacother. 2003；37（7-8）：1032-1035
17) Finch, C. K. et al.：South Med J. 2002；95（9）：1099-1100
18) Ulivelli, M. et al.：J Neurol. 2004；251（5）：622-623
19) Ahonen, J. et al.：Acta Anaesthesiol Scand. 1999；43（5）：509-514
20) Cook, C. S. et al.：Xenobiotica. 2004；34（3）：215-228
21) Kremens, B. et al.：Br J Clin Pharmacol. 1999；47（6）：707-708
22) Manez, R. et al.：Transplantation. 1994；57（10）：1521-1523
23) Lopez-Gil, J. A.：Ann Pharmacother. 1993；27（4）：427-430
24) Trapnell, C. B. et al.：Ann Intern Med. 1996；124（6）：573-576
25) Saari, T. I. et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2008；64（1）：25-30
26) Sinofsky, F. E. et al.：Am J Obstet Gynecol. 1998；178（2）：300-304
27) Fournier, J. P. et al.：Therapie. 1992；47（5）：446-447
28) Niemi, M. et al.：Clin Pharmacol Ther. 2003；74（1）：25-31

29) Vanier, K. L. et al. : J Pediatr Hematol Oncol. 2003 ; 25 (5) : 403-404
30) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 (10) : 941-949
31) Marr, K. A. et al. : Blood. 2004 ; 103 (4) : 1557-1559
32) Duggal, H. S. : Gen Hosp Psychiatry. 2003 ; 25 (4) : 297-298
33) Robinson, R. F. et al. : Ann Pharmacother. 2000 ; 34 (12) : 1406-1409
34) Newberry, D. L. et al. : Clin Infect Dis. 1997 ; 24 (2) : 270-271
35) Gannon, R. H. et al. : Ann Pharmacother. 1992 ; 26 (11) : 1456-1457
36) Sahai, J. et al. : J Infect Dis. 1994 ; 169 (5) : 1103-1107
37) Coker, R. J. et al. : BMJ. 1990 ; 301 (6755) : 818
38) 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
39) 厚生省医薬安全局. : 医薬品研究. 1998 ; 29 (12) : 924, 931-933
40) Anaissie, E. J. et al. : J Infect Dis. 1995 ; 172 (2) : 599-602
41) 柴　孝也ほか. : Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 17-30
42) 社内資料 : 経口投与時の安全性及び体内動態試験 [L20031105196]
43) 中島　道郎. : Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 127-137
44) 社内資料 : 小児薬物動態 [L20110929247]
45) 岡　慎一ほか. : Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 31-39
46) 松島　敏春ほか. : Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 153-163
47) 池本　秀雄ほか. : Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 63-116
48) 社内資料 : カンジダ属に起因する腟炎及び外陰腟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]
49) 社内資料 : 蛋白結合率 [L20031105195]
50) 社内資料 : 代謝経路 [L20031105193]
51) 李　永浩ほか. : Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 138-143
52) 荒井　祥二朗ほか. : Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 165-170
53) 仁藤　博. : Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 171-178
54) 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]
55) 森田　達也ほか. : 真菌と真菌症. 1986 ; 27 (3) : 190-197
56) Espinel-ingroff, A. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2012 ; 56 (11) : 5898-5906
57) Berkow, E. L. et al. : Infect Drug Resist. 2017 ; 10 : 237-245
58) Calvo, B. et al. : J Infect. 2016 ; 73 (4) : 369-374
59) 山口　英世ほか. : Jpn J Antibiot. 1989 ; 42 (1) : 1-16
60) 山口　英世ほか. : 日本臨床微生物学雑誌. 2009 ; 19 (3) : 128-141
61) 川崎　賢二ほか. : Jpn J Antibiot. 1991 ; 44 (5) : 552-561
62) Troke, P. F. et al. : J Antimicrob Chemother. 1987 ; 19 (5) : 663-670

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　0120-664-467

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標