

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 Diflucan[®] Dry Syrup シロップ用フルコナゾール

貯法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	350 mg	1400 mg
承認番号	22400AMX00173	22400AMX00174
薬価収載	2012年6月	
販売開始	2012年6月	
国際誕生	1988年3月	

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 次の薬剤を投与中の患者：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、アスナプレビル、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル配合錠〔「相互作用」の項参照〕
2. 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

1 瓶中：

成分	販売名	ジフルカンドライシロップ350 mg	ジフルカンドライシロップ1400 mg
有効成分	日局	フルコナゾール 0.350 g	日局 フルコナゾール 1.400 g
添加物	精製白糖、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、キサンタンガム、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. 性状

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）

【効能・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

【用法・用量】

成人

カンジダ症：通常、成人にはフルコナゾールとして50～100 mgを1日1回経口投与する。

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50～200 mgを1日1回経口投与する。

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400 mgまで増量できる。

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400 mgを1日1回経口投与する。

小児

カンジダ症：通常、小児にはフルコナゾールとして3 mg/kgを1日1回経口投与する。

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3～6 mg/kgを1日1回経口投与する。

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12 mg/kgまで増量できる。

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12 mg/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。

ただし、1日量として400 mg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。

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：

- (1)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。
- (2)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。

2. 懸濁液調製法：

本剤は1瓶について24 mL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。〔「適用上の注意」の項参照〕

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2)腎障害のある患者〔血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- (3)肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕
- (4)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。〔「重大な副作用」の項参照〕〕

※(5)ワルファリンを投与中の患者〔「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照〕

- (6)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. 重要な基本的注意

- (1)腎障害のある患者に投与する場合は、投与前にクレアチニン・クリアランス試験を行い、投与量及び投与間隔に十分注意すること。〔「薬物動態」の項参照〕

※(2)本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。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、プロトンポンプ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。〔「相互作用」の項参照〕

- (3)本剤の投与に際しては適宜、血液検査、腎機能・肝機能検査、血中電解質検査等を行うことが望ましい。

(4)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。

3.相互作用

本剤は、CYP2C9、2C19及び3A4を阻害する¹⁾。

(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)	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 ²⁾ 。	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 (クリアミン配合錠) ジドロエルゴタミン (ジビデルゴット等)	アゾール系抗真菌剤等のCYP 3A4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 (硫酸キニジン) ピモジド(オーラップ)	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。	
※※ アスナプレビル (スンペブラ) ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラピビル配合錠 (ジメンシー配合錠)	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。

(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	プロトンポンプ阻害剤の延長 ³⁾ 、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。【重要な基本的注意】の項参照】	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 フルビプロフェン	これらの薬剤の血中濃度が上昇する報告がある ⁴⁻⁷⁾ 。	
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 ⁸⁾ 。	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 ⁹⁻¹¹⁾ 。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ^{12,13)} 。	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 ^{14,15)} 。	
カルシウム拮抗薬 ニフェジピン等 ピンカアルカロイド系 抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン ビンプラスチン 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 ¹⁶⁾ 。	
タクロリムス水和物 ¹⁷⁾ 、 シクロスポリン ¹⁸⁾	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 ¹⁹⁾ 。	
リトナビル サキナビル オキシコドン	これらの薬剤のAUC上昇の報告がある ²⁰⁾ 。	
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 ²¹⁾ 。	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。
リバーロキサパン	リバーロキサパ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	エチニルエストラジオール ²²⁾ 、レボノルゲステ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、トルブタミド等)	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 ²³⁾ 。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 ²⁴⁾ 。	
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 ²⁵⁾ 。	
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 ²⁶⁾ 。	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	ビルビリンの上昇、クレアチニンの上昇の報告がある ²⁷⁾ 。	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 ²⁸⁻³¹⁾ 。	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 ³²⁾ 。	
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 ³³⁾ 。	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。

4. 副作用^{34,35)}

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

フルコナゾール（カプセル）開発時及び承認後6年間（平成元年3月31日～平成7年3月30日）の調査（再審査終了時）において、989例中63例（6.37%）に副作用又は臨床検査値異常が認められた。副作用の主なもの、悪心（0.30%）、下痢（0.30%）、発疹（0.20%）、浮腫（0.20%）等であった。

臨床検査値異常の主なもの、ALT（GPT）上昇（1.52%）、AST（GOT）上昇（1.21%）、Al-P上昇（1.01%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{註1)}）：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し、適切な処置を行うこと。
- 2) 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）（頻度不明^{註1)}）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、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。
- ※※3) 薬剤性過敏症候群（頻度不明^{註1)}）：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。
- 4) 血液障害（頻度不明^{註1)}）：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ので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 急性腎不全（頻度不明^{註1)}）：急性腎不全等の重篤な腎障害が報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 6) 肝障害（頻度不明^{註1)}）：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。投与にあたっては、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し、適切な処置を行うこと。
- 7) 意識障害（頻度不明^{註1)}）：錯乱、見当識障害等の意識障害があらわれることがあるので、このような症状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。
- 8) 痙攣（頻度不明^{註1)}）：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状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。
- 9) 高カリウム血症（頻度不明^{註1)}）：高カリウム血症があらわれることがあるので、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。
- 10) 心室頻拍、QT延長、不整脈（頻度不明^{註1)}）：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ので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 間質性肺炎（頻度不明^{註1)}）：間質性肺炎があらわれることがあるので、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。

- 12) 偽膜性大腸炎（頻度不明^{註1)}）：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し、適切な処置を行うこと。

注：自発報告のため頻度不明

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明 ^{註1)}
肝 臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-Pの上昇	LDH、ビリルビンの上昇	黄疸
皮 膚		発疹 ^{註2)}	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 ^{註2)} 、倦怠感	熱感、脱毛、味覚倒錯、副腎機能不全

注1：自発報告のため頻度不明。

注2：発現した場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄される〔「薬物動態」の項参照〕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濃度が持続するおそれがあるので、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与³⁶⁻³⁹⁾

- (1) 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。
- (2) 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。

7. 小児等への投与

新生児においては、腎機能が未熟なため血中濃度半減期が延長することから、投与間隔に留意すること。〔「薬物動態」の項参照〕

8. 過量投与⁴⁰⁾

症状：

- (1) 外国の癌患者での過量投与（フルコナゾール1200～2000 mg/日、経口投与）の症例報告では、フルコナゾール1600 mg/日投与例において、肝機能検査値上昇がみられた。
また、2000 mg/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。
- (2) フルコナゾール8200 mg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）

処置：

- (1)、(2)とも対症療法を行う。フルコナゾールは、大部分が腎から排泄される。3時間の血液透析により、約50%が血清より除去される。

9. 適用上の注意

- (1) 調製方法：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、24 mLの水を瓶に加えよく振り混ぜること。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
350 mg	10 mg/mL
1400 mg	40 mg/mL

- (2) 投与時：十分に振り混ぜてから、正確に1回量を測り取る。
- (3) 保存時：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。

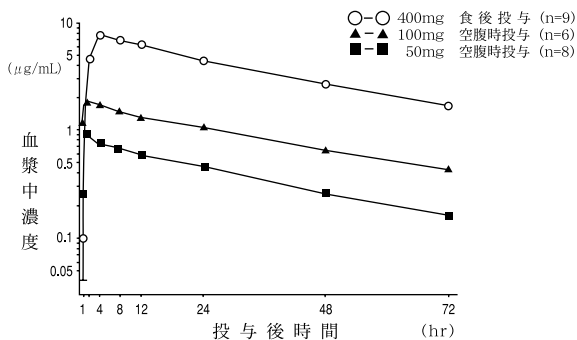
- (4)薬剂交付時：本剤を懸濁液に調製後、瓶ごと患者に交付し、服用方法、保管方法、残液の廃棄など十分に説明すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)健常成人^{41~43)}

健常成人にフルコナゾール（カプセル）50 mg、100 mg又は400 mg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 µg/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400 mg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。



(2)小児患者（外国人データ）⁴⁴⁾

小児患者にフルコナゾールを2~8 mg/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 6 mg/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 3 mg/kg	23	110
9ヵ月~13歳 (n=14)	単回経口 2 mg/kg	25.0 ^{注3)}	94.7
9ヵ月~13歳 (n=14)	単回経口 8 mg/kg	19.5	363
5~15歳 (n=4)	反復静注 2 mg/kg	17.4 ^{注4)}	67.4 ^{注4)}
5~15歳 (n=5)	反復静注 4 mg/kg	15.2 ^{注4)}	139 ^{注4)}
5~15歳 (n=7)	反復静注 8 mg/kg	17.6 ^{注4)}	197 ^{注4)}
平均年齢7歳 (n=11)	反復経口 3 mg/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

2. 尿中排泄^{41,42)}

健常成人にフルコナゾール（カプセル）50、100、400 mg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 µg/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。

3. 組織内移行^{45~47)}

フルコナゾール（カプセル）の経口投与により患者の喀痰中、肺組織中、髄液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。

4. 代謝⁴⁸⁾

フルコナゾール（カプセル）100 mg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。

5. 蛋白結合率⁴⁹⁾

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。

6. 腎障害患者に対する用量調節の目安⁵⁰⁾

腎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。

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

【臨床成績】

1. 臨床効果^{47,51~53)}

(1)カンジダ症、クリプトコッカス症

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。

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)

(2)予防（外国臨床試験）⁵⁴⁾

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400 mg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)}例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。

注：予防不成功：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。

2. 真菌学的効果^{47,51~53)}

*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。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用^{55~58)}

(1)フルコナゾールは、カンジダ属及びクリプトコッカス属に対し*in vitro*抗真菌活性を示す。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真菌活性

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

(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。

2. 作用機序⁵⁹⁾

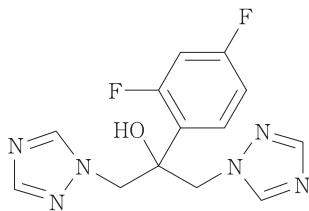
フルコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を抑制することにより抗真菌作用を示す。また、真菌の酵母型発育相及び菌糸型発育相のいずれに対しても発育抑制を示す。フルコナゾールのエルゴステロール生合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール生合成に対する影響は少ない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フルコナゾール（fluconazole）

略号：FLCZ

化学名：2-(2,4-Difluorophenyl)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol
 分子式：C₁₃H₁₂F₂N₆O
 分子量：306.27
 融点：137～141℃
 構造式：



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。

【包装】

ジフルカンドライシロップ 350 mg：1 瓶
 ジフルカンドライシロップ1400 mg：1 瓶

【主要文献】

- 1) 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]
- 2) 林 昌洋ほか：皮膚科の臨床 **38**(8 Suppl.36)：1171, 1996 [L19961111412]
- 3) Crussell-Porter, L. L. et al. : Arch Intern Med **153**(1)：102, 1993
[L19961009409]
- 4) Howitt, K. M. et al. : Med J Aust **151**(10)：603, 1989 [L19961021407]
- 5) Hynninen, V. V. et al. : Antimicrob Agents Chemother **50**(6)：1967, 2006
[L20060606012]
- 6) Greenblatt, D. J. et al. : Clin Pharmacol Ther **79**(1)：125, 2006
[L20060220049]
- 7) Zgheib, N. K. et al. : Br J Clin Pharmacol **63**(4)：477, 2007 [L20070621012]
- 8) Kaukonen, K. M. et al. : Eur J Clin Pharmacol **53**(6)：445, 1998
[L19980513002]
- 9) Kantola, T. et al. : Eur J Clin Pharmacol **56**(3)：225, 2000 [L20000808039]
- 10) Kahri, J. et al. : Eur J Clin Pharmacol **60**(12)：905, 2005 [L20050506025]
- 11) Shaikat, A. et al. : Ann Pharmacother **37**(7-8)：1032, 2003
[L20031009063]
- 12) Finch, C. K. et al. : South Med J **95**(9)：1099, 2002 [L20021022062]
- 13) Ulivelli, M. et al. : J Neurol **251**(5)：622, 2004 [L20040721064]
- 14) Ahonen, J. et al. : Acta Anaesthesiol Scand **43**(5)：509, 1999
[L19990604002]
- 15) Cook, C. S. et al. : Xenobiotica **34**(3)：215, 2004 [L20040517049]
- 16) Kremens, B. et al. : Br J Clin Pharmacol **47**(6)：707, 1999
[L19990618007]
- 17) Manez, R. et al. : Transplantation **57**(10)：1521, 1994 [L19961021403]
- 18) Lopez-Gil, J. A. : Ann Pharmacother **27**(4)：427, 1993 [L19961009411]
- 19) Trapnell, C. B. et al. : Ann Intern Med **124**(6)：573, 1996 [L19971020086]
- 20) Koks, C. H. W. et al. : Br J Clin Pharmacol **51**(6)：631, 2001
[L20010723057]
- 21) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol **64**(1)：25, 2008 [L20080117022]
- 22) Sinofsky, F. E. et al. : Am J Obstet Gynecol **178**(2)：300, 1998
[L19980414012]

- 23) Fournier, J. P. et al. : Therapie **47**(5)：446, 1992 [L19961021205]
- 24) Niemi, M. et al. : Clin Pharmacol Ther **74**(1)：25, 2003 [L20030814021]
- 25) Vanier, K. L. et al. : J Pediatr Hematol Oncol **25**(5)：403, 2003
[L20030609005]
- 26) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol **63**(10)：941, 2007 [L20071002034]
- 27) Marr, K. A. et al. : Blood **103**(4)：1557, 2004 [L20040406082]
- 28) Duggal, H. S. : Gen Hosp Psychiatry **25**(4)：297, 2003 [L20030917100]
- 29) Robinson, R. F. et al. : Ann Pharmacother **34**(12)：1406, 2000
[L20010116006]
- 30) Newberry, D. L. et al. : Clin Infect Dis **24**(2)：270, 1997 [L19970715056]
- 31) Gannon, R. H. et al. : Ann Pharmacother **26**(11)：1456, 1992
[L20100726071]
- 32) Sahai, J. et al. : J Infect Dis **169**(5)：1103, 1994 [L19961009112]
- 33) Coker, R. J. et al. : BMJ **301**(6755)：818, 1990 [L19970528033]
- 34) 厚生省医薬安全局：医薬品研究 **29**(12)：924, 1998 [L19990830005]
- ※※35) 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
- 36) Pursley, T. J. et al. : Clin Infect Dis **22**(2)：336, 1996 [L19961120106]
- 37) Aleck, K. A. et al. : Am J Med Genet **72**(3)：253, 1997 [L19971208052]
- 38) Force, R. W. : Pediatr Infect Dis J **14**(3)：235, 1995 [L19970403009]
- 39) Molgaard-Nielsen D. et al. : N Engl J Med **369**(9)：830, 2013
[L20130903049]
- 40) Anaissie, E. et al. : J Infect Dis **172**(2)：599, 1995 [L19961118316]
- 41) 柴 孝也ほか：Jpn J Antibiot **42**(1)：17, 1989 [L19961007208]
- 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 **42**(1)：127, 1989 [L19961118206]
- 44) 社内資料：小児薬物動態 [L20110929247]
- 45) 岡 慎一ほか：Jpn J Antibiot **42**(1)：31, 1989 [L19961007304]
- 46) 松島 敏春ほか：Jpn J Antibiot **42**(1)：153, 1989 [L19970407006]
- 47) 池本 秀雄ほか：Jpn J Antibiot **42**(1)：63, 1989 [L19961008406]
- 48) 社内資料：代謝経路 [L20031105193]
- 49) 社内資料：蛋白結合率 [L20031105195]
- 50) Berl, T. et al. : J Am Soc Nephrol **6**(2)：242, 1995 [L19961108515]
- 51) 李 永浩ほか：Jpn J Antibiot **42**(1)：138, 1989 [L19970407010]
- 52) 荒井 祥二朗ほか：Jpn J Antibiot **42**(1)：165, 1989 [L19970407012]
- 53) 仁藤 博：Jpn J Antibiot **42**(1)：171, 1989 [L19961008201]
- 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) 山口 英世ほか：Jpn J Antibiot **42**(1)：1, 1989 [L19961008311]
- 56) 川崎 賢二ほか：Jpn J Antibiot **44**(5)：552, 1991 [L19961008303]
- 57) Troke, P. F. et al. : J Antimicrob Chemother **19**(5)：663, 1987
[L19970407002]
- 58) 山口 英世ほか：日本臨床微生物学雑誌 **19**(3)：128, 2009 [L20091113011]
- 59) 森田 達也ほか：真菌と真菌症 **27**(3)：190, 1986 [L19970407003]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
 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(輸入)】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7