

貯 法：遮光して冷所(1～15℃)保存
使用期限：2年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)
【取扱い上の注意】の項参照

毒薬、処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

ポリエンマクロライド系 抗真菌性抗生物質製剤

日本薬局方 注射用アムホテリシンB

ファンギゾン® 注射用50mg

FUNGIZONE® FOR INFUSION

承認番号	22000AMX00242000
薬価収載	2008年6月
販売開始	1962年11月
再評価結果	1976年10月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

※【組成・性状】

1. 組成

本剤は1バイアル中にアムホテリシンB50.00mg(力価)を含有する。
添加物としてデスオキシコール酸ナトリウム41.00mg、無水リン酸一水素ナトリウム及び無水リン酸二水素ナトリウムを含有する。

2. 製剤の性状

性 状	黄色～橙色の粉末又は塊である
pH	7.2～8.0 〔0.1mg(力価)/mL溶液〕
浸透圧比 (生理食塩液対比・氷点降下法)	約1 〔0.1mg(力価)/mL 5%ブドウ糖液〕

【効能又は効果】

有効菌種

アスペルギルス、カンジダ、ムコール、クリプトコッカス、
ブラストマイセス、ヒストプラズマ、コクシジオイデス、
ホルモデンドラム、ヒアロホーラ、ホルミシチウム

適応症

上記真菌による深在性感染症

【用法及び用量】

(静注)

(調製法) 本品1バイアル(50mg)中に注射用水または5%ブドウ糖注射液10mLを加えて溶かし、溶液が透明になるまでゆっくりと振盪する。この溶解液(アムホテリシンB 5mg/mL)をさらに5%ブドウ糖注射液で500mL以上に希釈(アムホテリシンB0.1mg/mL以下の濃度)して使用する。通常、成人に対しては、1日体重1kg当りアムホテリシンB0.25mg(力価)より開始し、次回より症状を観察しながら漸増し、1日量として体重1kg当り0.5mg(力価)を点滴静注するが、投与量は1日体重1kg当り1mg(力価)または隔日体重1kg当り1.5mg(力価)までとする。副作用の発現のため投与困難な場合には、初回量は1日1mg(力価)より開始し、症状を観察しながら漸増し、1日総量50mg(力価)までを連日又は隔日1回点滴静注する。点滴静注は3～6時間以上かけて徐々に行う。患者の症状、状態に応じて適宜用量を調節する。

(気管内注入)

本品1バイアル(50mg)を注射用水10mLに溶解し、その0.2～4mL(1～20mg)を更に注射用水約10mLに希釈(アムホテリシンB0.1～2mg/mL)して用いる。通常、初回量は1日1mg(力価)または5～10mg(力価)より開始し、漸次増量し、1日10～20mg(力価)を隔日1回気管内に注入する。

(胸膜内注入)

気管内注入と同じ要領で溶解したアムホテリシンB液を、初回量は1日1mg(力価)より開始し、漸次増量し、5～20mg(力価)を週1～3回、胸水排除後、胸膜内に注入する。

(髄腔内注入)

1バイアル(50mg)を注射用水10mLに溶解し、その0.2～4mL(1～20mg)を更に注射用水20～30mLに適宜希釈して用いる。通常1回0.25～1mg(力価)を採取髄液量を超えない液量で漸増法により1日1回隔日、又は3日毎に徐々に注入する。

(膀胱内注入)

膀胱内の尿を排除し、アムホテリシンB15～20mg(力価)を注射用水100mLに溶解し、1日1～2回尿道カテーテルをとおして直接注入する。注入後薬剤は1時間以上(出来れば2～3時間)膀胱内にとどめておく。

(皮内注)

1バイアル(50mg)を2%プロカイン10mLに溶かし、その0.1～0.4mL(アムホテリシンBとして0.5～2mg(力価))を病巣皮内及び皮下に分注する。1回の総量は50mg(力価)を限度とし、10～30日の間隔で行う。

(吸入)

1バイアル(50mg)を注射用水10～20mLで溶解し、1回2.5～5mg/mLを1日2～5回吸入する。1～2ヵ月継続して行う。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 静注においては、副作用発現により投与困難な場合があるので、初回は試験的に1mg(力価)を5%ブドウ糖注射液20mLに溶解し20～30分かけて投与し、30分毎に体温、脈拍、呼吸、血圧を2～4時間観察することが望ましい。
- (2) 静注においては、1日総投与量は体重1kg当り1.5mg(力価)を超えないこと。
- (3) 静注においては、休薬後7日以上を経て投与を再開する場合には用法及び用量欄の記載に従い初回量より再開すること。

【使用上の注意】

注射用剤

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

腎障害のある患者〔本剤の投与により、更に腎機能が低下するおそれがあるので、一旦休薬するか、投与間隔をあげて投与すること。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 毒性が非常に強いため深在性の重篤な疾患にのみ適用すること。

- (2) 腎障害(急性腎不全, 尿細管性アシドーシス, 腎石灰沈着, BUN上昇, クレアチニン上昇, 低張尿等)があらわれることがあるので, 定期的に腎機能, 血清電解質(特にカリウム, マグネシウム)の検査を行うなど, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合は減量, 休薬, 血清電解質の補正等適切な処置を行うこと。特にこれらの症状が重篤な場合には患者の回復を待って投与を再開すること。
総投与量が5gを超えると不可逆的な腎障害があらわれることがあるので十分に注意すること。また, 本剤投与前に補液及びナトリウム補給を行うことにより, 腎毒性の発現を低下させることがある。
- (3) 本剤は毒性が強く, 患者によって忍容性の変動が大きいため, 定期的に腎機能, 肝機能, 血清電解質(特にカリウム, マグネシウム), 血球数等の検査を行うなど, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 減量, 休薬等適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

(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
白血球輸注	白血球輸注中又は直後に本剤を投与した患者に, 急性肺機能障害がみられたとの報告があるので, 同時投与はできるだけ避けるか, 肺機能をモニターすることが望ましい。	機序は不明である。

(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
シスプラチン, ペンタミジン, アミノグリコシド系抗生物質, シクロスポリン, ガンシクロビル, タクロリムス水和物, ホスカルネットナトリウム水和物	腎障害が発現, 悪化するおそれがあるので, 頻回に腎機能検査(クレアチニン, BUN等)を行うなど, 患者の状態を十分に観察すること。	両薬剤とも腎毒性をもつ。
副腎皮質ホルモン剤(ヒドロコルチゾン等) ACTH	低カリウム血症を増悪させることがあるので, 血清中の電解質及び心機能を観察すること。	副腎皮質ホルモンは血清カリウムを排泄する作用がある。
三酸化ヒ素	血清電解質の異常をきたし, 左記の薬剤によるQT延長が発現するおそれがあるので, 血清中の電解質及び心機能を観察すること。	両薬剤とも血清電解質の異常を引き起こすことがある。
強心配糖体(ジギトキシン, ジゴキシン等)	ジギタリスの毒性(不整脈等)を増強するので, 血清電解質及び心機能を観察すること。	本剤による低カリウム血症により, 多量のジギタリスが心筋Na-K ATPaseに結合し, 心筋収縮力増強と不整脈が起こる。
抗不整脈剤	抗不整脈剤の催不整脈作用を増強するおそれがあるので, 血清電解質及び心機能を観察すること。	本剤による低カリウム血症のため, 抗不整脈剤の毒性が増強される。
非脱分極性筋弛緩剤(塩化ツボクラリン, 塩化バンクロニウム等)	クラレ様薬剤の麻痺作用を増強し, 呼吸抑制が起こるおそれがある。	本剤による低カリウム血症により, これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強させる作用がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルシトシン	フルシトシンの毒性(骨髄抑制作用)を増強させるとの報告がある。	本剤によるフルシトシンの細胞内取り込み促進や腎排泄障害作用により, フルシトシンの毒性が増強される。
利尿剤(フロセミド等)	腎障害を発現, 悪化することがあるので, 併用する場合は十分に塩類を補給し, 腎毒性の軽減をはかることが望ましい。	利尿剤によるナトリウム欠乏により, 本剤による腎血流量の減少を助長する。
頭部放射線療法	併用により白質脳症があらわれたとの報告がある。	頭部放射線照射により血液脳関門に変化が生じ, 本剤の神経毒性が発症する。

4. 副作用

副作用の概要

本剤は使用成績等の副作用発現頻度が明確になる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

- 1) **心停止, 心不全, 不整脈(心室頻拍, 心室細動, 心房細動等)**: 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) **急性肝不全**: 急性肝不全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するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **腎障害**: 急性腎不全, 高窒素血症, 尿細管性アシドーシス, 腎石灰沈着, 腎性尿崩症等の腎障害があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 無尿, 乏尿, BUN上昇, クレアチニン上昇, 低張尿, 多飲, 多尿等があらわ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。
- 4) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群), 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)**: 皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死融解症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。
- 5) **アナフィラキシー**: アナフィラキシー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。
- 6) **無顆粒球症**: 無顆粒球症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。
- 7) **肺水腫**: 肺水腫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。
- 8) **低カリウム血症**: 重篤な低カリウム血症があらわれることがあり, 血清カリウム値の異常変動に伴い心室頻拍等の不整脈, 全身倦怠感, 脱力感等が発現するおそれがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照)
- 9) **横紋筋融解症**: 低カリウム血症を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので, 筋肉痛, 脱力感, CK(CPK)上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。
- 10) **中枢神経障害**: 本剤の髄腔内注入で, 髄膜炎, 脳症, 脊髄障害, 対麻痺等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適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には, 減量, 休薬等適切な処置を行うこと。特にこれらの症状が重篤な場合には患者の回復を待って投与を再開すること。

種類\頻度	頻度不明
腎臓 ^{注1)}	BUN上昇, クレアチニン上昇, 低張尿
精神神経系	頭痛, 倦怠感
消化器	食欲不振, 悪心・嘔吐, 下痢, 消化不良, 痙攣性心窩部痛, 出血性胃腸炎, 下血
過敏症 ^{注2)}	発疹, そう痒, 潮紅, アレルギー反応, 斑状丘疹性皮膚疹
血液	凝固障害, 貧血, 血小板減少, 白血球減少, 顆粒球減少, 好酸球增多, 白血球增多
循環器	血圧低下, 血圧上昇
呼吸器	呼吸困難, 気管支痙攣, 過敏性肺臓炎
肝臓	肝機能異常, 黄疸
神経系	末梢神経障害, 複視, 霧視, 聴力低下, 難聴, 耳鳴
その他	低カリウム血症, 高カリウム血症, 低マグネシウム血症, 発熱, 悪寒, 筋肉痛, 関節痛, めまい, 痙攣, 疼痛, 体重減少, 血栓性静脈炎, 注射部疼痛

注1) 観察を十分に行い, 定期的に尿一般検査, クレアチニンクリアランス試験, BUN試験等の検査を実施することが望ましい。[総投与量が5gを超えると不可逆的な腎障害があらわれることがあるので十分注意すること。]

注2) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行するかは不明である。]

7. 小児等への投与

低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

過量投与により, 心停止, 呼吸停止が起こることがある。過量投与の疑いがある場合には, 投与を中止し, 患者の状態(心肺・腎・肝機能, 血液学的状態, 血清電解質)を観察し, 適切な処置を行うこと。なお, 本剤は血液透析によって除去できない。

9. 適用上の注意

- 注射時の注意:** 血管痛, 血栓又は静脈炎を起こすことがあるので, 注射液調製, 注射部位, 注射方法等に十分注意し, その注射速度はできるだけ遅くすること。なお, 悪寒, 戦慄が起こった場合には, さらに注射速度を遅くすること。注射部位の変更及び隔日投与で, 血栓性静脈炎の発生頻度を低下させるとの報告がある。
- 調製時:** 溶解剤として, 生理食塩液等の電解質溶液を使用しないこと(沈殿が生じる)。また, 糖尿病患者でブドウ糖液が使用できない場合は, キシリトール輸液等の非電解質溶液の使用を考慮すること。
- 投与速度:** 本剤を1時間以内で静脈内投与すると高カリウム血症, 不整脈を起こすとの報告があるので, 特に腎機能が低下している患者では, 1時間以内の投与を避けること。
- 投与器具:** 本剤はコロイド溶液であり, 1.0ミクロンより小さい孔径のインラインフィルターを使用すると, 目詰まりを起こすことがあるので使用しないこと。インラインフィルターを使用する場合は, 本剤の通過を確実にするために, 1.0ミクロン以上の孔径のものを使用すること。

【薬物動態】^{1)~4)}

1. 血中濃度

外国人のデータでは, 成人に本剤約0.5mg/kg/dayを連続投与した場合の平均最高血漿中濃度は0.5~2 µg/mLである。初期血漿中半減期は約24時間で消失半減期は約15日である。乳幼児及び小児における本剤の薬物動態のデータは少ない。

2. 分布

血漿蛋白結合率: 本剤は血漿蛋白と高度に(>90%)結合し, ほとんど透析されない。

投与後の血漿中濃度の約2/3が炎症性の胸膜, 腹膜, 滑膜及び房水中に認められている。なお, 脳脊髄液中からはほとんど検出されない。また正常もしくは炎症性の髄膜, 硝子体及び正常の羊水にはほとんど移行しない。本剤の組織内分布については解明されていないが, 主に肝組織に蓄積されるとの報告がある。

3. 排泄

本剤は腎臓からきわめて緩徐に排泄され, 投与量の2~5%は生物学的活性体として排泄される。また消失速度が遅いため, 投与中止後3~4週間尿中に検出される。胆汁排泄が重要な排泄経路である可能性もあるが, 代謝経路について他に詳細な報告はない。血中濃度は腎機能及び肝機能による影響を受けない。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用^{4),5)}

アムホテリシンBは, カンジダ属, アスペルギルス属等の病原真菌に対し抗菌力を示すが, グラム陽性菌, グラム陰性菌, リケッチア, ウィルス等には, ほとんど抗菌活性を示さない。カンジダに対する最小発育阻止濃度は, 0.04~1.56 µg/mLである。

2. 作用機序⁶⁾

アムホテリシンBは感受性真菌の細胞膜成分であるエルゴステロールと結合することにより膜障害を起こし, 細胞質成分の漏出が生じてその真菌を死滅させる。

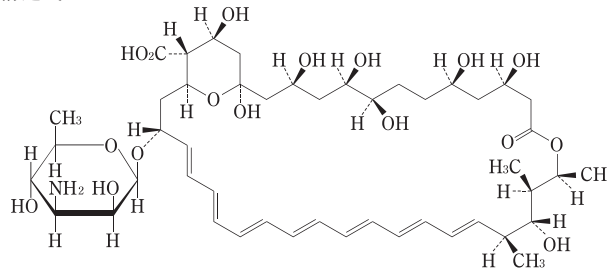
※【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: アムホテリシンB(Amphotericin B)

化学名: (1R,3S,5R,6R,9R,11R,15S,16R,17R,18S,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R,35S,36R,37S)-33-(3-Amino-3,6-dideoxy-β-D-mannopyranosyloxy)-1,3,5,6,9,11,17,37-octahydroxy-15,16,18-trimethyl-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaene-36-carboxylic acid

略号: AMPH

構造式:



分子式: C₄₇H₇₃NO₁₇

分子量: 924.08

性状: アムホテリシンBは黄色~橙色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく, 水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

溶解液(アムホテリシンB 5mg/mL)は遮光し, 冷蔵庫に保存し, なるべく早く使用すること。

【包装】

ファンギゾン注射用50mg: 50mg(力価) 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- Block, E. R., et al.: Annals Internal Med. **80**, 613(1974)
- Gallis, H. A., et al.: Rev. Infect. Dis. **12**(2), 308(1990)
- Fisher, JF., et al.: J. Infect. Dis. **147**, 164(1983)
- American Society Hospital Pharmacists.: American Hospital Formulary Service Drug Information **85**. Antifungal antibiotics, 67-70(1990)
- Gold, W., et al.: Antibiotics Annual 579(1955-1956)
- Lampen, J. O.: Am. J. Clin. Pathol. **52**(2), 138(1969)

※※文献請求先

クリニジェン株式会社

〒103-0027 東京都中央区日本橋1-16-3

TEL 0120-192-109

®：登録商標

弊社では、本剤のほかにファンギゾンシロップ100mg/mL〔100mg
(力価)/mL〕を販売致しております。

CLINIGEN

※※製造販売元

クリニジェン株式会社

東京都中央区日本橋1-16-3