

深在性真菌症治療剤

ミコナゾール

劇薬
処方箋医薬品^注

フロリドF注200mg

FLORID[®]-F Injection 200mg

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [8.2、9.1.3 参照]
- 2.2 ワルファリンカリウム、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン、ニソルジピン、プロナンセリン、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メシル酸塩、リパーロキサパン、アスナプレビル、ロミタピドメシル酸塩、ルラシドン塩酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]
- 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

(1管中)

有効成分	日局 ミコナゾール	200mg
添加剤	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	2g
	乳酸	20mg

3.2 製剤の性状

性状	無色澄明の液（水性注射剤）
pH	3.9～4.9
浸透圧比	0.05～0.20（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

クリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス、コクシジオイデスのうち本剤感受性菌による下記感染症
真菌血症、肺真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎

6. 用法及び用量

本剤の用法・用量は通常次の通りであるが、年齢・症状により適宜増減する。

〈点滴静注〉

本剤を、ミコナゾールとして200mgあたり200mL以上の生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、通常、成人にはミコナゾールとして初回200mgより開始し、以後1回200～400mgを1日1～3回、30～60分以上かけて点滴静注する。

ただし、輸液量が制限される場合には、ミコナゾールとして200mgあたり50mL以上の生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、30～60分以上かけて点滴静注する。

また、髄膜炎の場合は髄腔内注入を併用する。

〈髄腔内注入〉

通常、成人にはミコナゾールとして1日1回5～20mgを1～7日毎に髄腔内に注入する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈真菌髄膜炎〉

髄腔内注入は確定診断がなされた患者のみに行うこと。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤を希釈せずに急速に注射した場合、一過性の頻脈又は不整脈があらわれるおそれがあるので、本剤の使用にあたっては用法及び用量を厳守すること。
- 8.2 本剤の添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する医薬品でショックの発現が報告されているので、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。[2.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.3 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うこと。[9.3、11.1.2 参照]
- 8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うこと。[9.2、11.1.3 参照]
- 8.5 汎血球減少、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うこと。[11.1.5 参照]
- 〈真菌髄膜炎〉
- 8.6 投与に際しては観察を十分に行い、投与部位、投与速度、投与間隔等に十分注意すること。

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 経口血糖降下剤（グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド等）を投与中の患者
血糖値その他患者の状態を十分観察しながら慎重に投与すること。低血糖症状をきたした症例が報告されている。[10.2 参照]

9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者

[8.2 参照]

9.1.3 薬物過敏症の既往歴のある患者（ただし、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）

[2.1、8.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

症状を悪化させるおそれがある。[8.4、11.1.3 参照]

9.3 肝機能障害患者

症状を悪化させるおそれがある。[8.3、11.1.2 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。動物実験（ウサギ）において、流産動物数の増加及び死亡・吸収胚数の増加傾向が認められている。[2.3 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤はCYP3A及びCYP2C9と親和性を有するため、これらで代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

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
ワルファリンカリウム ワルファリン [2.2 参照]	ワルファリンの作用が増強し、重篤な出血あるいは著しいINR上昇があらわれることがある。また、ミコナゾールゲル経口用とワルファリンとの併用において、併用中止後も、ワルファリンの作用が遅延し重篤な出血を来したとの報告もある。患者がワルファリンの治療を必要とする場合は、ワルファリンの治療を優先し、本剤を投与しないこと。	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるCYPを阻害することによると考えられる。
ピモジド オーラップ [2.2 参照]	ピモジドによるQT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）等の重篤な心臓血管系の副作用があらわれるおそれがある。	
キニジン硫酸塩水和物 キニジン硫酸塩 [2.2 参照]	キニジンによるQT延長等があらわれるおそれがある。	
トリアゾラム ハルシオン [2.2 参照]	トリアゾラムの作用の増強及び作用時間の延長があらわれるおそれがある。	
シンバスタチン リポバス [2.2 参照]	シンバスタチンによる横紋筋融解症があらわれるおそれがある。	
アゼルニジピン カルブロック オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン レザルタス配合錠 ニソルジピン プロナセリン ロナセン [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
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 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な副作用があらわれるおそれがある。	
リバーロキサバン イグザレルト [2.2 参照]	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	
アスナプレビル スンベプラ [2.2 参照]	アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝胆道系の副作用が発現又は重症化するおそれがある。	
ロミタピドメシル酸塩 ジャクスタピッド [2.2 参照]	ロミタピドメシル酸塩の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
ルラシドン塩酸塩 ラツェダ [2.2 参照]	ルラシドン塩酸塩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
経口血糖降下剤 グリベンクラミド グリクラジド アセトヘキサミド 等 [9.1.1 参照]	これらの薬剤の作用を増強することがある。	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるCYPを阻害することによると考えられる。
フェニトイン カルバマゼピン	これらの薬剤による骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	
ドセタキセル パクリタキセル イリノテカン塩酸塩水和物	シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇することがある。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇することがある。	
タクロリムス水和物 アトルバスタチン ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ピンクリスチン硫酸塩 ピノレルピン酒石酸塩 ピンプラスチン硫酸塩 等 ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 ニフェジピン アムロジピンベシル酸塩 シルニジピン 等 ベラパミル塩酸塩 シルデナフィルクエン酸塩 アルプラゾラム ミダゾラム プロチゾラム メチルプレドニゾロン セレギリン塩酸塩 エバスチン イマチニブメシル酸塩 ジソピラミド シロスタゾール	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル ロピナビル・リトナビル ダルナビル エタノール付加物 等	ミコナゾール又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	ミコナゾールとこれらの薬剤との、代謝における競合的阻害作用によると考えられる。
リファンピシン	他のアゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、フルコナゾール）の血中濃度の低下及び血中濃度半減期の減少が報告されている。	リファンピシンがアゾール系抗真菌剤の代謝酵素であるCYPを誘導するためと考えられる。

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）

悪心・嘔吐、血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難、チアノーゼ、意識低下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。[8.2 参照]

11.1.2 肝機能障害（5%未満）、黄疸（頻度不明）

[8.3、9.3 参照]

11.1.3 急性腎障害（頻度不明）

[8.4、9.2 参照]

11.1.4 QT延長（頻度不明）、心室性不整脈（心室性期外収縮、torsades de pointesを含む心室頻拍等）（頻度不明）

11.1.5 汎血球減少、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）

[8.5 参照]

11.2 その他の副作用

	5%未満	頻度不明
循環器	血圧低下、期外収縮	頻脈等
過敏症	発疹、そう痒感等	
血液	貧血、白血球減少、血小板減少等	
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢等	
精神神経系	頭痛・頭重感、めまい・ふらつき、振戦等	
肝臓	AST・ALT・総ビリルビンの上昇等	
腎臓	BUN・クレアチニンの上昇等	
その他	発熱・悪寒、倦怠感、静脈炎、血管痛、低ナトリウム血症、トリグリセライド・総コレステロールの上昇	

注) 発現頻度は、使用成績調査を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

主な症状は不整脈、痙攣、下痢、嘔吐である。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

他剤との配合後は速やかに使用することが望ましい。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 ポリ塩化ビニル (PVC) 製の輸液セット等の使用は避けること。ミコナゾールはPVC製の器具等に吸着される。また、本剤に含まれるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60 (HCO60) によってPVCの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート (DEHP) が溶出する。

14.2.2 本剤はポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60 (HCO60) を含有しているため、ポリカーボネート製の輸液セット等を使用した場合、接合部にひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。ポリカーボネート製の三方活栓を用いて試験した結果、本剤1管 (20mL) を55mLの生理食塩液で希釈した濃度に相当する溶液で、4日目より接合部にひび割れが生じた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

深在性真菌症患者25例に本剤200～600mgを1回1時間かけて単回又は反復点滴静注^{注1)}した時の血中濃度は、点滴終了時に0.96～3.5µg/mLの値を示し、以後漸減して7～8時間後では点滴終了時の値の1/4以下であった¹⁾。

注) 本剤の承認された1回用量は、点滴静注の場合、200～400mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

深在性真菌症患者133例^{注1)}を対象として本剤を点滴静注及び/又は局所投与^{注2)}した臨床試験において、重複感染4例を含む、確定診断がなされた延べ76例の真菌学的効果及び臨床効果は下表のとおりであった²⁻⁸⁾。

疾患名	真菌学的効果 <真菌消失率>	臨床効果 <有効率>
クリプトコックス症	50% (6/12例)	86% (12/14例)
カンジダ症	87% (27/31例)	88% (30/34例)
アスペルギルス症	69% (9/13例)	64% (16/25例)
コクシジオイデス症	—	100% (1/1例)

(47施設)

注1) 他の抗真菌剤を併用した31例を含む。

注2) 本剤の承認された用法は「点滴静注及び/又は髄腔内注入」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ミコナゾールは低濃度では主として真菌の膜系（細胞膜及び細胞壁）に作用して、膜透過性の変化を起こし、高濃度では細胞の壊死性変化をもたらして殺菌的に作用するものと考えられている⁹⁻¹²⁾。

18.2 真菌に対する作用

18.2.1 最小発育阻止濃度

各種真菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は下表のとおりであった¹³⁾ (*in vitro*)。

なお、本剤の適応菌種はクリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス、コクシジオイデスである。

菌種	MIC (µg/mL)	菌種	MIC (µg/mL)
カンジダ	≤0.04～5	ヒアロホーラ	≤0.04～2.5
クリプトコックス	≤0.04～1.25	クラドスポリウム	0.08～1.25
アスペルギルス	1.25～5	スポロトリックス	0.63～2.5
トルロプシス	≤0.04～0.63	ヒストプラズマ	≤0.04
トリコスポロン	≤0.04～0.08	プラストマイセス	≤0.04
ムコール	5～10	ゲオトリクム	0.63～1.25
ホンセカエア	0.08～0.31		

培地：Sabouraud dextrose agar

18.2.2 感染治療実験

対照群が10日目に全例死亡したマウス実験のカンジダ症において、ミコナゾール25及び50mg/kg尾静脈内投与により2週間後で80%以上の高い生存率が得られた。また、12.5mg/kg尾静脈内投与でも66%の生存率が得られた¹⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

一般的名称：ミコナゾール (Miconazole)

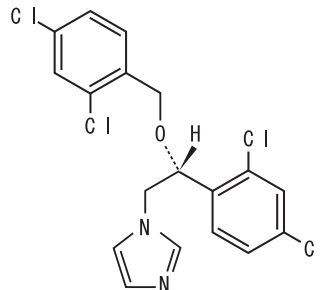
化学名：1-[(2RS)-2-(2,4-Dichlorobenzoyloxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1H-imidazole

分子式：C₁₈H₁₄Cl₄N₂O

分子量：416.13

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。メタノール、エタノール (95) 又は酢酸 (100) に溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



及び鏡像異性体

融点：84～87℃

22. 包装

アンプル：20mL×10管

23. 主要文献

- 1) 内田勝久 他：Chemotherapy. 1984；32 (8)：541-546
- 2) 池本秀雄 他：Jpn. J. Antibiot. 1984；37 (4)：615-662
- 3) 川村光夫 他：新薬と臨床. 1983；32 (12)：129-132
- 4) 永井謙一 他：Jpn. J. Antibiot. 1984；37 (3)：303-308
- 5) 武田 元 他：基礎と臨床. 1983；17 (12)：229-234
- 6) 澤田博義 他：基礎と臨床. 1984；18 (2)：185-190
- 7) 那須 勝 他：Chemotherapy. 1984；32 (6)：365-370
- 8) 榊原 啓 他：日本内科学会雑誌. 1984；73 (7)：44-49
- 9) Van den Bossche, H.：Biochem. Pharmacol. 1974；23 (4)：887-899
- 10) Sreedhara Swamy, K. H. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1974；5 (4)：420-425
- 11) De Nollin, S. et al.：Sabouraudia. 1974；12 (3)：341-351
- 12) De Nollin, S. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1975；7 (5)：704-711
- 13) 平谷民雄 他：Chemotherapy. 1984；32 (8)：534-540
- 14) 内田勝久 他：Chemotherapy. 1984；32 (8)：547-554

24. 文献請求先及び問い合わせ先

持田製薬株式会社 くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906 0120-189-522
FAX 03-5229-3955

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



MOCHIDA

持田製薬株式会社

東京都新宿区四谷1丁目7番地