

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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
---

剤形	注射用製剤
製剤の規制区分	毒薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中アムホテリシンB 50.00 mg（力価）含有
一般名	和名：アムホテリシンB（JAN） 洋名：Amphotericin B（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年 2月28日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年 6月20日（販売名変更による） 販売開始年月日：1962年11月12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：クリニジェン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	クリニジェン株式会社 カスタマーセンター TEL 0120-192-109 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.clinigen.co.jp/medical/">http://www.clinigen.co.jp/medical/</a>

本 I F は 2023 年 2 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

®：登録商標

# I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領 2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	25
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	25
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	25
6. RMPの概要	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
II. 名称に関する項目	2	7. 相互作用	27
1. 販売名	2	8. 副作用	28
2. 一般名	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
3. 構造式又は示性式	2	10. 過量投与	29
4. 分子式及び分子量	2	11. 適用上の注意	30
5. 化学名（命名法）又は本質	2	12. その他の注意	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	IX. 非臨床試験に関する項目	31
III. 有効成分に関する項目	3	1. 薬理試験	31
1. 物理化学的性質	3	2. 毒性試験	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	X. 管理的事項に関する項目	34
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	1. 規制区分	34
IV. 製剤に関する項目	4	2. 有効期間	34
1. 剤形	4	3. 包装状態での貯法	34
2. 製剤の組成	4	4. 取扱い上の注意	34
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	5. 患者向け資材	34
4. 力価	5	6. 同一成分・同効薬	34
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	7. 国際誕生年月日	34
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	34
7. 調製法及び溶解後の安定性	5	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	35
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	35
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	35
10. 容器・包装	8	12. 投薬期間制限に関する情報	35
11. 別途提供される資材類	9	13. 各種コード	35
12. その他	9	14. 保険給付上の注意	35
V. 治療に関する項目	10	XI. 文献	36
1. 効能又は効果	10	1. 引用文献	36
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. その他の参考文献	38
3. 用法及び用量	10	XII. 参考資料	39
4. 用法及び用量に関連する注意	11	1. 主な外国での発売状況	39
5. 臨床成績	11	2. 海外における臨床支援情報	39
VI. 薬効薬理に関する項目	13	XIII. 備考	40
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	40
2. 薬理作用	14	2. その他の関連資料	40
VII. 薬物動態に関する項目	17		
1. 血中濃度の推移	17		
2. 薬物速度論的パラメータ	19		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	21		
4. 吸収	21		
5. 分布	21		
6. 代謝	23		
7. 排泄	23		
8. トランスポーターに関する情報	23		
9. 透析等による除去率	23		
10. 特定の背景を有する患者	24		
11. その他	24		

## 略語表

略語	英語	日本語
AMPH	amphotericin	アムホテリシン
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis	持続腹膜灌流
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
Ccr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス値
CL	clearance	クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum concentration	最高血中濃度
CSF	cerebral spinal fluid	脳脊髄液
D.W.	distilled water	蒸留水
5-FC	5-Fluorocytosine	フルシトシン
FCZL	Fluconazole	フルコナゾール
HPLC	high-pressure liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ITZL	Itraconazole	イトラコナゾール
LD <sub>50</sub>	50% lethal dose	50%致死量
MCZ	Miconazole	ミコナゾール
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯<sup>1)~7)</sup>

アムホテリシン B は、南米 Venezuela、Orinoco 川河岸の Tembladora の土壌から分離した放線菌 *Streptomyces nodusus* M4575 の培養菌体中に産生されるポリエンマクロライド系の抗真菌性抗生物質で、1956 年 Gold らによって発表された<sup>1)~5)</sup>。この菌体中にはアムホテリシン A (tetraen) とアムホテリシン B (heptaen) が得られるが、アムホテリシン B が抗菌力で勝るため抗真菌剤として開発が行われた<sup>1)~5)</sup>。

アムホテリシン B は水に不溶であり、当初は水性懸濁液として静脈内投与されたが、デスオキシコール酸ナトリウムを加えて可溶化した製剤が開発された<sup>6)</sup>。

本邦では、1963 年 4 月に輸入承認を取得した。1976 年 10 月に再評価結果が通知され、「有用性が認められるもの」と判定された。医療事故防止対策に基づき、2008 年 2 月に販売名を「ファンギゾン」から「ファンギゾン注射用 50mg」に変更した。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) 真菌の細胞膜エルゴステロールと不可逆的に結合し、真菌細胞膜の透過性を著しく亢進させ、菌を死滅させる (*in vitro*)。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」参照)

(2) 各 30 代継代培養後も耐性獲得が無かった (*in vitro*)。

(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」参照)

(3) 重大な副作用として心停止、心不全、不整脈（心室頻拍、心室細動、心房細動等）、急性肝不全、腎障害、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）、アナフィラキシー、無顆粒球症、肺水腫、低カリウム血症、横紋筋融解症、中枢神経障害が報告されている。

(「VIII. 8. 副作用」参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ファンギゾン®注射用 50mg

(2) 洋名

FUNGIZONE® FOR INFUSION

(3) 名称の由来

Fungi (真菌) に由来する

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アムホテリシン B (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

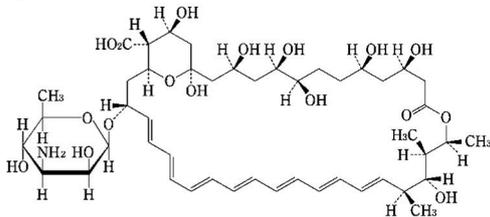
Amphotericin B (JAN, INN)

(3) ステム

-tricin (ポリエン系抗生物質)

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>47</sub>H<sub>73</sub>NO<sub>17</sub>

分子量：924.08

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(1*R*,3*S*,5*R*,6*R*,9*R*,11*R*,15*S*,16*R*,17*R*,18*S*,19*E*,21*E*,23*E*,25*E*,27*E*,29*E*,31*E*,33*R*,35*S*,36*R*,37*S*)-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 (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：AMPH-B (日本化学療法学会)

CAS 登録番号：1397-89-3

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

黄色～橙色の粉末

#### (2) 溶解性

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。

#### (3) 吸湿性

該当資料なし

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：170℃（分解）（日局一般試験法、融点測定法）

#### (5) 酸塩基解離定数

pKa1=5.7

pKa2=10.0

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

乾燥固体物質は、光、熱、空気にふれなければ、かなり長期間安定である。温度5℃及び25℃において36ヵ月から48ヵ月に亘って試験したが、力価の低下はみられない。

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「アムホテリシンB」の確認試験法による

(1) リン酸による呈色反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

定量法：日局「アムホテリシンB」の定量法による

抗生物質の微生物学的力価試験法の円筒平板法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ファンギゾン注射用 50mg
剤形	注射用製剤
性状	黄色～橙色の粉末又は塊である

アムホテリシン B は水に不溶性なため、本剤は可溶化剤としてデスオキシコール酸ナトリウムを配合した注射用製剤である。本剤の水溶液は澄明であるが、チンダル現象が確認されるコロイド分散液であり、食塩液中では混濁する。溶解液として生理食塩液を使用できないので、注射用水や5%ブドウ糖溶液等の非電解質溶液を使用する。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：7.2～8.0 [0.1mg (力価)/mL 水溶液]

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]

安定な pH 域：7.2～8.0

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	ファンギゾン注射用 50mg
成分・含量 (1 バイアル中)	アムホテリシン B 50.00mg (力価)
添加剤 (1 バイアル中)	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、無水リン酸二水素ナトリウム

#### (2) 電解質の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 4. 力価

アムホテリシン B (C<sub>47</sub>H<sub>73</sub>NO<sub>17</sub>) としての重量を (力価) で示す。

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

Amphotericin A

注射剤では Amphotericin A の含有率は 5%以下 (吸光度分析) と定められている。(日抗基)

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の密閉容器保存での安定性は次のとおりである。

試験項目	規格値	繰返	開始時	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	30 ヶ月
性状	黄色～橙色の粉末又は塊		黄色の粉末及び塊	変化なし						
確認試験	吸収極大による確認		363.0	363.0	363.0	363.0	363.0	363.0	363.0	363.0
			381.8	381.8	381.6	381.6	381.6	381.8	381.8	381.8
			405.4	405.4	405.4	405.4	405.2	405.4	405.4	405.4
溶状	黄色～橙色		黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
不溶性異物試験	不溶性異物を認めない		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
PH	7.2～8.0	平均	7.6	7.6	7.6	7.6	7.4	7.3	7.5	7.6
含湿度 (乾燥減量) (%)	8%以下	平均	1.4	1.2	1.4	1.4	2.1	1.7	1.8	1.9
無菌試験	無菌		無菌	—	—	—	—	—	—	無菌
発熱性試験	適合		適合	—	—	—	—	—	—	適合
力価試験 (対表示力価%)	90～120%	平均	101.9	102.9	102.1	100.5	101.2	99.9	102.5	103.0
		残存率	100%	101%	100%	99%	99%	98%	101%	101%

保存条件：15℃、60%RH

力価の試験方法：日抗基「注射用アムホテリシン B」の規格および試験方法による

#### <参考>

本剤を 60℃、24 日間保管した後の残存力価は約 64%であった<sup>8)</sup>。

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

##### 調製法

本品 1 バイアル (50mg) 中に注射用水又は 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) を更に 5%ブドウ糖注射液で 500mL 以上に希釈 (アムホテリシン B 0.1 mg/mL 以下の濃度) して使用する。

注意：生理食塩液などの電解液を混合すると混濁沈殿する。(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

## 分割使用

本剤には防腐剤、保存剤を含有していないので、調整後は速やかに使用すること。また、一般細菌には抗菌力を示さないため、微生物汚染には注意が必要である。特に、ブドウ糖液で溶解した後は、発酵菌の栄養源となる可能性もあるので直ちに使用すること。

## <参考>

尚、臨床報告として、微生物に汚染された溶解液に本剤を希釈して投与して、院内感染を引き起こした事例が報告されている<sup>9)</sup>。

## 溶解後の安定性

### (1) 遮光条件下

本剤1バイアルを注射用蒸留水又は5%ブドウ糖注射液10mLに溶解し、冷蔵庫(5℃)および室温(25℃)で遮光保存したときの安定性は下記の通りであった。

溶解液	保存条件	項目	開始時	1日	2日	4日	1週間	2週間
注射用蒸留水	遮光・5℃	色調	黄色				変化なし	
		混濁	—			—	—	—
		沈殿	—			—		±
		pH	7.4			7.4	7.4	7.4
		力価(%)	95			100	98	98
5%ブドウ糖注射液	遮光・5℃	色調	黄色					
		混濁	—					
		沈殿	—					
		pH	7.3			7.3	7.3	7.3
		力価(%)	102			102	97	100
注射用蒸留水	遮光・25℃	色調	黄色			変化なし		
		混濁	—	—			+	
		沈殿	—	—			+	
		pH	7.4	7.4	7.3		7.4	
		力価(%)	121.7	118.0	117.0		—	
5%ブドウ糖注射液	遮光・25℃	色調	黄色			変化なし		
		混濁	—	—			+	
		沈殿	—	—			+	
		pH	7.3	7.3	7.3		7.3	
		力価(%)	115.0	124.0	115.0		—	

混濁、沈殿の判定の基準：

(—：認めない、±：ごくわずかに認める、+：わずかに認める、++：認める)

### (2) 溶解液の光に対する安定性

4～6時間かけて投与する場合には、調製液のバイアル及び輸液ラインを遮光する必要は無いと考えられる。

## <参考>

3種類の濃度の本剤の溶液(0.2, 0.5, 1.0mg/mL 5%ブドウ糖液)を4℃遮光、25℃蛍光灯下(40W)に保管し安定性を検討。どの条件でも化学的に安定で力価(HPLC)低下は見られなかった<sup>10)</sup>。

高濃度溶液(0.47, 0.66, 0.75mg/mL 5%ブドウ糖液)を室温[25℃]、室内散光下に保存、4, 12, 24時間後に力価(HPLC)、外観、pHを測定した。力価低下、沈殿、混濁、ガスの発生、変色、pH変動などは認められなかった<sup>11)</sup>。

本剤の溶液（50mg/1000mL=0.5mg/mL 5%ブドウ糖液）を、PVC バッグ、ガラス容器中で遮光および非遮光条件に25℃で24時間保存、その残存力価を測定した。容器及び遮光条件の違いによる安定性に対する影響は見られなかった<sup>12)</sup>。

本剤（35, 70mg/mL 5%ブドウ糖液 500mL, 濃度 0.07mg/mL, 0.14mg/mL）および、更にヒドロコチゾン（Hydrocortisone sodium succinate）25mg またはヘパリン（Heparin sodium）1000 単位を添加した溶液を室内蛍光灯下または（アルミホイルで）遮光し、1, 4, 24 時間後の外観および力価を測定した。その結果、力価に対する光の影響は無視できる範囲であった<sup>13)</sup>。

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

### (1) 塩化ナトリウムの濃度による影響

本剤はデオキシコール酸ナトリウムを添加してミセル形成による可溶化を行った製剤であり、食塩溶液中では懸濁を生ずる。溶解剤として生理食塩液を使用できないので、注射用蒸留水（D.W.）または、ブドウ糖溶液を用いる。

0.2%の濃度の食塩溶液中でも混濁が生じると報告されている<sup>14)</sup>。

品名	容量	pH	項目	時間					
				0h	1h	2h	3h	6h	24h
0.5%NaCl	500mL	5.49	pH	6.66	6.61	6.63	6.63	6.74	6.81
		5.37	外観	+	+	+	+	+	+
0.4%NaCl	500mL	5.67	pH	7.09	7.04	7.02	7.01	6.93	6.98
		5.77	外観	+	+	+	+	+	+
0.3%NaCl	500mL	5.72	pH	7.12	7.13	7.11	7.1	7.04	7.02
		5.83	外観	+	+	+	+	+	+
0.2%NaCl	500mL	5.77	pH	7.21	7.17	7.13	7.05	7.05	7.03
		5.96	外観	+	+	+	+	+	+

本剤（Lot No.5 F595）50mg（力価）を D.W.10mL に溶解し（pH 7.46）、各濃度の塩化ナトリウム溶液 500mL に加えた。

### (2) pH 変動試験<sup>15)</sup>

商品名	規格 pH 閾値	試料 pH	1/10N HCl (A)mL 1/10N NaOH (B)mL	最終 pH 又は 変化点 pH	移動指数	外観
ファンギゾン注射用 50mg 1 バイアル	7.2~8.0	7.4	(A) 0.9	6.4	1.0	混濁
			(B) 10	11.7	4.3	変化なし

### (3) 市販の輸液との配合変化<sup>16)~21)</sup>

下記の薬剤、輸液との配合変化試験が行われた。（「XIII. 2. その他の関連資料」参照）

基本的には、電解質溶液との混合によって混濁を生じ、沈殿する。

24 時間後、外観、pH、本剤の残存力価に変化を認めなかった注射剤	5%ブドウ糖注射液、ソル・メドロール、ピレチア、リンデロン注、ソル・コーテフ
24 時間後、外観、pH、本剤の残存力価に変化を認めなかった輸液	10%ブドウ糖、5%ブドウ糖、50%ブドウ糖、5%キシリット TX、キシロット 5%、クリニット 5%、ソルビット 5%TS、マクロデックス D、マルトス 10、マンニット TML5%、レトロマックス 10%、注射用水

配合直後に混濁、沈殿した注射剤	アリナミン F、エポセリン、ゲンタシン、コメタミン、シオマリン、セフォピッド、セフメタゾン、セルトール、トリドセラン、ネオラミン、ネオラミン3B、ノボヘパリン、パントシン、ビーゼット、ビタノイリン、ビタメジン、ピリドキサル、ピロミジン、フロリード F、ベクタシン、ベストコール、ベストン、ペントシリン、モダシン、ヤマテタン、ロセフィン、水溶性ハイドロコートン、硫酸アミカシ
24 時間後、外観、pH に変化を認めなかったが本剤の力価に減少をみとめた輸液	デキストランブドウ糖 T40（本剤の残存力価は 6 時間後に 106.2%、24 時間後には 83.7%に低下した。）
白濁、沈殿が認められた輸液	0.2%食塩液、0.3%食塩液、0.4%食塩液、0.5%食塩液、6HES、EL-レフラック、EL3 号、KN 補液 1A、KN 補液 1B、KN 補液 2A、KN 補液 2B、KN 補液 3A、KN 補液 3B、KN 補液 4A、KN 補液 4B、KN 補液 MG3 号、アクチット、アミノレバン、イントラファット、ヴィーン D、キリット A、グリセオール、クリニタミン、サヴィオゾール、セルモ生食、ソリタ T1、ソリタ T2、ソリタ T3、ソリタ T4、ソルビット乳酸リングル TSR、タクテック、テルアミノ 12X、ハイカリック液 1 号+テルアミノ 12X、ハイカリック液 2 号+プロテアミン 12X、ハイカリック液 3 号+プロテアミン 12X、ハルトマン S 液、ハルトマン液、ハルトマン液 pH : 8、パレメンタール A+モリブロン、パレメンタール B+モリブロン、パンアミン、パンアミン G、フィジオゾール 1L、フィジオゾール 1S、フィジオゾール 2S、フィジオゾール 2 号、フィジオゾール 3F、フィジオゾール 3S、フィジオゾール 3 号、フィジオゾール 4F、フィジオゾール 4S、フィジオゾール 4 号、ブドウ糖-電解質液 DS3、ブドウ糖-乳酸リングル TDR、プラスアミノ、フルクトマニト注、フルクトン 5%、プロテアミン XT、ヘマセル、ペリソリタ、ポタコール R、メイロン 84、モリアミン N、ラクテック G、リングル液、ワスタ+12%イスポール+ワスタ Ca、生理食塩液、低分子デキストラン L、乳酸リングル TR

注) 試験実施時点の製品名である。

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

50mg (力価) 1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

透明ガラスバイアル

灰色ゴム栓 (材質: クロロブチルゴム製)

緑色フラッシュ アルミキャップ

**11. 別途提供される資材類**

該当資料なし

**12. その他**

生物学的試験法

本剤の力価試験法（円筒平板法）では試験菌として *Saccharomyces cerevisiae* ATCC9763 を用いる。

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

該当資料なし

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈静注〉

(調製法) 本品 1 バイアル (50mg) 中に注射用水又は 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 B 0.1mg/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 B 0.25mg (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) 又は隔日体重 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 B 0.1~2mg/mL) して用いる。通常、初回量は 1 日 1mg (力価) 又は 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 B 15～20mg（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 ヶ月継続して行う。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

###### 〈静注〉

- 7.1 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。
- 7.2 1 日総投与量は体重 1kg 当り 1.5mg（力価）を超えないこと。
- 7.3 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。

（解説）

該当資料なし

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

##### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

##### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

##### (4) 検証的試験

###### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

###### 2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

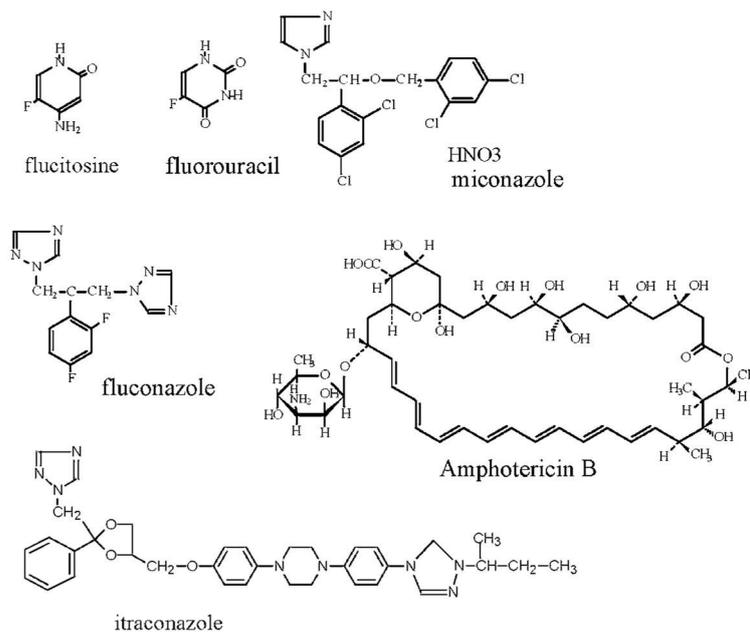
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群<sup>22), 23)</sup>

ポリエンマクロライド、アゾール系、トリアゾール系などの抗真菌性抗生物質

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

一般名	Amphotericin B	Flucytosine	Miconazole	Fluconazole	Itraconazole
略号	AMPH, Amp-B	5-FC	MCZ	FCZL	ITZL
商品名	ファンギゾン	アンコチル	ミコナゾール	ジフルカン	イトリゾール
メーカー	BMS	ロシュ	持田	ファイザー	ヤンセン・協和
開発年代	1956		1978	1990	1992
分類・系統	ポリエン系	ピリミジン誘導体	イミダゾール系	トリアゾール系	トリアゾール系
投与ルート	経口、点滴静注	経口	点滴静注	経口、点滴静注	経口
蛋白結合率 (%)	91～95	4	91～93	11	>99
最高血中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) (投与量、経路)	1.2～2.0 (50mg、静注)	30～40 (2000mg、経口)	1.2～2.5 (400mg、静注)	10.2 (200mg、経口)	0.2～0.4 (200mg、経口)
血中半減期	15 日	3～6 時間	20～24 時間	22～31 時間	24～42 時間
尿中未変化体 (%)	3	>75	1	80	<1
排泄・代謝	肝	腎	肝	腎	肝
髄液移行率 (%)	2～4	>75	5～10	>70	<1
主な副作用	悪心嘔吐、貧血、 急性腎障害、低 K 血症	悪心嘔吐、下痢、 汎血球減少症、肝 障害	悪心嘔吐、血小板 減少症、高脂血症	悪心嘔吐、肝障害	悪心嘔吐、肝障害
副作用出現率 (%)	54.4	31.9	12.8	4.9～8.3	3
全身投与時の 常用量	初回 1mg/日から漸 増して、1 日 1 回 0.5～1mg/kg/日 を維持量として点滴 する	100～200mg/kg/日 を 3 回に分けて内 服する	1200～2400 (～ 3600) mg/kg/日 を 3 回に分けて点滴 静注する	200～400mg/日を 1 日 1 回投与する	100～200mg/日を 1 日 1 回内服する

注) 最新の情報は添付文書を参照すること。



## 2. 薬理作用

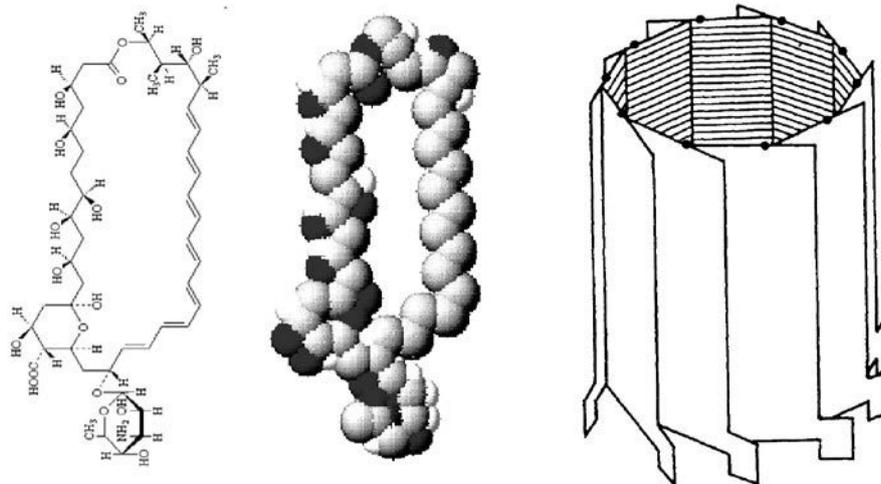
### (1) 作用部位・作用機序<sup>24)~31)</sup>

感受性真菌の細胞膜成分であるエルゴステロールと不可逆的に結合することにより、真菌の膜構造に変化を与え、膜の透過性障害をおこさせ、細胞質成分の漏出が生じてその真菌を死滅させる。

ポリエン抗生物質はその両親媒性により感受性細胞の形質膜に障害を及ぼすことにより抗菌活性を発揮するが、それは、その膜に豊富に含まれるステロール、特にエルゴステロールとの特異的相互作用を行うことにより膜の透過性を変化させて  $K^+$ 、無機リン、有機酸、アミノ酸、糖、ヌクレオチドなどの菌体成分や補酵素が遊出して呼吸や高分子物質の合成が阻害される結果、菌の発育を阻止し、結果的に死滅に導くためである。膜流動の調節を司る主体は膜脂質、特にリン脂質とステロールの各分子の特定部位であるとみなされているが、ポリエンの作用点が膜ステロールであることは、以前から推定されており、培地にステロールをあらかじめ添加しておけば、ポリエンの抗真菌活性や呼吸阻害が拮抗されるという知見<sup>24), 25)</sup>もこれを支持している。

ポリエンと膜ステロールとの特異的相互反応による複合体の形成と、それによる膜の構造と機能に及ぼす影響については、人工脂質膜をモデル膜として詳細な研究が進められてきた<sup>27), 29)</sup>。Andreoli ら (1969) はアムホテリシン B について脂質二重膜の透過性への影響を検討し、“pore”の形成を認め、ポリエン-ステロール相互作用による複合体の形成の結果であると主張した。Kinsky らは filipin が赤血球膜に“pit” (“pore”、“channel”などの表現もある) (孔) を形成することを観察した。その大きさは内径 170 Å、外径 250~300 Å で、膜を貫通する孔であるとみなしたが、フリーズ・フラクチャリング法による電子顕微鏡観察の結果、“pit”は“hole”でないこととみなした<sup>31)</sup>。

ポリエン抗生物質がステロールを介して感受性真菌の形質膜の機能と構造に顕著な変化をもたらすのは、膜成分のコレステロールとの特異的相互作用によるものであるが、赤血球膜などの生体細胞に含まれるコレステロールとも親和性を有するので生体にも作用し、貧血や電解質異常などの副作用を表す。



図上右；アムホテリシン B が形成する pore の半分を図式化したもの。

アムホテリシン B 分子はそれぞれ突起部分で表したアミノ糖を持つ板で表した。点は水酸基を表わす。斜線部分は両親媒性分子の水酸基が集合する極性側を、逆に白い部分は親油性部分を示す。水性の相は図の下の部分で、膜の中央は図の上方である。pore の内側は極性で、外側は完全に非極性である。アムホテリシン B 分子同士の間を外側にはくさび形の空間が形成され、この部分にステロールの分子が配位する。水酸基の部分で、全く同じ形の部品と結合して、完全な pore を形成する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>2), 32)~34)</sup>

抗菌力 (*in vitro*)

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、ウイルス等には、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 (MIC) は、0.04~1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$  である。

主な病原真菌に対する MIC は次のとおりである。

一般細菌には高濃度 (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) でも抗菌力を示さない。

菌種	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
アスペルギルス	3.12
カンジダ	0.04~1.56
ムコール	0.18
クリプトコッカス	0.01~1.56
ブラストマイセス	0.04~0.78
ヒストプラズマ	0.04~1.56
コクジオイデス	0.78
ホルモデンドラム	0.10
ヒアロホーラ	6.25

<参考>

	本剤	5-FC	MCZ	ITCZ	FLCZ
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0.072	<0.89~0.39	0.072	0.031	3.13~12.5
<i>Candida albicans</i>	0.688	0.19~25	0.72	0.098	0.20~0.39
<i>Candida tropicalis</i>	0.379	0.39	2.05	1.534	0.78~6.25
<i>Candida stellatooides</i>		0.39			
<i>Candida guilliermondii</i>	0.16	<0.19	0.16	0.04	3.13
<i>Candida barapsilosis</i>	0.392	1.56~100<	0.159	0.0013	0.39~3.13
<i>Candida krusei</i>	0.622	0.39~1.56	0.622	0.02	
<i>Candida glabrata</i>	0.37	0.39	0.885	0.958	3.13~12.5
<i>Trichosporon beigelii</i>	0.628		0.012	0.0013	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0.919	50	0.923	0.063	23.9~43.5
<i>Aspergillus flavus</i>	1.25		8.25	0.08	8.69~33.0

耐性獲得<sup>35)</sup>

培養条件は37℃ 48時間として、比濁法にて1% glucoseを加え penassay broth を用いて MIC を測定し、*Candida* 属6種を用いて50代まで継代培養を行い、本剤とナイスタチンに対する耐性の獲得の状態を経時的に観察したところ、両剤とも耐性の顕著な獲得は30代継代までみられなかった。

菌種	継代数					
	0	10	20	30	40	50
ナイスタチンの MIC (µg/mL*)						
<i>Candida albicans</i>	5	5	5	5	5	5
<i>Candida guilliermondii</i>	2	5	5	15	15	15
<i>Candida krusei</i>	2	3	5	5	5	5
<i>Candida parakrusei</i>	4	4	4	4	4	4
<i>Candida stellatooides</i>	2	4	4	4	4	4
<i>Candida tropicalis</i>	2	4	19	30	30	30
本剤の MIC (µg/mL)						
<i>Candida albicans</i>	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
<i>Candida guilliermondii</i>	0.3	0.4	3.0	3.5	15.0	15.0
<i>Candida krusei</i>	0.5	1.0	2.4	3.5	22.0	22.0
<i>Candida parakrusei</i>	0.2	1.0	2.5	3.5	5.0	5.0
<i>Candida stellatooides</i>	0.2	0.4	0.6	0.6	0.7	0.7
<i>Candida tropicalis</i>	0.2	1.7	3.0	5.0	80.0	80.0

\* : ナイスタチン 1µg は 2.5units に相当する

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移<sup>32), 36)~40)</sup>

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

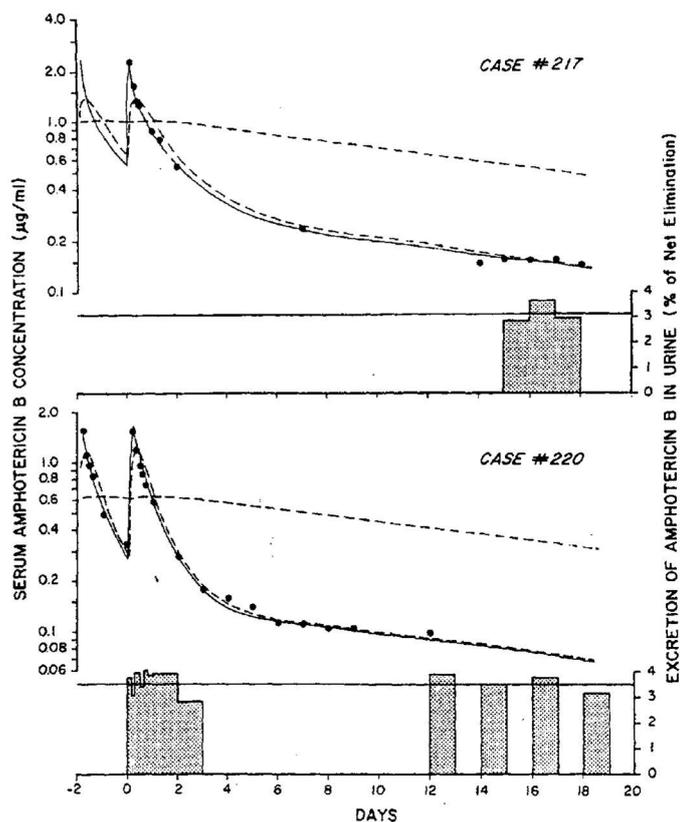
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

(外国人データ)

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 $\mu$ g/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。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。

#### <参考>

50, 136 日の治療期間に総投与量 3076, 4110mg の本剤を投与されたヒストプラズマ症の成人 2 例で最終投与日に 70mg を静脈内投与した後の血中濃度を測定した結果、比較的急速な第一相の半減期は 24~48 時間、第 II 相の半減期は 15 日に達した。尿中排泄率は 3%であった。



### 1) 24 時間持続投与した場合の血中濃度推移 (外国人データ)

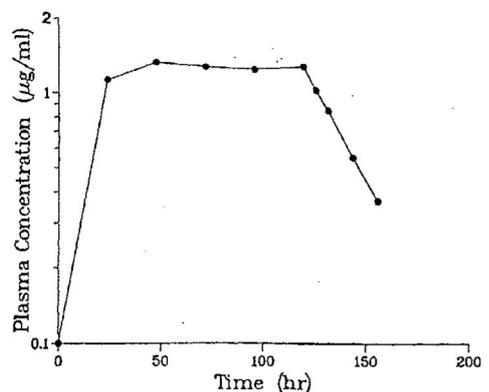


Figure 1—Representative AmB plasma concentrations during and after a 5-d continuous infusion. This patient (12b) received a total dose of 3.63 mg/kg (147 mg/m<sup>2</sup>) as a 120-h continuous infusion. The plasma AmB concentrations were determined by HPLC (prolonged terminal phase not shown).

Chabot 1989 は、外国人の悪性腫瘍患者 14 例に本剤 0.5～0.8mg/kg/day を持続点滴 (52～120 時間) し、血中濃度は 0.7～1.9µg/mL に達したと報告した。3/26 クールで発熱、悪寒、振戦等の副作用が発現したが、通常の投与方法に比べて忍容性が高いと言及した。但し、腎障害に対しては、持続投与による副作用軽減効果は見られなかった<sup>40)</sup>。

### 2) 静脈以外の経路から投与した場合の血中移行

#### 腹腔内投与後の血中移行<sup>41)</sup>

*Candida tropicalis* による腹膜炎に対して 1 日 2 回、本剤 (1µg/mL) を含む腹膜灌流液 800mL を注入したという Bortolussi RA の報告では、血中の本剤の濃度は 0.6µg/mL であった。

#### 胸腔内投与後の血中移行<sup>42)</sup>

経皮的にカテーテルを挿入して本剤 20mg/day を注入した 1 例で血中濃度は 100ng/mL (0.1µg/mL) であった。

#### 吸入投与後の血中移行<sup>43)</sup>

Eisenberg らは 4 症例に本剤 25mg/5mL を吸入し血中濃度を測定するも、検出できなかったと報告した。ガリウムシンチによる組織移行率は、それぞれ投与量の肺 2.44～3.35%、胃 0.22～0.31%、食道 0.15～0.23%、咽頭 0.26～0.51% であった。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V.1. 効能又は効果」、「V.3. 用法及び用量」を参照のこと。

### 3) 血中濃度測定法 (*in vitro*)

#### ①生物力価

被検血清を 0.05M リン酸緩衝液 (pH6.0) で 5～10 倍に稀釈し、その 0.5mL を培地 (pH6.0) 0.5mL を加えた試験管に加えて 2 倍稀釈し、被検菌の浮遊液 (生菌数  $2 \times 10^7$ /mL) を 0.1mL ずつ加え、37°C で 24 時間振盪後、0.05M リン酸緩衝液 (pH6.0) を 4mL ずつ加え、Klett-Summerson 光電光度計で濁度を測定し、上記の標準発育阻止曲線から 1mL 中に含有する本剤の濃度を求めた<sup>44)</sup>。

#### ②HPLC

Ehle らは、血清および髄液中からメタノールで抽出した後、逆相 HPLC により 405nm の吸光度により本剤の濃度を測定。標準偏差 3.6%以下。相関係数は血清および髄液サンプルでそれぞれ 0.90 および 0.83 であったと報告した<sup>45)</sup>。Golas CL らは、血清サンプルに内部標準として p-nitrobenzyloxyamine を添加した後、アセトニトリルを加えて蛋白を沈殿させ、上澄を直接に逆相 HPLC で測定し、変動係数は 4%以内、回収率は 75～80%と報告した<sup>46)</sup>。

測定条件	
カラム	$\mu$ -Bondapak C15
移動相	酢酸ナトリウム緩衝液 (10mM、pH7.0)–アセトニトリル (60 : 40)
検出波長	405nm
流速	1.5mL/min
温度	室温
内部標準	p-Nitrobenzyloxyamine
保持時間	5分
サンプル容量	25 $\mu$ L

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

併用薬の影響については「VIII. 7. 相互作用」を参照のこと。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

#### 1) 成人における体内動態 (外国人データ)<sup>39)</sup>

本剤の体内動態はスリーコンパートメントモデルに従うと考えられ、見かけの分布容積は4L/kgであった。

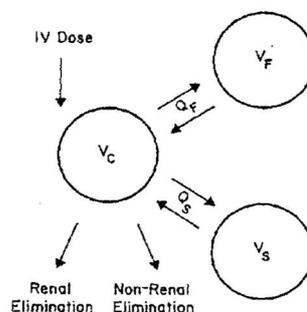


FIG. 1. Pharmacokinetic model of amphotericin B distribution and elimination. After intravenous injection into the central compartment ( $V_c$ ), amphotericin B distributes into fast- ( $V_f$ ) and slow- ( $V_s$ ) equilibrating peripheral compartments. The rate of this distribution is governed by the intercompartmental clearances  $Q_f$  and  $Q_s$ .

患者番号		217	220
体重 (kg)		65.4	74.2
コンパートメントの容積 (L)	$V_c$	26.3	35.4
	$V_f$	29.2	18.9
	$V_s$	187.4	262.6
分布容積	Liter	242.9	316.9
	Liter/kg	3.71	4.27
コンパートメント間のクリアランス (mL/min)	$Q_f$	79.0	106.2
	$Q_s$	8.51	9.75

患者番号	217	220
消失半減期 (日)	14.0	16.5
クリアランス (mL/min)	24.0	36.1
腎クリアランス (mL/min)	0.74	1.26
Ccr (mL/min)	28	3

50mg を 20 例に投与した 1, 18, 42 時間後の血中濃度はそれぞれ、1.21, 0.62, 0.32 $\mu$ g/mL、4~6 時間かけて点滴した場合の最高血中濃度は、最初の 1 時間に得られ、その後 6~8 時間持続した<sup>47)</sup>。

5~70mg を投与したときの 4 時間後の血中濃度は 0.14~2.39 $\mu$ g/mL、25~105mg 隔日投与した場合の血中濃度は 1.0~2.4 $\mu$ g/mL の範囲であった。1 日投与量の二倍量を隔日投与した場合も最低血中濃度には変化がなかった<sup>48)</sup>。

本剤のエンピリックセラピーを受けた 35 例の癌患者で検討した結果、投与量 5~50mg/day の範囲では用量相関的に血中濃度の上昇が見られたが、50mg/day 以上投与した場合には、血中濃度はそれ以上高くならずプラトーに達した。

0.5mg/kg および 1.0mg/kg を投与したときの最高血中濃度は投与 1 時間後に得られ、それぞれ 1.2 $\pm$ 0.33 $\mu$ g/mL および 2.4 $\pm$ 0.97 $\mu$ g/mL であった。また、トラフ値 (23 時間後) は投与開始 3 日目以後でも、0.5 $\pm$ 0.27 $\mu$ g/mL および 1.1 $\pm$ 0.54 $\mu$ g/mL であった<sup>49)</sup>。

急速静注 (45 分) では 1 時間後の平均血中濃度が上昇する可能性があるが、18 および 24 時間後の濃度は相違がなかった<sup>50)</sup>。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」を参照のこと。

## 2) 小児における体内動態 (外国人データ)

小児における薬物動学的検討が行われ、成人との差異が報告されている<sup>51)~53)</sup>。

報告者	Starke 1987	Koren 1988	Benson 1989
検討症例数	5 例	13 例	12 例
年齢	17 日~15 歳	3 週~18 歳	4 か月~14 歳
投与量 (mg/kg/day)	0.25~1.0	1.0	0.68 $\pm$ 0.34
C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	0.31~2.08	—	2.9 $\pm$ 2.8
コンパートメントモデル	1 compo.	—	—
CL total (mL/min $\cdot$ kg)	3.36 $\pm$ 2.86	26 $\pm$ 5	0.46 $\pm$ 0.20
分布容積 (L/kg)	1.2~9.4	0.378 $\pm$ 0.025	0.76 $\pm$ 0.52
消失半減期 (hr.)	7 時間~28 日	9.93 $\pm$ 1.5	18.1 $\pm$ 6.6

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

「VII. 2. (1) 解析方法」参照

### (5) 分布容積

「VII. 2. (1) 解析方法」参照

### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

該当資料なし

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

血液－脳関門を通過しないと考えられる。

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

血液－胎盤関門を通過すると考えられている。

#### <参考> 臍帯血、羊水中濃度（外国人データ）

コクシジオイデス症の女性（28歳）に妊娠第32週から本剤0.6mg/kg/2dayを投与、42週で3189gの男児を出産した症例で、母体血中濃度、臍帯動脈血濃度、羊水中濃度を測定した報告では、臍帯血動脈の血中濃度は母体血中濃度と同等の2.60µg/mL、羊水中濃度は0.08µg/mLと報告されている<sup>54)</sup>。

日付	本剤濃度（µg/mL）			
	母体血中濃度		臍帯動脈血濃度	羊水中濃度
	トラフ値	ピーク値		
9/28	0.08	—	—	—
9/30	0.32	0.64	—	—
11/1	0.60	2.60	—	—
11/20（出産当日）	—	2.60	2.60	0.08
11/24	—	5.10	—	—

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### (4) 髄液への移行性

（外国人データ）

髄液中にはほとんど移行しない<sup>48), 55), 56)</sup>。

	症例数	投与量	血清濃度 (µg/mL)	CSF 濃度 (µg/mL)	移行率	Author
真菌感染症	5例	0.29～0.83mg/kg	—	—	—	Bindschadler DD1969
クリプトコッカス 感染症	8例	20mg daily	0.14～1.65	0～0.56	—	Utz JP 1975
	4例	0.35～1.89mg/kg	0.21～1.15	—	—	Dogoai B 1989

注）本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V.1. 効能又は効果」、「V.3. 用法及び用量」を参照のこと。

(5) その他の組織への移行性

(外国人データ)

本剤を 101～2,688mg の範囲で投与された侵襲性真菌症の患者 8 例の内、剖検が可能であった 6 例の臓器別分布を検討した結果、肝臓および脾臓で最も高く、腎、肺でも高い濃度が検出された<sup>57)</sup>。

臓器内濃度 (μg/g)

患者	臓器							
	肝臓	脾臓	腎臓	肺	心臓	食道	筋肉	脂肪組織
1	166.5	47.7	26.3	19.6	7.3	1.0	0.8	2.3
2	188.1	70.6	26.9	18.8	9.1	6.3	NT	1.9
3	27.4	17.6	5.8	4.3	1.8	0.7	1.0	—
4	93.9	189.5	39.4	23.3	0.5	3.6	1.2	2.3
5	43.4	21.7	11.3	6.7	2.5	0.1	0.1	1.7
6	40.0	8.7	3.8	5.1	1.0	0.9	0.1	—
7	—	—	1.2	1.2	—	—	NT	—
8	2.2	0.6	—	—	—	0.3	0.1	—

測定：HPLC、NT：試験せず、—：検出せず

総投与量に対する回収率 (%)

患者	臓器						総回収率
	肝臓	脾臓	腎臓	肺	心臓		
1	30.4	0.8	0.8	2.6	0.1		34.7
2	13.9	0.3	0.3	1.2	0.1		15.8
3	23.9	1.5	0.6	5.4	0.3		31.7
4	17.3	1.3	0.5	1.7	0.01		21.8
5	41.0	1.6	2.0	6.0	0.2		50.8
6	30.6	0.7	0.6	1.6	0.1		33.6

総投与量 75～1,110mg を投与された癌患者 13 例の剖検例の組織濃度は、肝臓および脾臓で最も高く、また、肺、腎でも高い濃度が検出された<sup>58)</sup>。

総投与量に対する回収率 (%)

	回収率 (%)	範囲
肝	27.5±6.4	17.5—40.3
脾臓	5.2±4.4	0.7—15.6
肺	3.2±3.3	0.4—13.0
腎	1.5±1.0	0.6—4.1
心臓	0.4±0.4	0—1.4
脳	0.3±0.2	0—1.4
脾	0.2±0.2	0.1—0.6

持続腹腔灌流 (CAPD) 施行中の患者に本剤 50mg を静注した後、1～12 時間後の腹腔内濃度は約 0.1μg/mL であった<sup>59)</sup>。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」を参照のこと。

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、主に肝臓に蓄積されるとの報告がある<sup>37)</sup>。

## (6) 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<sup>36),37)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝物は確認されていない。

本剤をヒトの血清、尿およびラット肝臓ホモジネートとともにインキュベートして代謝産物は確認できなかった<sup>57)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 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<sup>37)</sup>。

### (1) 排泄部位及び経路

尿中および胆汁中に排泄される。

### (2) 排泄率 (外国人データ)

本剤を総量で 75~1110mg を投与した後に癌または感染症によって死亡した 13 例を剖検した結果では、投与総量の 27.5%が肝臓から回収され、胆汁中の本剤の濃度は 7.3µg/mL であったことから、1 日投与量の 0.8~14.6%が胆汁中に排泄されていると推定される<sup>58)</sup>。

### (3) 排泄速度 (外国人データ)

Atkinson and Bennett によって二相性の消失が報告されており、比較的急速な第一相の半減期は 24~48 時間、第 II 相の半減期は 15 日に達した。投与後、胆汁中には 12 日間、尿中には 27~35 日間検出された。総クリアランスは平均 30mL/min であった<sup>60)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

血液透析：血液透析により除去されない。

#### <参考> 腎移植、血液透析症例（外国人データ）

腎移植後に全身性カンジダ症を発症した無腎症例に本剤を投与して血中濃度を経時的に測定したが、薬剤の蓄積傾向は認められず、その消失速度は腎機能が正常な患者で報告された数字と違いがなかった。また、血液透析による血中濃度の変化は認められなかった<sup>61)</sup>。

慢性血液透析を必要とする症例に 5-FC、本剤を投与した。除去率は蛋白結合率に相関した。クレアチニン、5-FC、本剤の血中濃度を投与前後に、また透析器の動脈、静脈側の濃度を経時的に測定した。5-FC の除去率はクレアチニンの除去率と差を認めず、透析器の血流量に比例した。この結果は、*in vitro* で測定した蛋白結合率と相関した。5-FC と対称的に本剤は蛋白結合率が非常に高く (>90%)、透析によって殆ど除去できず、透析率はクレアチニンの3~15%の範囲であった。これは、従来の報告と一致する内容であり、4~6 時間の透析によって本剤は殆ど除去されないので、投与量の調節は不要である<sup>36)</sup>。

#### 10. 特定の背景を有する患者

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。

小児における薬物動力学の検討結果については「VII. 2. (1) 解析方法」を参照のこと。

#### 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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
- 2.2 白血球を輸注中の患者 [10.1 参照]

（解説）

該当資料なし

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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（尿一般検査、クレアチニンクリアランス試験、BUN 試験等）、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、観察を十分に行うこと。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。[11.1.3、11.1.8 参照]
- 8.2 本剤は毒性が強く、無顆粒球症があらわれることがあるため、また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、観察を十分に行うこと。[11.1.6、11.1.8 参照]

（解説）

該当資料なし

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

一旦休薬するか、投与間隔をあけて投与すること。本剤の投与により、更に腎機能が低下するおそれがある。

(解説)

該当資料なし

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(解説)

該当資料なし

(6) 授乳婦

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。ヒト母乳中へ移行するかは不明である。

(解説)

該当資料なし

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

該当資料なし

(8) 高齢者

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。

(解説)

該当資料なし

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

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
白血球輸注 [2.2 参照]	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。	機序は不明である。

(解説)

該当資料なし

### (2) 併用注意とその理由

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
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、プレドニゾロン、デキサメタゾン等 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、メチルジゴキシン等	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 キニジン、リドカイン、ベラパミル等	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 塩化パンクロニウム等	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。
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、ヒドロクロチアジド、スピロラクトン等	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。

(解説)

該当資料なし

## 8. 副作用

### 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、異常がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

11.1.1 心停止、心不全、不整脈（心室頻拍、心室細動、心房細動等）（いずれも頻度不明）

11.1.2 急性肝不全（頻度不明）

11.1.3 腎障害（頻度不明）

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。[8.1 参照]

11.1.4 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）（いずれも頻度不明）

11.1.5 アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.6 無顆粒球症（頻度不明）

[8.2 参照]

11.1.7 肺水腫（頻度不明）

11.1.8 低カリウム血症（頻度不明）

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。[8.1、8.2 参照]

11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）

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 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。

11.1.10 中枢神経障害（頻度不明）

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。

#### (解説)

11.1.10 国内及び海外の市販後副作用集積データに基づき、髄腔内注入に伴う脊髄炎、脳症、脊髄障害、対麻痺等の中枢神経障害の報告が集積され、CCDS\*に追記されたこと、またこれらの中枢神経障害は重篤かつ不可逆的な障害となる可能性もあることより、重大な副作用の項に追記し注意喚起を行った。

\* : CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)

## (2) その他の副作用

### 11.2 その他の副作用

種類\頻度	頻度不明
腎臓	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	発疹、そう痒、潮紅、アレルギー反応、斑点状丘疹性皮疹
血液	凝固障害、貧血、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、好酸球増多、白血球増多
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

(解説)

該当資料なし

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

心停止、呼吸停止が起こることがある。

#### 13.2 処置

本剤は血液透析によって除去できない。

(解説)

該当資料なし

<参考>

#### 透析時の補正投与量

本剤は血液透析により除去されないの、透析時の投与量補正は不要である。但し、本剤投与により一時的に高カリウム血症となるので、透析中または透析開始直前に投与する事が望ましい。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 沈殿が生じるため、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。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。

14.1.2 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。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

14.2.3 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。

（解説）

該当資料なし

#### <参考>

インラインフィルターを使用すると、有効成分がろ過される<sup>62)</sup>。

米国の添付文書には、ファイナルフィルターを使用する場合には1.0µm以上の目開きものを使用する旨の記載がある。

#### DOSAGE AND ADMINISTRATION:

An in-line membrane filter may be used for intravenous infusion of amphotericin B; HOWEVER, THE MEAN PORE DIAMETER OF THE FILTER SHOULD NOT BE LESS THAN 1.0 MICRON IN ORDER TO ASSURE PASSAGE OF THE ANTIBIOTIC DISPERSION.

これは、0.22µmのファイナルフィルターを使用した場合には、フィルターが詰まり、途中で流れが止まってしまうという報告を根拠としている。

使用フィルター	0.45µm 円盤フィルター	0.22µm 円盤フィルター		0.22µm 円筒型フィルター
	Millipore Swinnex®			Millipore IVEX-2®
ろ液のアムホテリシン B の濃度 (µg 力価/mL)				
フィルター通過前	1.00±0.10	1.10±0.10	1.07±0.15	1.40±0.17
ろ液量	30ml	1.03±0.15	0.83±0.38	0.90±0.10
	75ml	1.01±0.10	0.00	0.37±0.38
	150ml	—	—	—
	200ml	1.17±0.06	流れなくなった	流れなくなった

Mean±SD

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>63)</sup>

ウサギを使用した試験では、1, 3mg/kg の投与でごく軽度の血圧上昇、10, 30mg/kg でそれぞれ  $9 \pm 3\%$ 、 $46.3 \pm 9.1\%$  の下降を示し、この下降はアトロピンによって遮断された。呼吸促進を示したが、心拍数に影響が少なかった。少量および中等量では不整脈誘発および抑制作用はなかったが、大量適用時には非特異的なカテコールアミン遊離による不整脈が若干認められ、増量とともにその作用は増強した。

モルモット摘出回腸に対しては、収縮、弛緩作用を示さなかった。ラットに対して利尿作用を示さず、尿量の減少が見られたが、その作用はテトラサイクリンに比較して少なかった。

埋め込み電極を装着したネコに無麻酔無拘束下に投与した場合には、嘔吐現象を起こしたが、脳波及び行動上に特記すべき影響は見られなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験<sup>7), 64)</sup>

#### (1) 単回投与毒性試験

急性毒性

LD<sub>50</sub>

マウス静脈内投与	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)
アムホテリシン B 懸濁液	$11.3 \pm 0.7$
アムホテリシン B + デスオキシコール酸ナトリウム	$4.5 \pm 0.3$
デスオキシコール酸ナトリウム	$150 \pm 10$

ウサギ静脈内投与

動物種	投与量	死亡例数	Notes:
ウサギ	2.5mg/kg	0	投与後 10-30 分以内に振戦、痙攣をともなって死亡した。死亡直後に薬理検査を行ったが、組織障害は見られなかった。 また、生存獣では、遅延性の副作用は見られなかった。48-72 時間継続する血中尿素窒素の上昇を認めた。
	3.0-4.5mg/kg	2/13	
	5.0-6.6mg/kg	11/13	

#### (2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性 (ラット)<sup>65)</sup>

ラット 2.5~25mg/kg 4~5 回/週 3 ヶ月間皮下注

諸臓器には、肉眼的には 25mg 群の 1 例に肺膿瘍を認めたほかは、特に異常は認められていない。剖検時の体重及び臓器の重量は、各臓器とも正常値の範囲にあり、肝、腎、心、副腎、睾丸などに肥大、萎縮、変形等の所見は認められていない。

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

(ラット、経口投与)<sup>66)</sup>

Wistar 系妊娠ラットを 67 例用い、妊娠第 9～14 日までの間本剤を 1,700mg/kg 群 (高用量群)、20mg/kg 群 (低用量群) に毎日 1 回胃ゾンデにより強制経口投与し、妊娠末期の胎仔及び生後発育に及ぼす影響を 1%Tragacanth 液投与の群を対照として比較検討し、次のような結果を得た。

- 1; 各投与群共母体の一般状態や妊娠維持に対する本剤の影響は認められなかった。
- 2; 投与両群共妊娠第 19 日目の体重の増加が認められた。
- 3; 妊娠末期の観察では一腹平均着床数及び生仔数が本剤 1,700mg/kg 投与群で有意差を示したが、死亡率に両群共差は認められず、外表及び胸腹部諸臓器の異常は全群認められなかった。骨格異常は対照群のみに肋骨の化骨遅延が認められた。
- 4; 出生後 10 週間の発育に関しては、分娩率において本剤 20mg/kg 投与群は有意差を示し、哺育率では本剤 1,700mg/kg 投与群が有意差を示した。成育率については、雄で本剤 20mg/kg 投与群、雌においては投与両群が有意差を示した。体重の増加及び Ano-genital distance については変化は認められなかった。開眼 VSR、PR、VST、ARR 及び雌雄の性機能については、ほとんど差は認められなかった。
- 5; これら生存例は本剤 20mg/kg 投与群の 1 例を除き、全例外表および胸腹部諸臓器及び骨格系の異常は認められなかった。
- 6; 本剤 20mg/kg 投与群の 1 例に上下切歯の異常発育が見られ、そのため摂食行動が阻害され、かなりの発育遅延が認められたが、性機能については概ね正常と認められた。
- 7; 以上の成績から、本剤の胎仔及び生後 10 週目までに与える影響は殆んど皆無に近いと結論した。

#### (6) 局所刺激性試験

(ウサギ)<sup>63)</sup>

ウサギを使用した結膜刺激性は、0.1%より若干認められ、1%まではテトラサイクリンと差が無かった。また、ウサギ皮膚刺激性は 10%までテトラサイクリンと差が認められなかった。

#### (7) その他の特殊毒性

1) 心毒性 (イヌ)<sup>67)</sup>

イヌに本剤を大量に投与し、心電図上及び電解質の変化を観察した。心電図上には、1mg/kg 以下では変化なく、2～5mg/kg で時に異常がみられた。5～15mg/kg では 15 分以内に死亡した。投与中一時的、規則的な徐脈が見られ、心拍は 100～66/分となりしばしば 10～20mmHg の一時的血圧上昇をともなった。死亡につながった所見は頻脈、T 波上昇、PR 延長、QT 短縮、ST 上昇であった。最終的には、異常な心室性の収縮期におこる棘波の心室性頻脈と粗動又は心室性停止につづいておこった。

投与量 (mg/kg/日)	n	嘔吐	吐血	食欲減退	死亡	剖検例数
1.0	5	4/5	3/5	4/5	1/5	0
2.5	5	4/5	2/5	5/5	1/5	1
3.0～4.0	4	3/4	3/5	5/5	0/4	3
5.0	11	11/11	8/11	9/11	5/11	4

投与一時間前に前投与としてハイドロコチゾン 15mg/kg を 4 匹に静注投与した場合には、心電図変化をおこすのに大量を要した。平均致死量はハイドロコチゾン併用群で 35.2mg/kg (22.5～53.0mg/kg)、非併用群 7 匹の致死量は 10.7mg/kg (5.0～15.0mg/kg) であった。前もってジギタリス投与した 1 頭では本剤 10mg/kg に対する毒性に変化は見られなかった。電解質の変化をみるため 7 匹に 5～10mg/kg を 0.2～5 分間で静注した場合には、注射後 2 分以内にすべてのイヌで血清 K 値が上昇した。血清 Na 値は減少もしくは不変であった。

イヌに 0.5mg/kg を 4 日間静注し、血清 Na、K、Ca、Mg 濃度に影響は見られなかった。0.25, 0.50mg/kg を 1~9 ヶ月間、1~2 日間隔で行い、血清 Na、K、Ca 濃度には変化がみられなかったが、血清 Mg 値は増加した（中央値：1.68→3.14 mEq）。また、2mg/kg を 1 日間隔で 4 回投与した場合には、窒素血症の発展に並行して Mg 値が増加した。

## 2) 溶血性試験（イヌ）<sup>70)</sup>

7 頭のイヌに本剤 5-10mg/kg を 0.2~5 分間で静脈内投与した結果、全ての血清サンプルは本剤により軽度の溶血現象を起こした。2 分間投与のサンプルでは、赤血球量の 1.7% の平均溶血減少を示し、最高 5% であった。

	本剤		血清 K <sup>+</sup> (mEq/L)			血清 Na <sup>+</sup> (mEq/L)		
	投与量 (mg/kg)	投与時間 (分)	投与前	投与後		投与前	投与後	
				2 分後	Final value		2 分後	Final value
1	5.0	0.20	4.3	6.7	6.3	148	148	144
2	5.0	4.0	4.4	5.6	6.7	148	142	137
3	5.0	5.0	4.4	5.7	6.4	147	141	137
4	5.0	0.20	3.8	6.6	—	153	149	—
5	7.5	2.0	4.4	5.5	7.0	161	150	156
6	7.5	2.0	4.2	—	5.4	153	—	153
7	10.0	2.0	4.0	5.4	—	152	145	—
平均		4.2	5.9	6.4	152	146	145	

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ファンギゾン注射用 50mg 毒薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アムホテリシン B 毒薬

### 2. 有効期間

2年

### 3. 包装状態での貯法

冷所（1～15℃）保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：フルシトシン、フルコナゾール、ミコナゾール、イトラコナゾール

### 7. 国際誕生年月日

1958年3月19日（カナダ）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ファンギゾン	1963年4月18日 (輸入承認年月日)	(38A 輸) 第222号	1965年11月1日	1962年11月12日
販売名変更 ファンギゾン注射用 50mg	2008年2月28日	22000AMX00242000	2008年6月20日	1962年11月12日 <sup>※</sup>

※販売名変更前の販売開始日

**9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再評価結果通知年月日：1976年10月28日

再評価結果の内容：「有用性が認められるもの」と判定された。

**11. 再審査期間**

該当しない

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ファンギゾン注射用 50mg	6173400D1035	6173400D1035	111302002	620007467

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) Dutcher J.D.: The Discovery and Development of Amphotericin B, *Dis Chest*, 1968, 54 S1 296-298 (PMID: 4877964)
- 2) Gold W., et al.: Amphotericins A and B, Antifungal Antibiotics Produced By A Streptomyces, *Antibiotics Annual.*, 1995-1956, 3 579-586 (PMID: 13355330)
- 3) Vandeputte J., et al.: Amphotericins A and B, Antifungal Antibiotics Produced by A Streptomyces. II. The Isolation and Properties of the Crystalline Amphotericins, *Antibiot Annual.*, 1955-1956, 3 587-591 (PMID: 13355331)
- 4) Steinberg B.A., et al.: Amphotericins A And B: Two New Antifungal Antibiotics Possessing High Activity Against Deep-Seated And Superficial Mycoses, *Antibiotics Annual.*, 1955, 3 574-578 (PMID: 13355329)
- 5) Sternberg T.H., et al.: A New Antifungal Antibiotic, Amphotericin B, *Antibiot Annual.*, 1995, 3 566-573 (PMID: 13355328)
- 6) Dutcher J.D., et al.: Chemical Studies On Amphotericin B. 1. Preparation Of The Hydrogenation Product And Isolation Of Mycosamine, An Acetolysis Product, *Antibiot Annual.*, 1956, 866-869 (PMID: 13425473)
- 7) Bartner E., et al.: Studies On A New Solubilized Preparation Of Amphotericin B, *Antibiotics Annual.*, 1957, 5 53-58 (PMID: 13521782)
- 8) Bonner D.P., et al.: Stability studies with amphotericin B and amphotericin B methyl ester., *J. Antibiot.*, 1975, 28(2) 132-135 (PMID: 234414)
- 9) Sarubbi F.A., et al.: Nosocomial Meningitis and Bacteremia due to Contaminated Amphotericin B, *JAMA.*, 1978, 239(5) 416-418 (PMID: 413939)
- 10) Lee M.D., et al.: Stability of amphotericin B in 5% dextrose injection stored at 4 or 25 degrees C for 120 hours., *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1994, 51(3) 394-396 (PMID: 8160698)
- 11) Kintzel P.E., et al.: Stability of amphotericin B in 5% dextrose injection at 25 degrees C [letter]., *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1991, 48(8) 1681 (PMID: 1897539)
- 12) Tipple M., et al.: Stability of amphotericin B in polyvinyl chloride intravenous infusion bags, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1975, 112(1) 145-146 (PMID: 1147375)
- 13) Brock E.R., et al.: Stability of Amphotericin B in Infusion Bottles. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1973, 4(6) 648-649 (PMID: 4793885)
- 14) 幸保 文治ほか：ファンギゾン（注射用アムホテリシン B）の配合変化（第 1 報）－市販輸液との配合変化－、*医薬ジャーナル*, 1986, 22(8) 1653 (管理番号 152)
- 15) 福島 裕行：注射薬の配合変化 *メディカル・プランニング社*, 1977, p. 232
- 16) 幸保 文治ほか：ファンギゾン（注射用アムホテリシン B）の配合変化（第 2 報）－5%ブドウ糖注射液中での他の注射在との配合変化－、*医薬ジャーナル*, 1987, 23(2) 387 (管理番号 164)
- 17) 神田 真吾ほか：CELTOL 注の基本的配合と点滴静注常用処方における安定性、新薬と臨牀, 1980, 29(1) 129-138 (管理番号 114)
- 18) 神代 昭ほか：注射液配合変化研究（第 7 報）ビタミン B1, B6, B12 配合剤について、*九州薬会報*, 1976, 30 77 (管理番号 98)
- 19) 神代 昭ほか：注射液配合変化研究（第 4 報）VB6 製剤について、*九州薬会報*, 1975, 29 65 (管理番号 95)
- 20) 神代 昭ほか：注射液配合変化研究（第 2 報）4 種のビタミン B1 誘導体注射液について、*九州薬会報*, 1974, 28 33 (管理番号 86)
- 21) 神代 昭ほか：注射液配合変化研究（第一報）2 種のパントテン酸誘導体注射液について、*九州薬会報*, 1973, 27 23 (管理番号 78)
- 22) 前崎 繁文ほか：特集 真菌症と抗真菌剤 真菌剤の適応と限界、*医薬ジャーナル*, 1997, 33(7) 1706-1712 (管理番号 326)
- 23) Ibrahim Al-Mohsen, MD; Walter T. Hughes, MD, SYSTEMIC ANTIFUNGAL THERAPY: PAST, PRESENT AND FUTURE, *Annals of Saudi Medicine*, 1998, 18(1): 28-38 (PMID: 17341911)
- 24) Gottlieb D., et al.: Protection of Fungi against Polyene Antibiotics by Sterols, *Science*, 1958, 128(3320) 361 (PMID: 13568794)

- 25) Lampen J.O., et al.: Mechanism of Protection by Sterols against Polyene Antibiotics, *J Bacteriol*, 1960, 80(2) 200-206 (PMID: 14413698)
- 26) Lampen J.O.: Amphotericin B And Other Polyenic Antifungal Antibiotics, *Am. J. Clin. Pathol.*, 1969, 52(2) 138-146 (PMID: 4183821)
- 27) Holz R.W.: The Effects Of The Polyene Antibiotics Nystatin And Amphotericin B On Thin Lipid Membranes, *Ann N Y Acad Sci*, 1974, 235(0) 469-479 (PMID: 4528030)
- 28) Andreoli T.E., et al.: The Effect of Amphotericin B on the Water and Nonelectrolyte Permeability of Thin Lipid Membranes, *J Gen Physiol*, 1969, 53(2) 133-156 (PMID: 5764743)
- 29) Kinsky S.C., et al.: Further Studies On The Hemolytic Action Of Filipin And Derivatives, *Biochimica Biophysica Acta*, 1967, 135(5) 835-843 (PMID: 6065681)
- 30) Hartsel S.C., et al.: How does Amphotericin B Work?: Studies on Model Membrane Systems, *J Liposome Research*, 1993, 3(3) 377-408 (管理番号 : 258)
- 31) Thillack T.W. & Kinsky S.C.: A Freeze-Etch Study Of The Effects Of Filipin On Liposomes And Human Erythrocyte Membranes, *Biochimica Biophysica Acta*, 1973, 323(1) 43-54 (PMID: 4796117)
- 32) American Society Hospital Pharmacists.: American Hospital Formulary Service Drug Information, 1990, 85. Antifungal antibiotics 67-70
- 33) 森 健ほか : Current Therapy, 1997, 15(7) 67-71
- 34) 三上 襄ほか : Amphotericin B の in vitro および in vivo 活性の再評価. 真菌誌, 1987, 28 373-384 (管理番号 165)
- 35) Littman M.L., et al.: Induced resistance of *Candida* species to nystatin and amphotericin B, *ANTIBIOTICS ANNUAL*, 1957, 5 981-987 (PMID: 13521925)
- 36) Block E. R., et al.: Flucytosine And Amphotericin B: Hemodialysis Effects On The Plasma Concentration And Clearance. Studies in man, *Annals Internal Med.*, 1974, 80(5) 613-617 (PMID: 4823813)
- 37) Gallis, H. A., et al.: Amphotericin B: 30 years of clinical experience, *Rev. Infect. Dis.*, 1990, 12(2) 308-329 (PMID: 2184499)
- 38) Fisher, JF., et al.: Penetration of amphotericin B into the human eye, *J. Infect. Dis.*, 1983, 147(1) 164 (PMID: 6681621)
- 39) Atkinson A.J., et al.: Amphotericin B pharmacokinetics in humans. *Antimicrob Agents Chemother*, 1978, 13(2) 271-276 (PMID: 646348)
- 40) Chabot G.G., et al.: Pharmacokinetics and Toxicity of Continuous Infusion Amphotericin B in Cancer Patients, *J Pharm Sci*, 1989, 78(4) 307-310 (PMID: 2724094)
- 41) Bortolussi R.A., et al.: Treatment Of *Candida* Peritonitis By Peritoneal Lavage With Amphotericin B, *J Pediatr*, 1975, 87(6) 987-988 (PMID: 1102642)
- 42) Tsushima K., et al.: Successful Treatment Of Fungus Ball In A Patient With Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Continuous Percutaneous Instillation Of Antifungal Agents Into The Cavity, *Intern Med*, 1996, 35(9) 736-741 (PMID: 8915703)
- 43) Eisenberg R.S., et al.: Nebulization Of Amphotericin B, *Am Rev Respir Dis*, 1971, 103(2) 289-292 (PMID: 5100092)
- 44) 岩田 和夫他 : AMPHOTERICIN B の血中および臓器内濃度の実験的検討、*CHEMOTHERAPY*, 1968, 16(7) 877-881 (管理番号 37)
- 45) Ehle I.N., et al.: Quantitation of Amphotericin B with Use of High-Pressure Liquid Chromatography, *J Infect Dis*, 1977, 135(3) 414-422 (PMID: 850079)
- 46) Golas C.L., et al.: Measurement of Amphotericin B in Serum or Plasma by High-Performance Liquid Chromatography, *J Chromatogr*, 1983, 278(2) 387-395 (PMID: 6668318)
- 47) Fields B.T., et al.: Amphotericin B serum concentrations during therapy. *Appl Microbiol*, 1970, 19(6) 955-959 (PMID: 5456013)
- 48) Bindschadler D.D., et al.: A pharmacologic guide to the clinical use of amphotericin B, *J Infect Dis*, 1969, 120(4) 427-436 (PMID: 5394441)
- 49) Fowderly W.G., HPLC measurement of amphotericin B serum Levels in cancer patients (abstract 782). Program and abstracts of the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC: American Society for Microbiology, 1987

- 50) Fields B.T. Jr, et al.: Effect of rapid intravenous infusion on serum concentrations of amphotericin B *Appl Microbiol*, 1971, 22(4) 615-617 (PMID: 5130433)
- 51) Starke J.R., et al.: Pharmacokinetics of Amphotericin B in Infants and Children, *J Infect Dis*, 1987, 155(4) 766-774 (PMID: 3819480)
- 52) Koren G, et al.: Pharmacokinetics and Adverse Effects of Amphotericin B In Infants And Children, *J Pediatr*, 1988, 113(3) 559-563 (PMID: 3411404)
- 53) Benson J.M., et al.: Pharmacokinetics of Amphotericin B in Children, *Antimicrob Agents Chemother*, 1989, 33(1) 1989-1993 (PMID: 2610508)
- 54) McCoy M.J., et al.: Coccidioidomycosis Complicating Pregnancy, *Am J Obstet Gynecol*, 1980, 137(6) 739-740 (PMID: 7395940)
- 55) Utz J.P., et al.: Therapy of cryptococcosis with a combination of flucytosine and amphotericin B, *J Infect Dis.*, 1975, 132(4) 368-373 (PMID: 1185007)
- 56) Dugoai B.M., et al.: Amphotericin B concentration in cerebrospinal fluid of patients with AIDS and cryptococcal meningitis, *Clin Pharm.*, 1989, 8(3) 220-221 (PMID: 2706895)
- 57) Christiansen K.J., et al.: Distribution and activity of amphotericin B in humans, *J Infect Dis*, 1985 152(5) 1037-1043 (PMID: 4045244)
- 58) Collette N., et al.: Tissue concentrations and bioactivity of amphotericin B in cancer patients treated with amphotericin B - deoxycholate, *Antimicrob Agents Chemother*, 1989 33(3) 362-368 (PMID: 2658785)
- 59) Kerr C.M., et al.: Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis, *Ann Intern Med*, 1983, 99(3) 334-336 (PMID: 6351688)
- 60) Atkinson A.J., et al.: Amphotericin B pharmacokinetics in humans, *Antimicrob Agents Chemother*, 1978, 13(2) 271-276 (PMID: 646348)
- 61) Feldman H.A., et al.: Amphotericin B Therapy In An Anephric Patient, *Antimicrob Agents Chmother*, 1973, 4(3) 302-305 (PMID: 4586143)
- 62) Tipple M., et al.: Availability Of Active Amphotericin B After Filtration Through Membrane Filters, *Am Rev Respir Dis*, 1977, 115(5) 879-881 (PMID: 857722)
- 63) 須賀 俊郎ほか : Amphotericin-B の薬理作用、東邦医会誌, 1969, 16(6) 745-753 (管理番号 49)
- 64) Keim G.R. Jr., et al.: Amphotericin B Methyl Ester Hydrochloride and Amphotericin B: Comparative Acute Toxicity, *Science*, 1973, 179(4073) 584-585 (PMID: 4686465)
- 65) Bartner E., et al.: Studies on a new solubilized preparation of amphotericin B, *Antibiot Ann*, 1957, (5) 53-58 (PMID: 13521782)
- 66) 高橋日出彦ほか : 妊娠 Ddi 系マウスに対する AMPHOTERICIN B 投与の胎仔の発生及び生後発育に関する影響, 未発表資料
- 67) Butler W.T., et al.: Electrocardiographic And Electrolyte Abnormalities Caused By Amphotericin-B In Dog And Man, *Proc Soc Exp Biol Med*, 1964, 116 857-863 (PMID: 14230372)

## 2. その他の参考文献

該当しない

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

現在は上市していない（2014年10月現在）

### **2. 海外における臨床支援情報**

該当しない

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

#### (1) 配合変化試験

##### 輸液との配合変化

生理食塩液および高カロリー輸液を含む 80 品目の輸液中との配合変化を検討し、市販電解質輸液のすべてが混合直後より混濁がみられ、果糖を除く、糖類輸液およびデキストランのみの輸液においてのみ室温 24 時間保存でも外観変化がみられず、力価も残存率 90%以上を保つことがわかった。

##### 実験方法

本剤 50mg 力価を注射用蒸留水 10mL にて溶解し、これを市販輸液 500mL 中に混合した。高カロリー輸液はハイカリック液 1 号、2 号および 3 号については 1 バッグ 700mL にプロテアミン 12×300mL を加えて 1000mL とし、パレメンタール A および B では 1 ボトル 400mL にモリブロン 200mL を加えた。また、ワスタ基本液 400mL にワスタカルシウム 15mL、12%イスポール 200mL を加えて調製した。この調製液 1 バッグまたは 1 ボトルにつき、本剤 50mg 力価/D.W. 10mL を加えた。メイロン 84 では 250mL 中に混合した。そして室温 (20℃±2℃) にて混合直後、1 時間、2 時間、3 時間、6 時間、24 時間後の外観を肉眼的に観察し、同時に日立堀場 pH メーター F・8AT 型にて pH を測定した。外観変化のみられないケースについては本剤の力価を混合直後、6 時間後、24 時間後の試料について測定した。力価測定法は日抗基一般試験法、力価試験、比濁法によった。試験菌は *Candida albicans* No. Yu1200 を用いた。

##### 実験結果と考察

外観変化の認められなかったのは、5%、10%、50%ブドウ糖注射液、5%キシリット TX、キシリット 5%、クリニット 5%、5%ソルビット TS、マルトス-10、15%マンニット TM、10%レオマクロデックス、マクロデックス-D、デキストランブドウ糖液 T40 で、対照としての注射用蒸留水を除き、他のすべての輸液で混合直後から混濁がみられた。生理食塩液においても混合直後より混濁のみられることから、さらに希釈して、0.2%食塩液でしらべたが同様混濁がみられた。また混合液の pH が低い程、すなわち酸性の度合の高い程混濁の量は多くみられた (フィジオゾール 3F, 4F)。本剤の力価については 24 時間室温保存においてデキストランブドウ糖注射液 T40 を除き、他は残存力価 90%以上を保ち、力価の低下はほとんどみられないことがわかった。このことは本剤を輸液に混合して点滴静注するには果糖を除く糖類輸液と、デキストラン、低分子デキストランのみの輸液を用いる以外は混合不可であることを示しており、極めて配合変化の多い注射剤であることを裏付けている。

幸保文治ほか、ファンギゾン (注射用アムホテリシン B) の配合変化 (第 1 報) -市販輸液との配合変化-、医薬ジャーナル 22 8 1653 1986 (管理番号 152)

##### 注射剤との配合変化

5%ブドウ糖注射液 500mL に本剤を混合し、さらに臨床上配合される可能性のある抗生物質製剤、フロリード F、ヘパリンナトリウム、抗ヒスタミン剤であるピレチア注、副腎皮質ホルモンとして水溶性ハイドロコトロン、ソル・メドロール、ソル・コーテフ、リンデロン注の配合変化を検討した。

## 実験方法

本剤 50mg 力価を注射用蒸留水 10mL にて溶解し、これを 5%ブドウ糖注射液 500mL に混合し、ついでそれぞれの注射剤をこれに加え、室温 (20°C±2°C) にて混合直後、1 時間、3 時間、6 時間、24 時間後の外観変化を肉眼的に観察し、同時に日立・堀場 F-8DP 型 pH メーターにて pH を測定した。外観変化のみられないケースについては混合直後、6 時間、24 時間 (一部は 3 時間) の試料につき本剤の力価を測定した。力価の測定は日抗基一般試験法、力価試験法、比濁法によった。

## 結果

本剤 50mg 力価を 5%ブドウ糖注射液に混合し、ついでペントシリンほか市販注射剤 18 品目をそれぞれ加えて、3 剤配合試験を行い、pH の変化、外観変化、本剤の力価の経時変化を調べた結果、βラクタム系抗生物質、アミノ糖系抗生物質についてはセフォビッドを除くすべての例において混合直後よりわずかな混濁が認められ、セフォビッドは混合 1 時間後に混濁がみられた。ヘパリンナトリウム、フロリード F についても同様で、本実験に供した 19 品目のうち、外観変化のみられなかったのはピレチア注、ソル・メドロール、リンデロン注、ソル・コーテフの 4 品目で、何れも本剤の力価は室温 24 時間後も何ら変化なかった。

5%ブドウ糖注射液 200mL 中でソル・コーテフ 100mg と本剤 25mg 力価、10mg 力価、1mg 力価を配合した場合何れも外観変化はみられないが、1mg 力価の場合、本剤の力価が経時的に低下することが明らかとなった。このことから本剤は 5%ブドウ糖注射液中では外観変化がみられない場合は比較的安定であり、濃度が低下するに従って、力価も経時的に低下することがわかった。

幸保文治ほか、ファンギゾン (注射用アムホテリシン B) の配合変化 (第 2 報) -5%ブドウ糖注射液中での他の注射剤との配合変化、医薬ジャーナル 23 2 387 1987 (管理番号 164)

## その他の報告

神田 真吾ほか：CELTOL 注の基本的配合と点滴静注常用処方における安定性、新薬と臨床 29 1 129 1980 (管理番号 114)

神代 昭ほか：注射液配合変化研究 (第 7 報) ビタミン B1, B6, B12 配合剤について、九州薬会報 30 77 1976 (管理番号 98)

神代 昭ほか：注射液配合変化研究 (第 4 報) VB6 製剤について、九州薬会報 29 65 1975 (管理番号 95)

神代 昭ほか：注射液配合変化研究 (第 2 報) 4 種のビタミン B1 誘導体注射液について、九州薬会報 28 33 1974 (管理番号 86)

神代 昭ほか：注射液配合変化研究 (第一報) 2 種のパントテン酸誘導体注射液について、九州薬会報 27 23 1973 (管理番号 78)

本剤の配合変化表（1）注射薬

試験薬剤	規格	メーカー	試験結果	管理番号
5%ブドウ糖注射液	500mL	大塚	24 時間後外観、pH、 本剤の力価に変化なし	164
ペントシリン	1g 力価×2/DW 20mL	富山	配合直後に混濁	164
セフメタゾン	1g 力価/DW 10mL	三共	配合直後に混濁	164
セフォビッド	1g 力価/DW 10mL	ファイザー	配合 1 時間後に混濁	164
ヤマテタン	1g 力価/DW 10mL	山之内	配合直後に混濁	164
シオマリン	1g 力価/DW 10mL	塩野義	配合直後に混濁	164
モダシン	1g 力価/DW 20mL	グラクソ	配合直後に混濁	164
ロセフィン	1g 力価/DW 10mL	ロシュ	配合直後に混濁	164
ベストコール	1g 力価/DW 10mL	武田	配合直後に混濁	164
エボセリン	1g 力価/DW 10mL	藤沢	配合直後に混濁	164
ゲンタシン	40mg 力価/1mL	エセックス	配合直後に混濁	164
硫酸アミカシン	200mg 力価/DW 2mL	萬有	配合直後に混濁	164
ベクタシン	100mg 力価/DW 2mL	エセックス	配合直後に混濁	164
フロリード F	200mg/20mL	持田	配合直後に混濁	164
ノボヘパリン	1000U/10mL	小玉	配合直後に混濁	164
ピレチア	25mg/1mL	塩野義	24 時間後外観、pH、 本剤の力価に変化なし	164
水溶性ハイドロコートン	500mg/10mL	萬有	配合直後に混濁	164
ソル・メドロール	40mg/sol 1mL	アップジョン	24 時間後外観、pH、 本剤の力価に変化なし	164
リンデロン注	4mg/1mL	塩野義	24 時間後外観、pH、 本剤の力価に変化なし	164
ソル・コーテフ	100mg/sol 2mL	アップジョン	24 時間後外観、pH、 本剤の力価に変化なし	164
セルトール	1g/5mL		配合直後に混濁	114
ネオラミン 3B			配合直後に混濁、沈殿	98
トリドセラン			配合直後に混濁、沈殿	98
ビタメジン			配合直後に混濁、沈殿	98
ビタノイリン			配合直後に混濁、沈殿	98
ビーゼット	30mg/ampule		配合直後に混濁	95
ピリドキサル	30mg/ampule		混濁（1 時間）、沈殿（3 時間）	95
ピロミジン	30mg/ampule		混濁（3 時間）	95
アリナミン F	25mg/ampule		ブドウ糖液 500mL で不可	95
ネオラミン	25mg/ampule		ブドウ糖液 500mL で不可	95
コメタミン	25mg/ampule		ブドウ糖液 500mL で不可	95
ベストン	25mg/ampule		ブドウ糖液 500mL で不可	95
パントシン注			配合直後に混濁、沈殿	78
パントール注			配合 3 時間まで外観、pH 変化なし	78

注) 試験実施時点の製品名である。

本剤の配合変化表（2）輸液

試験薬剤	規格	メーカー	試験結果	管理番号
生理食塩液	500mL	扶桑	配合直後に混濁	152
0.5%食塩液	500mL		配合直後に混濁	152
0.4%食塩液	500mL		配合直後に混濁	152
0.3%食塩液	500mL		配合直後に混濁	152
0.2%食塩液	500mL		配合直後に混濁	152
セルモ生食	500mL	テルモ	配合直後に混濁	152
5%ブドウ糖	500mL	大塚	24 時間後外観、pH、本剤の力価に変化なし	152
10%ブドウ糖	500mL	大塚	24 時間後外観、pH、本剤の力価に変化なし	152
50%ブドウ糖	500mL	光	24 時間後外観、pH、本剤の力価に変化なし	152
5%キシリット TX	500mL	テルモ	24 時間後外観、pH、本剤の力価に変化なし	152
キシロット 5%	500mL	テルモ	24 時間後外観、pH、本剤の力価に変化なし	152
クリニット 5%	500mL	エーザイ	24 時間後外観、pH、本剤の力価に変化なし	152
ソルビット 5%TS	500mL	テルモ	24 時間後外観、pH、本剤の力価に変化なし	152
フルクトン 5%	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
フルクトマニト注	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
マルトス 10	500mL	大塚	24 時間後外観、pH、本剤の力価に変化なし	152
マンニット TML5%	500mL	テルモ	24 時間後外観、pH、本剤の力価に変化なし	152
グリセオール	500mL	中外	配合直後に混濁	152
リンゲル液	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
乳酸リンゲル TR	500mL	テルモ	配合直後に混濁	152
ソルビット乳酸リンゲル TSR	500mL	テルモ	配合直後に混濁	152
ハルトマン液	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	152
ハルトマン S 液	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	152
ハルトマン液 pH : 8	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	152
ブドウ糖-乳酸リンゲル TDR	500mL	テルモ	配合直後に混濁	152
ブドウ糖-電解質液 DS3	500mL	テルモ	配合直後に混濁	152
タクテック	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
ラクテック G	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
アクチット	500mL	日研	配合直後に混濁	152
ヴィーン D	500mL	日研	配合直後に混濁	152
EL3 号	500mL	森下	配合直後に混濁	152
KN 補液 1A	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
KN 補液 2A	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
KN 補液 3A	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
KN 補液 4A	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
KN 補液 1B	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
KN 補液 2B	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
KN 補液 3B	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
KN 補液 4B	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
KN 補液 MG3 号	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
ソリタ T1	500mL	清水	配合直後に混濁	152
ソリタ T2	500mL	清水	配合直後に混濁	152
ソリタ T3	500mL	清水	配合直後に混濁	152
ソリタ T4	500mL	清水	配合直後に混濁	152
フィジオゾール 1S	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	152
フィジオゾール 2S	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	152

試験薬剤	規格	メーカー	試験結果	管理番号
フィジオゾール 3S	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	152
フィジオゾール 4S	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	152
フィジオゾール 3F	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	152
フィジオゾール 4F	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	152
フィジオゾール 1L	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	152
フィジオゾール 2号	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	152
フィジオゾール 3号	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	152
フィジオゾール 4号	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	152
ポタコール R	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
レトロマックス 10%	500mL	ミドリ十字	24時間後外観、pH、本剤の力価に変化なし	152
マクロデックス D	500mL	ミドリ十字	24時間後外観、pH、本剤の力価に変化なし	152
デキストランブドウ糖 T40	500mL	大塚	24時間後外観、pH、本剤の力価に変化なし	152
低分子デキストラン L	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
サヴィオゾール	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	152
6HES	500mL	森下	配合直後に混濁	152
ヘマセル	500mL	ヘキスト	配合直後に混濁	152
イントラファット	500mL	大五	配合直後に混濁	152
キリット A	500mL	大鵬	配合直後に混濁	152
パンアミン	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
パンアミン G	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
クリニタミン	500mL	エーザイ	配合直後に混濁	152
プラスアミノ	500mL	エーザイ	配合直後に混濁	152
アミノレバン	500mL	大塚	配合直後に混濁	152
モリアミン N	500mL	森下	配合直後に混濁	152
プロテアミン XT	500mL	田辺	配合直後に混濁	152
テルアミノ 12X	500mL	テルモ	配合直後に混濁	152
ハイカリック液 1号+ テルアミノ 12X	700mL+ 300mL		配合直後に混濁	152
ハイカリック液 2号+ プロテアミン 12X	700mL+ 300mL		配合直後に混濁	152
ハイカリック液 3号+ プロテアミン 12X	700mL+ 300mL		配合直後に混濁	152
パレメンタール A+モリブロン	700mL+ 300mL		配合直後に混濁	152
パレメンタール B+モリブロン	700mL+ 300mL		配合直後に混濁	152
ワスタ+12%イスポール+ ワスタ Ca	400+200 +15mL		配合直後に混濁	152
メイロン 84	250mL		配合直後に混濁	152
EL-レフラック	500mL		配合直後に混濁	152
ペリソリタ	1000mL		配合直後に混濁	152
注射蒸留水	500mL	光	24時間後外観、pH、本剤の力価に変化なし	152

注) 試験実施時点の製品名である。

## 脂肪乳剤との配合

院内調剤で本剤を脂肪乳剤と混合し、徐放性製剤を模倣する試みが行われているが、十分な混合状態が得られず、一部には沈殿が生成するという報告もあり、このような院内調剤の危険性が警告されている。また、51例を対象とした比較臨床試験では、脂肪乳剤との配合によって腎障害の軽減は得られないことが確認された。

### <参考> (外国人データ)

好中球減少患者 51 例を対象として無作為におこなったオープン第Ⅱ相試験で、エンピリックセラピーとして本剤の 5% ブドウ糖溶液およびイントラリピッド溶液を静脈内投与し、治療の妥当性、安全性、副作用を検討された。その結果、本剤を 0.75 mg/kg/day の投与量で静脈投与する場合、イントラリピッドは腎毒性、およびその他の副作用を軽減できない。脂肪の過剰投与による一次的な肺障害を伴うことが報告された。

P Schöffski et al., Safety and toxicity of amphotericin B in glucose 5% of intralipid 20% in neutropenic patients with pneumonia or fever of unknown origin: randomized study., *BMJ* 317(8); 379-384, 1998 (PMID: 9694753)

本剤と脂肪乳剤の配合変化を検討した結果、界面張力の測定では調製後わずか 15 分で兆候が現れた。また、電気電動度の測定でも上昇が観察された。この現象に対して我々は次のような仮説を立てた。本剤の製剤に配合されているデオキシコール酸（アニオン）が反対に荷電した卵の黄身のコリン基を乳剤中から引きつける。即ち、デオキシコール酸とフォスファチジルコリンが白色の沈殿を生じ、その結果界面活性剤（デオキシコール酸）の濃度が低下して、本剤の可溶性が保てなくなる。Ranchere らは、脂肪乳剤から本剤が沈殿すると同時に、浸透圧が減少することを観察したが、これは、界面活性剤がフォスファチジルコリンと共に沈殿して溶液中の濃度が減少すると浸透圧が低下するためであろう。

P E Heide, Precipitation Of Amphotericin B From I.V. Fat Emulsion, *Am J Health-Syst Pharm* 54 1449 1997 (PMID: 9194992)

J Y Ranchère et al., Amphotericin B intralipid formulation: stability and particle size, *J Antimicrob Chemother.* Jun; 37(6): 1165-9, 1996 (PMID: 8836819)

本剤をイントラリピッドに溶解して投与すると毒性軽減、効果増強が得られるという報告があるが、この投与方法はコントロールされた試験結果に基づくものではなく、推奨できない。尚、最近、イントラリピッドのメーカーは本剤とイントラリピッドの混合液は安定性に欠けることを主な理由として、警告している。

E Castagnola et al., Fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: an approach to a rational management protocol., *BONE MARROW TRANSPLANT* 18 S2 97 1996 (PMID: 8932808)

63 歳女性（肝移植後の *Torulopsis glabrata* 尿路感染症、FCZ 耐性）に本剤 105mg (1.25mg/kg) をイントラリピッドに溶解して 2 日間投与。4 日目に急性腎不全が発現。

これまでに発表された、この投与方法（本剤+イントラリピッド）の小規模臨床試験、症例報告 9 報と共に Ericsson らの報告を引用した後、更に本剤のリピッドエマルジョン製剤の臨床効果と副作用にも言及し、本剤+イントラリピッドの混合物を広く臨床で使用する以前に副作用等の評価を行うべきであると結論している。

M A Gales et al., Acute Renal Failure With Amphotericin B In Lipid Emulsion, *Ann Pharmacother* 309 1036 1996 (PMID: 8876871)

本剤 50mg/10mL 注射用蒸留水を調製しこの 9mL (本剤 45mg) を 500mL の脂肪乳剤と混合し、脂肪乳剤中の本剤濃度を経時的に測定した。脂肪乳剤中の濃度は経時的に減少し、黄色の沈殿（本剤）が析出した。

O Ericsson et al., Amphotericin B is Incompatible With Lipid Emulsions, *Ann Pharmacother* 30 3 298 1996 (PMID: 8833570)

本剤水溶液（5mg/mL）1.2mL を10%および20%の脂肪乳剤8.8mL と混合し、0.6mg/mL の白濁にして目に見える粒子の無いよう調製し、23℃一時間放置した後、遠心分離（5000rpm×15min.）して二相に分離し油層中の本剤の粒子径（測定範囲1～112μm）を測定し、本剤0.6mg/mL 0.5%ブドウ糖溶液と比較した。

溶解液	Total No. Particles/mL <sup>*a</sup>	No. Particles≥10μm
5%ブドウ糖液	9077±44	81±15
10%脂肪乳剤	82951±4323	8268±336
20%脂肪乳剤	74119±333	31988±923

\*a ; 1～112μm の粒子数

インラインフィルターを使用しないと 10μm 以上の粒子が肺やその他の臓器に達して栓塞を形成する恐れがあるので、この実験結果に従えば、ルーチンでは本剤と脂肪乳剤の混合液を投与すべきではないと結語している。

L A Trissel, Amphotericin B Does Not Mix With Fat Emulsion, Am J Heaktg-Syst Pharm 52 1463 1995 (PMID: 7671046)

症例報告9例。本剤0.5mg/mL/脂肪乳剤を調製し、9例に投与。腎障害はなかったものの、4例で電解質異常が発現。

T M Smith et al., Letter to the editor: Lack Of Nephrotoxicity With Administration Of Amphotericin B In A Lipid Emulsion (Letter to the editor), Ann Pharmacother 28 11 1307 1994 (PMID: 7849357)

#### 海外の報告

薬剤	概要	著者	PMID 管理番号
ハイドロコチジンリン酸ナトリウム、ヘパリン	混濁および力価低下なし	Gotz VP (1981)	7223754
経管栄養剤	目視確認できる混濁が生じた	Athanikar N	107797
結晶性のアミノ酸または電解質を含む溶液および pH6.0 以下の溶液中	コロイド状の薬剤の分散状態の崩壊が加速	King JC (1979)	
ヘパリン（生食溶液）	混濁が生じるので、ヘパリンロックでは本剤を投与する前に 5%グルコースによる space flush が必要	Rice JK (1988)	2603876
CAPD 溶液 (Diancal)	配合変化なし	Peritone JR (1990)	
硫酸マグネシウム	Y-site 使用により同時投与可能	Raymond GG (1991)	153
メルファラン (0.1mg/mL saline)	配合直後に混濁	Trissel LA (1993)	8266963
スクラルファート (500mg/400 mL pH3.5 Hcl)	配合直後に混濁	Feron B (1993)	8122691
硫酸セフピロム (50mg/mL 5%ブドウ糖溶液)	Y-site で混合し肉眼的反応はなかったが、本剤の力価低下	Allen LV (1995)	8564608
アズトレオナム (40mg/mL 5%ブドウ糖溶液)	Y-site で混合し配合変化を確認	Trissel LA (1995)	7656099
シプロフロキサシン (2mg/mL 5%ブドウ糖溶液)	Y-site で混合し沈殿	Elmore RL (1996)	154
塩酸グラニセトロン (50μg/mL 5%ブドウ糖溶液)	Y-site で混合し混濁	Trissel LA (1995)	7656099

Janknegt R (1990) Peritoneal Dialysis International 10(4): 287-289, 1990 (PMID: 2096930)  
 Jurgens RW (1981) Am J Hosp Pharm 38(3): 377-8, 1981 (PMID: 7223753)  
 Trissel LA (1997) Am J Hosp Pharm 54 (1): 56-60, 1997 (管理番号 155)  
 Reed MD (1983) Cancer 51(9): 1563-70, 1983 (PMID: 6403215)

