

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 2013 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

ファンキゾン[®] 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（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 50mg（力価）含有
一般名	和名：アムホテリシン B（JAN） 洋名：amphotericin B（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	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） 発売年月日：1962年11月12日
開発・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 フリーダイヤル：0120-192-109 受付時間：平日 9時～17時30分（土・日・祝日・当社休日を除く）

本 IF は 2020 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

®：登録商標

IF利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準取載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIF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IFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IFを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 開発の経緯	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	21
II. 名称に関する項目		VII. 薬物動態に関する項目	
1. 販売名	7	1. 血中濃度の推移・測定法	25
2. 一般名	7	2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 構造式又は示性式	7	3. 吸収	30
4. 分子式及び分子量	7	4. 分布	30
5. 化学名（命名法）	7	5. 代謝	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7	6. 排泄	33
7. CAS登録番号	7	7. トランスポーターに関する情報	33
III. 有効成分に関する項目		8. 透析等による除去率	33
1. 物理化学的性質	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	1. 警告内容とその理由	35
3. 有効成分の確認試験法	8	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	35
4. 有効成分の定量法	8	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	35
IV. 製剤に関する項目		4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	35
1. 剤形	9	5. 慎重投与内容とその理由	35
2. 製剤の組成	9	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	35
3. 注射剤の調製法	10	7. 相互作用	36
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	11	8. 副作用	37
5. 製剤の各種条件下における安定性	11	9. 高齢者への投与	40
6. 溶解後の安定性	12	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	40
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13	11. 小児等への投与	41
8. 生物学的試験法	15	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15	13. 過量投与	41
10. 製剤中の有効成分の定量法	16	14. 適用上の注意	41
11. 力価	16	15. その他の注意	42
12. 混入する可能性のある夾雑物	16	16. その他	43
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	16		
14. その他	16		
V. 治療に関する項目			
1. 効能又は効果	17		
2. 用法及び用量	17		
3. 臨床成績	18		

IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	44
2. 毒性試験	44
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	48
2. 有効期間又は使用期限	48
3. 貯法・保存条件	48
4. 薬剤取扱い上の注意点	48
5. 承認条件等	48
6. 包装	48
7. 容器の材質	48
8. 同一成分・同効薬	48
9. 国際誕生年月日	48
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	49
11. 薬価基準収載年月日	49
12. 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	49
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	49
14. 再審査期間	49
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	49
16. 各種コード	49
17. 保険給付上の注意	49
XI. 文献	
1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	54
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	55
2. 海外における臨床支援情報	55
XIII. 備考	
その他の関連資料	56

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯^{1)~7)}

アムホテリシンBは、南米Venezuela、Orinoco川河岸のTembladoraの土壤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^{1)~5)}。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^{1)~5)}。

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⁶⁾。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

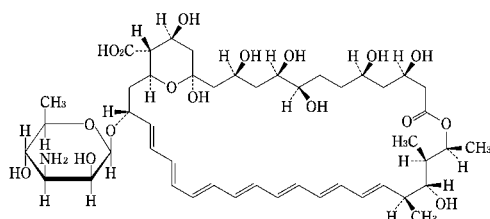
- (1) 真菌の細胞膜エルゴステロールと不可逆的に結合し、真菌細胞膜の透過性を著しく亢進させ、菌を死滅させる (*in vitro*)。 (21、22頁参照)
- (2) 各30代継代培養後も耐性獲得が無かった (*in vitro*)。 (24頁参照)
- (3) 本剤は使用成績等の副作用発現頻度が明確になる調査を実施していない。 (37頁参照)
- (4) なお、重大な副作用として心停止・心不全・不整脈（心室頻拍、心室細動、心房細動等）、急性肝不全、腎障害、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、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。 (38、39頁参照)

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）
(3) ステム：不明

3. 構造式又は示性式

構造式：



1970年、Mechlinskiらによって最終的な構造解析が行われた。

4. 分子式及び分子量

分子式：C₄₇H₇₃NO₁₇

分子量：924.09

5. 化学名（命名法）

(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 (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）

7. 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やや溶けやすく、水、エタノール又はエーテル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

$pK_{a1} = 5.7$

$pK_{a2} = 10.0$

(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

日抗基 アムホテリシンBの確認試験による

4. 有効成分の定量法

日抗基 アムホテリシンBの力価試験による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

- 1) 区別：凍結乾燥注射剤
- 2) 規格：1バイアル中アムホテリシンB 50mg（力価）を含有する。
- 3) 性状：黄色～黄褐色の粉末で用時溶解して用いる粉末の注射剤である。

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。

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：7.2～8.0 [0.1mg（力価）/mL 水溶液]

浸透圧比：約1 [0.1mg（力価）/mL 5%ブドウ糖液]

安定なpH域：7.2～8.0

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成 (1) 有効成分（活性成分）の含量

下記 (2) 参照

(2) 添加物

本剤は1バイアル中に日局アムホテリシンB 50mg（力価）を含有する。溶解補助剤としてデスオキシコール酸ナトリウム41mgを含有する。

	組 成	目 的	1バイアル中
日 局	アムホテリシンB	主 剤	50mg（力価）
薬添規	デスオキシコール酸ナトリウム	溶解補助剤	41mg

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

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 0.1mg/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。

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なので、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、米国の添付文書には、「一次溶解液（バイアルに10mLの注射用蒸留水を加えて溶かした液）は遮光下に室温で24時間、または遮光下に1週間冷蔵庫保管可能であり、この際の溶液の澄明度、力価の低下は最小限である。但し、この期間を過ぎて使用しなかったものは破棄すること。静脈注射用に調製した液（濃度0.1mg以下）の溶液は調製後速やかに使用し、投与中は遮光すること。」と記載している。

米国の添付文書の原文

STORAGE

Prior to reconstitution FUNGIZONE Intravenous should be stored in the refrigerator, protected against exposure to light. The concentrate (5-mg amphotericin B per mL after reconstitution with 10 mL Sterile Water for Injection USP) may be stored in the dark, at room temperature for 24 hours, or at refrigerator temperatures for one week with minimal loss of potency and clarity. Any unused material should then be discarded. Solutions prepared for intravenous infusion (0.1 mg or less amphotericin B per mL) should be used promptly after.

<参考>

なお、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⁸⁾。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 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～ だいたい色の 粉末又は塊		黄色の 粉末 及び塊	変化 なし	変化 なし	変化 なし	変化 なし	変化 なし	変化 なし	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～ だいたい色		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⁹⁾。

6. 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		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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

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、その残余力価を測定した。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¹²⁾。

本剤（35, 70mg/mL 5%ブドウ糖液 500mL, 濃度 0.07mg/mL, 0.14mg/mL）および、更にヒドロコルチゾン（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（アルミフォイルで）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¹³⁾。

7. 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¹⁴⁾。

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 N0.5 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¹⁵⁾

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^{16) ~ 21)}

下記の薬剤、輸液との配合変化試験が行われた。(参照：巻末配合変化表)
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、セフォビッド、セフメタゾン、セルトール、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、水溶性ヒドロコトロン、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。）

<p>白濁、沈殿が認められた輸液</p>	<p>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+モリプロン、パレメンタールB+モリプロン、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</p>
----------------------	---

8. 生物学的試験法

日抗基 アムホテリシンBの力価試験法による（前出：有効成分の定量法の項）

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日抗基 アムホテリシンBの確認試験による（前出：有効成分の確認試験法の項）

10. 製剤中の有効成分の定量法

日抗基 アムホテリシンBの力価試験による（規格：表示力価の90～120%）

11. 力価

アムホテリシンB ($C_{47}H_{73}NO_{17}$) としての重量を（力価）で示す

12. 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）

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

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、プラストマイセス、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. 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 0.1mg/mL以下の濃度)して使用する。

(投与方法) 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)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、胸腔内に注入する。

(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・用量欄の記載に従い初回量より再開すること。

[理由]

該当資料なし

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

該当資料なし

2) 薬力学的試験

該当資料なし

3) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

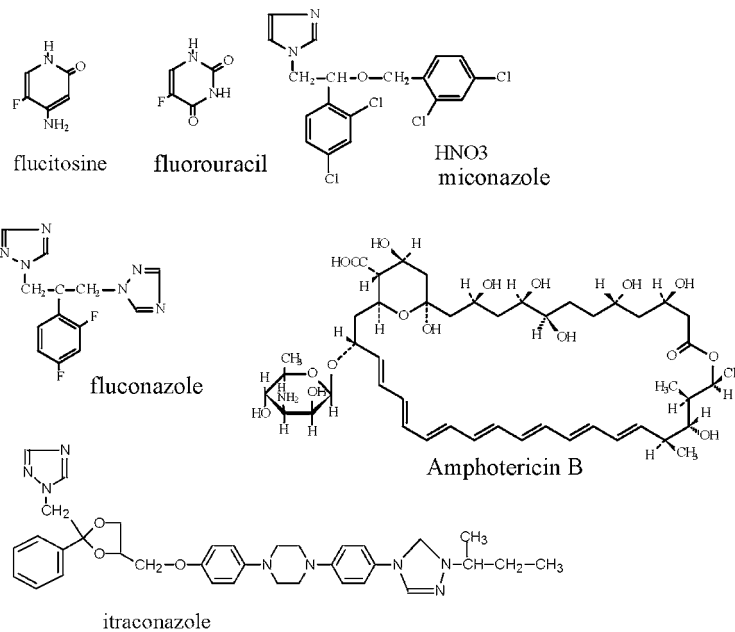
該当しない

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^{22), 23)}

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

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 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) (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



2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序^{24) ~ 32)}

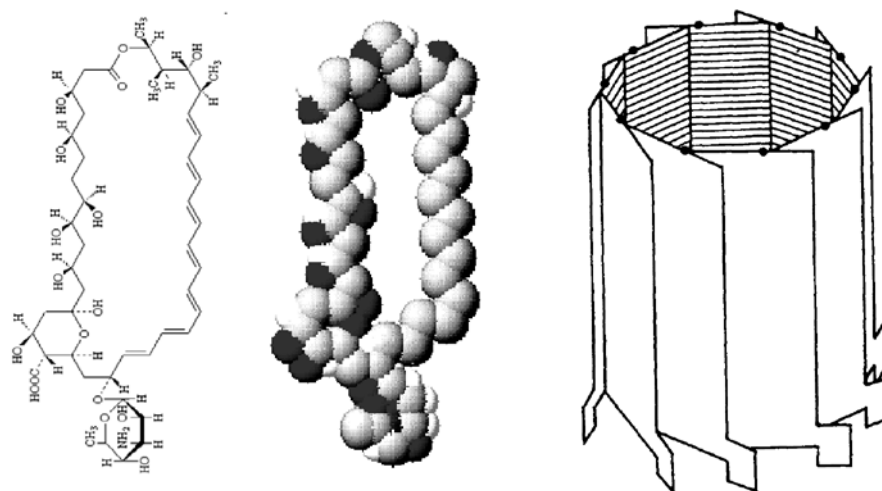
感受性菌の細胞膜の膜ステロールと不可逆的に結合し、真菌の膜構造に変化を与え、膜の透過性障害をおこさせ、菌を死滅に至らしめる。

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って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 (Gottlieb 1958, Lampen 1960) 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いる (Kinsky 1967, Holz 1974)。Andreoliら (1969) は Amphotericin 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 (Thillack & Kinsky 1973)。

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；Amphotericin Bが形成する pore の半分を図式化したもの。

Amphotericin 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まる極性側を、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。Amphotericin 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^{33), 34)}

抗菌力 (*in vitro*)

主な病原真菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は次のとおりである。

一般細菌には高濃度 (50 μ g/mL) でも抗菌力を示さない。

菌種	MIC (μ g/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
プラストマイセス	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 stellatoides</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³⁵⁾

培養条件は37℃ 48時間として、比濁法にて1%glucose加penassyブロスを用いて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 (μ g/mL [*])						
<i>Candida albicans</i>	5	5	5	5	5	5
<i>Candida guilliermondi</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 stellatoides</i>	2	4	4	4	4	4
<i>Candida tropicalis</i>	2	4	19	30	30	30
本剤のMIC (μ g/mL)						
<i>Candida albicans</i>	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
<i>Candida guilliermondi</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 stellatoides</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1 μ g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・測定法^{36), 37)}

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

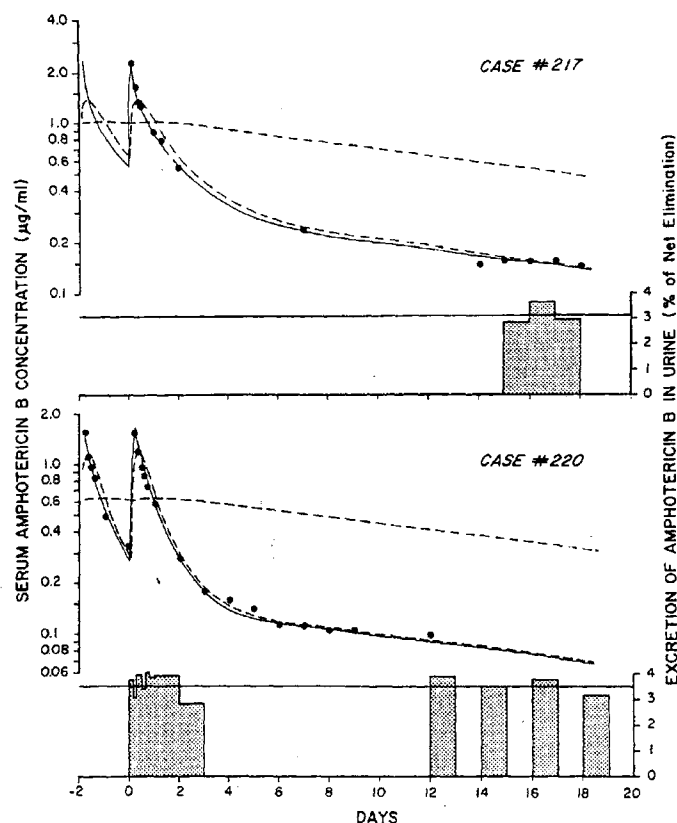
「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 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 μ 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)

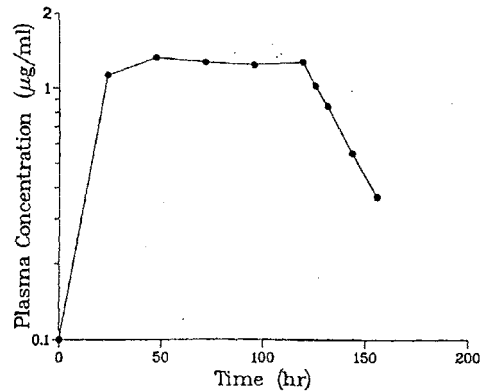


Figure 1—Representative AmB plasma concentrations during and after a 5-d continuous infusion. This patient (12b) received a total dose of 3.63 mg/kg (147 mg/m²) as a 120-h continuous infusion. The plasma AmB concentrations were determined by HPLC (prolonged terminal phase not shown).

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³⁷⁾。

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³⁸⁾

*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³⁹⁾

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⁴⁰⁾

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.治療に関する項目 1.効能又は効果、2.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 (pH 6.0) 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 2×10^7 /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 (pH 6.0) 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⁴¹⁾。

(2) HPLC

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⁴²⁾。

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⁴³⁾。

測定条件	
カラム	μ-Bondapak C15
移動相	酢酸ナトリウム緩衝液 (10mM、pH 7.0) - 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	25mcL

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 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「Ⅶ.安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7.相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
 該当資料なし

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）⁴⁴⁾

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。

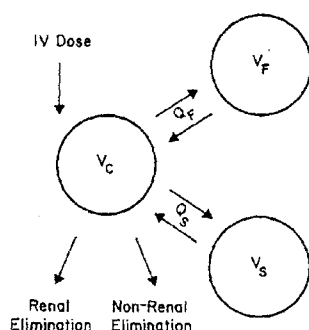


FIG. 1. Pharmacokinetic model of amphotericin B distribution and elimination. After intravenous injection into the central compartment (V_c), amphotericin B distributes into fast- (V_f) and slow- (V_s) equilibrating peripheral compartments. The rate of this distribution is governed by the intercompartmental 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.	106.2
	Q_s	8.51	9.75
消失半減期 (日)		14	16.5
クリアランス (mL/min)		24	36.1
腎クリアランス (mL/min)		0.74	1.26
C_{cr} (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 μ 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⁴⁵⁾。

5～70mgを投与したときの4時間後の血中濃度は0.14～2.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、25～105mg隔日投与した場合の血中濃度は1.0～2.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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⁴⁶⁾。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りプラトーに達した。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 $1.2 \pm 0.33 \mu\text{g}/\text{mL}$ および $2.4 \pm 0.97 \mu\text{g}/\text{mL}$ 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、 $0.5 \pm 0.27 \mu\text{g}/\text{mL}$ および $1.1 \pm 0.54 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった⁴⁷⁾。

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⁴⁸⁾。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V.治療に関する項目 1.効能又は効果、2.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^{49)~51)}。

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 ± 0.34
Cmax($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.31～2.08	—	2.9 ± 2.8
コンパートメントモデル	1 compo.	—	—
CL total(mL/min·kg)	3.36 ± 2.86	26 ± 5	0.46 ± 0.20
分布容積(L/kg)	1.2～9.4	0.378 ± 0.025	0.76 ± 0.52
消失半減期(hr.)	7時間～28日	9.93 ± 1.5	18.1 ± 6.6

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 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2.60 μ g/mL、羊水中濃度は0.08 μ g/mLと報告されている⁵²⁾。

日付	本剤濃度 (μ g/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/	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^{53) ~ 55)}。

	症例数	投与量	血清濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	CSF 濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	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 19 5
	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.治療に関する項目 1.効能又は効果、2.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⁵⁶⁾。

臓器内濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)

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.	-
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.	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⁵⁷⁾。

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
膝	0.2 ± 0.2	0.1 - 0.6

持続腹膜灌流 (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⁵⁸⁾。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V.治療に関する項目 1.効能又は効果、2.用法及び用量」を参照のこと。

5. 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⁵⁹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(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7.3 μ g/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⁶⁰⁾。

(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⁶¹⁾。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 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⁶²⁾。

慢性血液透析を必要とする症例に5FC, 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, 5FC, 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。5FC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。5FC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⁶³⁾。

(3) 直接血液灌流

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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

[理由]

該当資料なし

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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、投与間隔をあけて投与すること。]

[理由]

該当資料なし

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

[理由]

該当資料なし

7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由

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。

[理由]

該当資料なし

(2) 併用注意とその理由

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、ペントタミジン、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。

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。

[理由]

該当資料なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

[理由]

該当資料なし

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

[解説]

- 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）

(3) その他の副作用

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

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。

[解説]

該当資料なし

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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

9. 高齢者への投与

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。

[理由]

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。]
- (2) 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。]

[理由]

該当資料なし

11. 小児等への投与

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）。

[理由]

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

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。

14. 適用上の注意

適用上の注意

- (1) **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。
- (2) **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液の使用を考慮すること。
- (3) **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。

(4) **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。

[理由]

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⁶⁴⁾。

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	0.22μm		0.22μm
	円盤フィルター	円盤フィルター		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	0.9	1	0.92	1.33
ろ液量	30ml	.88	0.45	0.8
	75ml	0.91	0	- 0.01
	150ml	-	-	-
	200ml	1.11	流れなくなった	流れなくなった

薬剤交付時の注意

該当資料なし

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

透析時の補正投与量

本剤は血液透析により除去され無いので、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。

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験⁶⁵⁾

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。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験^{66),67)} (1) 単回投与毒性試験

急性毒性

LD₅₀

マウス静脈内投与	LD ₅₀ 値 (mg/kg)
アムホテリシンB懸濁液	11.3 ± 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 ± 0.3
デスオキシコール酸ナトリウム	150 ± 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	
	5.0-6.6 mg/kg	11/13	

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性 (ラット)⁶⁸⁾

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、睪丸などに肥大、萎縮、変形等の所見は認められていない。

(3) 生殖発生毒性試験

生殖試験 (ラット、経口投与)⁶⁹⁾

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、VS T、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。

(4) その他の特殊毒性

1. 心毒性 (イヌ)⁷⁰⁾

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ヵ月間、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)⁷¹⁾

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 ⁺ (mEq/L)			血清Na ⁺ (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	

3. 刺激性 (ウサギ)⁷²⁾

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。

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
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. 有効期間又は使用期限
使用期間：2年（使用期限の年月は外箱に記載されています。）
3. 貯法・保存条件
遮光して15℃以下に保存すること。
4. 薬剤取扱い上の注意点
 - (1) 薬局での取扱い上の留意点について
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。
 - (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）
該当しない
 - (3) 調剤時の留意点について
該当しない
5. 承認条件等 該当しない
6. 包装 50mg（力価）/1バイアル
7. 容器の材質 無色透明のガラス瓶
8. 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
9. 国際誕生年月日
1958年3月19日（カナダ）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年2月28日（販売名変更による）

承認番号：22000AMX00242000

注：旧販売名：ファンギゾン 輸入承認年月日：1963年4月18日
承認番号：(38A輸) 第222号

11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日（販売名変更による）

注：旧販売名：ファンギゾン 1965年11月1日

12. 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

13. 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。

14. 再審査期間 該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ファンギゾン注射用50mg	111302002	6173400D1035	620007467

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Dutcher JD, The Discovery and Development of Amphotericin B, Dis Chest 54 S1 40 1968 (F68-025)
- 2) Gold WT, Amphotericin A and B, Antifungal Antibiotics Produced By A Streptomyces, Antibiot Annual 1995-1956: 579, 1956 (F56-007)
- 3) Vandeputte J, Amphotericin A and B, Antifungal Antibiotics Produced by A Streptomyces. 2. The Isolation and Properties of the Crystalline Amphotericins, Antibiot Annual 1995-1956: 587, 1956 (F56-002)
- 4) Steinberg BA, Amphotericins A And B: Two New Antifungal Antibiotics Possessing High Activity Against Deep-Seated And Superficial Mycoses, Antibiotics Annual 574, 1956 (F56-006)
- 5) Sternberg TH, A New Antifungal Antibiotic, Amphotericin B, Antibiot Annual 1995-1956:566, 1956 (F56-003)
- 6) Dutcher JD, Chemical Studies On Amphotericin B. 1.Preparation Of The Hydrogenation Product And Isolation Of Mycosamine, An Acetolysis Product, Antibiot Annual 1956-1957: 866, 1957 (F57-001)
- 7) Bartner E, Studies On A New Solubilized Preparation Of Amphotericin B, Antibiotics Annual 1956-1957: 53, 1958 (F58-001)
- 8) Sarubbi FA, Nosocomial Meningitis and Bacteremia due to Contaminated Amphotericin B, JAMA 239(5): 416, 1978 (F78-050)
- 9) Bonner DP, Stability studies with amphotericin B and amphotericin B methyl ester., J. Antibiot 1975;28:132-135 (F75-043)
- 10) Lee MD, Stability of amphotericin B in 5% dextrose injection stored at 4 or 25 degrees C for 120 hours., Am. J. Hosp. Pharm. 1994;51:394-396 (F94-115)
- 11) Kintzel PE, Stability of amphotericin B in 5% dextrose injection at 25 degrees C [letter]., Am. J. Hosp. Pharm. 1991;48:1681 (F91-110)
- 12) Tipple M et al., Stability of amphotericin B in polyvinyl chloride intravenous infusion bags, Am. Rev. Respir. Dis. 1975;112:145-146 (F75-042)
- 13) Brock ER et.al., Stability of Amphotericin B in Infusion Bottles. Antimicrob Agents Chemother 4(6):648-649,1973 (F73-021)
- 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 22 8 1653 1986（F86-022）
- 15) 福島 豁行、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 23 2 387 1987（F87-024）

- 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 29 1 129 1980 (F80-050)
- 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 30 77 1976 (F76-041)
- 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 29 65 1975 (F75-048)
- 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 28 33 1974 (F74-068)
- 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 27 23 1973 (F73-034)
- 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 33 (7):1706-1712,1997 (F97-098)
- 23) Ibrahim Al-Mohsen, MD; Walter T. Hughes, MD, SYSTEMIC ANTIFUNGAL THERAPY: PAST, PRESENT AND FUTURE, Annals of Saudi Medicine, Vol 18, No 1, 1998 (F98-000)
- 24) Gottlieb D, Protection of Fungi against Polyene Antibiotics by Sterols, Science 128 361 1958 (F58-014)
- 25) Lampen JO, Mechanism of Protection by Sterols against Polyene Antibiotics, J Bacteriol 80 200 1960 (F60-027)
- 26) Lampen JO, Amphotericin B And Other Polyenic Antifungal Antibiotics, Am J Clin Pathol 52 2 138 1969 (F69-015)
- 27) Holz RW, The Effect Of The Polyene Antibiotics Nystatin And Amphotericin B On Thin Lipid Membranes, Ann N Y Acad Sci 235 469, 1974 (F74-018)
- 28) Andreoli 1969,
- 29) Kinsky 1967, Further Studies On The Hemolytic Action Of Filipin And Derivatives, Biochimica Biophysica Acta 135 835 1967 (F67-030)
- 30) Hartsel SC, J Liposome Research (1993), 3 (3):377-408 (F93-125)
- 31) Thillack & Kinsky 1973, A Freeze-Etch Study Of The Effects Of Filipin On Liposomes And Human Erythrocyte Membranes, Biochimica Biophysica Acta 323 43 1973 (F73-035)
- 32) Holz RW, The Effect Of The Polyene Antibiotics Nystatin And Amphotericin B On Thin Lipid Membranes, Ann N Y Acad Sci 235 469, 1974 (F74-018)
- 33) 森 健ほか、Current Therapy 1997 15(7); 67-71 (F97-082)

- 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 28 : 373 ~ 384, 1987 (F87-027)
- 35) M.L.Littman: ANTIBIOTICS ANNUAL, 1957-1958
- 36) Atkinson A J, Amphotericin B pharmacokinetics in humans. Antimicrob Agents Chemother 1978;13:271-6 (F78-044)
- 37) Chabot GG, Pharmacokinetics and Toxicity of Continuous Infusion Amphotericin B in Cancer Patients, J Pharm Sci 78 4 307 1989 (F89-011)
- 38) Bortolussi RA, Treatment Of Candida Peritonitis By Peritoneal Lavage With Amphotericin B, J Pediatr 87 6 987 1975 (F75-003)
- 39) Kenji Tsushima, Successful Treatment Of Fungus Ball In A Patient With Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Continuous Percutaneous Instillation Of Antifungal Agents Into The Cavity, Intern Med 35 9 736 1996 (F96-217)
- 40) Robert S.Eisenberg, Nebulization Of Amphotericin B, Am Rev Respir Dis 103 289 1971 (F71-060)
- 41) 岩田 和夫、AMPHOTERICIN Bの血中および臓器内濃度の実験的検討、CHEMOTHERAPY 16 7 877 1968 (F68-002)
- 42) Ehle IN, Quantitation of Amphotericin B with Use of High-Pressure Liquid Chromatography, J Infect Dis 135 3 414 1977 (F77-024)
- 43) Golas CL, Measurement of Amphotericin B in Serum or Plasma by High-Performance Liquid Chromatography, J Chromatogr 278 387 1983 (F83-005)
- 44) Atkinson A J, Amphotericin B pharmacokinetics in humans. Antimicrob Agents Chemother 1978; 13:271-6 (F78-044)
- 45) Fields BT, Amphotericin B serum concentrations during therapy. Appl Microbiol 1970; 19:955-9 (F70-053)
- 46) Bindschadler DD, A pharmacologic guide to the clinical use of amphotericin B, J Infect Dis 1969;120:427-36 (F69-036)
- 47) Powderly WG, 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 (F87-070)
- 48) Fields BT Jr, Bates JH, Abernathy RS. Effect of rapid intravenous infusion on serum concentration of amphotericin K Appl Microbiol 1971, 22:615-7 (F71-047)
- 49) Starke JR, Pharmacokinetics of Amphotericin B in Infants and Children, J

- Infect Dis 155 4 766 1987 (F87-031)
- 50) Koren G, Pharmacokinetics and Adverse Effects of Amphotericin B In Infants And Children, J Pediatr 113 3 559 1988 (F88-014)
 - 51) Benson JM, Pharmacokinetics of Amphotericin B in Children, Antimicrob Agents Chemother 33(1), 1989-1993, 1989 (F89-094)
 - 52) McCoy MJ, Coccidioidomycosis Complicating Pregnancy, Am J Obstet Gynecol 137 739 1980 (F80-047)
 - 53) Utz JP, Therapy of cryptococcosis with a combination of flucytosine and amphotericin K J Infect Dis 1975;132:368-73 (F75-040)
 - 54) Bindschadler DD, A pharmacologic guide to the clinical use of amphotericin B, J Infect Dis 1969;120:427-36 (F69-036)
 - 55) Dugoai B, Amphotericin B concentrations in cerebrospinal fluid of patients with AIDS and cryptococcal meningitis. Clin PharmL989; 8:220-1 (F89-059)
 - 56) Christiansen KJ, Distribution and activity of amphotericin B in humans. J Infect Dis 1985;152:1037-43 (F85-031)
 - 57) Collette N, Tissue concentrations and bioactivity of amphotericin S in cancer patients treated with amphotericin B deoxycholate. Antimicrob Agents Chemother 198903:362-8 (F89-058)
 - 58) Kerr CM, Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Intern Med 1983;99:334-7 (F83-082)
 - 59) Christiansen KJ, Distribution and activity of amphotericin B in humans. J Infect Dis 1985;152:1037-43 (F85-031)
 - 60) Collette N, Tissue concentrations and bioactivity of amphotericin S in cancer patients treated with amphotericin B deoxycholate. Antimicrob Agents Chemother 198903:362-8 (F89-058)
 - 61) Atkinson A J, Amphotericin B pharmacokinetics in humans. Antimicrob Agents Chemother 1978;13:271-6 (F78-044)
 - 62) Harvey A, Amphotericin B Therapy In An Anephric Patient, Antimicrob Agents Chmother 4 3 302 1973 (F73-029)
 - 63) Block ER, Flucytosine And Amphotericin B: Hemodialysis Effects On The Plasma Concentration And Clearance, Ann Intern Med 80 5 613 1974 (F74-030)
 - 64) Margaret Tipple, Availability Of Active Amphotericin B After Filtration Through Membrane Filters, Am Rev Respir Dis 115 879 1977 (F77-022)
 - 65) 須賀 俊郎ほか、Amphotericin-Bの薬理作用、東邦医学会誌 16(6): 745-753, 1969 (F69-016)

- 66) Bartner E, Studies on a new solubilized preparation of Amphotericin B, Antibiotics Annual 1957-0958: 53 1958 (F58-001)
- 67) Keim GR (1973), Amphotericin B Methyl Ester Hydrochloride and Amphotericin B: Comparative Acute Toxicity, Science 179, 584. (F73-011)
- 68) Bartner E et al., Antibiot Ann 53(5), 911 (1971)
- 69) 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
- 70) Butler WT, Electrocardiographic And Electrolyte Abnormalities Caused By Amphotericin-B In Dog And Man, Proc Soc Exp Biol Med 116 4 857 1964 (F64-001)
- 71) Butler Wt, Electrocardiographic And Electrolyte Abnormalities Caused By Amphotericin-B In Dog And Man, Proc Soc Exp Biol Med 116 4 857 1964 (F64-001)
- 72) 須賀俊郎ほか、Amphotericin-Bの薬理作用、東邦医会誌 16(6): 745-753, 1969 (F69-016)

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 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

その他の関連資料

1. 配合変化試験 Appendix 1 輸液との配合変化

輸液との配合

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にモリプロン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、比濁法による。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 (F86-022)

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ヒドロコトロン、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10 mLにて溶解し、これを5%ブドウ糖注射液500 mLに混合し、ついでそれぞれの注射剤をこれに加え、室温(20℃±2℃)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、フロリドFについても同様に、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 (F87-024)

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、新薬と臨牀 29
1 129 1980 (F80-050)
- 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 (F76-041)
- 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
(F75-048)
- 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 (F74-068)
- 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 (F73-034)

本剤の配合変化表（1）注射液

	試験薬剤	規格	メーカー	試験結果	出典
0	5%ブドウ糖注射液	500mL	大塚	24時間後外観、pH、AMPH残存力価変化なし	F87-024
1	ペントシリン	1g力価×2/DW 20mL	富山	配合直後に混濁	F87-024
2	セフメタゾン	1g力価/DW 10mL	三共	配合直後に混濁	F87-024
3	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	F87-024
4	ヤマテタン	1g力価/DW 10mL	山之内	配合直後に混濁	F87-024
5	シオマリリン	1g力価/DW 10mL	塩野義	配合直後に混濁	F87-024
6	モダシン	1g力価/DW 20mL	グラクソ	配合直後に混濁	F87-024
7	ロセフィン	1g力価/DW 10mL	ロシュ	配合直後に混濁	F87-024
8	ベストコール	1g力価/DW 10mL	武田	配合直後に混濁	F87-024
9	エポセリン	1g力価/DW 10mL	藤沢	配合直後に混濁	F87-024
10	ゲンタシン	40mg力価/1mL	エセックス	配合直後に混濁	F87-024
11	硫酸アミカシン	200mg力価/DW 2mL	萬有	配合直後に混濁	F87-024
12	ベクタシン	100mg力価/DW 2mL	エセックス	配合直後に混濁	F87-024
13	フロリードF	200mg/20mL	持田	配合直後に混濁	F87-024
14	ノボヘパリン	1000U/10mL	小玉	配合直後に混濁	F87-024
15	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	F87-024
16	水溶性ハイドロコートン	500mg/10mL	萬有	配合直後に混濁	F87-024
17	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	F87-024
18	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	F87-024

	試験薬剤	規格	メーカー	試験結果	出典
19	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	F87-024
	セルトール	1g/5mL		配合直後に混濁	F80-050
	ネオラミン3B			配合直後に混濁、沈殿	F76-041
	トリドセラン			配合直後に混濁、沈殿	F76-041
	ピタメジン			配合直後に混濁、沈殿	F76-041
	ピタノイリン			配合直後に混濁、沈殿	F76-041
	ビーゼット	30mg/ampule		配合直後に混濁	F75-048
	ピリドキサル	30mg/ampule		混濁（1時間）、沈殿（3時間）	F75-048
	ピロミジン	30mg/ampule		混濁（3時間）	F75-048
	アリナミンF	25mg/ampule		ブドウ糖液500mLで不可	F74-068
	ネオラミン	25mg/ampule		ブドウ糖液500mLで不可	F74-068
	コメタミン	25mg/ampule		ブドウ糖液500mLで不可	F74-068
	ベストン	25mg/ampule		ブドウ糖液500mLで不可	F74-068
	パントシン注			配合直後に混濁、沈殿	F73-034
	パントール注			配合3時間まで外観、pH変化なし	F73-034

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	出典
101	生理食塩液	500mL	扶桑	配合直後に混濁	F86-022
	0.5% 食塩液	500mL		配合直後に混濁	F86-022
	0.4% 食塩液	500mL		配合直後に混濁	F86-022
	0.3% 食塩液	500mL		配合直後に混濁	F86-022
	0.2% 食塩液	500mL		配合直後に混濁	F86-022
102	セルモ生食	500mL	テルモ	配合直後に混濁	F86-022
103	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	F86-022
104	10%ブドウ糖	500mL	大塚	24時間後外観、 pH、本剤の残存力 価変化なし	F86-022
105	50%ブドウ糖	500mL	光	24時間後外観、 pH、本剤の力価に 変化なし	F86-022
106	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	F86-022
107	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	F86-022
108	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	F86-022
109	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	F86-022
110	フルクトン 5%	500mL	大鵬	配合直後に混濁	F86-022
111	フルクトマニト注	500mL	大鵬	配合直後に混濁	F86-022
112	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	F86-022
113	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	F86-022
114	グリセオール	500mL	中外	配合直後に混濁	F86-022
115	リンゲル液	500mL	大塚	配合直後に混濁	F86-022
116	乳酸リンゲルTR	500mL	テルモ	配合直後に混濁	F86-022
117	ソルビット乳酸リンゲルTSR	500mL	テルモ	配合直後に混濁	F86-022

	試験薬剤	規格	メーカー	試験結果	出典
118	ハルトマン液	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	F86-022
119	ハルトマンS液	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	F86-022
120	ハルトマン液 pH:8	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	F86-022
121	ブドウ糖-乳酸リンゲル TDR	500mL	テルモ	配合直後に混濁	F86-022
122	ブドウ糖-電解質液 DS3	500mL	テルモ	配合直後に混濁	F86-022
123	タクテック	500mL	大塚	配合直後に混濁	F86-022
124	ラクテック G	500mL	大塚	配合直後に混濁	F86-022
125	アクチット	500mL	日研	配合直後に混濁	F86-022
126	ヴィーンD	500mL	日研	配合直後に混濁	F86-022
127	EL3号	500mL	森下	配合直後に混濁	F86-022
128	KN補液1A	500mL	大塚	配合直後に混濁	F86-022
129	KN補液2A	500mL	大塚	配合直後に混濁	F86-022
130	KN補液3A	500mL	大塚	配合直後に混濁	F86-022
131	KN補液4A	500mL	大塚	配合直後に混濁	F86-022
132	KN補液1B	500mL	大塚	配合直後に混濁	F86-022
133	KN補液2B	500mL	大塚	配合直後に混濁	F86-022
134	KN補液3B	500mL	大塚	配合直後に混濁	F86-022
135	KN補液4B	500mL	大塚	配合直後に混濁	F86-022
136	KN補液MG3号	500mL	大塚	配合直後に混濁	F86-022
137	ソリタ T1	500mL	清水	配合直後に混濁	F86-022
138	ソリタ T2	500mL	清水	配合直後に混濁	F86-022
139	ソリタ T3	500mL	清水	配合直後に混濁	F86-022
140	ソリタ T4	500mL	清水	配合直後に混濁	F86-022
141	フィジオゾール1S	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	F86-022
142	フィジオゾール2S	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	F86-022
143	フィジオゾール3S	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	F86-022
144	フィジオゾール4S	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	F86-022
145	フィジオゾール3F	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	F86-022
146	フィジオゾール4F	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	F86-022
147	フィジオゾール1L	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	F86-022
148	フィジオゾール2号	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	F86-022
149	フィジオゾール3号	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	F86-022
150	フィジオゾール4号	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	F86-022
151	ポタコールR	500mL	大塚	配合直後に混濁	F86-022
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	F86-022
153	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	F86-022

	試験薬剤	規格	メーカー	試験結果	出典
154	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	F86-022
155	低分子デキストランL	500mL	大塚	配合直後に混濁	F86-022
156	サヴィオゾール	500mL	ミドリ十字	配合直後に混濁	F86-022
157	6HES	500mL	森下	配合直後に混濁	F86-022
158	ヘマセル	500mL	ヘキスト	配合直後に混濁	F86-022
159	イントラファット	500mL	大五	配合直後に混濁	F86-022
160	キリットA	500mL	大鵬	配合直後に混濁	F86-022
161	パンアミン	500mL	大塚	配合直後に混濁	F86-022
162	パンアミンG	500mL	大塚	配合直後に混濁	F86-022
163	クリニタミン	500mL	エーザイ	配合直後に混濁	F86-022
164	プラスアミノ	500mL	エーザイ	配合直後に混濁	F86-022
165	アミノレバン	500mL	大塚	配合直後に混濁	F86-022
166	モリアミンN	500mL	森下	配合直後に混濁	F86-022
167	プロテアミンXT	500mL	田辺	配合直後に混濁	F86-022
168	テルアミノ12X	500mL	テルモ	配合直後に混濁	F86-022
169	ハイカリック液1号+ テルアミノ12X	700mL+ 300mL		配合直後に混濁	F86-022
170	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	F86-022
171	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	F86-022
172	パレメンタールA+ モリプロン	400mL+ 200mL		配合直後に混濁	F86-022
173	パレメンタールB+ モリプロン	400mL+ 200mL		配合直後に混濁	F86-022
174	ワスタ+12%イスポール+ ワスタCa	400+ 200+ 15mL		配合直後に混濁	F86-022
175	メイロン84	250mL		配合直後に混濁	F86-022
176	EL-レフラック	500mL		配合直後に混濁	F86-022
177	ペリソリタ	1000mL		配合直後に混濁	F86-022
178	注射蒸留水	500mL	光	24時間後外観、pH、本剤の力価に変化なし	F86-022

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0.75mg/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。

Patric Schoffski 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 (F98-004)

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⁽¹⁾。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、本剤の可溶化が保てなくなる。Ranchereら⁽²⁾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。

Peter Edgar Heide, Precipitation Of Amphotericin B From I.V. Fat Emulsion, Am J Health-Syst Pharm 54 1449 1997 (F97-092)

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。

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 (F96-224)

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F96-043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。

Gales MA, Acute Renal Failure With Amphotericin B In Lipid Emulsion, Ann Phamacother 30 9 1036 1996 (F96-142)

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（グラフ）、黄色の沈殿（本剤）が析出した。

Ericsson. O, Letter to the editor: Amphotericin B is Incompatible With Lipid Emulsions, Ann Pharmacother 30 3 298 1996 (F96-043)

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の白濁して目に見える粒子の無いを調製し、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 *a	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。

Lawtence A.Trissel, Amphotericin B Does Not Mix With Fat Emulsion, Am J Heaktg-Syst Pharm 52 1463 1995 (F95-109)

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。

Timothy M. Smith, 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 (F94-077)

海外の報告

ハイドロコチゾンリン酸 ナトリウム、ヘパリン	混濁および力価低下なし	Rotz PG (1981)
経管栄養剤	目視確認できる混濁が生じた	Athanikar N
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)
CAPD 溶液 (Dianeal)	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)
メルファラン (0.1mg/mL saline)	配合直後に混濁	Trissel LA (1993)
スクラルファート (500mg/400mL pH3.5 Hcl)	配合直後に混濁	Feron B (1993)
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)
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)
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)
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)

Allen LV (1995) Am J Health-System Pharmacy 54(21):2427-33,1995

Athanikar N (1979) Am J Hosp PharmL979; 36:511-3 (F79-039)

Elmore RL (1996) Clin Therapeutics 18(2):245-55,1996

Feron B (1993) Am J Hosp Pharm. 50(12):2550-3,1993

Janknegt R (1990) Peritoneal Dialysis International 10(4):287-289,1990 (F90-121)

Jurgens RW (1981) Am J Hosp PharmL981; 38:377-8. (F81-061)

Reed MD (1983) Cancer. 1983; 51:1563-70.

Rice JK (1989) American J Hospital Pharmacy 46(12):2461,1989 (F89-091)
Raymond GG (1991) DICP, The Annals of Pharmacotherapy 25,123,1991 (F91-026)
Rotz PG (1981) Am J Hosp Pharm 38:378,1981(F81-054)
Trissel LA (1993) Am J Hospital Pharmacy 50(11):2359-63,1993 (F93-116)
Trissel LA (1995) Am J Health-System Pharmacy 54(10):1086-90,1995 (F95-184)
Trissel LA (1997) Am J Hosp Pharm 54 (1):56-60,1997

