

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

口腔・食道カンジダ症治療剤
ミコナゾール

フロリドゲル経口用2%
FLORID® Oral Gel 2%

剤形	ゲル剤〔内用薬〕
製剤の規制区分	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	1g中 日局 ミコナゾール 20mg含有
一般名	和名：ミコナゾール（JAN） 洋名：Miconazole（JAN）、miconazole（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年 3月27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：1993年 3月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL 0120-189-522 03-5229-3906 FAX 03-5229-3955 受付時間 9:00～17:40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.mochida.co.jp/dis/index.html

本IFは2021年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、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。

医薬品インタビューフォーム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をして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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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IFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・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利用者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、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、IF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

IF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。IF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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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IF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、IF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
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMPの概要.....	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名.....	3
2. 一般名.....	3
3. 構造式又は示性式.....	3
4. 分子式及び分子量.....	4
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質.....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形.....	7
2. 製剤の組成.....	7
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7
4. 力価.....	7
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8
9. 溶出性.....	8
10. 容器・包装.....	8
11. 別途提供される資材類.....	8
12. その他.....	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果.....	9
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9
3. 用法及び用量.....	9
4. 用法及び用量に関連する注意.....	9
5. 臨床成績.....	10

VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
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	18
3. 母集団（ポピュレーション）解析	19
4. 吸収	19
5. 分布	20
6. 代謝	21
7. 排泄	23
8. トランスポーターに関する情報	24
9. 透析等による除去率	24
10. 特定の背景を有する患者	24
11. その他	24
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
1. 警告内容とその理由	25
2. 禁忌内容とその理由	25
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	26
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	26
5. 重要な基本的注意とその理由	27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
7. 相互作用	29
8. 副作用	32
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
10. 過量投与	34
11. 適用上の注意	34
12. その他の注意	35
IX. 非臨床試験に関する項目	36
1. 薬理試験	36
2. 毒性試験	37
X. 管理的事項に関する項目	39
1. 規制区分	39
2. 有効期間	39
3. 包装状態での貯法	39
4. 取扱い上の注意	39
5. 患者向け資材	39
6. 同一成分・同効薬	39
7. 国際誕生年月日	39
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	40

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	40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
11. 再審査期間	40
12. 投薬期間制限に関する情報	40
13. 各種コード	40
14. 保険給付上の注意	40
XI. 文献	41
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	41
XII. 参考資料	42
1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42
XIII. 備考	43
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	43
2. その他の関連資料	43

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベルギーの Janssen Pharmaceutica 社により 1967 年 11 月に合成された 1-[2-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]imidazole は、*Candida albicans*、*Microsporium canis*、*Tricophyton mentagrophytes*、*Tricophyton rubrum*、*Aspergillus fumigatus* 等の真菌に対し強い抗菌活性を示す抗真菌剤として開発され、国際一般名は miconazole (ミコナゾール) と命名された。

海外ではミコナゾールを成分とする複数の剤形が開発され世界各国で広く使用されており、このうちミコナゾール硝酸塩の軟膏・クリーム剤は WHO の必須医薬品にも指定されている。皮膚真菌症には外用クリーム剤やローション剤、カンジダ外陰膺炎には膺坐剤と外用クリーム剤、口腔カンジダ症には経口ゲル剤が用いられている。

本邦においては 1972 年から持田製薬株式会社がミコナゾール硝酸塩を抗真菌剤として開発することになり、1979 年 8 月には外用剤としてフロリード膺坐剤 100mg (旧販売名：フロリード)、1980 年 10 月にはフロリード D クリーム 1% (旧販売名：フロリード D)、さらに 1984 年 2 月にはフロリード D 液 (外用液剤) の承認を取得した。また、1985 年 11 月にはミコナゾールを成分とした注射剤であるフロリード F 注 200mg (旧販売名：フロリード F 注) の承認を取得した。

一方、ミコナゾールの開発国であるベルギーをはじめ諸外国においては口腔を含めた消化管真菌症に対する治療薬としてミコナゾールゲル剤が開発され、既に临床上広く用いられている。本邦における初期第Ⅱ相試験成績では、ミコナゾール 2%ゲルは 1 回 2.5～5g (ミコナゾールとして 50～100mg)、1 日 4 回投与にて口腔カンジダ症に対し有効かつ安全な薬剤であることが示唆された。また、本剤の至適投与量並びに臨床的有用性を客観的に評価するために全国 44 施設において口腔カンジダ症を対象としたミコナゾール 0.1、1 及び 2%ゲルの 3 群比較による二重盲検試験が実施された。その結果、口腔カンジダ症に対してミコナゾール 2%ゲル 1 回 2.5～5g (ミコナゾールとして 50～100mg)、1 日 4 回投与の有用性が認められた。一方、初期第Ⅱ相試験並びに全国 16 施設で実施された一般臨床試験において食道カンジダ症に対する有用性も示唆された。

以上より、本剤は口腔カンジダ症並びに食道カンジダ症の治療薬として有用性の高いことが確認され、1993 年 1 月に「フロリードゲル経口用」として承認された。

2,750 例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行なった結果、2000 年 12 月薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

なお、2008 年「フロリードゲル経口用」は、医療事故防止を目的として、現販売名「フロリードゲル経口用 2%」と名称変更を行った。

2. 製品の治療学的特性

1. 塗布 6 時間後の口腔内のミコナゾール残存濃度は、平均 149.0 μ g/mL であった。(「Ⅶ. 1. (2). ・口腔内残存濃度」の項参照)
2. 口腔カンジダ症で 80.2%、食道カンジダ症で 87.5%の真菌消失率が確認された。(「Ⅴ. 5. (4). 1)有効性検証試験」の項参照)
3. 主な副作用は、発疹等、嘔気・嘔吐、食欲不振、AST・ALT の上昇等、口腔内疼痛、味覚異常、口腔内異常感、口唇腫脹、下痢、口渇等、黒毛舌、腹鳴であった。(「Ⅷ. 8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- ・本邦初のゲル状口腔・食道カンジダ症治療薬である。

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材、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材	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

フロリードゲル経口用 2%

(2) 洋名

FLORID[®] Oral Gel 2%

(3) 名称の由来

FLORID：菌相 bacterial flora の FLO とふた（ふさぐ）LID より合成。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ミコナゾール（JAN）

(2) 洋名（命名法）

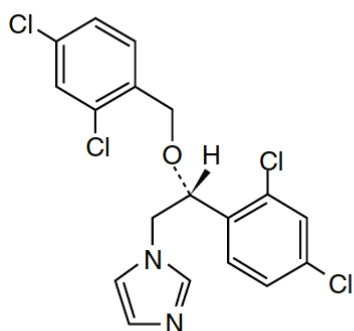
Miconazole（JAN）

miconazole（INN）

(3) ステム

ミコナゾール系抗真菌剤：-conazole

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₁₄Cl₄N₂O

分子量：416.13

5. 化学名（命名法）又は本質

1-[(2*RS*)-2-(2,4-Dichlorobenzyloxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1*H*-imidazole

(CAS 命名法)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：MCZ

治験番号：MJR-1762

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール、エタノール (95) 又は酢酸 (100) に溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

認められない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：84～87℃

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

理由：ミコナゾールは紫外可視吸収スペクトルにおいて pH の変化による吸収波長のシフトは認められず、また、水にほとんど溶けないことから、水溶液中での滴定ができない。

<参考>ミコナゾール塩酸塩 (水に比較的溶け、水溶液中で塩素イオンとミコナゾール共役酸にすべて解離する) での検討。

$pK_a=5.65$ ($pK_b=8.35$)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度：メタノール溶液は旋光性を示さない。

紫外可視吸収スペクトル：メタノール溶液の極大吸収は 265、272 及び 280nm 付近。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件			保存期間	試験結果		
長期保存試験			室温	気密容器	36 ヶ月	規格内の変動であった。
苛酷試験	固体試験料	高温、遮光 (1)	50℃	密閉容器	6 ヶ月	規格内の変動であった。
		高温、遮光 (2)	40℃	密閉容器	6 ヶ月	規格内の変動であった。
		高温・高湿、遮光 (1)	40℃、75%	開放容器	6 ヶ月	規格内の変動であった。
		高温・高湿、遮光 (2)	30℃、75%	開放容器	6 ヶ月	規格内の変動であった。
		室内散乱光下 ¹⁾	室温	密閉容器	12 ヶ月	規格内の変動であった。

1) 蛍光灯散乱光下、約 600Lx、1 日約 8 時間照射

測定項目：性状、吸収スペクトル、融点、乾燥減量、分解物、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「ミコナゾール」の確認試法に準ずる。

定量法：日局「ミコナゾール」の定量法に準ずる。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ゲル剤

(2) 製剤の外観及び性状

性状	白色～微黄白色ののり状（ゲル剤）
味	わずかに甘い

(3) 識別コード

表示部位：チューブ

表示内容：MO652

(4) 製剤の物性

水にはほとんど溶けないミコナゾールを基剤中に均一に分散させ、また適当な粘度を持たせるように製剤化した経口用ゲル剤である。従って、病変部位に直接有効成分を高濃度に適用できる。

(5) その他

無菌製剤ではない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1g 中 日局 ミコナゾール 20mg
添加剤	ラウリル硫酸ナトリウム、カルメロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、結晶リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、濃グリセリン

(2) 電解質等の濃度

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

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	試験結果
40℃、75%RH	6 ヶ月	分解物を認めず、性状・含量に変化は認められず、規格に適合した。

測定項目：性状、吸収スペクトル、pH、分解物、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

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

該当資料なし

(2) 包装

チューブ：5g×10本、5g×30本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

チューブ：アルミニウム

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

カンジダ属による下記感染症

口腔カンジダ症、食道カンジダ症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈口腔カンジダ症〉

通常、成人にはミコナゾールとして1日200～400mg（ミコナゾールゲル10～20g）を4回（毎食後および就寝前）に分け、口腔内にまんべんなく塗布する。なお、病巣が広範囲に存在する場合には、口腔内にできるだけ長く含んだ後、嚥下する。

〈食道カンジダ症〉

通常、成人にはミコナゾールとして1日200～400mg（ミコナゾールゲル10～20g）を4回（毎食後および就寝前）に分け、口腔内に含んだ後、少量ずつ嚥下する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3)用量反応探索試験」の項参照

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

本剤の投与期間は原則として14日間とする。なお、本剤を7日間投与しても症状の改善がみられない場合には本剤の投与を中止し、他の適切な療法に切り替えること。

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

健康成人男性 6 名に対して、本剤を 2.5g、10g（ミコナゾールとして 50mg、200mg）を単回投与した結果、口腔粘膜刺激性および自覚症状の異常、理学的検査及び臨床検査値に特記すべき異常は認められなかった¹⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は 1 日 10～20g（ミコナゾールとして 200～400mg）を 4 回にわけて使用である。

(3) 用量反応探索試験

口腔カンジダ症 41 例、食道カンジダ症 2 例を対象に本剤を原則 1 回 5g、1 日 4 回（毎食後および就寝前）、2 週間連続投与した結果、有用性があると判断された。安全性評価症例 40 例中、口腔カンジダ症 3 例に副作用として悪心・嘔気が認められた²⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈口腔カンジダ症〉

国内第Ⅱ相試験及び一般臨床試験

口腔カンジダ症患者 143 例を対象に、本剤 1 回 5g を 1 日 4 回（毎食後及び就寝前）、原則 10～14 日間、口腔内に塗布する臨床試験を実施した。有効性評価対象例 122 例において、本剤の真菌学的効果及び臨床効果を検討した。

その結果、臨床症状の推移に真菌学的効果を加味して「有効」「やや有効」「無効」の 3 段階で評価した臨床効果（「有効」以上の有効率）は、84.4%（103/122 例）であった²⁻⁷⁾。

投与終了時に病原真菌の有無を直接鏡検及び培養検査により確認した結果、80.2%の患者に真菌消失を認めた。

疾患名	真菌学的効果 〈真菌消失率〉	臨床効果 〈有効率〉
口腔カンジダ症	80.2% (89/111 例)	84.4% (103/122 例)

無作為化並行用量反応試験

口腔カンジダ症患者 191 例を対象に、ミコナゾールゲル 2%（ミコナゾールとして 1 日 400mg）、1%（同 200mg）、0.1%（同 20mg）製剤の 3 群による多施設二重盲検比較試験を実施した。なお、治療期間は原則 10 日間連続投与とした。

その結果、全般改善度「改善」以上の改善率は 2%群 93.3%、1%群 76.7%および 0.1%群 68.6%であり、群間に有意差が認められ（H-test； $p<0.05$ ）、2%群は 0.1%群に比べ有意に優れていた（S-test； $p<0.05$ ）。安全性評価対象例 188 例のうち 15 例（8.0%）に副作用が認められた。群間での副作用発現率に有意差は認められなかった（ χ^2 -test）。³⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は 1 日 10～20g（ミコナゾールとして 200～400mg）を 4 回にわけて使用である。

〈食道カンジダ症〉

国内第Ⅱ相試験及び一般臨床試験

食道カンジダ症患者 18 例を対象に、本剤 1 回 5g を 1 日 4 回（毎食後及び就寝前）、原則 14 日間経口投与する臨床試験を実施した。

その結果、臨床症状の推移に真菌学的効果を加味して「有効・やや有効・無効」の 3 段階で評価した臨床効果（「有効」以上の有効率）は、94.1%（16 例/17 例）であった^{2, 4, 8-11)}。

投与終了時に病原真菌の有無を直接鏡検及び培養検査により確認した結果、87.5%の患者に真菌消失を認めた。

疾患名	真菌学的効果 〈真菌消失率〉	臨床効果 〈有効率〉
食道カンジダ症	87.5% (14/16 例)	94.1% (16/17 例)

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

使用成績調査での調査症例 2,750 例中 68 例（2.47%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。また、診断名別（口腔カンジダ症、食道カンジダ症）、年齢別では副作用の発現状況に有意差は認められなかった。1 日平均投与量別では、用法及び用量（ミコナゾールゲル 10～20g/日）を超えて使用した症例において副作用が高く発現していた。

また、投与期間別では投与初期に副作用の発現率が高いことが認められたが、これは本剤に限らず一般的なもので、副作用により初期に投与中止した症例が多いためと考えられる。なお、総投与量の増加に伴って副作用の発現率が高くなる傾向は認められなかった。

有効率の評価は全般改善度「著明改善」「改善」「やや改善」「不変」「悪化」の 5 段階にて行い、「改善」以上を「有効例」とした。診断名別では食道カンジダ症に対する有効率（91.1%）が口腔カンジダ症に対する有効率（80.6%）よりも高いという結果だった。年齢別では年齢が高くなるほど、罹病期間別では罹病期間が長くなるほど、有効率が低下する傾向が認められた。投与期間別では投与期間が長くなるほど、総投与量別では総投与量が多くなるほど有効率が低下する傾向が認められた。

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

アムホテリシン B、フルシトシン、フルコナゾール

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。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ミコナゾールは低濃度では主として真菌の膜系（細胞膜及び細胞壁）に作用して、膜透過性の変化を起こし、高濃度では細胞の壊死性変化をもたらして殺菌的に作用するものと考えられている¹²⁻¹⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 抗菌活性試験 (*in vitro*)

口腔並びに食道真菌症の患者から分離された原因真菌 10 種 344 株に対するミコナゾールの *in vitro* 抗菌力について検討したところ、*Candida* 属に対するミコナゾールの MIC 値は $\leq 0.04 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ の濃度範囲に分布した。*C.albicans* の感受性は血清型別に関係なく、大部分の菌株に対するミコナゾールの MIC 値は $2.5 \sim 10 \mu\text{g/mL}$ の濃度範囲に分布した¹⁶⁾。

菌 種	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Candida albicans</i>	$\leq 0.04 \sim 20$
<i>glabrata</i>	$\leq 0.04 \sim 10$
<i>krusei</i>	$0.16 \sim 10$
<i>tropicalis</i>	$2.5 \sim 10$
<i>lusitaniae</i>	$0.16 \sim 2.5$
<i>lipolytica</i>	$0.08 \sim 0.16$
<i>guilliermondii</i>	$2.5 \sim 10$
<i>parapsilosis</i>	0.31

培地：Sabouraud dextrose agar

<参考> MIC 値及び MCC 値に及ぼす培養時間の影響 (*in vitro*)

Candida 属の諸菌種に対するミコナゾールの最小発育阻止濃度 (MIC 値) は培養時間の延長によってもほとんど変動しなかった。また、48 時間培養後の MIC 値と最小殺菌濃度 (MCC 値) は、寒天培地、液体培地のいずれの場合においても接近していた。これらのことから、ミコナゾールは殺菌的な抗真菌剤であると考えられる¹⁷⁾。

②発芽管伸長阻害実験 (*in vitro*)

ヒト唾液存在下で、*C.albicans* の発芽管は唾液無添加の場合に比し有意に伸長したが、0.1~10 $\mu\text{g/mL}$ の濃度のミコナゾール添加により有意に発芽管の伸長は阻害された。また 10 $\mu\text{g/mL}$ のミコナゾール添加では、発芽管が形成されていない真菌細胞が約 7%認められた¹⁸⁾。

C. albicans 発芽管伸長に及ぼすミコナゾールの作用

MCZ 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	唾液	発芽管の長さ (μm)
コントロール 1	—	24.5 \pm 4.3
コントロール 2	+	68.7 \pm 5.1 [#]
0.0001	+	68.7 \pm 4.4
0.001	+	62.4 \pm 5.2
0.01	+	57.5 \pm 4.7
0.1	+	48.8 \pm 3.9 ^{**}
1.0	+	30.0 \pm 1.9 ^{**}
10.0	+	28.8 \pm 2.2 ^{**}

n=30、mean \pm S.E. t-TEST

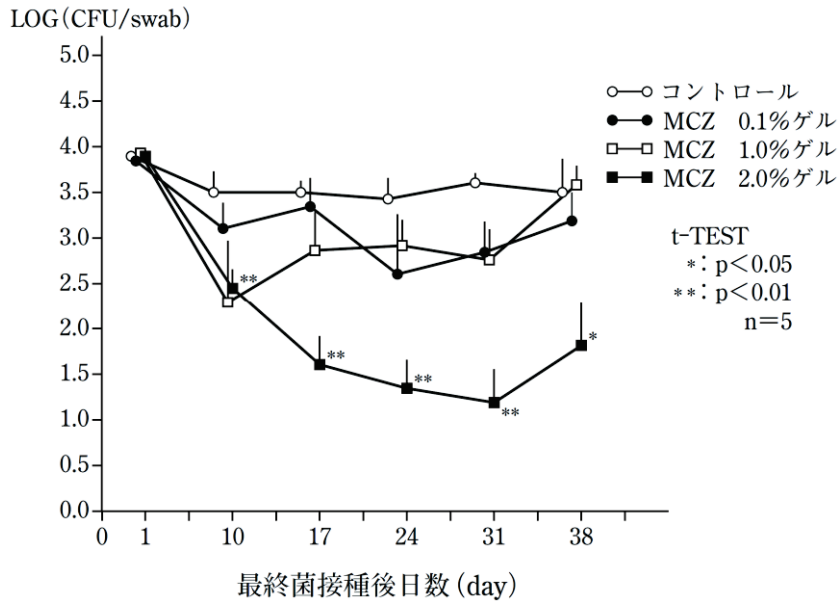
: p<0.01 (コントロール 1 との比較)

** : p<0.01 (コントロール 2 との比較)

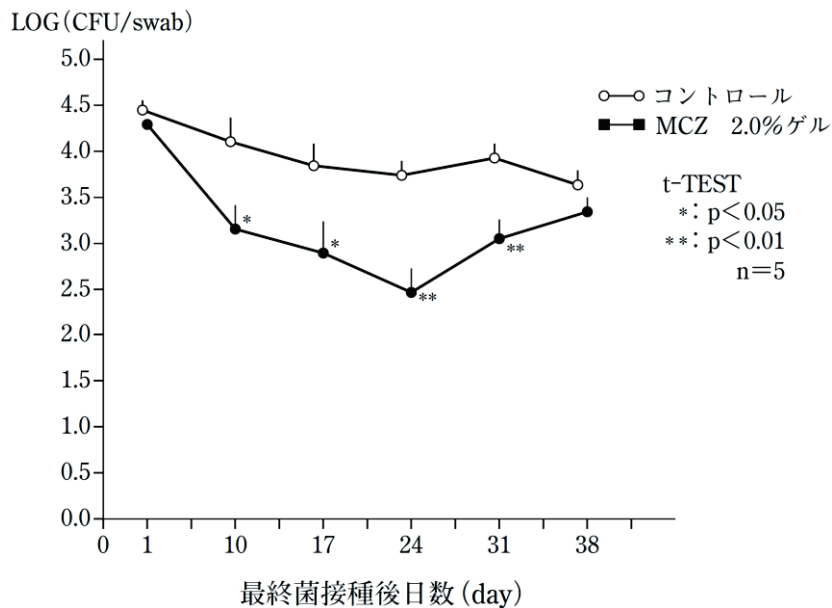
③ラット実験的口腔カンジダ症の感染治療実験

Tetracycline (TC) 飲水ラットにおいて、本剤塗布（最終菌接種後3日後より塗布）期間中（day3～31）の口腔内の *C.albicans* 生菌数は対照群に比し有意に減少した。

免疫抑制ラットにおいても本剤塗布開始1週目（day10）から4週目（day31）の口腔内生菌数は対照群に比し有意に減少した。また、本剤塗布終了1週目（day38）の舌の病理組織学的所見では、*C.albicans* の舌上皮内侵入及び炎症細胞の浸潤像は全く認められず、対照群の病理組織像とは明らかに異なっていた¹⁸⁾。



TC 飲水ラットの口腔内生菌数に及ぼすミコナゾールの作用



免疫抑制ラット*の口腔内生菌数に及ぼすミコナゾールの作用

(※：TC 飲水に加えて cortisone acetate を皮下投与したラット)

・薬理学的特徴

臨床分離株に対する抗菌力 (*in vitro*)

口腔並びに食道真菌症の患者から分離された原因真菌 10 種 344 株に対するミコナゾール (MCZ) とアムホテリシン B (AMPH) の *in vitro* 抗菌力について検討したところ、以下の通りであった¹⁶⁾。

臨床分離株に対するミコナゾール及びアムホテリシン B の抗菌力

菌種	抗真菌剤	菌株数	MIC 累積百分率 (%) : ($\mu\text{g/mL}$)													Geometric mean ($\mu\text{g/mL}$)
			$\leq 0.04^*$	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5	5	10	20	40	80	>80	
<i>Candida albicans</i> serotype A	MCZ	222	0.5		0.9		1.4	2	10	60	99	100				5.90
	AMPH						0.5	7	31	81	100					4.37
<i>Candida albicans</i> serotype B	MCZ	21						5	29	62	100				5.17	
	AMPH						5	24	71	100					2.50	
<i>Candida albicans</i> , untypable	MCZ	7								57	100				6.73	
	AMPH								29	86	100				4.53	
<i>Candida glabrata</i>	MCZ	58	3	14	38	55	81	91	97	98	100				0.37	
	AMPH							2	29	74	98	100				4.88
<i>Candida krusei</i>	MCZ	10			20		30	80	90	100					1.02	
	AMPH								20	50	70	100				7.58
<i>Candida tropicalis</i>	MCZ	8							13	25	100				7.71	
	AMPH								25	63	100					5.45
<i>Candida lusitanae</i>	MCZ	5			20	40	60		100						0.72	
	AMPH								20	40	80	100				7.58
<i>Candida lipolytica</i>	MCZ	4		25	100										0.13	
	AMPH											25	50	100		95.14
<i>Candida guilliermondii</i>	MCZ	2							50		100				5.00	
	AMPH								50	100						3.54
<i>Candida parapsilosis</i>	MCZ	1				100									0.32	
	AMPH									100						5.00
<i>Trichosporon cutaneum</i>	MCZ	5		20	40	80			100						0.32	
	AMPH								20	60	80	100				6.60
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	MCZ	1			100										0.16	
	AMPH									100						5.00

*0.04 と見なして幾何平均値の計算を行った。

培地 : Sabouraud dextrose agar

(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

(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

健康成人男性を対象として本剤ゲル 2.5g (ミコナゾールとして 50mg)、5g (同 100mg) 及び 10g (同 200mg) を単回投与した。投与方法は 2.5g 群は口腔内に、5g 群は舌上に塗布し、10g 群は、3 分間口中に含んだ後に嚥下した。2.5g 及び 5g 投与群では、いずれの被験者の血漿中にもミコナゾールは定量限界 (0.1 μ g/mL) 未満であった。10g 群では 3 名中 2 名の血漿中にミコナゾールが検出され、その最高血漿中濃度は投与 2 時間後に平均 0.17 μ g/mL であったが、4 時間後以降は検出されなかった。

血漿中のミコナゾール濃度 (μ g/mL)

投与量	時間 (hr)						
	0	1	2	3	4	6	24
2.5g (n=3)	—	—	—	—	—	/	—
5g (n=10)	—	—	—	—	—	—	/
10g (n=3)	—	0.07 \pm 0.12	0.17 \pm 0.15	0.10 \pm 0.10	—	/	—

mean \pm S.D. — : 定量限界未満

・口腔内残存濃度

健康成人男性 20 例に本剤 5g (ミコナゾールとして 100mg) を舌上に塗布し、2 時間後、4 時間後及び 6 時間後の舌上付着液中のミコナゾール濃度を測定したところ、それぞれ、平均 1,342.2 μ g/mL、326.2 μ g/mL 及び 149.0 μ g/mL であった¹⁹⁾。

口腔内 (舌上付着液) のミコナゾール残存濃度 (μ g/mL)

	時間 (hr)			
	2	4	6	8
Mean	1342.2	326.2	149.0	6.9
\pm S.D.	\pm 1475.2	\pm 367.0	\pm 347.5	\pm 6.7

注) 本剤の承認されている用法及び用量は 1 日 10~20g (ミコナゾールとして 200~400mg) を 4 回にわけて使用である。

<参考>

①ヒトにおけるミコナゾール静注後の血中濃度

深在性真菌症患者にミコナゾール注射剤 200~600mg を 1 時間かけて点滴静注したときの血中濃度は、点滴終了時に 0.96~3.5 μ g/mL の値を示し、以後漸減して 7~8 時間後では点滴終了時の値の 1/4 以下であった²⁰⁾。

②動物におけるミコナゾール経口投与後の血中濃度 (ラット)

雄ラットに ¹⁴C-ミコナゾールを 10mg/kg 経口投与したところ、投与 2 時間以降の血漿中放射能濃度の推移は、同用量を雄ラットに静注したときのそれとほぼ一致していた²¹⁾が、血漿中未変化体濃度は経口投与 1 時間後において静注時の 1/16 以下であった²²⁾ことから、ミコナゾールは肝における初回通過効果による代謝を受けやすいことが示唆された。

(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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(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

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項、及び

「VII. 2. 薬物速度論的パラメータ」の項参照

<参考>

1) ラット

① 「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項 <参考>② 参照

② 反復経口投与における血漿中濃度²³⁾

雄ラットに¹⁴C-ミコナゾール 10mg/kg を 15 日間反復経口投与において血漿中放射能濃度（毎回投与後 24 時間）は、初回投与後では 0.29 μ g eq./mL であり、3 回投与まで上昇の傾向を示したが、4 回投与以降上昇は認められず、0.48~0.52 μ g eq./mL のほぼ一定の値で推移した。

③ 口腔内塗布後の血漿中濃度²⁴⁾

雄ラットに¹⁴C-ミコナゾールゲル 10mg/kg を口腔内に塗布した後の血漿中放射能濃度は、塗布後 2 時間で最高濃度を示し、以後、経口投与の場合とほぼ同様に 2 相性に低下した。

2) イヌ

単回経口投与後の血漿中濃度²⁵⁾

イヌに¹⁴C-ミコナゾール 10mg/kg を経口投与した後の血液中放射能濃度は、投与後 4 時間に最高値を示した後、半減期 26.7 時間で緩やかに低下した。血漿中放射能濃度は投与後 5 時間に最高値に達した後、半減期 31.5 時間で緩やかに低下した。また、血漿中未変化体濃度は投与後 3 時間に最高値に達した後、半減期 4.3 時間で比較的速やかに低下した。

5. 分布

<参考>

1) ラット

①単回経口投与²¹⁾

雄ラットに¹⁴C-ミコナゾール 10mg/kg を経口投与した後の組織内放射能濃度は肝、消化管で顕著に高く、副腎、腎、肺も高く、脳、精巣では比較的低値であった。

②15日間反復経口投与²³⁾

雄ラットに¹⁴C-ミコナゾール 10mg/kg を5、10及び15日間反復経口投与後24時間の組織内放射能濃度は投与回数に従って上昇し、その上昇及び15回反復投与後6時間以後の低下は全血中濃度とほぼ同様の推移を示した。5及び10回反復投与後24時間及び15回投与後の各時間のいずれも肝、腸管、ハーダー氏腺、腎、脂肪組織、肺及び副腎の放射能濃度が高かった。

③口腔内塗布²⁴⁾

雄ラットに¹⁴C-ミコナゾールゲル 10mg/kg を口腔内に塗布後1時間の組織内放射能濃度は舌、頬粘膜上皮及び頬筋肉内の順に高く、それぞれ血漿中濃度の98.9、69.8及び2.3倍を示した。6時間後には組織内放射能濃度は低下し、頬筋肉は血漿とほぼ同程度、頬粘膜上皮及び舌の放射能濃度は血漿中濃度のそれぞれ15.6及び6.6倍を示した。24時間後には、いずれもさらに低下した。

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット 妊娠ラットの組織内分布及び胎仔への移行²¹⁾ (単回経口投与)

妊娠ラットに¹⁴C-ミコナゾール 10mg/kg を経口投与した後のオートラジオグラムにより、胎仔への放射能の移行が観察された。また、胎仔全身の放射能濃度も母獣血漿中濃度に比し、投与後のほとんどの時点で高く、放射能の胎仔への移行が認められ胎盤通過が示唆された。胎仔1匹当たりの投与放射能に対する移行率は妊娠18日目では0.12%であった。また、母獣の組織に比し特に蓄積する傾向は認められなかった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>ラット 乳汁中への移行²¹⁾ (単回経口投与)

分娩後11日目の哺乳中の母獣ラットに¹⁴C-ミコナゾール10mg/kgを経口投与した後の乳汁中放射能濃度は、投与後30分において血漿中濃度とほぼ同様の $1.18 \mu\text{g eq./mL}$ を示した後さらに上昇し、3時間で最高値 $5.92 \mu\text{g eq./mL}$ となり、血漿中濃度の5.4倍を示した。以後、血漿中濃度と同様の推移で低下し、24時間では血漿中濃度の3.4倍であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>外国での報告で、深在性真菌症患者にミコナゾール 800mg を点滴静注した結果、1 時間後の髄液中濃度は 0.1~0.3 μ g/mL であった²⁶⁾。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>外国での報告：約 98%²⁷⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

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

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

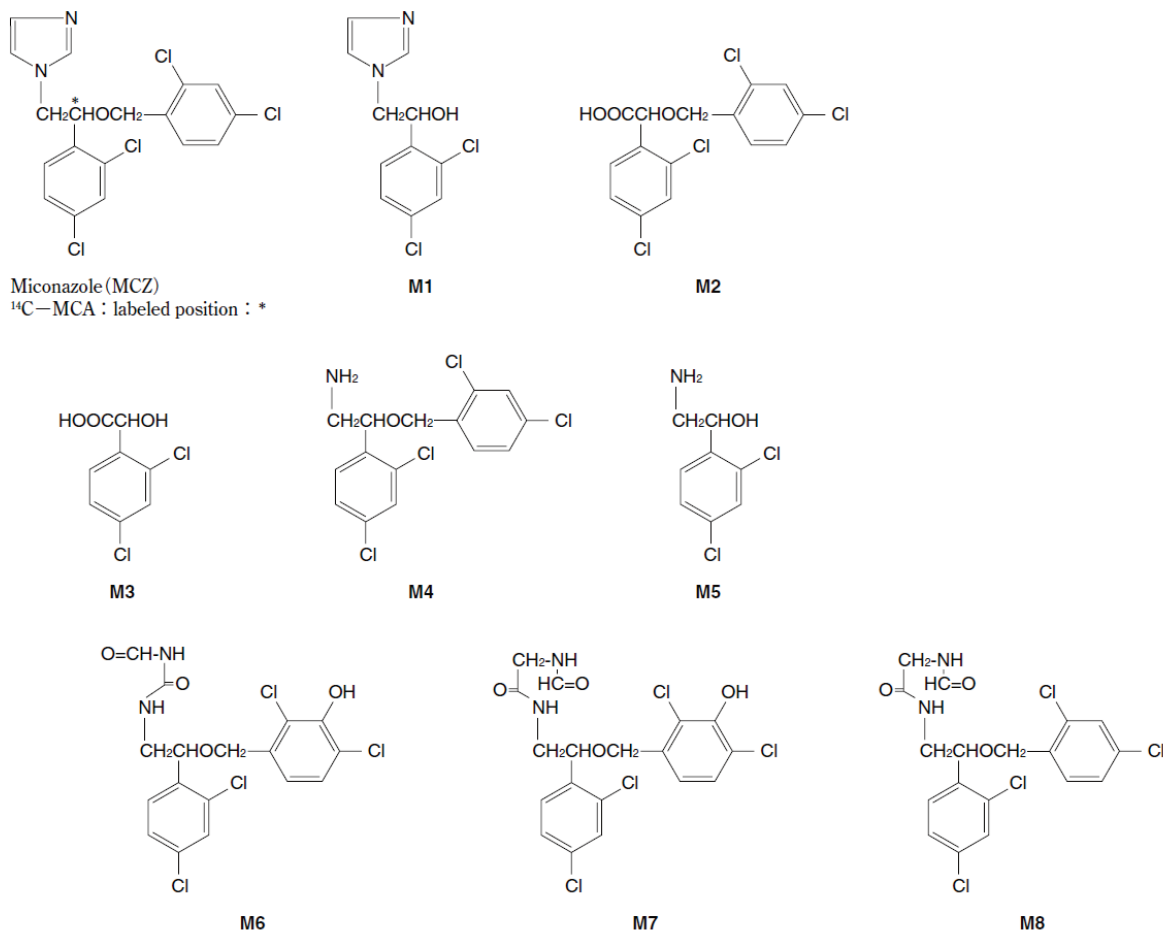
(3) 初回通過効果の有無及びその割合

雄ラットに ¹⁴C-ミコナゾールを 10mg/kg 経口投与したところ、投与 2 時間以降の血漿中放射能濃度の推移は、同用量を雄ラットに静注したときのそれとほぼ一致していた²¹⁾が、血漿中未変化体濃度は経口投与 1 時間後において静注時の 1/16 以下であった²²⁾ことから、ミコナゾールは肝における初回通過効果による代謝を受けやすいことが示唆された。

(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

<参考> ミコナゾール及び代謝物の構造式を下記に示す。



1) ラット

① 血漿中代謝物²²⁾ (単回経口投与)

¹⁴C-ミコナゾール 10mg/kg を経口投与した雄ラットの血漿中には、投与後 1 時間においてミコナゾール及び代謝物として M2、M3、M5、M7 及び M8 が認められたが、投与後 24 時間においては M2 以外は検出されなかった。雌ラットの血漿中にはミコナゾール、M2、M3、M7 及び M8 が認められ、雄ラットに認められた M5 は検出されなかった。

② 尿中及び糞中代謝物²²⁾ (単回経口投与)

雄ラットに ¹⁴C-ミコナゾール 10mg/kg を経口投与した後の 24 時間までに尿中には代謝物 M3 及び M5 が認められ、糞中にはミコナゾール及び代謝物 M1、M4、M6、M7 及び M8 が認められた。

③ 口腔内代謝物²⁴⁾ (口腔内塗布)

雄ラットに ¹⁴C-ミコナゾールゲル 10mg/kg を口腔内塗布した後の頬粘膜上皮には塗布後 1 時間でミコナゾールのみが認められ、そのときの濃度は 78.16 μg eq./g であった。6 時間ではミコナゾールは 1 時間の約 1/5 に低下し、そのときの濃度は 17.05 μg eq./mL であった。また、代謝物として M8 がわずかに認められた。

一方、頬筋肉には塗布後 1 及び 6 時間でミコナゾール及び M8 が認められたが、いずれも 0.1 μg eq./g 以下でわずかなものであった。

2) イヌ

①血漿中代謝物²⁵⁾ (単回経口投与)

イヌに¹⁴C-ミコナゾール 10mg/kg を経口投与した後、血漿中の未変化体であるミコナゾールは速やかに低下したが、代謝物 M8 及び M7 はそれぞれ投与後 5 及び 12 時間に最大値を示し、以後低下した。また 24 時間では検出されなかった。M2 は投与後 8 時間より血漿中に認められ、以後上昇し、M3 は投与後 24 時間のみ認められた。

②尿中及び糞中代謝物²⁵⁾ (単回経口投与)

イヌに¹⁴C-ミコナゾール 10mg/kg を経口投与した後、尿中には代謝物として M1、M3 及び M5 が認められ、糞中にはミコナゾール以外に M1、M2、M4、M7 及び M8 が認められた。

7. 排泄

該当資料なし

<参考：排泄率>

1) ラット

①尿・糞中排泄²¹⁾ (単回経口投与)

雌及び雄ラットに¹⁴C-ミコナゾール 10mg/kg を経口投与した後の累積排泄率は、投与後 168 時間までに尿中にそれぞれ投与放射能の 6.09 及び 15.36%が、糞中にそれぞれ 90.51 及び 79.59%が排泄された。

②尿・糞中排泄²³⁾ (15 日間反復経口投与)

雄ラットに¹⁴C-ミコナゾール 10mg/kg を 15 日間反復経口投与したときの尿中排泄率は 1 回投与では 12.2%を示し、15 回投与後 168 時間までの尿中累積排泄率は 13.1%であった。糞中排泄率は 1 回投与では 37.6%を示し、15 回投与後 168 時間までの糞中累積排泄率は 82.3%であった。

最終 15 回投与後 168 時間までの尿及び糞中合計排泄率は 95.4%であった。

③呼気中排泄²¹⁾

雄ラットに¹⁴C-ミコナゾール 10mg/kg を経口投与した後の呼気中排泄率を投与後 24 時間まで検討したが、呼気中には放射能は認められなかった。

④胆汁中排泄と腸肝循環²¹⁾

胆管カニューレを施した雄ラットに¹⁴C-ミコナゾール 10mg/kg を経口投与した後 48 時間までの胆汁中への放射能の累積排泄率は、投与放射能の 72.5%であった。

また、腸管からの再吸収率は胆汁中放射能の 40.6%であり、腸肝循環が認められた。

2) イヌ

①尿・糞中排泄²⁵⁾ (単回経口投与)

イヌに¹⁴C-ミコナゾール 10mg/kg を経口投与した後の尿及び糞中への排泄率は投与後 168 時間までに投与した放射能のそれぞれ 5.94%及び 66.23%であった。

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

該当資料なし

＜参考＞ヒトに³H-ミコナゾール 522mg（総放射能 200 μ Ci）を点滴静注したときの6時間後の透析液中の総放射能は、総投与量の2.8%であった²⁷⁾。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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 ワルファリンカリウム、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン、ニソルジピン、ブロナンセリン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、リバーロキサバン、アスナプレビル、ロミタピドメシル酸塩、ルラシドン塩酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

[解説]

2.1 本剤投与により過敏症を発現する可能性がより高いと考えられるため。

2.2 本剤が次頁表の薬剤の代謝酵素であるチトクローム P-450 を阻害することにより、重篤な副作用があらわれるおそれがある（ワルファリン以外の薬剤とは根拠となる国内症例なし）。

製造販売後のワルファリン併用症例において、本剤服用開始が契機となり、著しい INR 上昇、出血事象を発現する重篤例が報告され、また併用中止後もワルファリンの作用が遷延し出血を来した症例が報告されていることから、「ワルファリンカリウムを投与中の患者」を「禁忌」に設定した。（2016年10月）

本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリンの服用の有無を確認すること。

ワルファリンを服用している場合は、ワルファリンの治療を優先し、本剤を投与しないこと。

薬 剤 名	本剤との併用による 左記薬剤の血中濃度	発現するおそれのある 重篤な副作用
ワルファリンカリウム	↑	ワルファリンの作用が増強し、重篤な出血あるいは著しい INR 上昇があらわれることがある。また、併用中止後も、ワルファリンの作用が遷延し重篤な出血を来したとの報告もある。
ピモジド	↑	QT延長、心室性不整脈 (torsades de pointesを含む) 等
キニジン硫酸塩水和物	↑	QT 延長等
トリアゾラム	↑	トリアゾラムの作用の増強・作用時間の延長
シンバスタチン	↑	横紋筋融解症
アゼルニジピン オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン	↑	アゼルニジピンの作用の増強・作用時間の延長
ニソルジピン	↑	ニソルジピンの作用の増強・作用時間の延長
ブロナンセリン	↑	ブロナンセリンの作用の増強・作用時間の延長
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩	↑	血管攣縮等
リバーロキサバン	↑	出血
アスナプレビル	↑	肝胆道系の副作用
ロミタピドメシル酸塩	↑	ロミタピドメシル酸塩の作用の増強・作用時間の延長
ルラシドン塩酸塩	↑	ルラシドン塩酸塩の作用の増強・作用時間の延長

2.3 ウサギの生殖試験（静注）において、流産動物数の増加及び死亡・吸収胚数の増加傾向が認められており、また、妊婦に投与した報告もないため。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 誤嚥を起こすおそれのある患者（嚥下障害、喘息患者等）

投与するには注意すること。誤嚥により、呼吸困難、嚥下性肺炎等を引き起こすおそれがある。[9.7.1、9.8.1 参照]

9.1.2 経口血糖降下剤（グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド等）を投与中の患者

血糖値その他患者の状態を十分観察しながら慎重に投与すること。低血糖症状をきたした症例が報告されている。[10.2 参照]

[解説]

9.1.2 『経口血糖降下剤』については従来「併用注意」として〔相互作用〕の項に記載されているが、本剤との相互作用により重篤な低血糖症状をきたした症例の報告がなされ、更なる注意が必要と判断し、〔特定の背景を有する患者に関する注意〕の項に追加記載することとした。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(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投与しないこと。静脈投与による動物実験（ウサギ）において、流産動物数の増加及び死亡・吸収胚数の増加傾向が認められている。[2.3 参照]

[解説]

生殖に及ぼすミコナゾールの影響を静脈内投与にて検討した結果、ウサギの器官形成期投与試験において、30mg/kg/day で流産動物数の増加及び死亡・吸収胚数の増加傾向が認められており、また、妊婦に投与した報告もないため設定した。

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(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。動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが報告されている。

[解説]

ラットに経口投与したところ乳汁への移行が認められたため設定した²¹⁾。

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項 <参考> 参照

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 誤嚥により、呼吸困難、嚥下性肺炎等を引き起こすおそれがある。外国において、6 ヶ月未満の乳児で誤嚥により窒息を起こした症例が報告されている。[9.1.1 参照]

9.7.2 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 誤嚥により、呼吸困難、嚥下性肺炎等を引き起こすおそれがある。高齢者において誤嚥により窒息を起こした症例が報告されている。[9.1.1 参照]

9.8.2 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。

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(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
ワルファリンカリウム ワルファリン [2.2 参照]	ワルファリンの作用が増強し、重篤な出血あるいは著しい INR 上昇があらわれることがある。また、併用中止後も、ワルファリンの作用が遷延し重篤な出血を来したとの報告もある。患者がワルファリンの治療を必要とする場合は、ワルファリンの治療を優先し、本剤を投与しないこと。	ミコナゾールがワルファリンの代謝酵素である CYP を阻害することによって考えられる。
ピモジド オーラップ [2.2 参照]	ピモジドによる QT 延長、心室性不整脈 (torsades de pointes を含む) 等の重篤な心臓血管系の副作用があらわれるおそれがある。	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素である CYP を阻害することによって考えられる。
キニジン硫酸塩水和物 キニジン硫酸塩 [2.2 参照]	キニジンによる QT 延長等があらわれるおそれがある。	
トリアゾラム ハルシオン [2.2 参照]	トリアゾラムの作用の増強及び作用時間の延長があらわれるおそれがある。	
シンバスタチン リポバス [2.2 参照]	シンバスタチンによる横紋筋融解症があらわれるおそれがある。	
アゼルニジピン カルブロック オルメサルタン メドキシ ミル・アゼルニジピン レザルタス配合錠 ニソルジピン プロナンセリン ロナセン [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
エルゴタミン酒石酸塩・無 水カフェイン・イソプロピ ルアンチピリン クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミンメ シル酸塩 [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な副作用があらわれるおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リバーロキサバン イグザレルト [2.2 参照]	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が增大するおそれがある。	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素である CYP を阻害することによると考えられる。
アスナプレビル スンベプラ [2.2 参照]	アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝胆道系の副作用が発現又は重症化するおそれがある。	
ロミタピドメシル酸塩 ジャクスタピッド [2.2 参照]	ロミタピドメシル酸塩の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
ルラシドン塩酸塩 ラッターダ [2.2 参照]	ルラシドン塩酸塩の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	

(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
経口血糖降下剤 グリベンクラミド グリクラジド アセトヘキサミド 等 [9.1.2 参照]	これらの薬剤の作用を増強することがある。	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素である CYP を阻害することによって考えられる。
フェニトイン カルバマゼピン		
ドセタキセル パクリタキセル イリノテカン塩酸塩水和物	これらの薬剤による骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇することがある。	
タクロリムス水和物 アトルバスタチン ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン硫酸塩 ビノレルビン酒石酸塩 ビンブラスチン硫酸塩 等 ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 ニフェジピン アムロジピンベシル酸塩 シルニジピン 等 ベラパミル塩酸塩 シルデナフィルクエン酸塩 アルプラゾラム ミダゾラム プロチゾラム メチルプレドニゾロン セレギリン塩酸塩 エバスチン イマチニブメシル酸塩 ジソピラミド シロスタゾール	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル ロピナビル・リトナビル ダルナビル エタノール付加物 等	ミコナゾール又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	ミコナゾールとこれらの薬剤との、代謝における競合的阻害作用によって考えられる。

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、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹等		
消化器	嘔気・嘔吐、食欲不振	下痢、口渇等	腹鳴
肝臓	AST・ALTの上昇等		
その他	口腔内疼痛、味覚異常、口腔内異常感、口唇腫脹	黒毛舌	

注) 発現頻度は、使用成績調査を含む。

◆副作用頻度一覧表等

フロリードゲル経口用2%国内における副作用発現状況（開発段階＋使用成績調査）

副作用の発現状況

時 期	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 (H5. 1. 19~H10. 10. 30)	計
症 例 数	157	2,750	2,907
副作用発現症例数	11	68	79
副作用発現件数	11	88	99
副作用発現症例率	7.01%	2.47%	2.72%

種類別副作用発現症例（件数）率

（ ）内：%

副作用の種類	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 (H5. 1. 19~H10. 10. 30)	計
皮膚・皮膚付属器障害		5例 (0.18)	5例 (0.17)
発 疹		2 (0.07)	2 (0.07)
皮 疹		2 (0.07)	2 (0.07)
かゆみ		1 (0.04)	1 (0.03)
その他の特殊感覚障害		6例 (0.22)	6例 (0.21)
味覚異常		5 (0.18)	5 (0.17)
味覚低下		1 (0.04)	1 (0.03)
消化管障害	8例 (5.10)	36例 (1.31)	44例 (1.51)
嘔 気	4 (2.55)	11 (0.40)	15 (0.52)
悪 心	1 (0.64)	5 (0.18)	6 (0.21)
嘔 吐	2 (1.27)	4 (0.15)	6 (0.21)
食欲不振		3 (0.11)	3 (0.10)
食思不振		1 (0.04)	1 (0.03)
胃重感		1 (0.04)	1 (0.03)
腹部不快感		1 (0.04)	1 (0.03)
下 痢		2 (0.07)	2 (0.07)
口 渴		1 (0.04)	1 (0.03)
口唇乾燥		1 (0.04)	1 (0.03)
発赤（口唇）		1 (0.04)	1 (0.03)
黒毛舌		1 (0.04)	1 (0.03)
口唇腫脹		3 (0.11)	3 (0.10)
口腔内異常感	1 (0.64)	4 (0.15)	5 (0.17)
アフタ性口内炎		1 (0.04)	1 (0.03)
肝臓・胆管系障害		8例 (0.29)	8例 (0.28)
肝機能障害		1 (0.04)	1 (0.03)
肝機能異常		1 (0.04)	1 (0.03)
肝障害		2 (0.07)	2 (0.07)
AST (GOT) 上昇		2 (0.07)	2 (0.07)
ALT (GPT) 上昇		4 (0.15)	4 (0.14)
γ-GTP上昇		2 (0.07)	2 (0.07)
代謝・栄養障害		5例 (0.18)	5例 (0.17)
低血糖（発作）		1 (0.04)	1 (0.03)
血清コレステロール上昇		1 (0.04)	1 (0.03)
電解質異常		1 (0.04)	1 (0.03)
LDH上昇		3 (0.11)	3 (0.10)
心拍数・心リズム障害		1例 (0.04)	1例 (0.03)
動悸		1 (0.04)	1 (0.03)
呼吸器系障害		2例 (0.07)	2例 (0.07)
咽喉頭異物感		1 (0.04)	1 (0.03)
咽頭痛		1 (0.04)	1 (0.03)
血小板・出血凝血障害		2例 (0.07)	2例 (0.07)
皮下出血		2 (0.07)	2 (0.07)
歯肉出血		1 (0.04)	1 (0.03)

種類別副作用発現症例（件数）率（つづき）

（ ）内：%

副作用の種類	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 (H5. 1. 19～H10. 10. 30)	計
泌尿器系障害		1例 (0.04)	1例 (0.03)
BUN上昇		1 (0.04)	1 (0.03)
一般の全身障害		4例 (0.15)	4例 (0.14)
気分不良		2 (0.07)	2 (0.07)
胸部異常感		1 (0.04)	1 (0.03)
不快感		1 (0.04)	1 (0.03)
適用部位障害	3例 (1.91)	8例 (0.29)	11例 (0.38)
投与部位（口腔内）疼痛	3 (1.91)	6 (0.22)	9 (0.31)
投与部位刺激感		1 (0.04)	1 (0.03)
投与部位熱感		1 (0.04)	1 (0.03)

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

主な症状は嘔吐、下痢である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 眼科用として、角膜、結膜には投与しないこと。

14.1.2 義歯装着患者では十分な効果が得られにくい場合があるので、よく義歯を洗浄し、義歯にも塗布させること。

14.2 薬剤投与後の注意

本剤投与後は含嗽、食物摂取を控えさせること。

[解説]

14.1.1 本剤は眼軟膏剤として製していないので、眼科用として用いることができない。

14.1.2 義歯装着患者では、よく義歯を洗浄し、義歯にも塗布しないと十分な効果が得られない場合がある。

14.2 本剤の効果は口腔及び食道粘膜病巣部への直接作用によるものであり、含嗽、歯磨き、飲食等を行うことにより薬剤との接触が妨げられ効果が減弱するので、本剤投与後は含嗽、歯磨き、飲食等をさける必要がある。

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

Ⅷ. 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

1) 中枢神経系に及ぼす影響（マウス、ラット、ウサギ）

30mg/kg までの静脈内投与では、一般行動、自発運動、電撃痙攣、ペンテトラゾール痙攣、正常体温、バルビタール睡眠、ウサギ急性自発脳波等に影響を及ぼさなかった。60mg/kg 静脈内投与では自発運動抑制、筋弛緩作用、体温低下等が認められ、さらに筋弛緩作用によると思われる運動協調障害及び鎮痛作用もみられたが、いずれも比較的速やかに回復もしくは回復傾向を示した。ウサギ急性自発脳波に対しては、皮質（知覚領、運動領）脳波の高振幅化又は紡錘波を伴った徐波化がみられ、海馬脳波の脱同期化、扁桃核脳波の高振幅化又は徐波化並びに平坦化も認められたが、これらの変化は投与 60～150 分後には回復した。一方、ペントバルビタール睡眠に対し延長作用がみられたが、中枢性睡眠作用の特異的検定法とされているバルビタール睡眠においては増強作用はほとんど認められないことから、ペントバルビタール睡眠に対する増強作用は中枢を介するものではなく、肝薬物代謝酵素阻害作用によるものと思われる。

以上のことから、中枢神経系に対しほとんど影響を及ぼさないと考えられた。

2) 自律神経系に及ぼす影響（マウス、ラット、モルモット、ウサギ）

高濃度（ 10^{-4}M あるいは 10^{-5}M ）においてラット摘出子宮、ウサギ摘出回腸の自発運動に対し軽微な抑制作用を示したが、その他の平滑筋の緊張に対してはほとんど影響を及ぼさなかった。一方、アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム、ノルアドレナリン及びセロトニンによる平滑筋収縮に対して、 $10^{-7}\sim 10^{-4}\text{M}$ 濃度において抑制作用が認められた。10mg/kg 以上の静脈内投与によりマウス小腸輸送能に対して亢進作用を示した。胃粘膜刺激作用、潰瘍形成に及ぼす影響、及び瞳孔径に及ぼす影響は認められず、瞬膜収縮に対しても溶媒と同程度の作用であった。

以上のことから、非特異的な鎮痙作用及び腸管輸送能の亢進作用を有するが、その他自律神経系に対する作用はほとんどないと考えられた。

3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響（ウサギ、モルモット）

10mg/kg 以上の静脈内投与により、緩やかな血圧の下降、心拍数の減少及び呼吸量の増加を示したが、心電図及び血流量に著変は認められなかった（ウサギ）。高濃度（ 10^{-4}M ）においてモルモット摘出心房の軽微な収縮力及び拍動数の増加傾向がみられたが、いずれも一過性の変化であり、全身性の循環系の変化が心臓に対する直接的作用の結果とは考えにくかった。

以上のことから、呼吸及び循環器系に対し、高用量において軽度ないし中程度の影響を及ぼすことが示唆された。

4) 末梢神経系及び骨格筋に及ぼす影響（マウス、ラット、ウサギ）

10mg/kg 以上の静脈内投与により、ラットの神経筋伝達に対し軽微な増強作用を示したが、ウサギの局所麻酔作用及び局所刺激作用は認められなかった。60mg/kg の静脈内投与直後にマウスの筋弛緩作用が認められたが、比較的速やかに回復した。

以上のことから、末梢神経系及び骨格筋に対しほとんど影響を与えないと考えられた。

(3) その他の薬理試験

尿排泄、浮腫形成、赤血球膜、血液凝固能、血糖値及び免疫能に及ぼす影響は認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD ₅₀ (mg/kg)			
動物	性	経口	静脈内
マウス	♂	519	116
	♀	519	110
ラット	♂	585	105
	♀	550	108

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

ラットにミコナゾールを 3、10、30、60mg/kg、30 日間連日静脈内投与したところ、60mg/kg 群で腹臥、横臥及び流涎が認められたが、投与後 60 分以内に消失した。体重、摂餌量及び摂水量には薬物投与による影響は認められなかった。対照群、30 及び 60mg/kg 群で肝 Kupffer 細胞の腫大及び空胞形成、腎糸球体及び尿細管上皮細胞の空胞形成並びに脾臓細網細胞の腫大等、10mg/kg 群で肝 Kupffer 細胞及び腎尿細管上皮細胞の空胞形成が軽度認められたが、溶媒とその負荷量に起因したものと考えられた。

回復試験：変化はいずれも回復もしくは回復傾向を示した。

無影響量：3mg/kg/day

慢性毒性

ラットにミコナゾールを 1、3、10、30mg/kg、182 日間連日静脈内投与したところ、30mg/kg 群で軽度の一過性の呼吸促迫及び流涎が認められた。対照群、10 及び 30mg/kg 群で肝 Kupffer 細胞の増加及び空胞形成、腎糸球体メサングウム細胞の肥大及び空胞形成、尿細管上皮細胞の空胞形成並びに脾臓細網細胞の腫大、3mg/kg 群で肝 Kupffer 細胞の空胞形成が観察されたが、亜急性毒性試験と同様、溶媒とその負荷量に起因したものと考えられた。

回復試験：変化はいずれも回復もしくは回復傾向を示した。

無影響量：1mg/kg/day

(3) 遺伝毒性試験

ミコナゾールは細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来の細胞株を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験の結果、変異原性を示さなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

生殖に及ぼすミコナゾールの影響を静脈内投与にて検討した結果、ウサギの器官形成期投与試験において、30mg/kg/day で流産動物数の増加及び死亡・吸収胚数の増加傾向が認められたが、胎児発育は障害されず、催奇形作用も認められなかった。また、ラットでは妊娠前及び妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験、周産期及び授乳期投与試験において催奇形作用、生殖機能並びに次世代に及ぼす影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

本剤をウサギ眼結膜嚢内に投与した結果、眼粘膜に対する非常に弱い刺激性が認められたが、対照群の変化と同等であったことより、基剤による変化と考えられた。

(7) その他の特殊毒性

ミコナゾールのモルモットにおける全身性アナフィラキシー、ウサギにおけるアルサス反応及びモルモットにおける受身皮膚アナフィラキシー反応はいずれも陰性であり、抗原性はないものと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ミコナゾール 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

高温を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「フロリードゲル経口用 2%を使用されている方へ」

(持田製薬株式会社ホームページ <https://www.mochida.co.jp/dis/> 参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フロリード F 注 200mg (持田)

同 効 薬：アムホテリシン B

7. 国際誕生年月日

不明

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 フロリードゲル 経口用	1993年1月19日	(05AM) 第0011号	1993年3月19日	1993年3月19日
販売名変更 フロリードゲル 経口用2%	2008年3月27日	22000AMX01489000	2008年6月20日	2008年6月20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

再審査結果通知年月日：2000年12月21日

薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない

11. 再審査期間

6年：1993年1月19日～1999年1月18日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
フロリードゲル経口用2%	6290003X1039	6290003X1039	111476801	620007077

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 持田製薬社内資料：Miconazole ゲル臨床第 I 相試験
- 2) 螺良英郎 他：Jpn. J. Antibiot. 1991 ; 44 (3) : 324-336
- 3) 螺良英郎 他：医学のあゆみ. 1991 ; 157 (6) : 385-395
- 4) 太田宗夫 他：救急医学. 1992 ; 16 (1) : 109-113
- 5) 沖津光久 他：日本口腔科学会雑誌. 1991 ; 40 (3) : 568-573
- 6) 王 伯銘 他：新薬と臨牀. 1991 ; 40 (3) : 532-533
- 7) 白戸りさ 他：化学療法の領域. 1991 ; 7 (6) : 1160-1164
- 8) 若杉英之 他：臨牀と研究. 1991 ; 68 (4) : 1185-1187
- 9) 柏原英彦 他：新薬と臨牀. 1991 ; 40 (3) : 534-538
- 10) 吉川敏一 他：臨牀と研究. 1991 ; 68 (5) : 1517-1519
- 11) 小山茂樹 他：新薬と臨牀. 1991 ; 40 (3) : 523-530
- 12) Van den Bossche, H. : Biochem. Pharmacol. 1974 ; 23 (4) : 887-899 (PMID : 4596244)
- 13) Sreedhara Swamy, K. H. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1974 ; 5 (4) : 420-425 (PMID : 15825399)
- 14) De Nollin, S. et al. : Sabouraudia. 1974 ; 12 (3) : 341-351 (PMID : 4610826)
- 15) De Nollin, S. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1975 ; 7 (5) : 704-711 (PMID : 1096812)
- 16) 内田勝久 他：Jpn. J. Antibiot. 1991 ; 44 (3) : 357-364
- 17) 江川朝生 他：日本医真菌学会雑誌. 1978 ; 19 (4) : 303-315
- 18) 山田秀彦 他：日本医真菌学会雑誌. 1992 ; 33 (3) : 329-337
- 19) 持田製薬社内資料：MJR-1762R 口腔内残存性比較試験
- 20) 内田勝久 他：Chemotherapy 1984 ; 32 (8) : 541-546
- 21) 大澤伸雄 他：医薬品研究. 1993 ; 24 (2) : 151-172
- 22) 大澤伸雄 他：医薬品研究. 1993 ; 24 (2) : 173-182
- 23) 大澤伸雄 他：医薬品研究. 1993 ; 24 (4) : 443-452
- 24) 大澤伸雄 他：薬物動態. 1993 ; 8 (3) : 323-331
- 25) 大澤伸雄 他：医薬品研究. 1993 ; 24 (4) : 433-442
- 26) Sung, J. P. et al. : Arch. Neurol. 1978 ; 35 : 443-447
- 27) Boelaert, J. et al. : Chemotherapy. 1976 ; 6 : 165-170

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ミコナゾールは、英国を含む複数国において販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

該当資料なし