

口腔・食道カンジダ症治療剤

フロリードゲル経口用2%

(ミコナゾール・ゲル剤)

使用上の注意改訂および適正使用のご案内

製造販売元 持田製薬株式会社／販売 昭和薬品化工株式会社

■ 改訂概要（厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知による改訂）

項 目	主 な 改 訂 内 容
禁忌・併用禁忌 [追加記載]	「ワルファリンカリウム投与中の患者」 を追加記載

本剤とワルファリンとの併用が禁忌となりましたので次の点に注意して下さい。

- 本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認してください。
- 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、本剤を投与しないでください。
- 現在、本剤とワルファリンを併用している患者様は、ワルファリンの治療を優先し、本剤の処方については他剤への切り替えをお願いします。

➤ 他剤への切り替えについては、『本剤を切り替える際の注意点』（P.4）を参照してください。

【この「使用上の注意改訂」の内容は、医薬品安全対策情報（DSU）No.254に掲載される予定です。】

- ・医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）に最新の添付文書並びにDSUが掲載されます。
- ・最新の添付文書は弊社ホームページ（<http://www.mochida.co.jp/>）にてご覧いただけます。

また、改訂後の「使用上の注意」全文につきましては、改訂添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

■ 改訂内容（改訂箇所のみ抜粋）

部：追記（薬生安通知） / 部：追記、部：削除、部：変更（自主改訂）

改訂後		改訂前																
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>2. <u>ワルファリンカリウム</u>、ピモジド、キノジン、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、プロナンセリン、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、リバーロキサバン、アスナプレビルを投与中の患者（「相互作用」の項(1)参照）</p>		<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>2. ピモジド、キノジン、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、プロナンセリン、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、リバーロキサバン、アスナプレビルを投与中の患者（「相互作用」の項(1)参照）</p>																
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） ＜現行の(2)＞</p>		<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) ワルファリンを投与中の患者（「重要な基本的注意」の項(2)、「相互作用」の項(2)参照） (2) ＜省略＞</p>																
<p>2. 重要な基本的注意 (2) ＜現行の(3)＞</p>		<p>2. 重要な基本的注意 (2) 本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、出血をきたした症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること（「相互作用」の項(2)参照）。 (3) ＜省略＞</p>																
<p>3. 相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>ワルファリンカリウム</u> ワルファリン</td> <td>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。</td> <td>ミコナゾールがワルファリン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って考えられる。</td> </tr> <tr> <td>ピモジド オーラップ</td> <td>＜省略＞</td> <td>＜省略＞</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<u>ワルファリンカリウム</u> ワルファリン	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チトクローム P-450 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	＜省略＞	＜省略＞	<p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ピモジド オーラップ</td> <td>＜省略＞</td> <td>＜省略＞</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ピモジド オーラップ	＜省略＞	＜省略＞
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
<u>ワルファリンカリウム</u> ワルファリン	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チトクローム P-450 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	＜省略＞	＜省略＞																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
ピモジド オーラップ	＜省略＞	＜省略＞																
<p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>経口血糖降下剤 ＜省略＞</td> <td>＜省略＞</td> <td>＜省略＞</td> </tr> </tbody> </table>		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 ＜省略＞	＜省略＞	＜省略＞	<p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ワルファリン</td> <td>ワルファリンの作用が増強し、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出血をきたしたとの報告もあるので、INR 等の変動に注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。</td> <td>ミコナゾールがワルファリン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って考えられる。</td> </tr> <tr> <td>経口血糖降下剤 ＜省略＞</td> <td>＜省略＞</td> <td>＜省略＞</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ワルファリン	ワルファリンの作用が増強し、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出血をきたしたとの報告もあるので、INR 等の変動に注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。	ミコナゾールがワルファリン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って考えられる。	経口血糖降下剤 ＜省略＞	＜省略＞	＜省略＞
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 ＜省略＞	＜省略＞	＜省略＞																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
ワルファリン	ワルファリンの作用が増強し、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出血をきたしたとの報告もあるので、INR 等の変動に注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。	ミコナゾールがワルファリン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って考えられる。																
経口血糖降下剤 ＜省略＞	＜省略＞	＜省略＞																

■ 改訂理由

平成28年10月18日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知に基づき、「ワルファリンカリウムを投与中の患者」を「禁忌」および「併用禁忌」に設定し、「慎重投与」「重要な基本的注意」および「併用注意」より「ワルファリンとの相互作用」に関連した記載を削除致しました。

■ 改訂の背景

1993年のフロリドゲル経口用2%発売以降、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って、著しいINR上昇、出血事象を発現する重篤例が継続的に報告されており、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、この度「ワルファリンカリウムを投与中の患者」を「併用注意」から「併用禁忌」に変更致しました。

また、2016年6月15日、英国当局（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency）は、ミコナゾールおよびワルファリン併用患者において、死亡例3例（いずれもミコナゾール経口ゲル服用症例）を含む重篤な出血発現例が報告されていることを受け、リスク最小化のために必要な対策の検討を開始した、との情報がDrug Safety Update として英国のホームページに掲載されました（P.4参照）。

以下に国内における重篤なワルファリンとの薬物相互作用発現状況、英国における対応の詳細等を示します。

1. 重篤なワルファリンとの薬物相互作用発現状況(国内)

重篤なワルファリンとの薬物相互作用症例の概要

2016年9月30日までに弊社が収集した国内重篤例（フロリドゲル経口用2%）は、1993年本剤発売以降計115例であり、弊社収集例において死亡例はありませんでした。

- 報告の多い事象は、INR増加94例、皮下出血42例、血尿19例、貧血14例、口腔内出血12例、血腫9例、消化管出血8例でした。
- 上記以外に、脳出血関連事象（頭蓋内出血1例、硬膜下血腫1例）や出血性ショック関連事象（血液量減少性ショック1例、出血性ショック1例、低血圧1例）を発現した症例が報告されています。
- INRが10以上あるいは測定不能と報告された症例は、115例中55例でした。
- 処置として輸血あるいはVK（ビタミンK）投与を要した症例が報告されています。
- 相互作用発現後にワルファリンの適切な治療域への用量調節に難渋し、入院管理を必要とした症例が報告されています。
- 併用中止・終了後も、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ます。

2. 英国における対応の詳細

英国における発現状況

英国 MHRA は 2016 年 4 月 13 日までに、ミコナゾールとワルファリンとの薬物相互作用の可能性がある 146 例の副作用報告を入手しています。ミコナゾールの剤型にはクリーム、軟膏、パウダーや経口用ゲルがありますが、大多数の報告（128 件：88%）は経口用ゲルに関するものでした。

報告の多い事象は、INR 増加（111 件）、挫傷（21 件）、血尿（17 件）、および鼻出血（8 件）でした。146 例の約半数が INR 増加（>10）を報告し、出血イベントリスクの有意な増加が認められました。出血性イベントによる死亡が 3 例報告されました。

【掲載 HP リンク】（2016 年 6 月 15 日現在）

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/topical-miconazole-including-oral-gel-reminder-of-potential-for-serious-interactions-with-warfarin>

本剤を切り替える際の注意点

➤ 本剤を他剤に切り替えを行う場合、下記の同種同効薬一覧を参考にしてください。

同種同効薬一覧

フロリードゲル経口用 2% の同種同効薬を以下に示しました。これらの薬剤の中には、ワルファリンとの薬物相互作用を来す可能性のある薬剤も含まれています。投与に当たっては、各薬剤の最新の添付文書全文を必ずご参照ください。

一般名 ^{注)}	代表的な剤型	効能・効果（抜粋）	添付文書におけるワルファリンとの相互作用関連の記載
イトラコナゾール	シロップ剤	真菌感染症 [適応菌種] カンジダ属 [適応症] 消化器真菌症、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症	「慎重投与」、「重要な基本的注意」、及び「併用注意」に「ワルファリン」の記載
フルコナゾール	ドライシロップ剤 カプセル剤	カンジダ属による下記感染症 消化管真菌症	
ホスフルコナゾール	注射剤	カンジダ属による下記感染症 消化管真菌症	
ボリコナゾール	ドライシロップ剤 錠剤	下記の重症又は難治性真菌感染症 ・食道カンジダ症	
アムホテリシン B	シロップ剤 錠剤	消化管におけるカンジダ異常増殖	
カスポファンギン酢酸塩	凍結乾燥注射剤	カンジダ属による下記の真菌感染症 ・食道カンジダ症	「ワルファリン」の記載なし
ミカファンギンナトリウム	注射剤	カンジダ属による下記感染症 消化管真菌症	
フルシトシン	素錠	有効菌種 カンジダ 適応症 消化管真菌症	

注) 添付文書の「効能・効果」の項において、「口腔咽頭カンジダ症」等が記載されている薬剤を記載致しました。