

# 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

口腔粘膜付着型  
口腔咽頭カンジダ症治療剤

## オラビ®錠口腔用50mg

ORAVI® Mucoadhesive Tablets 50mg  
ミコナゾール付着錠

剤形	口腔用錠剤（付着錠）
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	1錠中 日局ミコナゾール 50 mg を含有
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：2018年9月21日 薬価基準収載年月日：2018年11月28日 販売開始年月日：2019年2月4日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ネクセラファーマージャパン株式会社 発売元：久光製薬株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	久光製薬株式会社 お客様相談室 〒135-6008 東京都江東区豊洲三丁目3番3号 TEL. 0120-381332 FAX. (03)5293-1723 受付時間／9:00－17:50（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.hisamitsu.co.jp/medical/index.html">https://www.hisamitsu.co.jp/medical/index.html</a>

本IFは2024年4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により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

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

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

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

## 2. I Fとは

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

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

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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



# 目次

I. 概要に関する項目	1
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	1
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	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
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	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調整法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
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	19
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
VII. 薬物動態に関する項目	21
1. 血中濃度の推移	21
2. 薬物速度論的パラメータ	23
3. 母集団（ポピュレーション）解析	23
4. 吸収	24
5. 分布	24
6. 代謝	24

7. 排泄 .....	24
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 .....	25
10. 特定の背景を有する患者 .....	25
11. その他 .....	25
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 .....</b>	<b>26</b>
1. 警告内容とその理由 .....	26
2. 禁忌内容とその理由 .....	26
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 .....	26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	26
7. 相互作用 .....	27
8. 副作用 .....	31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	32
10. 過量投与 .....	32
11. 適用上の注意 .....	33
12. その他の注意 .....	33
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>34</b>
1. 薬理試験 .....	34
2. 毒性試験 .....	34
<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>35</b>
1. 規制区分 .....	35
2. 有効期間 .....	35
3. 包装状態での貯法 .....	35
4. 取扱い上の注意 .....	35
5. 患者向け資材 .....	35
6. 同一成分・同効薬 .....	35
7. 国際誕生年月日 .....	35
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 .....	35
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 .....	35
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	35
11. 再審査期間 .....	36
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	36
13. 各種コード .....	36
14. 保険給付上の注意 .....	36
<b>X I. 文献 .....</b>	<b>37</b>
1. 引用文献 .....	37
2. その他の参考文献 .....	37
<b>X II. 参考資料 .....</b>	<b>38</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	38
2. 海外における臨床支援情報 .....	39
<b>X III. 備考 .....</b>	<b>41</b>
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 .....	41
2. その他の関連資料 .....	41

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ミコナゾールは、種々の真菌症に対応すべく様々な剤形が国内外で開発され、既に30年以上にわたり広く臨床使用されており、ミコナゾール硝酸塩の外用製剤は世界保健機関（WHO）の必須医薬品にも指定されている。これらの様々なミコナゾール製剤の有効性プロファイル、安全性プロファイル及び薬物動態プロファイルについては、既に国内外で実施された多くの試験研究により明らかにされている。

オラビ<sup>®</sup>錠口腔用 50 mg（以下、本剤）は、口腔粘膜に長時間付着することにより、口腔内にミコナゾールの持続放出ができるよう製剤設計された口腔粘膜付着錠で、口腔咽頭カンジダ症の治療において、持続的な抗真菌作用を示すことが期待される。本剤は2006年10月にフランスにおいて販売名 Loramyc<sup>®</sup>として製造販売承認を取得した後、2021年4月末時点の海外での承認国は欧州4カ国、米国（販売名：Oravig<sup>®</sup>）及び中国（販売名：Oravig<sup>®</sup>）であり、現在フランス、イタリア及び米国の3カ国で販売されている。本邦では2011年より開発に着手し、第I相臨床試験及び口腔咽頭カンジダ症患者を対象とした第III相臨床試験により本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、国内外の臨床試験成績に基づき承認申請を行い、2018年9月に「カンジダ属による口腔咽頭カンジダ症」の適応で承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は、有効成分であるミコナゾールを口腔内に持続的に放出し、口腔咽頭カンジダ症の治療に必要な最小発育阻止濃度以上の唾液中ミコナゾール濃度が長時間維持されることにより、持続的な抗真菌作用が得られた。（「VI. 2. (3) 作用発現時間・持続時間」及び「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- 2) 本剤投与後唾液中ミコナゾール濃度は投与後8時間で100 µg/mL以上となり、24時間まで持続した。一方、血漿中ミコナゾール濃度は低レベルで、投与後24時間まで2 ng/mL以下で推移した。（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- 3) 口腔咽頭カンジダ症患者を対象とした国内第III相臨床試験において、本剤を1日1回、14日間の投与による治癒率〔95%信頼区間〕は46.8〔34.0～59.9〕%（29/62例）で、既存のミコナゾールゲル剤と同程度であった。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- 4) 口腔咽頭カンジダ症患者を対象とした国内第III相臨床試験において、本剤の副作用は62例中18例（29.0%）に認められた。主な副作用は、味覚異常（8.1%）、適用部位不快感（4.8%）、腹部不快感（3.2%）、悪心（3.2%）等であった。また、本試験において、死亡及び重篤な副作用の発現は認められなかった。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

- 1) 本剤は、片側が曲面で他の片側が平面の錠剤で口腔粘膜に付着しやすく、添加物に生体付着性物質の濃縮乳タンパク質（Milk Protein Concentrate）を用いることにより、口腔粘膜に長時間付着することが可能である。（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」及び「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含有及び添加剤」の項参照）

## I. 概要に関する項目

---

### 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
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化計画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

なし

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

該当資料なし



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

オラビ<sup>®</sup>錠口腔用 50 mg

#### (2) 洋名

ORAVI<sup>®</sup> Mucoadhesive Tablets 50 mg

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ミコナゾール (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

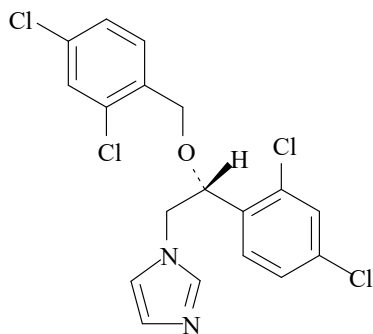
Miconazole (JAN)、miconazole (INN)

#### (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

構造式:



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$

分子量: 416.13

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

1-[(2*RS*)-2-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-1*H*-イミダゾール

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

## II. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：MCZ（日本化学療法学会）

記号番号（治験番号）：SO-1105

### 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。  
結晶多形が認められる。

##### (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

該当資料なし

##### (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 280 nm 付近

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋に充填密封後ポリエチレン/アルミニウム袋に密封	60 カ月間	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6 カ月間	規格内
苛酷試験	温度、光、酸、アルカリ、酸化暴露	光については開放状態	—	規格内

測定項目：性状、類縁物質、乾燥減量、水分、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」の確認試験による。

##### 定量法

日局 一般試験法 滴定終点検出法の電位差滴定法による。




## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別

口腔用錠剤（付着錠）

## (2) 製剤の外観及び性状

色・形状	外形			サイズ		
	平面	曲面	側面	直径	重量	厚さ
白色～微黄色				約 8.0 mm	約 115.0 mg	約 2.3 mm

## (3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：L

## (4) 製剤の物性

該当資料なし

## (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	オラビ錠口腔用50mg
有効成分	1錠中 日局 ミコナゾール50mg
添加剤	ヒプロメロース、濃縮乳タンパク質、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク

## (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

#### IV. 製剤に関する項目

##### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物（類縁物質）である。

##### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 <sup>注1)</sup>		25°C/60%RH	ポリエチレンボトル乾燥剤付きスクリューキャップ	36 カ月	規格内
加速試験 <sup>注1)</sup>		40°C/75%RH		6 カ月	規格内
苛酷 <sup>注2)</sup>	温度	60°C	プラスチックボトル	28 日間	規格内
	湿度	25°C/90%RH		1 週間	規格内
	光	120 万 lx・hr、 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上	無包装	—	規格内

注1；測定項目：性状、溶出性、水分、接着性、製剤均一性、ミコナゾール含量、類縁物質、微生物限度

注2；測定項目：性状、水分、製剤均一性、ミコナゾール含量、類縁物質

##### 7. 調整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

日局溶出試験法の回転バスケット法（回転数：60 rpm、試験液：ラウリル硫酸ナトリウム溶液）により試験を行うとき、本剤の1時間、4時間及び8時間後の溶出率は、それぞれ20%以下、20～60%及び60%以上である。

##### 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

14錠（乾燥剤入りプラスチックボトル）

患者用説明書を同梱（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

###### (3) 予備容量

該当しない

###### (4) 容器の材質

ボトル：高密度ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

##### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

カンジダ属による口腔咽頭カンジダ症

### 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

通常、成人には1回1錠（ミコナゾールとして50mg）を1日1回、上顎歯肉（犬歯窩）に付着して用いる。  
（解説）

本剤は、消化管吸収後の全身循環を介した疾患部位への移行を目的とした全身療法用の製剤ではなく、上顎歯肉（犬歯窩）に付着して口腔内にミコナゾールを持続放出することにより口腔内の疾患部位を治療するために設計された局所投与剤である。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第Ⅰ相臨床試験においてミコナゾールの口腔内PK及びPDプロファイルから口腔咽頭カンジダ症に対する用量としては50mgが適切であると考えられること、国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤50mg錠1日1回14日間投与の臨床的な有効性がミコナゾールゲル剤1日4回14日間投与と同様であったこと及び米国での本剤の用法・用量を参考にして設定した。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

<h4>7. 用法及び用量に関連する注意</h4>
---------------------------

<p>7.1 本剤の投与期間は原則として14日間とする。</p>
----------------------------------

（解説）

国内及び海外第Ⅲ相臨床試験において、本剤50mg錠の1日1回14日間投与における有効性及び安全性が確認されていること、投与期間7～8日間での治癒率が低かったことから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<評価資料>

Phase	試験番号 (実施国)	対象及び 組み入れ例数	試験デザイン	試験の概要
I	1105-01 (日本)	健康成人男子 12 例	非盲検、ランダム化、クロスオーバー	本剤 2 用量 (50mg、100mg) 単回投与後の安全性、許容性、薬物動態を検討する
	BA2000/01/01 (フランス)	健康成人男女 18 例	非盲検、ランダム化、クロスオーバー	本剤 2 用量 (50 mg、100 mg) 単回投与後の忍容性、薬物動態を検討する
III	1105-02 (日本)	発症要因を特定しない口腔咽頭カンジダ症患者 204 例	多施設共同、非盲検、ランダム化、比較試験	本剤 50 mg 錠を 1 日 1 回、14 日間投与したときの有効性及び安全性について対照薬との比較により検討する
	BA2002/01/02 (フランス、アルジェリア、モロッコ、チュニジア)	放射線療法施行後頭頸部癌患者における口腔咽頭カンジダ症患者 306 例	多施設共同、非盲検、ランダム化、非劣性、比較試験	本剤 50 mg 錠を 1 日 1 回、14 日間投与したときの有効性及び安全性について対照薬との比較により検討する
	BA2004/01/04 (米国、カナダ、南アフリカ)	HIV による口腔咽頭カンジダ症患者 697 例	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルブリンダー、非劣性、比較試験	本剤 50 mg 錠を 1 日 1 回、14 日間投与したときの有効性及び安全性について対照薬との比較により検討する
	BA2002/01/03 (フランス)	HIV による口腔咽頭カンジダ症患者 26 例	多施設共同、アダプティブ群逐次デザイン、非盲検、非比較試験	本剤 50 mg 錠を 1 日 1 回、14 日間投与したときの有効性及び安全性を検討する

HIV：ヒト免疫不全ウイルス

本剤の投与方法は、朝食後又は朝の歯磨き後に犬歯窩に付着して口腔内投与した。

(2) 臨床薬理試験

国内第 I 相臨床試験（試験番号：1105-01）<sup>1)</sup>

日本人健康成人男子 12 例（年齢 20～33 歳）を対象とし、本剤 50 mg 錠及び 100 mg 錠をクロスオーバー法により単回口腔内投与<sup>2)</sup>した。いずれも本剤の口腔内付着が確認され、服薬状況に問題はなかった。本剤 50 mg 錠の 1 例（8.3%）、100 mg 錠の 3 例（25.0%）に副作用が認められたが、いずれも軽度であり、死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

副作用の内訳は、本剤 50 mg 錠では口内炎 1 例（8.3%）、100 mg 錠では適用部位不快感 3 例（25.0%）及び口内炎 1 例（8.3%）であり、臨床検査値及びバイタルサインの測定項目においては副作用と判断された変化は認められなかった。

なお、本剤 50 mg 錠及び 100 mg 錠の許容性（使用感）について、被験者へのアンケート調査により評価した結果、本剤 50 mg 錠では、「良い」が 16.7%（2/12 例）、「許容できる」が 58.3%（7/12 例）、「まずまず」が 25.0%（3/12 例）で、「悪い」は 0%であった。一方、100 mg 錠では「良い」が 8.3%（1/12 例）、「許容できる」が 25.0%（3/12 例）、「まずまず」が 33.3%（4/12 例）、「悪い」が 33.3%（4/12 例）であった。

注）本剤の承認された用法・用量は、50 mg、1 日 1 回である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし



(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号：1105-02）<sup>2),3)</sup>

目的	口腔咽頭カンジダ症患者を対象とし、本剤 50 mg 錠あるいはミコナゾールゲル剤を 14 日間投与したときの臨床的な有効性及び安全性の比較
試験デザイン	多施設共同、非盲検、ランダム化、実薬対照、並行群間比較
対象	年齢 20 歳以上の口腔咽頭カンジダ症患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>口腔咽頭カンジダ症の特徴とされる口腔病変（白苔、発赤など）を有する患者</li> <li>直接鏡検で真菌が確認された患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>治験責任医師等が義歯装着等で治験薬の投与ができないと判断した患者</li> <li>治験薬投与前の 2 週間以内に併用禁止薬を使用した又は治験期間中に使用することが予想される患者</li> <li>治験薬投与前の 4 週間以内に頭頸部への放射線療法を施行した又は治験期間中に施行することが予想される患者</li> <li>イミダゾール系誘導体による過敏症の合併症もしくは既往歴がある患者</li> <li>牛乳アレルギー又は治験薬構成成分のいずれかに過敏症の合併症もしくは既往歴がある患者</li> <li>妊婦、妊娠している可能性のある患者、治験期間中に妊娠を希望している患者又は授乳中の患者</li> </ul>
試験方法	適格性を確認した患者について発症要因を割付け因子とする動的割付けにより、本剤 50 mg 錠及びミコナゾールゲル剤（ミコナゾールとして 400 mg/日）にランダム化した。 本剤 50 mg 錠は 1 日 1 回 1 錠、朝食後歯磨きをしてから犬歯窩に付着し、ミコナゾールゲル剤は 1 日 4 回、毎食後及び就寝前にできるだけ長く（2～3 分間）口の中にミコナゾールゲル剤を保持した後に嚥下した。いずれも 14 日間連日投与した。
試験期間	スクリーニング期間（投与開始前 9 日間）、治験薬投与期間（14 日間）、追跡期間（投与終了後から Day29 まで）
評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day 15 での治癒率（治癒例の割合）</li> </ul> <p><u>主な副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day 15 での病変改善率（病変改善例の割合）</li> <li>Day 15 での症状改善率（症状改善例の割合）</li> <li>Day 8 での治癒率</li> <li>Day 8 及び Day 15 での成功率（治癒例・改善例の割合）</li> <li>Day 29 での再発率（再発例の割合）</li> <li>Day 15 での真菌陰性化率（真菌陰性化例の割合）</li> </ul> <p>注）病変及び症状を Murray の評価スケールに従いスコア化した。また病変スコア及び症状スコアの推移を 5 段階（治癒、改善、部分改善、不変、悪化）で評価し、「治癒」とは病変及び症状の完全消失（スコア 0）とした。</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、標準 12 誘導心電図</p>
試験成績	<p>&lt;対象集団&gt;</p> <p>計 124 例に治験薬が割り付けられ、123 例（本剤 62 例、ゲル剤 61 例）が治験薬を 1 回以上投与された（FAS）。このうち本剤投与中止 2 例を除く 121 例が 14 日間の投与期間を終了した。また、本剤群の 1 例で治験実施計画書からの重大な逸脱（服薬不遵守例）が認められたことから、PPS は 120 例（本剤 59 例、ゲル剤 61 例）であった。</p> <p>被験者の背景因子（性別、年齢、発症因子等）において群間に特筆すべき差異は認めなかった。有効性の解析対象集団は PPS とし、参考として FAS で同様の解析を行った。</p> <p>安全性の解析対象集団は FAS とした。</p> <p>FAS（最大の解析対象集団）：治験登録後いずれかの治験薬を 1 回以上服用した症例の集団 PPS：FAS のうち、有効性評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱例を除く集団</p>

V. 治療に関する項目

<p><b>&lt;有効性&gt;</b>  <b>主要評価項目</b>                  PPSにおける Day 15 での治癒率 [95%信頼区間] は、本剤 47.5 [34.3~60.9] % (28/59 例)、ゲル剤 47.5 [34.6~60.7] % (29/61 例) であった。同様に FAS における治癒率 [95%信頼区間] は、本剤 46.8 [34.0~59.9] % (29/62 例)、ゲル剤 47.5 [34.6~60.7] % (29/61 例) であった。</p> <p><b>主な副次評価項目 (PPS)</b>                  各項目の評価結果は以下のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副次評価項目</th> <th>本剤 (評価例数)</th> <th>ゲル剤 (評価例数)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Day 15 病変改善率</td> <td>64.4% (38/59)</td> <td>55.7% (34/61)</td> </tr> <tr> <td>Day 15 症状改善率</td> <td>61.0% (36/59)</td> <td>59.0% (36/61)</td> </tr> <tr> <td>Day 8 治癒率</td> <td>25.0% (15/60) 注)</td> <td>19.7% (12/61)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">成功率</td> <td>Day 8</td> <td>33.3% (20/60) 注)</td> </tr> <tr> <td>Day 15</td> <td>50.8% (30/59)</td> </tr> <tr> <td>再発率 (Day 29)</td> <td>23.3% (7/30)</td> <td>17.9% (5/28)</td> </tr> <tr> <td>Day 15 真菌陰性化率</td> <td>58.6% (34/58)</td> <td>65.6% (40/61)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) : Day 8 以降中止の 1 例を含む</p> <p>いずれの主な副次評価項目でも、FAS において同様の結果が得られた。</p>			副次評価項目	本剤 (評価例数)	ゲル剤 (評価例数)	Day 15 病変改善率	64.4% (38/59)	55.7% (34/61)	Day 15 症状改善率	61.0% (36/59)	59.0% (36/61)	Day 8 治癒率	25.0% (15/60) 注)	19.7% (12/61)	成功率	Day 8	33.3% (20/60) 注)	Day 15	50.8% (30/59)	再発率 (Day 29)	23.3% (7/30)	17.9% (5/28)	Day 15 真菌陰性化率	58.6% (34/58)	65.6% (40/61)
副次評価項目	本剤 (評価例数)	ゲル剤 (評価例数)																							
Day 15 病変改善率	64.4% (38/59)	55.7% (34/61)																							
Day 15 症状改善率	61.0% (36/59)	59.0% (36/61)																							
Day 8 治癒率	25.0% (15/60) 注)	19.7% (12/61)																							
成功率	Day 8	33.3% (20/60) 注)																							
	Day 15	50.8% (30/59)																							
再発率 (Day 29)	23.3% (7/30)	17.9% (5/28)																							
Day 15 真菌陰性化率	58.6% (34/58)	65.6% (40/61)																							
<p><b>&lt;安全性&gt;</b>                  安全性の解析対象集団 123 例 (FAS) において、本剤 62 例中 18 例 (29.0 [18.2~41.9] %)、ゲル剤 61 例中 15 例 (24.6 [14.5~37.3] %) に副作用が認められた。2 例以上に認められた副作用は本剤では味覚異常 5 例 (8.1%)、適用部位不快感 3 例 (4.8%)、腹部不快感及び悪心がそれぞれ 2 例 (3.2%) であった。同様にゲル剤では味覚異常 4 例 (6.6%)、適用部位刺激感 2 例 (3.3%) であった。                  本剤投与に起因する死亡例、重篤な副作用発現例は認められなかった。</p>																									

海外第Ⅲ相非盲検比較試験 (試験番号 : BA2002/01/02) <sup>4)</sup>

目的	放射線療法施行後頭頸部癌による口腔咽頭カンジダ症患者を対象とし、本剤 50mg 錠を 1 日 1 回 1 錠あるいはミコナゾールゲル剤を 1 日 4 回、14 日間投与した際の臨床的な有効性及び安全性の比較
試験デザイン	多施設共同、非盲検、ランダム化、実薬対照、非劣性、並行群間比較
対象	放射線療法施行後頭頸部癌による口腔咽頭カンジダ症 (初発又は再発) と診断された年齢 18 歳以上の患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>診察により鵝口瘡様の口腔病変 (鵝口瘡、紅斑、粘膜炎、口角口唇炎) が認められた患者</li> <li>直接鏡検でカンジダ菌が検出されている又は直接鏡検が陰性でも真菌培養検査が陽性で、100 以上のコロニーが認められる患者</li> <li>組み入れ 6~10 週間前までに放射線療法が終了している放射線療法施行後頭頸部癌患者</li> <li>妊娠可能年齢の女性では、組み入れの 3 カ月前から有効な避妊法を使用し、治験中も継続できる患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>妊娠中又は授乳中の女性</li> <li>牛乳アレルギー又は治験薬の成分に対する過敏症の既往のある患者</li> <li>口腔咽頭領域外に広がるカンジダ症 (食道カンジダ症又は全身性カンジダ症の兆候があり、かつ検査で確認された) 患者</li> <li>ミコナゾールの作用を妨げる可能性の高い薬剤を投与されている患者</li> </ul>
試験方法	適格性を確認した患者を、FAX 法により本剤 50mg 錠及びミコナゾールゲル剤に 1 : 1 の割合でランダム化した。 本剤 50mg 錠は 1 日 1 回 1 錠、朝の歯磨き後に犬歯窩に付着し、ミコナゾールゲル剤は 1 回 1 本 (ミコナゾールとして 125 mg) を 1 日 4 回、口腔内にできるだけ長く含んだ後 (2~3 分間) に嚥下した。いずれも 14 日間連日投与した。

V. 治療に関する項目

試験期間	スクリーニング期間（投与開始前7日間）、治験薬の投与期間（14日間）、追跡期間（投与終了後から Day 60 まで）
評価項目	<p><b>&lt;有効性&gt;</b>  <u>主要評価項目</u>            ・ Day 14 での治療成功率<sup>注)</sup>  <u>主な副次評価項目</u>            ・ Day 7 の治療成功率            ・ Day 14 での症状及び口腔病変の臨床的治癒率（症状と口腔病変の消失）            ・ 完全消失例における Day 30 での再発率            ・ Day 14 での真菌学的有効性            ・ 本剤付着時間及び付着状況</p> <p>注) 口腔内の病変を Murray の評価スケールに従いスコア化した。「治療成功」とは口腔病変の完全消失（病変スコアが「0」）又は部分消失（病変スコアが Day 1 に比べて2ポイント以上改善）とした。それ以外の場合はすべて「治療失敗」とした。</p> <p><b>&lt;安全性&gt;</b>            有害事象、臨床検査値、許容性（被験者の主観的評価）</p>
試験成績	<p><b>&lt;対象集団&gt;</b>            計 306 例（本剤 154 例、ゲル剤 152 例）が組み入れられ、282 例（本剤 141 例、ゲル剤 141 例）が治験薬を1回以上投与され、1回以上有効性の評価が得られた（mITT）。このうち本剤 34 例及びゲル剤 35 例で治験実施計画書からの重大な逸脱が認められたことから、PPS は 213 例（本剤 107 例、ゲル剤 106 例）であった。            被験者の背景因子（性別、年齢、全身状態等）において特筆すべき群間差は認められなかった。有効性の解析対象集団は PPS とし、参考として mITT で同様の解析を行った。            安全性の解析対象集団は1回以上治験薬の投与を受けた 294 例（本剤 147 例、ゲル剤 147 例）とした。</p> <p>mITT：割付後に1回以上治験薬の投与を受け、1回以上有効性の評価を受けた集団            PPS：mITT のうち、有効性評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱例を除く集団</p> <p><b>&lt;有効性&gt;</b>  <u>主要評価項目</u>            PPS における Day 14 の治療成功率は、本剤 57.94%（62/107 例）、ゲル剤 54.72%（58/106 例）であった。非劣性マージン（-20%）に基づく仮説検定により統計学的に有意な差（Blackwelder の片側検定：p&lt;0.001）が認められたことから、本剤の治療成功率はゲル剤に比べて 20%以上劣ることはないとする非劣性が検証された。また、治療成功率の差の 95%信頼区間は [-16.7%～10.3%] で、上限の 10.3%が非劣性マージンの 20%を超えなかった。            mITT においても同様の結果を得た。</p> <p><u>主な副次評価項目（PPS）</u>            ・ Day 7 の治療成功率：本剤 13.08%（14/107 例）、ゲル剤 22.12%（23/104 例）であった。治療成功率の差の 95%信頼区間は [-1.4%～19.7%] であった。            ・ Day 14 の症状及び口腔病変の臨床的治癒率：本剤 40.19%（43/107 例）、ゲル剤 42.45%（45/106 例）であり、群間に統計学的な有意差は認めなかった（<math>\chi^2</math>検定：p=0.737）。            ・ Day 30 での再発率：本剤 21.05%（12/57 例）、ゲル剤 10.91%（6/55 例）で、群間に統計学的な有意差は認めなかった（<math>\chi^2</math>検定：p=0.1440）。            ・ Day 14 での真菌学的有効性：本剤 49.53%（53/107 例）、ゲル剤 61.32%（65/106 例）で、群間に統計学的に有意な差を認めた（欠測を除く）（<math>\chi^2</math>検定：p=0.028）            ・ 付着時間：本剤における投与後 6 時間、12 時間及び就寝時の付着割合は、それぞれ 92.22%（1044/1132 錠）、61.6%（831/1350 錠）及び 49.57%（649/1309 錠）であった。約 50%の錠剤は、就寝時においても歯肉に残っていた。            ・ 付着状況：28.03%（30/107 例）が計 82 錠を飲みこみ、47.66%（51/107 例）で計 218 錠を脱離除去した。</p>

V. 治療に関する項目

	<p><b>&lt;安全性&gt;</b>          安全性の解析対象集団 294 例（本剤 147 例、ゲル剤 147 例）において、本剤 26 例（17.68%）、ゲル剤 20 例（13.60%）に副作用が認められた。発現率 2%以上の本剤による副作用は味覚異常 9 例（6.12%）、上腹部痛 5 例（3.40%）、口腔内不快感及びそう痒症がそれぞれ 3 例（2.04%）であった。ゲル剤では口腔内不快感 5 例（3.40%）、悪心 4 例（2.72%）、舌痛 3 例（2.04%）であった。          治験薬の投与に起因する死亡例、重篤な副作用発現例は認められなかった。</p> <p><u>許容性</u>          被験者が主観的項目（不快感、疼痛、灼熱感及びいやな味）を、4 段階（なし、軽度、中等度、重度）で投与日ごとに評価した結果、付着直後の評価で中等度又は重度と回答した被験者の割合は、「不快感」で 5.3%、「疼痛」で 1.8%、「灼熱感」で 7.2%、「いやな味」で 7.2%であり、1 日を通しての評価では、それぞれ 7.0%、2.8%、8.0%及び 8.2%であった。</p>
--	---

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（試験番号：BA2004/01/04）<sup>5)</sup>

目的	HIV による口腔咽頭カンジダ症患者を対象とし、本剤 50 mg 錠を 1 日 1 回 1 錠あるいはクロトリマゾールトローチ剤を 1 日 5 回、14 日間投与した際の臨床的治癒率における非劣性の検証
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検（ダブルダミー）、実薬対照、非劣性、並行群間比較
対象	HIV による口腔咽頭カンジダ症と診断された年齢 18 歳以上の患者
主な 選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・口腔咽頭カンジダ症の臨床像（擦過により剥がれる口腔粘膜表面に生じる乳白色の白苔又は典型的な紅斑病変）を有する患者</li> <li>・直接鏡検による確定診断が得られた患者。検査が陽性であっても真菌培養でカンジダ菌が陰性の被験者は試験を中止する。</li> <li>・HIV 血清陽性が確認されている患者</li> <li>・ウイルス量が測定され、抗レトロウイルス治療を治療開始後 2 カ月以上又は無効以外の理由で治療を変更した場合は 1 カ月以上安定して行っており、治験薬投与期間中は安定した抗レトロウイルス治療を継続できる患者。抗レトロウイルス治療を行っていない場合は、治験薬投与期間中に抗レトロウイルス治療を開始しない患者</li> <li>・妊娠可能年齢の女性では、治験開始前 1 カ月以上前から治験期間を通して、有効な避妊法を行うことに同意した患者</li> </ul>
主な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊婦又は授乳中の女性</li> <li>・上顎総義歯又は犬歯窩にアクリル製の辺縁部がかかる部分義歯の患者</li> <li>・全身性カンジダ症（カンジダ血症又は侵襲性感染症）の病変又は症状を有する患者</li> <li>・口周囲（口角口唇炎）にのみ病変及び症状を有する患者</li> <li>・食道炎の症状（例として嚥下痛、嚥下障害）又は病変が食道内視鏡検査で認められた患者</li> <li>・牛乳アレルギー又は治験薬のいずれかの成分に対する過敏症の既往がある患者</li> <li>・ミコナゾールとの相互作用が生じる可能性のある併用薬を使用している患者</li> </ul>
試験方法	<p>適格性を確認した患者を、封筒法により本剤群及びトローチ剤群に 1 : 1 にランダム化した。本剤群：本剤を 1 日 1 回 1 錠及びトローチ剤のプラセボを 1 日 5 回各 1 個（3 時間ごと）14 日間投与した。</p> <p>トローチ剤群：本剤のプラセボを 1 日 1 回 1 錠及びトローチ剤を 1 日 5 回各 1 個（3 時間ごと）14 日間投与した。</p>
試験期間	スクリーニング期間（投与開始前 14 日間）、治験薬投与期間（14 日間）、追跡期間（投与終了後から Day35 まで）
評価項目	<p><b>&lt;有効性&gt;</b>  <u>主要評価項目</u>          ・TOC<sup>注</sup> Visit（Day 17～22）における臨床的治癒率</p> <p><u>主な副次評価項目</u>          ・Day 7 の臨床的治癒率          ・TOC Visit における臨床的成功率          ・Day 7 における臨床的成功率          ・Day 35（Day 35～38）における再発率          ・TOC Visit における真菌学的有効率及び真菌学的有効性と臨床的治癒との関連性</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・付着時間</li> <li>・後咽頭に及ぶ病変の改善</li> </ul> <p>注) TOC (Test of Cure) : 投与終了から一定期間をおいて行う治癒判定</p> <p>病変及び症状を Murray の評価スケールに従ってスコア化した。「臨床的治癒」とは病変及び症状の完全な消失 (病変スコア=0かつ症状スコア=0)、臨床的成功は病変スコア「0」かつ症状スコア「0」又は「1」とした。</p> <p>&lt;安全性&gt; 有害事象、身体所見、臨床検査、局所忍容性 (VAS スコアによる被験者の自己評価、医師による診察及び質問)</p> <p>&lt;薬物動態&gt; 血漿中ミコナゾール濃度 (Day 7)</p>
試験成績	<p>&lt;対象集団&gt; 計 697 例が登録され、そのうち本剤群に 291 例、トローチ剤群に 287 例が割り付けられた。このうち治験薬投与を受けた本剤群 290 例、トローチ剤群 287 例の計 577 例を ITT とし、本剤群 240 例、トローチ剤群 236 例の計 476 例を PPS とした。 被験者の背景因子 (男女比、年齢、全身状態等) に特筆すべき群間差は認められなかった。有効性の解析対象集団は PPS 及び ITT とし、安全性の解析対象集団は ITT とした。</p> <p>ITT : 割付後 1 回以上治験薬を投与された症例の集団 PPS : ITT のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、10 日以上治験薬を投与されており、TOC 評価があり、服薬率が 71.4~120%である、さらに併用禁止薬を服用していない症例の集団</p> <p>&lt;有効性&gt; <u>主要評価項目</u> PPS における臨床的治癒率は、本剤群 68.3% (164/240 例)、トローチ剤群 74.2% (175/236 例) であった。群間の差 [95%信頼区間] は 5.9 [-14.0~2.2] %で、下限値-14.0%は非劣性マージン -15%以内であることから、非劣性が検証された。 ITT における臨床的治癒率は、本剤群 60.7% (176/290 例)、トローチ剤群 65.2% (187/287 例) であった。同様に群間の差 [95%信頼区間] は 4.5 [-12.4~3.4] %で、非劣性が検証された。</p> <p><u>主な副次評価項目 (PPS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Day 7 の臨床的治癒率 : 本剤群 25.0% (60/240 例)、トローチ剤群 26.7% (63/236 例) であった (群間の差 [95%信頼区間] は -1.7 [-9.6~6.2] %)。</li> <li>・ TOC Visit における臨床的成功率 : 本剤群 72.1% (173/240 例)、トローチ剤群 78.4% (185/236 例) で、群間の差 [95%信頼区間] は -6.3 [-14.0~1.4] %であった (Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : p = 0.1115)</li> <li>・ Day 7 における臨床的成功率 : 本剤群 34.2% (82/240 例)、トローチ剤群 33.1% (78/236 例) で、群間の差 [95%信頼区間] は 1.1 [-7.4~9.6] %であった (Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : p = 0.7969)</li> <li>・ Day 35 (Day 35~38) における再発率 : 本剤群 26.8% (45/168 例)、トローチ剤群 26.6% (49/184 例) であった (<math>\chi^2</math> 検定 : p = 0.9738)。再発までの時間は本剤群 16.2 日、トローチ剤群 15.6 日であった。</li> <li>・ TOC Visit における真菌学的有効性 : 本剤群 30.4% (73/240 例)、トローチ剤群 27.1% (64/236 例) で、統計学的な有意差は認められなかった (<math>\chi^2</math> 検定 : p = 0.4439)。</li> <li>・ 付着時間 : 臨床的治癒であった被験者の多くは、6~24 時間の間に多かったが、付着持続時間と臨床的有效性との間に統計学的に有意な相関は認めなかった (p = 0.182)。</li> </ul> <p>いずれの主な副次評価項目でも、ITT において同様の結果が得られた。</p> <p><u>後咽頭に及ぶ病変の改善 (ITT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬投与前及び投与後における病変ありの割合は、本剤群でそれぞれ 46.2% (134/290 例) 及び 6.6% (19/290 例)、トローチ剤群でそれぞれ 45.6% (131/287 例) 及び 3.8% (11/287 例) であった。本剤群における後咽頭に及ぶ病変の有無別の臨床的治癒率は、それぞれ 63.4%</li> </ul>

	<p>(85/134 例) 及び 58.3% (91/156 例) であった。</p> <p><b>&lt;安全性&gt;</b>                  安全性の解析対象集団 577 例 (本剤群 290 例、トローチ剤群 287 例) において、本剤群 69 例 (23.8%)、トローチ剤群 65 例 (22.6%) に副作用が認められた。発現率 2% 以上の本剤による副作用は悪心 17 例 (5.9%)、下痢 15 例 (5.2%)、頭痛 13 例 (4.5%)、嘔吐 7 例 (2.4%)、口内乾燥 6 例 (2.1%) であった。トローチ剤群では悪心 20 例 (7.0%)、下痢 14 例 (4.9%)、頭痛 12 例 (4.2%)、上腹部痛 7 例 (2.4%) の他、喉頭痛及び <math>\gamma</math>-グルタミルトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 6 例 (2.1%) であった。治験薬の投与に起因する死亡例、重篤な副作用発現例はみられなかった。</p> <p><b>局所忍容性</b>                  VAS スコアによる口腔不快感の評価では、口腔不快感をわずかに認めたが、Visit 間で差異は認めなかった。                  医師の診察による歯肉炎の徴候はほとんどの被験者で認められなかった。また、炎症がみられた被験者の多くは軽度で、付着部位である左右犬歯窩に重度の炎症は認めなかった。治験薬に起因する歯肉痛はほとんどみられず、本剤とトローチ剤群で同様であった。                  被験者への質問では、歯磨き時の歯肉痛及び食事時の味覚は投与後に改善がみられ、口内乾燥は本治験を通してほとんどの被験者で認められなかった。</p> <p><b>&lt;薬物動態&gt;</b>                  Day 7 に血漿中ミコナゾール濃度を測定し、ミコナゾールの全身循環移行について検討した結果、測定した全被験者においてミコナゾール濃度は定量下限値未満であった。</p>
--	---

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

発症要因別の有効性及び安全性：国内第Ⅲ相臨床試験<sup>2)</sup>

基礎疾患により本剤の有効性が異なる可能性を否定できないため、発症要因を特定しない口腔咽頭カンジダ症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験では、口腔咽頭カンジダ症の発症要因（放射線療法施行後頭頸部癌、免疫疾患、薬剤性、その他）を割付因子とする動的割付によるランダム化を行い（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）、発症要因を層別因子としたサブグループ解析を行った。

**<解析対象集団の疾患要因>**

PPS (本剤 59 例) における発症要因の内訳は、「放射線療法施行後頭頸部癌 (以下、「頭頸部癌」)」22.0% (13/59 例)、「免疫疾患」6.8% (4/59 例)、「薬剤性」23.7% (14/59 例)、「その他」47.5% (28/59 例) であった。

**<有効性>**

PPS (本剤 59 例) における有効性の主要評価項目である Day 15 での治癒率 [95%信頼区間] について、発症要因別に「頭頸部癌」グループと「それ以外 (以下、「非頭頸部癌」)」グループで比較したところ、「頭頸部癌」グループでは 46.2 [19.2~74.9] % (6/13 例)、「非頭頸部癌」グループでは 47.8 [32.9~63.1] % (22/46 例) で、差異は認められなかった。

**<安全性>**

安全性解析対象集団 (本剤 62 例) において、副作用の発現率は「頭頸部癌」グループでは 30.8% (4/13 例)、「非頭頸部癌」グループでは 28.6% (14/49 例) であり、両サブグループとも同程度であった。副作用の内訳は「頭頸部癌」グループでは胃腸障害、適用部位刺激感、適用部位潰瘍、適用部位不快感及び心電図 S T 部分下降が各 1 例 (7.7%) で、「非頭頸部癌」グループでは味覚異常 5 例 (10.2%)、腹部不快感、悪心及び適用部位不快感が各 2 例 (4.1%) 等であった。

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

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

(7) その他

海外第Ⅲ相非比較試験（試験番号：BA2002/01/03）<sup>6)</sup>

目的	HIVによる口腔咽頭カンジダ症患者を対象とした本剤14日間投与の有効性と安全性の評価
試験デザイン	多施設共同、アダプティブ群逐次デザイン、非盲検、非比較
対象	HIVによる口腔咽頭カンジダ症と診断された年齢18歳を超える患者
主な 選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 鰐口瘡様の口腔病変（鰐口瘡、紅斑、粘膜炎、口角口唇炎）を有する患者</li> <li>・ 直接鏡検又は真菌培養でカンジダ菌が検出された患者</li> <li>・ ウイルス量が確認されている HIV 患者で、安定した治療を2カ月以上継続し、かつ投与期間中（14日間）も治療を継続可能な患者又は抗レトロウイルス治療を受けていない患者</li> <li>・ 妊娠可能年齢の女性では、治験薬の投与期間中（14日間）に有効な避妊法を行うことに同意した患者（Day 0での妊娠検査が陰性であること）</li> </ul>
主な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 妊娠中又は授乳中の女性</li> <li>・ 口腔咽頭部の外側まで広がったカンジダ症（食道カンジダ症など）又は全身性カンジダ症を有する患者</li> <li>・ 局所又は全身性の抗真菌薬治療中の患者</li> <li>・ 全身状態が ECOG スケールでグレード4の患者</li> <li>・ 牛乳アレルギー又は治験薬のいずれかの成分に対する過敏症がある患者</li> <li>・ ミコナゾールとの相互作用が生じる可能性のある薬剤を使用している患者</li> </ul>
試験方法	<p>適格性を確認した患者に本剤を1日1回1錠、14日間投与した（1日1回1錠を朝の歯磨き後に犬歯窩に付着させ、錠剤が完全に溶けるまで口腔内に留める）。</p> <p>試験の中止基準：2回の間中解析（20例で1回目、40例で2回目）を設定し、計画時に想定した治療成功率（70%）よりも中間解析での治療成功率が高い（&gt;80%）又は低い（&lt;60%）場合に、独立専門委員会の判断で治験完了を待たずに治験を終了できることとした。</p>
試験期間	スクリーニング期間（投与開始前8日間）、治験薬投与期間（14日間）、追跡期間（投与終了後からDay45まで）
評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Day 15における治療成功率</li> </ul> <p><u>主な副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Day 7における治療成功率</li> <li>・ Day 7及びDay 15における症状及び口腔病変の臨床的治癒</li> <li>・ Day 45における再発率及び再発までの時間</li> <li>・ Day15における真菌学的有効率</li> <li>・ 付着時間</li> </ul> <p>「治療成功」とは、口腔咽頭カンジダ症の病変の完全消失又は部分的消失（口腔咽頭カンジダ症の病変が50%以上の範囲で改善）とした。それ以外の場合にはすべて「治療失敗」とした。</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>有害事象、臨床検査、許容性（被験者の自己評価）</p> <p>&lt;薬物動態&gt;</p> <p>血漿中ミコナゾール濃度（Day 7）</p>

試験成績	<p><b>&lt;対象集団&gt;</b>                  26例の患者が組み入れられ、25例をITTとし、このうち19例をPPSとした。                  有効性の解析対象集団はPPS及びITTとし、安全性の解析対象集団はITTとした。                  なお、1回目の中間解析にて主要評価項目としたDay15における治療成功率が中止基準の80%を超えていたため、事前に定めた中止基準に従って本治験を終了した。</p> <p>ITT：治験薬を1回以上投与された症例の集団                  PPS：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、治験薬投与を3日間以上受け、有効性評価項目の評価が可能である症例の集団</p> <p><b>&lt;有効性&gt;</b>  <b>主要評価項目</b>                  Day15における治療成功率 [95%信頼区間] は、ITTでは84.0 [63.9~95.5] % (21/25例)、PPSでは94.7 [74.0~99.9] % (18/19例)であった。</p> <p><b>主な副次評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Day7の治療成功率：ITTでは、治療成功率 [95%信頼区間] は80 [59.3~93.2] % (20/25例)で、PPSでは89.5 [66.9~98.7] % (17/19例)であった。</li> <li>・ Day7及びDay15における症状及び口腔病変の臨床的治癒：Day7における症状及び口腔病変が消失した被験者の臨床的治癒率 [95%信頼区間] は、ITTで24 [7.3~41] %、PPSで22 [3.4~41] %であった。また、Day15における臨床的治癒率 [95%信頼区間] は、ITTで52 [32~72] % (13/25例)、PPSで63 [52~85] % (12/19例)であった。</li> <li>・ Day45における再発率及び再発までの時間：ITTでは、Day45における再発率 [95%信頼区間] は32.0 [14.9~53.5] % (8/25例)で、PPSでは42.1 [20.3~66.5] % (8/19例)であった。ITTにおけるDay15を起点とした再発までの時間(日数)の平均値 ± 標準偏差をKaplan-Meier法により算出した結果、26.6 ± 3.0日であった。</li> <li>・ Day15における真菌学的有効率：真菌学的有効率 [95%信頼区間] はITTで28.0 [12.1~49.4] % (7/25例)で、PPSでは31.6 [12.6~56.6] % (6/19例)であった。</li> <li>・ 付着時間：患者日誌より調査した付着時間は以下のとおりであった。                      投与後6時間：ITTでは92.1% (223/242錠)、PPSでは93.0% (174/187錠)                      投与後12時間：ITTでは56.2% (145/258錠)、PPSでは58.6% (119/203錠)                      就寝時まで：ITTでは37.9% (97/256錠)、PPSでは42.1% (85/202錠)</li> </ul> <p><b>&lt;安全性&gt;</b>                  安全性の解析対象集団25例において2例(8.0%)3件の副作用が認められ、内訳は、「悪心」、「歯肉障害」及び「味覚異常」がそれぞれ1例(4.0%)であった。                  治験薬の投与に起因する死亡例、重篤な副作用発現例は認められなかった。</p> <p><b>許容性(被験者の自己評価)</b>                  被験者が主観的項目(不快感、疼痛、灼熱感及びいやな味)を4段階(なし、軽度、中等度、重度)で投与日ごとに評価した。「不快感」に関して中等度又は重度と回答した被験者の割合は2.3%、「疼痛」では中等度及び重度の回答はなく軽度の割合が4%、「灼熱感」では重度の回答はなく軽度又は中等度の割合が3%、「いやな味」では中等度又は重度の割合は5.7%であった。</p> <p><b>&lt;薬物動態&gt;</b>                  Day7に血漿中ミコナゾール濃度を測定し、ミコナゾールの全身循環移行について検討した結果、測定した全被験者においてミコナゾール濃度は定量下限値未満であった。</p>
------	--



## 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

アゾール系抗真菌薬

一般名：ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール等

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

ミコナゾールはチトクローム P450 依存性 14 $\alpha$ -sterol demethylase に作用し、真菌細胞膜の主要構成成分であるエルゴステロールの生合成を阻害することにより抗真菌活性を示す<sup>7)</sup>。また、ミコナゾールは高濃度では細胞の壊死性変化をもたらす殺菌的作用を有する<sup>8)</sup>。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

臨床分離株における抗菌作用：最小発育阻止濃度 (*in vitro*)<sup>2)</sup>

口腔咽頭カンジダ症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、被験者から採取されたカンジダ属の臨床分離株 145 株 (*C. albicans* 110 株、*C. glabrata* 18 株、*C. tropicalis* 10 株、*C. parapsilosis* 3 株、*C. krusei* 2 株、*C. lusitaniae* 1 株、*C. kefyr* 1 株) に対する各種抗真菌薬の *in vitro* 抗真菌活性を測定し、最小発育阻止濃度 (MIC) を比較した (表VI-1)。*C. albicans* (110 株) に対するミコナゾール (MCZ) の MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> はそれぞれ  $\leq 0.03$  及び 0.06  $\mu\text{g/mL}$ 、*C. glabrata* (18 株) に対する MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.5 及び 1  $\mu\text{g/mL}$  であった。

表VI-1 各種抗真菌薬の臨床分離 145 株に対する *in vitro* 抗真菌活性

薬剤	<i>C. albicans</i> (110) <sup>b)</sup>		<i>C. glabrata</i> (18)		<i>C. tropicalis</i> (10)		<i>C. parapsilosis</i> (3)		<i>Candida species</i> <sup>a)</sup> (4)	
	MIC <sub>50</sub> <sup>c)</sup>	MIC <sub>90</sub> <sup>c)</sup>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
MCZ	$\leq 0.03$	0.06	0.5	1	0.06	1	0.25	1	0.12	2
MCFG	$\leq 0.015$	$\leq 0.015$	$\leq 0.015$	0.03	0.015	0.03	0.5	0.5	0.06	0.12
AMPH-B	0.5	1	0.5	1	1	1	1	2	1	2
5-FC	$\leq 0.12$	0.25	$\leq 0.12$	$\leq 0.12$	$\leq 0.12$	1	$\leq 0.12$	$\leq 0.12$	0.5	16
FLCZ	0.25	0.25	16	>64	0.5	16	0.25	1	0.5	64
ITCZ	0.06	0.12	1	>8	0.12	0.25	0.12	0.25	0.25	0.5
VRCZ	$\leq 0.015$	$\leq 0.015$	0.5	8	0.03	0.12	$\leq 0.015$	0.03	$\leq 0.015$	0.5

MCFG：ミカファンギン、AMPH-B：アムホテリシン B、5-FC：フルシトシン、FLCZ：フルコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール

a) *C. krusei* (n=2), *C. lusitaniae* (n=1), *C. kefyr* (n=1)

b) ( ) 内は供試した菌株数

c) 単位： $\mu\text{g/mL}$ 

また、MCZ の各カンジダ分離株に対する MIC 分布を評価した (表VI-2)。MIC が 4  $\mu\text{g/mL}$  以上の *C. albicans* 及び *C. glabrata* は認められなかったが、*C. glabrata* の 3 株 (16.7%) は MIC が 1  $\mu\text{g/mL}$  以上であった。

表VI-2 臨床分離 145 株に対するミコナゾールの MIC の分布

菌種	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )											MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )
	$\leq 0.03$	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16		
<i>C. albicans</i> (110) <sup>a)</sup>	73	29	6	2	0	0	0	0	0	0	0	$\leq 0.03$	0.06
<i>C. glabrata</i> (18)	0	0	4	3	8	2	1	0	0	0	0	0.5	1
<i>C. tropicalis</i> (10)	0	5	1	2	0	1	0	1	0	0	0	0.06	1
<i>C. parapsilosis</i> (3)	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0.25	1
<i>C. krusei</i> (2)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	2
<i>C. lusitaniae</i> (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0.12
<i>C. kefyr</i> (1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$

a) ( ) 内は供試した菌株数

(3) 作用発現時間・持続時間<sup>1)</sup>

日本人健康成人男子 12 例を対象に本剤 50 mg 錠を単回投与したときの唾液中ミコナゾール濃度を測定し、効果の発現及び持続について検討した。

カンジダ属に対する MIC の指標を 1 µg/mL とし、1 µg/mL 以上の唾液中ミコナゾール濃度を持続する時間である総曝露時間及び補間した総曝露時間の平均値±標準偏差を算出したところ、それぞれ 21.83 ± 3.82 時間及び 22.39 ± 3.06 時間であり、1 µg/mL 以上の唾液中ミコナゾール濃度は 1 日 1 回投与で安定的に維持されていた。(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

## 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

単回投与<sup>1)</sup>

日本人健康成人男子 12 例を対象に、本剤 50mg 錠を 1 回 1 錠、口腔内投与（朝食後に上顎歯肉に付着）し、投与後の唾液中濃度及び舌背付着液中濃度を経時的に測定して口腔内のミコナゾール動態を評価した。さらに血漿中濃度を測定してミコナゾールの血液中への移行を評価した（表VII-1）。

表VII-1 健康成人に本剤を 1 回口腔内投与したときのミコナゾールの薬物動態パラメータ (n=12)

検体	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (hour)	AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)
唾液	345.98 ± 201.84	14.08 ± 6.27	2628.07 ± 1106.24
舌背付着液	2506.35 ± 3420.37	16.50 ± 6.83	23339.95 ± 21903.32
血漿	[2.12 ± 1.03] × 10 <sup>-3</sup>	18.10 ± 6.22	[24.84 ± 12.41] × 10 <sup>-3</sup>

平均値±標準偏差

## 唾液中ミコナゾール濃度の推移

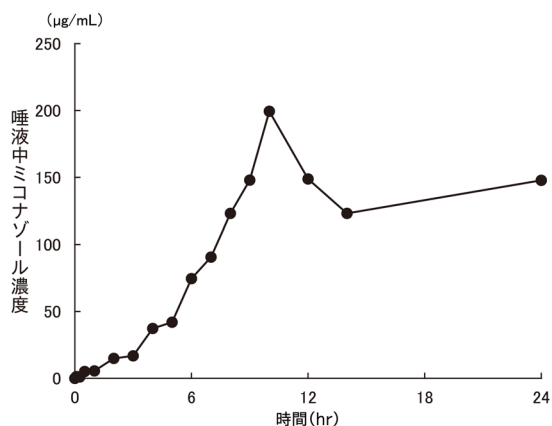
本剤投与後 0.08、0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、24 時間における唾液中ミコナゾール濃度を表VII-2 に示す。本剤 50 mg 錠の唾液中濃度は投与後 8 時間で 100 µg/mL 以上を示し、投与後 24 時間まで持続した。

表VII-2 各測定時点での唾液中ミコナゾール濃度 (µg/mL)

投与後時間 (時間)	本剤 50mg 錠		
	例数	平均値	標準偏差
0	12	0.00	0.00
0.08	12	1.30	1.95
0.25	12	0.97	1.75
0.5	12	5.05	11.15
1	12	5.53	8.17
2	12	14.91	17.99
3	12	16.81	12.93
4	12	37.19	55.88
5	12	41.94	37.86
6	12	74.49	76.13
7	12	90.65	58.55
8	12	123.15	67.73
9	12	147.89	106.13
10	12	199.42	184.36
12	12	148.76	114.62
14	12	123.14	130.06
24	12	147.82	221.31

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

また、濃度の推移を図Ⅶ-1 に示した。本剤 50 mg 錠の投与により、唾液中ミコナゾール濃度は緩やかに  $C_{max}$  に到達した後、安定的に推移し、24 時間においても 100  $\mu\text{g/mL}$  以上の濃度を維持していた。



図Ⅶ-1 唾液中ミコナゾール濃度の推移

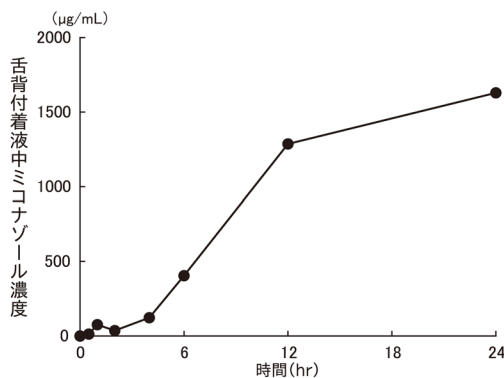
舌背付着液中濃度の推移

本剤投与後 0.5、1、2、4、6、12、24 時間における舌背付着液中ミコナゾール濃度を表Ⅶ-3 に示す。本剤 50 mg 錠の舌背付着液中濃度は時間と共に上昇し、投与後 12 時間で 1000  $\mu\text{g/mL}$  以上を示し、投与後 24 時間まで持続した。

表Ⅶ-3 各測定時点での舌背付着液中のミコナゾール濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )

投与後時間 (時間)	本剤 50 mg 錠		
	例数	平均値	標準偏差
0	12	0.00	0.00
0.5	12	12.23	31.36
1	12	75.55	236.73
2	12	36.43	38.39
4	12	122.75	98.04
6	12	404.26	370.97
12	12	1286.94	1253.03
24	12	1629.58	3544.04

また、濃度の推移を図Ⅶ-2 に示した。本剤 50 mg 錠の投与により、舌背付着液中ミコナゾール濃度は緩やかに上昇し続け、24 時間の時点でも 1000  $\mu\text{g/mL}$  を超える高値を維持していた。



図Ⅶ-2 舌背付着液中ミコナゾール濃度の推移

血漿中濃度の推移

本剤投与後の血漿中ミコナゾール濃度は徐々に上昇したが、測定した24時間の時点まで、2 ng/mL以下で推移した。

表VII-4 各測定時点での血漿中のミコナゾール濃度 (ng/mL)

投与後時間 (時間)	本剤 50 mg 錠		
	例数	平均値	標準偏差
0	12	0.02	0.07
0.5	12	0.02	0.08
1	12	0.02	0.07
4	12	0.08	0.16
6	12	0.18	0.23
8	12	0.33	0.33
12	12	1.58	0.93
24	12	1.79	1.12

## (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

該当資料なし

5. 分布

(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

(3) 乳汁への移行性

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。<sup>9)</sup>

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(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

本剤のヒト血漿蛋白結合率は評価していないが、ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験の結果、血漿タンパク結合率は約 98%であった<sup>10)</sup>。

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

ミコナゾールはCYP3A4、2C19、2C9、1A2及び2D6と親和性を有しており、これらのCYPで代謝される薬剤の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

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

---

9. 透析等による除去率

該当資料なし

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により再び同様の過敏症があらわれるおそれがあることから、一般的な注意事項として設定した。投与に際しては十分問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には投与しないこと。なお、本剤は添加物として濃縮乳タンパク質 (Milk Protein Concentrate) を含んでいるため、牛乳タンパクアレルギーの患者には本剤を投与しないこと。

2.2 ミコナゾールが CYP3A 及び CYP2C9 を阻害することにより重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。これら薬物を使用している患者には投与しないこと。

2.3 経口投与による動物実験（ラット）において、死産仔数の増加が認められたとの報告<sup>11)</sup>があり、妊娠中のミコナゾール投与に関する安全性は確立していないことから設定した。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。

### 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」を参照すること。

### 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 スルホニル尿素系血糖降下剤を投与中の患者

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]



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

ミコナゾールゲル剤とスルホニル尿素系血糖降下剤の併用により重篤な低血糖症状をきたした症例が報告されていることから設定した。スルホニル尿素系血糖降下剤による治療を受けている患者に本剤を投与する場合、血糖値や患者の状態に十分に注意し慎重に行うこと（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）。

### (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) 生殖能を有する患者

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。

経口投与による動物実験（ラット）において、死産仔数の増加が認められたとの報告がある<sup>11)</sup>。[2.3 参照]

(解説)

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」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<sup>9)</sup>。

(解説)

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤は、臨床試験では成人を対象としており、これまでに小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから本項を設定した。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

(解説)

高齢者に対する一般的な注意事項として本項を設定した。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本薬はCYP3A及びCYP2C9を阻害する。

(解説)

ミコナゾールはCYP3A4、2C19、2C9、1A2及び2D6と親和性を有しており、これらのCYPで代謝され

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

る薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。本剤投与後、血漿中への移行は低く、薬物相互作用のリスクは低いと考えられるものの、既存薬の添付文書及びCCDS（Company Core Data Sheet）に基づき、本剤についても同様に併用薬に関する注意喚起が必要であるため、設定した。

(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 CYP2C9 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 CYP3A 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。	
リバーロキサバン イグザレルト [2.2 参照]	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	
アスナプレビル スネペブラ [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 ラソーダ [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。	

(解説)

ワルファリンカリウム

ミコナゾールがワルファリンカリウムの代謝酵素である CYP2C9 を阻害することにより、ワルファリンカリウムの作用が増強し、重篤な出血あるいは著しい INR 上昇があらわれるおそれがあるため設定した。

#### **ピモジド**

ミコナゾールがピモジドの代謝酵素である CYP3A を阻害することにより、ピモジドの重篤な心臓血管系の副作用である QT 延長、心室性不整脈（torsades de pointes を含む）等があらわれるおそれがあるため設定した。

#### **キニジン硫酸塩水和物**

ミコナゾールがキニジン硫酸塩水和物の代謝酵素である CYP3A を阻害することにより、キニジン硫酸塩水和物の副作用である QT 延長等があらわれるおそれがあるため設定した。

#### **トリアゾラム**

ミコナゾールがトリアゾラムの代謝酵素である CYP3A を阻害することにより、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ため設定した。

#### **シンバスタチン**

ミコナゾールがシンバスタチンの代謝酵素である CYP3A を阻害することにより、シンバスタチンの重大な副作用である横紋筋融解症があらわれるおそれがあるため設定した。

#### **アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン、ニソルジピン、プロナンセリン**

ミコナゾールがこれらの代謝酵素である CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。

#### **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**

ミコナゾールがこれらの代謝酵素である CYP3A を阻害することにより、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ため設定した。

#### **リバーロキサバン**

ミコナゾールがリバーロキサバンの代謝酵素である CYP3A を阻害することにより、リバーロキサバンの血中濃度が上昇、抗凝固作用が増強され、出血の危険性が増大するおそれがあるため設定した。

#### **アスナプレビル**

ミコナゾールがアスナプレビルの代謝酵素である CYP3A を阻害することにより、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ため設定した。

#### **ロミタピドメシル酸塩**

ミコナゾールがロミタピドメシル酸塩の代謝酵素である CYP3A を阻害することにより、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ため設定した。

#### **ルラシドン塩酸塩**

ミコナゾールがルラシドン塩酸塩の代謝酵素である CYP3A を阻害することにより、ルラシドン塩酸塩の血中濃度が上昇し、ルラシドン塩酸塩の作用が増強するおそれがあるため設定した。

(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
スルホニル尿素系血糖降下剤 グリベンクラミド、 グリクラジド、 アセトヘキサミド等 [9.1.1 参照]	これらの薬剤の作用を増強することがある。	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるCYPを阻害することによって考えられる。
フェニトイン		ミコナゾールがフェニトインの代謝酵素であるCYP2C9を阻害することによって考えられる。
カルバマゼピン		ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP3Aを阻害することによって考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル イリノテカン塩酸塩水和物	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。	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP3Aを阻害することによって考えられる。
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 アトルバスタチンカルシウム水和物 ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン硫酸塩、 ビンブラスチン硫酸塩、 ビノレルビン酒石酸塩等 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、 ニカルジピン塩酸塩等 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、 ホスアンプレナビルカルシウム水和物、 アタザナビル硫酸塩等	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CYP3Aに対する競合的阻害作用によって考えられる。

(解説)

**スルホニル尿素系血糖降下剤**

ミコナゾールがこれらの代謝酵素であるCYPを阻害することにより、これらの薬剤の作用を増強するおそれがあるため設定した。

**フェニトイン**

ミコナゾールがフェニトインの代謝酵素であるCYP2C9を阻害することにより、フェニトインの作用を増強するおそれがあるため設定した。

**カルバマゼピン**

ミコナゾールがカルバマゼピンの代謝酵素であるCYP3Aを阻害することにより、カルバマゼピンの作用を増強するおそれがあるため設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

**ドセタキセル、パクリタキセル、イリノテンカン塩酸塩水和物**

ミコナゾールがこれらの代謝酵素である CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の副作用である骨髄抑制等が増強するおそれがあるため設定した。

**シクロスポリン**

ミコナゾールがシクロスポリンの代謝酵素である CYP3A を阻害することにより、シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。

**タクロリムス水和物、アトルバスタチンカルシウム水和物、ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤等**

ミコナゾールがこれらの代謝酵素である CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。

**HIV プロテアーゼ阻害剤**

ミコナゾールと HIV プロテアーゼ阻害剤との CYP3A に対する競合的阻害作用により、ミコナゾール又は HIV プロテアーゼ阻害剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。

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			
	5%以上	1~5%未満	頻度不明
胃腸障害		腹部不快感、悪心、腹痛、上腹部痛、口唇炎、下痢、胃腸障害、口腔内不快感	嘔吐、口内乾燥、歯肉痛、舌痛、歯肉そう痒症、口腔内潰瘍形成
一般・全身障害および投与部位の状態		適用部位不快感、適用部位紅斑、適用部位刺激感、適用部位疼痛、適用部位潰瘍、適用部位炎症、適用部位皮膚剥脱、倦怠感	疲労、疼痛
感染症および寄生虫症		歯冠周囲炎	上気道感染
筋骨格系および結合組織障害		背部痛	
神経系障害	味覚異常	頭痛	味覚消失
精神障害		不安	
皮膚および皮下組織障害		発疹	そう痒症
その他			食欲不振、ほてり
臨床検査		心電図ST部分下降、血中アルカリホスファターゼ増加	

(解説)

本剤の国内第Ⅲ相臨床試験でみられた副作用の発現頻度に基づき示した。また、本剤の海外臨床試験でのみ認められた副作用については頻度不明として示した。

◆副作用頻度一覧表等

国内第Ⅲ相臨床試験における副作用一覧（臨床検査値異常を含む）<sup>2)</sup>

安全性評価対象例数	62例
副作用発現例数 (%)	18例 (29.0%)
副作用等の種類	発現例数 (%)
<b>胃腸障害</b>	<b>5 (8.1)</b>
腹部不快感	2 (3.2)
腹痛	1 (1.6)
上腹部痛	1 (1.6)
口唇炎	1 (1.6)
下痢	1 (1.6)
胃腸障害	1 (1.6)
悪心	2 (3.2)
口腔内不快感	1 (1.6)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>9 (14.5)</b>
適用部位紅斑	1 (1.6)
適用部位刺激感	1 (1.6)
適用部位疼痛	1 (1.6)
適用部位潰瘍	1 (1.6)
倦怠感	1 (1.6)
適用部位炎症	1 (1.6)
適用部位不快感	3 (4.8)
適用部位皮膚剥脱	1 (1.6)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>1 (1.6)</b>
歯冠周囲炎	1 (1.6)
<b>臨床検査</b>	<b>2 (3.2)</b>
心電図ST部分下降	1 (1.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.6)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>1 (1.6)</b>
背部痛	1 (1.6)
<b>神経系障害</b>	<b>6 (9.7)</b>
味覚異常	5 (8.1)
頭痛	1 (1.6)
<b>精神障害</b>	<b>1 (1.6)</b>
不安	1 (1.6)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>1 (1.6)</b>
発疹	1 (1.6)

MedDRA/J Ver.17.1

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

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は湿度の影響を受けやすいのでボトル包装品のまま患者に交付すること。

14.1.2 本剤の使用にあたっては、患者等に対して、以下の使用方法、注意点及び保管方法を十分に説明すること。

(1) 使用時

- ・本剤を乾いた手でボトルから取り出し、上顎歯肉（犬歯窩）に付着すること。飲み込んだり、なめたり、噛み砕いたりしないこと。
- ・本剤の付着方法は、刻印（L）のない面（曲面）を、上顎歯肉に置き、30秒間上唇の上から指で軽く押しながら本剤を保持し上顎歯肉に付着すること。その後、数分間は舌で本剤を触らないようにすること。
- ・本剤はいったん付着したら、徐々に溶解するので、そのままにしておくこと。
- ・次に本剤を使用する場合には、反対側の歯肉に付着すること。その際は、前回の製剤が残っていたら、取り除いてから使用すること。
- ・湿度の影響を受けやすいので、使用の都度キャップをしっかりと締めること。

(2) 使用後

- ・本剤が口腔内にあるとき、飲食は通常どおり行ってよいが、本剤が歯肉に付着するのを妨げるおそれがある行為（ガムを噛む等）は避けること。
- ・本剤が付着しないか、6時間以内にはがれたときは、はがれた製剤を速やかに元の位置に付着すること。はがれた製剤が付着しないときは、新たな本剤を使用すること。
- ・付着後6時間以内に本剤を飲み込んだときは、コップ一杯の水を飲んでから、一度だけ新たな本剤を使用すること。
- ・付着後6時間以上経ってから本剤がはがれたり、本剤を飲み込んだりしたときは、翌日まで新たな本剤を使用しないこと。

(解説)

本剤を適切に使用するために、患者に対して指導すべきと考えられる事項として設定した。

特に、本剤の使用時においては、飲み込んだり、なめたり、噛み砕いたりしないよう指導すること。

また、本剤の使用後においても、6時間以内にはがれたときは、はがれた製剤を速やかに元の位置に付着する及びはがれた製剤が付着しないときは新たな本剤を使用するよう指導すること。

本剤の使用方法は「XIII. 2. その他の関連資料」の項を参照。

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) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

##### 1) 局所刺激性

ハムスターの右頬袋内の同一箇所にも本剤 50 mg 錠をそのままの形状で 1 日 1 錠、7 日間反復投与し、その累積刺激性について評価した。頬袋からの脱落を防止するため頬袋外口の部分縫合を行い、対照群としてプラセボ錠を同様の方法で投与した。投与期間終了後の肉眼的観察では本剤投与全例で適用部位粘膜に変化がみられ、4 例に紅斑、3 例に白色巣、また 1 例に白苔、他の 1 例に粘膜の腫脹及び変色が見られた。病理組織学的検査では、本剤投与に起因した刺激性変化が全例に観察された。一方、対照群では同様の変化はみられなかったことから、これらの所見は本剤の有効成分であるミコナゾールに起因する刺激性変化と考えられた。

##### 2) 遅延性接触過敏試験

マウスの耳介にミコナゾールを塗布して遅延性接触過敏について検討した。本剤 50 mg 錠の 0.25～5% 溶液 (25  $\mu$ L/ear、3 日間) では明らかな局所刺激作用は認められなかった。また、試験後に摘出・単離した耳リンパ節細胞の増殖反応は認められなかったことから、本剤 50 mg 錠の遅延性接触過敏作用は陰性と判断された。

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし



## 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

設定されていない

### 5. 患者向け資料

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料：オラビ<sup>®</sup>錠口腔用 50mg の使い方  
「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ミコナゾールゲル（フロリードゲル経口用 2%）  
同 効 薬：イトラコナゾール（内用液）、アムホテリシン B シロップ、クロトリマゾールトローチ

### 7. 国際誕生年月日

2006年10月10日（フランス）

### 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

販売名	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
オラビ <sup>®</sup> 錠口腔用 50mg	2018年9月21日	23000AMX00799000	2018年11月28日	2019年2月4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

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

---

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）で定められた「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
オラビ <sup>®</sup> 錠口腔用 50mg	6290704D1026	6290704D1026	126514902	622651401

14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（1105-01-P1）
- 2) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（1105-02-ES1）
- 3) 高戸毅 他：日本医真菌学会雑誌. 2020 ; 61 (3) : 53-61
- 4) 社内資料：海外第Ⅲ相非盲検比較試験（BA2002/01/02-ES2）
- 5) 社内資料：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（BA2004/01/04-ES4）
- 6) 社内資料：海外第Ⅲ相非比較試験（BA2002/01/03-ES3）
- 7) Hitchcock, CA. et al. : Biochem. J. 1990 ; 266 : 475-480 (PMID : 2180400)
- 8) Kobayashi, D. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2002 ; 46 (10) : 3113-3117 (PMID : 12234832)
- 9) 大澤伸雄 他：医薬品研究. 1993 ; 24 (2) : 151-172
- 10) Boelaert, J. et al. : Chemotherapy. 1976 ; 6 : 165-169
- 11) 伊藤千尋 他：医薬品研究. 1976 ; 7 (4) : 535-547

### 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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<効能又は効果>

カンジダ属による口腔咽頭カンジダ症

<用法及び用量>

通常、成人には1回1錠（ミコナゾールとして50mg）を1日1回、上顎歯肉（犬歯窩）に付着して用いる。

本剤は、2006年10月にフランスで免疫不全患者における口腔咽頭カンジダ症の適応で初めて製造販売承認を取得した後、2021年4月末時点で欧州4カ国、米国及び中国の合計6カ国で承認され、フランス、イタリア及び米国の3カ国で販売されている。

海外での主な承認状況（2021年4月末時点）

国名	米国
販売会社	Galt Pharmaceuticals
販売名	ORAVIG
剤形・規格	バツカル錠・ミコナゾール50mgを含有
承認年月日	2010年4月16日
効能・効果	成人における口腔咽頭カンジダ症（OPC）の局所治療
用法・用量	本剤の推奨用法・用量：50mgバツカル錠1錠を1日1回、上歯肉部（犬歯窩）に付着させ、14日間連続で使用する。
国名	フランス
販売会社	Vectans Pharma SAS
販売名	LORAMYC 50mg
剤形・規格	粘膜付着性バツカル錠・1錠中ミコナゾール50mgを含有
承認年月日	2006年10月10日
効能・効果	免疫不全患者における口腔咽頭カンジダ症（OPC）の治療
用法・用量	歯肉部に使用 成人用 粘膜付着性バツカル錠1錠を1日1回、患者の臨床反応に応じて7～14日間投与する。夜間は唾液の分泌が少ないため、朝の歯みがき後に使用するのが望ましい。本剤の投与中に飲食しても構わない。 7日間の投与で臨床的治癒（OPCの徴候・症状の完全な消失）が認められた場合は、本剤の投与を中止してもよい。 融合性/広範性（重度）OPC病変に対しては、臨床的治癒が認められるまで、もしくは最長14日間、投与を継続する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の製品概要 (SmPC) とは異なる。

<p><b>9.5 妊婦</b> 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。 経口投与による動物実験 (ラット) において、死産仔数の増加が認められたとの報告がある<sup>1)</sup>。[2. 3 参照]</p> <p><b>9.6 授乳婦</b> 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<sup>2)</sup>。</p>
---

米国添付文書及び欧州製品概要 (SmPC) における妊婦への投与に関する内容の抜粋は以下のとおりである。

出典	記載内容
<p>米国添付文書 (2020年1月改訂)</p>	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u> Based on findings from animal data, ORAVIG may cause fetal harm when administered to pregnant women. There are no available data on ORAVIG use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, prolonged gestation, dystocia and/or increased number of resorptions were observed after oral administration of miconazole nitrate during organogenesis to pregnant rats and rabbits. (See Data). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> Animal Data: Miconazole nitrate administered orally at doses of 80 mg/kg/day or higher to pregnant rats or rabbits crossed the placenta and resulted in embryo-and fetotoxicity, including increased fetal resorptions. These doses also resulted in prolonged gestation and dystocia in rats, but not in rabbits. Embryofetotoxicity was not observed in intravenous studies with miconazole at lower doses of 40 mg/kg/day in rats and 20 mg/kg/day in rabbits, which are approximately 8 times higher than the dose a patient would receive if she swallowed an ORAVIG buccal tablet, based on body surface area comparisons. Teratogenicity was not reported in any animal study with miconazole.</p> <p><b>8.2 Lactation</b> <u>Risk Summary</u> There is no available information on the presence of miconazole in human milk, or the effects on the breastfed child, or the effects on milk production following use of ORAVIG.</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ORAVIG and any potential adverse effects on the breastfed infant from ORAVIG or from the underlying maternal condition.</p>

欧州製品概要 (SmPC) (2016年4月改訂)	<p><b>4.6 Pregnancy and lactation</b></p> <p><b>Pregnancy</b> There are no adequate data from the use of miconazole in pregnant women. Animal studies do not indicate teratogenic effects but other effects on reproduction were recorded (see section 5.3). The risk for humans is unknown. Miconazole should be used during pregnancy only if necessary.</p> <p><b>Lactation</b> There are no available data on the excretion of miconazole in human milk. Therefore, caution should be exercised when prescribing to breastfeeding mothers. If the new-born baby or the breastfed infant takes cisapride, the administration of miconazole to the mother is contraindicated as a safety measure, due to the potential risk of drug interaction in the child (torsades de pointes).</p>
---------------------------------	---

## (2) 小児等への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の製品概要 (SmPC) とは異なる。

<p><b>9.7 小児等</b> 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
--

米国添付文書及び欧州製品概要 (SmPC) における小児等への投与に関する内容の抜粋は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国添付文書 (2020年1月改訂)	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.4 Pediatric Use</b> Safety and effectiveness of ORAVIG in pediatric patients below the age of 16 years have not been established. The ability of pediatric patients to comply with the application instructions has not been evaluated. Use in younger children is not recommended due to potential risk of choking.</p>
欧州製品概要 (SmPC) (2016年4月改訂)	<p><b>4. CLINICAL PARTICULARS</b></p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b> For adults only. There is no experience in children.</p>

## 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

患者用説明書

**ご使用前に...**

- お薬を使用する前に、歯みがきやうがい等で口の中を清潔にしてください。
- 口の中が乾いているときは、水などで口の中を湿らせてください。
- あらかじめ、お薬を付着させる場所(上あごの犬歯の上にある、歯ぐきのくぼみ)を指で確認してください。歯ぐきのくぼみは左右にあります。(くぼみの場所は、下記「お薬の使いかた」2のイラストを参考にしてください。)
- ※わかりにくい場合...鼻の付け根のあたりを顔の上から指でさわって、他に比べてくぼんでいる場所を探してみてください。

**お薬の使いかた**

1. 乾いた手で、ボトルからお薬を取り出し、平らな面(Lの印がある面)を下にして人差し指に乗せ、親指でつまみます。
2. 左右どちらかの歯ぐきのくぼみにお薬の丸い面を付着させます。くぼみは犬歯の上方奥の歯ぐきにありますので、付着させにくい場合は、反対の手で上唇をめくりあげて付着させてください。
3. お薬を顔の上から指で30秒ほど軽く押さえて、しっかり付着させてください。徐々にお薬が溶けますので、数分間は舌でお薬を触らないようにしてください。

**翌日以降は...**

- 前日に付着させたお薬が残っているか確認し、残っている場合は、必ず取り除いてください。取り除きにくい場合は、歯ブラシ等でやさしくこすって取り除いてください。
- 前日に付着させた歯ぐきのくぼみとは左右反対側のくぼみに、新しいお薬を付着させてください。

不明な点がございましたら、医師または薬剤師にご相談ください。

裏面もご確認ください  
ORA-05 3224HS

**使用にあたっての注意**

**このお薬について**

- 医師の指示どおりに1日1錠を**同じ時間帯**に使用し続けてください。

**お薬を付着している間の飲食や歯みがきについて**

- 飲食は、いつも通りで構いませんが、ガム、キャラメルなど粘着性の強い食べ物、お薬がはがれる可能性があるため、できるだけ避けてください。
- 歯みがきは、お薬がはがれないように注意して行ってください。

**このお薬を使用している時のトラブルについて**

- お薬を飲みこんでしまった場合、のどの付着をふせぐため、コップ1杯の水を飲んでください。水を飲むのは、気がついた時で問題ありません。
- お薬のずれが気になる場合は、お薬を元の位置にもどしても構いません。
- お薬を付着させてから**6時間以内**にお薬がはがれた場合  
⇒はがれたお薬を再度、同じ位置に付着させてください。  
※何度付着させてもお薬がはがれる場合は、はがれたお薬を口からだし、一度だけ新しいお薬をボトルから取り出して、表面の「お薬の使いかた」に従って付着させてください。口から出したお薬は捨ててください。
- お薬を付着させてから**6時間以降**にお薬がはがれた場合  
⇒翌日の同じ時間帯まで新たなお薬を使用する必要はありません。はがれたお薬は口からだし、捨ててください。
- お薬を捨てる場合は、子供の手の届かないところに捨ててください。

**医師・薬剤師への連絡・相談について**

- お薬を付着させている場所を毎日観察し、気になる点があれば医師または薬剤師にご相談ください。
- 使用期間中にお薬が不足したら、医師に連絡し、指示にしたがってください。

**お薬の保管方法について**

- 湿気の影響を受けやすいので、ボトルからお薬を取り出した後は、すぐにキャップをしっかり締めてください。子供の手が届かない、室内の涼しいところで保管してください。

製造 ネクセラファーマジャパン株式会社 発売元 久光製薬株式会社  
販売元 東京都港区赤坂九丁目7番2号 〒146-0077 東京都港区代官町40番地

