

歯科開業医が治療する口腔カンジダ症 フロリードゲル経口用2%の 特徴と薬剤相互作用

東海大学 医学部 外科学系口腔外科
教授
金子明寛



はじめに

口腔カンジダ症(写真)および食道カンジダ症治療薬として、フロリードゲル経口用2%(一般名:ミコナゾール)は1993年に承認され、年間(平成27年4月~平成28年3月)約7万3000人の患者さんに使用されている。医科で

は5g製剤が広く使用されているが、歯科では義歯床にも塗布することもあり(図1)、2011年から20g製剤が昭和薬品化工より発売されている(図2)。フロリードゲル経口用2%は濃グリセリンが基剤となっているため、局所塗布

を好む患者さんも多い。

ミコナゾールは婦人科領域の膣坐剤および皮膚科領域のクリーム剤には後発品があるが、経口ゲル剤には後発品がなくフロリードゲル経口用2% 5g製剤、20g製剤ともに先発品である。

口腔カンジダ症



入れ歯の方は、よく洗浄して入れ歯にも少しお薬を付けてください。



図1 昭和薬品化工 患者向け服用の手引き(2018年2月)より抜粋。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。



図2 フロリードゲル経口用2% (20g製剤)。

1. ミコナゾールの特徴

ミコナゾールは真菌細胞膜の主要構成成分であるエルゴステロール生合成系のチトクロームP450依存性の14 α -脱メチル化酵素を阻害すること、すなわち細胞膜障害により抗真菌活性を示すため、幅広い真菌に適応をもっている(表1)。経口投与で腸管から

ほとんど吸収されないため、表在性カンジダ症治療に適している。

なお、ミコナゾール2%ゲルの用法

用量は、1回量2.5~5g(ミコナゾールとして50~100mg)を1日4回(毎食後および就寝前)投与である。

真菌種	ミコナゾール	備考
<i>Candida albicans</i>	○	口腔からの検出が多い。
<i>Non-albicans candida</i>	○	口腔から検出される。近年増加傾向。
<i>Cryptococcus</i>	△	免疫不全患者から検出。
<i>Aspergillus</i>	○	白血病化学療法後の患者の口腔で侵襲性Aspergillus症も発症することがある。

○活性あり △一部で活性あり

表1 ミコナゾールの抗真菌活性。

1) 血中濃度

ミコナゾール2%ゲル5g(ミコナゾールとして100mg)を舌上に塗布した時、血漿中濃度は定量限界未満であ

り、ミコナゾール2%ゲル10g(ミコナゾールとして200mg)を3分間口の中に含んだ後に嚥下した時の最高血漿中

濃度は投与2時間後に平均0.17 μ g/mLであったが、4時間以後は定量限界未満であった(表2)¹⁾。

投与量	mean \pm S.D. - : 定量限界未満			
	1時間	2時間	3時間	4時間
5g (n=10)	-	-	-	-
10g (n=3)	0.07 \pm 0.12	0.17 \pm 0.15	0.10 \pm 0.10	-

表2 ミコナゾール2%ゲル塗布時の血漿中ミコナゾール濃度(μ g/mL)。

2) 口腔内残存濃度

ミコナゾール2%ゲル5g(ミコナゾールとして100mg)を舌上に塗布した際の口腔内(舌上付着液)のミコナゾール残存濃度は2時間後に平均1342.2 μ g/mL、4時間後に平均326.2 μ g/mL、6時間後に平均149.0 μ g/mLと

血中とは異なり高い値であった(表3)¹⁾。私達の口腔カンジダ症由来*Candida albicans*に対するミコナゾールの殺菌作用の検討では高濃度でより殺菌作用が認められた(図3)。本剤の効果的な服薬指導は、口腔内にまんべんなく

塗布し、できるだけ長く口の中に含ませること、および投与後1時間は含嗽、食事摂取などを控えさせることである。また、義歯装着患者さんでは義歯を洗浄後義歯床にも塗布することを患者さんに伝える必要がある。

投与量	mean \pm S.D.			
	2時間	4時間	6時間	8時間
5g (n=20)	1342.2 \pm 1475.2	326.2 \pm 367.0	149.0 \pm 347.5	6.9 \pm 6.7

表3 ミコナゾール2%ゲル5g塗布時の口腔内(舌上付着液)のミコナゾール残存濃度(μ g/mL)。

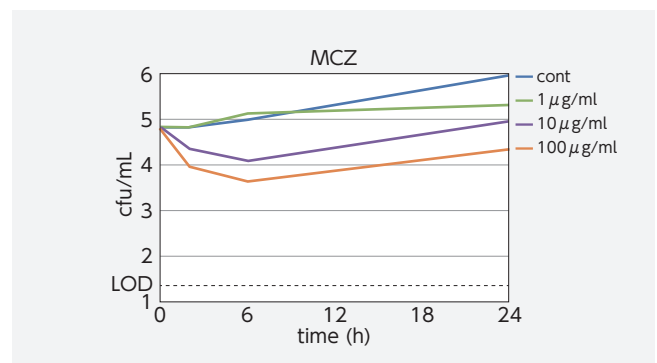


図3 口腔カンジダ症由来*Candida albicans*に対するミコナゾールの殺菌作用。

2. ミコナゾールとワルファリンカリウムの相互作用 (併用禁忌)

血漿中濃度が定量限界未満のミコナゾールとワルファリンとの併用中または併用中止後の出血関連症例が、2013年4月～2016年7月までに因果関係不明症例も含め41例PMDAに報告され、2016年10月よりワルファリン服薬患者さんには併用禁忌となっているため注意が必要である。医薬品・医療機器等安全性情報No.338から抜粋すると、80代女性口腔カンジダ症の患者さんは、ミコナゾール1日投与量20gで7日間服薬し、投与終了8日後から黒色便が認められ、10日後にはPT-INRが検出上限を超え(推定PT-INR>20)、輸血などの処置を受け軽快した(図4)²⁾。

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	女 80代	口腔カンジダ症(心房細動、喘息、脂質異常症、慢性心不全、狭心症)	20g 7日間	下部消化管出血、国際標準比増加、薬物相互作用 投与約4年前投与開始日 投与7日目(投与終了日) 終了10日後 終了13日後 終了17日後 終了24日後 終了30日後	心房細動治療の為、ワルファリンカリウム3mg/日で投与開始。本剤投与前PT-INR(国際標準比):2.59。口腔カンジダ症に対して、本剤5gを1日4回で投与開始。本剤投与終了。 2日前から黒色便を認め、当院外来受診。PT-INRが検出上限を超えていた(推定PT-INR>20)。CT、ジギタルにて消化管出血を強く疑い、緊急入院。メナテトレノン20mg静注。PT-INR:8.68。ワルファリンカリウム中止。赤血球濃厚液-LR 4単位投与。本人は意識明瞭で気分不快を訴えるのみ。PT-INR 3.54。メナテトレノン10mg静注。PT-INR 1.62。上部消化管内視鏡施行。上部出血なし。下部消化管内視鏡施行。活動性出血なしも、発赤あり、憩室出血と診断。PT-INR 3.06。メナテトレノン10mg静注。PT-INR 1.80。心房細動に対し、アピキサパンを投与開始。PT-INR 1.41。軽快退院。

臨床検査値

	投与開始前	終了10日後		終了11日後	終了12日後	終了13日後	
		外来受診時	処置後			診察時	処置後
Hb (g/dL)	13.8	8.7	7.7	8.0	6.9	9.2	-
PT-INR	2.59	推定>20	8.68	1.18	1.79	3.54	1.62

	終了14日後	終了17日後		終了18日後	終了21日後	終了24日後	終了30日後
		診察時	処置後				
Hb (g/dL)	9.0	9.1	-	9.9	9.6	9.2	10.3
PT-INR	1.10	3.06	1.80	3.54	1.78	1.56	1.41

併用被疑薬：ワルファリンカリウム
併用薬：ベラパミル塩酸塩、アトルバスタチンカルシウム水和物、モンテルカストナトリウム、フドステイン、レバミピド、プレドニゾン、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物、アンプロキソール塩酸塩、ラベプラゾールナトリウム、酸化マグネシウム、フロセミド

図4 ミコナゾールとワルファリンとの相互作用による出血関連症例の概要(医薬品・医療機器等安全性情報No.338より抜粋)。

3. ミコナゾールの薬剤相互作用

ミコナゾールは真菌細胞膜の主要構成成分であるエルゴステロール生合成系のチトクロームP450依存性の14 α -脱メチル化酵素を阻害し、抗真菌活性を示すことは前記したが、真菌だけではなく肝臓、小腸のチトクローム

P450も阻害するため、併用薬が代謝されずに高濃度となる。そのため併用禁忌薬、併用注意薬が多い(図5)。

したがって、ミコナゾールを処方する際は併用禁忌薬、併用注意薬の服薬についてチェックする必要がある。ワ

ルフアリンなどの併用禁忌薬服薬患者さんに対する抗真菌薬は、小児用であり服薬性の点からは劣るが相互作用がないアムホテリシンBシロップ(1回0.5~1mL、1日2~4回口中に含ませた後に内服)が良い。

併用禁忌薬	併用注意薬	
<ul style="list-style-type: none"> ●ワルフアリンカリウム ●ピモジド ●キニジン ●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 ●アスナブレビル ●ロミタピドメシル酸塩 	<ul style="list-style-type: none"> ●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) ●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 ●シクロスポリン ●タクロリムス水和物 	<ul style="list-style-type: none"> ●アトルバスタチン ●ピンカアルカロイド系 抗悪性腫瘍剤 (ピンクリスチン等) ●ジヒドロピリジン系 カルシウム拮抗剤 (ニフェジピン等) ●ベラパミル ●シルデナフィル ●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 ●エバスタチン ●イマチニブメシル酸塩 ●ジソピラミド ●シロスタゾール ●HIVプロテアーゼ阻害剤 (インジナビル硫酸塩 エタノール付加物 サキナビルメシル酸塩 リトナビル等)

図5 ミコナゾールの併用禁忌薬・併用注意薬一覧(2017年10月時点)。

●参考文献

1. フロリドゲル経口用2% 医薬品インタビューフォーム(2017年10月)
2. 医薬品・医療機器等安全性情報No.338(2016年11月)



金子明寛(かねこ あきひろ)

東海大学 医学部 外科学系口腔外科 教授

略歴◎1981年 松本歯科大学卒業、東海大学医学部臨床研修医。1994年 同大学医学部口腔外科講師。1998年 同大学医学部口腔外科助教授。2002年 同大学医学部外科学系口腔外科教授
著書◎JAID/JSC感染症治療ガイド2016—菌性感染症—(共著)、歯科におけるくすりの使い方2015-2018(編集、共著)

受賞◎2000年 日本化学療法学会 第11回上田泰記念感染症・化学療法研究奨励賞

〈昭和薬品化工株式会社の製品に関するお問い合わせ先〉

昭和薬品化工株式会社

フリーダイヤル ◆ 0120-648-914

受付時間 ◆ 9:00~17:30(土・日・祝日・弊社休日を除く)

ホームページ ◆ <http://www.showayakuhinkako.co.jp>