

2017年10月（改訂第6版）

2017年4月

日本標準商品分類番号

87629

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

口腔・食道カンジダ症治療剤

フロリドゲル経口用2%

FLORID® Oral gel 2%

（ミコナゾール・ゲル剤）

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・ 発売年月日	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） 発売年月日：1993年 3月19日
開発・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 http://www.mochida.co.jp/dis/index.html

本IFは2017年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

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

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

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

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

2. IF とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

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

【IF の発行】

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

3. IF の利用にあたって

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

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名.....	2
2. 一般名.....	2
3. 構造式又は示性式.....	2
4. 分子式及び分子量.....	3
5. 化学名（命名法）.....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3
7. CAS登録番号.....	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質.....	4
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.....	5
4. 有効成分の定量法.....	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形.....	6
2. 製剤の組成.....	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	6
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	6
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7
7. 溶出性.....	7
8. 生物学的試験法.....	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	7
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	7
11. 力価.....	7
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	7
14. その他.....	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果.....	8
2. 用法及び用量.....	8
3. 臨床成績.....	8
VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	11
2. 薬理作用.....	11

VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 血中濃度の推移・測定法.....	15
2. 薬物速度論的パラメータ.....	16
3. 吸収.....	17
4. 分布.....	18
5. 代謝.....	19
6. 排泄.....	21
7. トランスポーターに関する情報.....	22
8. 透析等による除去率.....	22
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23
1. 警告内容とその理由.....	23
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	24
5. 慎重投与内容とその理由.....	25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	25
7. 相互作用.....	26
8. 副作用.....	29
9. 高齢者への投与.....	31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	31
11. 小児等への投与.....	32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	32
13. 過量投与.....	32
14. 適用上の注意.....	32
15. その他の注意.....	32
16. その他.....	32
IX. 非臨床試験に関する項目	33
1. 薬理試験.....	33
2. 毒性試験.....	34
X. 管理的事項に関する項目	36
1. 規制区分.....	36
2. 有効期間又は使用期限.....	36
3. 貯法・保存条件.....	36
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	36
5. 承認条件等.....	36
6. 包装.....	36
7. 容器の材質.....	37
8. 同一成分・同効薬.....	37
9. 国際誕生年月日.....	37
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	37
11. 薬価基準収載年月日.....	37
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	37
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	37
14. 再審査期間.....	37

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	37
16. 各種コード.....	38
17. 保険給付上の注意.....	38
XI. 文献.....	39
1. 引用文献	39
2. その他の参考文献.....	39
XII. 参考資料.....	40
1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	40
XIII. 備考.....	41
その他の関連資料	41

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-dichlorobenzyl oxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]imidazole は、*Candida albicans*、*Microsporum canis*、*Trichophyton mentagrophytes*、*Trichophyton 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腔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腔坐剤 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・製剤学的特性

1. 本邦初のゲル状口腔・食道カンジダ症治療薬である。
2. 有効濃度が口腔内に長時間保持される。
3. 高い真菌消失率が確認されている。
4. 白苔・発赤等の症状に高い改善率が認められている。
5. 副作用は総症例 2,907 例中、79 例 (2.7%) に認められている (再審査終了時)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フロリドゲル経口用 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）

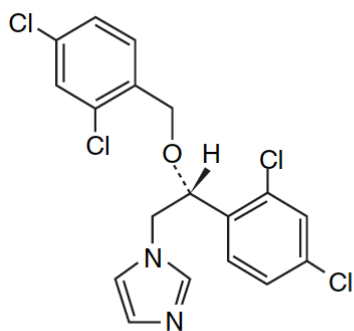
Miconazole（JAN）

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）

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

7. CAS 登録番号

22916-47-8

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	規格内の変動であり、安定であった。	
苛 酷 試 験	固 体 試 料	高温、遮光 (1)	50℃	密閉容器	6 ヶ月	規格内の変動であり、安定であった。
		高温、遮光 (2)	40℃	密閉容器	6 ヶ月	規格内の変動であり、安定であった。
		高温・高湿、 遮光 (1)	40℃、 75%	開放容器	6 ヶ月	規格内の変動であり、安定であった。
		高温・高湿、 遮光 (2)	30℃、 75%	開放容器	6 ヶ月	規格内の変動であり、安定であった。
		室内散乱光下 ¹⁾	室温	密閉容器	12 ヶ月	規格内の変動であり、安定であった。

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、分解物の検索、定量

3. 有効成分の確認試験法

日局「ミコナゾール」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

日局 一般試験法 滴定終点検出法 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、外観及び性状

剤形：ゲル剤

性状：白色～微黄白色の糊状で、味はわずかに甘い。

(2) 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。

(3) 識別コード

MO652

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

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

1g 中に日局 ミコナゾールを 20mg 含有

(2) 添加物

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

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 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・含量にほとんど変化は認められず、規格に適合した。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局 一般試験法 紫外可視吸光度測定法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局 一般試験法 液体クロマトグラフィーによる。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. 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. 用法及び用量

●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（毎食後及び就寝前）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（毎食後及び就寝前）に分け、口腔内に含んだ後、少量ずつ嚥下する。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

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。

3. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当しない

（2）臨床効果

1) 口腔カンジダ症

口腔カンジダ症に対する二重盲検試験及び一般臨床試験が行われた。

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例/122例）であった¹⁻⁶⁾。

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)	84.4% (103/122)

2) 食道カンジダ症

食道カンジダ症に対する一般臨床試験が行われた。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^{1,3,7-10}）。

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)	94.1% (16/17)

(3) 臨床薬理試験

健常成人男子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¹¹）。

注）本剤の承認されている用法・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。

(4) 探索的試験

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¹）。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

口腔カンジダ症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、ミコナゾールゲルの2%ゲル剤は有効かつ安全な薬剤と判断された²）。

2) 比較試験

該当資料なし（実施していない）

対照薬として適当な薬剤が見当たらないこと、及び本疾患の性格上、プラセボを用いるのは倫理的にも適切ではないと考えられたため。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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・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試験の概要

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ミコナゾール硝酸塩の作用機序は、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硝酸塩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 ^{**}

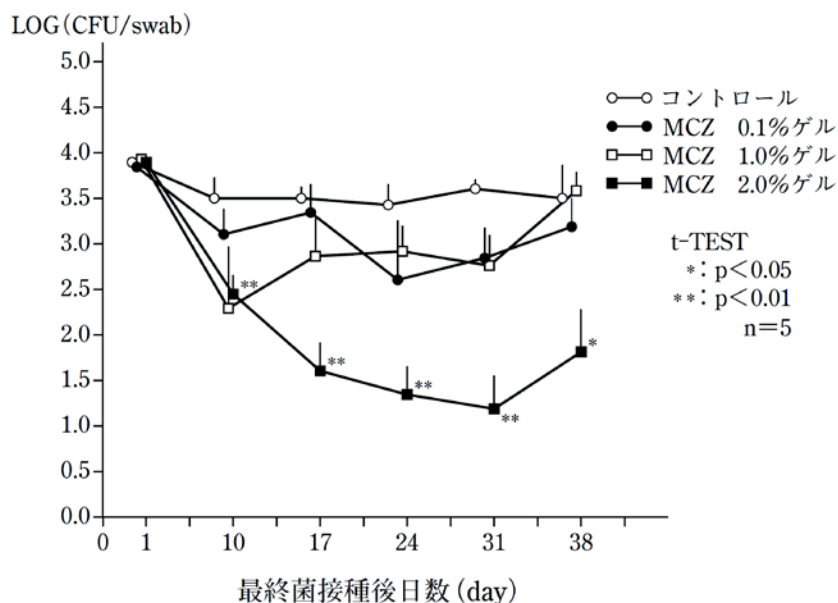
n=30、mean \pm S.E. t-TEST

: p<0.01 (コントロール 1 との比較)

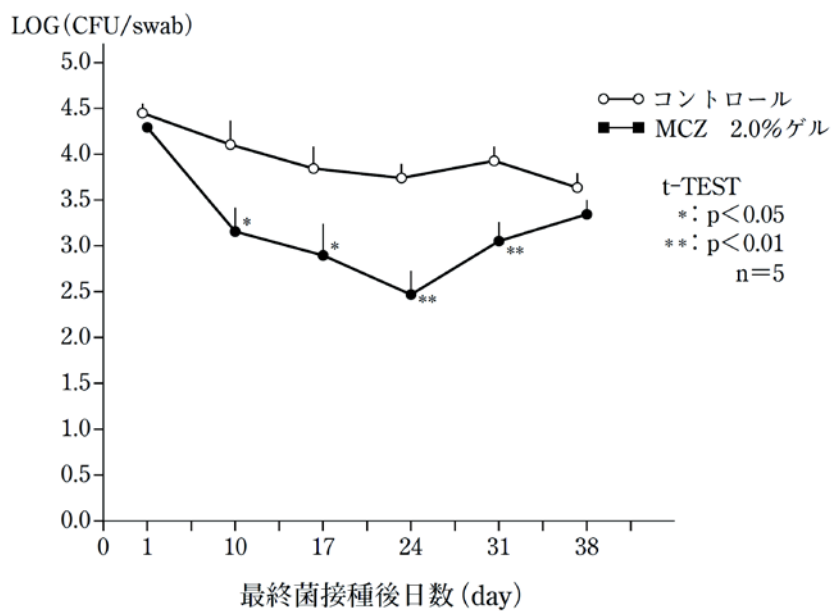
** : p<0.01 (コントロール 2 との比較)

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、ミコナゾール2%ゲル塗布 (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ミコナゾール2%ゲル塗布開始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、ミコナゾール2%ゲル塗布終了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				
<i>Candida krusei</i>	MCZ	10			20		30	80	90		100					1.02
	AMPH								20	50	70	100				
<i>Candida tropicalis</i>	MCZ	8								13	25	100				7.71
	AMPH								25	63	100					
<i>Candida lusitanae</i>	MCZ	5			20	40	60		100							0.72
	AMPH								20	40	80	100				
<i>Candida lipolytica</i>	MCZ	4		25	100											0.13
	AMPH											25	50	100		
<i>Candida guilliermondii</i>	MCZ	2							50		100					5.00
	AMPH								50	100						
<i>Candida parapsilosis</i>	MCZ	1				100										0.32
	AMPH									100						
<i>Trichosporon cutaneum</i>	MCZ	5		20	40	80			100							0.32
	AMPH								20	60	80	100				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	MCZ	1			100											0.16
	AMPH									100						

*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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 1. 血中濃度の推移・測定法」の項 (3) 参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健常成人男子を対象としてミコナゾール2%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

健常成人男子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

<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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

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

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>外国での報告：約 98%²³⁾

3. 吸収

「VII. 1. 血中濃度の推移・測定法」の項 (3) 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. 血中濃度の推移・測定法」の項 (3) (参考) ②参照

②反復経口投与における血漿中濃度²⁴⁾

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 μg 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 μg 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²⁵⁾

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²⁶⁾

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。

4. 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 low 値であった。

②15日間反復経口投与²⁴⁾

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²⁵⁾

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²⁷⁾。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 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 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

<参考>チトクローム P-450 (3A、2C9) 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

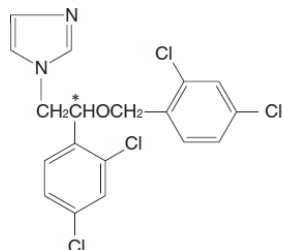
(3) 初回通過効果の有無及びその割合

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

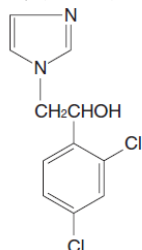
該当資料なし

<参考> ミコナゾール及び代謝物の構造式を下記に示す。

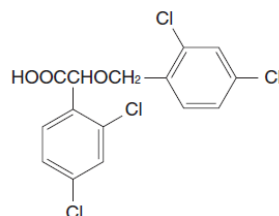


Miconazole (MCZ)

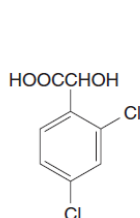
¹⁴C-MCA : labeled position : *



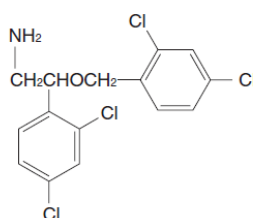
M1



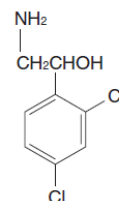
M2



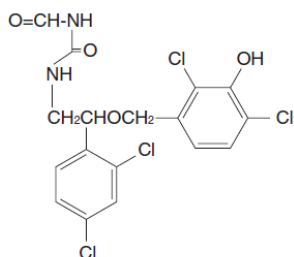
M3



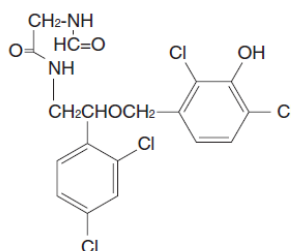
M4



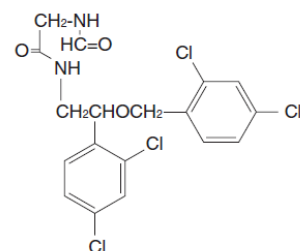
M5



M6



M7



M8

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²⁵⁾ (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²⁶⁾ (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²⁶⁾ (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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>

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²⁴⁾ (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²⁶⁾ (単回経口投与)

イヌに ^{14}C -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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>ヒトに ^3H -ミコナゾール 522mg (総放射能 $200\ \mu\text{Ci}$) 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²³⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. ワルファリンカリウム、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、ブロナンセリン、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、ロミタピドメシル酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項（1）参照）
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項（1）参照）

【解説】

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. 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
キノジン	↑	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	↑	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 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

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使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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（「重要な基本的注意」の項（2）、「相互作用」の項（2）参照）

【解説】

『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、〔慎重投与〕及び〔重要な基本的注意〕の項に追加記載することとした。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 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ので、誤嚥を起こすおそれのある患者（高齢者、乳児、嚥下障害、喘息患者等）に投与する際には注意すること（「高齢者への投与」の項（2）、「小児等への投与」の項（2）参照）。
- (2) 本剤と経口血糖降下剤（グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド等）との併用において、経口血糖降下剤の作用が増強され、低血糖症状をきたした症例が報告されている。これらと併用する場合は、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（「相互作用」の項（2）参照）。

7. 相互作用

本剤はチトクローム P-450 (3A、2C9) 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。下表以外の薬剤との併用においても、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム 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。	ミコナゾールがこれら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ると考えられる。
ピモジド オーラップ	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。	
キノジン 硫酸キノジン	キノジンによる 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	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	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 レザルタス配合錠 ニソルジピン バイミカード ブロナンセリン ロナセン	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 クリアミン配合錠 等 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 ジヒデルゴット 等	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	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。	
アスナプレビル スンベプラ ジメンシー配合錠	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 ジャクスタビッド	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。	

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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 るチトクローム P-450 を阻害することによる と考えられる。
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。	
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 ビンカルカロイド系抗悪性 腫瘍剤 ビンクリスチン 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 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	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 よると考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例2,907例中、79例(2.7%)に副作用が認められている。その主なものは嘔気・嘔吐(0.9%)、口腔内疼痛(0.3%)、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常(0.3%)等であった。なお、小児(15歳未満)における副作用発現率は1.3%(3/223例)であった。(再審査終了時)

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症	発疹等 ^{注)}		
消 化 器	嘔気・嘔吐、食欲不振	下痢、口渇等	腹鳴
肝 臓	AST(GOT)・ALT(GPT)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) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

副作用発生原因及び処置方法

- 1) 消化器：ミコナゾールゲル剤で最も多く認められる副作用である。作用機序に関しては明らかではないが、ミコナゾールゲル剤の経口的投与による消化管に対する直接的障害により発現するものと考えられる。
- 2) 肝 臓：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等が報告されている。機序は明らかではないが、アレルギーによるものと考えられている。
- 3) その他：口腔内疼痛に関しては、ミコナゾールゲル剤の局所刺激性が弱いことより、口腔カンジダ症による病変部や、基礎疾患治療のため使用されている抗悪性腫瘍剤投与による口内炎部位への直接的物理的な接触刺激によるものと考えられる。また、味覚異常に関しては、本剤が濃グリセリンを主な基剤としており、また、口腔内での滞留性が良いので、独特な甘味が口の中に残存するためと考えられる。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

該当しない

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

（ ）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)
一般的全身障害		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)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。
- (2) 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ので注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。
[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】

- (1) 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. 毒性」の項 (3) 参照。
- (2) 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²⁾。
「VII. 4. 分布」の項 (3) (参考) 参照。

11. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
- (2) 外国において、6ヵ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ので注意すること。

[解説]

- (1) 小児に対する使用経験が少ないため、上記の如く設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与にみられる主な症状は嘔吐、下痢である。このような場合には適切な対症療法を施し、経過観察を十分に行うこと。

14. 適用上の注意

- (1) **投与部位**
眼科用として、角膜、結膜には投与しないこと。
- (2) **その他**
 - 1) 本剤投与後は含嗽、食物摂取を控えさせること。
 - 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。

[解説]

- (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。
- (2) 1) 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。
- 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ため。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（マウス、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（マウス、ウサギ）。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た。

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（ラット）

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} ～ 10^{-4}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、緩和な血圧の下降、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、いずれも一過性的の変化であり、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（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。

(4) 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に認められたが、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 群で軽度な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、腎糸球体メサンギ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) 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。

(4) その他の特殊毒性

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

高温を避けて保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

1) 投与部位

眼科用として、角膜、結膜には投与しないこと。

2) その他

・本剤投与後は含嗽、食物摂取を控えさせること。

・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。

「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

5g入：10本、30本

7. 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

8. 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、ナイスタチン

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年3月27日（販売名変更による）
承認番号：22000AMX01489000
（旧販売名）フロリードゲル経口用
承認年月日：1993年1月19日

11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日（販売名変更による）
（旧販売名）フロリードゲル経口用
1993年3月19日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2000年12月21日
内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

6年：1993年1月19日～1999年1月18日
終了

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号 (9桁)	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
フロリードゲル経口用 2%	111476801	6290003X1039	620007077

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

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

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

その他の関連資料

該当資料なし