

* 2021年11月改訂(第2版)
2021年5月改訂
貯 法:室温保存
有効期間:3年

日本標準商品分類番号
87629

承認番号 23000AMX00799000
販売開始 2019年2月

口腔粘膜付着型
口腔咽頭カンジダ症治療剤
ミコナゾール付着錠
オラビ[®]錠口腔用50mg
ORAVI[®]Mucoadhesive Tablets 50mg

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

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、プロナンセリン、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、リパーロキサパン、アスナブレビル、ロミタビドメシル酸塩、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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	オラビ錠口腔用50mg
色調・剤形	片側が曲面の白色～微黄色の付着錠
外形	
識別コード	L

4. 効能又は効果

カンジダ属による口腔咽頭カンジダ症

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与期間は原則として14日間とする。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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¹⁾。[2.3 参照]

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²⁾。

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。

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。

10. 相互作用

本薬はCYP3A及びCYP2C9を阻害する。

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ると考えられる。
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ると考えられる。
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。	
リパーロキサパン イグザレルト [2.2 参照]	リパーロキサパ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。	
アスナブレビル スネペブラ [2.2 参照]	アスナブ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。	
ロミタビドメシル酸塩 ジャクスタビッド [2.2 参照]	ロミタビドメシル酸塩の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
ルラシドン塩酸塩 ラッダー [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。	

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ると考えられる。
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ると考えられる。
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 アトルバスタチンカルシウム水和物 ピシ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る考えられる。

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。

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	

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) 使用后

- 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人12例を対象に、本剤1錠(ミコナゾールとして50mg)を1回、上顎歯肉(犬歯窩)に付着し、唾液中、舌背付着液中及び血漿中のミコナゾール濃度を経時的に測定した³⁾。

表 健康成人に本剤1錠を1回、上顎歯肉(犬歯窩)に付着したときのミコナゾールの薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (hour)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
唾液	12	345.98 ± 201.84	14.08 ± 6.27	2628.07 ± 1106.24
舌背付着液	12	2506.35 ± 3420.37	16.50 ± 6.83	23339.95 ± 21903.32
血漿	12	(2.12 ± 1.03) × 10 ³	18.10 ± 6.22	(24.84 ± 12.41) × 10 ³

平均値 ± 標準偏差

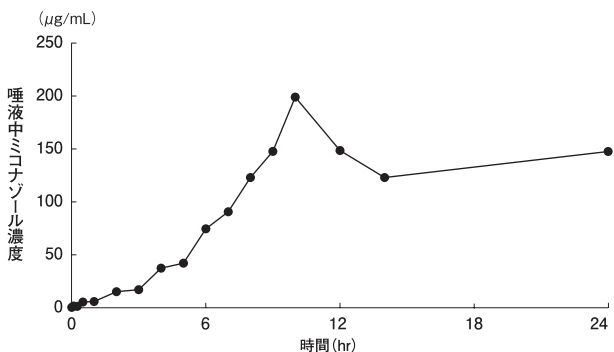


図 唾液中ミコナゾール濃度の推移

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

口腔咽頭カンジダ症患者を対象として、本剤1回1錠(ミコナゾールとして50mg)、1日1回を14日間投与時の有効性及び安全性を検討することを目的に、ミコナゾールゲル剤を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。症例数は、本剤62例及びミコナゾールゲル剤61例であった⁴⁾⁵⁾。治験薬投与開始15日目における病変スコア及び症状スコアに基づく臨床効果について、治癒率[95%信頼区間]は、本剤群46.8[34.0~59.9]% (29/62例)、ミコナゾールゲル剤群47.5[34.6~60.7]% (29/61例)であった⁵⁾。また、副作用発現率(臨床検査値異常を含む)は、総症例62例中18例(29.0%)であり、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⁴⁾⁵⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ミコナゾールはチトクロームP450依存性14 α -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合成を阻害することにより抗真菌活性を示す⁶⁾。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⁷⁾。

18.2 カンジダに対する作用

最小発育阻止濃度

口腔咽頭カンジダ症患者(成人男女)を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験において、患者から採取された *Candida* 属の臨床分離株に対するミコナゾールの *in vitro* 抗真菌活性を測定し、最小発育阻止濃度(MIC₅₀/MIC₉₀)を比較したところ、下表のとおりであった⁴⁾。

表 *Candida* 属の臨床分離株に対する最小発育阻止濃度(MIC₅₀/MIC₉₀)

菌種(供試菌株数)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (μ g/mL)
<i>Candida albicans</i> (110)	$\leq 0.03/0.06$
<i>glabrata</i> (18)	0.5/1
<i>tropicalis</i> (10)	0.06/1

19. 有効成分に関する理化学的見解

一般名: ミコナゾール(miconazole)

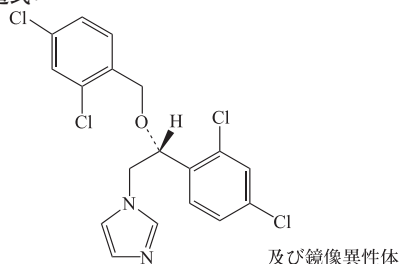
化学名: 1-[2(RS)-2-(2,4-dichlorobenzyloxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1H-imidazole

分子式: C₁₈H₁₄Cl₄N₂O

分子量: 416.13

性状: ミコナゾールは白色~微黄白色の結晶性の粉末である。本品はメタノール、エタノール(95)または酢酸(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。

化学構造式:



融点: 84~87°C

22. 包装

14錠: [乾燥剤入りプラスチックボトル]

23. 主要文献

- 1) 伊藤千尋 他: 医薬品研究. 1976; 7(4): 535-547
- 2) 大澤伸雄 他: 医薬品研究. 1993; 24(2): 151-172
- 3) 社内資料: 国内第Ⅰ相臨床試験
- 4) 社内資料: 国内第Ⅲ相臨床試験
- 5) 高戸毅 他: 日本医真菌学会雑誌. 2020; 61(3): 53-61
- 6) Hitchcock CA, et al.: Biochem. J. 1990; 266: 475-480
- 7) Kobayashi D, et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46(10): 3113-3117

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

久光製薬株式会社 お客様相談室
〒100-6330 東京都千代田区丸の内二丁目4番1号
フリーダイヤル 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)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社そーせい
東京都千代田区麹町二丁目1番地

*26.2 発売元

久光製薬株式会社
〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地