

1

ミコナゾールとワルファリンカリウムの併用による相互作用について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	①ミコナゾール ②ワルファリンカリウム	①フロリードゲル経口用2%，同F注200mg（持田製薬） ②ワーファリン錠0.5mg，同錠1mg，同錠5mg，同顆粒0.2%（エーザイ）他
薬効分類等	①その他の化学療法剤 ②血液凝固阻止剤	
効能・効果	① フロリードゲル経口用2% 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 フロリードF注200mg クリプトコックス，カンジダ，アスペルギルス，コクシジオイデスのうち本剤感性菌による下記感染症 真菌血症，肺真菌症，消化管真菌症，尿路真菌症，真菌髄膜炎 ②血栓塞栓症（静脈血栓症，心筋梗塞症，肺塞栓症，脳塞栓症，緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防	

1. はじめに

ミコナゾールは、ゲル剤が口腔カンジダ症及び食道カンジダ症の治療薬として、注射剤が深在性真菌症の治療薬として、それぞれ平成5年及び昭和60年に承認され、製造販売業者の推計では、年間（平成27年4月～平成28年3月）約7万3,000人（ゲル剤）及び約500人（注射剤）の患者に使用されています。

一方、ワルファリンカリウム（以下「ワルファリン」という。）は血栓塞栓症の治療及び予防薬として、昭和37年に承認され、製造販売業者の推計では年間（平成27年4月～平成28年3月）約125万人の患者に使用されています。

今般、ミコナゾール（ゲル剤）とワルファリンとの併用中又は併用中止後の重篤な出血症例の集積状況を踏まえ、厚生労働省は、製造販売業者に対して、使用上の注意の改訂を指示しましたので、その内容等について紹介いたします。

2. アゾール系抗真菌薬とワルファリンを併用する場合の重篤な出血症例の発生状況について

ミコナゾールとワルファリンとの相互作用については、ミコナゾール販売開始時よりミコナゾールの添付文書に「併用注意」として注意喚起しておりました。

ミコナゾール（ゲル剤）とワルファリンと併用による重篤な出血症例の報告を受け、平成13年にミコナゾール（ゲル剤・注射剤）の添付文書が改訂され、「ワルファリンを投与中の患者」を「慎重投与」にし、「ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与する」旨、「重要な基本的注意」の項に追記されました。

その後も両剤併用による著しいPT-INRの上昇が報告され、併用終了後の遷延例も報告されたことから、その旨を「重要な基本的注意」及び「併用注意」の項に追記する添付文書改訂が平成26年に行われました。

しかしながら、添付文書を改訂し注意喚起を強化してもなお、両剤併用による重篤な出血症例の報告が継続して報告されています。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）における調査の結果、平成25年度以降においてワルファリンを減量してもなおPT-INRがコントロールできずにワルファリン投与中止に至る症例や、併用終了後にPT-INRがさらに上昇する症例が報告されており、また、医師が併用に注意しPT-INRを頻回に確認することを認識していてもなお、相互作用による重篤な出血を回避できなかった症例も報告されていることから、抗凝固作用のモニタリング等を更に強化することによるリスク回避は困難と考えられました。厚生労働省は、ミコナゾールとワルファリンの製造販売業者に対し、平成28年10月18日付で、使用上の注意を改訂し、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）とワルファリンとの併用を禁忌とするよう指示しました。また、日本循環器学会や日本化学療法学会など、関連学会宛に安全対策課長通知（平成28年10月18日付薬生安発1018第4号）を発出し、当該措置の周知を依頼致しました。

なお、ミコナゾール以外の経口及び注射用アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール及びボリコナゾール）については、製造販売業者の推計した、使用患者数（参考参照）に対する副作用報告数は限られているものの、著しいPT-INRの上昇が認められている症例があること等から、厚生労働省は、「ワルファリンを投与中の患者」を「慎重投与」にし、「ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与する」旨、「重要な基本的注意」の項に追記することも指示しています。

3. ミコナゾールとワルファリンの相互作用による出血関連症例について

ミコナゾールとワルファリンの相互作用による出血関連事象は、因果関係が不明な症例も含め、最近3年間（平成25年4月～平成28年7月）に41例（うち死亡例は1例*）PMDAに報告されております。以下に、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の症例2例の経過を紹介します。

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 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。 投与開始日 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。 投与7日目（投与終了日） 本剤投与終了。 終了10日後 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，ジギター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。 終了13日後 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。 終了17日後 PT-INR 3.06。メナテトレノン10mg静注。PT-INR 1.80。 終了24日後 心房細動に対し，アピキサバンを投与開始。 終了30日後 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，プレドニゾロン，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，ラベグラゾールナトリウム，酸化マグネシウム，フロセミド

*医薬品副作用被害救済給付が請求された症例

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					
2	女 50代	口腔カンジダ症（抗リン脂質抗体症候群，全身性エリテマトーデス，喘息）	20g 7日間	国際標準比増加，薬物相互作用，腹痛，背部痛 投与約3年前 抗リン脂質抗体症候群のため，ワルファリンカリウム2.5mg×1回/日を処方。 投与15日前 PT-INR（国際標準比）：2.15。 投与開始日 口腔カンジダ症に対して，本剤20g/日投与開始。 投与7日目 本剤投与終了。 (投与終了日) 終了7日後 腹痛，背部痛あり。受診時，PT-INR>10。緊急入院。入院時，口腔内や下肢の出血などの自覚症状なし。入院後，メナテロレノン10mg×2投与。ワルファリンカリウム中止。背部痛については，経過観察にて入院後に軽快。 終了8日後 PT-INR：1.44。ワルファリンカリウム1mgへ減量して再開。 終了10日後 退院。 終了21日後 PT-INR：3.13。ワルファリンカリウム1mgのまま継続。 終了49日後 回復。					
臨床検査値									
			投与 15日前	終了 7日後	終了 8日後	終了 10日後	終了 21日後	終了 49日後	
			PT-INR	2.15	>10	1.44	2.75	3.13	1.23
併用被疑薬：ワルファリンカリウム 併用薬：ブレドニゾロン，アルファカルシドール，ファモチジン，フェキソフェナジン塩酸塩，ロスバスタチンカルシウム，エゼチミブ									

4. アゾール系抗真菌薬とワルファリンを併用する場合の注意事項について

医療関係者においては，次の事項に注意してください。

- (1) ミコナゾール及び他のアゾール系抗真菌薬を処方する際は，予めワルファリン服用の有無を確認してください。
- (2) 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，ミコナゾールを処方しないでください。
- (3) ワルファリンを服用している患者に，ミコナゾール以外のアゾール系抗真菌薬を投与する場合は，プロトロンビン時間測定，トロンボテストの実施回数を増やすなど，血液凝固能のモニターを強化してください。また，出血関連の副作用に注意して患者を観察するとともに，患者に対しても出血関連の副作用が疑われた場合は直ちに主治医に連絡するよう指導してください。
- (4) ワルファリンを服用している患者に，アゾール系抗真菌薬を投与する場合は，循環器専門医やワルファリン処方医に連絡をとるなど，慎重に投与してください。

5. おわりに

今回の添付文書の改訂内容は本誌p32の「5. 使用上の注意の改訂について」に掲載していますので、ご参照ください。

なお、海外では、ミコナゾールとワルファリンとの併用に関して、仏国ではミコナゾールとワルファリンとの併用は禁忌となっており、英国では、2016年、規制当局MHRAが、出血事象による死亡を含む、ミコナゾールとワルファリンの相互作用が疑われる副作用報告を受けてミコナゾールとワルファリンとの相互作用について再度注意喚起を周知するとともに、追加の措置を検討していることが公表されています¹⁾。

〈参考文献〉

1) Drug Safety Update (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency より)

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

〈参考〉

ミコナゾール以外のアゾール系抗真菌剤の過去1年間の推定使用患者数（製造販売業者の推計による。）

イトラコナゾール	59万人
フルコナゾール	86万人
ホスフルコナゾール	1万人
ボリコナゾール	2.5万人