症 例 報 告

経口 Miconazole ゲル製剤による Warfarin の作用増強

池 嶋 孝 広* 廣 田 育 彦* 奥 山 悦 子*
川 本 純* 脇 康 子* 和 田 幸 子*
打 谷 伸 枝* 大 植 謙 一* 齊 藤 一文字*

(受付: 2001 年 6 月 27 日)

Potentiation of Warfarin Anticoagulant Activity by Miconazole Oral Gel

Takahiro IKEJIMA* Yasuhiko HIROTA* Etsuko OKUYAMA*
Jun KAWAMOTO* Yasuko WAKI* Yukiko WADA*
Nobue UCHITANI* Ken-ichi OHUE* and Ichimonji SAITOH*

* Department of Hospital Pharmacy, Kansai Medical University
10-15 Fumizono-cho, Moriguchi-city, Osaka 570-8507, Japan

緒 言

Warfarin の抗凝固作用は、他の薬物との相互作用によって変動することが多い。通常用いられる warfarin は 2 つの光学異性体 S-体および R-体のラセミ体であるが、抗凝固作用を示すのは主として S-体である。S-体と R-体の代謝経路はそれぞれ異なっているが、S-体は主として 7 位が水酸化を受けて不活性体に変換され、この代謝には肝 CYP (チトクロム P-450) 2C9 の関与していることが知られている¹⁾。一方、miconazole などの imidazole 系あるいは triazole 系抗真菌薬は、CYP2C9 に対し阻害作用を示すことが知られており^{2,3)}、warfarin 投与中患者への併用は抗凝固作用が増強されるため注意を要することが報告されている⁴⁻⁷⁾。しかし、経口 miconazole は消化管粘膜からの全身吸収率が低く、ゲル製剤からの吸収はほとんど無視し得ると考えられており、比較的安全性の高い薬剤とされている⁸⁾。一方、これまでに経口 miconazole ゲル製剤による warfarin の作用増強例の報告が国内外で散見されるが⁹⁻¹³⁾、我々の施設においても同様な相互作用発現例を経験したので報告する。

症 例

症例は 69 歳の男性 (身長 162 cm, 体重 73 kg) で、不安定狭心症にて warfarin 3 mg/日を投与中であっ

た。過去 1 カ月間の International Normalized Ratio (INR) 値は 2.5 前後にコントロールされていた。2000 年 2 月 19 日、味覚異常を認め耳鼻咽喉科を受診し、舌苔、頬粘膜白苔に対して、amphotericin B 含嗽水および経口 miconazole ゲル (フロリードゲル経口用[®]) 200 mg/日が投与された。9 日後の 2 月 28 日、内科受診時に INR 値が 9 以上を示したため緊急入院となった。入院時の血液像、血清電解質値、肝機能検査値、腎機能検査等の臨床検査値には、とくに異常は認められなかった。入院後、直ちに vitamin K 20 mg の静脈内投与が行われ、経口 miconazole ゲルおよび warfarin の投与が中止された。

入院 2 日目、INR 値が 1.50 に低下したため warfarin 3 mg/日投与が再開された。入院 3 日目、INR 値が 3.83 と高値を示したため warfarin が 1 mg/日に減量された。入院 4 日目、INR 値が 5.65 とさらに上昇したため、担当薬剤師は miconazole による CYP2C9 阻害作用が遷延していると考え、主治医に再度 warfarin の投与中止を提案した。再中止 9 日目、INR 値が 2.44 まで低下したため warfarin 1 mg/日投与が再び再開された。再開 3 日目、warfarin 投与量が 2 mg/日に増量された。その翌日の INR 値は 1.88 であった。入院 17 日目の 3 月 15 日、退院となった。

しかし、退院 1 週間後の INR 値が 3.75 まで再上昇したため、warfarin 投与量が 1.5 mg/日に減量され

キーワード: warfarin, miconazole, INR, oral gel

* 関西医科大学附属病院薬剤部 〒570-8507 守口市文園町 10-15

症例 69才男性
診断名：不安定狭心症

Fig. Warfarin 投与量および INR 値の推移

併用薬：aspirin 81 mg/日, metoprolol 20 mg/日, nicorandil 15 mg/日, diltiazem 100 mg/日, famotidine 40 mg/日, teprenone 150 mg/日, magnesium oxide 990 mg/日, allylestrenol 50 mg/日

た。その約2.5ヵ月後の6月5日、INR値が1.13であったため warfarin 投与量が2 mg/日に増量された。6月26日、INR値が1.53であったため warfarin の投与量が2.5 mg/日に増量された。退院約5ヵ月後の8月21日、INR値が1.65であったため warfarin 投与量が3 mg/日に増量され、以後 INR 値2前後にコントロールされるようになった (Fig.)。

考 察

これまでの国外報告3報では、併用中止後に INR 値が安定するまでの期間が2~4週間^{9,11,12)}、国内報告1報では約3ヵ月の長期間を要したと報告されており¹³⁾、今回の症例の臨床経過と一致した。また、併用薬のうち、これまでに INR 値に影響を及ぼすことが知られている薬物はなく、本症例における INR 値上昇は warfarin と経口 miconazole ゲル製剤との相互作用によるものと考えられた。

Miconazole 錠を用いて、健常成人6例で warfarin との相互作用を検討した試験によると、miconazole 錠1日1回125 mgを3日間経口投与後に warfarin 0.75 mg/kg 単回投与を行った場合、miconazole の CYP2C9 阻害作用により抗凝固活性の高いS-体のクリアランスが約80%低下し、Quick 1 段法によるプロトロンビン時間が約5倍に延長したことが示されている²⁾。また最近、国外においてカンジダ膣炎などの治療

に用いられる miconazole 膣坐剤によっても、warfarin の作用が増強されたとの報告が行われたことから¹⁴⁾、米国食品医薬品局 (FDA) は miconazole 膣坐剤や膣用クリーム剤の添付文書の改訂を指示し、warfarin との相互作用についての注意喚起が行われた¹⁵⁾。これらを考え合わせると、miconazole は消化管粘膜や膣粘膜から比較的良好に吸収されるものと推測され、少なくとも warfarin の代謝を阻害し得るだけの吸収量はあるものと考えられる。

経口 miconazole ゲル製剤の国内での開発時の体内動態試験によると⁸⁾、臨床用量である1回50 mg または100 mg の単回投与時においては、血中の未変化体濃度はいずれも検出限界 (0.1 µg/ml) 未満であったことから、miconazole の全身吸収率は低く、安全であるとされてきた。しかし、同試験では200 mg 単回投与時に、0.17 µg/ml の最高血中濃度 (C_{max}) の検出されたことが示されている。また、国外における体内動態試験によると¹⁶⁾、miconazole 522 mg および1,000 mg 経口投与時の C_{max} はそれぞれ0.37 および1.16 µg/ml と報告されており、miconazole は用量依存的な全身吸収を示すものと考えられる。

Miconazole のヒトにおける代謝・排泄に関する検討においては、経口投与後の尿中排泄物はおもに代謝物であることが報告されている¹⁷⁾。健常成人における経口投与時の体内動態試験においては、投与72時間

後の尿中累積排泄率は約 10% (大部分が代謝物) であったと報告されている¹⁸⁾。一方、ヒトにおける miconazole 点滴静注時の排泄に関する検討においては、投与 96 時間後の尿中累積排泄率は約 14% であったと報告されている¹⁹⁾。経口投与時と点滴静注時の尿中排泄率に大きな差はみられないことから、miconazole の経口投与時の吸収率は高いものと考えられる。また、血中未変化体濃度の低いことおよび排泄時間の長いことから、肝への集積率が高いのではないかと推測される。

類薬の itraconazole の場合、triazolam との相互作用の検討を行った試験において、itraconazole は投与中止後も数日間は triazolam の代謝阻害を示す危険性があるとの結論が示されている²⁰⁾。また、CYP 阻害薬の肝への取り込みに関する *in vivo* と *in vitro* の相関性を検討した試験の中で、単離したラット肝細胞における itraconazole の細胞/培地濃度比 (C/M 比) は、添加濃度が 0.1 および 10 mg/ml の場合、それぞれ 6,000 および 200 と高値が示されている²¹⁾。したがって、itraconazole による CYP 阻害作用の延長には肝への高い集積性が寄与しているものと推測される。Miconazole についても、経口投与後の血中未変化体濃度の低いことや、CYP2C9 阻害作用の遷延化を肝への高い集積性によって説明することもできるのではないかと考えられる。

以上のことより、経口 miconazole ゲル製剤は、投与後の血中未変化体濃度は低いものの、warfarin の作用を著しく亢進し得るだけの十分な全身吸収が行われているものと考えられる。血中未変化体濃度が低いのは miconazole の肝への高い集積性が一因と推測され、またそれによって CYP2C9 阻害作用の遷延化が現れるものと考えられる。経口 miconazole ゲル製剤と warfarin の併用は、入院治療を要するほどの INR 値上昇を引き起こし、また INR 値への影響が長期間に及ぶことから、原則として避けるべきと考えられる。

結 語

最近、国内においても経口 miconazole ゲル製剤の添付文書が改訂され、warfarin との併用は慎重に行うよう注意喚起が行われた。しかし今回、我々が経験した症例およびこれまでの国内外の報告症例から考えると、経口 miconazole ゲル製剤による warfarin の作用増強は、入院治療を要するほど強力であり、また遷延化することから、warfarin との併用は原則として禁忌にすべきと考える。

文 献

- 1) Kaminsky, L. S. and Zhang, Z-Y. : Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol. Ther.*, **73**(1) : 67-74 (1997).
- 2) Robert, A. O., Reilly, M. D., Darklis, A., et al. : Mechanisms of the stereoselective interaction between miconazole and racemic warfarin in human subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **51**(6) : 656-667 (1992).
- 3) Venkatakrishnan, K., Moltke, L. L. and Greenblatt, D. J. : Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism. *Clin. Pharmacokinet.*, **38**(2) : 112-180 (2000).
- 4) Smith, A. G. : Potentiation of oral anticoagulants by ketoconazole. *Br. Med. J.*, **288**(21) : 188-189 (1984).
- 5) Yeh, D. J., Soo, S-C., Summerton, C., et al. : Potentiation of action of warfarin by itraconazole. *Br. Med. J.*, **301** : 669 (1990).
- 6) Gericke, K. R. : Possible interaction between warfarin and fluconazole. *Pharmacotherapy*, **13**(5) : 508-509 (1993).
- 7) Kerr, H. D. : Potentiation of warfarin by fluconazole : Case report. *Am. J. Med. Sci.*, **305**(3) : 164-165 (1993).
- 8) フロリッドゲル経口用インタビューフォーム : 持田製薬株式会社.
- 9) Shenfield, G. M. and Page, M. : Potentiation of warfarin action by miconazole oral gel. *Aust. N. Z. Med. J.*, **21**(6) : 928 (1991).
- 10) Pillans, P. and Woods, D. J. : Interaction between miconazole oral gel (Daktarin) and warfarin. *N. Z. Med. J.*, **109**(1029) : 346 (1996).
- 11) Ariyaratnam, S., Thakker, N. S., Sloan, P., et al. : Potentiation of warfarin anticoagulant activity by miconazole oral gel. *Br. Med. J.*, **314**(7077) : 349 (1997).
- 12) Pemberton, M. N., Sloan, P., Ariyaratnam, S., et al. : Derangement of warfarin anticoagulation by miconazole oral gel. *Br. Den. J.*, **184**(2) : 68-69 (1998).
- 13) 五十嵐正博, 黒岩朝子, 林 昌洋ほか : ミコナゾール・ゲルとワルファリンとの重篤な相互作用. *病院薬学*, **26**(2) : 207-211 (2000).
- 14) Thirion, D. J. G. and Zanetti, L. A. F. : Potentiation of warfarin's hypoprothrombinemic effect with miconazole vaginal suppositories. *Pharmacotherapy*, **20**(1) : 98-99 (2000).
- 15) FDA Talk Paper : Safety of miconazole vaginal cream and suppositories. FDA/CDER, March 5 (2001).
- 16) Boelaert, J., Daneels, R., Landuyt, H. V., et al. : Miconazole plasma levels in healthy subjects and in patients with impaired renal function. Williams, J. D. and Geddes, A. M. (Ed.) *Parasites, fungi, and viruses : [proceedings of the ninth International Congress of Chemotherapy held in London, July 1975]*, Plenum Press, 165-169 (1976).
- 17) Janssen Pharmaceutica : Qualitative metabolic pattern of miconazole nitrate in rats and man. *Clinical Progress Reports*. R 14889/7, (1971).
- 18) Brugmans, J., Cutsem, J. V., Heykants, J., et al. : Systemic antifungal potential, safety, biotransport and transformation of miconazole. *Europ. J. Clin. Phar-*

- macol., **5**(2) : 93-99 (1972).
- 19) Verhaegen, H. and Cree, J. D. : Absorption and excretion of intravenously infused miconazole-base in man. Clinical Research Report. R 14889/26, (1972).
- 20) Neuvonen, P. J., Varhe, A. and Olkkola, K. T. : The effect of ingestion time interval on the interaction between itraconazole and triazolam. Clin. Pharmacol. Ther., **60**(3) : 326-331 (1996).
- 21) Yamano, K., Yamamoto, K., Kotaki, H., et al. : Correlation between in vivo and in vitro hepatic uptake of metabolic inhibitors of cytochrome P-450 in rats. Drug Metab. Dispos., **27**(11) : 1225-1231 (1999).