

事 務 連 絡
平成 28 年 10 月 18 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課

ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤の使用上の注意の改訂について

ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤（以下「本薬」という。）による膀胱癌発生リスクについては、平成 23 年 6 月 24 日に使用上の注意の改訂を行い、引き続き、米国で継続実施中の前向き疫学調査の結果や欧米当局の評価を含め情報収集を行い、必要に応じ、追加の措置を検討するとしてきたところです。

今般、米国で実施していた疫学研究の最終解析結果が得られたことを踏まえ、改めて包括的に検討を行った結果、本薬について、別紙のとおり「使用上の注意」の改訂を行うことが適当であると判断しました。

つきましては、貴委員会において、関係業者に対し添付文書の改訂を出来るだけ早い時期に実施し、本内容に基づき適切な情報提供に努めるよう周知依頼方お願いいたします。

【医薬品名】 アログリプチン安息香酸塩・ピオグリタゾン塩酸塩
ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド
ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

〔重要な基本的注意〕 の項の膀胱癌の発生リスクに関する記載を

「ピオグリタゾンを投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加する可能性が完全には否定できないので、以下の点に注意すること。」

と改め、〔その他の注意〕 の項の膀胱癌の発生リスクに関する記載を

「海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究（10年間の大規模コホート研究）において、ピオグリタゾンの膀胱癌の発生リスクに統計学的な有意差は認められなかったが、膀胱癌の発生リスク増加の可能性を示唆する疫学研究も報告されている。」

と改める。

〈参考〉 Lewis, J. D., et al. : JAMA 2015;314(3):265-277
Korhonen, P., et al. : BMJ 2016;354:i3903
Azoulay, L., et al. : BMJ 2012;344:e3645
Hsiao, F. Y., et al. : Drug Safety 2013;36(8):643-649

【医薬品名】 ピオグリタゾン塩酸塩

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[重要な基本的注意] の項の膀胱癌の発生リスクに関する記載を

「本剤を投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加する可能性が完全には否定できないので、以下の点に注意すること。」

と改め、[その他の注意] の項の膀胱癌の発生リスクに関する記載を

「海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究（10年間の大規模コホート研究）において、膀胱癌の発生リスクに統計学的な有意差は認められなかったが、膀胱癌の発生リスク増加の可能性を示唆する疫学研究も報告されている。」

と改める。

〈参考〉 Lewis, J. D., et al. : JAMA 2015;314(3):265-277
Korhonen, P., et al. : BMJ 2016;354:i3903
Azoulay, L., et al. : BMJ 2012;344:e3645
Hsiao, F. Y., et al. : Drug Safety 2013;36(8):643-649



薬 生 安 発 1018 第 4 号
平 成 28 年 10 月 18 日

(別記 1) 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長
(公 印 省 略)

ワルファリンカリウム及びアゾール系抗真菌剤（経口剤・注射剤）の
「使用上の注意」改訂の周知について（依頼）

医薬品の適正使用、安全対策につきましては日頃からご協力いただきありがとうございます。

ミコナゾールとワルファリンカリウム（以下「ワルファリン」という。）との相互作用による出血や血液凝固能検査値の変動（PT-INR 増加）に関しては、ミコナゾール（経口剤・注射剤）の添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「併用注意」の項において頻回な抗凝固作用のモニタリングを実施するよう注意喚起を行ってきたところですが、平成 25 年度以降、重篤な出血関連症例が 41 例集積しております。これらの症例の中には頻回な抗凝固作用のモニタリングを実施してもなお重篤な出血が生じた症例も含まれ、更なる注意喚起によるリスク回避は困難と考えられることから、本日、別添のとおり、ミコナゾール（経口剤・注射剤）についてワルファリンを「併用禁忌」とするよう使用上の注意の改訂を当該医薬品の製造販売業者に指示いたしました。

また、ミコナゾール以外のアゾール系抗真菌剤（経口剤・注射剤）について、推定使用患者数に対する報告数は限られるものの、著しい PT-INR の上昇がみられている症例があること等から、ワルファリンとの併用に関する注意喚起を追記する使用上の注意の改訂を当該医薬品の製造販売業者に指示いたしました。

つきましては、貴会会員に対し、今回の使用上の注意の改訂内容について周知いただくようご協力をお願いいたします。

なお、今般の改訂にあわせ、これら製造販売業者が適正使用に関する資材を配布し、医療関係者に注意事項を周知することとしております。参考までに、持田製薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、ファイザー株式会社及びエーザイ株式会社の適正使用に関する資材を添付いたしますので、併せて貴会会員に周知をお願いいたします。

(別記 1)

公益社団法人 日本医師会 会長

公益社団法人 日本薬剤師会 会長

一般社団法人 日本病院薬剤師会 会長

公益社団法人 日本歯科医師会 会長

一般社団法人 日本循環器学会 理事長

一般社団法人 日本血栓止血学会 理事長

歯科医学学会 会長

一般社団法人 口腔保健協会 理事長

一般社団法人 日本耳鼻咽喉科学会 理事長

一般財団法人 日本消化器病学会 理事長

公益社団法人 日本化学療法学会 理事長

一般社団法人 日本医真菌学会 理事長



薬 生 安 発 1018 第 5 号
平 成 28 年 10 月 18 日

各 { 都道府県
保健所を設置する市
特別区 } 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長
(公 印 省 略)

ワルファリンカリウム及びアゾール系抗真菌剤（経口剤・注射剤）の
「使用上の注意」改訂の周知について（依頼）

医薬品の適正使用、安全対策につきましては日頃からご協力いただきありがとうございます。

ミコナゾールとワルファリンカリウム（以下「ワルファリン」という。）との相互作用による出血や血液凝固能検査値の変動（PT-INR 増加）に関しては、ミコナゾール（経口剤・注射剤）の添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「併用注意」の項において頻回な抗凝固作用のモニタリングを実施するよう注意喚起を行ってきたところですが、平成 25 年度以降、重篤な出血関連症例が 41 例集積しております。これらの症例の中には頻回な抗凝固作用のモニタリングを実施してもなお重篤な出血が生じた症例も含まれ、更なる注意喚起によるリスク回避は困難と考えられることから、本日、別添のとおり、ミコナゾール（経口剤・注射剤）についてワルファリンを「併用禁忌」とするよう使用上の注意の改訂を当該医薬品の製造販売業者に指示いたしました。

また、ミコナゾール以外のアゾール系抗真菌剤（経口剤・注射剤）について、推定使用患者数に対する報告数は限られるものの、著しい PT-INR の上昇がみられている症例があること等から、ワルファリンとの併用に関する注意喚起を追記する使用上の注意の改訂を当該医薬品の製造販売業者に指示いたしました。

つきましては、貴管下の医療機関に対し、今回の使用上の注意の改訂内容について周知いただくようご協力をお願いいたします。

なお、今般の改訂にあわせ、これら製造販売業者が適正使用に関する資材を配布し、医療関係者に注意事項を周知することとしております。参考までに、持田製薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、ファイザー株式会社及びエーザイ株式会社の適正使用に関する資材を添付いたしますので、併せて貴管下の医療機関に周知をお願いいたします。



薬生安発 1018 第 3 号
平成 28 年 10 月 18 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長

「使用上の注意」の改訂について

医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、調査、検討等を踏まえ、医薬品の「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、下記のとおり必要な措置を講ずるよう関係業者に対し周知徹底方お願い申し上げます。

記

別紙 1 から別紙 9 のとおり、速やかに添付文書を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。

また、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 52 条の 2 第 1 項に規定する届出が必要な医薬品の添付文書を改訂する場合については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛て同項の規定に基づく届出を行うこと。

【医薬品名】 ワルファリンカリウム

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

〔禁忌〕 の項に

「ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を投与中の患者」

を追記し、〔相互作用〕 の「併用禁忌」の項に

「ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）」

を追記する。

別紙 7

6 1 7 主としてカビに作用するもの
6 2 9 その他の化学療法剤

【医薬品名】 ボリコナゾール
イトラコナゾール
フルコナゾール
ホスフルコナゾール

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

〔慎重投与〕の項に

「ワルファリンを投与中の患者」

を追記し、〔重要な基本的注意〕の項に

「本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、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こと。」

を追記する。

（注）ホスフルコナゾールに関して、患者向医薬品ガイドを作成する医薬品に特定する。

【医薬品名】 ミコナゾール

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

〔禁忌〕の項に

「ワルファリンカリウムを投与中の患者」

を追記し、〔相互作用〕の「併用禁忌」の項に

「ワルファリンカリウム」

を追記する。

（注）患者向医薬品ガイドを作成する医薬品に特定する。

H28-08

平成28年10月

口腔・食道カンジダ症治療剤

フロリードゲル経口用2%

(ミコナゾール・ゲル剤)

深在性真菌症治療剤

フロリードF注200mg

(ミコナゾール・水性注射液)

使用上の注意改訂および適正使用のご案内

製造販売元 持田製薬株式会社

■ 改訂概要（厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知による改訂）《両剤共通》

項 目	主 な 改 訂 内 容
禁忌・併用禁忌 [追加記載]	「ワルファリンカリウム投与中の患者」 を追加記載

本剤とワルファリンとの併用が禁忌となりましたので次の点に注意して下さい。

- 本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認してください。
- 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、本剤を投与しないでください。
- 現在、本剤とワルファリンを併用している患者様は、ワルファリンの治療を優先し、本剤の処方については他剤への切り替えをお願いします。

➤ 他剤への切り替えについては、『本剤を切り替える際の注意点』（P.6）を参照してください。

【この「使用上の注意改訂」の内容は、医薬品安全対策情報（DSU）No.254に掲載される予定です。】

- ・医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）に最新の添付文書並びにDSUが掲載されます。
- ・最新の添付文書は弊社ホームページ（<http://www.mochida.co.jp/>）にてご覧いただけます。

また、改訂後の「使用上の注意」全文につきましては、改訂添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

■ 改訂内容（改訂箇所のみ抜粋）

<フロリードゲル経口用 2%、フロリード F 注 200mg 共通>

部：追記（薬生安通知）／部：削除（自主改訂）

改 訂 後	改 訂 前
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 2. <u>ワルファリンカリウム</u>、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、リバーロキサパン、アスナプレビルを投与中の患者（「相互作用」の項(1)参照）	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 2. 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、リバーロキサパン、アスナプレビルを投与中の患者（「相互作用」の項(1)参照）
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） ＜以下省略＞	【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (4) ワルファリンを投与中の患者（「重要な基本的注意」の項(2)、「相互作用」の項(2)参照） ＜以下省略＞

<フロリードゲル経口用 2%>

部：追記（薬生安通知）／部：追記、部：削除、部：変更（自主改訂）

改 訂 後			改 訂 前		
2. 重要な基本的注意			2. 重要な基本的注意		
(1) <省略>			(1) <省略>		
(2) <現行の(3).>			(2) 本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、出血をきたした症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、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こと（「相互作用」の項(2)参照）。		
			(3) <省略>		
3. 相互作用			3. 相互作用		
(1) 併用禁忌（併用しないこと）			(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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<u>ワルファリンカリウム</u> <u>ワルファリン</u>	<u>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。</u>	<u>ミコナゾールがワルファリン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。</u>	ピモジド オーラップ	<省略>	<省略>
ピモジド オーラップ	<省略>	<省略>			

<フロリードゲル経口用2%>

——部：削除（自主改訂）

改訂後			改訂前		
(2) 併用注意（併用に注意すること）			(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	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 <省略>	<省略>	<省略>	ワルファリン	ワルファリンの作用が増強し、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出血をきたしたとの報告もあるので、INR等の変動に注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。	ミコナゾールがワルファリン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って考えられる。
			経口血糖降下剤 <省略>	<省略>	<省略>

<フロリードF注200mg>

_____部：追記（薬生安通知）／_____部：追記、——部：削除、_____部：変更（自主改訂）

改訂後			改訂前		
2. 重要な基本的注意			2. 重要な基本的注意		
(1) <省略>			(1) <省略>		
(2) <現行の(3)>			(2) ミコナゾールゲル経口用とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、出血をきたした症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、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こと（「相互作用」の項(2)参照）。		
(3) <省略>			(3) <省略>		
3. 相互作用			3. 相互作用		
(1) 併用禁忌（併用しないこと）			(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	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、ミコナゾールゲル経口用とワルファリンとの併用において、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って考えられる。	ピモジド オーラップ	<省略>	<省略>
ピモジド オーラップ	<省略>				

改 訂 後			改 訂 前		
(2) 併用注意（併用に注意すること）			(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	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 <省略>	<省略>	<省略>	ワルファリン	ワルファリンの作用が増強し、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、ミコナゾール経口用とワルファリンとの併用において、併用中止後も、ワルファリンの作用が遷延し出血をきたしたとの報告もあるので、INR 等の変動に注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。	ミコナゾールがワルファリン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って考えられる。
			経口血糖降下剤 <省略>	<省略>	<省略>

■ 改訂理由

《フロリードゲル経口用 2 %、フロリードF注200mg共通》

平成28年10月18日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知に基づき、「ワルファリンカリウムを投与中の患者」を「禁忌」および「併用禁忌」に設定し、「慎重投与」「重要な基本的注意」および「併用注意」より「ワルファリンとの相互作用」に関連した記載を削除致しました。

■ 改訂の背景

1993年のフロリードゲル経口用 2 %発売以降、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って、著しいINR上昇、出血事象を発現する重篤例が継続的に報告されており、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、この度「ワルファリンカリウムを投与中の患者」を「併用注意」から「併用禁忌」に変更致しました。

同一有効成分を含有する静注製剤であるフロリードF注200mgについても、同様の改訂を行います。

また、2016年6月15日、英国当局（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency）は、ミコナゾールおよびワルファリン併用患者において、死亡例3例（いずれもミコナゾール経口ゲル服用症例）を含む重篤な出血発現例が報告されていることを受け、リスク最小化のために必要な対策の検討を開始した、との情報がDrug Safety Update として英国のホームページに掲載されました（P.5参照）。

次ページに国内における重篤なワルファリンとの薬物相互作用発現状況、英国における対応の詳細等を示します。

1. 重篤なワルファリンとの薬物相互作用発現状況(国内)

重篤なワルファリンとの薬物相互作用症例の概要《フロリードゲル経口用 2%》

2016 年 9 月 30 日までに弊社が収集した国内重篤例（フロリードゲル経口用 2%）は、1993 年本剤発売以降計 115 例であり、弊社収集例において死亡例はありませんでした。

- 報告の多い事象は、INR 増加 94 例、皮下出血 42 例、血尿 19 例、貧血 14 例、口腔内出血 12 例、血腫 9 例、消化管出血 8 例でした。
- 上記以外に、脳出血関連事象（頭蓋内出血 1 例、硬膜下血腫 1 例）や出血性ショック関連事象（血液量減少性ショック 1 例、出血性ショック 1 例、低血圧 1 例）を発現した症例が報告されています。
- INR が 10 以上あるいは測定不能と報告された症例は、115 例中 55 例でした。
- 処置として輸血あるいは VK（ビタミン K）投与を要した症例が報告されています。
- 相互作用発現後にワルファリンの適切な治療域への用量調節に難渋し、入院管理を必要とした症例が報告されています。
- 併用中止・終了後も、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ます。

2. 英国における対応の詳細

英国における発現状況

英国 MHRA は 2016 年 4 月 13 日までに、ミコナゾールとワルファリンとの薬物相互作用の可能性がある 146 例の副作用報告を入手しています。ミコナゾールの剤型にはクリーム、軟膏、パウダーや経口用ゲルがありますが、大多数の報告（128 件：88%）は経口用ゲルに関するものでした。

報告の多い事象は、INR 増加（111 件）、挫傷（21 件）、血尿（17 件）、および鼻出血（8 件）でした。146 例の約半数が INR 増加（>10）を報告し、出血イベントリスクの有意な増加が認められました。出血性イベントによる死亡が 3 例報告されました。

【掲載 HP リンク】（2016 年 6 月 15 日現在）

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

本剤を切り替える際の注意点

➤ 本剤を他剤に切り替えを行う場合、下記の同種同効薬一覧を参考にしてください。

同種同効薬一覧

フロリードゲル経口用 2%およびフロリード F 注 200mg の同種同効薬を以下に示しました。これらの薬剤の中には、ワルファリンとの薬物相互作用を来す可能性のある薬剤も含まれています。投与に当たっては、各薬剤の最新の添付文書全文を必ずご参照ください。

一般名 ^{注)}	代表的な剤型	効能・効果（抜粋）	添付文書におけるワルファリンとの相互作用関連の記載
イトラコナゾール	シロップ剤	真菌感染症 [適応菌種] アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属 [適応症] 真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症	「慎重投与」、「重要な基本的注意」、及び「併用注意」に「ワルファリン」の記載
フルコナゾール	ドライシロップ剤 カプセル剤	カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎	
ホスフルコナゾール	注射剤	カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎	
ボリコナゾール	ドライシロップ剤 錠剤	下記の重症又は難治性真菌感染症 ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・カンジダ血症、食道カンジダ症、気管支・肺カンジダ症 ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症	
アムホテリシン B	シロップ剤 錠剤	消化管におけるカンジダ異常増殖	
	注射用製剤	有効菌種 アスペルギルス、カンジダ、クリプトコッカス、コクシジオイデス 適応症 上記真菌による深在性感染症	「ワルファリン」の記載なし
カスポファンギン酢酸塩	凍結乾燥注射剤	カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症 ・食道カンジダ症 ・侵襲性カンジダ症 ・アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ）	
ミカファンギンナトリウム	注射剤	アスペルギルス属及びカンジダ属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症	
フルシトシン	素錠	有効菌種 クリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス 適応症 真菌血症、真菌性髄膜炎、真菌性呼吸器感染症、尿路真菌症、消化管真菌症	

注) 添付文書の「効能・効果」の項において、「クリプトコックス」、「カンジダ」、「アスペルギルス」、あるいは「コクシジオイデス」による「真菌血症」、「肺真菌症」、「消化管真菌症」、「尿路真菌症」、あるいは「真菌髄膜炎」等が記載されている薬剤を記載致しました。

- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 -

「使用上の注意」等改訂のお知らせ

経口抗真菌剤

イトリゾール[®]カプセル 50
イトリゾール[®]内用液1%

注射用抗真菌剤

イトリゾール[®] 注1% [200mg]

(一般名：イトラコナゾール)

2016年10月

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社



この度、標記製品（以下「本剤」）の「使用上の注意」等を一部改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。今後のご使用に際しましては、下記の改訂部分にご留意の上、改訂添付文書をご参照下さいますようお願い申し上げます。

本剤とワルファリンの併用に関する「使用上の注意」の改訂

本剤とワルファリンの併用により、ワルファリンの作用が増強することがあるため、以下に関してご注意をお願いします。

- ◆ 本剤投与開始に際しては、**他科での処方も含め、必ずワルファリン服用の有無を確認**ください。
- ◆ 併用が必要とされる場合は、ワルファリンの作用増強にご注意ください。
 - ✓ プロトロンビン時間測定、トロンボテスト等の**実施回数を増やす**など、臨床検査値の変動にご注意ください。
 - ✓ 患者を十分に観察し、**出血関連の副作用（鼻出血、結膜出血、皮下出血、下血等）の有無にご注意**ください。
 - ✓ 出血関連の副作用が現われた場合、ただちに主治医に連絡するよう**患者に服薬指導**をお願いします。

【改訂内容】

①厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知（平成 28 年 10 月 18 日付）に基づく改訂
イトリゾールカプセル 50

——部：削除箇所——部：追記箇所

改 訂 後	改 訂 前
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1）～4）＜略＞ 5）ワルファリンを投与中の患者（「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照） 56）高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 1）～3）＜略＞ 4）本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しい INR 上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、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こと（「相互作用」の項参照）。 45）爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎に対して、長期（6 ヶ月程度）にわたって投与しても症状の改善が認められない場合には、本剤の投与を中止する。 56）内臓真菌症において、イトラコナゾール注射剤から本剤 400mg/日長期継続投与へ切り替えた場合、高い血中濃度が持続するので、投与期間中には、血液検査、肝機能検査、血中電解質検査等を定期的に行うことが望ましい。	【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1）～4）＜略＞ 5）高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 1）～3）＜略＞ 4）爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎に対して、長期（6 ヶ月程度）にわたって投与しても症状の改善が認められない場合には、本剤の投与を中止する。 5）内臓真菌症において、イトラコナゾール注射剤から本剤 400mg/日長期継続投与へ切り替えた場合、高い血中濃度が持続するので、投与期間中には、血液検査、肝機能検査、血中電解質検査等を定期的に行うことが望ましい。

イトリゾール内用液 1%

——部：削除箇所——部：追記箇所

改 訂 後	改 訂 前
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1）～4）＜略＞ 5）ワルファリンを投与中の患者（「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照） 56）高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 1）～3）＜略＞ 4）本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しい INR 上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、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こと（「相互作用」の項参照）。 45）添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害（下痢、軟便等）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適切な処置を行うこと。 56）添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデ	【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1）～4）＜略＞ 5）高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 1）～3）＜略＞ 4）添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害（下痢、軟便等）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適切な処置を行うこと。 5）添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは浸透圧性腎症を引き起こす可能性があることが知られているため、高用量又は長期にわたる使用の場合には、血清クレアチニン値を測定するなど観察を十分に行い、腎機能障害がみられた場合には他の抗真菌剤への切り替えも考慮すること。〔「その他の注意」の項参照〕 6）本剤で効果が認められない場合は、漫然と投与を継続しないこと。

改 訂 後	改 訂 前
キストリンは浸透圧性腎症を引き起こす可能性があることが知られているため、高用量又は長期にわたる使用の場合には、血清クレアチニン値を測定するなど観察を十分に行い、腎機能障害がみられた場合には他の抗真菌剤への切り替えも考慮すること。（「その他の注意」の項参照） 67) 本剤で効果が認められない場合は、漫然と投与を継続しないこと。 78) 国内において、内用液としては400mg/日を超える用量での有効性及び安全性は十分に検討されていないことから、400mg/日を超えて使用しないこと。 89) 食道カンジダ症を疑う場合は、内視鏡検査を実施するなど確定診断後に本剤を投与すること。	7) 国内において、内用液としては400mg/日を超える用量での有効性及び安全性は十分に検討されていないことから、400mg/日を超えて使用しないこと。 8) 食道カンジダ症を疑う場合は、内視鏡検査を実施するなど確定診断後に本剤を投与すること。

イトリゾール注 1%

部：削除箇所 部：追記箇所

改 訂 後	改 訂 前
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) ～4) <略> 5) <u>ワルファリンを投与中の患者（「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照）</u> 6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 1) ～5) <略> 6) <u>本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR 上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、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こと（「相互作用」の項参照）。</u> 67) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の場合 - 本剤投与開始後に、腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに投与を中止すること。 - 本剤投与開始後は随時治療効果を評価し、効果が認められない場合は、本剤の中止、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。	【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) ～4) <略> 5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 1) ～5) <略> 6) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の場合 - 本剤投与開始後に、腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに投与を中止すること。 - 本剤投与開始後は随時治療効果を評価し、効果が認められない場合は、本剤の中止、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。

②自主改訂

イトリゾールカプセル 50、イトリゾール内用液 1%、イトリゾール注 1%

部：削除箇所 部：追記箇所

改 訂 後			改 訂 前		
3. 相互作用 <略> 2) 併用注意（併用に注意すること）			3. 相互作用 <略> 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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<略>		本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	<略>		本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ワルファリン ²⁴⁾	ワルファリンの作用が増強するし、著しいINR上昇があらわれることがある（「重要な基本的注意」の項参照）。		ワルファリン ²⁴⁾	ワルファリンの作用を増強することがある。	
<略>			<略>		

【改訂理由】

2016 年 6 月、英国にて、ワルファリンとミコナゾールによる相互作用で重篤な出血関連の副作用に関して注意喚起が行われました*。国内においても、両剤による重篤な出血関連の副作用が集積したことから、今回、ワルファリンとミコナゾール（経口ゲル剤、注射剤）の併用は禁忌となりました。同じアゾール系抗真菌剤である本剤においては、これまでワルファリンとの相互作用を併用注意に記載していましたが、著しく INR が上昇する等、ワルファリンの作用増強が認められた事例が報告されていることから、更にご注意いただくため、慎重投与、重要な基本的注意、併用注意の項を改訂し、更なる注意喚起を行うこととしました。

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

以下に事例を掲載いたします。

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	
女・50 代	気管支肺炎、スヘルゲン症、ペニシリンアレルギー（蓄膿、気管支拡張症、慢性気管支炎、慢性呼吸不全、心不全、胃潰瘍、狭心症、喘息、細菌性肺炎	注射剤	呼吸困難、心不全、国際標準化増加、プロトロンビン量減少、鼻出血	
		400mg (2 日間)	投与開始日	慢性壊死性肺炎アスペルギルス症に対し本剤注射剤 400mg/日投与開始。
		注射剤	投与 2 日後	本剤注射剤 200mg/日へ減量。
		200mg (5 日間)	日付不明	心不全の悪化発現。
		カプセル	投与 4 日後	呼吸困難感の悪化発現。胸部レントゲンで心不全の悪化が認められた。利尿剤増量にて対処。
		200mg (52 日間)	投与 7 日後	発熱の改善など、治療効果は認められたため、本剤による治療は継続とした。
		カプセル	投与 17 日後	本剤注射剤から本剤カプセル剤 200mg/日へ切替え。
		100mg (不明)	投与 18 日後	心房細動も発現。抗凝固療法が必要となり、ヘパリン投与開始。
				ワルファリンカリウム 2mg/日投与開始。心房細動は軽快。

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	
	炎、脱水、 喀血、低血 圧、呼吸困 難)		投与 20 日後	ヘパリン投与終了。
			投与 28 日後	INR:1.77、PT:46.0。
			投与 32 日後	心不全の悪化、呼吸困難感の悪化は軽快。
			投与 55 日後 (発現日)	鼻出血、国際標準比増加、プロトロンビン量減少発現 INR:6.22、PT:7.0。 メナテトレノンを使用。ワルファリンカリウム投与中 止。
			投与 56 日後	国際標準比増加、プロトロンビン量減少は軽快。 INR:1.49、PT:49.0。
			投与 57 日後	鼻出血が回復。
			投与 59 日後	本剤カプセル剤 100mg/日へ減量。
			投与 63 日後	ワルファリンカリウム 1mg/日投与再開。
併用薬：ワルファリンカリウム、トラネキサム酸、リルマザホン塩酸塩水和物、フロセミド、カルボシステイン、 アンブロキシソール塩酸塩、テオフィリン、オメプラゾール、レバミピド、ブデソニド、ロキシスロマイシン、ニ トログリセリン、メロペナム水和物、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）、スピロノラクトン、ベラ パミル塩酸塩、ミノサイクリン塩酸塩、ヘパリンナトリウム、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、メ ナテトレノン				

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	
女・70代	気管支肺ア スペルギル ス症	注射剤 400mg (2 日間) 注射剤 200mg (11 日間)	国際標準比変動	
			日付不明	ワルファリンカリウム 5mg/日の投与開始（使用理由不明）。 INR：不明。
			投与開始日	肺アスペルギルス症に対し本剤注射剤 400mg/日投与開始。
			投与 2 日後	本剤を 200mg/日へ減量。
			投与 12 日後	本剤の投与を終了。
			投与 15 日後 (発現日)	国際標準比変動、貧血、黒色タール便が認められた。 INR：30.84。 ビタミンK2 製剤を投与後、INR :3.3 に減少。
			投与 34 日後	国際標準比変動、貧血、黒色タール便が回復。 退院し、以降、ワルファリンカリウム 4mg/日でコントロール。
併用薬：ワルファリンカリウム、フロセミド、メキシレチン塩酸塩、メチルジゴキシン、L-アスパラギン酸カリウム、バルサルタン、レボフロキサシン水和物、アンブロキシソール塩酸塩、カルボシステイン、モキシフロキサシン塩酸塩、チオトロピウム臭化物水和物、プロカテロール塩酸塩水和物、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、レバミピド、セビメリン塩酸塩水和物				

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	
女・80 代	口腔カンジ ダ症（てん かん、膀胱 癌）	内用液 200mg (23 日間)	赤血球数減少、国際標準比増加	
			日付不明	ワルファリンカリウム 2DF/日投与開始（使用理由不明）。
			投与75日前	膀胱腫瘍由来と思われる血尿発生。
			投与30日前	INR：1.91、赤血球数：366 × 10 ⁴ /mm ³ 。
			投与22日前	口腔カンジダに対し、ミコナゾールゲル 400mg 投与開始。
			投与16日前	赤血球数：362 × 10 ⁴ /mm ³ 。
			投与8日前	ミコナゾールゲルの服用を患者が嫌がり、ほとんど服用しないため、投与中止。
			投与開始日	口腔カンジダに対し、本剤内用液 200mg/日投与開始。
			投与11日後 （発現日）	国際標準比増加、赤血球数減少発現。 INR：9.73、赤血球数：215 × 10 ⁴ /mm ³ 。
			投与13日後	ワルファリンカリウム投与中止。O メナテトレノン 30mg/日、輸血（lr-RCC-LR）3 単位投与。
投与14日後	メナテトレノン 30mg/日、輸血（lr-RCC-LR）3 単位投与。			
投与15日後	輸血（lr-RCC-LR）2 単位投与。 赤血球数：352 × 10 ⁴ /mm ³ 。			
投与18日後	国際標準比増加、赤血球数減少が軽快。			
投与22日後	本剤投与中止。			
併用薬：ミコナゾール硝酸塩、ワルファリンカリウム、ピオグリタゾン塩酸塩、ジゴキシン、ペラパミル塩酸塩、五苓散、バルプロ酸ナトリウム				

《今回の「使用上の注意」の改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）No.254（2016年11月発行）に掲載される予定です。》

その他の改訂

①自主改訂

イトリゾールカプセル 50 及びイトリゾール内用液 1%

部：追記箇所

改訂後	改訂前																																	
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1) ピモジド、キニジン、ベプリジル、トリアソラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、プロナンセリン、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、アスナプレビル、バニプレビル、スボレキサント、<u>イブルチニブ</u>、<u>アリスキレン</u>、ダビガトラン、リバーロキサバン、リオシグアトを投与中の患者（「相互作用」の項参照） 2) ～5) <略>	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1) ピモジド、キニジン、ベプリジル、トリアソラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、プロナンセリン、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、アスナプレビル、バニプレビル、スボレキサント、アリスキレン、ダビガトラン、リバーロキサバン、リオシグアトを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 2) ～5) <略>																																	
3. 相互作用 <略> 1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td><略></td><td></td><td>本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>スボレキサント ベルソムラ</td><td><略></td><td></td></tr><tr><td><u>イブルチニブ</u> イムブルピカ</td><td>イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。</td><td></td></tr><tr><td>アリスキレン⁹⁾ ラジレス</td><td><略></td><td></td></tr><tr><td><略></td><td></td><td></td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<略>		本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	スボレキサント ベルソムラ	<略>		<u>イブルチニブ</u> イムブルピカ	イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。		アリスキレン ⁹⁾ ラジレス	<略>		<略>			3. 相互作用 <略> 1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td><略></td><td></td><td>本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>スボレキサント ベルソムラ</td><td><略></td><td></td></tr><tr><td>アリスキレン⁹⁾ ラジレス</td><td><略></td><td></td></tr><tr><td><略></td><td></td><td></td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<略>		本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	スボレキサント ベルソムラ	<略>		アリスキレン ⁹⁾ ラジレス	<略>		<略>		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																
<略>		本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。																																
スボレキサント ベルソムラ	<略>																																	
<u>イブルチニブ</u> イムブルピカ	イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。																																	
アリスキレン ⁹⁾ ラジレス	<略>																																	
<略>																																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																
<略>		本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。																																
スボレキサント ベルソムラ	<略>																																	
アリスキレン ⁹⁾ ラジレス	<略>																																	
<略>																																		
2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td><略></td><td></td><td>本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>ブプレノルフィン セレギリン²²⁾ ガランタミン <略> ドンペリドン</td><td>これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。</td><td></td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<略>		本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	ブプレノルフィン セレギリン ²²⁾ ガランタミン <略> ドンペリドン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。		2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td><略></td><td></td><td>本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>ブプレノルフィン セレギリン²²⁾ ガランタミン <略></td><td>これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。</td><td></td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<略>		本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	ブプレノルフィン セレギリン ²²⁾ ガランタミン <略>	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																
<略>		本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。																																
ブプレノルフィン セレギリン ²²⁾ ガランタミン <略> ドンペリドン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。																																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																
<略>		本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。																																
ブプレノルフィン セレギリン ²²⁾ ガランタミン <略>	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。																																	

改訂後	改訂前																																	
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1) ピモジド、キニジン、ペプリジル、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、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、プロナンセリン、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、アスナプレビル、パニプレビル、スボレキサント、<u>イブルチニブ</u>、<u>アリスキレン</u>、リバーロキサバン、リオシグアトを投与中の患者（「相互作用」の項参照） 2) ～6) <略>	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1) ピモジド、キニジン、ペプリジル、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、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、プロナンセリン、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、アスナプレビル、パニプレビル、スボレキサント、<u>アリスキレン</u>、リバーロキサバン、リオシグアトを投与中の患者（「相互作用」の項参照） 2) ～6) <略>																																	
3. 相互作用 <略> 1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td><略></td><td></td><td>本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>スボレキサント ベルソムラ</td><td><略></td><td></td></tr><tr><td><u>イブルチニブ</u> <u>イムブルピカ</u></td><td>イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。</td><td></td></tr><tr><td><u>アリスキレン</u>⁹⁾ ラジレス</td><td><略></td><td></td></tr><tr><td><略></td><td></td><td></td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<略>		本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	スボレキサント ベルソムラ	<略>		<u>イブルチニブ</u> <u>イムブルピカ</u>	イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。		<u>アリスキレン</u> ⁹⁾ ラジレス	<略>		<略>			3. 相互作用 <略> 1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td><略></td><td></td><td>本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>スボレキサント ベルソムラ</td><td><略></td><td></td></tr><tr><td><u>アリスキレン</u>⁹⁾ ラジレス</td><td><略></td><td></td></tr><tr><td><略></td><td></td><td></td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<略>		本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	スボレキサント ベルソムラ	<略>		<u>アリスキレン</u> ⁹⁾ ラジレス	<略>		<略>		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																
<略>		本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。																																
スボレキサント ベルソムラ	<略>																																	
<u>イブルチニブ</u> <u>イムブルピカ</u>	イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。																																	
<u>アリスキレン</u> ⁹⁾ ラジレス	<略>																																	
<略>																																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																
<略>		本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。																																
スボレキサント ベルソムラ	<略>																																	
<u>アリスキレン</u> ⁹⁾ ラジレス	<略>																																	
<略>																																		
2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td><略></td><td></td><td>本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td><u>ブプレノルフィン</u> <u>セレギリン</u>²²⁾ <u>ガラタミン</u> <略> <u>ドンペリドン</u></td><td>これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。</td><td></td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<略>		本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	<u>ブプレノルフィン</u> <u>セレギリン</u> ²²⁾ <u>ガラタミン</u> <略> <u>ドンペリドン</u>	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。		2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td><略></td><td></td><td>本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td><u>ブプレノルフィン</u> <u>セレギリン</u>²²⁾ <u>ガラタミン</u> <略></td><td>これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。</td><td></td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<略>		本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	<u>ブプレノルフィン</u> <u>セレギリン</u> ²²⁾ <u>ガラタミン</u> <略>	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																
<略>		本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。																																
<u>ブプレノルフィン</u> <u>セレギリン</u> ²²⁾ <u>ガラタミン</u> <略> <u>ドンペリドン</u>	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。																																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																
<略>		本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。																																
<u>ブプレノルフィン</u> <u>セレギリン</u> ²²⁾ <u>ガラタミン</u> <略>	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。																																	

②承認条件解除

イトリゾールカプセル 50

改 訂 後	改 訂 前
—【承認条件】— （1）海外において、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対してパルス療法が承認されていることを踏まえて、本邦においても、速やかに爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対するパルス療法の用法・用量の検討を行うこと。 （2）爪白癬に対するパルス療法については、安全性を中心とした市販後調査を実施し、その結果について定期的に規制当局へ報告すること。	【承認条件】 （1）海外において、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対してパルス療法が承認されていることを踏まえて、本邦においても、速やかに爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対するパルス療法の用法・用量の検討を行うこと。 （2）爪白癬に対するパルス療法については、安全性を中心とした市販後調査を実施し、その結果について定期的に規制当局へ報告すること。

【改訂理由】

① 自主改訂

「禁忌」及び「3. 相互作用」の「1) 併用禁忌」の項

イブルチニブの添付文書に併用禁忌として本剤が記載されており、イブルチニブは CYP3A4 で代謝され、本剤との併用によりインブルチニブの血中濃度が上昇し副作用が発現する可能性があるため、「禁忌」及び「3. 相互作用」の「1) 併用禁忌」に記載しました。

「3. 相互作用」の「2) 併用注意」の項

ドンペリドンの添付文書に併用注意として本剤が記載されており、ドンペリドンは CYP3A4 で代謝され、本剤との併用によりドンペリドンの血中濃度が上昇し副作用が発現する可能性があるため、「3. 相互作用」の「2) 併用注意」に記載しました。

② 承認条件解除

イトリゾールカプセル 50

爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対するパルス療法に関する国内臨床試験を実施した結果、安全性については特段の問題は認められなかったものの、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対するパルス療法の有用性は確認できませんでした。製造販売承認取得者による臨床試験が実施されたことから、承認条件(1)に対して対応されたものと判断され、削除されました。

また、爪白癬に対するパルス療法については、使用成績調査において安全性に関する特段の懸念は認められなかったことから、承認条件(2)に対して対応されたものと判断され、削除されました。

最新添付文書情報は医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) に掲載されていますので、あわせてご利用ください。

使用上の注意改訂のお知らせ

2016年10月

ファイザー株式会社

深在性真菌症治療剤

日本薬局方 フルコナゾールカプセル

ジフルカン®カプセル 50mg
ジフルカン®カプセル 100mg
Diflucan® Capsules

ジフルカン®静注液 50mg
ジフルカン®静注液 100mg
ジフルカン®静注液 200mg
Diflucan® Intravenous Solution 50mg・100mg・200mg
フルコナゾール静注液

ジフルカン®ドライシロップ 350mg
ジフルカン®ドライシロップ 1400mg
Diflucan® Dry Syrup
シロップ用フルコナゾール

処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）

深在性真菌症治療剤

プロシフ® 静注液 100
プロシフ® 静注液 200
プロシフ® 静注液 400
Prodif® Intravenous Solution
ホスフルコナゾール静注液

処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）

深在性真菌症治療剤

バイフェンド®錠 50mg
バイフェンド®錠 200mg
VFEND® Tablets
ポリコナゾール錠

バイフェンド® 200mg 静注用
VFEND® for Intravenous Use
注射用ポリコナゾール

バイフェンド®ドライシロップ 2800mg
VFEND® Dry Syrup 2800mg
ポリコナゾールドライシロップ

劇薬、処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）

この度、厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知により、標記製品の添付文書の「使用上の注意」を改訂致しますのでご案内申し上げます。

また、併せて自主改訂致します。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

＜ジフルカンカプセル 50mg/100mg、ジフルカン静注液 50mg/100mg/200mg、
ジフルカンドライシロップ 350mg/1400mg、プロジフ静注液 100/200/400＞

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前																														
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)～(4) 省略 (5) <u>ワルファリンを投与中の患者[「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照]</u> (6)*2 省略 (*2「ジフルカンドライシロップ 350mg/1400mg」のみ)	【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)～(4)*1 省略 (*1「ジフルカンドライシロップ 350mg/1400mg」は(5))																														
2. 重要な基本的注意 (1) 省略 (2) <u>本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR 上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、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こと。[「相互作用」の項参照]</u> (3)～(4) 省略	2. 重要な基本的注意 (1)～(3) 省略																														
3. 相互作用 省略 (1) 併用禁忌（併用しないこと） 省略 (2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ワルファリン</td><td>プロトロンビン時間の延長、著しいINR 上昇及び出血傾向（挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等）の報告がある。[「<u>重要な基本的注意</u>」の項参照]</td><td rowspan="4">本剤**はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。</td></tr><tr><td>フェニトイン</td><td>省略</td></tr><tr><td>イブプロフェン</td><td>省略</td></tr><tr><td>フルルビプロフェン</td><td>省略</td></tr><tr><td>セレコキシブ</td><td>省略</td><td></td></tr></table> 省略	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ワルファリン	プロトロンビン時間の延長、著しいINR 上昇及び出血傾向（挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等）の報告がある。[「 <u>重要な基本的注意</u> 」の項参照]	本剤**はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	フェニトイン	省略	イブプロフェン	省略	フルルビプロフェン	省略	セレコキシブ	省略		3. 相互作用 省略 (1) 併用禁忌（併用しないこと） 省略 (2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ワルファリン</td><td>プロトロンビン時間の延長及び出血傾向（挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等）の報告がある。</td><td rowspan="4">本剤**はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。</td></tr><tr><td>フェニトイン</td><td>省略</td></tr><tr><td>イブプロフェン</td><td>省略</td></tr><tr><td>フルルビプロフェン</td><td>省略</td></tr><tr><td>セレコキシブ</td><td>省略</td><td></td></tr></table> 省略	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ワルファリン	プロトロンビン時間の延長及び出血傾向（挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等）の報告がある。	本剤**はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	フェニトイン	省略	イブプロフェン	省略	フルルビプロフェン	省略	セレコキシブ	省略	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																													
ワルファリン	プロトロンビン時間の延長、著しいINR 上昇及び出血傾向（挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等）の報告がある。[「 <u>重要な基本的注意</u> 」の項参照]	本剤**はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。																													
フェニトイン	省略																														
イブプロフェン	省略																														
フルルビプロフェン	省略																														
セレコキシブ	省略																														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																													
ワルファリン	プロトロンビン時間の延長及び出血傾向（挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等）の報告がある。	本剤**はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。																													
フェニトイン	省略																														
イブプロフェン	省略																														
フルルビプロフェン	省略																														
セレコキシブ	省略																														

(**「プロジフ静注液 100/200/400」では、「フルコナゾール」)

＜ブイフェンド錠 50mg/200mg、ブイフェンド 200mg 静注用、
ブイフェンドドライシロップ 2800mg＞

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前																								
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)～(3) 省略 (4) *² <u>ワルファリンを投与中の患者</u>〔<u>「重要な基本的注意」</u>及び<u>「相互作用」</u>の項参照〕 *³ (*²「ブイフェンド 200mg 静注用」は(5)) (*³「ブイフェンドドライシロップ 2800mg」は「(5) 省略」)	【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)～(3)*¹ 省略 (*¹「ブイフェンド 200mg 静注用」、「ブイフェンドドライシロップ 2800mg」は(4))																								
2. 重要な基本的注意 (1)～(5) 省略 (6) <u>本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しい INR 上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、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こと。〔「相互作用」の項参照〕</u> (7)*⁵ 省略 (*⁵「ブイフェンド 200mg 静注用」は(7)～(8))	2. 重要な基本的注意 (1)～(6)*⁴ 省略 (*⁴「ブイフェンド 200mg 静注用」は(7))																								
3. 相互作用 省略 (1) 併用禁忌（併用しないこと） 省略 (2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td colspan="3">省略</td></tr><tr><td>クマリン系抗凝薬 ワルファリンカリウム</td><td>本剤との併用により、プロトロンビン時間が 1.9 倍延長した。また、<u>著しい INR 上昇を来した症例が報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</u></td><td>本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。</td></tr><tr><td colspan="3">省略</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	省略			クマリン系抗凝薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が 1.9 倍延長した。また、 <u>著しい INR 上昇を来した症例が報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</u>	本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。	省略			3. 相互作用 省略 (1) 併用禁忌（併用しないこと） 省略 (2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td colspan="3">省略</td></tr><tr><td>クマリン系抗凝薬 ワルファリンカリウム</td><td>本剤との併用により、プロトロンビン時間が 1.9 倍延長した。</td><td>本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。</td></tr><tr><td colspan="3">省略</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	省略			クマリン系抗凝薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が 1.9 倍延長した。	本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。	省略		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
省略																									
クマリン系抗凝薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が 1.9 倍延長した。また、 <u>著しい INR 上昇を来した症例が報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</u>	本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。																							
省略																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
省略																									
クマリン系抗凝薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が 1.9 倍延長した。	本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。																							
省略																									

【改訂理由】

1. 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知による改訂 「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項

2. 自主改訂 「併用注意」の項

2016 年 6 月、英国 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) は、ミコナゾール（アゾール系抗真菌薬）とワルファリンとの相互作用が疑われる重篤な出血事象について医療関係者への注意喚起を行いました。

GOV.UK :

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

この情報と国内の副作用の集積状況等に基づき、本邦においてはミコナゾール（経口ゲル剤・注射剤）とワルファリンの併用は禁忌となりました。

弊社アゾール系抗真菌薬であるフルコナゾール、ホスフルコナゾールおよびボリコナゾールの添付文書においてワルファリンとの相互作用は、「併用注意」の項で既に注意喚起を行っていますが、英国 MHRA の注意喚起、および上記 3 剤においてもワルファリンとの併用による INR 上昇やワルファリンの作用が増強したことによる出血が疑われる症例が報告されていることから、「慎重投与」および「重要な基本的注意」の項にてワルファリンとの併用に関する注意喚起を行うことに致しました。

また、「併用注意」の項を改訂し、INR 上昇があらわれる可能性があることを追記致しました。

次頁に代表的な症例の概要をラインリストにまとめ添付致しますのでご参照ください。

また、8 頁に「本剤処方時の重要なお願い」を掲載しましたのでご覧ください。

【ラインリスト：ワルファリンとの相互作用】

・ジフルカン

No	性別	年齢	1日投与量 投与期間	使用理由 (合併症)	発現後の 措置	副作用用語	発現 までの 日数	転帰	併用薬剤 (下線はアゾールの前治療 薬)	INR		
										併 用 前	併 用 中	中 止 後
1	女	70 歳代	本：100mg (カプセル) 4日間 ワ：2mg 約3カ月間	本：全身性真菌症 ワ：脳梗塞 (慢性腎不全) (濃厚赤血球輸 血) (糖尿病性腎症) (腹膜透析) (高脂血症) (高血圧)	本：中止 ワ：中止 メナテ トレノ ン投与	出血性素因 薬物相互作用	4日 4日	回復 回復	ホスフルコナゾール、ピタ バスタチンカルシウム、ア ゾセミド、アセタゾラミド、 アロプリノール、カルシト リオール、メシル酸ドキサ ゾシン、塩化カリウム、ア スピリン、トリアムシノロ ンアセトニド、ニフェジピ ン、塩酸セフォゾブラン、 カンデサルタンシレキセチ ル、ケトコナゾール、イブ プロフェンビコノール、ブ ロビオン酸アルクロメタゾ ン、ヘパリン類似物質、テ イコプラニン、エボエチン β (遺伝子組換え)、センノ シド	-	-	1.38

本：本剤、ワ：ワルファリンカリウム

P200612-1109

・プロジフ

No	性別	年齢	1日投与量 投与期間	使用理由 (合併症)	発現後の 措置	副作用用語	発現 までの 日数	転帰	併用薬剤 (下線はアゾールの前治療 薬)	INR		
										併 用 前	併 用 中	中 止 後
1	男	60 歳代	本：1009mg 2日間、 504.5mg 19日間 ワ：4-5mg 約5年間	本：全身性真菌症 ワ：国際標準比コ ントロール (リンパ腫) (僧帽弁閉鎖不 全症)	本：中止 ワ：中止 ビタミ ンK投 与	薬物相互作用 国際標準比増 加 出血性素因	6日 6日 6日	回復 回復 回復	なし	3.0	14.84	1.27
2	女	80 歳代	本：252.3mg 1日間 ワ：3mg 12日間	本：真菌感染 ワ：四肢静脈血栓 症 (くも膜下出血) (胃潰瘍)	本：中止 ワ：中止 MAP、 FFPの 輸血 内視鏡 検査に て凝固 止血	胃腸出血 薬物相互作用	1日 1日	回復 不明	パンテノール、メトクロブ ラミド、シルニジピン、バ ルサルタン、センナ・セン ナ実、塩酸セリプロロール、 酒石酸プロチレリン、パニ ペネム・ベタミブロン	1.70	10以 上	2.86

本：本剤、ワ：ワルファリンカリウム

P200603-0068

P200608-1689

・ブイフェンド

No	性別	年齢	1日投与量 投与期間	使用理由 (合併症)	発現後の 措置	副作用用語	発現 までの 日数	転帰	併用薬剤 (下線はアゾールの前治療 薬)	INR		
										併 用 前	併 用 中	中 止 後
1	男	70 歳代	本：400mg (錠) 3日間 ワ：1g 約4年間	本：気管支肺炎 ワ：心房細動 (心房細胞性骨 髄腫)	本：中止 ワ：中止	国際標準比増 加 出血性素因 薬物相互作用 肺出血 浮動性めまい 悪心 嘔吐 黄視症	3日 3日 3日 3日 2日 3日 3日 2日	回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復	なし	-	-	-

No	性別	年齢	1日投与量 投与期間	使用理由 (合併症)	発現後の 措置	副作用用語	発現 までの 日数	転帰	併用薬剤 (下線はアゾールの前治療 薬)	INR		
										併 用 前	併 用 中	中 止 後
2	男	70 歳代	本：800mg (錠) 1日後、 600mg (錠) 14日間 ワ：1mg 332日間	本：真菌性角膜 潰瘍 ワ：脳梗塞予防 (兎眼) (潰瘍性角膜炎) (白内障) (結腸癌) (結膜手術) (肝転移) (良性前立腺肥大症)	本：中止 ワ：中止 圧迫止 血 メナテ トレノ ン投与	創傷出血 鼻出血 薬物相互作用	13日 13日 13日	回復 回復 回復	フルコナゾール、ホスフル コナゾール、カンデサルタ ンシレキセチル、酸化マグ ネシウム、大建中湯、セン ナ・センナ実、ナフトピジ ル、テガフル・ギメラシ ル・オテラシルカリウム、 レボフロキサシン、硫酸ジ ベカシン、硫酸アトロピン、 セファゾリンナトリウム、 塩酸バンコマイシン、ピマ リシン	4.35	9.67	1.84
3	男	50 歳代	本：400mg (注) 9日間 ワ：不明	本：真菌性角膜 潰瘍 ワ：血栓症予防	本：中止 ワ：中止 ワル ファリ ン拮抗 薬の投 与	出血性十二指 腸炎 腫脹	9日 9日	未回 復 未回 復	フロセミド	-	-	-
4	男	70 歳代	本：600mg (錠) 1日後、 300mg (錠) 35日間 ワ：2mg 不明	本：気管支肺ア スペルギルス症 ワ：肥大型心筋 症 (アルコール摂 取) (心室性期外収 縮) (植込み型除細 動器挿入) (胃潰瘍) (薬物過敏症) (間質性肺疾 患) (高尿酸血症) (高血圧)	本：中止 ワ：中止 メナテ トレノ ン投与	肺出血 薬物相互作用	36日 36日	回復 回復	酢酸ブレドニゾロン、ジメ チコン、アルファカルシ ドール、アレンドロン酸ナ トリウム水和物、バルサル タン、アロプリノール、ア スビリン、ファモチジン、 レバミピド、塩酸アプリン ジン	3.66	6.81	1.21
5	男	80 歳代	本：400mg (錠) 15日間 ワ：2mg 不明 その後 1mg 15日間	本：全身性真菌 症 ワ：血栓症予防 (喘息) (心房細動) (慢性心不全) (糖尿病) (肺気腫) (造影剤アレルギー)	本：中止 ワ：中止	凝固時間延長 薬物相互作用	15日 15日	回復 回復	インスリン リスプロ(遺伝 子組換え)、フロセミド、ジ ギトキシ、スピロラク トン、イコサペント酸エチ ル、塩酸メトホルミン、塩 酸オロパタジン	2.0	4.6	-
6	女	40 歳代	本：400mg (錠) 18日間 ワ：0.5-2.5mg 42日間	本：全身性カン ジダ ワ：発作性心房 細動 (バセドウ病) (無顆粒球症) (造影剤アレルギー)	本：継続 ワ：中止 メナテ トレノ ン投与	国際標準比増 加 薬物相互作用	5日 5日	軽快 軽快	ホスフルコナゾール、レボ チロキシナトリウム、チ アマゾール、カルベジロー ル、塩酸ペラパミル、スピ ロラクトン、スルファメ トキサゾール・トリメトプ リム、複方ヨード・グリセ リン	1.97	3.13	2.84
7	男	70 歳代	本：400mg (錠) 17日間 ワ：2mg 約10年間	本：気管支肺ア スペルギルス症 ワ：慢性心不全 (肺炎)	本：中止 ワ：不明 ビタミ ンK投 与	薬物相互作用 プロトロンビ ン時間延長	7日 7日	回復 回復	なし	-	11.18	1.4

本：本剤、ワ：ワルファリンカリウム

P200508-1063
P200603-0456
P200807-3706
P200809-2392
P200904-2016
P201006-1775
P201409-0902

《改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No.254（2016年11月）に掲載される予定です。》

お問い合わせ先：ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル：0120-664-467

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7 新宿文化クイントビル

医薬品添付文書改訂情報は PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されます。

医療関係者の皆様へ

本剤処方時の重要なお願い

本剤は、ワルファリンの代謝を阻害します。併用により、ワルファリンの血中濃度が上昇し、プロトロンビン時間の延長や、出血傾向（挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等）を引き起こすことがあります。

本剤を患者様に処方する際には、以下の対応をお願いします。

- 必ずワルファリンの服用の有無を事前に確認してください。
- ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間の測定や、トロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与してください。

なお、異常が認められ、併用を中止する場合には、本剤を中止し、ワルファリンの投与継続を優先してください。



ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

使用上の注意改訂のお知らせ

2016 年 10－11 月

処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

経口抗凝固剤

日本薬局方ワルファリンカリウム錠

ワ-ファリン錠 0.5mg

ワ-ファリン錠 1mg

ワ-ファリン錠 5mg

経口抗凝固剤

ワ-ファリン顆粒 0.2%

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

このたび、標記製品の「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しました。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照頂き、本書を適正使用情報としてご活用くださいますようお願い致します。

改訂内容ダイジェスト(詳細はお知らせ本文をご参照下さい)

改訂項目	改訂内容
禁忌	■ ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を投与中の患者を追記致しました。
相互作用（併用禁忌）	■ ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を追記致しました。
相互作用（併用注意）	■ ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を「相互作用（併用禁忌）」に追記した結果、本項の記載を「ミコナゾール硝酸塩（膣坐剤・クリーム剤）」に変更致しました。 ■ ホスフルコナゾールを追記致しました。
重要な基本的注意 相互作用 本剤使用に当って	■ 以下の用語を記載整備致しました。 ・「抗凝血作用」⇒「抗凝固作用」 ・「抗凝血薬療法」⇒「抗凝固薬療法」 ・「凝血能検査」⇒「血液凝固能検査」

本改訂内容は医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）No. 254（2016年11月上旬発送予定）にも掲載される予定です。

★製品に関するお問い合わせ先：エーザイ株式会社 hhc ホットライン

フリーダイヤル 0120-419-497 9～18 時（土、日、祝日 9～17 時）

★弊社製品情報は、弊社ホームページ(<http://www.eisai.co.jp>)でご覧いただけます。

改訂箇所及び改訂理由

1. 本剤とミコナゾールの相互作用に関する記載について

〈改訂部分抜粋〉

下線部分を改訂、取り消し線部分を削除致しました。

改 訂 後			改 訂 前		
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. ～6. 省略 7. 骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ （メナテトレノン）製剤を投与中の患者 〔「相互作用」の項参照〕 8. イグランチモドを投与中の患者 〔「相互作用」の項参照〕 9. ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を投与中の患者 〔「相互作用」の項参照〕			【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. ～6. 省略 7. 骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ （メナテトレノン）製剤を投与中の患者 〔「相互作用」の項参照〕 8. イグランチモドを投与中の患者 〔「相互作用」の項参照〕		
3. 相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと）			3. 相互作用 (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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤 メナテトレノン（グラケール）	省略	省略	骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤 メナテトレノン（グラケール）	省略	省略
イグランチモド（ケアラム、コルベット）	省略	省略	イグランチモド（ケアラム、コルベット）	省略	省略
ミコナゾール（ゲル剤・注射剤） （フロリードゲル経口用、フロリード F 注）	本剤の作用を増強することがある。また、併用中止後も、本剤の作用が遷延し、出血や INR 上昇に至ったとの報告もある。 患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を投与しないこと。	ミコナゾールが本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。			
3. 相互作用 (2) 併用注意（併用に注意すること）			3. 相互作用 (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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗真菌剤 グリセオフルビン	省略	省略	抗真菌剤 グリセオフルビン	省略	省略
抗真菌剤 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 ボリコナゾール ミコナゾール硝酸塩（膣坐剤・クリーム剤）等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。	抗真菌剤 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール ミコナゾール等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 また、ミコナゾールでは、併用中止後も、本剤の作用が遷延し、出血や INR 上昇に至ったとの報告もあるので、十分注意すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。

改訂理由

◆ 禁忌、及び相互作用（併用禁忌）について

これまで「相互作用（併用注意）」の項に記載の「ミコナゾール」製剤の中で、ゲル剤・注射剤につきましては、前記の新旧対比表のとおり、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を「相互作用（併用禁忌）」に移動致しました。また、併せて「禁忌」の項に「ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を投与中の患者」を追記致しました。

本剤の相互作用に伴う重篤な副作用の中では、ミコナゾールとの相互作用による報告が多数集積されております。また、併用中止後にも本剤の作用増強が遷延し、重篤な出血や INR 10 以上の異常高値に至った症例も報告されていることから「禁忌」、「相互作用（併用禁忌）」として注意喚起することとなりました。

本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を投与しないでください。

◆ 本剤とミコナゾールとの相互作用 根拠症例について

今回の改訂に至った根拠症例の概要を一覧として、下記に示します。全症例がミコナゾール（ゲル剤）との相互作用による重篤症例でした。本剤投与中にミコナゾールが短期間ですが併用され、多くの場合が併用終了後、安定していた INR に異常値を認めています（測定不能含む）。症例毎の INR 最高値は、全例で INR 8 以上、約半数で INR 10 以上を示しています。併用終了後 1 週間以上を経過した症例でも INR 最高値を示しており、本剤の作用が遷延している状況が認識されます。また、根拠症例以外にも、併用中止後に本剤のコントロールが安定するまで 1 ヶ月以上を要したとの国内症例が報告されています。（①②）

No	年齢	治療歴	事象名	発現時期	転帰	本剤投与状況	ミコナゾール投与期間	併用前 INR	INR 最高値	INR 最高値測定時期	事象発現以降投与状況など
1	80歳代女性	口腔カンジダ症 リウマチ性障害	筋肉内出血 末梢腫脹	併用開始 12日目 (併用終了 5日目) 併用開始 12日目 (併用終了 5日目)	回復 回復	以前より継続	7日間	1.75	測定不能	併用開始 14日目 (併用終了 7日目)	本剤: 不明 ミコナゾール: 終了済 ビタミンK投与(3回)
2	70歳代男性	心房細動 食道カンジダ症	血便排泄	併用開始 8日目	軽快	2年以上継続	8日間以上	不明	8.45	併用開始 8日目	本剤: 不明 ミコナゾール: 不明
3	70歳代男性	心房細動 筋肉内出血 高血圧 不整脈 膀胱新生物 食道癌 歯肉癌 アルコール摂取 タバコ使用者 口腔真菌感染	筋肉内出血	併用開始 17日目 (併用終了 2日目)	軽快	以前より継続	15日間	2.6	測定不能	併用開始 17日目 (併用終了 2日目)	本剤: 中止 ミコナゾール: 中止 ビタミンK投与(注射+経口)
4	80歳代女性	深部静脈血栓症 肺塞栓症 食道カンジダ症	胃腸出血 メレナ	併用開始 18日目 (併用終了 4日目) 併用開始 18日目 (併用終了 4日目)	軽快 軽快	1年以上継続	14日間	不明 (正常範囲)	9.73	併用開始 18日目 (併用終了 4日目)	本剤: 中止 ミコナゾール: 終了済 ビタミンK投与
5	70歳代男性	心房細動 食道カンジダ症	鼻出血 皮下出血	併用開始 16日目 併用開始 16日目	回復 回復	以前より継続	16日間以上	不明 (良好にコントロール)	13.32	併用開始 16日目	本剤: 不明 ミコナゾール: 不明 処置不明
6	60歳代男性	深部静脈血栓症 食道カンジダ症	血尿	併用開始 10日目 (終了 3日目)	不明	以前より継続	7日間	2.6	11.28	併用開始 14日目 (併用終了 7日目)	本剤: 中止 ミコナゾール: 終了済 ビタミンK投与(注射+経口)
7	70歳代男性	冠動脈バイパス 口腔カンジダ症	出血性素因	併用開始 14日目 (併用終了 6日目)	不明	4年以上継続	8日間	1.5-2.0に安定 1.93	13.4	併用開始 14日目 (併用終了 6日目)	本剤: 不明 ミコナゾール: 終了済 処置不明
8	60歳代女性	心房細動 カンジダ感染症	口腔内出血 内出血 血尿	併用開始 13日目 併用開始 21日目 併用開始 21日目	回復 回復 回復	2月以上継続	21日間	2.1-2.4	9.6	併用開始 29日目 (併用終了 8日目)	本剤: 中止 ミコナゾール: 終了済

「併用終了」はミコナゾールの処方がすでに終了した状況を示しています。

<参考症例>

参考として弊社に報告頂いた症例の中から、報告医の了解を得て掲載致します。(①)

患者情報	年齢・性別：60代、男性	本剤の使用理由	不安定狭心症
併用薬	アスピリン、メトプロロール、ニコランジル、ジルチアゼム、ファモチジン、テプレノン、酸化マグネシウム、アリルエストレノール		
経過及び処置	ワーファリン 3mg/日を投与中、INR は 2.5 前後であった。味覚異常で耳鼻咽喉科を受診し、舌苔と頬粘膜白苔に対し、アムホテリシン B 含嗽水およびフロリードゲル経口用 200mg/日との併用を開始した。 併用 9 日後（入院日）：INR 値が 9 以上を示したため、緊急入院となった。ビタミン K₂ 20mg を静注し、ワーファリンとフロリードゲル経口用を中止した。 入院 2 日目：INR 値は 1.50 で、ワーファリンを 3mg で再開した。 入院 3 日目：INR 値は 3.83 と高値のため、ワーファリンを 1mg に減量した。 入院 4 日目：INR 値は 5.65 とさらに上昇したため、フロリードゲルの CYP2C9 阻害作用の遷延化を疑いワーファリンを中止。 入院 12 日目：INR 値は 2.44 となったため、ワーファリンを 1mg で再開。 入院 14 日目（再開 3 日目）：ワーファリンを 2mg に増量。 入院 15 日目：INR 値：1.88。 入院 17 日目：退院。 退院 1 週後、INR 値は 3.75 まで再上昇し、ワーファリンを 1.5mg に減量。 その約 2.5 カ月後、INR 値は 1.13 であったため、ワーファリンを 2mg に増量した。 その 3 週後、INR 値は 1.53 で、ワーファリンを 2.5mg に増量した。 退院約 5 カ月後、INR 値は 1.65 でワーファリンを 3mg に増量した。 以降、INR 値は 2 前後で安定した。【文献番号 WF-1399】		

- ① 池嶋 孝広ら：臨床薬理, 33, 13(2002) WF-1399
 ② 富岡 謙二ら：香川労災病院雑誌, 18, 87(2012) WF-3805

◆ 相互作用（併用注意）について

ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を「相互作用（併用禁忌）」に移動したことに伴い、「相互作用（併用注意）」の「薬剤名等」に記載していた「ミコナゾール」の記載を「ミコナゾール硝酸塩（膣坐剤・クリーム剤）」に変更し、「相互作用（併用注意）」の「臨床症状・措置方法」に記載していた「また、ミコナゾールでは、併用中止後も、本剤の作用が遷延し、出血や INR 上昇に至ったとの報告もあるので、十分注意すること。」の記載を削除致しました。

また、フルコナゾールと同様に本剤の肝代謝阻害による作用増強が考えられるホスフルコナゾール（活性本体はフルコナゾール）を追記致しました。

2. 記載用語の整備について（「抗凝固作用」、「抗凝固薬療法」及び「血液凝固能検査」）

〈改訂部分抜粋〉

下線部分を改訂致しました。

改 訂 後	改 訂 前
2. 重要な基本的注意 (1)、(2)省略 (3) 出血等の副作用のため本剤の抗凝固作用を急速に減少する必要がある場合には投与を中止するとともに、ビタミン K 製剤の投与を要することがある。なお、脳出血等の重篤な出血を発現した場合には、必要に応じて、新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置も考慮すること。これらの場合にも血栓再発に対し十分注意すること。 (4)～(7)省略	2. 重要な基本的注意 (1)、(2)省略 (3) 出血等の副作用のため本剤の抗凝血作用を急速に減少する必要がある場合には投与を中止するとともに、ビタミン K 製剤の投与を要することがある。なお、脳出血等の重篤な出血を発現した場合には、必要に応じて、新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置も考慮すること。これらの場合にも血栓再発に対し十分注意すること。 (4)～(7)省略
3. 相互作用 他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組合せについて検討されているわけではない。抗凝固薬療法施行中に、新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、血液凝固能の変動に注意すること。なお、本剤（光学異性体の S 体）は、主として肝薬物代謝酵素 CYP2C9 によって代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕	3. 相互作用 他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組合せについて検討されているわけではない。抗凝血薬療法施行中に、新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、血液凝固能の変動に注意すること。なお、本剤（光学異性体の S 体）は、主として肝薬物代謝酵素 CYP2C9 によって代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

〈改訂部分抜粋〉

下線部分を改訂致しました。

改 訂 後	改 訂 前
【本剤使用に当って】 1. 患者への注意 (1)省略 (2) 定期的に診察を受け、 <u>血液凝固能検査</u> （ <u>тромボテスト</u> 等）を必ずしてもらうこと。 (3)、(4)省略 (5) 納豆、クロレラ食品及び青汁は本剤の抗凝固作用を減弱させるので避けることが望ましい。 2. 省略 3. 患者用説明書（見本添付）、患者携帯用の抗凝固薬療法手帳を用意してあるので、必要に応じ、適宜これを用いることができる。	【本剤使用に当って】 1. 患者への注意 (1)省略 (2) 定期的に診察を受け、 <u>凝血能検査</u> （ <u>тромボテスト</u> 等）を必ずしてもらうこと。 (3)、(4)省略 (5) 納豆、クロレラ食品及び青汁は本剤の抗凝血作用を減弱させるので避けることが望ましい。 2. 省略 3. 患者用説明書（見本添付）、患者携帯用の抗凝血薬療法手帳を用意してあるので、必要に応じ、適宜これを用いることができる。

改訂理由

「抗凝血作用」及び「抗凝血薬療法」という記載を「抗凝固作用」及び「抗凝固薬療法」に記載整備致しました。また、「凝血能検査」という記載を「血液凝固能検査」に記載整備致しました。以前は、「凝血」という用語が一般的に使用されておりましたが、最近では「血液凝固能検査」や「経口抗凝固療法ガイドライン」等の用語のとおり、「凝血」という用語は一般的に見られなくなったことから、記載を改めました。

【併用禁忌】本剤とミコナゾール（ゲル剤・注射剤） 相互作用：作用増強 出血、INR上昇とその遷延

今般、本剤とミコナゾールとの相互作用に関する使用上の注意の記載を見直しました。その結果、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を併用禁忌に設定致しました。

本剤とミコナゾールとの併用では、併用中止後にも本剤の作用増強が遷延し、INR 10以上の異常高値や出血傾向に対してビタミン K や新鮮凍結血漿 (FFP) 等で INR 等を是正しても、翌日以降に再度 INR 上昇が認められた報告も多数認められております。

ミコナゾールのゲル剤では、投与期間が 1～2 週間と短期間投与にもかかわらず、強力で持続的な相互作用を発現することがあります。

本剤の治療が必要な患者様には、本剤による治療を優先し、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を投与しないでください。

また、抗真菌剤は、本剤の処方医と異なる医師による処方が多いという背景もあり、併用が認識されていない場合や確認が遅れる場合もあることから十分な注意が必要です。

本剤の使用にあたっては、以下の事項に十分ご注意ください。

1. 本剤で治療中の患者様には、本剤の治療を優先し、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を投与しないでください。
2. 本剤で治療中の患者様において、口腔カンジダ症、食道カンジダ症等が併発した場合は、ミコナゾール以外の治療薬の選択をご検討ください。

使用上の注意の「禁忌」「相互作用（併用禁忌）」の項を改訂しましたので、詳細は、「使用上の注意改訂のお知らせ」本文をご参照ください。

本剤の最新添付文書は独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
(<http://www.pmda.go.jp/>) からご覧ください。