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。

神戸市保健所
予防衛生課
28.10.21
第　号
受付

別添

写

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。

別紙３

３３３　血液凝固阻止剤

【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

６１７　主としてカビに作用するもの
６２９　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。

別紙９

６２９　その他の化学療法剤

【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。

参考

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。

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. 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、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） ~~(1) 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 (1) ＜省略＞ (2) ＜現行の(3).＞	2. 重要な基本的注意 (1) ＜省略＞ ~~(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 (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 ワーファリン / 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。 ピモジド オーラップ / ＜省略＞ / ＜省略＞	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 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） 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＞	(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 ~~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ると考えられる。~~ 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 (1) ＜省略＞ (2) ＜現行の(3)＞	2. 重要な基本的注意 (1) ＜省略＞ ~~(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. 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 ワルファリンカリウム ワーファリン / 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ると考えられる。 ピモジド オーラップ / ＜省略＞ /	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 ピモジド オーラップ / ＜省略＞ / ＜省略＞

＜フロリードF注200mg＞　　——部：削除（自主改訂）

改訂後

(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
経口血糖降下剤 ＜省略＞	＜省略＞	＜省略＞

改訂前

(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
~~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ると考えられる。~~
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	「ワルファリン」の記載なし
	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	
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

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson&Johnson

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。

© Janssen Pharmaceutical K.K.2016

【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） ~~5~~6）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	**【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）** 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）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）。 ~~4~~5）爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎に対して、長期（6 ヵ月程度）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~~6）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。	**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 ヵ月程度）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） ~~5~~6）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	**【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）** 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）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）。 ~~4~~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~~6）添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデ	**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) ~~6~~7) 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。 ~~7~~8) 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~~9) 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）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） ~~5~~6）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	**【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）** 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）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）。 ~~6~~7）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. **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

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
＜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を~~を~~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）。	
＜略＞		

改訂前

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
＜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を増強することがある。	
＜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おりましたが、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	気管支肺アスペルギルス症、ペニシリウム症（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	注射剤 400mg （2日間） 注射剤 200mg （5日間） カプセル 200mg （52日間） カプセル 100mg （不明）	**呼吸困難、心不全、国際標準比増加、プロトロンビン量減少、鼻出血**	
			投与開始日	慢性壊死性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	本剤注射剤200mg/日へ減量。
			日付不明	心不全の悪化発現。
			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。 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。
			投与7日後	本剤注射剤から本剤カプセル剤200mg/日へ切替え。
			投与17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。
			投与18日後	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、メロペネム水和物、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 $\times 10^4/mm^3$。
			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：$362 \times 10^4/mm^3$。
			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：$215 \times 10^4/mm^3$。
			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（Ir-RCC-LR）3単位投与。
			投与14日後	メナテトレノン 30mg/日、輸血（Ir-RCC-LR）3単位投与。
			投与15日後	輸血（Ir-RCC-LR）2単位投与。 赤血球数：$352 \times 10^4/mm^3$。
			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、ベラパミル塩酸塩、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

【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、ブロナンセリン、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、イブルチニブ、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）

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＞	
イブルチニブ イムブルビカ	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＞		

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
＜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。	

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、ブロナンセリン、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）

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）

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。	

イトリゾール注1%

＿＿部：追記箇所

<table>
<tr><th>改　訂　後</th><th>改　訂　前</th></tr>
<tr><td>【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、ブロナンセリン、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、イブルチニブ、アリスキレン、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）～6）＜略＞</td><td>【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、ブロナンセリン、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、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＞</td></tr>
<tr><td>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 colspan="2">＜略＞</td><td rowspan="4">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></tr>
<tr><td>イブルチニブ
イムブルビカ</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></tr>
<tr><td>アリスキレン[9)]
ラジレス</td><td>＜略＞</td></tr>
<tr><td colspan="3">＜略＞</td></tr>
</table>
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="2">＜略＞</td><td rowspan="4">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>ププレノルフィン
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></tr>
</table></td><td>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 colspan="2">＜略＞</td><td rowspan="3">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></tr>
<tr><td>アリスキレン[9)]
ラジレス</td><td>＜略＞</td></tr>
<tr><td colspan="3">＜略＞</td></tr>
</table>
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="2">＜略＞</td><td rowspan="4">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>ププレノルフィン
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></tr>
</table></td></tr>
</table>

②承認条件解除

イトリゾールカプセル50

———部：削除箇所

<table>
<tr><th>改　訂　後</th><th>改　訂　前</th></tr>
<tr><td>~~【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。~~</td><td>【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。</td></tr>
</table>

【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。

—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。—

No.'16-60

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

プロジフ®静注液100
プロジフ®静注液200
プロジフ®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

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

ブイフェンド®200mg静注用
VFEND® for Intravenous Use
注射用ボリコナゾール

ブイフェンド®ドライシロップ2800mg
VFEND® Dry Syrup 2800mg
ボ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。

MED27G070

【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＞

<table>
<tr><th>改訂後（下線部は改訂箇所）</th><th>改訂前</th></tr>
<tr><td>

【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) 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]

(6)*2　省略

(*2「ジフルカンドライシロップ 350mg/1400mg」のみ)

</td><td>

【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))

</td></tr>
<tr><td>

2. 重要な基本的注意

(1)　省略

(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、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]

(3)～(4)　省略

</td><td>

2. 重要な基本的注意

(1)～(3)　省略

</td></tr>
<tr><td>

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。[「重要な基本的注意」の項参照]</td><td rowspan="3">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
イブプロフェン
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></tr>
<tr><td colspan="3">省略</td></tr>
</table>

(**「プロジフ静注液 100/200/400」では、「フルコナゾール」)

</td><td>

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="3">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
イブプロフェン
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></tr>
<tr><td colspan="3">省略</td></tr>
</table>

(**「プロジフ静注液 100/200/400」では、「フルコナゾール」)

</td></tr>
</table>

＜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＞

<table>
<tr><th>改訂後（下線部は改訂箇所）</th><th>改訂前</th></tr>
<tr><td>

【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 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]
*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」)

</td><td>

【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))

</td></tr>
<tr><td>

2. 重要な基本的注意
(1)～(5) 省略
(6) 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]
(7)*5 省略

(*5「ブイフェンド 200mg 静注用」は(7)～(8))

</td><td>

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))

</td></tr>
<tr><td>

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>クマリン系抗凝血薬
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、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]</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>

</td><td>

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>クマリン系抗凝血薬
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>

</td></tr>
</table>

【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，塩酸セフォゾプラン，カンデサルタンシレキセチル，ケトコナゾール，イブプロフェンピコノール，プロピ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，エポエチン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，メトクロプラミド，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・ベタミプロン	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：気管支肺アスペルギルス症 ワ：心房細動 （形質細胞性骨髄腫）	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，テガフール・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	肺胞出血 薬物相互作用	36日 36日	回復 回復	酢酸プレドニゾロン，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，アスピリン，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，ジギトキシン，スピロノラクトン，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，レボチロキシンナトリウム，チアマゾール，カルベジロール，塩酸ベラパミル，スピロノラクトン，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）を引き起こす事があります。

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。

Pfizer 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

ワーファリン錠0.5mg
ワーファリン錠1mg
ワーファリン錠5mg

経口抗凝固剤

ワーファリン顆粒0.2%

製造販売元　Eisai　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

【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〕

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
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）	省略	省略
イグラチモド（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）

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
	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。

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）

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）	省略	省略
イグラチモド（ケアラム、コルベット）	省略	省略

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
抗真菌剤	グリセオフルビン		省略	省略
	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ヵ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K_2 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ヵ月後、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ヵ月後、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 冨岡 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、血液凝固能検査（トロンボテスト等）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、凝血能検査（トロンボテスト等）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。

重 要

【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。

CODE DI-J-597
2016年10月作成
(1704)