

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

プロシブ[®] 静注液 100
プロシブ[®] 静注液 200
プロシブ[®] 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</u>〔<u>「重要な基本的注意」</u>及び<u>「相互作用」</u>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)	【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 border="1"><thead><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></thead><tbody><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></tbody></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 border="1"><thead><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></thead><tbody><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></tbody></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}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」)	【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 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>	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 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、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]	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 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 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 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、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]	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 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、塩酸セフェゾプラシ、 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、プ ロピオン酸アルクロメタソ 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	バンテノール、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 ペナム・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 スベルギルス症 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 3日 3日 2日	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 (免眼) (潰瘍性角膜炎) (白内障) (結膜嚢) (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 ンシレキセテル、酸化マグ ネシウム、大連中湯、セン ナ・センナ実、ナフトビジ 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、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 酸オロバタジン	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、塩酸ベラパミル、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 プロトンピ 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いたします。

- 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