

## 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」の改訂について

成分名 該当商品名	成分名	該当商品名（承認取得者）
	① ワルファリンカリウム ② ミコナゾール（ゲル剤・注射剤） ③ イトラコナゾール ④ フルコナゾール ⑤ ホスフルコナゾール ⑥ ボリコナゾール	① ワルファリン錠 0.5mg、同錠 1mg、同錠 5mg、同顆粒 0.2%（エーザイ株式会社）他 ② フロリードゲル経口用 2%、同 F 注 200mg（持田製薬株式会社） ③ イトリゾールカプセル 50、同内用液 1%、同注 1% [200mg]（ヤンセンファーマ株式会社）他 ④ ジフルカンカプセル 50mg、同カプセル 100mg、同ドライシロップ 350mg、同ドライシロップ 1400mg、同静注液 50mg、同静注液 100mg、同静注液 200mg（ファイザー株式会社）他 ⑤ プロジフ静注液 100、同静注液 200、同静注液 400（ファイザー株式会社） ⑥ ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、同ドライシロップ 2800mg、同 200mg 静注用（ファイザー株式会社）他
効能・効果	別紙参照	
改訂の概要	① 1. 「禁忌」の項に「ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を投与中の患者」を追記する。 2. 「併用禁忌」の項に「ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）」を追記する。 ② 1. 「禁忌」の項に「ワルファリンカリウムを投与中の患者」を追記する。 2. 「併用禁忌」の項に「ワルファリンカリウム」を追記する。 ③～⑥ 1. 「慎重投与」の項に「ワルファリンカリウムを投与中の患者」を追記する。 2. 「重要な基本的注意」の項にワルファリンカリウムとの併用に関する注意喚起を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	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）との相互作用に関しては、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）の添付文書の「慎	

	<p>重投与]、「重要な基本的注意」「併用注意」の項にて注意喚起を行ってきた。</p> <p>しかしながらミコナゾール（ゲル剤）とワルファリンとの併用中又は併用中止後の重篤な出血症例が多数集積しており、それらの症例では著しい血液凝固能検査値の変動（PT-INR 増加）が認められている。①抗凝固作用のモニタリング等を更に強化することによるリスク回避は困難と考えられること、②有効性の観点からも「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」ではミコナゾールは口腔咽頭カンジダ症の第二選択薬であり、第一選択薬として推奨される他のアゾール系抗真菌剤があること、③2016 年、英国規制当局は、出血事象による死亡を含む、ミコナゾールとワルファリンの相互作用が疑われる副作用報告を受けてミコナゾールとワルファリンとの相互作用について注意喚起するとともに、追加の措置を検討していることから、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）とワルファリンとの併用を禁忌とすることが適切と判断した。</p> <p>また、ミコナゾールとワルファリンとの併用を禁忌とした場合、上述のガイドラインにおける第一選択薬を含む他のアゾール系抗真菌剤が用いられる機会が増えることが考えられる。これら他のアゾール系抗真菌剤については、推定使用患者数に対する集積数は少ないと考えられるものの、著しい PT-INR の上昇がみられている症例がある等他のアゾール系抗真菌薬とワルファリンとの併用にも注意が必要であることから、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断した。</p>
<p>直近 3 年度の国内副作用症例の集積状況  <b>【転帰死亡症例】</b></p>	<p>併用例での出血関連症例</p> <p>①②ワルファリンカリウム及びミコナゾール（ゲル剤・注射剤）      41 例（うち、因果関係が否定できない症例 31 例であるが、2 例は承認用法用量外の症例）  <b>【死亡 1 例（うち、因果関係が否定できない症例 0 例）】</b></p> <p>①③ワルファリンカリウム及びイトラコナゾール      1 例（うち、因果関係が否定できない症例 0 例）  <b>【死亡 1 例（うち、因果関係が否定できない症例 0 例）】</b></p> <p>①④ワルファリンカリウム及びフルコナゾール      3 例（うち、因果関係が否定できない症例 1 例）  <b>【死亡 0 例】</b></p> <p>①⑤ワルファリンカリウム及びホスフルコナゾール      0 例</p> <p>①⑥ワルファリンカリウム及びボリコナゾール      1 例（うち、因果関係が否定できない症例 1 例）  <b>【死亡 0 例】</b></p>

別紙

成分名	該当商品名	効能・効果
① ワルファリンカリウム	ワーファリン錠 0.5mg、同錠 1mg、同錠 5mg、同顆粒 0.2%	血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防
② ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）	フロリードゲル経口用 2%	カンジダ属による下記感染症 口腔カンジダ症、食道カンジダ症
	フロリード F 注 200mg	クリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス、コクシジオイデスのうち本剤感性菌による下記感染症 真菌血症、肺真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎
③ イトラコナゾール	イトリゾールカプセル 50	<適応菌種> 皮膚糸状菌（トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属）、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属 <適応症> (1) 内臓真菌症（深在性真菌症） 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 (2) 深在性皮膚真菌症 スポロトリコーシス、クロモミコーシス (3) 表在性皮膚真菌症（爪白癬以外） 白癬 体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡 カンジダ症 口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症 癬風、マラセチア毛包炎 (4) 爪白癬
	イトリゾール内用液 1%	1. 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、ブラストミセス属、ヒストプラスマ属

		<p>&lt;適応症&gt; 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、ブラストミセス症、ヒストプラズマ症</p> <p>2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</p>
	イトリゾール注 1% [200mg]	<p>1. 真菌感染症 &lt;適応菌種&gt; アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、ブラストミセス属、ヒストプラズマ属 &lt;適応症&gt; 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、食道カンジダ症、ブラストミセス症、ヒストプラズマ症</p> <p>2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症</p>
④ フルコナゾール	ジフルカンカプセル 50mg、同カプセル 100mg	<p>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 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎</p>
	ジフルカンドライシ ロップ 350mg、同ドラ イシロップ 1400mg、 同静注液 50mg、同静 注液 100mg、同静注液 200mg	<p>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 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</p>
⑤ ホスフルコナゾール	プロジフ静注液 100、 同静注液 200、同静注 液 400	<p>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、真菌腹膜炎、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎</p>
⑥ ボリコナゾール	ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、同 ドライシロップ	<p>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</p>

	2800mg	<ul style="list-style-type: none"><li>・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症</li><li>・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症</li><li>・フサリウム症</li><li>・スケドスポリウム症</li></ul> 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防
	ブイフェンド 200mg 静注用	下記の重症又は難治性真菌感染症 <ul style="list-style-type: none"><li>・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</li><li>・カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症</li><li>・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症</li><li>・フサリウム症</li><li>・スケドスポリウム症</li></ul> 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防