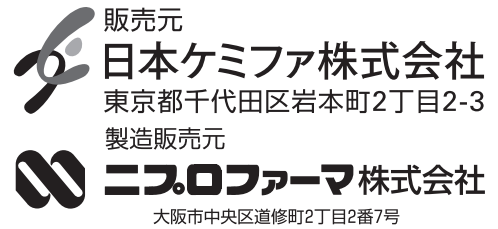


使用上の注意改訂のお知らせ

平成 22 年 9 月



深在性真菌症治療剤

処方せん医薬品 **フルタゾール[®]注0.2%** (フルコナゾール静注液)

拝啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のお引き立てを賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、このたび標記製品の「使用上の注意」の記載内容を下記のとおり自主改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

敬具

記

<改訂内容>

1. [禁忌] の項の (1) の記載を一部改訂し、「(1) 次の薬剤を投与中の患者：トリアゾラム、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、キニジン、ピモジド（「3. 相互作用」の項参照）」と改めました。
2. [相互作用] の「併用禁忌」の項へ、キニジン、ピモジドに関する記載を追記しました（該当部分のみ抜粋）。

(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
<u>キニジン（硫酸キニジン）</u> <u>ピモジド（オーラップ）</u>	これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT延長、torsades de pointesを発現するおそれがある。	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CYP3A4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。

3. [相互作用] の「併用注意」の項を一部改訂し、以下のように改めました。

(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	プロトンポンプ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CYP2C9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 イブプロフェン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。	
セレコキシブ	セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。	本剤は、ロサルタンの肝臓における主たる代謝酵素であるCYP2C9を阻害するので、併用により活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度が減少することがある。
ロサルタン	ロサルタンの血中濃度上昇、及び活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度減少の報告がある。	
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	
フルバスタチン	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤は、フルバスタチンの肝臓における主たる代謝酵素であるCYP2C9を阻害するので、併用によりフルバスタチンの血中濃度が上昇することがある。
アトルバスタチン		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CYP3A4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。
シンバスタチン等		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
カルバマゼピン	カルバマゼピンの血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐、めまい、複視等が発現したとの報告がある。	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CYP3A4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。	
ミダゾラム エプレレノン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。		
カルシウム拮抗薬 ニフェジピン等 ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン ビンブラスチン エリスロマイシン	これらの薬剤の血中濃度上昇のおそれがある。		
タクロリムス シクロスポリン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。また、併用により腎障害の報告がある。		
リファブチン	リファブチンの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇の報告があり、リファブチンの作用が増強するおそれがある。		
リトナビル サキナビル オキシコドン	これらの薬剤の血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇の報告がある。		
フェンタニル	フェンタニルの血中濃度上昇のおそれがある。		本剤は、フェンタニルの肝臓における主たる代謝酵素であるCYP3A4を阻害するので、併用によりフェンタニルの代謝が遅れることがある。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度上昇の報告がある。		
経口避妊薬	エチルエストラジオール、レボノルゲストレルの血中濃度上昇の報告がある。		
スルホニル尿素系血糖降下薬 クロルプロパミド グリベンクラミド トルブタミド等	スルホニル尿素系血糖降下薬の血中濃度上昇の報告がある。また、併用により低血糖の報告がある。		
ナテグリニド	ナテグリニドの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある。	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。	
トレチノイン	中枢神経系の副作用が発現するおそれがある。		
ジアゼパム	ジアゼパムの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある。	本剤は、ジアゼパムの肝臓における主たる代謝酵素であるCYP3A4及びCYP2C19を阻害するので、併用によりジアゼパムの代謝が遅れることがある。	
シクロホスファミド	ビリルビンの上昇、クレアチニンの上昇の報告がある。		
アミトリプチリン ノルトリプチリン	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤は、これらの薬剤の代謝を阻害するので、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	
ジドブジン	ジドブジンの血中濃度上昇の報告がある。		
リファンピシン	本剤の血中濃度の低下及び血中濃度半減期の減少の報告がある。	リファンピシンは代謝酵素であるチトクロームP450を誘導する。その結果、本剤の肝代謝が増加すると考えられる。	
三酸化ヒ素	QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)を起こすおそれがある。	本剤及び三酸化ヒ素は、いずれもQT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)を起こすことがある。	

4. 【副作用】の「重大な副作用」の項の記載を一部改訂し、「2) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と改めました。
5. 【副作用】の「その他の副作用」の項から「過敏症」の項を削除し、「皮膚」の項を新設し「剥脱性皮膚炎」を追記しました。また、「消化器」の項に「口渇」、「精神・神経系」の項に「傾眠、振戦」を追記するとともに、副作用の記載順序の見直しを行いました。

下線部：改訂箇所

上記の改訂内容を踏まえ、ご使用くださいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

以上

《今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No.193(2010年10月)に掲載される予定です。》

※次頁以降に改訂後の「使用上の注意」の全文を掲載致しましたので、併せてご参照ください。

フルタンゾール注0.2% 改訂後の使用上の注意

※2010年8月改訂

●禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- ※ (1) 次の薬剤を投与中の患者：トリアゾラム、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、キニジン、ピモジド (「3. 相互作用」の項参照)
- (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 (「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 腎障害のある患者
[血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。]
- (3) 肝障害のある患者
[肝障害が悪化することがある。]
- (4) 心疾患又は電解質異常のある患者
[心室頻拍 (torsades de pointesを含む)、QT延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがある (「重大な副作用」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 腎障害のある患者に投与する場合は、投与前にクレアチニン・クリアランス試験を行い、投与量及び投与間隔に十分注意すること。
- (2) 本剤の投与に際しては、適宜、血液検査、腎機能・肝機能検査、血中電解質検査等を行うことが望ましい。
- (3) 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

3. 相互作用

本剤は、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4を阻害する。

(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
トリアゾラム ハルシオン 等	トリアゾラムの代謝遅滞による血中濃度の上昇、作用の増強及び作用時間延長の報告がある。	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CYP3A4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。
エルゴタミン カフェルゴット等 ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット等	アゾール系抗真菌剤等のCYP3A4を阻害する薬剤とエルゴタミンとの併用により、エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の副作用を起こすおそれがある。	
※ キニジン 硫酸キニジン ※ ピモジド オーラップ	これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT延長、torsades de pointesを発現するおそれがある。	

(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	プロトンポンプ時間の延長及び出血傾向 (控傷、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CYP2C9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 イブプロフェン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。	
セレコキシブ	セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。	
※ ロサルタン	ロサルタンの血中濃度上昇、及び活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度減少の報告がある。	本剤は、ロサルタンの肝臓における主たる代謝酵素であるCYP2C9を阻害するので、併用により活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度が減少することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※ HMG-CoA還元酵素阻害薬	フルバスタチン アトルバスタチン シンバスタチン 等	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 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CYP3A4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。
※ カルバマゼピン	カルバマゼピンの血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐、めまい、複視等が発現したとの報告がある。	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CYP3A4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。
※ ミダゾラム エプレレノン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。	
※ カルシウム拮抗薬 ニフェジピン等	これらの薬剤の血中濃度上昇のおそれがある。	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CYP3A4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。
※ ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン ビンブラスチン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。	
※ エリスロマイシン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。また、併用により腎障害の報告がある。	
※ タクロリムス シクロスポリン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。また、併用により腎障害の報告がある。	本剤は、フェンタニルの肝臓における主たる代謝酵素であるCYP3A4を阻害するので、併用によりフェンタニルの代謝が遅れることがある。
※ リファブチン	リファブチンの血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) 上昇の報告があり、リファブチンの作用が増強するおそれがある。	
※ リトナビル サキナビル オキシコドン	これらの薬剤の血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) 上昇の報告がある。	本剤は、フェンタニルの肝臓における主たる代謝酵素であるCYP3A4を阻害するので、併用によりフェンタニルの代謝が遅れることがある。
※ フェンタニル	フェンタニルの血中濃度上昇のおそれがある。	
※ テオフィリン	テオフィリンの血中濃度上昇の報告がある。	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。
※ 経口避妊薬	エチルエストラジオール、レボノルゲステルの血中濃度上昇の報告がある。	
※ スルホニル尿素系血糖降下薬 クロルプロパミド グリベンクラミド トルブタミド等	スルホニル尿素系血糖降下薬の血中濃度上昇の報告がある。また、併用により低血糖の報告がある。	
※ ナテグリニド	ナテグリニドの血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) 上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある。	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CYP2C9を阻害するので、併用により活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度が減少することがある。
※ トレチノイン	中枢神経系の副作用が発現するおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジアゼパム	ジアゼパムの血中濃度・時間曲線下面積（AUC）上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある。	本剤は、ジアゼパムの肝臓における主たる代謝酵素であるCYP3A4及びCYP2C19を阻害するので、併用によりジアゼパムの代謝が遅れることがある。
※ シクロホスファミド	ビリルビンの上昇、クレアチニンの上昇の報告がある。	本剤は、シクロホスファミドの肝臓における主たる代謝酵素であるCYP3A4及び2C9を阻害するので、併用によりシクロホスファミドの血中濃度が上昇することがある。
※ アミトリプチリン ※ ノルトリプチリン	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤は、これらの薬剤の代謝を阻害するので、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ジドブジン	ジドブジンの血中濃度上昇の報告がある。	
リファンピシン	本剤の血中濃度の低下及び血中濃度半減期の減少の報告がある。	リファンピシンは、代謝酵素であるチトクロームP450を誘導する。その結果、本剤の肝代謝が増加すると考えられる。
三酸化ヒ素	QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こすおそれがある。	本剤及び三酸化ヒ素は、いずれもQT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こすことがある。

4. 副作用

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

1) ショック、アナフィラキシー様症状

ショック、アナフィラキシー様症状（血管浮腫、顔面浮腫、そう痒等）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※ 2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 血液障害

無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少、白血球減少、貧血等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 急性腎不全等の重篤な腎障害

急性腎不全等の重篤な腎障害が報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5) 肝障害

黄疸、肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、肝壊死、肝不全等の肝障害が報告されており、これらの症例のうち死亡に至った例も報告されている。これらの発症と1日投与量、治療期間、患者の性別・年齢との関連性は明らかではない。本剤による肝障害は通常、投与中止により回復している。投与にあたっては、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 意識障害

錯乱、見当識障害等の意識障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7) 痙攣

痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) 高カリウム血症

高カリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、電解質補正等の適切な処置を行うこと。

9) 心室頻拍、QT延長、不整脈

心室頻拍（torsades de pointesを含む）、QT延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 間質性肺炎

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11) 偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎

偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎（初期症状：発熱、腹痛、頻回の下痢）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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・LDH・ビリルビン上昇、黄疸
※ 皮膚	発疹 [※] 、剥脱性皮膚炎
※ 消化器	嘔気、食欲不振、下痢、腹痛、嘔吐、口渇、しゃっくり、腹部不快感、消化不良、鼓腸放屁
※ 精神・神経系	頭痛、手指のこわばり、めまい、傾眠、振戦
腎臓	BUN・クレアチニン上昇、乏尿
代謝異常	低カリウム血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖
血液	好酸球増多、好中球減少
その他	発熱 [※] 、浮腫、脱毛、倦怠感、熱感、血管痛、味覚倒錯

注)このような症状が認められた場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 催奇形性を疑う症例報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
- (2) 母乳中に移行することが認められているので、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 過量投与

(1) 症状

- 1) 外国の癌患者での過量投与（フルコナゾール1,200～2,000mg/日、経口投与）の症例報告では、フルコナゾール1,600mg/日投与例において、肝機能検査値上昇がみられた。また、2,000mg/日投与例において、中枢神経系障害（錯乱、嗜眠、見当識障害、不眠、悪夢、幻覚）、多形性紅斑、悪心、嘔吐、肝機能検査値上昇等がみられたとの報告がある。
- 2) フルコナゾール8,200mg経口摂取後、幻覚、妄想行動の症状があらわれ、48時間の経過観察が行われた結果、症状は回復したとの報告がある（自殺企図例）。

(2) 処置

- 1)、2) とも対症療法を行う。フルコナゾールは、大部分が腎から排泄される。3時間の血液透析により、約50%が血清より除去される。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

本剤は生理食塩液に溶解してあるため、注射用アムホテリシンBと併用すると白濁を生ずるので混注を避けること。

(2) 投与速度

静注する場合は、1分間に10mLを超えない速度で投与することが望ましい。