

「使用上の注意」改訂のお知らせ

2013年4月

アリルアミン系経口抗真菌剤

処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

ビラス[®]錠 125mg

（テルビナフィン塩酸塩錠）

発売

東和薬品株式会社

製造販売元

ジェイドルフ製薬株式会社

このたび、標記製品の「使用上の注意」を改訂致しましたのでご案内申し上げます。

今後、本剤のご使用に際しましては、下記内容にご留意くださいますようお願い申し上げます。

1. 「使用上の注意」改訂内容（改訂後の「使用上の注意」を記載していますので、併せてご参照下さい。）

（厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂箇所：_____ 実線部 自主改訂箇所：_____ 波線部 削除箇所：_____ 点線部）

改訂後	改訂前
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) ～ 2) (省略：現行のとおり)</p> <p>3) <u>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)、急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)</u> があらわれることがあるので、本剤の投与中は観察を十分に行うこと。（「副作用」の項参照）</p> <p>4) ～ 6) (省略：現行のとおり)</p> <p>4. 副作用</p> <p>本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p>1) 重大な副作用（頻度不明）</p> <p>(1) ～ (2) (省略：現行のとおり)</p> <p>(3) <u>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)、急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症 (剥脱性皮膚炎) 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。</u></p> <p>(4) (省略：現行のとおり)</p> <p>(5) <u>ショック、アナフィラキシー</u>：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状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。</p> <p>(6) <u>薬剤性過敏症症候群</u>：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。なお、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</p> <p>(7) <u>亜急性皮膚エリテマトーデス</u>：亜急性皮膚エリテマトーデス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。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) ～ 2) (省略)</p> <p>3) <u>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、急性全身性発疹性膿疱症</u> があらわれることがあるので、本剤の投与中は観察を十分に行うこと。（「副作用」の項参照）</p> <p>4) ～ 6) (省略)</p> <p>4. 副作用</p> <p>本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p>1) 重大な副作用（頻度不明）</p> <p>(1) ～ (2) (省略)</p> <p>(3) <u>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、急性全身性発疹性膿疱症</u>：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。</p> <p>(4) (省略)</p> <p>(5) <u>ショック、アナフィラキシー様症状</u>：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状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。</p>

改訂後		改訂前	
2) その他の副作用		2) その他の副作用	
	頻度不明		頻度不明
過敏症 ^{注2)}	乾癬様発疹、血清病様反応、発疹、蕁麻疹、そう痒感、紅斑、光線過敏性反応、顔面浮腫、リンパ節腫脹、多形紅斑、 <u>水疱性皮膚炎</u>	過敏症 ^{注2)}	乾癬様発疹、血清病様反応、発疹、蕁麻疹、そう痒感、紅斑、光線過敏性反応、顔面浮腫、リンパ節腫脹、多形紅斑
筋・骨格系	(省略：現行のとおり)	筋・骨格系	(省略)
肝臓	(省略：現行のとおり)	肝臓	(省略)
血液	(省略：現行のとおり)	血液	(省略)
消化器	(省略：現行のとおり)	消化器	(省略)
精神神経系	(省略：現行のとおり)	精神神経系	(省略)
泌尿器	(省略：現行のとおり)	泌尿器	(省略)
感覚器	嗅覚異常、聴覚障害、聴力低下、 <u>霧視</u> 、 <u>視力低下</u> 、味覚異常・味覚消失、耳鳴	感覚器	嗅覚異常、聴覚障害、聴力低下、味覚異常・味覚消失、耳鳴
その他	乾癬、血管炎、インフルエンザ様疾患、 <u>体重減少</u> 、トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇、疲労・けん怠感、動悸、浮腫、月経異常、脱毛、発熱、CK (CPK) 上昇	その他	乾癬、血管炎、インフルエンザ様疾患、トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇、疲労・けん怠感、動悸、浮腫、月経異常、脱毛、発熱、CK (CPK) 上昇
注2) 投与を中止し、適切な処置を行うこと。		注2) 投与を中止し、適切な処置を行うこと。	

2. 改訂理由

「重要な基本的注意」「副作用 重大な副作用」の項

平成25年4月23日付薬食安発0423第1号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づき改訂致しました。

「重要な基本的注意」「副作用 重大な副作用」「副作用 その他の副作用」の項

国内外において報告されたこと及び、他社の企業中核データシート (CCDS) 改訂に基づき自主改訂致しました。

その他、「アナフィラキシー様症状」の記載を「アナフィラキシー」に記載整備致しました。

なお、平成25年5月DSU (DRUG SAFETY UPDATE) No. 219に掲載予定です。

<参考文献> Sano S, et al. : World J Gastroenterol, 14 ; 16(26) : 3339 - 42, 2010

【警告】

重篤な肝障害(肝不全、肝炎、胆汁うっ滞、黄疸等)及び汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。本剤を使用する場合には、投与前に肝機能検査及び血液検査を行い、本剤の投与中は随伴症状に注意し、定期的に肝機能検査及び血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。(「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)
本剤の投与開始にあたっては、添付文書を熟読すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 重篤な肝障害のある患者 [肝障害が増悪するおそれがある。] (「副作用」の項参照)
- 2) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少等の血液障害のある患者 [血液障害が増悪するおそれがある。] (「副作用」の項参照)
- 3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤の投与は、罹患部位、重症度及び感染の範囲より本剤の内服が適切と判断される患者にのみ使用し、外用抗真菌剤で治療可能な患者には使用しないこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤の投与中は随伴症状に注意し、定期的に肝機能検査及び血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行うなど観察を十分に行うこと。(「副作用」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) 肝障害のある患者 [慢性もしくは活動性等の肝疾患を有する患者は肝障害が増悪するおそれがあるため、本剤の投与中は頻回に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。(「副作用」の項参照)]
- 2) 腎障害のある患者 [高い血中濃度が持続するおそれがある。]
- 3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 1) 重篤な肝障害(肝不全、肝炎、胆汁うっ滞、黄疸等)があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。重篤な肝障害は主に投与開始後2ヵ月以内にあらわれるので、投与開始後2ヵ月間は月1回の肝機能検査を行うこと。また、その後も定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。(「副作用」の項参照)
- 2) 汎血球減少、無顆粒球症及び血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行うなど観察を十分に行うこと。(「副作用」の項参照)
- 3) 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)、急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症(剥脱性皮膚炎)があらわれることがあるので、本剤の投与中は観察を十分に行うこと。(「副作用」の項参照)
- 4) 本剤の投与は、皮膚真菌症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ投与すること。
- 5) 本剤の投与にあたっては、添付文書を熟読し、本剤の副作用について患者に十分説明するとともに、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するよう指示するなど注意を喚起すること。
- 6) 眠気、めまい・ふらつき等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素チトクローム P450 の分子種 CYP2C9、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C8、CYP2C19 によって代謝され、また、CYP2D6 を阻害する。

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
シメチジン フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	これらの薬剤によるチトクローム P-450 の抑制により本剤の代謝が遅延する。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	リファンピシンによる肝代謝酵素の誘導により、本剤の代謝が促進される。
三環系抗うつ剤 イミプラミン ノルトリプチリン アミトリプチリン マプロチリン デキストロメトルフアン	これらの薬剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の CYP2D6 の阻害により、これらの薬剤又はその活性代謝物の代謝が遅延する。
黄体・卵胞ホルモン混合製剤 経口避妊薬等	月経異常があらわれたとの報告があるので注意すること。	機序不明。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が低下したとの報告があるので、併用する場合にはシクロスポリンの血中濃度を参考にシクロスポリンの投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	機序不明。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の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) 重篤な肝障害(肝不全、肝炎、胆汁うっ滞、黄疸等): 発疹、皮膚そう痒感、発熱、悪心・嘔吐、食欲不振、けん怠感等の随伴症状に注意するとともに、投与開始後2ヵ月間は月1回の肝機能検査を行うこと。また、その後も定期的に肝機能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。
- (2) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少: 咽頭炎、発熱、リンパ節腫脹、紫斑、皮下出血等の随伴症状に注意し、定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)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。
- (3) 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)、急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症(剥脱性皮膚炎): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症(剥脱性皮膚炎)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。
- (4) 横紋筋融解症: 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。
- (5) ショック、アナフィラキシー: ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状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) 薬剤性過敏症症候群: 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- (7) 亜急性皮膚エリテマトーデス: 亜急性皮膚エリテマトーデス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

	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	乾癬様発疹、血清病様反応、発疹、蕁麻疹、そう痒感、紅斑、光線過敏性反応、顔面浮腫、リンパ節腫脹、多形紅斑、水疱性皮膚炎
筋・骨格系	関節痛、筋肉痛
肝臓	γ-GTP 上昇、AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇
血液	白血球減少、貧血
消化器	腭炎、胃部不快感、腹痛、悪心、下痢、胃部膨満感、食欲不振、口渇、嘔吐、舌炎
精神神経系	錯感覚、感覚鈍麻、不安、抑うつ、めまい、ふらつき、頭痛、眠気、注意力低下、不眠、しびれ
泌尿器	BUN 上昇、頻尿
感覚器	嗅覚異常、聴覚障害、聴力低下、霧視、視力低下、味覚異常・味覚消失、耳鳴
その他	乾癬、血管炎、インフルエンザ様疾患、体重減少、トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇、疲労・けん怠感、動悸、浮腫、月経異常、脱毛、発熱、CK(CPK) 上昇

注2) 投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝され、胆汁中及び尿中に排泄されるが、高齢者では一般に肝・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ため、副作用の発現に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ウサギの器官形成期の大量投与(200mg/kg)により母獣の摂餌量の減少、体重増加の抑制が観察されている。]
- 2) 授乳中の女性には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

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。(使用経験がない)

8. 過量投与

徴候、症状: 悪心、腹痛、めまいが報告されている。
処置法: 薬物除去には活性炭投与、症状により対症療法を行う。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

サルへの長期大量(150mg/kg 以上)経口投与により網膜上に黄白色点が発現したとの報告があるので、本剤を6ヵ月以上の長期にわたり投与する場合には眼科学的検査を実施することが望ましい。