

添付文書改訂のお知らせ

2018年2月

抗ウイルス化学療法剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ストックリン[®]錠 200mg

ストックリン[®]錠 600mg

(エファビレンツ錠)

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の添付文書を以下のとおり改訂しましたのでお知らせいたします。

今後のご使用に際しましては新しい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。

弊社製品のご使用にあたって、副作用等臨床上好ましくない事象をご経験の際には、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。

MSD株式会社

《改訂概要》

改訂項目	改訂内容
【禁忌】	エルゴタミン酒石酸塩配合錠に関する成分の記載を整備しました。
	『エルバスビル、グラゾプレビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕』を追記しました。
【使用上の注意】 3. 相互作用〔併用禁忌〕	エルゴタミン酒石酸塩配合錠に関する成分の記載を整備しました。
	『ジメンシー配合錠』を追記しました。
	『エルバスビル：エレルサ、グラゾプレビル：グラジナ』を追記しました。
4. 副作用 (1) 重大な副作用	薬生安通知*に基づき、『QT延長(頻度不明)：QT延長があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。』を追記しました。
(2) その他の副作用	『カタトニー』を追記しました。
【薬物動態】 〈外国人における成績〉	『QT間隔に対する影響』を追記しました。

*平成30年2月13日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安通知）

- ・ 今回の改訂内容は医薬品安全対策情報（DSU）No.267（2018年3月）に掲載されます。
- ・ 改訂後の添付文書全文は、医薬品医療機器総合機構の情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）ならびに弊社ホームページ（<https://www.msconnect.jp/>）に掲載しております。
- ・ 流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、本改訂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》

改訂後	改訂前																											
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1)略（変更なし）</p> <p>(2)トリアゾラム、ミダゾラム、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、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩及びエルゴメトリンマレイン酸塩を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(3)～(4)略（変更なし）</p> <p>(5)エルバスビル、グラゾプレビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1)略</p> <p>(2)トリアゾラム、ミダゾラム、エルゴタミン酒石酸塩＝無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩及びエルゴメトリンマレイン酸塩を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(3)～(4)略</p>																											
<p>【使用上の注意】</p> <p>3.相互作用</p> <p>〔併用禁忌〕（併用しないこと）</p> <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>トリアゾラム： ハルシオン等 ミダゾラム： ドルミカム エルゴタミン酒石酸塩： クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩： ジヒデルゴット メチルエルゴメトリンマレイン酸塩： メテルギン エルゴメトリンマレイン酸塩： エルゴメトリン</td> <td>これらの薬剤の代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈、持続的な鎮静、呼吸抑制）が起こる可能性がある。</td> <td>CYP3A4に対する競合による。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略（変更なし）</td> </tr> <tr> <td>シメプレビル： ソブリアード アスナプレビル： スンベプラ ジメンシー配合錠</td> <td>本剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。</td> <td>本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進されるおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>エルバスビル： エレルサ グラゾプレビル： グラジナ</td> <td>本剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。</td> <td>本剤のCYP3A4及びP-gp誘導作用によりこれらの薬剤の代謝及び排出が促進されるおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	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 ミダゾラム： ドルミカム エルゴタミン酒石酸塩： クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩： ジヒデルゴット メチルエルゴメトリンマレイン酸塩： メテルギン エルゴメトリンマレイン酸塩： エルゴメトリン	これらの薬剤の代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈、持続的な鎮静、呼吸抑制）が起こる可能性がある。	CYP3A4に対する競合による。	略（変更なし）			シメプレビル： ソブリアード アスナプレビル： スンベプラ ジメンシー配合錠	本剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進されるおそれがある。	エルバスビル： エレルサ グラゾプレビル： グラジナ	本剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A4及びP-gp誘導作用によりこれらの薬剤の代謝及び排出が促進されるおそれがある。	<p>【使用上の注意】</p> <p>3.相互作用</p> <p>〔併用禁忌〕（併用しないこと）</p> <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>トリアゾラム： ハルシオン等 ミダゾラム： ドルミカム エルゴタミン酒石酸塩＝無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン： クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩： ジヒデルゴット メチルエルゴメトリンマレイン酸塩： メテルギン エルゴメトリンマレイン酸塩： エルゴメトリン</td> <td>これらの薬剤の代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈、持続的な鎮静、呼吸抑制）が起こる可能性がある。</td> <td>CYP3A4に対する競合による。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</td> </tr> <tr> <td>シメプレビル： ソブリアード アスナプレビル： スンベプラ</td> <td>本剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。</td> <td>本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進されるおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	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 ミダゾラム： ドルミカム エルゴタミン酒石酸塩 ＝無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン ： クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩： ジヒデルゴット メチルエルゴメトリンマレイン酸塩： メテルギン エルゴメトリンマレイン酸塩： エルゴメトリン	これらの薬剤の代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈、持続的な鎮静、呼吸抑制）が起こる可能性がある。	CYP3A4に対する競合による。	略			シメプレビル： ソブリアード アスナプレビル： スンベプラ	本剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進されるおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
トリアゾラム： ハルシオン等 ミダゾラム： ドルミカム エルゴタミン酒石酸塩： クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩： ジヒデルゴット メチルエルゴメトリンマレイン酸塩： メテルギン エルゴメトリンマレイン酸塩： エルゴメトリン	これらの薬剤の代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈、持続的な鎮静、呼吸抑制）が起こる可能性がある。	CYP3A4に対する競合による。																										
略（変更なし）																												
シメプレビル： ソブリアード アスナプレビル： スンベプラ ジメンシー配合錠	本剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進されるおそれがある。																										
エルバスビル： エレルサ グラゾプレビル： グラジナ	本剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A4及びP-gp誘導作用によりこれらの薬剤の代謝及び排出が促進されるおそれがある。																										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
トリアゾラム： ハルシオン等 ミダゾラム： ドルミカム エルゴタミン酒石酸塩 ＝無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン ： クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩： ジヒデルゴット メチルエルゴメトリンマレイン酸塩： メテルギン エルゴメトリンマレイン酸塩： エルゴメトリン	これらの薬剤の代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈、持続的な鎮静、呼吸抑制）が起こる可能性がある。	CYP3A4に対する競合による。																										
略																												
シメプレビル： ソブリアード アスナプレビル： スンベプラ	本剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進されるおそれがある。																										

(部：薬生安通知、 部：自主改訂、部：削除)

改訂後					改訂前				
4.副作用 (1)重大な副作用 次のような症状があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 1)～2)略(変更なし) 3)QT延長(頻度不明)：QT延長があらわれることがあるので、 <u>定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。</u>					4.副作用 (1)重大な副作用 次のような症状があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 1)～2)略				
(2)その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。					(2)その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				
種類/頻度	頻度不明	10%以上	1～10%未満	1%未満	種類/頻度	頻度不明	10%以上	1～10%未満	1%未満
略(変更なし)					略(変更なし)				
精神神経系	感情鈍麻、精神病、小脳障害(平衡障害、眼振等)、カタトニー	めまい、不眠、集中力障害、疲労	うつ症状悪化、激越、健忘、不安、運動失調、感情不安定、多幸症、幻覚、偏頭痛、異常感覚、抑うつ、神経過敏、傾眠、異夢、錯乱	協調障害、インポテンス、性欲減退、性欲亢進、神経痛、末梢神経障害、言語障害、痙攣、離人症、思考異常、振戦	精神神経系	感情鈍麻、精神病、小脳障害(平衡障害、眼振等)	めまい、不眠、集中力障害、疲労	うつ症状悪化、激越、健忘、不安、運動失調、感情不安定、多幸症、幻覚、偏頭痛、異常感覚、抑うつ、神経過敏、傾眠、異夢、錯乱	協調障害、インポテンス、性欲減退、性欲亢進、神経痛、末梢神経障害、言語障害、痙攣、離人症、思考異常、振戦
略(変更なし)					略(変更なし)				
【薬物動態】 <外国人における成績> 1.～4.略(変更なし) 5.QT間隔に対する影響 <u>健康成人55例を対象に本剤600mgを1日1回14日間反復経口投与し、QTcF間隔に及ぼす影響を検討した結果、エファビレンツの血漿中濃度とQTcF延長に正の相関関係が認められた。プラセボ補正したQTcF間隔のベースラインからの変化の予測値(90%両側信頼区間の上限)は、CYP2B6の遺伝子型がCYP2B6*1/*1(19例)、*1/*6(19例)、*6/*6(17例)の被験者のCmax幾何平均値でそれぞれ5.6(7.3)ms、6.2(8.0)ms、8.7(11.3)msであった[プラセボ及び陽性対照(モキシフロキサシン400mg1日1回)を用いたクロスオーバー試験]。</u>					【薬物動態】 <外国人における成績> 1.～4.略(変更なし)				

(_____部：薬生安通知、_____部：自主改訂、——部：削除)

《改訂理由》

【禁忌】

- ・エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン配合錠の成分のうち、本剤との相互作用に直接関連する成分に限定して記載するため、『エルゴタミン酒石酸塩』に記載整備しました。
- ・エルバスビル、グラゾプレビルの添付文書との整合性を図り、『エルバスビル、グラゾプレビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕』を追記しました。

【使用上の注意】

相互作用〔併用禁忌〕

- ・エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン配合錠の成分のうち、本剤との相互作用に直接関連する成分に限定して記載するため、『エルゴタミン酒石酸塩』に記載整備しました。
- ・ジメンシー配合錠（一般名：アスナプレビル）、エレルサ（一般名：エルバスビル）、グラジナ（一般名：グラゾプレビル）の添付文書との整合性を図り、相互作用相手薬として『ジメンシー配合錠』、『エルバスビル：エレルサ』及び『グラゾプレビル：グラジナ』を追記しました。

重大な副作用

- ・QT 間隔に及ぼす影響を検討した臨床薬理試験及び海外の市販後において、本剤による QT 延長の副作用が認められたため、『QT 延長（頻度不明）』を追記しました。

その他の副作用

- ・海外の市販後において副作用報告が集積されたことから、精神神経系（頻度不明）の項に『カタトニー』を追記しました。

【薬物動態】

＜外国人における成績＞

- ・健康成人を対象に本剤が QT 間隔に及ぼす影響を検討した臨床薬理試験の結果を追記しました。

QT 延長の副作用発現症例及びカタトニーの副作用発現症例一覧を掲載しておりますのでご参照ください。

< QT 延長 >

副作用発現症例
(外国症例)

副作用名	患者背景		1日 投与量 (投与期間)	経過及び処置・転帰	
	年齢 性別	使用理由			
心電図QT延長 トルサード ポアント	60歳代女性	HIV感染 (食道カンジダ、 呼吸困難、腹痛)	600mg (不明)	投与 2ヵ月前	心電図は正常。
				投与 1ヵ月前	心電図は正常。
				投与 開始日	息切れと腹痛のため入院。HIV感染と診断。スルファメトキサゾール (+) トリメトプリム (160/800mg) 毎週3回、クラリスロマイシン500mg 1日2回の治療と併せて、本剤1日600mg、ラミブジン150mg 1日2回、ジドブジン300mg 1日2回及びアバカビル300mg 1日2回の投与を開始。
				投与 7日目	退院。数時間後、失神発作の後に再入院。 心電図：顕著なQT延長を伴う洞性頻拍 補正されたQT間隔 (QTc) : 580m秒 臨床検査値：K 3.4meq/L 心電図モニタリング中、患者は心肺機能蘇生 (CPR) を必要とするトルサード ポアントを複数回発現。本剤、ラミブジン、ジドブジン及びアバカビルを除くすべての薬剤の投与中止。 数日間、QT延長及びトルサード ポアントの発現は継続。 心エコー検査で左心室は大きさ及び機能正常。
				投与 中止日	入院10日目、本剤、ラミブジン、ジドブジン及びアバカビルを中止。中止から72時間以内にQTc間隔は正常となった。トルサード ポアントも以降発現せず。
				中止 8日後	アトバコン、サニルブジン (スタブジン)、ラミブジン及びネルフィナビルの抗レトロウイルス療法再開。更に10日間、経過観察したが、その間のQTc間隔は正常であった。 一連の経過において患者は、一時的なペースメーカー挿入、補充カリウムおよびマグネシウムで治療され、CPRも必要であった。
				日付不明	回復。
併用薬：スルファメトキサゾール (+) トリメトプリム、クラリスロマイシン、ラミブジン、ジドブジン、アバカビル					
出典：未公開社内資料					

< 参考文献 >

- Castillo R et al. Efavirenz-associated QT prolongation and Torsade de Pointes arrhythmia. *Ann Pharmacother.* 2002 ; 36(6) : 1006-1008.

<カタトニー>

番号	年齢	性別	原疾患合併症	投与量	報告された副作用	重篤性	取られた処置	転帰	投与開始から事象発現までの期間	備考
1	40歳代	女性	HIV感染症	不明	カタトニー, 認知障害, 異常行動	重篤	不明	回復	-	本剤の高い血漿中濃度を確認
2	30歳代	女性	記載なし	3剤型/日	会話障害, 無力症, カタトニー, うつ病	重篤	投与中止	回復	5日	過量投与の可能性あり
3	20歳代	女性	薬物乱用者 播種性結核	800mg/日	構語障害, 精神緩慢, カタトニー, 嘔吐, 小脳症候群, 錯乱状態	重篤	投与中止	回復	-	本剤の高い血漿中濃度を確認
4	10歳代	男性	HIV感染	300mg/日 より増量	カタトニー	重篤	休薬後減量	回復	-	増量による発現の可能性あり

<参考文献>

- No.1 : Sabato S et al. Efavirenz-induced catatonia. *AIDS* 2002 ; 16(13) : 1841-1842.
- No.3 : Ramirez-Duque N et al. Neuro-psychiatric adverse effects associated with efavirenz. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006 ; 24(1) : 64-66.
- No.4 : Lingeswaran A. Antiretroviral treatment induced catatonia in 16-year-old boy. *J Pediatr Neurosci.* 2014 ; 9(3) : 283-285.

製品情報お問い合わせ先

MSD カスタマーサポートセンター
 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961
 <受付時間>9:00~17:30 (土日祝日・当社休日を除く)

2018年2月
 改訂連絡番号：18-01

MSD 株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12
 ホームページ <http://www.msd.co.jp/>