

電子添文改訂のお知らせ

2022年3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、標記製品の電子添文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最新の電子添文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
2. 禁忌	2.4項の「シメプレビル、アスナプレビル、ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩を投与中の患者 [10.1参照]」を削除し、項番号を繰り上げました。
7. 用法及び用量に関連する注意	「継続する患者では」の記載を「持続していても投与を継続する場合は」に変更する記載整備を行いました。
8. 重要な基本的注意	8.1項から「・本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明である。」を削除し、その他、8.3項についても「臨床試験において」等を追記するなど記載整備を行いました。
10. 相互作用	10.1項から、エルゴメトリンマレイン酸塩の商品名の「エルゴメトリン」を削除し、「シメプレビル：ソプリアード、アスナプレビル：スンペプラ、ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩：ジメンシー配合錠 [2.4参照]」の行を削除しました。 10.2項の「インジナビル」、「サキナビル」及び「テラプレビル」の行を削除しました。
11.1 重大な副作用	薬生安通知*に基づき「11.1.4 精神神経系症状」を追記しました。

* 令和4年3月15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.307（2022年4月）に掲載されます。
- 改訂後の電子添文全文は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）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。
- 添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」を用いて、以下のGS1バーコードを読み取ることで、PMDAホームページ上の最新の電子添文等をご覧いただけます。

ストックリン錠 (MSD)



《改訂内容》

改訂後	改訂前
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.2 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 [10.1参照]</p> <p>2.3 ポリコナゾールを投与中の患者 [10.1参照]</p> <p style="text-align: right;">削除→</p> <p>2.4 エルバスビル、グラゾプレビルを投与中の患者 [10.1参照]</p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.2 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 [10.1参照]</p> <p>2.3 ポリコナゾールを投与中の患者 [10.1参照]</p> <p>2.4 シメプレビル、アスナプレビル、ダダラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベトラゾビル塩酸塩を投与中の患者 [10.1参照]</p> <p>2.5 エルバスビル、グラゾプレビルを投与中の患者 [10.1参照]</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1～7.2 略（変更なし）</p> <p>7.3 神経系の副作用の忍容性を改善するため、治療当初の2～4週間及び神経系の副作用が持続していても投与を継続する場合は、就寝時の投与が推奨される。 [8.3参照]</p> <p>7.4～7.6 略（変更なし）</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1～7.2 略</p> <p>7.3 神経系の副作用の忍容性を改善するため、治療当初の2～4週間及び神経系の副作用が継続する患者では、就寝時の投与が推奨される。 [8.3参照]</p> <p>7.4～7.6 略</p>
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し、同意を得た後、使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・略（変更なし） <p style="text-align: right;">削除→</p> <ul style="list-style-type: none"> ・略（変更なし） <p>8.2 略（変更なし）</p> <p>8.3 <u>臨床試験において対照群患者及び本剤投与群患者両群ともに重度の急性うつ病（自殺願望及び自殺企図を含む）がまれに報告された。妄想、不穏当な行動及び重度の急性うつ病（自殺願望及び自殺企図を含む）が発現した患者には、本剤の投与中止を考慮すること。また、臨床試験において本剤を投与している患者の52%に精神神経系症状（めまい、集中力障害、傾眠、異夢、不眠等）が報告された。これらの症状は本剤1日600mgを投与された患者の2.6%、対照群の患者の1.4%で重度であった。臨床試験では、本剤を投与された患者の2.6%が精神神経系症状のために投与を中止した。また、精神神経系症状は主に投与開始1～2日後に発現し、投与継続中に2～4週間で消失した。</u> [7.3、9.1.2、11.1.4、11.2参照]</p> <p>8.4～8.7 略（変更なし）</p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し、同意を得た後、使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・略 <p>＝本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・略 <p>8.2 略</p> <p>8.3 対照群患者及び本剤投与群患者両群ともに重度の急性うつ病（自殺願望及び自殺企図を含む）がまれに報告された。妄想、不穏当な行動及び重度の急性うつ病（自殺願望及び自殺企図を含む）が発現した患者には、本剤の投与中止を考慮すること。本剤を投与している患者の52%に精神神経系症状が報告された。これらの症状の主なものは、めまい、集中力障害、傾眠、異夢及び不眠であった。比較対照臨床試験では、これらの症状は本剤1日600mgを投与された患者の2.6%、対照群の患者の1.4%で重度であった。臨床試験では、本剤を投与された患者の2.6%が精神神経系症状のために投与を中止した。精神神経系症状は一般に投与開始1～2日後に発現し、通常は投与継続中に2～4週間で消失する。 [7.3、9.1.2、11.2参照]</p> <p>8.4～8.7 略</p>

(_____ 部：自主改訂、 = = = 部：削除、 - - - 部：移動)

改訂後			改訂前		
10. 相互作用 略（変更なし）			10. 相互作用 略		
10.1 併用禁忌（併用しないこと）			10.1 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	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 ミダゾラム： ドルミカム ブコラム ミダフレッサ 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 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩： パルタンM エルゴメトリンマレイン酸塩 [2.2参照]	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。	トリアゾラム： ハルシオン ミダゾラム： ドルミカム ブコラム ミダフレッサ 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 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩： パルタンM エルゴメトリンマレイン酸塩⇐ エルゴメトリン [2.2参照]	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。
ポリコナゾール： ブイフェンド [2.3参照]	略（変更なし）	略（変更なし）	ポリコナゾール： ブイフェンド [2.3参照]	略	略
削除→			シメプレビル⇐ ソブシアド アスナプレビル⇐ スンベプラ ダダラタスビル塩酸塩⇐ アスナプレビル⇐ ベタラプレビル塩酸塩⇐ ジメンスー配合錠 [2.4参照]	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 [2.4参照]	略（変更なし）	略（変更なし）	エルバスビル： エレルサ グラゾプレビル： グラジナ [2.5参照]	略	略

(部：自主改訂、部：削除)

改訂後			改訂前		
10.2 併用注意 (併用に注意すること)			10.2 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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		削除→	インジナビル	インジナビル(800mg、8時間ごと)と本剤を併用して投与した場合、酵素誘導の結果としてインジナビルのAUC及びC _{max} がそれぞれ約31%及び16%減少した。	本剤のCYP3A4誘導作用により、インジナビルの代謝が促進されるおそれがある。
リトナビル	略(変更なし)	略(変更なし)	リトナビル	略	略
		削除→	サキナビル	サキナビル(1,200mg1日3回、ソフトゲル製剤)と本剤を併用した場合、サキナビルのAUC及びC _{max} がそれぞれ62%及び45-50%減少したとの報告がある。併用するプロテアーゼ阻害剤がサキナビルのみの場合は本剤の使用は推奨されない。	機序不明
ホスアンプレナビル	略(変更なし)	略(変更なし)	ホスアンプレナビル	略	略
	略(変更なし)			略	
ジルチアゼム	略(変更なし)	略(変更なし)	ジルチアゼム	略	略
		削除→	テラプレビル	テラプレビル(750mg、8時間ごと)と本剤(600mg1日1回)を併用した場合、テラプレビルのAUC、C _{max} 及びC _{min} が単剤投与时と比べてそれぞれ26%、9%及び47%減少した。	本剤のCYP3A4誘導作用により、テラプレビルの代謝が促進されるおそれがある。
アトバコン・プログアニル	略(変更なし)	略(変更なし)	アトバコン・プログアニル	略	略
以下	略(変更なし)		以下	略	

(====部：削除)

改訂後	改訂前
<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1～11.1.3 略（変更なし）</p> <p>11.1.4 <u>精神神経系症状（頻度不明）</u></p> <p><u>運動失調、脳症、昏睡、錯乱、精神運動遅延、精神病、せん妄、痙攣、てんかん発作等があらわれることがある。</u></p> <p><u>本剤投与開始の数ヵ月から数年後に発現した症例も報告されている。[8.3参照]</u></p>	<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1～11.1.3 略</p> <p>←追記</p>

(部：薬生安通知、 部：自主改訂)

《改訂理由》

2. 禁忌、10. 相互作用

販売を終了した薬剤を削除する記載整備を行いました。

7. 用法及び用量に関連する注意、8. 重要な基本的注意

重大な副作用の項に「11.1.4 精神神経系症状」を追記するに伴い、記載整備を行いました。

11.1 重大な副作用

公開された文献及び国内外の市販後の副作用報告の集積により、本剤投与開始の数ヶ月から数年後に遅発性の精神神経系症状が発現する可能性も示唆されたことから、薬生安通知に基づき追記しました。

《参考文献》

- 1) Variava E, Sigauke FR, Norman J, Rakgokong M, Muchichwa P, Mochan A, et al. Late efavirenz-induced ataxia and encephalopathy: a case series. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Aug 15;75(5): 577-9.
- 2) Cross HM, Chetty S, Asukile MT, Hussey HS, Lee Pan EB, Tucker LM. A proposed management algorithm for late-onset efavirenz neurotoxicity. *S Afr Med J*. 2018 Apr; 108(4): 271-4.
- 3) Hauptfleisch MPK, Moore DP, Rodda JL. Efavirenz as a cause of ataxia in children. *S Afr Med J*. 2015 Oct; 105(10): 876
- 4) Hammond CK, Eley B, Ing N, Wilmshurst JM. Neuropsychiatric and neurocognitive manifestations in HIV-infected children treated with efavirenz in South Africa-a retrospective case series. *Front Neurol*. 2019 Jul 9; 10: 742.
- 5) Kenyon C, Mfolozi S, Croxford R, Colebunders R, Cohen K. Severe efavirenz-induced vacuolar axonopathy complicated by fatal aspiration pneumonia [letter]. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(6): 1070-2.
- 6) Lowenhaupt EA, Matson K, Qureishi B, Saitoh A, Pugatch D. Psychosis in a 12-year-old HIV-positive girl with an increased serum concentration of efavirenz. *Clin Infect Dis*. 2007 Nov 15; 45: e128-30.
- 7) Strehlau R, Martens L, Coovadia A, Dandara C, Norman J, Maisel J, et al. Absence seizures associated with efavirenz initiation. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Nov; 30(11): 1001-3.
- 8) van Luin M, Brouwer AM, van der Ven A, de Lange W, van Schaik RHN, Burger DM. Efavirenz dose reduction to 200 mg once daily in a patient treated with rifampicin [correspondence]. *AIDS*. 2009; 23(6): 742-4.
- 9) Zalila H, Elloumi H, Gaha N, Ghachem R, Ghazali I, Boussetta A. Acute psychosis under efavirenz in a HIV patient. *Tunis Med*. 2010; 88(2): 119-21.
- 10) Hasse B, Gunthard HF, Bleiber G, Krause M. Efavirenz intoxication due to slow hepatic metabolism. *Clin Infect Dis*. 2005 Feb 1; 40: e22-3.
- 11) Anagnostopoulos A, Rotger M, Aouri M, Kuster SP, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz intoxication due to a new CYP2B6 constellation. *Antivir Ther*. 2013; 18(5): 739-43.
- 12) Shanmuga Sundaram S, Mani R. CYP2B6 polymorphism-implications on management of HIV/TB co-infection [abstract]. Presented at: 14th Annual Conference of the British HIV Association (BHIVA); 2008 Apr 23-25; Belfast (United Kingdom). *HIV Med*. 2008; 9(suppl 1): 27. Abstract no. P64.

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/>

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）

2022年3月
改訂連絡番号：22-03