

使用上の注意改訂のお知らせ

2014年10-11月

抗ウイルス化学療法剤

劇薬
処方箋医薬品

劇薬
処方箋医薬品

カレトラ® 配合錠 カレトラ® 配合内用液

〈ロピナビル・リトナビル配合剤〉

abbvie

製造販売元 **アッヴィ合同会社**
東京都港区三田 3-5-27

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂致しました。
今後のご使用に際しましては、以下の内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。
なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに、日数を要する場合がございますので、
ご了承下さいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】（該当部のみ抜粋）

改訂後（下線部：変更）	改訂前（取消線部：削除）															
<p>■禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド，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，エルゴメトリンマレイン酸塩，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，ミダゾラム，トリアゾラム，バルデナフィル塩酸塩水和物，シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ），タダラフィル（アドシルカ），プロナンセリン，アゼルニジピン，リバーロキサパン，<u>リオシグアト</u>，ポリコナゾール〔「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) 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド，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，エルゴメトリンマレイン酸塩，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，ミダゾラム，トリアゾラム，バルデナフィル塩酸塩水和物，シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ），タダラフィル（アドシルカ），プロナンセリン，アゼルニジピン，リバーロキサパン，ポリコナゾール〔「相互作用」の項参照〕</p>															
<p>■使用上の注意</p> <p>3. 相互作用</p> <p>(1)併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">薬剤名等（一般名 〔代表的販売名〕）</th> <th style="width: 33%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 33%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ミダゾラム 〔ドルミカム等〕 トリアゾラム 〔ハルシオン等〕</td> <td>過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。</td> <td>本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。</td> </tr> <tr> <td><u>リオシグアト</u> 〔アデムパス〕</td> <td>ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。</td> <td>本剤のチトクロームP450阻害作用及びリトナビルのトランスポーター（P-gp、BCRP）阻害作用により同様の相互作用を発現するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等（一般名 〔代表的販売名〕）	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ミダゾラム 〔ドルミカム等〕 トリアゾラム 〔ハルシオン等〕	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。	<u>リオシグアト</u> 〔アデムパス〕	ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	本剤のチトクロームP450阻害作用及びリトナビルのトランスポーター（P-gp、BCRP）阻害作用により同様の相互作用を発現するおそれがある。	<p>■使用上の注意</p> <p>3. 相互作用</p> <p>(1)併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">薬剤名等（一般名 〔代表的販売名〕）</th> <th style="width: 33%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 33%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ミダゾラム 〔ドルミカム〕 トリアゾラム 〔ハルシオン〕</td> <td>過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。</td> <td>本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等（一般名 〔代表的販売名〕）	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ミダゾラム 〔ドルミカム〕 トリアゾラム 〔ハルシオン〕	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。
薬剤名等（一般名 〔代表的販売名〕）	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
ミダゾラム 〔ドルミカム等〕 トリアゾラム 〔ハルシオン等〕	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。														
<u>リオシグアト</u> 〔アデムパス〕	ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	本剤のチトクロームP450阻害作用及びリトナビルのトランスポーター（P-gp、BCRP）阻害作用により同様の相互作用を発現するおそれがある。														
薬剤名等（一般名 〔代表的販売名〕）	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
ミダゾラム 〔ドルミカム〕 トリアゾラム 〔ハルシオン〕	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。														

【改訂理由】 薬食安通知によらない改訂（自主改訂）

- 1) リオシグアトの追記：リオシグアト使用上の注意との整合により記載致しました。本剤との併用は避けてください。
- 2) ミダゾラム、トリアゾラムの一部変更：後発品があるため販売名に「等」を付与致しました。

【改訂内容】（該当部のみ抜粋）

改訂後（下線部：変更）			改訂前（取消線部：削除）		
3. 相互作用 (2)併用注意(併用に注意すること)			3. 相互作用 (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
シルденаフィルクエン酸塩 [バイアグラ] タダラフィル [シアリス, ザルティア]	これら薬剤の血中濃度が上昇し、低血圧、失神、視覚障害や勃起持続等のこれら薬剤の副作用が発現するおそれがある。	本剤がCYP3Aによるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。	シルденаフィルクエン酸塩 [バイアグラ] タダラフィル [シアリス]	これら薬剤の血中濃度が上昇し、低血圧、失神、視覚障害や勃起持続等のこれら薬剤の副作用が発現するおそれがある。	本剤がCYP3Aによるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。
シンバスタチン アトルバスタチンカルシウム水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇し、これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。特にシンバスタチンとの併用はなるべく避けること。		シンバスタチン アトルバスタチンカルシウム水和物 ロスバスタチンカルシウム	これら薬剤の血中濃度が上昇し、これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。特にシンバスタチンとの併用はなるべく避けること。	
ジヒドロピリジン骨格を有するCa拮抗剤(略) ボセンタン水和物 コルヒチン クエチアピンフマル酸塩 シメプレビルナトリウム	これら薬剤の血中濃度が上昇し、これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。		ジヒドロピリジン骨格を有するCa拮抗剤(略) ボセンタン水和物 コルヒチン	これら薬剤の血中濃度が上昇し、これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある。血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	リトナビルによるP-gp阻害作用によるものと考えられている。	ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある。血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	リトナビルによるP糖蛋白質阻害作用によるものと考えられている。
アフアチニブマレイン酸塩	アフアチニブの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。本剤はアフアチニブと同時にアフアチニブ投与後に投与すること。		サニルブジン ラミブジン ジダノシン	相互作用は認められていない。	
ロスバスタチンカルシウム	ロスバスタチンの血中濃度が上昇し、ロスバスタチンの副作用が発現しやすくなるおそれがある。	主としてロビナビルのOATP1B1阻害作用によるものと考えられている。リトナビルのBCRP阻害作用も関与している可能性がある。	デラビルジン	ロビナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	デラビルジンがCYP3Aによるロビナビルの代謝を競合的に阻害するため。
ネルフィナビル	ネルフィナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。ロビナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤がCYP3Aにおけるネルフィナビルの代謝を競合的に阻害するため、ロビナビル血中濃度低下の機序は不明。	ネルフィナビル アンプレナビル	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ロビナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤がCYP3Aにおけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため、ロビナビル血中濃度低下の機序は不明。
リルピピリン塩酸塩	リルピピリンの血中濃度が上昇したとの報告がある。リルピピリンの用量調節の必要性は認められていない。	本剤がCYP3Aによるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。			
エトラピリン	エトラピリンの血中濃度が低下したとの報告がある。エトラピリンの用量調節の必要性は認められていない。	リトナビルの肝薬物代謝酵素誘導作用によるものと考えられている。			

※相互作用の機序不明

【改訂理由】 薬食安通知によらない改訂（自主改訂）

- 1) タダラフィル（ザルティア）の追記：今般タダラフィル製剤として新たにザルティア錠が発売されたため、ザルティア錠使用上の注意との整合により併用注意に追記致しました。
- 2) クエチアピン、シメプレビル、アフアチニブ、リルピピリン、エトラピリンの追記：これら薬剤の使用上の注意との整合により追記致しました。
- 3) ロスバスタチンの一部変更：ロスバスタチン使用上の注意との整合により相互作用機序について変更致しました。
- 4) サニルブジン、ラミブジン、ジダノシンの削除：相互作用の注意喚起に相当する情報がないため削除致しました。
- 5) デラビルジン、アンプレナビルの削除：販売終了のため削除致しました。

【改訂内容】（該当部のみ抜粋）

改訂後（下線部：変更）	改訂前（取消線部：削除）
カレトラ配合錠	
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。（動物実験（ラット）では、ロビナビルとリトナビル（2:1）を最大耐量で投与し、推奨臨床用量で到達しうる濃度よりやや低い血中濃度に到達させたが、妊孕性への影響は認めなかった。 妊娠動物（ラット及びウサギ）にロビナビル・リトナビルを投与した試験では、投与に関連した形成異常を認めなかった。ラットにおける検討では、母動物に毒性があらわれる用量（100mg/kg/日・50mg/kg/日）において、発生毒性（吸収胚、胎児生存率の低下、胎児体重の低下、骨格変異及び骨化遅延の発現率上昇）が認められた。周産期ラットにおいては発生毒性（生後 21 日目までの胎児生存率低下）が認められた。ウサギにおける検討では、母動物に毒性があらわれる用量（80mg/kg/日・40mg/kg/日）において、発生毒性を認めなかった。）</p> <p>(2) (略)</p> <p>(3) <u>米国 DHHS ガイドライン（2014 年 5 月版）は、妊婦に対して 1 日 1 回投与をすべきでないとしている。</u></p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔<u>妊婦に</u> <u>おいては、妊婦を対象とした適切かつ十分な比較試験が行われていない。</u>動物実験（ラット）では、ロビナビルとリトナビル（2:1）を最大耐量で投与し、推奨臨床用量で到達しうる濃度よりやや低い血中濃度に到達させたが、妊孕性への影響は認めなかった。妊娠動物（ラット及びウサギ）にロビナビル・リトナビルを投与した試験では、投与に関連した形成異常を認めなかった。ラットにおける検討では、母動物に毒性があらわれる用量（100mg/kg/日・50mg/kg/日）において、発生毒性（吸収胚、胎児生存率の低下、胎児体重の低下、骨格変異及び骨化遅延の発現率上昇）が認められた。周産期ラットにおいては発生毒性（生後 21 日目までの胎児生存率低下）が認められた。ウサギにおける検討では、母動物に毒性があらわれる用量（80mg/kg/日・40mg/kg/日）において、発生毒性を認めなかった。〕</p> <p>(2) (略)</p> <p>(3) 妊婦に対する投与については米国 DHHS ガイドライン（<u>2000 年 12 月版</u>）において 1 日 2 回投与が推奨されている。</p>
カレトラ配合内用液	
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。（動物実験（ラット）では、ロビナビルとリトナビル（2:1）を最大耐量で投与し、推奨臨床用量で到達しうる濃度よりやや低い血中濃度に到達させたが、妊孕性への影響は認めなかった。 妊娠動物（ラット及びウサギ）にロビナビル・リトナビルを投与した試験では、投与に関連した形成異常を認めなかった。ラットにおける検討では、母動物に毒性があらわれる用量（100mg/kg/日・50mg/kg/日）において、発生毒性（吸収胚、胎児生存率の低下、胎児体重の低下、骨格変異及び骨化遅延の発現率上昇）が認められた。周産期ラットにおいては発生毒性（生後 21 日目までの胎児生存率低下）が認められた。ウサギにおける検討では、母動物に毒性があらわれる用量（80mg/kg/日・40mg/kg/日）において、発生毒性を認めなかった。）</p> <p>(2) (略)</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔<u>妊婦に</u> <u>おいては、妊婦を対象とした適切かつ十分な比較試験が行われていない。</u>動物実験（ラット）では、ロビナビルとリトナビル（2:1）を最大耐量で投与し、推奨臨床用量で到達しうる濃度よりやや低い血中濃度に到達させたが、妊孕性への影響は認めなかった。妊娠動物（ラット及びウサギ）にロビナビル・リトナビルを投与した試験では、投与に関連した形成異常を認めなかった。ラットにおける検討では、母動物に毒性があらわれる用量（100mg/kg/日・50mg/kg/日）において、発生毒性（吸収胚、胎児生存率の低下、胎児体重の低下、骨格変異及び骨化遅延の発現率上昇）が認められた。周産期ラットにおいては発生毒性（生後 21 日目までの胎児生存率低下）が認められた。ウサギにおける検討では、母動物に毒性があらわれる用量（80mg/kg/日・40mg/kg/日）において、発生毒性を認めなかった。〕</p> <p>(2) (略)</p>

【改訂理由】 薬食安通知によらない改訂（自主改訂）

海外において本剤の妊産婦に対する薬物動態試験¹⁾ が実施されていることから削除致しました。また、DHHSガイドライン²⁾ における本剤の妊婦使用に関する情報を最新の内容に改めました。

(参考文献)

- 1) Patterson, KB., et al.: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2013; 63, 51-58
- 2) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>)

【改訂内容】（該当部のみ抜粋）

改訂後（下線部：変更）	改訂前（取消線部：削除）
<p>4. 副作用</p> <p>再審査終了時：使用成績調査での総症例 1,184 例中 649 例 (54.8%)、1,344 件に副作用が認められた。主な副作用 (5%以上) は高脂血症 211 例 (17.8%)、下痢 130 例 (11.0%)、血中トリグリセリド増加 99 例 (8.4%)、悪心 72 例 (6.1%)、高トリグリセリド血症 67 例 (5.7%)であった。</p> <p>(略)</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>次の症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。下表の頻度は海外第Ⅰ／Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験(総症例 2,154 例)において認められた副作用の発現率をあらわす。頻度不明は自発報告における副作用である。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>再審査申請時：使用成績調査での総症例 1,184 例中 649 例 (54.8%)、1,344 件に副作用が認められた。主な副作用 (5%以上) は高脂血症 211 例 (17.8%)、下痢 130 例 (11.0%)、血中トリグリセリド増加 99 例 (8.4%)、悪心 72 例 (6.1%)、高トリグリセリド血症 67 例 (5.7%)であった。</p> <p>(略)</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>次の症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p>

【改訂理由】 薬食安通知によらない改訂（自主改訂）

再審査が終了したため変更致しました。また、副作用発現率を算出した情報源を追記致しました。

**本製品の最新添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ
(<http://www.info.pmda.go.jp/>) からご覧下さい。**

abbvie
 製造販売元 **アッヴィ合同会社**
 東京都港区三田 3-5-27