

使用上の注意改訂のお知らせ

2017年3-4月

抗ウイルス化学療法剤

劇薬
処方箋医薬品

ヴィキラックス® 配合錠

〈オムビタスピル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤〉

abbvie

製造販売元 **アッヴィ合同会社**

この度、本剤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せ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、ご了承下さいませ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：変更点）			改訂前（取消線部：削除）																	
<p>■使用上の注意</p> <p>3. 相互作用</p> <p>(2)併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">薬剤名等</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>タクロリムス水和物</td> <td>タクロリムスのAUCが86倍、C_{max}が4.3倍に上昇したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照） <u>やむを得ない場合を除き併用は避けること。</u> やむを得ず併用する場合には、タクロリムスの血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td> <td>リトナビルのCYP3A4阻害作用による。</td> </tr> <tr> <td>エベロリムス シロリムス</td> <td>エベロリムスのAUCが27倍、C_{max}が4.7倍、シロリムスのAUCが38倍、C_{max}が6.4倍に上昇したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照） <u>やむを得ない場合を除き併用は避けること。</u> やむを得ず併用する場合には、これら薬剤の血中濃度をモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	タクロリムス水和物	タクロリムスのAUCが86倍、 C_{max} が4.3倍に上昇したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照） <u>やむを得ない場合を除き併用は避けること。</u> やむを得ず併用する場合には、タクロリムスの血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用による。	エベロリムス シロリムス	エベロリムスのAUCが27倍、 C_{max} が4.7倍、シロリムスのAUCが38倍、 C_{max} が6.4倍に上昇したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照） <u>やむを得ない場合を除き併用は避けること。</u> やむを得ず併用する場合には、これら薬剤の血中濃度をモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。		<p>■使用上の注意</p> <p>3. 相互作用</p> <p>(2)併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">薬剤名等</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>タクロリムス水和物</td> <td>タクロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）</td> <td>リトナビルのCYP3A4阻害作用による。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある。 （「薬物動態」の項参照）	リトナビルのCYP3A4阻害作用による。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
タクロリムス水和物	タクロリムスのAUCが86倍、 C_{max} が4.3倍に上昇したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照） <u>やむを得ない場合を除き併用は避けること。</u> やむを得ず併用する場合には、タクロリムスの血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用による。																		
エベロリムス シロリムス	エベロリムスのAUCが27倍、 C_{max} が4.7倍、シロリムスのAUCが38倍、 C_{max} が6.4倍に上昇したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照） <u>やむを得ない場合を除き併用は避けること。</u> やむを得ず併用する場合には、これら薬剤の血中濃度をモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある。 （「薬物動態」の項参照）	リトナビルのCYP3A4阻害作用による。																		

【改訂理由】通知によらない改訂（自主改訂）

タクロリムス

国内において本剤との相互作用が疑われる症例が報告されていることから、既存の注意喚起の強化を図ることとしました。タクロリムスと本剤を併用した薬物相互作用臨床試験においても本剤との併用によりタクロリムスの血中濃度が大幅に上昇することが分かっています。タクロリムスのクリアランス低下に伴う重篤な副作用を発現するおそれがあるため、**やむを得ない場合を除き、タクロリムスと本剤を併用しないでください。**

エベロリムス、シロリムス

エベロリムス又はシロリムスと本剤を併用した薬物相互作用臨床試験において、エベロリムス及びシロリムスの血中濃度が大幅に上昇することが分かったため、追記しました。タクロリムスと同様、これら薬剤のクリアランス低下に伴う重篤な副作用を発現するおそれがあるため、**やむを得ない場合を除き、エベロリムス又はシロリムスと本剤を併用しないでください。**

【参考情報】

1. やむを得ず併用する場合に考えられる対処の一例

相互作用の影響は個人差があるため、本項は参考情報としてご活用いただき、これら薬剤のトラフ濃度測定結果に基づき投与量を調整するなど、必ず患者個別の状況に応じた措置を実施してください。

タクロリムス

本剤投与開始日にはタクロリムスを投与しない。本剤開始後、タクロリムスの血中濃度測定を実施し、その測定結果に基づき、タクロリムスの投与量及び投与間隔を適宜調整してタクロリムスの併用を開始する。薬物動態シミュレーションに基づく目安の併用推奨開始用量はタクロリムス0.5mg/週。本剤と併用する期間を通じてタクロリムスの血中濃度測定を実施し、その結果に基づいて投与量及び投与間隔を適宜調整する。タクロリムスによる副作用の発現や腎機能に対するモニタリングを頻回に実施する。本剤治療期間終了後も本剤による影響が残っている可能性があるため、タクロリムスの血中濃度測定結果に基づき、投与量及び投与間隔の調整を行いながら慎重に併用する。タクロリムスの添付文書情報等も用量調整の参考にする。

(参考文献) Technivie, Viekira Pak米国添付文書

Badri, P. et al., Am J Transplant. 2015; 15(5): 1313-1322.

エベロリムス、シロリムス

本剤と併用する期間を通じてエベロリムス又はシロリムスの血中濃度測定を実施し、その測定結果に基づき、エベロリムス又はシロリムスの投与量及び投与間隔を適宜調整する。エベロリムス又はシロリムスによる副作用の発現に対するモニタリングを頻回に実施する。本剤治療期間終了後も本剤による影響が残っている可能性があるため、エベロリムス又はシロリムスの血中濃度測定結果に基づき、投与量及び投与間隔の調整を行いながら慎重に併用する。エベロリムス又はシロリムスの添付文書情報等も用量調整の参考にする。

2. 薬物相互作用臨床試験 結果概要（社内資料、海外データ）

タクロリムス

健康成人11例に本剤（オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル 25・150・100mg）1日1回とタクロリムスを投与した。試験デザインは以下の通り。タクロリムス濃度は試験期間1の試験1日目及び試験期間2の試験15日目に測定した。

試験期間 1		試験期間 2		
試験 1 日目	14 日間	試験 1-14 日目	試験 15 日目	試験 16-28 日目
タクロリムス 2mg 単回	ウォッシュアウト	本剤	本剤 + タクロリムス 0.5mg 単回	本剤

タクロリムス薬物動態パラメータの変化(試験15日目対試験1日目の比)と実測値を下表に示す。

タクロリムスの薬物動態パラメータ ^a	中心値の比 (試験期間 2 の 15 日目 ^b 対試験期間 1 の 1 日目 ^c)	
	点推定値	90%信頼区間
$C_{max}/Dose$ (ng/mL/mg)	4.267	3.491 - 5.216
$AUC_{\infty}/Dose$ (ng·h/mL/mg)	85.813	67.875 - 108.491
$C_{24}/Dose$ (ng/mL/mg)	24.614	19.687 - 30.773

a. 用量正規化によるパラメータ

b. 併用時: タクロリムス 0.5mg + 定常状態の本剤

c. 単独投与時: タクロリムス 2mg 単回投与

タクロリムスの薬物動態パラメータ	最小二乗平均値 [*]	
	併用時	単独投与時
$C_{max}/Dose$ (ng/mL/mg)	17.2	4.04
$AUC_{\infty}/Dose$ (ng·h/mL/mg)	3535	41.2
$C_{24}/Dose$ (ng/mL/mg)	9.08	0.37

^{*} 反復測定分散分析による

タクロリムスの単独投与と比較し、本剤併用におけるタクロリムスの曝露量は C_{max} で 4.3 倍、 AUC_{∞} で 86 倍、 C_{24} で 25 倍に上昇した。半減期は 32 時間(単独投与時)から 253 時間(併用時)に延長した。

エベロリムス、シロリムス

健康成人12例(エベロリムス)及び11例(シロリムス)に本剤(オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル 25・150・100mg) + dasabuvir(国内未承認) 1日1回とエベロリムス又はシロリムスを投与した。エベロリムス及びシロリムス濃度は試験期間1の試験1日目及び試験期間2の試験15日目に測定した。

試験期間 1		試験期間 2	
試験 1 日目	ウォッシュアウト期間	本剤投与期間	試験 15 日目
エベロリムス 0.75mg 単回	試験 2-7 日目	試験 1-28 日目	本剤 + dasabuvir + エベロリムス 0.75mg 単回
シロリムス 2mg 単回	試験 2-16 日目	試験 1-34 日目	本剤 + dasabuvir + シロリムス 0.5mg 単回

エベロリムスとシロリムス薬物動態パラメータの変化(試験15日目対試験1日目の比)と実測値を下表に示す。

薬物動態パラメータ	中心値の比(試験期間2の15日目 ^a 対試験期間1の1日目 ^b)	
	点推定値(実測値:併用時,単独投与時)	90%信頼区間
エベロリムス		
C _{max} (ng/mL)	4.742	4.288 - 5.245
AUC _∞ (ng·h/mL)	27.119	24.457 - 30.070
C ₁₂ (ng/mg)	16.103	14.481 - 17.907
シロリムス ^c		
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	6.403	5.338 - 7.682
AUC _∞ /Dose (ng·h/mL/mg)	37.993	31.484 - 45.847
C ₂₄ /Dose (ng/mL/mg)	19.545	16.706 - 22.867

- a. 併用時:エベロリムス 0.75mg 又はシロリムス 0.5mg + 定常状態の本剤 + dasabuvir
b. 単独投与時:エベロリムス 0.75mg 単回投与 又はシロリムス 2mg 単回投与
c. 用量正規化によるパラメータ

薬物動態パラメータ	最小二乗平均値 ^{**}	
	併用時	単独投与時
エベロリムス		
C _{max} (ng/mL)	15.8	3.33
AUC _∞ (ng·h/mL)	1135	41.9
C ₁₂ (ng/mg)	8.26	0.51
シロリムス		
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	21.32	3.33
AUC _∞ /Dose (ng·h/mL/mg)	3391	89.24
C ₂₄ /Dose (ng/mL/mg)	11.2	0.57

※反復測定分散分析による

エベロリムス又はシロリムスの単独投与と比較し、本剤併用におけるエベロリムスの曝露量はC_{max}で4.7倍、AUC_∞で27倍、C₁₂で16倍に上昇し、シロリムスの曝露量はC_{max}で6.4倍、AUC_∞で38倍、C₂₄で20倍に上昇した。半減期はエベロリムスで42.4時間(単独投与時)から118時間(併用時)に延長し、シロリムスでは96.3時間(単独投与時)から249時間(併用時)に延長した。

3. タクロリムス、エベロリムス、シロリムスの適応症

以下の適応症において、これらの薬剤が使用されている可能性がありますのでご注意ください。

薬剤名	適応症
タクロリムス (外用剤を除く)	<ul style="list-style-type: none"> 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植、小腸移植、骨髄移植 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 重症筋無力症 関節リウマチ ループス腎炎 潰瘍性大腸炎 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎
エベロリムス	<ul style="list-style-type: none"> 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 心移植、腎移植 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 神経内分泌腫瘍 手術不能又は再発乳癌 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫
シロリムス	<ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 リンパ脈管筋腫症

本製品の最新添付文書情報は PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>
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