

新薬(2018年12月12日・2019年2月26日)

収載日	商品名	会社名	成分名	薬効分類名	頁
2018年 12月12日	ジャルカ配合錠	ヴィーブ	ドルテグラビルナトリウム・リルピピリン塩酸塩	抗ウイルス化学療法剤	2
2019年 2月26日	ビムパットドライシロップ・点滴静注	ユーシービー	ラコサミド	抗てんかん剤	⇒ ※
	セリンクロ錠	大塚	ナルメフェン塩酸塩水和物	アルコール依存症・飲酒量低減薬	3
	タリージェ錠	第一三共	ミロガバリンベシル酸塩	末梢性神経障害性疼痛治療剤	4
	ミネプロ錠	第一三共	エサキセレノン	選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー	5
	デムサーカプセル	小野	メチロシン	チロシン水酸化酵素阻害剤	6
	レルミナ錠	武田	レルゴリクス	GnRH アンタゴニスト	7
	ビジンプロ錠	ファイザー	ダコミチニブ水和物	抗悪性腫瘍剤・チロシンキナーゼ阻害剤	8
	ビラフトビカプセル	小野	エンコラフェニブ	抗悪性腫瘍剤・BRAF 阻害剤	9
	メクトビ錠	小野	ビニメチニブ	抗悪性腫瘍剤・MEK 阻害剤	11
	エプクルーサ配合錠	ギリアド	ソホスブビル・ベルパタスビル	抗ウイルス剤	12
	イベニティ皮下注	アステラス・アムジェン	ロモソズマブ(遺伝子組換え)	ヒト化抗スクレロシンモノクローナル抗体製剤	14
	ザバクサ配合点滴静注用	MSD	タゾバクタムナトリウム・セフトロザン硫酸塩	β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤	15

※「治療薬マニュアル 2019」p.328(錠剤)

2018年12月12日収載

〔抗ウイルス化学療法剤〕

ジャルカ Juluca (ヴィーブ) 625

配合錠：ドルテグラビルナトリウム 52.62 mg (ドルテグラビルとして 50 mg)，リルピピリン塩酸塩 27.50 mg (リルピピリンとして 25 mg)

¥ ジャルカ：配合錠 (¥5,350.9)

適応 HIV-1 感染症 **注意** 1) 本剤はウイルス学的失敗の経験がなく切り替え前 6 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満) が得られており、本剤の有効成分に対する耐性関連変異を持たず本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者に使用 2) 治療に当っては患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査 (遺伝子型解析或いは表現型解析) を参考

用法 1 回 1 錠を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口 **注意** ① 抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師の下で開始 ② 本剤の有効成分であるドルテグラビルを含有する製剤と併用しない。本剤とリファブチンを併用する場合はリルピピリン製剤を 1 回 25 mg 1 日 1 回併用する。尚リファブチンの併用を中止した場合はリルピピリン製剤の投与を中止。リルピピリンを含有する製剤はリファブチン併用時以外は併用しない

禁忌 1) **過敏症** 2) リファンピシチン、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ含有食品、デキサメタゾン全身投与 (単回投与を除く)、PPI (オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ボノプラザン) を投与中

注意 (基本) ① 本剤はドルテグラビル及びリルピピリンの固定用量を含有する配合剤→リルピピリンの用量調節が必要な患者には個別のリルピピリン製剤 (エジュラント錠) を用いる。尚リルピピリン製剤の使用に当っては添付文書を熟読 ② 使用に際しては患者又は患者に代わる適切な者に次の事項をよく説明し同意を得た後使用 a) 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではない事から、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性がある→投与開始後の身体状況の変化を全て担当医に報告 b) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こす事がある為、服用中の全ての薬剤を担当医に報告。又本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合は事前に担当医に報告 c) 長期投与による影響は現在のところ不明 d) 本剤が性的接触又は血液汚染等による他者への感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない e) 担当医の指示なしに用量変更、服用中止を行わない ③ 本剤は HIV-1 感染症に対して 1 剤で治療を行うものである為、リファブチン併用時を除き他の抗 HIV 薬と併用しない。リファブチン併用時にはリルピピリン製剤を併用 ④ 抗 HIV 薬の多剤併用療法患者で免疫再構築炎症反応症候群の報告有。投与開始後、免疫機能が回復し症候性のみならず無症候性日和見感染症 (マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの) 等に対する炎症反応が発現する事がある。又免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患 (甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等) が発現するとの報告があるので、当該症状を評価し必要時には適切な治療を考慮 ⑤ 肝機能障害、黄疸が現れる事があるので定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行う。尚ドルテグラビル及びリルピピリンを併用投与した臨床試験で C 型肝炎ウイルス

重複感染患者では肝機能検査値上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。ドルテグラビル単剤の臨床試験で B 型及び C 型肝炎ウイルス重複感染患者ではトランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かった。又リルピピリン単剤の臨床試験で B 型及び C 型肝炎ウイルス重複感染患者では肝臓関連有害事象 (臨床検査値異常を含む) の発現頻度が非重複感染患者より高かった ⑥ 抗 HIV 薬の使用により体脂肪の再分布/蓄積が現れる事があるので異常が認められた場合は適切な処置 **〔取扱上〕** 湿気回避の為、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し使用の都度密栓 **〔未確立〕** **〔妊〕** ① 有益のみ、妊娠初期は投与しない事が望ましい。妊娠可能な女性には投与開始前に妊娠検査や問診等により妊娠していない事を確認。又投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導 ② 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にリルピピリンを投与した時、出産後と比較しリルピピリンの血中濃度低下が認められている **〔授乳婦〕** 授乳中止 **〔高齢〕** 患者の状態を観察しながら注意して投与 **〔相互〕** ドルテグラビルは主に UGT 1 A 1 で代謝され一部 CYP 3 A 4 でも代謝。又ドルテグラビルは有機カチオントランスポーター 2 (OCT 2) 及び Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE 1) を阻害。リルピピリンは主に CYP 3 A により代謝 **〔併用禁忌〕** 1) リファンピシチン (アプテシン、リファジン等)：ドルテグラビル及びリルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱 (当該薬剤の CYP 3 A 4 及び UGT 1 A 1 誘導作用により、ドルテグラビルの代謝が促進。又 CYP 3 A 4 誘導作用によりリルピピリンの代謝が促進) 2) カルバマゼピン (テグレートール)、フェニトイン (アレビアチン等)、ホスフェニトイン (ホストイン)、フェノバルビタール (フェノバル等)、セイヨウオトギリソウ含有食品：ドルテグラビル及びリルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱 (当該薬剤の CYP 3 A 4 及び UGT 1 A 1 誘導作用によりドルテグラビルの代謝が促進。又 CYP 3 A 4 誘導作用によりリルピピリンの代謝が促進) 3) デキサメタゾン全身投与 (単回投与を除く) デカドロン等：リルピピリンの血中濃度が低下し本剤の効果が減弱 (デキサメタゾンの CYP 3 A 誘導作用によりリルピピリンの代謝が促進) 4) PPI [オメプラゾール (オメプラール、オメプラゾン等)、ランソプラゾール (タケプロン等)、ラベプラゾール (パリエット等)、エソメプラゾール (ネキシウム)、ボノプラザン (タケキャブ等)]：リルピピリンの血中濃度が低下し本剤の効果が減弱 (胃内の pH 上昇によりリルピピリンの吸収が低下) **〔併用注意〕** 1) **ピルシカイニド**：当該薬剤の血中濃度を増加させる可能性。併用により当該薬剤で重大な副作用として報告されている心室頻拍、洞停止及び心室細動等の発現及び重篤化の発現の恐れ (ドルテグラビルの OCT 2 及び MATE 1 の阻害作用により当該薬剤の排出が阻害される可能性) 2) **制酸剤、多価カチオン含有製剤** (乾燥水酸化 Al ゲル、沈降炭酸 Ca 等)：ドルテグラビル及びリルピピリンの血中濃度が低下し本剤の効果が減弱の恐れ。本剤は当該製剤投与の 4 時間以上前又は 6 時間以上後に投与 (胃内の pH 上昇によりリルピピリンの吸収が低下。錯体を形成する事によりドルテグラビルの吸収が阻害) 3) **鉄剤、Ca 含有製剤** (サプリメント等)：ドルテグラビルの血中濃度が低下し本剤の効果が減弱の恐れ。食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は当該製剤投与の 4 時間以上前又は 6 時間以上後の投与が推奨 (鉄、Ca と錯体を形成する事によりドルテグラビルの吸収が阻害) 4) **メトホルミン**：ドルテグラビルが当該製剤の血中濃度を上昇。注意深く観察し必要に応じて当該製剤を減量する等慎重に投与 (ドルテグラビルの OCT 2 及び MATE 1 の阻害作用によりメトホルミン

の排出が阻害される可能性) 5) **リファブチン**: リルピピリンの血中濃度が低下し, 本剤の効果減弱の恐れ. 本剤と当該薬剤を併用の場合, 本剤の投与と同時にリルピピリン単剤 25 mg 1 日 1 回を追加して投与(リファブチンの CYP 3A 誘導作用によりリルピピリンの代謝が促進) 6) **H₂ 遮断剤**(ファモチジン, シメチジン, ニザチジン, ラニチジン): リルピピリンの血中濃度が低下し, 本剤の効果減弱の恐れ. 本剤は H₂ 遮断剤投与の 4 時間以上前又は 12 時間以上後に投与(胃内の pH 上昇によりリルピピリンの吸収が低下) 7) **クラリスロマイシン, エリスロマイシン**: リルピピリンの血中濃度上昇の可能性. 代替としてアジスロマイシン等を考慮(当該薬剤の CYP 3A 阻害作用によりリルピピリンの代謝が阻害) 8) **メサドン**: リルピピリンがメサドンの血中濃度を低下(機序不明) 9) **QT 延長を起こす事が知られている薬剤**(アミオダロン, ソタロール等): QT 延長, 心室性頻拍(Torsades de Pointes を含む)の発現の恐れ(リルピピリン 75 mg 及び 300 mg 投与時に QT 延長が認められている)

〈抗 HIV 薬との相互作用〉 1) **非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)**(エファビレンツ, エトラピリン, ネビラピン): ドルテグラビル及びリルピピリンの血中濃度を低下させる可能性(当該薬剤の CYP 3A 4 及び UGT 1A 1 誘導作用によりドルテグラビルの代謝が促進. 又当該薬剤の CYP 3A 4 誘導作用によりリルピピリンの代謝が促進) 2) **プロテアーゼ阻害剤(PI)** a) **ホスアンプレナビル/リトナビル**: ドルテグラビルの血中濃度を低下. 又リルピピリンの血中濃度上昇の可能性(ホスアンプレナビルの CYP 3A 4 及び UGT 1A 1 誘導作用によりドルテグラビルの代謝が促進. 又ホスアンプレナビル/リトナビルの CYP 3A 阻害作用によりリルピピリンの代謝が阻害) b) **ダルナビル/リトナビル**: ダルナビル/リトナビル 800/100 mg を 1 日 1 回併用した時, リルピピリンの C_{max} 及び AUC が各々 79% 及び 130% 増加(ダルナビル/リトナビルの CYP 3A 阻害作用によりリルピピリンの代謝が阻害) c) **ロピナビル/リトナビル**: ロピナビル/リトナビル 400/100 mg を 1 日 2 回併用した時, リルピピリンの C_{max} 及び AUC が各々 29% 及び 52% 増加(ロピナビル/リトナビルの CYP 3A 阻害作用によりリルピピリンの代謝が阻害)

慎重 1) 不整脈を起こし易い患者(低 K 血症, 著しい徐脈, 急性心筋虚血, うっ血性心不全, 先天性 QT 延長症候群等)又は QT 延長を起こす事が知られている薬剤を投与中(リルピピリン 75 mg 及び 300 mg 投与時に QT 延長が認められており, 当該患者では QT 延長により不整脈発現の恐れ) 2) B 型又は C 型肝炎ウイルス重複感染(肝機能悪化の恐れ)

過量投与 **〈徴候・症状〉** 過量投与によるデータは限られている. 臨床試験でドルテグラビルは 1 回 250 mg まで健康成人に投与されたが予測できない副作用は報告されていない. 又リルピピリン 75 mg 及び 300 mg 投与時に QT 延長が認められている **〈処置〉** 過量投与に対して特別な治療法はない. 過量投与の場合はバイタルサイン, 心電図(QT 間隔)及び臨床症状を注意深く観察し, 必要に応じて適切な支持療法を行う. 必要に応じて胃洗浄, 活性炭の投与を行う. ドルテグラビル及びリルピピリンは高い蛋白結合率を有する為, 血液透析により除去できる可能性は低い

副作用 **〈重大〉** 1) **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, 好酸球増多等を伴う遅発性の重篤な過敏症状が現れる事があるので観察を十分に行い, 当該症状が現れた場合は中止し適切な処置. 尚中止後も発疹, 発熱, 肝機能障害等の症状が再燃或いは遷延化する事があるので注意 2) **肝機能障害, 黄疸**: AST,

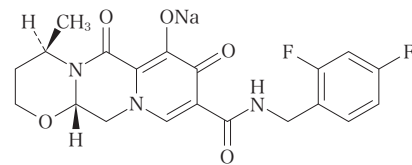
ALT, ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害, 黄疸が現れる事があるので異常が認められた場合は中止等処置 **〈その他〉**

1) **免疫系**(免疫再構築炎症反応症候群) 2) **代謝**(食欲減退) 3) **精神・神経系**(頭痛, 不眠症, 異常な夢, 浮動性眩暈, 鬱病, 睡眠障害, 自殺念慮/自殺企図, 抑うつ気分, 傾眠, 不安) 4) **消化器**(下痢, 悪心, 鼓腸, 腹痛, 上腹部痛, 腹部不快感, 嘔吐) 5) **肝臓**(肝炎) 6) **皮膚**(発疹, 癢痒) 7) **全身症状**(疲労) 8) **筋骨格**(関節痛, 筋肉痛) 9) **臨床検査**(体重増加, トランスアミナーゼ上昇, 血清クレアチニン増加, 総ビリルビン増加, クレアチンホスホキナーゼ増加)

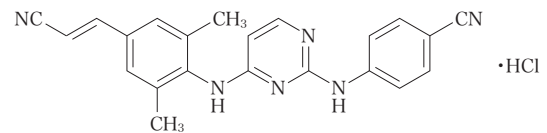
作用 ドルテグラビル(インテグラーゼ阻害薬)とリルピピリン[非核酸系逆転写酵素阻害薬(mnRTIs)]の合剤

構造式

ドルテグラビルナトリウム 分子量 441.36



リルピピリン塩酸塩 分子量 402.88



規制 劇 処方せん RMP

2019年2月26日収載

〔アルコール依存症 飲酒量低減薬〕

ナルメフェン塩酸塩水和物
nalmefene hydrochloride hydrate

119

セリシクロ Selincro (大塚)

錠: 10 mg

¥セリシクロ: 錠(¥296.4)

適応 アルコール依存症患者における飲酒量の低減 **注意**

1) アルコール依存症の治療目標は, 原則断酒の達成とその継続である. アルコール依存症に伴う精神・身体症状及び患者の意思を総合的に勘案し, 断酒ではなく飲酒量低減を治療目標とする事が適切と判断された患者に対して投与 2) アルコール依存症治療の主体は心理社会的治療である事から, 服薬遵守及び飲酒量の低減を目的とした心理社会的治療と併用する(服薬遵守及び飲酒量の低減を目的とした心理社会的治療と併用していない場合の有効性は未確立) 3) アルコール依存症の診断は国際疾病分類等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し, 基準を満たす場合にのみ投与 4) 習慣的に多量飲酒が認められる患者に使用. その目安は純アルコールとして 1 日平均男性 60 g 超, 女性 40 g 超の飲酒量 5) 緊急の治療を要するアルコール離脱症状(幻覚, 痙攣, 振戦せん妄等)を呈している患者では, 離脱症状に対する治療が終了してから使用する(緊急の治療を要するアルコール離脱症状が認められる患者への安全性及び有効性は未確立) 6) 飲酒量低減治療の意思のある患者にのみ使用

用法 1 回 10 mg を飲酒の 1~2 時間前に経口. 但し 1 日 1 回まで. 症状により適宜増可 ▶ 1 日量は 20 mg を超えない **注意** ①服薬せずに飲酒し始めた場合は気付いた時点で直ちに服薬. 但し飲酒終了後には服薬しない ②本剤の投与

4 新薬

継続及び治療目標の見直しの要否を定期的に検討し漫然と投与しない(国内臨床試験において1年を超える使用経験無)
③重度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)には1日最高用量を10mgとする。軽度及び中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類A及びB)並びに重度の腎機能障害患者(eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満)は血中濃度の過度の上昇の恐れがあるので20mgに増量する場合は患者の状態を観察しながら慎重に

禁忌 1)過敏症 2)オピオイド系薬剤(鎮痛、麻酔)を投与中又は投与中止後1週間以内の患者(オピオイドの離脱症状又はその悪化の発現の恐れ) 3)オピオイドの依存症又は離脱の急性症状患者(オピオイドの離脱症状又はその悪化の発現の恐れ)

注意 **〈基本〉** ①注意力障害、浮動性めまい、傾眠等→運転等注意 ②アルコール依存症の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師の下で投与 ③アルコール依存症の妊婦及び授乳中の患者の治療目標は断酒とする ④本剤との因果関係は明らかではないが、自殺念慮、自殺企図等が報告→患者の状態を十分に観察すると共に関連症状の発現の場合は中止等処置 **〈適用上〉** 分割・粉碎不可[動物実験(マウス)で皮膚感作性が報告]

妊 治療目標は断酒→有益のみ[アルコール摂取は胎児の発育に影響。又動物実験(ウサギ)において本薬投与により胎児に軽度の発育遅延が報告] **授乳婦** 授乳を中止[動物実験(ラット)において乳汁中への移行が報告] **高齢** 慎重に

相互 **〈併用禁忌〉** オピオイド系薬剤(鎮痛、麻酔)(但し緊急事態により使用する場合を除く)[モルヒネ(MSコンチン等)、フェンタニル(フェントス等)、フェンタニル・ドロペリドール(タラモナル)、レミフェンタニル(アルチバ等)、オキシコドン(オキシコンチン等)、メサドン(メサペイン)、ブプレノルフィン(ノルスパン等)、タペンタドール(タペンタ)、トラマドール(トラマル等)、トラマドール・アセトアミノフェン(トラムセット)、ペチジン、ペチジン・レバロルフアン(ペチロルフアン)、ペンタゾシン(ソセゴン等)、ヒドロモルフォン(ナルサス等)]：オピオイド受容体作動薬の離脱症状を起こす恐れあり。又オピオイド受容体作動薬の鎮痛作用減弱の為、効果を得る為に必要な用量が通常用量より多くなる恐れがある。緊急の手術等によりやむを得ずオピオイド系薬剤投与の場合、患者毎にオピオイド用量を漸増し、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状を注意深く観察。又手術等でオピオイド系薬剤投与が事前にわかる場合は少なくとも1週間前に本剤の投与中断。本剤を処方する際には事前に本剤を服用している旨を医療従事者へ伝える必要がある事を患者に説明(本剤のμオピオイド受容体拮抗作用によりμオピオイド受容体作動薬に対して競合的に阻害) **〈併用注意〉** オピオイド系薬剤(併用禁忌の薬剤を除く)(コデイン、ジヒドロコデイン、ロペラミド、トリメブチン等)：オピオイド受容体作動薬の効果減弱の為効果が得られない→注意(本剤のμオピオイド受容体拮抗作用によりμオピオイド受容体作動薬に対して競合的に阻害)

慎重 1)アルコール離脱症状を呈した者(幻覚、痙攣、振戦せん妄、震え、発汗、睡眠障害等の発現) 2)肝機能障害又は腎機能障害(肝機能又は腎機能の低下に伴い血中濃度が上昇) 3)自殺念慮又は自殺企図の既往者、自殺念慮のある者(自殺念慮、自殺企図の発現)

副作用 **〈その他〉** 1)精神神経系[浮動性眩暈、傾眠、頭痛、不眠症、味覚異常、感覚鈍麻、睡眠の質低下、注意力障害、不安、抑うつ、易刺激性、睡眠障害、頭部不快感、無為、健

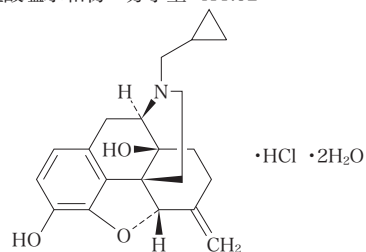
忘、自律神経失調、体位性眩暈、異常感覚、知覚過敏、仮面状顔貌、記憶障害、精神的機能障害、ミオクローヌス、鎮静、振戦、激越、無感情、不快気分、リビドー減退、気力低下、気分動揺、パニック発作、落ち着きのなさ、性的興奮障害、精神症状(錯乱、幻覚、幻視、幻聴、解離等)→患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合は原疾患の影響、遷延性等を考慮し、症状に応じ中止等処置)、リビドー消失、悪夢、緊張、多幸気分、アカシジア、ジスキネジア、錯感覚、片頭痛、麻痺] 2)循環器(動悸、高血圧、頻脈、第一度房室ブロック、心室性期外収縮、心電図QT延長、低血圧、起立性低血圧、右脚ブロック、不整脈) 3)消化器(悪心、嘔吐、食欲減退、便秘、腹部不快感、腹部膨満、下痢、腹痛、口内乾燥、消化不良、流涎過多、口の感覚鈍麻、口の錯感覚、口角口唇炎、食欲亢進、胃腸炎、胃腸音異常、口腔知覚不全、硬便、大腸ポリープ、軟便、早期満腹) 4)血液(白血球減少症、白血球数増加、赤血球数減少、好中球数減少) 5)内分泌・代謝(高プロラクチン血症、血中プロラクチン減少、血中TG増加、血中K減少、血中ブドウ糖増加、体重増加、高脂血症、尿中ケトン体陽性、血中コレステロール増加、体重減少) 6)肝臓[肝機能異常(AST、ALT、γ-GTP、ALP、血中ビリルビンの増加等)、慢性肝炎、肝硬変] 7)腎・尿路(頻尿、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、排尿困難) 8)皮膚(蕁麻疹、全身性痒痒症、皮膚乾燥、湿疹、せつ、多形紅斑、発疹、丘疹性皮疹、全身性皮疹、皮膚炎、血管性浮腫) 9)呼吸器(鼻出血、喉頭不快感、息詰まり感、咽喉乾燥、鼻閉、呼吸異常、喘鳴、口腔咽頭不快感、咽頭炎、口腔咽頭痛、器質性肺炎、過換気、鼻漏) 10)眼(眼乾燥、眼刺激、眼痛、眼瞼浮腫、羞明、動揺視、視力障害) 11)生殖器(勃起増強、不正子宮出血、勃起不全、自発陰茎勃起) 12)耳(回転性眩暈、耳鳴、聴力低下、耳不快感、一過性難聴、聴覚過敏) 13)その他(倦怠感、疲労、口渴、異常感、ほてり、二日酔い、筋骨格硬直、多汗症、寝汗、冷汗、無力症、不快感、酩酊感、筋骨格不快感、胸部不快感、悪寒、末梢冷感、冷感、熱感、灼熱感、発熱、疼痛、末梢腫脹、過敏症、花粉症、帯状疱疹、関節痛、背部痛、筋痙攣、筋力低下、筋緊張、筋固縮、筋肉痛)

動態 10mg 単回投与 **C_{max}** : 8.88±3.34 ng/mL **T_{max}** : 1時間 **T_{1/2}** : 12.1±2.1時間

作用 本薬はμオピオイド受容体及びδオピオイド受容体に対しては拮抗薬として、κオピオイド受容体に対しては部分的作動薬として作用する事により飲酒量の低減作用を發揮すると考えられているが明確な機序は不明

構造式

ナルメフェン塩酸塩水和物 分子量 411.92



規制 劇 処方せん RMP

〔末梢性神経障害性疼痛治療剤〕

ミロガバリンベシル酸塩 mirogabalin besilate

119

タリージェ Tarlige (第一三共)

錠 : 2.5・5・10・15 mg

¥タリージェ : 錠 (¥78/2.5 mg, ¥107.7/5 mg,

¥148.7/10 mg, ¥179.6/15 mg)

適応 末梢性神経障害性疼痛

用法 初期用量 1回 5 mg を 1日 2回経口, その後 1回用量 5 mg ずつ 1週間以上の間隔をあけて漸増し, 1回 15 mg を 1日 2回経口. 尚, 年齢, 症状により 1回 10 mg~15 mg の範囲で適宜増減し 1日 2回投与 **注意** 腎機能低下患者では血漿中濃度が高くなり副作用が発現し易くなる恐れがある為, 患者の状態を十分に観察し慎重に投与. 腎機能障害患者に投与する場合は次に示すクレアチニンクリアランス値を参考に投与量及び投与間隔を調節. 低用量から開始し忍容性が確認され効果不十分な場合は増量 ① 1日投与量 a) 腎機能障害軽度 (90 mL/min > CLCr ≥ 60 mL/min) → 10~30 mg b) 腎機能障害中等度 (60 mL/min > CLCr ≥ 30 mL/min) → 5~15 mg c) 腎機能障害重度 (血液透析患者を含む) (30 mL/min > CLCr) → 2.5~7.5 mg ② 初期用量 a) 腎機能障害軽度 (90 mL/min > CLCr ≥ 60 mL/min) → 1回 5 mg 1日 2回 b) 腎機能障害中等度 (60 mL/min > CLCr ≥ 30 mL/min) → 1回 2.5 mg 1日 2回 c) 腎機能障害重度 (血液透析患者を含む) (30 mL/min > CLCr) → 1回 2.5 mg 1日 1回 ③ 有効用量 a) 最低用量 1. 腎機能障害軽度 (90 mL/min > CLCr ≥ 60 mL/min) → 1回 10 mg 1日 2回 2. 腎機能障害中等度 (60 mL/min > CLCr ≥ 30 mL/min) → 1回 5 mg 1日 2回 3. 腎機能障害重度 (血液透析患者を含む) (30 mL/min > CLCr) → 1回 5 mg 1日 1回 b) 推奨用量 1. 腎機能障害軽度 (90 mL/min > CLCr ≥ 60 mL/min) → 1回 15 mg 1日 2回 2. 腎機能障害中等度 (60 mL/min > CLCr ≥ 30 mL/min) → 1回 7.5 mg 1日 2回 3. 腎機能障害重度 (血液透析患者を含む) (30 mL/min > CLCr) → 1回 7.5 mg 1日 1回

禁忌 過敏症

注意 **基本** ① 眩暈, 傾眠, 意識消失等 → **運転不可**, 特に高齢者では当該症状により転倒し骨折等の恐れがある為十分に注意 ② 投与により体重増加を来す → 肥満に注意し, 肥満の徴候が現れた場合は食事療法, 運動療法等の適切な処置を行う. 特に投与量の増加又は長期投与に伴い体重増加が認められる事がある為, 定期的に体重計測を実施 ③ 本剤による神経障害性疼痛の治療は原因療法ではなく対症療法 → 疼痛の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行い本剤を漫然と投与しない ④ 急激な投与中止により不眠症, 悪心, 下痢, 食欲減退等の離脱症状 → 中止の場合は徐々に減量等慎重に ⑤ 本剤投与により弱視, 視覚異常, 霧視, 複視等の眼障害 → 診察時に眼障害の問診を行う等注意し, 異常の場合は適切な処置 **その他** ① 日本を含むアジアで実施した国際共同プラセボ対照試験で自殺関連有害事象が本剤投与群 1,227 例中 3 例 (0.24% : 自殺既遂 1 例, 自殺念慮 2 例), プラセボ群 721 例中 1 例 (0.14% : 自殺念慮 1 例) に確認 ② 日本を含むアジアで実施した国際共同プラセボ対照試験で死亡例が本剤投与群 1,227 例中 2 例 (0.16%) で報告され, プラセボ群 721 例では報告はなかった. 本剤投与群の死亡例は何れも糖尿病性末梢神経障害性疼痛の患者であった **取扱上** 開封後は湿気回避で保存

関 未確立 **妊** 有益のみ **授乳婦** 授乳を回避 **高齢** 腎機能が低下している事が多い為クレアチニンクリアランス値を参考に投与量, 投与間隔調節等慎重に. 又高齢者では眩暈, 傾眠, 意識消失等により転倒し骨折等の恐れがある為十分に注意

相互 本薬は主として腎からの糸球体ろ過及び尿細管分泌により排泄される. 本薬の分泌に関わる主なトランスポーターは有機アニオントランスポーター (OAT) 1, OAT 3,

H⁺/有機カチオンアンチポーター (MATE) 1 及び MATE 2-K である. 又 UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT) による代謝も受ける **併用注意** 1) **プロベネシド**: 併用により本剤の血中濃度が上昇し, 作用増強の恐れ (当該薬剤の OAT 1, OAT 3 及び UGT の阻害作用によると考えられる) 2) **シメチジン**: 併用により本剤の血中濃度が上昇し, 作用増強の恐れ (当該薬剤の MATE 1 及び MATE 2-K の阻害作用によると考えられる) 3) **ロラゼパム, アルコール (飲酒)**: 注意力, 平衡機能低下増強の恐れ (相互に中枢神経抑制作用増強と考えられる)

慎重 1) 腎機能障害患者 2) 高齢者

過量投与 **症状** 線維筋痛症の海外臨床試験で 1日 60 mg までの過量投与例が報告. 過量投与時による症状は多幸気分, 構語障害, 頭痛, 嚥下障害, 関節炎, 関節腫脹, 無力症であった **処置** 症状に応じた対症療法を行う. 本剤は血液透析により 15.3% が除去される

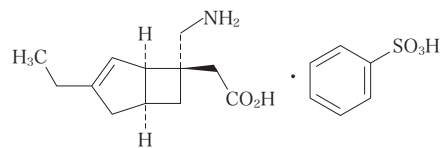
動態 5 mg 単回経口投与 **Cmax**: 78.3 ± 18.0 ng/mL **Tmax**: 1 時間 **T_{1/2}**: 2.96 ± 0.17 時間

作用 本薬は神経系において電位依存性 Ca チャネルの機能に対し補助的な役割をなす α₂δ サブユニットとの結合を介して Ca 電流を抑制する事により鎮痛作用を発揮すると考えられる

副作用 **重大** 1) 眩暈, 傾眠, 意識消失 → 転倒し骨折等の恐れがあるので観察を十分に行い, 異常の場合は中止又は減量等処置 2) **肝機能障害**: AST, ALT 上昇等の肝機能障害 → 観察を十分に, 全身倦怠感や食欲不振等の初期症状を含む異常が認められた場合には中止し処置 **その他** 次の副作用が現れる事があるので, 異常の場合は必要に応じ中止等処置 1) **精神神経系** (傾眠, 浮動性眩暈, 体位性眩暈, 不眠症) 2) **眼** (霧視) 3) **血液** (好酸球数増加) 4) **循環器** (起立性低血圧, 高血圧) 5) **消化器** (便秘, 腹部膨満, 口内乾燥, 胃炎, 嘔吐, 食欲亢進, 食欲減退, 上腹部痛, 胃食道逆流性疾患) 6) **肝臓** (肝酵素上昇) 7) **その他** [浮腫, 体重増加, 歩行障害, 異常感, 回転性眩暈, 口渇, 顔面浮腫, 転倒, 糖尿病 (HbA_{1c} 上昇, 血糖値上昇)]

構造式

ミロガバリンベシル酸塩 分子量 367.46

**規制** 処方せん RMP**【選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー】****エサキセレンオン esaxerenone**

2149

ミネブロ (第一三共)

錠 : 1.25・2.5・5 mg

¥ミネブロ : 錠 (¥46.9/1.25 mg, ¥89.9/2.5 mg, ¥134.9/5 mg)

適応 高血圧症

用法 2.5 mg を 1日 1回経口投与. 尚効果不十分な場合は 5 mg まで増量可 **注意** ① 投与中に血清 K 値が 5.0 mEq/L を超えた場合は減量を考慮し, 5.5 mEq/L 以上の場合は減量ないし中止し 6.0 mEq/L 以上の場合は直ちに中止 ② 中等度の腎機能障害 (eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満) 患者及びアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では 1.25 mg を 1日 1回投与から開始し,

6 新薬

血清 K 値等患者の状態に応じて投与開始から 4 週間以降を目安に 2.5 mg を 1 日 1 回投与へ増量。効果不十分な場合は 5 mg まで増量可(臨床試験で実施された血清 K 値及び eGFR に基づく調節については添付文書上の「臨床成績」の項参照)

禁忌 1) **過敏症** 2) **高 K 血症もしくは投与開始時に血清 K 値 5.0 mEq/L を超えている患者**(高 K 血症増悪の恐れ) 3) **重度腎機能障害**(eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満)(高 K 血症誘発の恐れ。臨床試験での投与経験無) 4) **K 保持性利尿剤**(スピロノラクトン, トリアムテレン, カンレノ酸 K), **アルドステロン拮抗剤**(エプレレノン)又は **K 製剤**(塩化 K, グルコン酸 K, アスパラギン酸 K, ヨウ化 K, 酢酸 K) **投与中**

注意 **〈基本〉** ①高 K 血症が現れる事があるので血清 K 値を原則として投与開始前, 開始後(又は用量調節後)2 週以内及び約 1 ヶ月時点で測定しその後も定期的に測定。特に中等度の腎機能障害患者, アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者, 高齢者, 高 K 血症を誘発し易い薬剤の併用患者では高 K 血症の発現リスクが高まる恐れがある為より頻回に測定 ②降圧作用に基づくめまい等 → **運転注意** **〈取扱上〉** 本剤 1.25 mg 及び 2.5 mg は錠剤表面に使用色素による黄色の斑点がみられる事がある。又本剤 5 mg は錠剤表面に使用色素による赤色の斑点がみられる事がある

未確立 **妊** 未確立 → 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には有益性のみ **授乳婦** 投与を避けやむを得ず投与の場合は授乳を中止 **高齢** 患者の状態を観察しながら投与(脳梗塞等の恐れ)

相互 本剤は薬物代謝酵素 CYP 3A で代謝 **〈併用禁忌〉** 1) **K 保持性利尿剤** [スピロノラクトン(アルダクトン A), トリアムテレン(トリテレン), カンレノ酸 K(ソルダクトン)], **アルドステロン拮抗剤** [エプレレノン(セララ)]: 血清 K 値上昇の恐れ(併用により K 貯留作用増強の恐れ) 2) **K 製剤** [塩化 K(塩化 K, スローケー), グルコン酸 K(グルコンサン K), アスパラギン酸 K(アスパラ K, アスパラ), ヨウ化 K(ヨウ化 K), 酢酸 K(酢酸 K)]: 血清 K 値上昇の恐れ(併用により K 貯留作用増強の恐れ) **〈併用注意〉** 1) **ACE 阻害剤**(イミダプリル, エナラプリル), **ATII 受容体拮抗剤**(オルメサルタン, アジルサルタン, テルミサルタン等), **アリスキレン**, **シクロスポリン**, **タクロリムス**, **ドロスピレノン配合剤**: 血清 K 値上昇の恐れ → 血清 K 値を定期的に測定等十分注意(併用により K 貯留作用増強の恐れ) 2) **強い CYP 3A 阻害剤**(イトラコナゾール, クラリスロマイシン, サキナビル等): 本剤の血漿中濃度が上昇し血清 K 値上昇誘発の恐れ → 血清 K 値測定等注意(CYP 3A 阻害剤は本剤の代謝を阻害) 3) **強い CYP 3A 誘導剤**(リファンピシン, フェニトイン, カルバマゼピン等, セイヨウトドリソウ含有食品): 本剤の血漿中濃度が減少し作用減弱の恐れ → 本剤投与時は当該薬剤・食品との併用を可能な限り回避。併用の場合は患者の状態を観察(CYP 3A 誘導剤は本剤の代謝を促進) 4) **リチウム製剤**(炭酸 Li): Li 中毒の恐れ → 血中 Li 濃度に注意(明確な機序は不明であるが Na イオン不足は Li イオンの貯留を促進するといわれている為, Na 排泄促進により起こると考えられる) 5) **NSAIDs**(インドメタシン等): 本剤の降圧作用の減弱や腎機能障害患者では高 K 血症の恐れ(明確な機序は不明であるがプロスタグランジン産生が抑制される事によって Na 貯留作用による降圧作用減弱, K 貯留作用による血清 K 値の上昇が起こると考えられる。危険因子: 腎機能障害) 6) **ミトタン**: ミトタンの作用阻害の恐れ [ミトタンの薬効を阻害するとの報告がある]

慎重 1) 中等度の腎機能障害 2) アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者 3) 高齢者 4) 重度の肝機能障害(血中濃度上昇の恐れ。臨床試験での投与経験無)

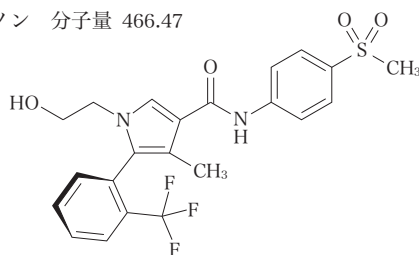
副作用 **〈重大〉** **高 K 血症** → 観察を十分に行い異常の場合は直ちに適切な処置 **〈その他〉** 次の副作用が現れる事があるので, 異常の場合は必要に応じ適切な処置 1) **血液**(貧血, 血小板数減少, 白血球数減少) 2) **代謝**(血中尿酸増加, 高尿酸血症, 痛風) 3) **精神神経系**(眩暈, 頭痛) 4) **肝臓**(肝機能異常, γ -GTP 上昇) 5) **泌尿器**(腎機能障害, GFR 減少, 血中クレアチニン増加, BUN 上昇) 6) **その他**(血清 K 値上昇, 異常感, 低血圧)

動態 5 mg を空腹時単回投与 **Cmax**: 64.9 ± 12.1 ng/mL **Tmax**: 3 時間 **T_{1/2}**: 18.6 ± 2.38 時間

作用 本薬は非ステロイド構造を有するミネラルコルチコイド受容体ブロッカーであり, 核内受容体であるミネラルコルチコイド受容体に選択的に結合し, レニン-アンジオテンシン系等により生成が促進される副腎皮質ホルモンのアルドステロンによるミネラルコルチコイド受容体の活性化を阻害する。過剰なミネラルコルチコイド受容体の活性化により, 尿中 Na 及び水分の再吸収の促進などによる血圧上昇が起こり心臓, 血管, 腎臓等の組織障害促進等が知られている。エサキセレノンはミネラルコルチコイド受容体の活性化を抑制する事で降圧作用を発揮するものと考えられる

構造式

エサキセレノン 分子量 466.47



規制 **処方せん** **RMP**

〔チロシン水酸化酵素阻害剤〕

メチロシン metirosine

219

デムサー Demser (小野)

カプセル: 250 mg

¥デムサー: カプセル(¥5,853.5)

適応 褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善

注意 本剤は次の何れも満たす場合に使用する 1) 既存の交感神経受容体遮断薬による治療では十分な治療効果が得られていない 2) 外科手術前の処置, 外科手術が適応とならない患者の管理, 悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療を目的とする

用法 成人及び 12 歳以上の小児にはメチロシンとして 1 日 500 mg ~ 経口開始。効果不十分な場合は経過を十分に観察しながら 3 日間以上の間隔で 1 日 250 mg 又は 500 mg ずつ漸増し, 患者の尿中カテコールアミン量及び症状の十分な観察の下適宜増減。但し 1 日最高用量は 4,000 mg, 1 回最高用量は 1,000 mg, 投与間隔は 4 時間以上とし 1 日 500 mg は 1 日 2 回, 1 日 750 mg は 1 日 3 回, 1 日 1,000 mg 以上は 1 日 4 回に分割する **注意** ①本剤は原則として交感神経受容体遮断薬と併用して使用 ②本剤開始時及び用量調節時にカテコールアミンの指標である尿中のメタネフリン量, ノルメタネフリン量を測定し, 投与開始前の測定値から 50% 以上減少する投与量を目安として維持用量を決定する。尚維持用量は尿中のアドレナリン, ノルアドレナリン, パニリルマンデル酸の測定値, 血圧, 患者の自覚症状等も参考に総合的に判

断して決定する。又本剤開始時及び用量調節時は特に慎重に患者の状態を観察し副作用の発現等に注意 ③尿中のメタネフリン量、ノルメタネフリン量は適切に採取された24時間蓄尿検体を用いる等、精度の高い評価方法により測定 ④本剤は主に腎臓で排泄される為、中等度腎機能障害(eGFR \geq 30 mL/分、 $<$ 60 mL/分)のある患者では3日間以上の間隔において1日250 mg ずつ慎重に漸増 ⑤患者の年齢、腎機能、心機能等から本剤による副作用の発現リスクが高いと考えられる場合は1日500 mg より低用量からの投与開始を考慮し慎重に投与 ⑥4日間以上休薬した後、投与再開の場合は【用法】の項に従って1日500 mg 以下から開始し休薬前の本剤の投与量も考慮の上段階的に増量 ⑦国内臨床試験では日本人に1日2,500 mg を超えての使用経験無

禁忌 1)過敏症 2)重度腎機能障害(eGFR $<$ 30 mL/分)(使用経験無く本剤の血中濃度が著しく上昇の恐れ)

注意 **〈基本〉** ①本剤はカテコールアミンの低下作用を有する為、血圧低下が現れる事がある。投与中は用量調節時等、定期的に尿中カテコールアミン量の測定と共に血圧測定を行う。又血圧低下の恐れがある場合は交感神経受容体遮断薬、その他の降圧剤又は本剤の減量等の処置を考慮 ②鎮静、傾眠、錐体外路障害等の発現→**運転不可** ③本剤を成分とする結晶尿が現れる事があるので1日1Lを目安に積極的な水分摂取を行うよう患者に指導し、定期的に尿検査を実施。本剤の1日量が2,000 mg を超える場合は1日の排尿量が2L以上になるよう患者に指導。本剤による結晶尿が現れた場合は水分摂取量を更に増やす ④褐色細胞腫の手術前における本剤の臨床試験での使用経験は限られており、緊急手術前の使用経験無。本剤を投与しても手術操作に伴う高血圧クリーゼ又は不整脈が現れる事がある為注意 ⑤投与中止後は睡眠障害(不眠症、過覚醒、活力増進、精神運動亢進)の発現に注意 ⑥本剤の長期使用が必要な患者では定期的に臨床検査(尿検査、血液検査、肝機能検査及び腎機能検査等)を実施。特に腎機能障害患者では血中濃度上昇の恐れがあるので腎機能の定期的検査が望ましい **〈その他〉** 本剤のがん原性試験は未実施 **〈取扱上〉** 無包装状態の本剤を高温・高湿度(30°C/75%)の条件下で保存した時、外観変化が認められているので開封後は高温、多湿を避けて保存 **検査値への影響** 本剤のカテコールアミン合成阻害作用による代謝経路の変化により血漿中のドーパミンは殆ど変化しないが、尿中のドーパミンの高値が認められる事がある。又本剤の代謝物の影響により尿中のアドレナリン及びノルアドレナリンの偽高値が認められる事がある

Ⓐ 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は未確立 **Ⓑ** 有益のみ(未確立。又本剤の動物を用いた生殖発生毒性試験は未実施) **授乳婦** 授乳を中止(未確立) **高齢** 慎重に

相互 **〈併用注意〉** 1)降圧剤：血圧低下の恐れがあるので減量等注意(相互に降圧作用増強) 2)アルコール(飲酒)：鎮静作用増強の恐れ(相互に中枢神経抑制作用増強の恐れ) 3)中枢神経系抑制剤(睡眠剤、麻酔剤、鎮静剤等)：鎮静作用増強の恐れ(相互に中枢神経抑制作用増強の恐れ) 4)フェノチアジン系抗精神病薬(クロルプロマジン、レボメプロマジン、ペルフェナジン、フルフェナジン、プロクロルペラジン、プロペリシアジン)、ハロペリドール：錐体外路障害増強の恐れ(相互に錐体外路障害増強の恐れ)

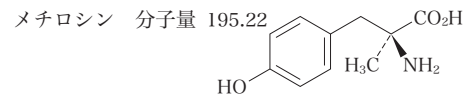
慎重 腎機能障害(主として腎臓で排泄される為、血中濃度上昇の恐れ)

副作用 **〈重大〉** 1)鎮静(12.5%)、傾眠(81.3%)→患者の状

態を十分に観察し、異常の場合は減量、休薬又は中止等の処置 2)精神障害：不安、不眠症、鬱病(何れも6.3%)、幻覚、失見当識、錯乱状態等の精神障害→当該症状が現れた場合は減量、休薬又は中止等処置 3)錐体外路障害：流涎、会話障害、開口障害、パーキンソニズム、振戦、運動緩慢、表情減少(何れも6.3%)等の錐体外路障害→当該症状の発現の場合は減量、休薬又は中止等処置 4)下痢、軟便(何れも6.3%)が現れる事があり重症化の可能性があるので、観察を十分に行い、異常の場合は減量、休薬又は中止等処置 5)結晶尿：本剤成分とする結晶尿が現われ、排尿障害、血尿の症状が現れる事がある。結晶尿の発現の場合は十分な水分摂取の指示と共に減量、休薬又は中止等を考慮 **〈その他〉** 次の副作用の確認→症状にあわせて適切な処置 1)血液及びリンパ系障害(貧血、好酸球増加症、血小板減少症、血小板増加症) 2)心臓障害(徐脈) 3)胃腸障害(嘔吐、悪心、腹痛、唾液欠乏、口内乾燥) 4)全身障害(発熱、末梢性浮腫) 5)代謝及び栄養障害(食欲減退、アシドーシス、低K血症) 6)神経系障害(体位性眩暈、浮動性眩暈、過覚醒、頭痛) 7)呼吸器、胸郭及び縦隔障害(鼻閉、咽頭浮腫) 8)皮膚及び皮下組織障害(蕁麻疹) 9)血管障害(高血圧クリーゼ、起立性低血圧) 10)その他(乳房腫脹、乳汁漏出症、勃起不全、射精不能) 11)臨床検査(体重増加、血中CK増加、血中コレステロール増加、血中TG増加、尿中蛋白陽性、血圧低下、AST増加) **動態** 日本人健康成人に本剤500 mg 空腹時単回経口投与 **Cmax** : 17,100 \pm 2,570 ng/mL **Tmax** : 2時間 **T_{1/2}** : 9.07 \pm 0.367時間

作用 本薬はカテコールアミンの生合成律速酵素であるチロシン水酸化酵素を阻害する事で生体内カテコールアミン含量を減少させる

構造式



保存 気密容器 **規制** 劇 **処方せん** **RMP**

〔GnRH(性腺刺激ホルモン放出ホルモン)アンタゴニスト〕

レルゴリクス relugolix 2499

レルミナ Relumina (武田)

錠：40 mg

¥レルミナ：錠(¥905.7)

適応 子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の諸症状の改善 **注意** 本剤による治療は根治療法ではない事に留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とする

用法 40 mg を1日1回食前に経口。尚初回投与は月経周期1~5日目に行う **注意** ①治療に際しては妊娠していない事を確認し、必ず月経周期1~5日目より投与を開始。又治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせる ②エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられる事があるので6ヵ月を超える投与は原則として行わない(6ヵ月を超える投与の安全性は未確立)。尚やむを得ず長期に亘る投与や再投与が必要な場合は可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与

禁忌 1)妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者 2)診断のつかない異常性器出血の患者(悪性疾患の可能性もある) 3)過敏症

注意 **〈基本〉** ①投与に際して類似疾患(悪性腫瘍等)との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり臨床症状の改善がみら

れない場合は中止 ②更年期障害様の鬱状態が現れる事があるので患者の状態を十分に観察

妊投与禁 [動物試験(ウサギ)における本薬 8 mg/kg/日以上
の投与で着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少がみ
られている。又動物試験(ラット)で胎盤通過性がみられて
いる] **授乳婦投与禁** [動物試験(ラット)で乳汁への移行がみ
られている]

相互 本剤は P-糖蛋白質(P-gp)の基質である **〈併用注
意〉** 1) **エリスロマイシン**：本剤の血中濃度が上昇する事がある
(P-gp が阻害される事によると考えられる) 2) **リファン
ピシン**：本剤の血中濃度が低下し効果が減弱する事がある
(P-gp が誘導される事によると考えられる) 3) **性ホルモン
剤**(エストラジオール誘導体, エストリオール誘導体, 結合型
エストロゲン製剤, 卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤, 両
性混合ホルモン剤等)：本剤の効果減弱の恐れ(本剤は性ホル
モンの分泌を低下させる事により薬効を示す。従って性ホル
モン剤の投与は本剤の治療効果を減弱させる可能性がある)

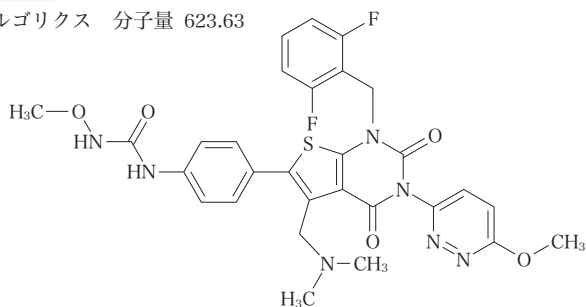
副作用 **〈重大〉** 1) **鬱状態**：エストロゲン低下作用に基づく
更年期障害様の鬱状態が現れる事があるので患者の状態を十分
に観察 2) **肝機能障害**：AST, ALT の上昇等を伴う肝機
能障害→観察を十分にを行い, 異常の場合は適切な処置 **〈そ
の他〉** 1) **低エストロゲン症状**(ほてり, 頭痛, 多汗, 眩暈, 不
眠) 2) **女性生殖器**(月経異常, 不正出血) 3) **筋・骨格系**(骨
塩量の低下, 血清 P 上昇, 関節痛, 手指等のこわばり) 4) **皮膚**
(脱毛) 5) **精神神経系**(眠気) 6) **肝臓**(AST, ALT,
AL-P, γ -GTP の上昇) 7) **消化器**(悪心) 8) **その他**(倦怠
感, 総コレステロール上昇, LDL コレステロール上昇, 高脂
血症, 浮腫)

動態 閉経前健康成人女性に本剤 40 mg を朝食前に単回経
口投与 **Cmax**：29.05 ng/mL **Tmax**：1.5 時間 **T_{1/2}**：
45.42 時間

作用 本薬は GnRH アンタゴニストである。ヒト下垂体
GnRH 受容体に対する選択的な拮抗作用を示し, GnRH の
作用を遮断する。それにより下垂体からの性腺刺激ホルモン
(LH 及び FSH)分泌を阻害する事で卵巣からの E2(エスト
ラジオール)やプロゲステロン等の性ホルモン分泌を阻害する

構造式

レルゴリクス 分子量 623.63



規制 劇 処方せん RMP

〔抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤〕

ダコミチニブ水和物 dacomitinib hydrate 4291

ビジンプロ Vizimpro (ファイザー)

錠：15・45 mg

¥ビジンプロ：錠(¥3,850.6/15 mg, ¥10,748/45 mg)

適応 EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞
肺癌 **注意** 1) EGFR 遺伝子変異検査を実施。同検査の実施
には十分な経験を有する病理医又は検査施設で承認された体

外診断薬を用い EGFR 遺伝子変異が確認された患者に投与
2) 添付文書中の「臨床成績」の項の内容を熟知し本剤の有効性
及び安全性を十分に理解した上, 適応患者の選択を行う 3)
術後補助療法における有効性及び安全性は未確立

用法 1日1回 45 mg を経口。尚患者の状態により適宜減
量 **注意** ①他の抗悪性腫瘍剤との併用に関し有効性及び安全
性は未確立 ②副作用が現れた場合は次の基準を考慮し本
剤を休薬, 減量又は中止 **〈本剤の減量段階〉** ①減量段階：通
常投与量 a) 投与量：45 mg/日 ②減量段階：1 段階減量
a) 投与量：30 mg/日 ③減量段階：2 段階減量 a) 投与量：
15 mg/日 **〈副作用に対する休薬, 減量又は中止基準の目
安〉** ①副作用：間質性肺疾患(ILD) a) 程度(Grade は NCI-
CTCAE ver. 4.03 に準じる)：全 Grade → 処置：中止 ②
副作用：下痢 a) 程度(Grade は NCI-CTCAE ver. 4.03
に準じる)：Grade 2 の場合→処置：Grade 1 以下に回復ま
で休薬し回復後同一用量又は 1 段階減量して投与再開可
b) 程度(Grade は NCI-CTCAE ver. 4.03 に準じる)：
Grade 3 又は 4 の場合→処置：Grade 1 以下に回復まで休薬
し回復後 1 段階減量して投与再開可 ③副作用：皮膚毒性
(発疹, 紅斑及び剥離を伴う皮膚の症状) a) 程度(Grade は
NCI-CTCAE ver. 4.03 に準じる)：Grade 2 の場合→処
置：Grade 1 以下に回復まで休薬し回復後同一用量又は 1 段
階減量して投与再開可 b) 程度(Grade は NCI-CTCAE
ver. 4.03 に準じる)：Grade 3 又は 4 の場合→処置：Grade
1 以下に回復まで休薬し回復後 1 段階減量して投与再開可
④上記以外の副作用 a) 程度(Grade は NCI-CTCAE ver.
4.03 に準じる)：Grade 3 又は 4 の場合→処置：Grade 2 以
下に回復まで休薬し回復後 1 段階減量して投与再開可

警告 1) 本剤は緊急時に十分対応できる医療施設でがん
化学療法に十分な知識・経験を持つ医師の下で添付文書を
参照し適切と判断される症例のみ投与。又治療開始に先立
ち患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性(特に間質性
肺疾患の初期症状, 服用中の注意事項, 死亡例がある事等
に関する情報)を十分に説明し同意を得てから投与 2) 本剤投
与により間質性肺疾患が現われ死亡に至った症例が報告さ
れているので, 初期症状(呼吸困難, 咳嗽, 発熱等)の確認及
び定期的な胸部画像検査の実施等, 観察を十分に行う。異
常の場合は中止し適切な処置を行う。又治療初期は入院又
はそれに準ずる管理の下で間質性肺疾患等の重篤な副作用
発現に関する観察を十分に行う

禁忌 過敏症

注意 **〈基本〉** ①間質性肺疾患が現れる事があるので初期症
状(息切れ, 呼吸困難, 咳嗽, 発熱等)の確認及び定期的な胸
部画像検査等の実施等, 観察を十分に行う。又必要に応じて
動脈血酸素分圧(PaO₂), 動脈血酸素飽和度(SpO₂), 肺泡気
動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂), 肺拡散能力(DL_{CO})等の検
査を行う ②ALT, AST, ビリルビン等の上昇を伴う肝機
能障害が発現→投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査
を行い患者の状態を十分に観察 **〈その他〉** ①生殖発生毒性
試験で妊娠ラットに本剤 5 mg/kg/日 [臨床曝露量(AUC)の
約 2.5 倍] を投与し胎児の重量減少を確認 ②ラットを用い
た 6ヵ月反復投与毒性試験で雌ラットに本剤 0.5 mg/kg/日
 [臨床曝露量(AUC)の約 0.3 倍] 以上を投与し子宮頸部及び
膣の上皮の萎縮を確認 ③ヒト末梢血リンパ球を用いる染色
体異常試験で染色体構造異常誘発性を示したが, 細菌を用い
る復帰突然変異試験で変異原性は示さなかった。又げっ歯類
を用いる小核試験で臨床曝露量(AUC 又は Cmax)の約 70
倍の用量までラット小核誘発性は認められなかった

未確認 **妊** 未確立→有益性のみ。やむを得ず投与の場合,

本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明。又妊娠可能な女性に対しては投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導〔動物試験(ラット)では胎児体重及び雌性生殖器への影響を確認〕 **授乳婦** 授乳を中止 **高齢** 注意

相与 本剤は CYP 2D6 の阻害作用を示す **併用注意**
1) **CYP 2D6 基質** [プロカインアミド, ピモジド, 三環系抗うつ薬(アミトリプチリン等), β 遮断薬(メトプロロール等), デキストロメトルフアン等]: 当該薬剤の血中濃度が上昇し副作用の発現頻度及び重症度増加の恐れ→患者の状態を注意深く観察(本剤の CYP 2D6 阻害作用により当該薬剤の代謝が阻害され, 当該薬剤の血中濃度上昇の可能性) 2) **胃内 pH に影響を及ぼす薬剤** [PPI(ラベプラゾール等)]: 本剤の血中濃度が低下し, 本剤の有効性減弱の恐れ→当該薬剤との併用は可能な限り回避(当該薬剤が胃内 pH をあげる為本剤の吸収が低下し本剤の血中濃度低下の可能性)

慎重 1) 間質性肺疾患又はその既往歴(間質性肺疾患が増悪し死亡に至る可能性) 2) 重度の肝機能障害(安全性未確定)

副作用 **〈重大〉** 1) **間質性肺疾患**(間質性肺炎, 肺臓炎)→患者の状態を十分に観察し, 異常の場合は中止しステロイド治療等の適切な処置 2) **重度の下痢**(8.4%): 重度の下痢に伴って脱水症状を来とし急性腎障害に至った症例も報告→患者の状態を十分に観察し止瀉薬(ロペラミド等)の投与, 補液等の適切な処置を行うと共に本剤の休薬, 減量又は中止を考慮 3) **重度の皮膚障害**(31.7%): ざ瘡様皮膚炎(13.7%), 爪囲炎(7.5%)等→患者の状態を十分に観察し異常の場合は休薬, 減量等の処置. 尚必要に応じ皮膚科を受診するよう患者に指導 4) **肝機能障害**(28.6%): ALT, AST, ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害→患者の状態を十分に観察し, 異常の場合は本剤の休薬, 減量又は中止を考慮 **〈その他〉** 次のような症状が発現→必要に応じて適切な処置 1) **胃腸障害** [口内炎(口腔内潰瘍形成, アフタ性潰瘍等)(59.5%), 悪心(12.8%), 下痢(85%), 口唇炎, 口内乾燥, 口腔内出血, 舌痛, 舌炎, 嚥下障害, 嘔吐, 腹痛, 胃腸炎, 便秘, 痔核, 口唇痛, 歯肉潰瘍, 嚥下痛, 消化不良, 痔出血] 2) **一般・全身障害及び投与部位の状態** [無力症, 疲労, 倦怠感, 発熱, 胸痛, 粘膜の炎症, 浮腫(末梢性浮腫, 眼瞼浮腫等), 疼痛, 炎症] 3) **眼障害** [結膜炎(16.7%), 霧視, 眼乾燥, 眼の炎症(眼瞼等), 角膜炎, 白内障, 眼痛, 眼脂] 4) **感染症及び寄生虫症** [膿疱性皮疹, 毛包炎, 口角口唇炎, 真菌感染症(口腔, 皮膚等), ウイルス感染, 鼻咽頭炎, 肺炎, 感染症(尿路, 気管支, 皮膚等), 蜂巣炎, 副鼻腔炎, 膀胱炎] 5) **胆道系障害**(胆石症) 6) **筋骨格系及び結合組織障害**(四肢痛, 背部痛, 関節痛, 筋骨格痛, 筋痙攣, 筋肉痛, 筋骨格系胸痛) 7) **血液及びリンパ系障害**(貧血, 白血球減少症, 好中球減少症, リンパ球減少, 血小板減少, 白血球数増加, 血小板数増加, 好中球数増加, 好酸球数増加, リンパ節症) 8) **血管障害**(高血圧, 低血圧) 9) **呼吸器, 胸郭及び縦隔障害** [呼吸困難, 咳嗽, 鼻乾燥, 鼻粘膜障害(炎症, 潰瘍等), 鼻漏, 鼻出血, 頻呼吸, アレルギー性鼻炎, 喉頭痛, 発声障害, 咯血] 10) **傷害, 中毒及び処置合併症**(四肢損傷) 11) **神経系障害**(浮動性眩暈, 頭痛, 味覚異常, 錯感覚, 口の感覚鈍麻, 神経痛) 12) **腎及び尿路障害**(有痛性排尿困難, 急性腎障害, 尿中血陽性) 13) **生殖系及び乳房障害**(不規則月経) 14) **精神障害**(不眠症) 15) **代謝及び栄養障害** [食欲減退(25.1%), 低蛋白血症, 低アルブミン血症, 低 K 血症, 低 Ca 血症, 脱水, テタニー, 低 Mg 血症, 血中 Cl 増加, 高血糖] 16) **皮膚及び皮下組織障害** [爪囲炎(61.7%), ざ瘡様皮膚炎(48.9%), 皮膚炎(10.6%), 皮膚乾燥(29.5%), 瘙癢症(全身性, 眼等)(19.8%), 発疹・斑

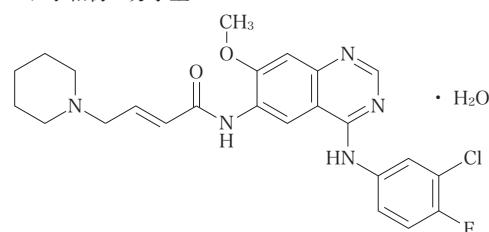
状丘疹状皮疹・紅斑性皮疹等(36.1%), 手掌・足底発赤知覚不全症候群(14.5%), 脱毛症(20.3%), 爪の障害(剥離, 脱落等), 皮膚疼痛, ざ瘡, 脂漏性皮膚炎, 皮膚病変, 皮膚毒性, 皮膚剥脱, 皮膚亀裂, 皮膚潰瘍, 紅斑, 多毛症, 過敏性血管炎, 間擦疹, 褥瘡性潰瘍, 多形紅斑, 爪床の障害(出血, 炎症等)] 17) **臨床検査** [体重減少(10.6%), 血中クレアチニン増加, 血中乳酸脱水素酵素増加, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 血中尿酸増加, 血中アルカリホスファターゼ増加]

動態 日本人進行固形癌患者に本剤 45 mg 単回投与 **Cmax**: 17.6 ng/mL **Tmax**: 6 時間 **T_{1/2}**: 80 時間

作用 本薬は活性型変異(Ex 19 del 及び L 858 R)を有する EGFR 等のチロシンキナーゼ活性を阻害する事により腫瘍の増殖を抑制すると考えられる

構造式

ダゴミチニブ水和物 分子量 487.95



保存 劇 処方せん RMP

〔抗癌性腫瘍剤 BRAF 阻害剤〕

エンコラフェニブ encorafenib

4291

ビラフトビ Braftovi (小野)

カプセル: 50 mg

¥ ビラフトビ: カプセル(¥3,180.7)

適応 BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 **注意** 1) 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により BRAF 遺伝子変異が確認された患者に投与. 検査に当っては承認された体外診断薬を使用 2) 添付文書上の「臨床成績」の項の内容を熟知し, 本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行う 3) 術後補助療法の有効性及び安全性は未確定

用法 ビニメチニブとの併用において 450 mg を 1 日 1 回経口. 尚患者の状態により適宜減 **注意** ① 投与により副作用が発現した場合は次の基準を参考に休薬, 減量又は中止 ② 単独投与時の忍容性を検討した臨床試験では, 1 日 1 回 450 mg 投与は本剤の最大耐用量を上回る可能性が示唆されている. ビニメチニブを休薬又は中止した場合, 本剤の減量を考慮すると共に患者の状態を慎重に観察し副作用の発現に十分注意 ③ 肝機能障害患者では, 本剤の血中濃度が上昇するとの報告→本剤の減量を考慮すると共に患者の状態をより慎重に観察し副作用の発現に十分注意 **〈減量して投与を継続する場合の投与量〉** ① 減量レベル(減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し他に合併する副作用がない場合には減量時と逆の段階を経て増量可能): 通常投与量→ 450 mg 1 日 1 回 ② 減量レベル(減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し他に合併する副作用がない場合には減量時と逆の段階を経て増量可能): 1 段階減量→ 300 mg 1 日 1 回 ③ 減量レベル(減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し他に合併する副作用がない場合には減量時と逆の段階を経て増量可能): 2 段階減量→ 200 mg 1 日 1 回 ④ 減量レベル(減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し他に合併する副作用がない場合には減量時と逆の段階を経て増量可能): 3 段階減量→ 投与中止 **〈副作用発現時の用量調節基準〉** ① 副作用: 網

10 新薬

膜疾患、ぶどう膜炎 a)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 2→処置:Grade 1以下に回復するまで休薬。再開の場合同量又は1段階減量して投与 b)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 3→処置:Grade 2以下に回復するまで休薬。再開の場合1段階減量して投与。Grade 3継続の場合中止 c)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 4→処置:中止

②副作用:網膜静脈閉塞 a)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 1以上→処置:中止 ③副作用:眼障害(上記以外) a)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 3→処置:Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開の場合1段階減量し投与。28日以内で回復しない場合中止 b)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 4→処置:中止 ④副作用:AST増加,ALT増加 a)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 2(血清ビリルビン上昇を伴わない場合)→処置:14日を超えて継続の場合Grade 1以下に回復するまで休薬。再開の場合同量で投与。但し再発の場合休薬し回復後に1段階減量し投与 b)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 2(血清ビリルビン上昇を伴う場合)→処置:Grade 1以下に回復するまで休薬。7日以内で回復し再開の場合1段階減量して投与。7日以内で回復しない場合中止 c)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 3(血清ビリルビン上昇を伴わない場合)→処置:Grade 1以下に回復するまで休薬。14日以内で回復し再開の場合同量で投与。14日超で回復し再開の場合1段階減量して投与 d)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 3(血清ビリルビン上昇を伴う場合)及びGrade 4→処置:中止 ⑤副作用:血清CK上昇 a)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 3-4(血清クレアチニン上昇を伴う場合)→処置:Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開の場合1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合中止 ⑥副作用:心電図QT延長 a)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60ms以下の場合→処置:QTc値が500msを下回るまで休薬。再開の場合1段階減量して再開。但し再発の場合中止 b)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60msを超える場合→処置:中止 ⑦副作用:皮膚炎 a)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 2→処置:症状継続又は悪化の場合,Grade 1以下に回復するまで休薬。再開の場合,同量で投与 b)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 3→処置:Grade 1以下に回復するまで休薬。再開の場合同量で投与。但し再発の場合休薬し回復後に1段階減量して投与 c)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 4→処置:中止 ⑧副作用:手掌・足底発赤知覚不全症候群 a)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 2→処置:14日を超えて継続の場合,Grade 1以下に回復するまで休薬。再開の場合同量で投与。但し再発の場合休薬し回復後に1段階減量して投与を考慮 b)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 3→処置:Grade 1以下に回復するまで休薬。再開の場合1段階減量して投与。但し再発を繰り返す場合,1段階減量して投与又は中止も考慮 ⑨上記以外の副作用 a)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 2→処置:Grade 2が継続の場合休薬又は減量を考慮 b)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):

Grade 3→処置:Grade 1以下に回復するまで休薬を考慮。28日以内で回復し再開の場合1段階減量し投与を考慮 c)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる):Grade 4→処置:中止

警告 本剤は緊急時に十分対応できる医療施設でがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師の下で本剤の使用が適切と判断される症例のみ投与。又治療開始に先立ち患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し同意を得てから投与

禁忌 過敏症

注意 ①基底細胞癌,新たな原発性悪性黒色腫等の皮膚悪性腫瘍の発現→定期的に皮膚の状態を確認。又皮膚の異常が認められた場合は速やかに医療機関を受診するよう患者を指導 ②皮膚以外の部位に悪性腫瘍が発現→観察を十分に行い,異常の場合は適切な処置 ③網膜障害,ぶどう膜炎(虹彩炎,虹彩毛様体炎を含む)等の重篤な眼障害が報告→定期的に眼の異常の有無を確認。又眼の異常が認められた場合は速やかに医療機関を受診するよう患者を指導 ④ALT,AST等の上昇を伴う肝機能障害の発現→投与中は定期的に肝機能検査を行い患者の状態を確認 ⑤左室機能不全,駆出率減少等の心機能障害の発現→投与開始前及び投与中は適宜心機能検査(心エコー等)を行い,患者の状態[左室駆出率(LVEF)の変動を含む]を確認 ⑥横紋筋融解症の発現→投与中は定期的にCK,クレアチニン等の検査を行い,患者の状態を確認 ⑦本剤単独投与時でビニメチニブとの併用投与時と比較して,手掌・足底発赤知覚不全症候群等の発現頻度が増加する傾向が認められている→ビニメチニブを中止し本剤継続の場合は,観察を十分に行い当該事象の発現に十分に注意 **その他** ①ラットで臨床曝露量の3.3倍に相当する用量から雄性生殖器への影響(精細管変性,精子数減少等)が認められた ②カニクイザルで臨床曝露量の1.5倍に相当する用量で網膜への影響(黄斑部の網膜剝離)が認められた ③*In vitro* 光毒性試験において陽性結果が得られた

未確立 ①未確立→投与しない事を原則とするが,やむを得ず投与する場合には有益性のみ投与。又妊娠可能な女性は投与中及び最終投与後一定期間,適切な避妊を行うよう指導 **授乳** 授乳を中止 **高齢** 慎重に

相互 本剤は主にCYP3A4により代謝 **併用注意** **CYP3A阻害剤** [リトナビル,クラリスロマイシン,ポサコナゾール(国内未承認),ジルチアゼム等]:本剤の血中濃度が上昇し副作用発現の増強の恐れ→CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮。やむを得ずCYP3A阻害剤を併用する場合は本剤の減量を考慮すると共に患者の状態を慎重に観察し副作用の発現に十分注意(当該薬剤との併用により本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇)

慎重 1)肝機能障害(本剤の血中濃度増加の可能性) 2)心疾患又はその既往歴(症状悪化の恐れ)

副作用 **〈重大〉** 1)**皮膚悪性腫瘍**:基底細胞癌,ケラトアカントーマ等の皮膚悪性腫瘍の発現→観察を十分に行い異常の場合は処置 2)**眼障害**:網膜障害(18.8%),ぶどう膜炎(4.2%)等の眼障害の発現→観察を十分に行い異常の場合は減量,休薬又は中止等処置 3)**心機能障害**:左室機能不全,駆出率減少(5.2%)等の心機能障害の発現→観察を十分に行い異常の場合は減量,休薬又は中止等処置 4)**肝機能障害**:AST(6.3%),ALT(8.3%), γ -GTP(12.5%),ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害の発現→異常の場合は減量,休薬又は中止等処置 5)**横紋筋融解症**→筋肉痛,脱力感,CK上昇,血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意し異常の場

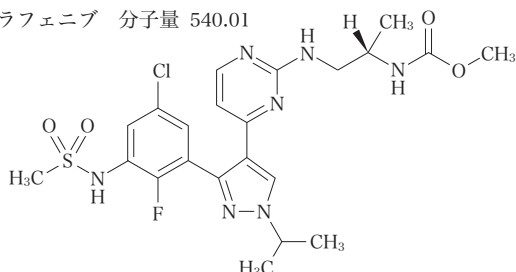
合は減量，休薬又は中止等処置 6) **高血圧**(6.3%)→観察を十分に行い，異常の場合は処置，**高血圧クリーゼ**→血圧の推移等に十分注意して投与．高血圧クリーゼが認められた場合は中止し処置 7) **出血**：消化管出血等の出血の発現→観察を十分に行い異常の場合は減量，休薬又は中止等処置 8) **手掌・足底発赤知覚不全症候群**(6.8%)→観察を十分に行い異常の場合は減量，休薬又は中止等処置 **〈その他〉** 次の副作用の発現→症状にあわせて適切な処置 1) **血液及びリンパ系障害**(貧血，リンパ球減少，好中球減少) 2) **心臓障害**(動悸，期外収縮，僧帽弁閉鎖不全症) 3) **耳及び迷路障害**(耳鳴，回轉性眩暈) 4) **眼障害**(視力障害，霧視，眼瞼炎，色視症，眼乾燥，眼の障害，眼刺激，羞明，硝子体浮遊物，変視症) 5) **胃腸障害**(悪心，嘔吐，腹痛，便秘，下痢，腹部不快感，腹部膨満，大腸炎，口内乾燥，消化不良，鼓腸，胃食道逆流性疾患，口内炎，肺炎，アミラーゼ増加) 6) **全身障害**[疲労，無力症，発熱，悪寒，冷感，インフルエンザ様疾患，浮腫(末梢性浮腫等)，末梢腫脹，全身健康状態低下，乾燥症] 7) **免疫系障害**(過敏症) 8) **感染症及び寄生虫症**(毛包炎，爪真菌症，鼻咽頭炎，ヘルペス感染，カンジダ感染，胃腸炎) 9) **代謝及び栄養障害**(高コレステロール血症，血中P減少，高K血症，高TG血症，高尿酸血症，低アルブミン血症，食欲減退，リパーゼ増加) 10) **筋骨格系及び結合組織障害**(関節痛，筋痙攣，筋肉痛，血中CK増加，関節炎，背部痛，筋力低下，成長痛，筋骨格痛，四肢痛，頸部痛，四肢不快感) 11) **精神・神経系障害**(浮動性眩暈，味覚異常，頭痛，顔面麻痺，視野欠損，不安，不眠症，睡眠障害，異常感覚，錯感覚，失神，傾眠，末梢性ニューロパチー) 12) **腎及び尿路障害**(血中クレアチニン増加，頻尿) 13) **呼吸器，胸郭及び縦隔障害**(咳嗽，呼吸困難，胸水) 14) **皮膚及び皮下組織障害**[発疹(湿疹，丘疹等)，脱毛症，皮膚乾燥，紅斑，過角化，癢痒症，掌蹠角皮症，皮膚炎，毛髪障害，毛質異常，多汗症，寝汗，光線過敏性反応，蕁麻疹，尋常性白斑，皮膚腫瘍，皮膚色素減少，皮膚色素過剰，ざ瘡様皮膚炎，脂肪織炎] 15) **血管障害**(低血圧，ほてり) 16) **その他**(体重減少，体重増加，アクロコルドン，メラノサイト性母斑，脂漏性角化症，乳頭腫，扁平上皮癌)

動態 BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫外国人患者に本薬 450 mg を 1 日 1 回投与：**Cmax**：6650±3220 ng/mL **Tmax**：2 時間 **T_{1/2}**：2.92 時間

作用 本薬はヒト BRAF V 600 E のキナーゼ活性を阻害した．又本薬は BRAF V 600 E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 A 375 細胞株において MAPK 経路のシグナル伝達分子(MEK 及び ERK)のリン酸化を阻害

構造式

エンコラフェニブ 分子量 540.01



規制 劇 処方せん RMP

〔抗悪性腫瘍剤 MEK 阻害剤〕

ビニメチニブ binimetinib

4291

メクトビ Mektovi (小野)

錠：15 mg

¥メクトビ：錠(¥4,836.8)

適応 BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 **〔注意〕** 1)十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により BRAF 遺伝子変異が確認された患者に投与．検査にあたっては承認された体外診断薬を用いる 2)添付文書上の「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上，適応患者の選択を行う 3)術後補助療法における有効性及び安全性は未確立

用法 エンコラフェニブとの併用において 1 回 45 mg を 1 日 2 回経口．尚患者の状態により適宜減量 **〔注意〕** ①副作用が発現した場合は次の基準を参考に本剤を休薬，減量又は中止 ②エンコラフェニブを休薬又は中止の場合，本剤を休薬又は中止 ③中等度以上の肝機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある為，本剤の減量を考慮すると共に患者の状態をより慎重に観察し副作用の発現に十分注意 **〈減量して投与を継続する場合の投与量〉** ①減量レベル：通常投与量→投与量：45 mg 1 日 2 回 a)減量レベル(減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し他に合併する副作用がない場合には減量時と逆の段階を経て増量可能)：1 段階減量→投与量：30 mg 1 日 2 回 b)減量レベル(減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し他に合併する副作用がない場合には減量時と逆の段階を経て増量可能)：2 段階減量→投与量：15 mg 1 日 2 回 c)減量レベル(減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し他に合併する副作用がない場合には減量時と逆の段階を経て増量可能)：3 段階減量→投与中止 **〈副作用発現時の用量調節基準〉** ①副作用：網膜疾患，ぶどう膜炎 a)程度(Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる)：Grade 2→処置：Grade 1 以下に回復まで休薬．再開の場合同量又は 1 段階減量して投与 b)程度(Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる)：Grade 3→処置：Grade 2 以下に回復まで休薬．再開の場合 1 段階減量して投与．Grade 3 継続の場合中止 c)程度(Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる)：Grade 4→処置：中止 ②副作用：網膜静脈閉塞 a)程度(Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる)：Grade 1 以上→処置：中止 ③副作用：眼障害(上記以外) a)程度(Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる)：Grade 3→処置：Grade 1 以下に回復するまで休薬．28 日以内で回復し再開の場合，1 段階減量して投与．28 日以内で回復しない場合中止 b)程度(Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる)：Grade 4→処置：中止 ④副作用：AST 増加，ALT 増加 a)程度(Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる)：Grade 2(血清ビリルビン上昇を伴わない場合)→処置：Grade 1 以下に回復まで休薬．14 日以内で回復し再開の場合同量で投与．14 日超で回復し再開の場合 1 段階減量して投与 b)程度(Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる)：Grade 2(血清ビリルビン上昇を伴う場合)→処置：Grade 1 以下に回復まで休薬．7 日以内で回復し再開の場合 1 段階減量して投与．7 日以内で回復しない場合中止 c)程度(Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる)：Grade 3(血清ビリルビン上昇を伴わない場合)→処置：Grade 1 以下に回復まで休薬．再開の場合 1 段階減量して投与 d)程度(Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる)：Grade 3(血清ビリルビン上昇を伴う場合)及び Grade 4→処置：中止 ⑤血清 CK 上昇 a)程度(Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる)：Grade 3(筋症状又はクレアチニン上昇を伴う場合)及び Grade 4→処置：Grade 1 以下に回復まで休薬．28 日以内で回復し再開の場合 1 段階減量して投与．28 日以内

で回復しない場合中止 ⑥副作用：駆出率減少 a)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる)：左室駆出率が投与前より10%以上減少又は正常下限を下回る場合→処置：回復まで休業。28日以内で回復し再開の場合1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合中止 b)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる)：Grade 3-4→処置：中止 ⑦副作用：心電図QT延長 a)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる)：500msを超えるQTc値が認められかつ投与前からの変化が60ms以下の場合→処置：QTc値が500msを下回るまで休業。再開の場合1段階減量して再開。但し再発の場合中止 b)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる)：500msを超えるQTc値が認められかつ投与前からの変化が60msを超える場合→処置：中止 ⑧副作用：皮膚炎 a)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる)：Grade 2→処置：症状継続又は悪化の場合Grade 1以下に回復まで休業。再開の場合同量で投与。但し再発の場合休業し回復後に1段階減量して投与 b)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる)：Grade 3→処置：Grade 1以下に回復まで休業。再開の場合同量で投与。但し再発の場合休業し回復後に1段階減量して投与 c)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる)：Grade 4→処置：中止 ⑨副作用：上記以外の副作用 a)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる)：Grade 2→処置：Grade 2が継続の場合休業又は減量を考慮 b)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる)：Grade 3→処置：Grade 1以下に回復まで休業を考慮。28日以内で回復し再開の場合1段階減量投与を考慮 c)程度(GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる)：Grade 4→処置：中止

▲警告 本剤は緊急時に十分対応できる医療施設でがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師の下で本剤の使用が適切と判断される症例のみ投与。又治療開始に先立ち患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し同意を得てから投与

禁忌 過敏症

注意 **〈基本〉** ①網膜障害、ぶどう膜炎(虹彩炎、虹彩毛様体炎を含む)等の重篤な眼障害が報告→定期的に眼の異常の有無を確認。又眼の異常の場合は速やかに医療機関を受診する旨患者を指導 ②ALT、AST等の上昇を伴う肝機能障害の発現→投与中は定期的に肝機能検査を行い患者の状態を確認 ③左室機能不全、駆出率減少等の心機能障害が発現→投与開始前及び投与中は適宜心機能検査(心エコー等)を行い患者の状態【左室駆出率(LVEF)の変動を含む】を確認 ④横紋筋融解症が発現→投与中は定期的にCK、クレアチニン等の検査を行い患者の状態を確認 **〈その他〉** ①ラットで臨床曝露量の4.4倍に相当する用量から血中Pの高値を伴う諸臓器(腺胃、下垂体等)の鉍質沈着を確認 ②*In vitro* 光毒性試験で陽性結果が得られた。又マウスを用いた動物試験で光感作性を確認

Ⓔ未確立 **Ⓕ未確立**→投与しない事を原則とするがやむを得ず投与する場合には有益性のみ投与。又妊娠可能な女性は投与中及び最終投与後一定期間、適切な避妊を行うよう指導 **授乳婦** 授乳を中止 **高齢** 慎重に

慎重 1)中等度以上の肝機能障害患者(本剤の血中濃度増加の可能性) 2)心疾患又はその既往歴(症状悪化の恐れ)

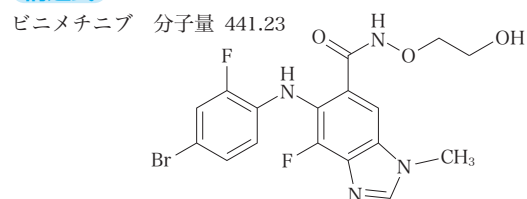
副作用 **〈重大〉** 1)眼障害：網膜障害(18.8%)、ぶどう膜炎(4.2%)等の眼障害の発現→観察を十分に行い、異常の場合は減量、休業又は中止等処置 2)心機能障害：左室機能不全、駆出率減少(5.2%)等の心機能障害の発現→観察を十分に行

い異常の場合は減量、休業又は中止等処置 3)肝機能障害：AST(6.3%)、ALT(8.3%)、 γ -GTP(12.5%)、ビリルビン(1.0%)等の上昇を伴う肝機能障害の発現→異常の場合は減量、休業又は中止等処置 4)横紋筋融解症→筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意し、異常の場合は減量、休業又は中止等処置 5)高血圧(6.3%)、高血圧クリーゼ：高血圧→観察を十分に行い異常の場合は処置。高血圧クリーゼ→血圧の推移等に十分注意し投与。高血圧クリーゼの場合は中止し処置 6)出血：消化管出血等の出血の発現→観察を十分に行い異常の場合は減量、休業又は中止等処置 **〈その他〉** 次の副作用の発現→症状にあわせて適切な処置 1)血液及びリンパ系障害(貧血、リンパ球減少、好中球減少) 2)心臓障害(動悸、期外収縮、僧帽弁閉鎖不全症) 3)耳及び迷路障害(耳鳴、回転性眩暈) 4)眼障害(視力障害、霧視、眼瞼炎、色視症、眼乾燥、眼の障害、眼刺激、羞明、硝子体浮遊物、変視症) 5)胃腸障害(悪心、嘔吐、腹痛、便秘、下痢、腹部不快感、腹部膨満、大腸炎、口内乾燥、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、口内炎、腭炎、アミラーゼ増加) 6)全身障害〔疲労、無力症、発熱、悪寒、冷感、インフルエンザ様疾患、浮腫(末梢性浮腫等)、末梢腫脹、全身健康状態低下、乾燥症〕 7)免疫系障害(過敏症) 8)感染症及び寄生虫症(毛包炎、爪真菌症、鼻咽頭炎、ヘルペス感染、カンジダ感染、胃腸炎) 9)代謝及び栄養障害(高コレステロール血症、血中P減少、高K血症、高TG血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、食欲減退、リパーゼ増加) 10)筋骨格系及び結合組織障害(関節痛、筋痙攣、筋肉痛、血中CK増加、関節炎、背部痛、筋力低下、成長痛、筋骨格痛、四肢痛、頸部痛、四肢不快感) 11)精神・神経系障害(浮動性眩暈、味覚異常、頭痛、顔面麻痺、視野欠損、不安、不眠症、睡眠障害、異常感覚、錯感覚、失神、傾眠、末梢性ニューロパチー) 12)腎及び尿路障害(血中クレアチニン増加、頻尿) 13)呼吸器、胸郭及び縦隔障害(咳嗽、呼吸困難、胸水) 14)皮膚及び皮下組織障害〔発疹(湿疹、丘疹等)、脱毛症、皮膚乾燥、紅斑、過角化、癢痒症、掌蹠角皮症、皮膚炎、毛髪障害、毛質異常、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚腫瘍、皮膚色素減少、皮膚色素過剰、ざ瘡様皮膚炎、脂肪織炎〕 15)血管障害(低血圧、ほてり) 16)その他(体重減少、体重増加、アクロコルドン、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、乳頭腫、扁平上皮癌)

動態 日本人の固形がん患者に本薬45mgを1日1回 **Cmax**：559±145 ng/mL **Tmax**：1.5時間 **T_{1/2}**：8.24±3.78時間

作用 本薬はヒトMEK1及びMEK2の活性化及びキナーゼ活性を阻害。又BRAF V600E変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株(A375、COLO800等)においてMAPK経路のシグナル伝達分子(ERK)のリン酸化を阻害

構造式



規制 劇 処方せん RMP

〔抗ウイルス剤〕

エプクルーサ Epclusa (ギリアド) 625
配合錠：ソホスブビル 400 mg、バルパタスビル 100 mg

◆ エプクルーサ：配合錠(¥60,154.5)

適応 ① 前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 ② C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 **注意** 1) ① ② 使用に際しては HCV RNA が陽性である事を確認 2) ① 国内臨床試験は NS5A 阻害剤, NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者を対象に本剤の有効性及び安全性の検討を目的として実施された

用法 ① リバビリンとの併用において 1 日 1 回 1 錠を 24 週間経口 ② 1 日 1 回 1 錠を 12 週間経口 **注意** ① 肝予備能, 臨床症状等を観察し, 適切な用法・用量を選択 ② 本剤と併用するリバビリンの投与量は, リバビリンの添付文書に定められた用法・用量に従う. 併用に当っては投与開始前に Hb 量が 12 g/dL 以上である事を確認. 又投与中にリバビリンの用量調節や中止を必要とする副作用が発現した場合はリバビリンの添付文書を参照 ③ 本剤は有効成分としてソホスブビル及びベルパタスビルを含有した配合錠である. 本剤の有効成分であるソホスブビルを含む製剤と併用しない

警告 本剤はウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師の下で本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与

禁忌 1) **過敏症** 2) **重度の腎機能障害 (eGFR < 30 mL/分/1.73 m²) 又は透析を必要とする腎不全患者** 3) **カルバマゼピン, フェニトイン, フェノバルビタール, リファンピシン, セイヨウオトギリソウ含有食品を投与中の患者**

注意 ① リバビリンと併用する場合, リバビリンの添付文書に記載されている警告, 禁忌, 慎重投与, 重要な基本的注意, 重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認 ② 本剤及びアミオダロンの併用投与により, 徐脈等の不整脈の発現の恐れがあり, 海外の市販後でソホスブビル含有製剤とアミオダロンの併用により死亡例も報告されている事から本剤とアミオダロンの併用は可能な限り回避. 但しやむを得ず併用の場合, 患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈発現のリスク等を十分説明すると共に不整脈の徴候又は症状(失神寸前の状態又は失神, 浮動性眩暈, ふらつき, 倦怠感, 脱力, 極度の疲労感, 息切れ, 胸痛, 錯乱, 記憶障害等)が認められた場合は速やかに担当医に連絡する旨指導. 又併用投与開始から少なくとも 3 日間は入院下で適切に心電図モニタリングを実施し, 退院後少なくとも 2 週間は患者又はその家族等が心拍数を毎日確認し, 不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し, 異常が認められた場合には適切な対応を行う. 尚アミオダロンを長期間投与した際の血漿からの消失半減期は 19~53 日と極めて長い為, 本剤投与開始前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても上記の対応を実施(注: β 遮断剤投与中の患者, 又は心疾患, 重度の肝疾患患者ではアミオダロンの併用により徐脈等の不整脈発現リスクの増加の恐れ) ③ B 型肝炎ウイルス感染患者又は既往感染者(HBs 抗原陰性かつ HBe 抗体又は HBs 抗体陽性)で, C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後, C 型肝炎ウイルス量が低下する一方 B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告. 本剤投与に先立ち B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認. B 型肝炎ウイルス感染患者又は既往感染者に本剤投与の場合, HBV DNA 量等の B 型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等 B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意

用法 ① 未確立 **妊** ① 有益のみ ② リバビリンと併用の場合, 投与しない. 又妊娠していない事を確認する為, 治療開始に先

立ちリバビリンの添付文書を参照し妊娠検査を実施 **授乳婦** 投与回避, やむを得ず投与の場合, 授乳中止 **高齢** 慎重に

相互 ソホスブビル及びベルパタスビルはトランスポーター [P 糖蛋白(P-gp), 乳癌耐性蛋白(BCRP)] の基質である. ベルパタスビルは CYP 2B6, CYP 2C8 及び CYP 3A4 により代謝. ベルパタスビルは P-gp, BCRP, OATP 1B1 及び OATP 1B3 を阻害 **併用禁忌** **リファンピシン**(リファジン), **カルバマゼピン**(テグレート), **フェニトイン**(アレビアチン), **フェノバルビタール**(フェノバル), **セイヨウオトギリソウ含有食品**: ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し, 本剤の効果減弱の恐れ(当該薬剤の P-gp 及び CYP の誘導作用によりソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度低下の恐れ) **併用注意** 1) **制酸剤**(水酸化 Al, 水酸化 Mg 等): ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し, ベルパタスビルの効果減弱の恐れ(ベルパタスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下. 胃内 pH を上昇させる薬剤との併用によりベルパタスビルの血漿中濃度が低下) 2) **H₂ 受容体拮抗剤**(ファモチジン等): ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し, ベルパタスビルの効果減弱の恐れ. 本剤と併用の場合, H₂ 受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と 12 時間の間隔をあけて投与(ベルパタスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下. 胃内 pH を上昇させる薬剤との併用によりベルパタスビルの血漿中濃度が低下) 3) **PPI**(オメプラゾール等): ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し, ベルパタスビルの効果減弱の恐れ. 本剤と併用の場合, 本剤食後投与後, PPI を 4 時間の間隔をあけてオメプラゾール換算量として 20 mg を投与(ベルパタスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下. 胃内 pH を上昇させる薬剤との併用によりベルパタスビルの血漿中濃度が低下) 4) **アミオダロン**: 徐脈等の不整脈の恐れがある事から, やむを得ず本剤と当該薬剤を併用する場合は, 不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し, 異常が認められた場合は適切な対応を行う(機序は不明) 5) **ジゴキシン**: 当該薬剤の血漿中濃度上昇の恐れ. 本剤と併用の場合, ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行う等慎重に(ベルパタスビルの腸管での P-gp の阻害作用によりジゴキシンの血漿中濃度が増加) 6) **リファブチン**: ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し, 本剤の効果減弱の恐れ(リファブチンの P-gp 及び CYP 誘導作用によりソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下) 7) **エファビレンツ**: ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し, 本剤の効果減弱の恐れ(エファビレンツの P-gp 及び CYP 誘導作用によりベルパタスビルの血漿中濃度が低下) 8) **テノホビル ジソプロキシル** を含有する製剤: 当該製剤と本剤との併用により当該薬剤の血漿中濃度が上昇(作用機序は不明であるが当該薬剤が基質となる P-gp 及び BCRP に対するベルパタスビルの阻害作用が関与すると考えられる) 9) **ロスバスタチン**: 当該薬剤の血漿中濃度が上昇し, 横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなる恐れ(ベルパタスビルの BCRP 及び OATP 阻害作用により当該薬剤の血漿中濃度が増加) 10) **アトルバスタチン**: 当該薬剤の血漿中濃度が上昇し, 横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなる恐れ(ベルパタスビルの P-gp, BCRP 及び OATP 阻害作用により当該薬剤の血漿中濃度が増加) 11) **ダビガトラン**: 本剤と併用する場合, 当該薬剤の血漿中濃度増大の恐れがあるので血液凝固に関する検査値のみならず出血や貧血等患者の状態を十分に観察(ベルパタスビルの P-gp 阻害作用により当該薬剤の血漿中濃度が増加)

慎重 B 型肝炎ウイルス感染又は既往感染者(再活性化の恐

れ)

過量投与 (徴候・症状) 健康成人にソホスブビル 1200 mg を単回投与又はベルパタスビル 500 mg を単回投与した時の有害事象の発現頻度、重症度はプラセボ投与時に報告されたものと同様であり、本剤の過量投与による有害事象は確認されていない (処置) 本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合はバイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮。ベルパタスビルは血漿蛋白との結合率が高い為血液透析により除去できる可能性は低いが、循環血液中のソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 は血液透析により 53% が除去される (ソホスブビル 400 mg を投与した場合、4 時間の血液透析により投与量換算で約 18%)

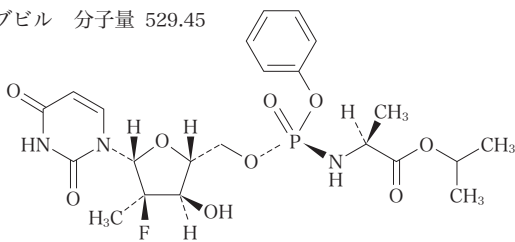
副作用 (重大) ① **貧血** (21.7%) : リバピリンとの併用により貧血の発現 → Hb 量の定期的測定等観察を十分にを行い、Hb 量の減少を認めた場合はリバピリンの添付文書に従いリバピリンの用量を調節 ② ① **2) 高血圧** : 収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上に至った例も報告 → 投与中は血圧の推移等に十分注意。異常があった場合は投与中止等処置 2) **脳血管障害** : 脳梗塞、脳出血等の脳血管障害の発現 → 観察を十分にを行い、異常があった場合は投与中止等処置 (その他) 次の副作用が発現 → 症状に応じて処置 ① 1) **感染** (咽頭炎) 2) **神経系** (頭痛) 3) **循環器** (徐脈) 4) **消化器** (悪心、口内炎) 5) **皮膚** (癢痒症、発疹) 6) **その他** (倦怠感) ② 1) **神経系** (頭痛) 2) **循環器** (徐脈) 3) **皮膚** (発疹)

動態 日本人健康成人に食後投与 (定常状態) ソホスブビル **C_{max}** : 1266.4 ng/mL **T_{max}** : 2.5 時間 **T_{1/2}** : 0.52 時間, GS-331007 (ソホスブビル主要代謝物) **C_{max}** : 840.2 ng/mL **T_{max}** : 4 時間 **T_{1/2}** : 31.7 時間, ベルパタスビル **C_{max}** : 766.0 ng/mL **T_{max}** : 5 時間 **T_{1/2}** : 18.06 時間

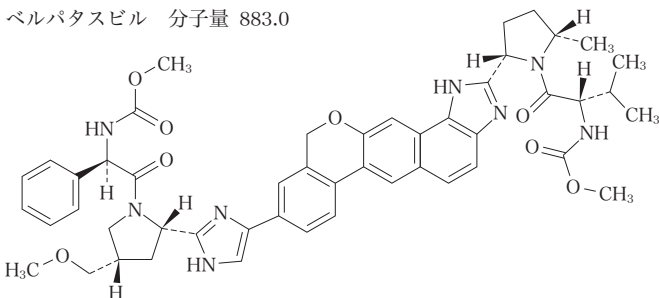
作用 ソホスブビルは肝細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸型に変換されるヌクレオチドプロドラッグであり、活性代謝物は C 型肝炎ウイルス (HCV) の複製に必須である HCV 非構造タンパク質 5B (NS 5B) RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害する。ベルパタスビルは HCV RNA の複製及び HCV ウイルス粒子の会合に必須である非構造タンパク質 5A (NS 5A) を標的とする抗 HCV 剤であると考えられる

構造式

ソホスブビル 分子量 529.45



ベルパタスビル 分子量 883.0



規制 処方せん RMP

〔ヒト化抗スクレロステチンモノクローナル抗体製剤〕

ロモソズマブ (遺伝子組換え)

romosozumab (genetical recombination)

3999

イベニティ Evenity (アステラス・アムジェン)

皮下注 : 105 mg/1.17 mL/シリンジ

¥ イベニティ : 皮下注 (¥24,720/105 mg/シリンジ)

適応 骨折の危険性の高い骨粗鬆症 **注意** ① 本剤の適用に当っては低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とする ② 海外で実施されたアレンドロン酸 Na を対照とした比較試験で心血管系事象 (虚血性心疾患又は脳血管障害) の発現割合がアレンドロン酸 Na 群に比較して本剤群で高い傾向が確認。本剤投与に当っては本剤のベネフィットとリスクを十分に理解した上適用患者を選択

用法 210 mg を 1 ヶ月に 1 回 12 ヶ月皮下 **注意** ① 本剤の骨折抑制効果は 12 ヶ月の投与で検証されており、12 ヶ月を超えた投与では検討されていない。又本剤投与終了後に原則として適切な骨粗鬆症薬による治療を継続する ② 210 mg 投与の為本剤 2 本を皮下に投与 ③ 投与が予定から遅れた場合は可能な限り速やかに投与を行い、以後その投与を基点とし 1 ヶ月間隔で投与

禁忌 ① 過敏症 ② 低 Ca 血症患者 (低 Ca 血症悪化)

注意 (基本) ① 低 Ca 血症や Mg, intact-PTH 等の骨・ミネラル代謝異常の場合は投与前に予め治療する ② 投与中は適切な Ca 及び VD の補給を行う。投与後に血清 Ca 値低下の可能性があるので低 Ca 血症の徴候や症状がないか観察し血清 Ca 値に注意。尚臨床試験では投与後 2 週間~1 ヶ月の時点で血清 Ca 値の低下が確認 ③ 虚血性心疾患又は脳血管障害リスクの高い患者への投与は有益性と危険性を考慮し判断。又投与の場合は虚血性心疾患及び脳血管障害の徴候や症状を患者に説明し徴候や症状が認められた場合は速やかに医療機関を受診するよう指導 ④ 投与終了後、骨吸収が一過性に亢進した事から、本剤の治療を終了又は中止の場合は本剤治療終了後又は中止後に骨吸収抑制薬の使用を考慮 ⑤ 顎骨壊死・顎骨髄炎の発現 → 次の点に留意 a) リスク因子としては悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害剤、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている b) 本剤投与前は口腔内の管理状態を確認。又患者に対し必要に応じて適切な歯科治療を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導 c) 患者に対し投与中は口腔内を清潔に保ち、定期的な歯科検査を受け、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知する事を説明し、異常の場合は歯科又は口腔外科を受診するよう指導 d) 投与中に顎骨壊死を発症又は発症の疑いの患者に対し歯科又は口腔外科を受診するよう指導 e) 本剤の中止は本剤の有益性と危険性を考慮し判断 ⑥ 骨吸収抑制作用を有するビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者で非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告有。当該報告では完全骨折が起こる数週間~数ヶ月前に大腿部や鼠径部等で前駆痛の報告もある事から当該症状の確認の場合は X 線検査等を行い適切な処置を行う。又両側性の骨折の可能性のある事から片側で非定型骨折が起きた場合には反対側の大腿骨の症状等を確認し、X 線検査を行う等慎重に観察。X 線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行う

適用上 ① 投与前 a) 投与前 30 分程度、遮光した状態で室温に戻してから投与 b) 激しく振とうしない c) 内容物を

目視により確認し、変色、濁り、浮遊物の確認の場合は使用しない ②投与時：注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし同一部位への反復投与は行わない。皮膚が敏感な所、挫傷、発赤又は硬結部位への注射は回避 **〈その他〉** ①海外で実施されたアレンドロン酸 Na を対照とした比較対照試験(4054例)の二重盲検期(12ヵ月間)で心血管系事象による死亡、心筋梗塞及び脳卒中の発現割合はアレンドロン酸 Na 群に比較し本剤群で高い傾向が確認 [心血管系事象による死亡：本剤群 17例(0.8%)及びアレンドロン酸 Na 群 12例(0.6%)、心筋梗塞：本剤群 16例(0.8%)及びアレンドロン酸 Na 群 5例(0.2%)、脳卒中：本剤群 13例(0.6%)及びアレンドロン酸 Na 群 7例(0.3%)]。一方国際共同第 III 相プラセボ対照比較試験(7157例：日本人 489例を含む)の二重盲検期(12ヵ月間)では心血管系事象による死亡、心筋梗塞及び脳卒中の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であった [心血管系事象による死亡：本剤群 17例(0.5%)及びプラセボ群 15例(0.4%)、心筋梗塞：本剤群 9例(0.3%)及びプラセボ群 8例(0.2%)、脳卒中：本剤群 8例(0.2%)及びプラセボ群 10例(0.3%)] ②本剤 210 mg を 1ヵ月に 1回投与の閉経後女性 5914例で抗ロモソズマブ抗体が 1072例(18.1%)、中和抗体が 50例(0.8%)に確認。本剤 210 mg を 1ヵ月に 1回投与の男性 162例で抗ロモソズマブ抗体が 28例(17.3%)、中和抗体が 1例(0.6%)に確認

③小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は未実施 ④有益のみ→生殖発生毒性試験(ラット)でヒトの曝露量(本剤 210 mg を 1ヵ月に 1回投与時の AUC)の 30 倍以上の曝露量となる用量を投与した母動物の胎児に、ヒトには存在しない解剖学的構造である第 6 頸椎椎弓化骨不全の発現率の増加が認められたが、出生児では認められず、発育遅延と考えられている。又ヒトの曝露量(本剤 210 mg を 1ヵ月に 1回投与時の AUC)の 32 倍の曝露量となる用量を投与した 75 匹中 1 匹の母動物の同腹胎児に外表及び骨格奇形(合指症や多指症を含む)が確認 **〔授乳婦〕** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討(本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるがヒト IgG は乳汁中に移行する事が報告)

〔慎重〕 重度の腎機能障害(eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満)或いは透析施行患者(低 Ca 血症が発現し易い)

〔副作用〕 **〈重大〉** 1)低 Ca 血症：QT 延長、痙攣、テタニー、痺れ、失見当識等を伴う低 Ca 血症→観察を十分に。低 Ca 血症が認められた場合は Ca 及び VD の補充に加え、緊急時には Ca の点滴投与の併用等適切な処置を速やかに行う 2)顎骨壊死・顎骨骨髓炎→観察を十分に、異常の場合は中止等適切な処置 3)大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折→観察を十分に、異常の場合は中止等適切な処置 **〈その他〉** 1)一般・全身障害及び投与部位の状態 [注射部位反応(疼痛、紅斑等)、末梢性浮腫] 2)免疫系障害 [過敏症(発疹、皮膚炎、蕁麻疹、血管浮腫、多形紅斑等)] 3)感染症及び寄生虫症(鼻咽頭炎) 4)神経系障害(頭痛) 5)呼吸器、胸部及び縦隔障害(咳嗽) 6)筋骨格系及び結合組織障害(関節痛、頸部痛、筋痙攣)

〔動態〕 閉経後健康成人女性に 5 mg/kg を単回皮下 C_{max} : 33.8 µg/mL Tmax : 5 日

〔作用〕 本薬はスクレロスチンに結合し骨芽細胞系細胞での古典的 Wnt シグナル伝達の抑制を阻害する事で骨形成を促進し骨吸収を抑制する

〔保存〕 凍結回避、2~8℃ **〔規制〕** 生 処方せん RMP

〔β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤〕

ザバクサ Zerbaxa (MSD) 6139

配合点滴静注用：タゾバクタムナトリウム 537 mg(タゾバクタムとして 500 mg)、セフトロザン硫酸塩 1,147 mg(セフトロザンとして 1,000 mg)

※ザバクサ：配合点滴静注用(¥6,335/ℓ)

〔適応〕 **〈適応菌種〉** 本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロボクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、緑膿菌 **〈適応症〉** 膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍 **〔注意〕** 本剤の使用に際してはβ-ラクタマーゼの関与が考えられ本剤に感性の原因菌による感染症である場合に投与

〔用法〕 1回 1.5 g(タゾバクタムとして 0.5 g/セフトロザンとして 1 g)を 1日 3回 60分かけて点滴静注。尚腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍に対してはメトロニダゾール注射液と併用 **〔注意〕** ①本剤の使用に当っては耐性菌の発現等を防ぐ為、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与に止める ②腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍患者を対象とした本剤単独投与時の有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験は未実施。腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍において、併用するメトロニダゾール注射液の用法・用量、使用上の注意等は、メトロニダゾール注射液の添付文書に従う ③腎機能障害患者(CL_{CR} が 50 mL/min 以下)に対しては次を参考に本剤の用量を調節 a)クレアチニンクリアランス(CL_{CR}) (Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR}) 30~50 mL/min : 1回本剤 750 mg(タゾバクタム 250 mg, セフトロザン 500 mg)を 1日 3回 60分かけて投与 b)クレアチニンクリアランス(CL_{CR}) (Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR}) 15~29 mL/min : 1回本剤 375 mg(タゾバクタム 125 mg, セフトロザン 250 mg)を 1日 3回 60分かけて投与 c)クレアチニンクリアランス(CL_{CR}) (Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR}) 血液透析中の腎不全患者(CL_{CR} が 15 mL/min 未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない) : 1回本剤 150 mg(タゾバクタム 50 mg, セフトロザン 100 mg)を 1日 3回 60分かけて投与。但し初回のみ本剤 750 mg(タゾバクタム 250 mg, セフトロザン 500 mg)とする(血液透析実施日は透析終了後速やかに投与)

〔禁忌〕 1)本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴 2)他のβ-ラクタム系抗生物質(ペニシリン系、カルバペネム系等)に対し重篤な過敏症(アナフィラキシー、重度の皮膚反応等)の既往歴

〔注意〕 **〈基本〉** ①本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので次の措置をとる a)事前に既往歴等について十分な問診を行う。尚抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認 b)投与に際しては必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておく c)投与開始から投与終了後まで患者を安静の状態に保たせ十分な観察を行う。特に投与開始直後は注意深く観察 ②投与前及び投与中は定期的に腎機能検査を実施する **〈適用上〉** ①

〔溶解〕 a)本剤 1バイアルにつき 10 mL の注射用水又は生食を加えゆっくりと振り混ぜて溶解(最終容量約 11.4 mL)。この溶解液を直接投与しない b)溶解後速やかに溶解液入りバイアルから全量(用量調節をする場合は必要量)を取り、生食又は 5%ブドウ糖液 100 mL の点滴バッグに注入し希釈 ② **〔希釈〕** 本剤は保存剤を含まない。調製後は 25℃以下では 24 時間以内、2~8℃では 4 日以内に使用し凍結させない ③

16 新薬

配合 他の薬剤との混合は回避(配合変化のデータは限られている) ④**投与前**: 本剤の使用前には目視で粒子状物質及び色調の変化がないか確認. 希釈後の液は無色~微黄色澄明である. 溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しない

検査値への影響 直接クームス試験陽性を呈する事がある

児 未確立 **妊** 有益のみ **授乳婦** 児への授乳の有益性と母親の治療上の有益性を勘案し, 本剤の投与を中止し授乳するか, 授乳を中止し本剤を投与するか判断 **高齢** 用量選択には注意が必要. 腎機能検査を行う事は有用であり, 腎機能に応じて用量を調節

相互 タゾバクタムは有機アニオントランスポーター(OAT1及びOAT3)の基質である **併用注意** **プロベネシド**: タゾバクタムの半減期が延長しタゾバクタムの血漿中濃度上昇の恐れ(当該薬剤が腎尿細管分泌を阻害する事によりタゾバクタムの排泄速度を低下)

慎重 1)セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質(ペニシリン系, カルバペネム系等)に対し過敏症の既往歴(交差反応性が認められているので慎重に投与する. 本剤に対しアナフィラキシーが現れた場合は中止し処置) 2)腎機能障害(セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度が増加)

過量投与 過量投与時には本剤の投与を中止し, 一般的な対症療法を行う. 本剤は血液透析により体内から除去される. 本剤 750 mg(タゾバクタム 250 mg, セフトロザン 500 mg)を末期腎不全患者に投与した試験ではタゾバクタムの約 56%, タゾバクタム代謝物 M1 の約 51%, セフトロザンの約 66%が透析により除去された

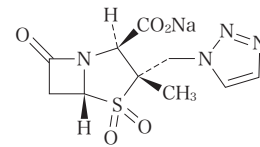
副作用 **〈重大〉** 1)ショック, アナフィラキシー: ショック, アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応の発現→中止し処置 2)クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎: 腹痛, 頻回の下痢の発現→中止し処置 3)急性腎障害→中止等処置 **〈その他〉** 次の副作用→症状に応じて適切な処置 1)感染及び寄生虫症 [カンジダ症(中咽頭カンジダ症及び外陰部膣カンジダ症を含む), 真菌性尿路感染] 2)血液及びリンパ系障害(貧血, Hb 減少, 鉄欠乏性貧血, 血小板増加症) 3)代謝及び栄養障害(低 K 血症, 高血糖, 低 Mg 血症, 低リン酸血症) 4)精神障害(不安, 不眠症) 5)神経系障害(浮動性眩暈, 頭痛) 6)心臓障害(心房細動, 頻脈, 狭心症) 7)血管障害(低血圧) 8)呼吸器, 胸部及び縦隔障害(呼吸困難) 9)胃腸障害(下痢, 悪心, 腹痛, 便秘, 嘔吐, 胃炎, 腹部膨満, 消化不良, 鼓腸, 麻痺性イレウス) 10)皮膚及び皮下組織障害(発疹, 全身性皮疹, 斑状丘疹状皮疹, 癢痒性皮疹, 斑状皮疹, エリテマトーデス皮疹, 蕁麻疹) 11)一般・全身障害及び投与部位の状態(注入部位紅斑, 注入部位浮腫, 注入部位硬結, 注入部位疼痛, 注入部位静脈炎, 注入部位癢痒感, 注入部位血栓, 注入部位感染, 注入部位発疹, 発熱, 体温上昇, 高熱) 12)臨床検査(AST 増加, ALT 増加, γ-GTP 増加, 血中 Al-P 増加)

動態 日本人健康成人に本剤 1.5 g を 60 分かけて点滴静注で単回投与 (タゾバクタム) **C_{max}**: 16.9 µg/mL **T_{1/2}**: 0.584 時間 (セフトロザン) **C_{max}**: 71.1 µg/mL **T_{1/2}**: 1.83 時間

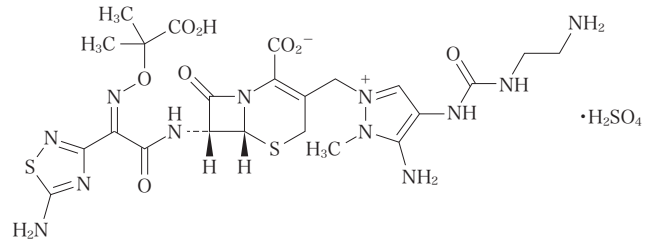
作用 タゾバクタムは多くの Ambler クラス A の β-ラクタマーゼ(CTX-M, SHV, TEM)に対して阻害作用を示す事によりセフトロザンが加水分解される事を防ぐ. セフトロザンはセファロsporin系に属する抗菌薬で細菌のペニシリン結合蛋白質に作用し, 細胞壁合成を阻害して殺菌作用を示す

構造式

タゾバクタムナトリウム 分子量 322.27



セフトロザン硫酸塩 分子量 764.77



保存 遮光, 2~8℃ **規制** 処方せん RMP