

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

毒薬
処方せん医薬品

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

デノシン[®]点滴静注用500mg

DENOSINE[®] 500mg for I.V. Infusion

剤形	注射剤
規格・含量	1バイアル中ガンシクロビル 500mg 含有
一般名	和名：ガンシクロビル 洋名：Ganciclovir
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	承認年月日：2006年2月7日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2006年6月9日（変更銘柄名での収載日） 発売年月日：1990年6月5日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	提携：エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社 スイス・バーゼル 製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL. FAX.

本IFは2009年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下, MR と略す)等にインタビューし, 当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを, 昭和 63 年日本病院薬剤師会(以下, 日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下, IF と略す)として位置付けを明確化し, その記載様式を策定した。そして, 平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し, 薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として, 日病薬が記載要領を策定し, 薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし, 薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報, 製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判, 横書きとし, 原則として 9 ポイント以上の字体で記載し, 印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し, 原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが, 本 IF 記載要領は, 平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり, 既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また, 再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ, 記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF 利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ, MR へのインタビュー, 自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ, IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として, 開発の経緯, 製剤的特徴, 薬理作用, 臨床成績, 非臨床試験等の項目が挙げられる。また, 随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては, 当該医薬品の製薬企業の協力のもと, 医療用医薬品添付文書, お知らせ文書, 緊急安全性情報, Drug Safety Update (医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆, 整備する。そのための参考として, 表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量, 効能・効果が記載されている場合があり, その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
15. その他	11
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4
7. CAS 登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	5
2. 物理化学的性質	5
3. 有効成分の各種条件下における安定性	6
4. 有効成分の確認試験法	6
5. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 注射剤の調製法	8
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	8
5. 製剤の各種条件下における安定性	8
6. 溶解後の安定性	9
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10
8. 電解質の濃度	11
9. 混入する可能性のある夾雑物	11
10. 生物学的試験法	11
11. 製剤中の有効成分の確認試験法	11
12. 製剤中の有効成分の定量法	11
13. 力価	11
14. 容器の材質	11
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	12
2. 用法及び用量	13
3. 臨床成績	15
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 薬理作用	18
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	20
2. 薬物速度論的パラメータ	21
3. 吸収	21
4. 分布	22
5. 代謝	23
6. 排泄	23
7. 透析等による除去率	24
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
1. 警告内容とその理由	25
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	26
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	26
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	26
5. 慎重投与内容とその理由	27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27
7. 相互作用	28
8. 副作用	30
9. 高齢者への投与	37
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	37
11. 小児等への投与	37
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	38

13. 過量投与	38
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	38
15. その他の注意	39
16. その他	39

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	40
2. 毒性	40

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	42
2. 貯法・保存条件	42
3. 薬剤取扱い上の注意点	42
4. 承認条件	42
5. 包装	42
6. 同一成分・同効薬	42
7. 国際誕生年月日	42
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
9. 薬価基準収載年月日	43
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	43
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	43
12. 再審査期間	43
13. 長期投与の可否	44
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	44
15. 保険給付上の注意	44

XI. 文献

1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	46

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	47
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	48
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ガンシクロビルは 1983 年アメリカの製薬会社 Syntex 社(現：ロシュ社)で合成研究されたプリン骨格を有するグアニン誘導体の抗ウイルス剤である。抗ウイルス作用の基礎的検討において、ヘルペス科のウイルスに対して強い抗ウイルス活性を示し、特に他の抗ウイルス剤が無効であったサイトメガロウイルス(以下 CMV)に対して強い抗ウイルス活性を示したため注目された。

1984 年よりアメリカにおいて臨床試験が開始され、臨床的に CMV 感染症に対して高い有効性が確認された。

しかし作用機序に基づく骨髄抑制、精子形成機能障害など安全性に関して少なからず問題があったため、本剤の使用は、免疫機能低下時における重篤な CMV 感染症に限定された。

日本においては、1988 年に日本シンテックス社により CMV 研究会が組織され、臨床試験が実施された。アメリカと同様の高い有効性が認められたことより、1990 年 3 月に承認を得て「点滴静注用デノシン」として発売に至った。

2003 年 6 月 27 日の再審査結果通知で、薬事法第 14 条の 2 (承認拒否事由)のいずれにも該当しないと判定された。

2006 年 2 月には、販売名変更に伴う再承認を受け、同年 6 月に変更銘柄名で薬価収載された。

2009 年 5 月には、承認事項の一部変更承認により、「効能・効果」「用法・用量」が変更承認された。(詳細は「X. 取扱い上の注意等に関する項目」-10 参照)

2. 製品の特徴及び有用性

(1) 本剤は、次の場合の CMV 感染症に対して、有効な抗 CMV 化学療法剤である。後天性免疫不全症候群、臓器移植(造血幹細胞移植も含む)、悪性腫瘍

(2) CMV 感染細胞に、より選択的に作用する。

・ デノシンは CMV 感染細胞内で三リン酸化されて初めて抗ウイルス作用を示す^{1~3)}。

・ 正常細胞に比べ、CMV 感染細胞では三リン酸化されたデノシンの濃度は 10 倍になる⁴⁾。

(3) 強い抗 CMV 活性を示す。

(4) ウイルス消失効果に優れている(外国人でのデータ)。

デノシン(7.5 ~ 10mg/kg/日)を 10 ~ 14 日間投与した CMV 感染症患者(AIDS, 移植患者, 悪性腫瘍)について、尿、血液、咽頭ぬぐい液中の CMV を連続培養し、CMV の消失効果を検討した。完全ウイルス消失効果(投与前ウイルス培養で陽性が陰性になる。CMV 感染価を測定したものは、ウイルス力価を 100 倍以上減少させる。)は尿：87%, 血液：83%, 咽頭ぬぐい液：90%であった⁵⁾。

(5) 副作用として造血機能障害が認められる。

初期治療症例 609 例中, 副作用が報告されたのは 191 例(31.4%)であり, 主な副作用としては白血球減少 126 例(20.7%), 血小板減少 92 例(15.1%)であった。次いで, 腎機能障害 17 例(2.8%), 肝機能障害 25 例(4.1%), 貧血 11 例(1.8%), 悪心・嘔吐 3 例(0.5%), 頭痛 2 例(0.3%)等であった。

維持治療症例 129 例中, 副作用が報告されたのは 32 例(24.8%)であり, 白血球減少 21 例(16.3%), 血小板減少 12 例(9.3%), 肝機能障害 3 例(2.3%), 貧血 4 例(3.1%), 腎機能障害, 悪心・嘔吐, 各 2 例(1.6%)等であった。

再投与症例 78 例中, 副作用が報告されたのは 24 例(30.8%)であり, 白血球減少 16 例(20.5%), 血小板減少 14 例(17.9%), 肝機能障害 4 例(5.1%), 発疹 2 例(2.6%)であった(承認時から 2000 年 3 月までの集計)。

なお, 重大な副作用として骨髄抑制, 汎血球減少, 再生不良性貧血, 白血球減少, 好中球減少, 貧血, 血小板減少, 血小板減少に伴う重篤な出血(消化管出血を含む), 腎不全, 膵炎, 深在性血栓性静脈炎, 痙攣, 精神病性障害, 幻覚, 錯乱, 激越, 昏睡, 敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

デノシン点滴静注用 500mg

(2) 洋名 :

DENOSINE 500mg for I.V.Infusion

(3) 名称の由来 :

Denosine (デノシン)は, DNA 合成阻害が作用メカニズムであることより, 同じプリン骨格を有するヌクレオシドの一つである Adenosine から引用し, Syntex 社の シンを含むことより名称とした。

2. 一般名

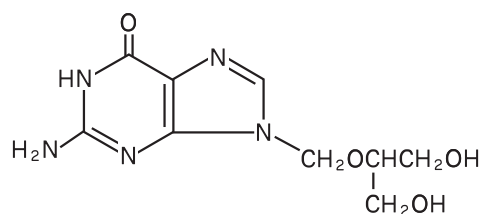
(1) 和名(命名法) :

ガンシクロビル(JAN)

(2) 洋名(命名法) :

Ganciclovir (JAN, INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₉H₁₃N₅O₄

分子量 : 255.23

5. 化学名(命名法)

9-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]guanine (IUPAC)

Dihydroxypropoxymethylguanine

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : DHPG

7. CAS 登録番号

82410-32-0 (ganciclovir)

107910-75-8 (ganciclovir sodium)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

毒薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～灰白色又は淡黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

溶媒	本品 1g を溶かすのに 必要な溶媒量(mL)	溶解性*
希塩酸	32.4	やや溶けにくい
希水酸化ナトリウム	48.1	やや溶けにくい
0.005mol/L リン酸二水 素アンモニウム溶液	336.7	溶けにくい
水	403.4	溶けにくい
メタノール	1663	極めて溶けにくい
エタノール(95)	5906	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	2437×10^3	ほとんど溶けない

*：「日局」の通則に準じた。

(3) 吸湿性：

あり

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：240℃以上(分解点)

(5) 酸塩基解離定数：

pKa₁：2.2 (25℃：電位差滴定法)

pKa₂：9.4 (25℃：電位差滴定法)

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

吸光度

E_{1cm}(254nm)：500 以上 560 以下(0.01mg/mL メタノール)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温(約 25℃)		ポリエチレン袋+褐色瓶	2年	変化なし
	37℃		ポリエチレン袋+褐色瓶	2年	変化なし
	45℃		ポリエチレン袋+褐色瓶	2年	変化なし
苛酷試験	温度*1	60℃	ポリエチレン袋+褐色瓶	8週	変化なし
	湿度*2	81%RH	ポリエチレン袋(開口)	8週	水分の増加が認められた。
	光*1	蛍光灯	ポリエチレン袋	8週	変化なし

*1.試験項目：外観, 純度試験, 含量

*2.試験項目：外観, 純度試験, 水分, 含量

<水溶液中での安定性>

保存液	保存方法	保存条件	保存期間	結果
pH1.8 ～12.7の 緩衝液	試料(20mg)を緩衝液に溶かして200mLとし, その5mLを褐色アンプル中に保存する。	40℃	85日	pH2.8以下においてわずかに分解を認める。
		60℃		pH2.8以下及びpH9.8以上において分解を認める。
		80℃		pH3.7以下及びpH7.6以上において分解を認める。

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 第一級アミンによる呈色反応(赤色)
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外線吸収スペクトル測定法

5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別, 規格及び性状 :
用時溶解して用いる注射剤(凍結乾燥製剤)
1 バイアル中ガンシクロビル 500mg を含有する。
白色～淡黄白色の乾燥固体又は粉末
容器の種類 : バイアル
- (2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 :
 - ・ 溶解時の pH : 10.8 ~ 11.4 (本品 1 バイアルに注射用水 10mL を加えて溶解した時)
 - ・ 浸透圧比 : 1.09 (本品 1 バイアルに注射用水 10mL を加えて溶解した時)
1.02 (本品 1 バイアルに注射用水 10mL を加えて溶解し, 生理食塩液 100mL にて希釈した時)
- (3) 酸価, ヨウ素価等 :
該当しない
- (4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 :
窒素ガス

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分(活性成分)の含量 :
1 バイアル中ガンシクロビル 500mg 含有
- (2) 添加物 :
塩酸, 水酸化ナトリウム(pH 調整剤)
- (3) 添付溶解液の組成及び容量 :
該当しない

3. 注射剤の調製法

- ・ 1バイアル(ガンシクロビル 500mg を含有)を注射用水 10mL に溶解し、投与量に相当する量を 1 バイアル当たり通常 100mL の補液で希釈する。なお、希釈後の補液のガンシクロビル濃度は 10mg/mL を超えないこと。
- ・ 本剤希釈用の補液としては、生理食塩液、5%ブドウ糖液、リンゲル液あるいは乳酸リンゲル液を使用することが望ましい。
- ・ 調製方法

	溶解方法		希釈方法	
	溶解液	溶解液量	希釈液(補液)	希釈液量
デノシン 点滴静注用 500mg	注射用水	10mL	生理食塩液 5%ブドウ糖液 リンゲル液 乳酸リンゲル液	投与量に相当する量に対し 通常は 100mL

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存容器	保存期間	結果
長期保存試験*1	25°C, 60%RH	無色ガラスバイアル + 紙箱	6 年	変化なし
加速試験*2	40°C, 75%RH	無色ガラスバイアル	6 ヶ月	変化なし

*1.試験項目：性状, 確認試験, pH, 純度試験, 水分, 重量偏差試験, 不溶性異物検査, 不溶性微粒子試験, 無菌試験, 含量

*2.試験項目：性状, pH, 純度試験, 溶解時間, 水分, 不溶性異物検査, 不溶性微粒子試験, 含量

6. 溶解後の安定性

- 溶解後の安定性

バイアル内にて溶解(50mg/mL)した後室温で保存した結果,日局注射用水では溶解後 48 時間,生理食塩液では溶解後 24 時間,純度及び pH の変化は認められなかった。

なお,結晶が析出するおそれがあるので,冷蔵庫保存は行わないこと。

- 希釈後の安定性(下表)

バイアル内にて 10mL の注射用水で溶解後,そのうち 6mL 又は 7mL を下記の補液 100mL で希釈した。この溶液を各種条件下で 4 日間又は 8 日間保存した後含量を測定した結果,いずれも変化は認められなかった。

希釈液(補液)	保存条件	保存期間	結果
0.9%生理食塩液	4℃/暗室	4 日	変化なし
	室温/暗室	4 日	変化なし
	室温/室内散光	4 日	変化なし
	室温/北側窓の間接日光	8 日	変化なし
5%ブドウ糖液	4℃/暗室	4 日	変化なし
	室温/暗室	4 日	変化なし
	室温/室内散光	4 日	変化なし
	室温/北側窓の間接日光	8 日	変化なし

しかし,細菌汚染等を防止するため,希釈後 24 時間以内に使用すること。
また,冷凍しないこと。

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

- ・パラベンを含有する水は、本品を溶解すると、白濁する場合がありますので用いない。
- ・デノシン点滴静注用 500mg (ガンシクロビル 500mg/注射用水 10mL)の配合変化資料

本資料はデノシン点滴静注用 500mg と他剤を配合した時のデノシン点滴静注用 500mg の物理化学的安定性を試験したものであり、他剤の物理化学的安定性については検討していない。

(ガンシクロビル残存含量は、配合直後を 100 とした場合の値)

配合商品名	配合一般名	配合量	配合変化
アクチット注	マルトース・酢酸 Na・KCl・NaCl・MgCl ₂ ・KH ₂ PO ₄	500mL	24 時間外観変化なく、ガンシクロビル含量 99.6%
キリット注 5%	キシリトール	500mL	24 時間外観変化なく、ガンシクロビル含量 101.3%
ソリタ-T1 号輸液	NaCl・ブドウ糖・乳酸 Na	500mL	24 時間外観変化なく、ガンシクロビル含量 100.1%
ソリタ-T3 号輸液	NaCl・ブドウ糖・乳酸 Na	500mL	24 時間外観変化なく、ガンシクロビル含量 99.6%
ハルトマン D 液	乳酸リンゲル液 (ブドウ糖添加)	500mL	24 時間外観変化なく、ガンシクロビル含量 100.0%
プラスアミノ輸液	混合アミノ酸・ブドウ糖製剤	500mL	24 時間外観変化なく、ガンシクロビル含量 101.9%
ポタコール R 輸液	乳酸リンゲル液 (マルトース添加)	250mL	24 時間外観変化なく、ガンシクロビル含量 100.3%
ラクテック G 輸液	乳酸リンゲル液 (ソルビトール添加)	250mL	24 時間外観変化なく、ガンシクロビル含量 100.3%
フィジオゾール 3 号輸液	NaCl・KCl・MgCl ₂ ・乳酸 Na・ブドウ糖	500mL	直後微淡黄色澄明、その後 24 時間外観変化なし(微淡黄色澄明)、ガンシクロビル含量 99.1%
レミナロン注射用 100mg +ハルトマン D 液	メシル酸ガベキサート+乳酸リンゲル液(ブドウ糖添加)	100mg/注射用水 5mL + 500mL	24 時間外観、ガンシクロビル含量に変化はないが、メシル酸ガベキサートの分解によるものと推測される pH の低下が認められた(8.46→8.22)
生理食塩液	生理食塩液	100mL	24 時間外観変化なく、ガンシクロビル含量 100.5%
注射用水	注射用水	500mL	24 時間外観変化なく、ガンシクロビル含量 100.5%

8. 電解質の濃度

Na : 1 バイアル中 1.96mEq

9. 混入する可能性のある夾雑物

9-(1,2-dihydroxy-3-propoxymethyl) guanine (イソガンシクロビル)

10. 生物学的試験法

該当しない

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

有効成分の確認試験法を準用する。

12. 製剤中の有効成分の定量法

有効成分の定量法を準用する。

13. 力価

該当しない

14. 容器の材質

無色ガラスバイアル, ゴム栓, アルミキャップ, ポリプロピレンキャップカバー
+ 紙箱

15. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記におけるサイトメガロウイルス感染症

- ・ 後天性免疫不全症候群
- ・ 臓器移植(造血幹細胞移植も含む)
- ・ 悪性腫瘍

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 1) 本剤は先天性若しくは新生児サイトメガロウイルス感染症は効能・効果とはしていない。
- 2) 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、サイトメガロウイルス感染症と確定診断された患者若しくは臨床的にサイトメガロウイルス感染症が強く疑われる患者において、治療上の効果が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。

<解説>

1) ガンシクロビルの毒性試験で、雄の生殖系(マウス、イヌ)及びマウスの妊娠前またはマウスの妊娠初期投与試験、イヌの1ヵ月静脈内投与試験において、生殖能力の著明な減退が認められた。

また幼弱ラット(37日齢)の3ヵ月間経口投与試験で、生殖系への影響が認められ、新生児に対してより影響が大きいと考えられた。

海外での生殖系に対するヒトでの臨床試験⁶⁾として、エイズ患者において検討されたが、特に影響は認められなかった。一方、314例の臨床試験⁵⁾においては、エイズ患者がほとんどで、小児への投与は7例であった。

国内での臨床試験⁷⁾は17例で実施されたが、小児には投与されなかった。

イギリスのCymeveneの添付文書には「Cymeveneは先天性若しくは新生児サイトメガロウイルス(以下CMV)感染症を効能・効果としない。」との記載がある。

また、アメリカのCytoveneは、「エイズ及び免疫力の低下した患者のCMV網膜炎と移植患者でのCMV感染症の予防」で、肺炎等は効能・効果となっていない。

以上からガンシクロビルは、新生児の生殖系に対し毒性を持つ可能性があり、また、臨床経験がほとんどないことを考慮して、添付文書に「本剤は先天性若しくは新生児CMV感染症を効能・効果としていない。」が記載された。

2) 本剤投与により白血球減少、好中球減少、血小板減少等の重篤な副作用が報告されている。これらは作用機序に基づくものであり、CMV感染症と確定診断後、又はCMV感染症と強く疑われ、治療上の効果が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。確定診断法として、種々の方法があるが、迅速性、簡便性等を考慮すると抗原血症検査法(アンチゲネミア検査法)、PCR法が優れている。

2. 用法及び用量

初期治療は、通常、ガンシクロビルとして1回体重1kg当たり5mgを1日2回、12時間毎に1時間以上かけて、点滴静注する。維持治療は、後天性免疫不全症候群の患者又は免疫抑制剤投与中の患者で、再発の可能性が高い場合は必要に応じ維持治療に移行することとし、通常、体重1kg当たり1日6mgを週に5日又は1日5mgを週に7日、1時間以上かけて点滴静注する。

維持治療中又は投与終了後、サイトメガロウイルス感染症の再発が認められる患者においては必要に応じて再投与として初期治療の用法・用量にて投与することができる。

なお、腎機能障害のある患者に対しては、腎機能障害の程度に応じて適宜減量する。

<注射剤の調製法>

1バイアル(ガンシクロビル500mgを含有)を注射用水10mLに溶解し、投与量に相当する量を1バイアル当たり通常100mLの補液で希釈する。なお、希釈後の補液のガンシクロビル濃度は10mg/mLを超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1) サイトメガロウイルス血症の陰性化を確認した場合には、初期治療を終了すること。
- 2) サイトメガロウイルス網膜炎の投与期間については、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にする こと。
- 3) 維持治療は、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行い、不必要な長期投与は避けること。
- 4) 本剤投与中、好中球減少(500/mm³未満)又は血小板減少(25,000/mm³未満)等、著しい骨髄抑制が認められた場合は、骨髄機能が回復するまで休薬すること。これより軽度の好中球減少(500～1,000/mm³)及び血小板減少(50,000/mm³以下)の場合は減量すること。
- 5) 点滴静注によってのみ投与すること(他の投与方法では投与しないこと)。また、本剤の結晶が尿細管に沈着するおそれがあるので、十分な水分の補給を行い、尿への排泄を促すよう考慮する。
- 6) 腎機能障害例については、参考までに米国での標準的な本剤の減量の目安を下表に示す。

クレアチニン クリアランス値 (mL/min)	初期治療		継続治療	
	用量 (mg/kg)	投与間隔 (時間)	用量 (mg/kg)	投与間隔 (時間)
≥70	5.0	12	5.0	24
50～69	2.5	12	2.5	24
25～49	2.5	24	1.25	24
10～24	1.25	24	0.625	24
<10	1.25	透析後週3回	0.625	透析後週3回

<解説>

- 1) 本剤投与で重篤な副作用が報告されていることから、CMV 抗原血症等の検査で CMV 血症の陰性化を確認した場合には初期治療を終了すること。
- 2) CMV 網膜炎における初期治療から維持治療への移行決定に際しては、CMV 血症の改善のみでなく、眼底所見なども考慮されると考えられる。従って、CMV 網膜炎の投与期間については、国内外のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。
- 3) 長期の維持治療についての安全性情報は限られている。従って、安全性の観点から、維持治療は必要最小限とすることが望ましいと考えられる。
- 4) 本剤投与中に好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満若しくは血小板数 $25,000/\text{mm}^3$ 未満になった場合には、直ちに本剤の投与を中止し、骨髓機能が回復するまで休薬すること。好中球減少及び血小板減少の発現は、投与全期間を通じて認められているが、投与後 3～7 日に最も多く認められている。また、これより軽度の好中球減少 ($500 \sim 1,000/\text{mm}^3$) 及び血小板減少 ($50,000/\text{mm}^3$ 以下) の場合には、本剤の投与量を減量し、適切な処置を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 5) 本剤は点滴静注投与による副作用発現率が高く、ワンショット静注投与すると一時的に血中濃度が高くなり、さらに副作用発現率が高まることが予想されるため、点滴静注に限定した。またガンシクロビルは、ほとんどが未変化体として腎臓の尿細管から尿中に排泄されるため、尿排泄濃度や尿の pH によっては本剤の結晶が尿細管に付着すると推測されており、十分な水分量を投与することはこれらの現象をより回避することができる。
- 6) 血液中のガンシクロビルは、腎臓の尿細管からほとんどが未変化体として、尿中に排泄される。腎障害患者における薬物動態を検討したところ、腎障害の程度により半減期が延長することが認められているため、クレアチニン・クリアランスを指標に投与量・投与間隔の調整が必要である。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果：

1) 国内延べ 15 施設において 17 例について実施された臨床試験⁷⁾

・ 臨床試験

免疫機能の低下した患者(後天性免疫不全症候群, 臓器移植, 悪性腫瘍等)に発症した重篤な CMV 感染症に対する感染部位別有効率は, 網膜炎 100% (8/8), 肺炎 66.7% (4/6), 腎症 100% (2/2), 大腸炎, 肝炎, 髄膜炎がそれぞれ 100% (1/1)であった。

【感染部位別有効率】

感染部位	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	有効率**
網膜炎	2	6	0	0	0	8/8
肺炎	1	3	0	0	2	4/6
その他*	2	3	0	0	0	5/5
総計	5	12	0	0	0	17/19

* : 腎症(2例), 大腸炎(1例), 肝炎(1例), 髄膜炎(1例)

** : 有効率= (著効+有効) / 全感染部位数

CPE 法又は蛍光抗体法でウイルスを検出したものは 10 例で, 治療後ウイルスは全て陰性になっており, ウイルス学的効果は 100%の消失率であった

・ 維持治療の効果

本剤が効果を示した後に投与中止すると, 症状の再燃がみられた症例が海外の成績においてかなりみられた。そこで原則として投与量を 5mg/kg1 日 1 回として維持投与を試みた症例は次に示すとおりである。一旦再燃した症例も再び消失し, かなり長期間の寛解がみられたものが多い。

基礎疾患	CMV 感染部位	投与量	期間	再発の 有無
胸腺腫瘍	網膜炎	5mg/kg×1回×隔日	3週間	再発なし
腎移植	腎症	5mg/kg×1回×3日/週 3mg/kg×1回×3日/週	1週間 8週間	再発なし
エイズ	肺炎	6mg/kg×1回×5日/週	4週間	再発なし
肺癌	網膜炎	3mg/kg×2回×7日/週	5週間	安定化*
エイズ	網膜炎 肺炎 肝炎	6mg/kg×1回×4日/週	10週間	再発なし
悪性リンパ腫	網膜炎	3mg/kg×1回×4日/週	5週間	再発なし
エイズ	網膜炎	6mg/kg×1回×5日/週	7週間	再発なし

*：休薬により症状悪化し、投薬再開により症状安定化

2) 外国で実施された臨床試験⁵⁾

海外で実施された 314 例の免疫低下時における重篤な CMV 感染症に対する有効率は、80%であり、そのうち 262 例はエイズが基礎疾患であった。

CMV 感染部位	例数	有効率
網膜炎	91/108	84%
下部消化管	29/34	85%
上部消化管	6/8	75%
肺炎	26/36	72%
その他	11/18	61%
総計	163/204	80%

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験：

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験：

該当資料なし

(4) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験 :

開発段階において、有効性が認められた抗 CMV 剤が存在せず、しかも対象患者が致命的または失明の恐れのある患者であるので、二重盲検比較試験は実施していない。

アメリカにおいては、遡及的に収集したエイズにおける CMV 感染症成績とガンシクロビル投与症例との比較では、有効性において有意に優れる成績が得られている⁵⁾。

3) 安全性試験 :

該当資料なし

4) 患者・病態別試験 :

該当資料なし

(5) 治療的使用 :

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 :

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 :

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ホスカルネット
アシクロビル
ビタラビン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

1) 作用部位⁸⁾

サイトメガロウイルスの DNA ポリメラーゼ

2) 作用機序^{1~4, 8~10)}

ガンシクロビルはサイトメガロウイルス(以下 CMV)感染細胞内においてウイルス由来のプロテインキナーゼ(UL97)にリン酸化されてガンシクロビルリン酸になり, さらにウイルス感染細胞に存在するプロテインキナーゼにリン酸化されて活性型のガンシクロビル三リン酸になる。ガンシクロビル三リン酸はウイルス DNA ポリメラーゼの基質であるデオキシグアノシン三リン酸(dGTP)の取り込みを競合的に阻害し, ガンシクロビル三リン酸が DNA に取り込まれ, ウイルス DNA の延長を停止又は制限することによって DNA 鎖の複製を阻害する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 抗ウイルス作用^{10~15)}

① ヒト CMV の標準株(AD169, Towne, Major, BT1943, Davis)に対する *in vitro* におけるガンシクロビルの IC₅₀ 値は, 0.4 ~ 7.0 μmol/L であった。また, 臨床分離株(後天性免疫不全症候群, ヒト CMV 単核症及び腎移植患者等からの分離株)に対する *in vitro* でのガンシクロビルの IC₅₀ 値は, 0.08 ~ 14 μmol/L であった。

② マウスにマウス CMV を接種し, 感染後 6 時間目より, 1 ~ 50 mg/kg を 1 日 2 回, 5 日間皮下投与した実験では, ガンシクロビル投与群の生存率は 25 mg/kg 以上の用量で 75% 以上であったが, 対照(生理食塩液)群では 10% であった。

2) 薬剤耐性^{16~21)}

免疫機能の低下した患者に発症した CMV 感染症の治療のためにガンシクロビルを点滴静注あるいは経口で長期間投与した場合, 耐性ウイルスが検出される場合がある。耐性ウイルスには, ガンシクロビルのモノリン酸化に関与するウイルスキナーゼ(UL97)遺伝子又はウイルス DNA ポリメラーゼ(UL54)遺伝子の変異がみられる。UL97 遺伝子の変異したウイルスはガンシクロビルに対してのみ耐性を示し, 一方,

UL54 遺伝子に変異したウイルスは、類似の作用機序を持つ他の抗ウイルス剤にも交差耐性を示す

CMV 網膜炎と診断された AIDS 患者にガンシクロビルが点滴静注され、3 ヶ月以内の投与では耐性ウイルスは検出されなかったが、3 ヶ月以上の投与では 7.6%の患者に耐性ウイルスが検出された。

固形臓器移植患者に移植後 10 日以内から 100 日までガンシクロビルが経口投与され、移植後 100 日目に採血できた 103 名の血液サンプルから分離した多形核白血球について、CMV の遺伝子型変異解析を実施した結果、2 名に UL97 耐性変異体(1.9%)が検出された。また、移植後 12 ヶ月までに CMV 感染症が疑われた患者 33 名の内、2 名に UL97 耐性変異体(6.1%)が検出されたが、UL54 耐性変異体は検出されなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

ガンシクロビル 5mg/kg を 1 時間点滴静注時, 腎機能正常者 (n=13) では平均血中濃度半減期は約 3.6 時間, 腎機能不全患者* (n=7) では約 11.5 時間であった²²⁾。

* 腎障害のある患者は慎重投与であり, 腎機能障害の程度に応じて適宜増減する

(3) 通常用量での血中濃度：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

腎機能正常者にガンシクロビル 5mg/kg を 1 時間点滴静注, 1 日 2 回, 12 時間毎投与, 1 日目と 14 日目の静注開始後の血中濃度の推移²²⁾。

静注投与開始後の時間 (h)	血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	
	1 日目	14 日目
1	5.7 \pm 1.6	5.3 \pm 2.8
2	3.2 \pm 1.2	3.5 \pm 1.2
3	2.4 \pm 1.2	2.8 \pm 1.4
5	1.1 \pm 0.4	1.4 \pm 0.6
7	0.7 \pm 0.5	1.1 \pm 0.4

(4) 中毒症状を発現する血中濃度：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

点滴静脈内投与(ガンシクロビル 5mg/kg 単回投与時)²²⁾

	α (h ⁻¹)	$t_{1/2}(\alpha)$ (h)	β (h ⁻¹)	$t_{1/2}(\beta)$ (h)	K_{21} (h ⁻¹)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Cl (mL/min/kg)	Vd β (L/kg)
腎機能正常者								
平均	2.1	0.76	0.22	3.6	0.69	27.5	4.2	1.17
SD	2.45	0.67	0.08	1.4	0.42	18.5	2.13	0.54
例数	12	12	13	13	12	13	13	13
腎機能障害者*								
平均	15.89	0.39	0.07	11.5	1.17	95.7	1.2	1.04
SD	19.90	0.61	0.03	3.9	0.67	49.5	0.87	0.39
例数	7	7	7	7	7	7	7	7

* 腎障害のある患者は慎重投与の対象であり、腎機能障害の程度に応じて適宜増減すること。

(1) 吸収速度定数：

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ：

AUC：

腎機能正常者：27.5±18.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (平均±SD.,n=13)

腎機能障害者：95.7±49.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (平均±SD.,n=7)

(3) 消失速度定数：

腎機能正常者：0.22±0.08h⁻¹ (平均±SD.,n=13)

腎機能障害者：0.07±0.03h⁻¹ (平均±SD.,n=7)

(4) クリアランス：

腎機能正常者：4.2±2.13mL/min/kg (平均±SD.,n=13)

腎機能障害者：1.2±0.87mL/min/kg (平均±SD.,n=7)

(5) 分布容積：

腎機能正常者：1.17±0.54L/kg (平均±SD.,n=13)

腎機能障害者：1.04±0.39L/kg (平均±SD.,n=7)

(6) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

ヒト血漿蛋白結合率は、0.5～51 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲において、1～2% (平衡透析法)。

3. 吸収

点滴静脈内投与のため該当しない。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

¹⁴C-ガンシクロビル 15mg/kg をマウスに静脈内投与後、15分、30分、1時間、2時間、3時間、5時間、7時間、24時間、30時間及び48時間に組織内放射活性濃度を測定した。放射能は腎で一番高く、脳で一番低かった²³⁾。

(2) 胎児への移行性：

該当資料なし

＜参考＞外国人でのデータ

ex vivo human placental cotyledon モデルを使用し、ガンシクロビルの胎盤通過性を検討した結果、ガンシクロビルは単純拡散により少なくとも治療濃度は移行する²⁴⁾。

(3) 乳汁中への移行性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

Lactatibg rat model system にての検討で移行する²⁵⁾。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

＜参考＞外国人でのデータ

骨髄移植後のサイトメガロウイルス(以下 CMV)感染症患者 3 名にガンシクロビル 2.5mg/kg を静脈内投与し、投与後約 30 分～6 時間後の髄液内濃度は血液中濃度の 24%～67%であった^{26, 27)}。

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

＜参考＞外国人でのデータ

- ・ 6 名の白血病患者で骨髄移植後の CMV 肺炎患者に、ガンシクロビル 2.5mg/kg (3 名) と 5mg/kg (3 名) を 8 時間毎に 1 時間点滴静注した。投与開始後 4～15 日目の間に死亡した患者の剖検により、肺、肝のガンシクロビル濃度は心臓血濃度とほぼ等しい値であることが確認された。中枢神経系へのガンシクロビル濃度は心臓血濃度の 38%であった。腎中のガンシクロビル濃度は心臓血の 3～7 倍の高い濃度であった²⁸⁾。
- ・ AIDS の CMV 網膜炎患者にガンシクロビル 5mg/kg×2/日の初期投与時の硝子体液(n=23)、また 5mg/kg/日の維持投与時の硝子体液(n=30)中のそれぞれのガンシクロビル濃度を測定した。4.74±1.49μM、3.29±1.84μM であった²⁹⁾。

- ・ AIDS の CMV 網膜炎で 2 度の網膜再接着手術を受ける患者から、水様液、硝子体液、網膜下部液を採取し、ガンシクロビル濃度を測定した。1 度目は、ガンシクロビル 6mg/kg を、1 時間点滴にて投与、2.5 時間後の血清中濃度：6.0 μ M、網膜下部液：3.6 μ M、水様液：2.4 μ M であった。2 度目の手術では、ガンシクロビル 6mg/kg を、1 時間点滴にて投与後 21 時間で血清中濃度：0.0 μ M（検出不能）、硝子体液：0.8 μ M であった³⁰⁾。

<参考>動物でのデータ

¹⁴C-ガンシクロビル 15mg/kg をマウスに静脈内投与後、15 分、30 分、1 時間、2 時間、3 時間、5 時間、7 時間、24 時間、30 時間及び 48 時間に組織内放射活性濃度を測定した。

投与後 15 分の組織内濃度は最高値に達した。腎>脾>腸>肝>心>肺>胃>血液の順で多かった。48 時間後ではいずれの組織でも検出されなかった²³⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

ヒトにおいては、大部分が未変化体のままで尿中に排泄される²²⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種：

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位：

腎臓

(2) 排泄率：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

ガンシクロビルクリアランスとクレアチニン・クリアランスは良い相関 ($R=0.92$)を示し、ガンシクロビルは腎排泄型の薬剤である。患者 ($n=5$: AIDS)において、14日間1日2回の連続投与にて、無作為に3日間の尿中回収率は37~126%であり、平均尿中回収率は73.2%であった。なお、126%は連続投与のため、前日までの体内貯留分が排泄されたため100%を超えたと考えられる²²⁾。

(3) 排泄速度 :

排泄率の項を参照

<参考>動物でのデータ²³⁾

- 雌雄マウス, 雌雄ラット, 雌イヌ及び雌アカゲザルに¹⁴C-ガンシクロビルを5mg/kgを静脈内に投与し, 尿中代謝物を検討した。
24時間以内に79~93%が尿中に回収された。ガンシクロビルはマウス, ラット, イヌで主に未変化体が尿中に排泄された。
アカゲザルでは, 8-OH ガンシクロビルが0~24時間尿中に11%認められた。
これはアカゲザルの持っているアルデヒドオキシダーゼによるものとアシクロビルにおいても報告されている。
- マウスに静脈内投与したとき, 24時間後に腎臓より尿中に90%, 5日後までに糞中に9%が排泄された。
ラットでは93%が尿中へ, 5日後までに糞中へは7%が排泄された。イヌでは, 89%が尿中へ, 5日後までに糞中へは2%が排泄された。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析 :

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

腹膜透析患者で, 48時間間隔で1.25mg/kg³¹⁾と3日間隔で2.5mg/kg³²⁾の投与例の報告がある。

(2) 血液透析 :

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

透析を受けている腎不全患者において, 血漿中濃度が透析直後に約半分に低下することが報告されている²²⁾。

またCHDFにての投与例の報告もある^{33, 34)}。

(3) 直接血液灌流 :

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

- 1) 本剤の投与により、重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、汎血球減少、再生不良性貧血及び骨髄抑制があらわれるので、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。
- 2) 動物実験において一時的又は不可逆的な精子形成機能障害を起こすこと及び妊孕性低下が報告されていること、また、ヒトにおいて精子形成機能障害を起こすおそれがあることを患者に説明し慎重に投与すること〔「重要な基本的注意」の項 5)参照〕。
- 3) 動物実験において、催奇形性、変異原性及び発がん性のあることが報告されていることを患者に説明し慎重に投与すること〔「重要な基本的注意」の項 5)参照〕。

<解説>

- 1) 本剤では、「骨髄抑制」が最も懸念される事象であるので、「重要な基本的注意」にも記載しているように、白血球数等の血液学的検査の実施が必要である。特に本剤の投与開始後に血球数の低下が始まるので、投与開始後は最低でも週1回以上、また血球数減少が患者のリスクとして最大となるような場合(白血球数、血小板数、ヘモグロビン値等が投与前から低値の患者)は週2回以上の頻度で実施するのが適当と考えられる。その後は、血液学的検査値の推移を考慮して、本剤投与中は適切な頻度で検査を継続すること。
- 2) 10mg/kg/日、100mg/kg/日、1000mg/kg/日をそれぞれ3ヵ月間経口投与するマウスの亜急性毒性試験において、10mg/kg/日以上投与群で、雄マウスで生殖能の低下を示す所見(精子形成能欠如、精巣萎縮、異常形態の精子出現の増加)が認められた。こうした作用は低濃度(10mg/kg)では可逆的で、高濃度(100mg/kg以上)の場合は不可逆的であった。
ガンシクロピルの臨床量で精子形成能に対する一時的あるいは永続的な障害を起こす可能性がある。
また、雌マウスにガンシクロピルを静脈内投与した生殖能試験において、交尾率、妊娠率の低下が認められたことより、女性において妊孕性の低下が起こることが示唆されている。
- 3) 催奇形性：ウサギにガンシクロピルを静脈内投与(6, 20, 60mg/kg/日)した時、20mg/kg以上の群で催奇形性(外形異常等)が認められた。外形上の変化として、口蓋裂、無眼球症、小眼球症、腎と脾臓の形成不全、水頭症と下顎短小症が報告されている。
遺伝毒性：マウスのリンパ腫細胞の突然変異(ガンシクロピル 50～500µg/mL)及びヒト白血球培養細胞(ガンシクロピル 250µg/mL～2mg/mL)での姉妹染色分体間の組み換えの誘起をそれぞれ増加させた。マウスにガンシクロピルを静脈内投与後屠殺し、その骨髄塗抹標本から多染色性赤血球について小核の有無を検討したところ、

150mg/kg 以上で小核を有する多染色性赤血球の出現率が増加した。

以上の所見から変異原性が認められた。

発がん性：マウスに18ヵ月間経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上を投与した場合、雄の包皮腺及びハーダー腺、雌の生殖器及び肝臓、また雌雄の前胃等に腫瘍の発現が増加した。マウスの包皮腺、前胃及びハーダー腺は、ヒトにおける発がん性の可能性を考慮するべきと考えられた。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 1) 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数 $25,000/\text{mm}^3$ 未満等、著しい骨髄抑制が認められる患者〔本剤の投与により重篤な好中球減少及び血小板減少が認められている。〕
- 2) ガンシクロビル、バルガンシクロビル又は本剤の成分、ガンシクロビル、バルガンシクロビルと化学構造が類似する化合物(アシクロビル、バラシクロビル等)に対する過敏症の既往歴のある患者
- 3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物実験において、催奇形性が認められている。〕

<解説>

- 1) 本剤の投与例に重篤な好中球減少及び血小板減少が認められている。
- 2) 本剤及び本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者では、本剤の投与により同様の過敏症が再発するおそれがある。
さらに、バルガンシクロビル、ガンシクロビルと化学構造が類似する化合物(アシクロビル、バラシクロビル等)に対する過敏症の既往歴がある患者にも、本剤の投与により交叉過敏性反応を起こし、同様の過敏症が再発するおそれがある。
- 3) VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目-1-2)及び3)を参照。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- 1) 薬剤等による白血球減少の既往歴のある患者
〔本剤の投与により重篤な好中球減少が認められている。〕
- 2) 免疫抑制剤投与中の患者又は血小板減少(100,000/mm³未満)のある患者
〔本剤の投与により重篤な血小板減少が認められている。〕
- 3) 腎障害のある患者
〔ガンシクロビルの中半減期の延長とクリアランスの低下の報告がある。〕
- 4) 肝障害のある患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕
- 5) 精神病, 思考異常の既往歴のある患者, 薬剤による精神病反応又は神経毒性を呈したことがある患者
〔精神神経系障害を悪化させるおそれがある。〕
- 6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 7) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕

<解説>

- 1) 本剤は白血球減少の副作用発現頻度が高いため, 過去に白血球減少が発現した患者では, 重篤な好中球減少を発現するおそれがある。
- 2) 免疫抑制剤投与中の患者, 又はもともと血小板数の少ない患者(100,000/mm³未満)では, 本剤の投与により重篤な血小板減少をきたすおそれがある。
- 3) 腎障害患者での投与に関しては「用法・用量に関連する使用上の注意」の4)を参照。
- 4) 本剤による肝機能障害が報告されており, 肝障害患者では肝機能障害を悪化させるおそれがある。
- 5) 本剤による精神神経系の障害が報告されており, 精神病, 思考異常の既往歴のある患者, 又は薬剤による精神病反応又は神経毒性を呈したことがある患者では, 症状を悪化させるおそれがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 1) 本剤の投与による**重篤な副作用が報告されていること**及び本剤がサイトメガロウイルス感染症を完治させる薬剤でないことを念頭におき, 重大な副作用が発現するおそれのあること並びにその内容を患者によく説明し同意を得た後, 投与すること。
- 2) 本剤の投与中は, 血球数, 血小板数等の血液学的検査を行うこと。投与中に重篤な白血球減少, 好中球減少, 貧血, 血小板減少を伴う場合には, 造血促進因子を投与するか又は本剤の投与を中止すること。
- 3) 本剤の投与により腎不全を起こすことが報告されているので, 血清クレアチニン若しくはクレアチニン・クリアランスを慎重に観察すること。
- 4) 本剤の投与により痙攣, 鎮静, めまい, 運動失調, 錯乱が報告されているので, 本剤投与中の患者には自動車の運転, 危険を伴う機械の操作等に從事させないこと。

- 5) 本剤は動物実験で催奇形性及び変異原性があることが報告されているので、妊娠の可能性のある女性は投与期間中、また、男性は投与期間中及び投与後 90 日間は有効な避妊を行わせること。

<解説>

- 1) 本剤の警告の項に記載しているように、骨髄抑制による白血球減少、好中球減少、血小板減少等の重篤な副作用が報告されている。
本剤の作用機序はウイルスが活発に増殖している時にウイルスの DNA 鎖の複製を阻害するという静ウイルス的作用であり、殺ウイルス的作用ではない。
- 2) 本剤では、「骨髄抑制」が最も懸念される事象であるので、「警告」にも記載しているように、白血球数等の血液学的検査の実施が必要である。特に本剤の投与開始後に血球数の低下が始まるので、投与開始後は最低でも週 1 回以上、また血球数減少が患者のリスクとして最大となるような場合(白血球数、血小板数、ヘモグロビン値等が投与前から低値の患者)は週 2 回以上の頻度で実施するのが適切と考えられる。その後は、血液学的検査値の推移を考慮して、本剤投与中は適切な頻度で検査を継続すること。
本剤の投与中に重篤な血球減少(白血球減少、好中球減少、貧血等)が認められた場合には、造血促進因子を投与又は本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 3) 血液中のガンシクロビルは、腎臓の尿細管からほとんどが未変化体として、尿中に排泄される。ガンシクロビルの腎不全の発症機序としては、尿細管におけるガンシクロビルの結晶による閉塞と推測されている。これは動物実験のみで観察されており、類薬のアシクロビルでも観察されている³⁵⁾。また誘因としては、血中濃度だけでなく、尿中への排泄濃度増加の関与が示唆され、尿の pH の状態により腎障害が生じやすくなると考えられている。一般に腎不全及び腎障害の指標として、血清クレアチニン若しくはクレアチニン・クリアランスを観察することにより、早期に発見することができる。
- 4) 運転・機械操作等の注意力を必要とする業務行為に影響を与えるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、危険を伴う機械操作等に從事させないようにすること。
- 5) 「警告」の 2)、3)を参照。なお、男性投与中及び投与後 90 日間については、精子が精祖細胞より、細胞分裂を繰り返して精子となるには 74 日間かかると思われ、さらに通常 20 日間は体内に貯留されていると考えられている。従って、ほぼ 90 日間の避妊でガンシクロビルの影響を回避できるものと考えられる。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

現段階では定められていない

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジドブジン ^{36, 37)}	ジドブジンの AUC が 17%増加したとの報告がある。また、併用により有意ではないがガンシクロビルの血漿中濃度の低下傾向がみられたとの報告がある。ガンシクロビル及びジドブジンはいずれも好中球減少、貧血の原因となる可能性があるため、併用する場合は本剤又はジドブジンを減量すること。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させる。
ジダノシン ³⁸⁾	ジダノシンの血漿中濃度が上昇したとの報告がある(ガンシクロビル 3g/日、6g/日の経口投与で、ジダノシンの AUC が 84%、124%増加、5mg/kg/日、10mg/kg/日の静脈内投与で AUC が 38%、67%増加)。併用により、ガンシクロビルの血漿中濃度が臨床的に有意に増加したとの報告はないが、併用する場合はジダノシンの毒性を注意深く観察すること。	生物学的利用率の増加もしくは代謝の遅延が考えられる。
イミペネム・シラスタチンナトリウム ³⁹⁾	痙攣が報告されている。	作用機序不明
骨髄抑制作用のある薬剤及び腎機能障害作用のある薬剤(ジアフェニルスルホン、ペンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ドキシソルピシン塩酸塩、ヒドロキシカルバミド、フルシトシン、アムホテリシン B、ペンタミジンイセチオン酸塩、核酸誘導体等) ⁴⁰⁾	毒性が増強するおそれがある。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させることが考えられる。
ザルシタピン	ガンシクロビルの AUC が 13%増加したが、他の薬物動態パラメータに変化はみられなかったとの報告がある。また、併用により、ザルシタピンの血漿中消失速度が僅かに減少したものの、臨床的に重要な変化でないと考えられる。	作用機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	トリメトプリムの併用により、ガンシクロビルの腎クリアランスが16%低下し、血漿中消失半減期が15%延長したとの報告がある。しかし、ガンシクロビルのAUC及びC _{max} に影響はなく臨床的に有意な変化とは考えられなかった。また、トリメトプリムのC _{min} が12%上昇したとの報告がある。	作用機序不明
シクロスポリン ⁴¹⁾	シクロスポリンの薬物動態に影響を与えたとの報告はないが、血清クレアチニン濃度が上昇するとの報告がある。	作用機序不明
プロベネシド ^{40, 42)}	ガンシクロビルの腎クリアランスが20%低下し、その結果、曝露量が40%上昇したとの報告がある。	腎尿細管での分泌が競合する。
ミコフェノール酸モフェチル ⁴³⁾	ガンシクロビル及びミコフェノール酸モフェチルの代謝物であるグルクロン酸抱合体の血漿中濃度が上昇するおそれがあるが、ミコフェノール酸モフェチルの活性代謝物の薬物動態に実質的な変化はないと考えられる。腎機能障害患者に、ミコフェノール酸モフェチルと本剤(腎機能障害患者への推奨量)を併用する場合は、患者の症状に注意し慎重に投与すること。	腎尿細管での分泌が競合する。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

初期治療症例 609 例中、副作用が報告されたのは 191 例(31.4%)であり、主な副作用としては白血球減少 126 例(20.7%)、血小板減少 92 例(15.1%)であった。次いで、腎機能障害 17 例(2.8%)、肝機能障害 25 例(4.1%)、貧血 11 例(1.8%)、悪心・嘔吐 3 例(0.5%)、頭痛 2 例(0.3%)等であった。

維持治療症例 129 例中、副作用が報告されたのは 32 例(24.8%)であり、白血球減少 21 例(16.3%)、血小板減少 12 例(9.3%)、肝機能障害 3 例(2.3%)、貧血 4 例(3.1%)、腎機能障害、悪心・嘔吐各 2 例(1.6%)等であった。

再投与症例 78 例中、副作用が報告されたのは 24 例(30.8%)であり、白血球減少 16 例(20.5%)、血小板減少 14 例(17.9%)、肝機能障害 4 例(5.1%)、発疹 2 例(2.6%)であった。(承認時から 2000 年 3 月までの集計)

1) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用(頻度不明)

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1) 骨髄抑制, 汎血球減少, 再生不良性貧血, 白血球減少, 好中球減少, 貧血, 血小板減少
- 2) 血小板減少に伴う重篤な出血(消化管出血を含む)
- 3) 腎不全
- 4) 膵炎
- 5) 深在性血栓性静脈炎
- 6) 痙攣, 精神病性障害, 幻覚, 錯乱, 激越, 昏睡
- 7) 敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症

(注 1. 頻度不明とした副作用は本剤の外国の安全性情報或いはパルガンシクロピル経口製剤の「重大な副作用」の記載に基づく)

2) その他の副作用：

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類 \ 頻度	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液	貧血	好酸球増多	低色素性貧血, 脾腫
全身症状		悪寒, 発熱	無力症, 浮腫, 疼痛, 倦怠感, 胸痛, 腹部腫脹
循環器		高血圧	不整脈, 低血圧, 血管拡張
呼吸器			呼吸困難, 咳の増加
過敏症		発疹	そう痒
消化器		下痢, 悪心, 嘔吐, 胃腸障害	腹痛, 食欲不振, 鼓腸放屁, 消化不良, 口渇, おくび, 便秘, アフタ性口内炎, 便失禁, 食道炎, 胃炎, 潰瘍性口内炎, 嚥下障害
精神神経系		頭痛, 精神病	不眠症, 眩暈, 神経障害, 異夢, 傾眠, 鎮静, 思考異常, 健忘症, 緊張亢進, 歩行異常, 異常感覚, 不安, 多幸症, 偏頭痛, 情緒不安, 運動過多, 振戦, せん妄, 性欲減退, ミオクロスムス, 運動失調, 躁病反応, うつ病, 神経質
皮膚		脱毛	皮膚乾燥, 斑状丘疹, ざ瘡, 発汗
腎臓	クレアチニン・クレアランス低下, クレアチニン上昇, BUN 上昇等の腎機能障害		頻尿, 尿路感染, 血尿
肝臓	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, A α -P 上昇, LDH 上昇等の肝機能障害		黄疸, 肝炎
筋・骨格系		関節痛	両下肢痙直, 筋肉痛, 筋無力症, 背痛, 骨痛, CK(CPK) 上昇
感覚器			味覚倒錯, 視覚障害, 硝子体混濁, 眼痛, 耳痛, 耳鳴, 失明, 結膜炎, 難聴, 網膜剥離, 網膜炎, 霧視
投与部位			静脈投与による静脈炎, 痛み
その他		低ナトリウム血症	体重減少, 感染, インポテンス, 高血糖, 低血糖, 乳房痛, 低カリウム血症, 蜂巣炎

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

●初期治療

(承認時から2000年3月までの集計)

	承認時		累計		合計	
調査施設数	15		195		204	
調査症例数	16		593		609	
副作用等の発現症例数	8		183		191	
副作用等の発現件数	14		286		300	
副作用等の発現症例率	50.00%		30.86%		31.53%	
副作用等の種類	例数	%	例数	%	例数	%
皮膚・皮膚付属器障害	0	0.00	3	0.51	3	0.49
脱毛	0	0.00	1	0.17	1	0.16
発疹	0	0.00	2	0.34	2	0.33
筋・骨格系障害	0	0.00	1	0.17	1	0.16
多発性関節症	0	0.00	1	0.17	1	0.16
中枢・末梢神経系障害	2	12.50	2	0.34	4	0.66
痙攣	0	0.00	1	0.17	1	0.16
頭痛	2	12.50	0	0.00	2	0.33
手足のしびれ(感)	0	0.00	1	0.17	1	0.16
精神障害	0	0.00	1	0.17	1	0.16
精神症状	0	0.00	1	0.17	1	0.16
消化管障害	1	6.25	5	0.84	6	0.99
消化管出血	0	0.00	1	0.17	1	0.16
悪心	1	6.25	1	0.17	2	0.33
嘔吐	0	0.00	1	0.17	1	0.16
下痢	0	0.00	1	0.17	1	0.16
消化管障害	0	0.00	1	0.17	1	0.16

副作用等の種類	承認時		累計		合計	
	例数	%	例数	%	例数	%
肝臓・胆管系障害	1	6.25	24	4.05	25	4.11
肝機能検査異常	1	6.25	10	1.69	11	1.81
肝障害	0	0.00	8	1.35	8	1.31
AST(GOT)上昇	0	0.00	3	0.51	3	0.49
ALT(GPT)上昇	0	0.00	5	0.84	5	0.82
代謝・栄養障害	0	0.00	2	0.34	2	0.33
低ナトリウム血症	0	0.00	1	0.17	1	0.16
トリグリセライド上昇	0	0.00	1	0.17	1	0.16
心・血管障害(一般)	0	0.00	1	0.17	1	0.16
高血圧	0	0.00	1	0.17	1	0.16
赤血球障害	0	0.00	12	2.02	12	1.97
汎血球減少(症)	0	0.00	1	0.17	1	0.16
貧血	0	0.00	11	1.85	11	1.81
白血球・網内系障害	4	25.00	122	20.57	126	20.69
好酸球増多(症)	1	6.25	0	0.00	1	0.16
白血球減少(症)	4	25.00	122	20.57	126	20.69
血小板・出血凝血障害	4	25.00	88	14.84	92	15.11
血小板減少(症)	4	25.00	88	14.84	92	15.11
泌尿器系障害	1	6.25	16	2.70	17	2.79
血中クレアチニン上昇	0	0.00	4	0.67	4	0.66
急性腎不全	0	0.00	1	0.17	1	0.16
腎機能障害	0	0.00	9	1.52	9	1.48
BUN 上昇	1	6.25	6	1.01	7	1.15
一般的全身障害	0	0.00	3	0.51	3	0.49
悪寒	0	0.00	1	0.17	1	0.16
発熱	0	0.00	2	0.34	2	0.33

●維持治療

(承認時から2000年3月までの集計)

	承認時		累計		合計	
調査施設数	6		70		73	
調査症例数	7		122		129	
副作用等の発現症例数	0		32		32	
副作用等の発現件数	0		50		50	
副作用等の発現症例率	0.00%		26.23%		24.80%	
副作用等の種類	例数	%	例数	%	例数	%
皮膚・皮膚付属器障害	0	0.00	1	0.82	1	0.78
発疹	0	0.00	1	0.82	1	0.78
中枢・末梢神経系障害	0	0.00	1	0.82	1	0.78
意識障害	0	0.00	1	0.82	1	0.78
消化管障害	0	0.00	2	1.64	2	1.55
悪心	0	0.00	1	0.82	1	0.78
嘔吐	0	0.00	1	0.82	1	0.78
下痢	0	0.00	1	0.82	1	0.78
肝臓・胆管系障害	0	0.00	3	2.46	3	2.33
肝機能検査異常	0	0.00	1	0.82	1	0.78
AST(GOT)上昇	0	0.00	1	0.82	1	0.78
ALT(GPT)上昇	0	0.00	2	1.64	2	1.55
赤血球障害	0	0.00	4	3.28	4	3.10
貧血	0	0.00	4	3.28	4	3.10
白血球・網内系障害	0	0.00	21	17.21	21	16.28
白血球減少(症)	0	0.00	21	17.21	21	16.28
リンパ球減少	0	0.00	1	0.82	1	0.78
血小板・出血凝血障害	0	0.00	12	9.84	12	9.30
血小板減少(症)	0	0.00	12	9.84	12	9.30
泌尿器系障害	0	0.00	2	1.64	2	1.55
血中クレアチニン上昇	0	0.00	2	1.64	2	1.55
BUN 上昇	0	0.00	1	0.82	1	0.78

●再投与

(承認時から2000年3月までの集計)

	承認時		累計		合計	
調査施設数	0		48		48	
調査症例数	0		78		78	
副作用等の発現症例数	0		24		24	
副作用等の発現件数	0		42		42	
副作用等の発現症例率	0.00%		30.77%		30.77%	
副作用等の種類	例数	%	例数	%	例数	%
皮膚・皮膚付属器障害	0	0.00	2	2.56	2	2.56
発疹	0	0.00	2	2.56	2	2.56
肝臓・胆管系障害	0	0.00	4	5.13	4	5.13
AST(GOT)上昇	0	0.00	3	3.85	3	3.85
ALT(GPT)上昇	0	0.00	3	3.85	3	3.85
代謝・栄養障害	0	0.00	2	2.56	2	2.56
A α -P 上昇	0	0.00	1	1.28	1	1.28
LDH 上昇	0	0.00	2	2.56	2	2.56
赤血球障害	0	0.00	1	1.28	1	1.28
貧血	0	0.00	1	1.28	1	1.28
白血球・網内系障害	0	0.00	16	20.51	16	20.51
白血球減少(症)	0	0.00	16	20.51	16	20.51
血小板・出血凝血障害	0	0.00	14	17.95	14	17.95
血小板減少(症)	0	0.00	14	17.95	14	17.95

(3) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 :
該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 :

禁忌(次の患者には投与しないこと) <抜粋>

2) ガンシクロビル, バルガンシクロビル又は本剤の成分, ガンシクロビル, バルガンシクロビルと化学構造が類似する化合物(アシクロビル, バラシクロビル等)に対する過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用 <抜粋>

副作用が認められた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類 \ 頻度	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	そう痒

9. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。本剤は, 主として腎臓から排泄されるが, 高齢者では腎機能が低下していることが多いため, 高い血中濃度が持続するおそれがあるので, 腎機能障害例への投与(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)を参考にし, 用量を調節するなど, 慎重に投与すること。

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠の可能性のある女性は投与期間中, 有効な避妊を行わせること。〔「重要な基本的注意」の項及び「その他の注意」の項参照。動物実験(ウサギ, 静脈内投与)で妊孕性低下及び催奇形性(外形異常等)が報告されている。〕
- 2) 授乳婦に投与する場合には, 授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

11. 小児等への投与

- 1) 小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
- 2) 小児等に投与する必要がある場合には, 長期投与による発がん性及び生殖毒性の可能性のあることを慎重に考慮し, 治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

本剤を過量投与した場合は、血中濃度を下げるために透析及び水分補給を行うことが勧められる。

<参考>外国人のデータ

静脈内投与 16 例について報告されている(成人：12 例，2 歳以下小児：4 例)^{a)}。

投与量(症例)	有害事象
<ul style="list-style-type: none">・ 11mg/kg を 3 日間に 7 回投与(成人)・ 3,500mg を 1 回投与(成人)・ 500mg (72.5mg/kg) を 1 回投与の後，48 時間の腹膜透析(4 箇月齢)・ 60mg/kg を 1 回投与後，血液透析(18 箇月齢)・ 500mg を 2 回投与(21 箇月齢)	なし
3,000mg/日 2 日連続投与(エイズの網膜炎患者)	不可逆的な汎血球減少症
6,000mg を 1 回投与(成人)	強度の骨髄抑制
8mg/kg を 4 日間毎日投与～ 25mg/kg を 1 回(成人 4 例)	可逆的な好中球減少 または顆粒球減少
<ul style="list-style-type: none">・ 10mg/kg を毎日投与(成人 1 例)・ 40mg を 1 回投与(体重 2kg の新生児)	肝炎
<ul style="list-style-type: none">・ 500mg を 1 回投与(成人 1 例)・ 5,000mg ～ 7,000mg を 1 回投与後(成人 1 例)	腎障害(血尿悪化) 腎障害(クレアチニン値上昇)
9mg/kg を 3 日間投与(成人 1 例)	痙攣

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

- 1) 投与時：本剤は強アルカリ性(pH 約 11)を呈することから、点滴静注部位の血管痛を訴えたり、静脈炎があらわれることがあるので、薬液が速やかに希釈分散するよう十分な血液のある静脈にのみ慎重に投与すること。また、配合変化が起こりやすいので、他剤(希釈用の補液は除く)との混注はしないこと。
- 2) 保存時：バイアル内にて注射用水で溶解後室温で 24 時間の安定性が確認されている。
なお、結晶が析出するおそれがあるので、冷蔵庫保存は行わないこと。
- 3) 調製時：補液で希釈する際、補液によっては白濁あるいは結晶が析出する場合があるのでそのような場合には投与しないこと。本剤希釈用の補液としては、生理食塩液、5%ブドウ糖液、リンゲル液あるいは乳酸リンゲル液

を使用することが望ましいが、その希釈溶液の濃度は 10mg/mL を超えないこと。希釈した溶液は細菌汚染等を防止するため、24 時間以内に使用すること。
また、冷凍しないこと。

15. その他の注意

- 1) 変異原性：ヒト細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、マウス細胞を用いた小核試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、変異原性が認められた。
- 2) がん原性：マウスに 18 ヶ月間経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上以上の投与量で雄の包皮腺及びハーダー腺、雌の生殖器及び肝臓、雌雄の前胃等に腫瘍の発生が増加したとの報告がある。
- 3) 精子形成能：動物実験において、ガンシクロビルは治療濃度域以下の曝露で精子形成機能障害を起こすことが認められている。
- 4) ヒト骨髄細胞の増殖に対する作用：ヒト骨髄細胞の増殖に対するガンシクロビルの作用を *in vitro* で検討した結果、ガンシクロビルの骨髄への毒性は 10 μ mol/L 以上であらわれており、アシクロビル (ID₅₀ \geq 100 μ mol/L) より強く、ビダラビン、トリフロロチミジン (ID₅₀ = 1 ~ 10 μ mol/L) より弱かった。
- 5) 胎盤通過性：ex vivo ヒト胎盤モデルにおいてガンシクロビルは胎盤を透過することが報告されている。ガンシクロビル濃度が 1 ~ 10mg/mL において、ガンシクロビルの透過に飽和が認められなかったことから、胎盤通過のメカニズムは主として単純拡散によるものと考えられる。

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

中枢神経系に対する作用²³⁾

- ・麻酔下のネコを用いてガンシクロピルの心血管作用を観察し、自律神経系に対する作用を検討した。

15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg を静脈内に投与したところ、一過性の血圧低下と心収縮力の減少が観察されたが、いずれも弱かった。

イヌに 15mg/kg, 30mg/kg, 45mg/kg のガンシクロピルを静脈内に投与したところ、平均動脈圧と心拍数がわずかに減少した。最高用量を投与したときに心収縮力が 31%上昇した。

- ・マウスに腹腔内もしくは経口投与(1～100mg/kg)した時、電撃及びペンチレンテトラゾール誘発痙攣、あるいはラットストレス性過食症に対し、影響を及ぼさなかった。

ネコにガンシクロピル 30mg/kg を静脈内に投与したが、脳波、網様体、睡眠パターンに影響を及ぼさなかった。

2. 毒性²³⁾

(1) 単回投与毒性試験：

LD₅₀ (mg/kg)

	S-W 系マウス		ビーグル犬	
	雄	雌	雄	雌
経口	>2000	>2000	>1000	>1000
静脈内	900	900	150～500	150～500

(2) 反復投与毒性試験：

- ・S-W 系マウスにガンシクロピルを 15mg/kg/日, 45mg/kg/日, 135mg/kg/日及びビーグル犬に 0.4mg/kg/日～90mg/kg/日を 1 ヶ月間連続静脈内投与試験を実施した。

生殖器毒性(雄：精巣萎縮, 精子形成能低下), 骨髄毒性(雌雄：骨髄細胞低形成), 皮膚毒性(毛嚢, 表皮及び皮脂腺萎縮)などが認められた。

- ・S-W 系マウスにガンシクロピルを 0.1～1000mg/kg/日, ラットに 0.5～5g/kg/日, イヌに 0.2～20mg/kg/日を 3 ヶ月間連続経口投与試験を実施した。

雄マウス 1.0mg/kg/日以下及び雌マウス 1000mg/kg/日以下の投与量以外で、静脈内投与試験と同様の変化が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験：

S-W 系マウスの妊娠前, 妊娠初期投与試験 (Seg I), 器官形成期投与試験 (Seg II), 周産期・授乳期投与試験 (Seg III) 及びウサギの器官形成期投与試験 (Seg II) を静脈内投与により検討した。Seg I における高用量 (10mg/kg) で雌雄 P₁ の生殖能の低下が認められ, また, 雌生殖能 (Seg I) における高用量 (90mg/kg) の雄 F₁ で生殖器官の形成不全と全投与群の雌雄 F₁ で前胃の上皮過形成, 過角化症が認められた。さらに, Seg II における高用量 (108mg/kg) においては, 化骨遅延が他投与群に比べて多く認められたが, いずれの試験でも催奇形性はなかった。

ウサギの試験においては, 中高用量 (20mg/kg, 60mg/kg) で雌雄 F に無眼球症, 小眼球症口蓋裂, 腎臓と脾臓の形成不全, 斑状出血及び水頭症などの催奇形性が認められた。

(4) その他の特殊毒性：

1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰変異原性試験及びマウス BALBC/C-3T3 細胞を用いた異質転換試験では, 変異原性は認められなかったが, ヒト細胞を用いた姉妹染色分体交感試験, マウスを用いた小核試験及びマウスリンパ腫試験では変異原性が陽性であった。

2) がん原性試験

マウスの 18 ヶ月連続経口投与試験 (1, 20, 1000mg/kg/日) において, 20mg/kg/日 で雄の包皮腺及びハーダー腺, 雌の肝臓, 雌雄の前胃に, 1000mg/kg/日 で雄の包皮腺, 雌の生殖器及び肝臓, 雌雄の前胃に腫瘍の発現が増加した。

3) 局所刺激性試験

ウサギ (雄) にガンシクロビル 45mg/kg を耳介静脈に静脈単回投与し, 肉眼的・病理組織的検討を行ったが, ガンシクロビルの影響は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期間：3年(安定性試験結果に基づく)

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

- ・本剤は、注射用水で溶解後は pH 約 11 と強アルカリ性を呈することから、取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用が望ましい。皮膚に本溶液が付着した場合には、石鹼で洗い、水で完全に洗い落とすこと。眼に本溶液が入った場合には、15 分間水で洗眼すること。
また、本剤は発癌性を有する可能性があるため、繰り返し直接手で触れたり、吸入したり又は眼の中へ入れないように十分に注意すること。
- ・処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

500mg×1バイアル

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

該当なし

同効薬：

バルガンシクロビル塩酸塩

ホスカルネットナトリウム水和物

7. 国際誕生年月日

1988年6月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2006年2月7日(販売名変更に伴う再承認)

承認番号：21800AMX10277000

9. 薬価基準収載年月日

2006年6月9日(変更銘柄名での収載日)

10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

承認事項の一部変更承認年月日：2009年5月20日

内容：効能・効果, 用法・用量の一部変更(ガンシクロピルの経口吸収性を改善したプロドラッグ製剤(販売名；バリキサ錠 450mg)の効能追加に伴い, 同一の効能・効果として一部変更承認された。)

改訂後	改訂前
<p>【効能・効果】 下記におけるサイトメガロウイルス感染症 ・後天性免疫不全症候群 ・臓器移植(造血幹細胞移植も含む) ・悪性腫瘍</p>	<p>【効能・効果】 下記における重篤なサイトメガロウイルス感染症 ・後天性免疫不全症候群 ・臓器移植 ・悪性腫瘍</p>
<p>【用法・用量】 初期治療は, 通常, ガンシクロピルとして1回体重1 kg 当たり 5mg を1日2回, 12時間毎に1時間以上かけて, 点滴静注する。維持治療は, 後天性免疫不全症候群の患者又は免疫抑制剤投与中の患者で, 再発の可能性が高い場合は必要に応じ維持治療に移行することとし, 通常, 体重1 kg 当たり1日6 mg を週に5日又は1日5 mg を週に7日, 1時間以上かけて点滴静注する。維持治療中又は投与終了後, サイトメガロウイルス感染症の再発が認められる患者においては必要に応じて再投与として初期治療の用法・用量にて投与することができる。なお, 腎機能障害のある患者に対しては, 腎機能障害の程度に応じて適宜減量する。 <注射液の調製法> 1バイアル(ガンシクロピル 500mg を含有)を注射用水 10mL に溶解し, 投与量に相当する量を1バイアル当たり通常 100mL の補液で希釈する。なお, 希釈後の補液のガンシクロピル濃度は 10mg/mL を超えないこと。</p>	<p>【用法・用量】 初期投与は, 通常, ガンシクロピルとして1回体重1 kg 当たり 5mg を1日2回, 12時間毎に1時間以上かけて, 14日間点滴静注する。維持投与は, 後天性免疫不全症候群の患者又は免疫抑制剤投与中の患者で, 再発の可能性が高い場合は必要に応じ維持投与に移行することとし, 通常, 体重1 kg 当たり1日6 mg を週に5日又は1日5 mg を週に7日, 1時間以上かけて点滴静注する。維持投与中又は投与終了後, サイトメガロウイルス感染症の再発が認められる患者においては必要に応じて再投与として初期投与の用法・用量にて投与することができる。なお, 腎機能障害のある患者に対しては, 腎機能障害の程度に応じて適宜減量する。 <注射液の調製法> 1バイアル(ガンシクロピル 500mg を含有)を注射用水 10mL に溶解し, 投与量に相当する量を1バイアル当たり通常 100mL の補液で希釈する。なお, 希釈後の補液のガンシクロピル濃度は 10mg/mL を超えないこと。</p>

11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2003年6月27日

内容：薬事法第14条の2(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

12. 再審査期間

1990年3月30日～2000年3月29日(終了)

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

6250402F1036

15. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) Matthews, T. et al. : Rev. Infect. Dis. 1988 ; 10 (S-3) : 490-494
- 2) Littler, E. et al. : Nature 1992 ; 358 (9) : 160-162
- 3) Sullivan, V. et al. : Nature 1992 ; 358 : 162-164
- 4) Smee, D. F. et al. : Mol. Cell. Biochem. 1985 ; 69 : 75-81
- 5) Buhles, W. C. et al. : Rev. Infect. Dis. 1988 ; 10 (S-3) : 495-506
- 6) Chachoua, A. et al. : Ann. Intern. Med. 1987 ; 107 (2) : 133-137
- 7) 正岡 徹 他 : 臨床とウイルス 1988 ; 16 (4) : 523-543
- 8) Mar, E. C. et al. : J. Virol. 1985 ; 53 (3) : 776-780
- 9) Ashton, W. T. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 1982 ; 108 : 1716-1721
- 10) Cheng, Y. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1983 ; 80 : 2767-2770
- 11) Freitas, V. R. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1985 ; 28 (2) : 240-245
- 12) Plotkin, S. A. et al. : J. Infect. Dis. 1985 ; 152 (4) : 833-834
- 13) Field, A. K. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1983 ; 80 : 4139-4143
- 14) Smith, K. O. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1982 ; 22 (1) : 55-61
- 15) Tocci, M. J. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1984 ; 25 (2) : 247-252
- 16) Tatarowicz, W. A. et al. : J. Infect. Dis. 1992 ; 166 : 904-907
- 17) Smith, I. L. et al. : J. Infect. Dis. 1997 ; 176 : 69-77
- 18) Erice, A. et al. : J. Infect. Dis. 1997 ; 175 : 1087-1092
- 19) Jabs, D. A. et al. : J. Infect. Dis. 2001 ; 183 : 333-337
- 20) Drew, W. L. et al. : J. Infect. Dis. 1991 ; 163 : 716-719
- 21) Boivin, G. et al. : J. Infect. Dis. 2004 ; 189 : 1615-1618
- 22) Sommadossi, J. P. et al. : Rev. Infect. Dis. 1988 ; 10 (S-3) : 507-514
- 23) ロシュ社社内資料
- 24) Gilstrap, L. C. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1994 ; 170 (4) : 967-973
- 25) Alcorn, J. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2002 ; 46 (6) : 1831-1836
- 26) Fletcher, C.V. et al. : Ann. Pharmacother. 1989 ; 23 : 5-12
- 27) Fletcher, C. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1986 ; 40 (3) : 281-286
- 28) Shepp, D. H. et al. : Ann. Intern. Med. 1985 ; 103 (3) : 368-373
- 29) Arevalo, J.F. : J. Infect. Dis. 1995 ; 172 : 951-956
- 30) Jabs, D. A. et al. : Ophthalmology 1987 ; 94 (7) : 824-830
- 31) Jordan, M.L. et al. : J. Urol. 1992 ; 148 : 1388-1392
- 32) Hibberd, P.L. et al. : Ann. Intern. Med. 1995 ; 123 (1) : 18-26

- 33) 山本 彩 他 : ICU と CCU 1997 ; 21 (12) : 1067-1071
- 34) Gando, S. et al. : Crit. Care Med. 1998 ; 26 (1) : 184-187
- 35) 田村博之 他 : 腎と透析 1995 ; 38 (4) : 567-570
- 36) Freitas, V. R. et al. : Antiviral Research 1993 ; 21 : 301-315
- 37) Feng, J. S. : Antivir. Chem. Chemother. 1993 ; 4 (1) : 19-25
- 38) Hansten, P. D. et al. : Drug Interactions Analysis Management 1997 ; 227-227
- 39) Spector, S. A. : Ganciclovir Therapy for Cytomegarovirus Infection 1991 ; 58-59
- 40) Faulds, D. et al. : Drugs 1990 ; 39 (4) : 631-631
- 41) Lake, K. D. : Pharmacotherapy 1991 ; 11 (5) : 110-118
- 42) 東 美香 他 : 日本薬学会講演要旨集(4) 1998 ; 26-26
- 43) Wolfe, E. J. et al. : Pharmacotherapy 1997 ; 17 (3) : 591-598

2. その他の参考文献

- a) CYTOVENE IV (米国のガンシクロビル製剤)の添付文書 2008

X II. 参考資料

主な外国での発売状況

Cytovene, Cymevene の販売名にてアメリカ, イタリア, オーストラリア, カナダ, スイス, スペイン, タイ, ドイツ, フランスなど世界各国にて発売されている。

XⅢ. 備考

その他の関連資料