

ganciclovir (JAN)

ガンシクロビル

抗ウイルス・DNAポリメラーゼ阻害剤

625

【基本電子添文】 デノシン点滴静注用2024年11月改訂

【製品】 規制等：(毒) [処方] 《デノシン点滴静注用 1990.03.30承認》

ガンシクロビル 点滴静注用500mg (ヴィアトリス・ヘルスケアーヴィアトリス)

デノシン Denosine 点滴静注用500mg (田辺三菱)

【組成】 [注射用]：1バイアル中500mg。(500mg/10mL注射用水) pH：10.8～11.4

【効能・効果】 次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

効能関連注意 ①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（特定背景関連注意⑦参照） ②本剤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のみ投与する

【用法・用量】 初期治療は，1回5mg/kgを1日2回，12時間ごとに1時間以上かけて，点滴静注。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，1日6mg/kgを週に5日又は1日5mg/kgを週に7日，1時間以上かけて点滴静注。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は必要に応じて再投与として初期治療の用法・用量で投与できる。なお，腎機能障害のある患者には，腎機能障害の程度に応じて適宜減量

【注射液の調製法】：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

用法関連注意 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 ②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 ③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業する。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（警告①，禁忌①，重要な基本的注意②，重大な副作用①参照） ④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次表に示す（特定背景関連注意②⑧，薬物動態⑤参照）

クレアチニンクリアランス (mL/min)	初期治療用量 (mg/kg)	初期治療投与間隔 (時間)	維持治療用量 (mg/kg)	維持治療投与間隔 (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

【警告】 ①本剤により，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現れるので，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（用法関連注意③，重要な基本的注意②，特定背景関連注意①②⑥，重大な副作用①②参照） 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（その他の注意①②③参照） ③動物実験において，催奇形性，遺伝毒性及び発癌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（特定背景関連注意④⑤⑥⑦～⑦，その他の注意②③⑥参照）

【禁忌】 ①好中球数500/mm³未満又は血小板数25,000/mm³未満等，著しい骨髄抑制が認められる患者〔本剤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〕（用法関連注意③，重要な基本的注意②，重大な副作用①②参照） 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マリバビルを投与中の患者（相互作用①参照） ④妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意⑤参照）

【重要な基本的注意】 ①本剤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 ②投与中は，血球数，血小板数等の血液学的検査を行う（警告①，禁忌①，用法関連注意③，特定背景関連注意①②⑥，重大な副作用①②参照） ③本剤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（重大な副作用③参照） ④本剤により痙攣，鎮静，めまい，運動失調，錯乱が報告されているので，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 ⑤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 ⑥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（薬物動態③参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 a薬剤等による白血球減少の既往歴のある患者：本剤により重篤な好中球減少が認められている（警告①，重要な基本的注意②，重大な副作用①参照） b血小板減少（25,000/mm³以上100,000/mm³未満）のある患者：本剤により重篤な血小板減少が認められている（警告①，重要な基本的注意②，重大な副作用①②参照） c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 ②腎機能障害患者：本剤の血中半減期の延長とクリアランスの低下

の報告がある（用法関連注意④、薬物動態⑤参照）**③肝機能障害患者**：肝機能障害を悪化させるおそれがある **④生殖能を有する者** **①**妊娠する可能性のある女性が使用する場合、投与期間中は有効な避妊を行うよう指導する（警告③、特定背景関連注意⑤、その他の注意②①参照） **②**パートナーが妊娠する可能性のある男性が使用する場合、投与期間中及び投与後90日間は有効な避妊を行うよう指導する。マウスを用いた小核試験等において遺伝毒性が認められている（警告③、その他の注意②①参照） **③**妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。動物実験（ウサギ、静注）で、妊孕性の低下、催奇形性（外形異常等）及び遺伝毒性があることが報告されている（警告③、禁忌④、特定背景関連注意④①、その他の注意②①①参照） **④**授乳婦：投与期間中は授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、乳汁への移行が認められている。また、動物実験（マウス）において発癌性が認められている（警告③、その他の注意②②参照） **⑤**小児等：長期投与による発癌性及び生殖毒性の可能性があるので慎重に考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。小児等を対象とした臨床試験は実施していない（警告③、効能関連注意①、その他の注意②①②参照） **⑥**高齢者：腎機能障害例への投与を参考にし、用量を調節するなど、慎重に投与する。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（用法関連注意④参照）

【相互作用】 **①併用禁忌**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マリバビル（リブテンシチ） （禁忌③参照）	併用により、本剤の抗ウイルス作用が阻害されるおそれがある	マリバビルは、本剤の活性化又はリン酸化に必要なウイルス由来のUL97を阻害する

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジドブジン	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本剤の血漿中濃度の低下傾向がみられたとの報告がある。本剤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	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	ジダノシンの血漿中濃度が上昇したとの報告がある（本剤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/日の静注でAUCが38%、67%増加）。併用により、本剤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	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
イミベネム・シラスタチンナトリウム	痙攣が報告されている	機序は不明である
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	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

・ジアフェニルスルホン ・ピンクリスチン硫酸塩 ・ピンブラスチン硫酸塩 ・ドキシソルビシン塩酸塩 ・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		強させることが考えられる
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、本剤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、本剤の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	機序は不明である
シクロスポリン	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	機序は不明である
プロベネシド	本剤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	腎尿管での分泌が競合する
ミコフェノール酸 モフェチル	本剤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	腎尿管での分泌が競合する
免疫抑制剤 ・プレドニゾロン ・タクロリムス	本剤との併用により、重篤な血小板減少が報告されている	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

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 **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（いずれも頻度不明）：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を中止する（警告①、禁忌①、用法関連注意③、重要な基本的注意②、特定背景関連注意①①②参照） **②**血小板減少に伴う重篤な出血（消化管出血を含む）（頻度不明）：（警告①、禁忌①、重要な基本的注意②、特定背景関連注意①②参照） **③**腎不全（頻度不明）：（重要な基本的注意③参照） **④**肺炎（頻度不明） **⑤**深在性血栓性静脈炎（頻度不明） **⑥**痙攣、精神病性障害、幻覚、錯乱、激越、昏睡（いずれも頻度

不明) ⑧敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症 (頻度不明)

②その他の副作用

	5%以上	頻度不明
血液	好酸球増多	低色素性貧血, 脾腫, 貧血
全身症状		無力症, 浮腫, 疼痛, 倦怠感, 胸痛, 腹部腫脹, 悪寒, 発熱
循環器		不整脈, 低血圧, 血管拡張, 高血圧
呼吸器		呼吸困難, 咳の増加
過敏症		掻痒, 発疹
消化器	悪心	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, 下痢, 嘔吐, 胃腸障害
精神神経系	頭痛 (12.5%)	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, 片頭痛, 情緒不安, 運動過多, 振戦, せん妄, 性欲減退, ミオクロヌス, 運動失調, 躁病反応, うつ病, 神経質, 精神病
皮膚		皮膚乾燥, 斑状丘疹, 瘰癧, 発汗, 脱毛
腎臓	クレアチニンクリアランス低下, 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上昇, ALT上昇, Al-P上昇, LDH上昇等の肝機能障害	黄疸, 肝炎
筋・骨格系		両下肢痠直, 筋肉痛, 筋無力症, 背痛, 骨痛, CK上昇, 関節痛
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		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, 低ナトリウム血症

【過量投与】 処置：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 【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意 ①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りますのでそのような場合には投与しない。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。また、配合変化が起りやすいので、他剤（希釈用の補液は除く）との混注はしない。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。また、冷凍しない ⑥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 ⑦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。皮膚に付着した場合には、石ケンで洗い、水で完全に洗い落とす。眼に入った場合には、15分間水で洗眼する。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 ⑧薬剤投与時の注意：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、静脈炎が現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 【その他の注意】 ①臨床使用に基づく情報：海外で実施された非無作為化盲検の市販後臨床試験において、サイトメガロウイルス感染症の発症抑制のため本剤のプロドラッグであるバルガンシクロビルを最長200日間投与された成人の腎移植患者 (24例) では、非投与患者 (14例) と比較して、精子濃度が低下したとの報告がある。ただし、バルガンシクロビル投与終了6ヵ月後には、バルガンシクロビル投与患者 (20例) の精子濃度は非投与患者 (10例) と同程度まで回復した (警告②, その他の注意②③参照) ②非臨床試験に基づく情報 ③遺伝毒性：ヒト細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、マウスを用いた小核試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、遺伝毒性が認められた (警告③, 特定背景関連注意④⑤⑥⑦参照) ④がん原性：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 (警告③, 特定背景関連注意⑥⑦参照) ⑤精子形成能：動物実験 (マウス, ラット, イヌ) において、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 (警告②, その他の注意①参照) ⑥胎盤通過性：ex vivoヒト胎盤モデルにおいて胎盤を透過することが報告されている。本剤濃度が1~10µg/mLにおいて、本剤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 (特定背景関連注意⑤参照) ⑦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本剤の作用をin vitroで検討した結果、骨髄への毒性は10µmol/L以上で現れており、アシクロビル (ID₅₀ ≒ 100µmol/L) より強く、ピダラビン, トリフロロチミジン (ID₅₀ = 1~10µmol/L) より弱かった 【保存等】 室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】 ①血中濃度：腎機能正常患者に5mg/kgを1時間点滴静注時の平均血中半減期は約3.6時間、全身クリアランスは4.20 ± 2.13mL/min/kg (外国人データ) ②分布：血漿蛋白結合率は、0.5~51µg/mLの濃度範囲で、1~2% (外国人データ, 平衡透析法) ③代謝：大部分が未変化体のままで尿中排泄 (外国人データ) (重要な基本的注意⑥参照) ④排泄：患者に3日間で総量1,800~2,550mg点滴静注時の3日間の尿中回収率7~126% (外国人データ) ⑤特定の背景を有する患者 腎機能障害患者：5mg/kgを1時間点滴静注時の平均血中半減期は約11.5時間、全身クリアランスは1.20 ± 0.87mL/min/kg (外国人データ) (用法関連注意④, 特定背景関連注意②参照) 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅲ相一般臨床試験：免疫機能低下患者17例 (後天性免疫不全症候群, 臓器移

植、悪性腫瘍等)に5mg/kgを12時間ごと(腎機能異常患者ではクレアチニンクリアランス値を指標として適宜減量)、14~21日間点滴静注 ①発症した重篤なサイトメガロウイルス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、髄膜炎各100% (1/1) ②副作用発現頻度は50% (8/16)。主な副作用は白血球減少25% (4/16) 及び血小板減少25% (4/16) ③海外一般臨床試験(米国): 314例の免疫低下時の重篤なサイトメガロウイルス感染症患者に主に5mg/kgを12時間ごともしくは2.5mg/kgを8時間ごと(腎不全患者ではクレアチニンクリアランス値を指標として適宜減量)、14~21日間点滴静注 ④感染部位別有効率は、網膜炎84% (91/108)、大腸炎83% (35/42)、肺炎72% (26/36)、その他の感染症(中枢神経、全身性など)61% (11/18) ⑤副作用発現頻度は59% (184/314)。主な副作用は好中球減少31% (97/314) 及び血小板減少6% (20/314) 【薬効薬理】 ①作用機序: 本剤はサイトメガロウイルス感染細胞内で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、更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 ②抗ウイルス作用 ③ヒトサイトメガロウイルスの標準株(AD169, Towne, Major, BT1943, Davis)に対する*in vitro*でのIC₅₀値は、0.4~7.0μmol/L。また、臨床分離株(後天性免疫不全症候群、ヒトサイトメガロウイルス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IC₅₀値は、

0.08~14μmol/L ④マウスにマウスサイトメガロウイルスを接種し、感染後6時間目から、1~50mg/kgを1日2回、5日間皮下注での生存率は本剤群25mg/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% ⑤薬剤耐性: 免疫機能低下患者に発症したサイトメガロウイルス感染症の治療に本剤を点滴静注又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、本剤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本剤に対してのみ耐性を示し、一方、UL54遺伝子の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。サイトメガロウイルス網膜炎と診断されたAIDS患者に本剤が点滴静注され、3ヵ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ヵ月以上の投与では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日まで本剤が経口投与され、移植後100日目に採血できた103例の血液サンプルから分離した多形核白血球について、サイトメガロウイルスの遺伝子型変異解析を実施した結果、2例にUL97耐性変異体(1.9%)が検出された。また、移植後12ヵ月までにサイトメガロウイルス感染症が疑われた患者33例の内、2例に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

【性状】 ガンシクロビルは白色~灰白色又は淡黄白色の結晶性の粉末である。水に溶けにくく、メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸又は希水酸化ナトリウム試液にやや溶けにくく、0.005mol/Lリン酸二水素アンモニウム溶液に溶けにくい。吸湿性