

valganciclovir hydrochloride (JAN)
バルガンシクロビル塩酸塩
抗サイトメガロウイルス化学療法剤

625

【基本電子添文】 バリキサ錠・ドライシロップ2024年11月改訂

【製品】 規制等：(毒) [処方], [保険通知] 《バリキサ錠 450mg 2004.11.05承認》
バリキサ Valixa 錠450mg ドライシロップ5,000mg (田辺三菱)

【組成】 〔錠剤〕：1錠中496.3mg (バルガンシクロビルとして450mg)
〔ドライシロップ〕：12.0g中5.51g (バルガンシクロビルとして5.00g)

【効能・効果】 ①製剤共通 ②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 ③臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制 ④〔ドライシロップ〕 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症

効能関連注意 ①効能共通：消化管障害等が合併した患者に投与する際には，吸収が低下するおそれがあるため，使用の適否については十分検討する ②サイトメガロウイルス感染症 ③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が確認された患者において，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 ④後天性免疫不全症候群患者においては，ヘモグロビン濃度8g/dL未満の患者における本剤投与の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから，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を行う ⑤臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制：本剤による重篤な副作用が報告されているので，発症リスクの高い患者（サイトメガロウイルス抗体ドナー陽性かつレシピエント陰性等）において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 ⑥症候性先天性サイトメガロウイルス感染症：本剤による重篤な副作用が報告されているので，神経学的後遺症リスクの高い中枢神経病変（難聴や網脈絡膜炎を含む）や治療が必要な臨床検査値異常等を有する患者にのみ投与する

【用法・用量】 バルガンシクロビルとして ①サイトメガロウイルス感染症 ②初期治療：成人には1回900mg，1日2回食後経口投与 ③維持治療：成人には1日1回900mg食後経口投与 ④臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制 ⑤成人：1日1回900mg食後経口投与 ⑥小児：1日1回次式により算出した投与量を食後経口投与。ただし，1日用量として900mgを超えない。推定糸球体ろ過量が150より高値の場合は150を用いる
投与量 (mg)
=7×体表面積 (m²) ×推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73m²)

③症候性先天性サイトメガロウイルス感染症：新生児及び乳児には1回16mg/kg，1日2回経口投与

用法関連注意 ①効能共通 ②投与中，好中球減少

(500/mm³未満)，血小板減少 (25,000/mm³未満) 又はヘモグロビン減少 (8g/dL未満) 等，著しい骨髓抑制が認められた場合は，骨髓機能が回復するまで休薬する。これより軽度の好中球減少 (500～1,000/mm³) 及び血小板減少 (25,000～50,000/mm³) の場合は減量する (警告①，禁忌①，重要な基本的注意①C，重大な副作用②参照) ③腎障害のある患者，腎機能の低下している患者では，消失半減期が延長されるので，投与にあたっては血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスに注意する。参考までに，投与量の調整に関し，成人における外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②⑦⑧，薬物動態⑥参照)

クレアチニンクリアランス (mL/min)	初期治療	維持治療，発症抑制
〔錠剤〕		
≥60	1回900mgを1日2回	1回900mgを1日1回
40～59	1回450mgを1日2回	1回450mgを1日1回
25～39	1回450mgを1日1回	1回450mgを1日おき (2日に1回)
10～24	1回450mgを1日おき (2日に1回)	1回450mgを週2回
〔ドライシロップ〕		
≥60	1回900mgを1日2回	1回900mgを1日1回
40～59	1回450mgを1日2回	1回450mgを1日1回
25～39	1回450mgを1日1回	1回225mgを1日1回
10～24	1回225mgを1日1回	1回125mgを1日1回
<10	1回200mgを週3回 透析後	1回100mgを週3回 透析後

推定クレアチニンクリアランスは血清クレアチニン値を用い次の式で算出する

男性の場合 = [(140 - 年齢 [年]) × (体重 [kg])] ÷ [(72) × (血清クレアチニン値 [mg/dL])]

女性の場合 = 0.85 × 男性の値

②サイトメガロウイルス感染症 ③初期治療について，21日間を超える投与の有効性及び安全性に関する情報は得られていないので，21日間を超える投与は，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限る (臨床成績①参照) ④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 ⑤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 ⑥維持治療中に症状が悪化した場合は，初期治療に戻る等考慮する ⑦臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制：移植後早期より投与を開始し，腎移植患者では200日まで，腎臓以外の臓器移植患者では100日までの投与を目安とする ⑧症候性先天性サイトメガロウイルス感染症：投与期間が6ヵ月を超えた場合の有効性及び安全性に関する情報は得られておらず，非臨床試験において発癌性が報告されている点を考慮し，本剤の投与期間は6ヵ月を目安とする (その他の注意②④⑥，臨床成績③参照)

【警告】 ①本剤及び本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により，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髓抑制が現れるので，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①③、重要な基本的注意①④、特定背景関連注意①③⑤、重大な副作用③⑥参照） ②本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、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①②④参照） ③本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、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ので、本剤も同様の作用があると考えられ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④③⑤⑦③、その他の注意②③⑥参照）

【禁忌】 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、著しい骨髓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①③、重要な基本的注意①④、重大な副作用③⑥参照） ②バルガンシクロビル、ガンシクロビル又は本剤の成分、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効能共通 ④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、使用にあたっては患者の精神面も含めて治療の可否を慎重に考える。また、重大な副作用が発現するおそれのあること及びその内容を患者によく説明し同意を得た後投与する ⑥吸収後、速やかに活性代謝物のガンシクロビルに変換される。本剤を投与する場合には、ガンシクロビル点滴静注製剤よりもAUCが高くなるがあるので、ガンシクロビル点滴静注製剤から本剤に変更する場合は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する（薬物動態①⑥参照） ③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①③、特定背景関連注意①③⑤、重大な副作用③⑥参照） ④本剤の活性代謝物であるガンシクロビルにより腎不全が発現することが報告されているので、血清クレアチニン及び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） ⑤本剤及び本剤の活性代謝物であるガンシクロビルにより痙攣、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 ②サイトメガロウイルス感染症：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 ③症候性先天性サイトメガロウイルス感染症：使用する際には、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

【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ④薬剤等による白血球減少の既往歴のある患者：投与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①④、重大な副作用③参照） ⑤血小板減少（ $25,000/\text{mm}^3$ 以上 $100,000/\text{mm}^3$ 未満）のある患者：投与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①④、重大な副作用③参照） ⑥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：ガンシクロビル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①③、特定背景関連注意⑦③、薬物動態⑥参照） 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 ⑤妊娠する可能性のある女性：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②③参照） ⑥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。本剤の活性代謝物であるガンシクロビルで、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②③参照） ⑦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。活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験（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④③、その他の注意②③④参照） ⑧授乳婦：投与期間中は授乳しないことが望ましい。活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験（ラット）において、乳汁への移行が認められている。また、ガンシクロビルは動物実験（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②③参照） ⑨小児等 ⑩効能共通：長期投与による発癌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回ると判断される場合にのみ投与する（警告③、その他の注意②③④参照） ⑪症候性先天性サイトメガロウイルス感染症以外の効能：低出生体重児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実施していない ⑫サイトメガロウイルス感染症の発症抑制：副作用の発現状況等を考慮し、必要に応じて投与量を調節する ⑬症候性先天性サイトメガロウイルス感染症：腎機能障害を有する患者には、本剤投与の適否を十分に検討の上、使用する場合には、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。本剤は、主として腎臓から排泄されるため、これらの患者では、腎機能が正常な患者に比べて血中濃度が上昇し、副作用が強く現れるおそれがある（用法関連注意①③、特定背景関連注意②、薬物動態⑥参照） ⑭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、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①③参照）

【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 ティ） （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	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、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	相加的に本剤及び併用 薬剤の双方の作用を増 強させる

	ので、併用する場合は本剤又はジドブジンを減量する	
ジダノシン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、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/日の静注でAUCが38%、67%増加）。併用により、本剤の活性代謝物の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	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	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、痙攣が報告されている	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 ・ピンクリスチン硫酸塩 ・ピンプラスチン硫酸塩 ・ドキシソルビン塩酸塩 ・ヒドロキシカルバミド ・フルントシン ・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	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、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
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	本剤の活性代謝物のガンシクロビルと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	機序不明
シクロスポリン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、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	機序不明
プロベネシド	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、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	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、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	腎尿細管での分泌が競合する

	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	
免疫抑制剤 ・プレドニゾン ・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白血球減少**（6.4%※¹）、**骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、好中球減少、貧血、血小板減少**

（いずれも5%未満※¹）：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**①**①、重要な基本的注意**①**③、特定背景関連注意**①**①①参照） **②血小板減少に伴う重篤な出血（消化管出血を含む）**

（5%未満※¹）：（警告**①**、禁忌**①**、重要な基本的注意**①**③、特定背景関連注意**①**①参照） **③腎不全**（頻度不明※²）：（重要な基本的注意**①**④参照） **④肺炎**（5%未満※¹） **⑤深在性血栓性静脈炎**（頻度不明※²） **⑥痙攣、精神病性障害、幻覚、錯乱、激越**（いずれも5%未満※¹）、**⑦昏睡**（頻度不明※²） **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**（5%未満※¹）。※¹：発現頻度は、有害事象に基づく発現頻度及び製造販売後調査の結果を含む。※²：頻度不明の副作用は、本剤の外国の安全性情報又はガンシクロビル点滴静注製剤の国内の安全性情報に基づく（いずれの安全性情報も有害事象及び製造販売後調査の結果を含む）

②その他の副作用

	5%未満※ ¹	頻度不明※ ²
血液		低色素性貧血、好酸球増多、白血球増加症、リンパ節症（lymphadenopathy）、脾腫
全身症状	発熱、浮腫	悪寒、疲労、無力症、倦怠感、脱水、悪液質、下肢浮腫、疼痛、粘膜障害、胸痛、腹水、腹部腫脹
循環器		不整脈、高血圧、低血圧、片頭痛、静脈炎、頻脈、血管拡張
呼吸器	咳嗽	湿性咳嗽、鼻咽頭炎、上気道感染、呼吸困難、肺炎、気管支炎、ニューモシスティスカリニ肺炎、胸水、副鼻腔うっ血
過敏症	発疹、瘙痒	光線過敏性反応、蕁麻疹

消化器	下痢、悪心、嘔吐、上腹部痛	腹痛、口腔カンジダ症、アフタ性口内炎、潰瘍性口内炎、嚥下障害、舌障害、食道炎、食欲不振、食欲減退、おくび、消化不良、口渴、胃炎、胃腸障害、腹部膨満、鼓腸放屁、便秘、便失禁
精神神経系		頭痛、不眠症、眩暈、神経障害、異夢、傾眠、鎮静、思考異常、異常感覚、健忘症、緊張亢進、歩行異常、不安、多幸症、情緒不安、運動失調、運動過多、振戦、せん妄、性欲減退、ミオクロスス、躁病反応、うつ病、神経質、精神病
皮膚		皮膚炎、寝汗、脱毛、皮膚乾燥、斑状丘疹、瘡瘡、発汗、剥脱性皮膚炎
腎臓		頻尿、尿路感染、血尿
肝臓	AST上昇・ALT上昇・ALP上昇・LDH上昇等の肝機能障害、黄疸	肝炎、胆管炎
筋・骨格系	CK上昇	関節痛、両下肢痠直、筋肉痛、筋無力症、背痛、骨痛
感覚器	副鼻腔炎	弱視、網膜剥離、網膜炎、失明、眼痛、結膜炎、緑内障、霧視、眼出血、視覚障害、硝子体混濁、味覚倒錯、耳痛、耳鳴、難聴
その他	糖尿病	体重減少、インポテン、高血糖、低血糖、乳房痛、低カルシウム血症、低カリウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、血中マグネシウム減少、蜂巣炎

※1：副作用の発現頻度は、有害事象に基づく発現頻度及び製造販売後調査の結果を含む。※2：頻度不明の副作用は、本剤の外国の安全性情報又はガンシクロビル点滴静注製剤の国内の安全性情報に基づく（いずれの安全性情報も有害事象及び製造販売後調査の結果を含む）

【過量投与】①症状：推奨用量の少なくとも10倍以上の用量を数日間投与された腎障害（クレアチニンクリアランス低下）のある患者で、致命的な骨髓抑制（骨髓無形成）がみられた例がある。また、過量投与した場合、腎毒性が増強される可能性がある。②処置：血中濃度を下げのために血液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　a〔錠剤〕催奇形性及び発癌性のおそれがあるので、錠剤を割らない。また、粉碎しない。⑥〔ドライシロップ〕⑦催奇形性及び発癌性のおそれがあるので、皮膚や粘膜に直接触れないようにする。もし、触れた場合は石ケンと水で十分に洗浄し、眼に入った場合も水で十分に洗浄する。④溶液を調製してから患者へ交付する。⑤溶液を調製する際は、キャップを外した後、91mLの精製水を瓶に添加し、キャップで施栓する。瓶内の粉末が溶解するまで、よく振り混ぜる。②〔ドライシロップ〕薬剤交付時の注意：患者又は保護者等に対し次の点に注意

するよう指導する。④催奇形性及び発癌性のおそれがあるので、皮膚や粘膜に直接触れないようにする。もし、触れた場合は石ケンと水で十分に洗浄し、眼に入った場合も水で十分に洗浄する。⑥調整した溶液は、凍結を避けて冷蔵庫（2～8℃）に保存し、調製後49日以内に使用する。【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非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。④遺伝毒性：バルガンシクロビル及びその活性代謝物であるガンシクロビルにはマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験で遺伝毒性が認められ、更にガンシクロビルにはヒト細胞を用いた姉妹染色体交換試験で遺伝毒性が認められた。これらの結果は、マウスを用いた試験でガンシクロビルにがん原性が認められたことと符合する。バルガンシクロビルもがん原性があると考えられる（警告③、用法関連注意④、特定背景関連注意④a⑥⑤⑦a参照）。⑥がん原性：バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルで、マウスに18ヵ月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（警告③、用法関連注意④、特定背景関連注意⑥⑦a参照）。③精子形成能：動物実験（マウス、ラット、イヌ）において、バルガンシクロビルの活性代謝物である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ため、バルガンシクロビルにおいても精子形成機能障害が考えられる（警告②、その他の注意①参照）。④胎盤通過性：ex vivo ヒト胎盤モデルにおいてバルガンシクロビルの活性代謝物である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1～10μg/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（特定背景関連注意⑤参照）。⑤ヒト骨髓細胞の増殖に対する作用：バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルのヒト骨髓細胞の増殖に対する作用をin vitroで検討した結果、ガンシクロビルの骨髓への毒性は10μmol/L以上で現れており、アシクロビル（ID₅₀≧100μmol/L）より強く、ビダラビン、トリフロロチミジン（ID₅₀=1～10μmol/L）より弱かった。【取扱い上の注意】①製剤共通　容器のキャップの開け方：キャップを瓶本体に強く押しつけたまま（カチカチ音がしない状態まで）左に回して開ける。②〔錠〕開封後の保存方法：ボトル開封後は湿気を避けて保存する。【保存等】室温保存。有効期間：3年。【承認条件】医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する。

【薬物動態】①血中濃度。④サイトメガロウイルス網膜炎を発症している後天性免疫不全症候群（エイズ）患者の成績：バルガンシクロビルを初期治療期間（1回900mg、1日2回）又は維持治療期間（1回900mg、1日1回）に反復経口投与時の血漿中バルガンシクロビル濃度は低く、速やかにガンシクロビルに

代謝された。ガンシクロビルの薬物動態パラメータは次表のとおり（〔 〕内はバルガンシクロビル）

	初期治療期間	維持治療期間
AUC _{0-6 h} (μg・hr/mL)	32.3※ ² [0.492※ ²]	19.9 ± 6.41 (0.427 ± 0.0981)
AUC _{0-24 h} (μg・hr/mL)	— [—]	31.2 ± 18.5 [0.494※ ²]
C _{max} (μg/mL)	8.06※ ² [0.261※ ²]	6.03 ± 2.31 (0.281 ± 0.0717)
消失半減期 (hr)	2.73※ ¹ [—]	2.95 ± 0.438 [—]

—：算出せず。※¹：1例。※²：2例。その他は6例で示す
⑥臓器移植患者の成績：移植（造血幹細胞，肝，腎移植）後サイトメガロウイルス感染及び感染症患者に1日1回，バルガンシクロビルを反復経口投与時の血漿中バルガンシクロビルはほとんど検出されず，速やかに活性代謝物ガンシクロビルに代謝された。バルガンシクロビルを経口投与時の血漿中ガンシクロビルのC_{max}はガンシクロビルを静注時のC_{max}より小さかったが，AUC_{0-24 h}はガンシクロビル静注時の1.6倍であった（重要な基本的注意①⑥参照）。バルガンシクロビルを1日1回900（又は450）mg反復経口投与又はガンシクロビルを5（又は2.5）mg/kg反復静注時のガンシクロビルの薬物動態パラメータ（〔 〕内はバルガンシクロビル）は次表のとおり

	バルガンシクロビル経口	ガンシクロビル静注
AUC _{0-24 h} (μg・hr/mL)	51.1 ± 18.4 [0.520 ± 0.258]	32.4 ± 11.5
C _{max} (μg/mL)	6.74 ± 2.58 [0.206 ± 0.121]	7.17 ± 2.75
生物学的利用率 (%)	69 ± 14 [—]	—
消失半減期 (hr)	5.13 ± 1.12 [—]	5.16 ± 1.31

⑦HIV及びサイトメガロウイルス陽性患者及び健康成人における成績（外国人データ）：バルガンシクロビル900mgを経口投与時，血漿中バルガンシクロビル濃度は低く，そのAUC_{0-24 h}及びC_{max}は血漿中ガンシクロビルの値のそれぞれ約1%及び約3%。バルガンシクロビル900mgを経口投与時の血漿中ガンシクロビルのAUC_{0-24 h}はガンシクロビル5mg/kgを静注時のAUC_{0-24 h}と同程度であったが，C_{max}はガンシクロビル5mg/kgを静注時の約60%。健康成人，HIV陽性患者，CMV網膜炎を発症しているHIV/CMV陽性患者及びCMV網膜炎を発症していないHIV/CMV陽性患者に単回又は反復投与時のガンシクロビルの薬物動態パラメータ（複数試験結果）〔バルガンシクロビル経口投与（900mg 1日1回食後），ガンシクロビル静注（5mg/kg 1日1回）〕は次表のとおり

	バルガンシクロビル経口	ガンシクロビル静注
AUC _{0-24 h} (μg・hr/mL)	29.1 ± 9.7	26.5 ± 5.9
C _{max} (μg/mL)	5.61 ± 1.52	9.46 ± 2.02
生物学的利用率 (%)	59.4 ± 6.1	—
消失半減期 (hr)	4.08 ± 0.76	3.81 ± 0.71
腎クリアランス (mL/min/kg)	3.21 ± 0.75	2.99 ± 0.67

⑧腎移植患者を対象とした成績（外国人データ）：ドライシロップ5,000mg又は錠450mgをバルガンシクロビルとして900mg，1日1回2日間反復経口投与時の薬物動態を評価した結果，錠剤に対するドライシロップのガンシクロビルのAUC_{0-t}及びC_{max}の最小二乗幾何平均の比〔90%信頼区間〕は，それぞれ1.00〔0.96，1.04〕及び0.95〔0.89，1.01〕
⑨症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者を対象とした成績：日本人患者（23

例）に，バルガンシクロビル16mg/kgを1日2回反復経口投与6週目（投与後90分）の血漿中ガンシクロビル濃度は，4.59 ± 1.31 μg/mL
⑩吸収（外国人データ）
⑪生物学的利用率：健康成人及びHIV及びサイトメガロウイルス陽性患者にバルガンシクロビル900mgを食後経口投与時の生物学的利用率は約60%
⑫用量比例性：HIV及びサイトメガロウイルス陽性患者にバルガンシクロビルを食後経口投与時の血漿中ガンシクロビルのAUCは450～2,625mgの投与量範囲で用量比例性
⑬食事の影響：バルガンシクロビルを1日1回3日間，食後に875mg経口投与時の血漿中ガンシクロビルのAUC及びC_{max}は，空腹時の投与と比較してそれぞれ約30%及び約14%増加。最高血漿中濃度到達時間は変わらなかった
⑭分布（外国人データ）：ガンシクロビルを静注時の定常状態時の分布容積は0.680 ± 0.161 L/kg。ガンシクロビルの血漿蛋白結合率は0.5～51 μg/mLの濃度範囲で1～2%
⑮代謝（外国人データ）：血漿中には主にガンシクロビルとして存在し，バルガンシクロビルは僅かに検出されたものの速やかに消失。血漿中にはガンシクロビル以外の代謝物は検出されなかった。¹⁴C-ガンシクロビルを単回経口投与時の尿及び糞中代謝物量はいずれも排泄量の1～2%程度
⑯排泄（外国人データ）：HIV及びサイトメガロウイルス陽性患者及び健康成人にバルガンシクロビル900mgを単回経口投与時，主な排泄経路は糸球体ろ過及び尿細管分泌による尿中排泄。静注されたガンシクロビルの全身クリアランス及び腎クリアランスはそれぞれ3.07 ± 0.64 mL/min/kg及び2.99 ± 0.67 mL/min/kgであり，腎クリアランスは全身クリアランスの大部分を占めていた
⑰特定の背景を有する患者 腎機能障害患者（外国人データ）：腎機能障害患者〔クレアチニンクリアランス（Ccr）70 mL/min以下〕にバルガンシクロビル900mgを単回経口投与時，腎機能の低下に伴ってガンシクロビルの血漿からの消失は遅延し，AUCは増加。Ccrとガンシクロビルの経口クリアランスとの間に相関が認められ，患者の腎機能に対応する本剤（錠剤）の減量の目安を算出した。血液透析により血漿中に存在するガンシクロビルの約50%が除去された。血液透析患者（Ccr<10 mL/min）には，ドライシロップを投与。ガンシクロビルのCcr別（各6例）薬物動態パラメータは次表のとおり（用法関連注意①⑥，特定背景関連注意②⑦⑧参照）

Ccr (mL/min)	経口クリアランス (mL/min)	AUC _{0-t} ※ (μg・hr/mL)	消失半減期 (hr)
51～70	249 ± 99	49.5 ± 22.4	4.85 ± 1.4
21～50	136 ± 64	91.9 ± 43.9	10.2 ± 4.4
11～20	45 ± 11	223 ± 46	21.8 ± 5.2
≤10	12.8 ± 8	366 ± 66	67.5 ± 34

※：最終測定可能時点までのAUC

⑱薬物相互作用 吸収過程における薬物相互作用：本剤の吸収過程にはペプチドトランスポーター（PEPT1）の関与が示唆される。ラット小腸にバルガンシクロビル10 mmol/Lを含む緩衝液を灌流時，本剤の小腸透過係数に対するバラシクロビル，シクロスポリン，オメプラゾール，ネルフィナビル及びミコフェノール酸モフェチルの影響は認められなかった。これら薬剤をヒトにおいてバルガンシクロビルと併用投与時の相互作用は不明
【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験
①エイズにおけるサイトメガロウイルス感染症：外国における臨床試験はエイズのサイトメガロウイルス網膜炎患者で実施され，ガンシクロビルの静注による初期治療と同様の効果が認められた
②初期治療：新たにサイトメガロウイルス網膜炎と診断された

HIV陽性患者160例を対象とし、本剤を経口投与した群（900mgを1日2回3週間、その後900mgを1日1回1週間投与、80例）とガンシクロビルを静注した群（5mg/kgを1日2回3週間、その後1日1回1週間投与、80例）との比較試験で、投与4週後までにサイトメガロウイルス網膜炎が進行した患者は、本剤群及びガンシクロビル群でそれぞれ9.9%（7/71）及び10.0%（7/70）でほぼ同率（用法関連注意②④参照）⑤維持治療 ⑦前記の4週間の治療（初期治療3週間、その後維持治療1週間）に引き続き、本剤900mgを1日1回経口投与する維持治療に移行した。サイトメガロウイルス網膜炎進行までの平均時間は、初期治療で本剤を投与された群で226日（中央値160日）、初期治療でガンシクロビルを静注された群で219日（中央値125日）④最低4週間抗サイトメガロウイルス療法を受けていたHIV陽性患者212例に本剤900mgを1日1回経口投与したオープン試験で、試験期間中にサイトメガロウイルス網膜炎が進行した患者は17%（36/212）②臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症 ③国内で実施された移植後サイトメガロウイルス感染又は感染症患者を対象とした臨床薬理試験の結果、サイトメガロウイルス抗原血症検査の陽性細胞数は本剤投与によって減少

《CMV抗原陽性細胞数の推移（初期治療期間）》

適応疾患		中央値 [最小値, 最大値]
造血幹細胞移植	初期開始時（9例）	43.0 [14, 125]
	初期8日目（9例）	2.0 [0, 19]
	初期15日目（1例）	0.0 [0, 0]
	初期最終評価日（9例）	1.0 [0, 11]
腎移植	初期開始時（19例）	36.0 [1, 1,978]
	初期8日目（19例）	2.0 [0, 4,116]
	初期15日目（13例）	0.0 [0, 632]
	初期最終評価日（19例）	0.0 [0, 260]
肝移植	初期開始時（9例）	31.0 [8, 334]
	初期8日目（9例）	0.0 [0, 11]
	初期15日目（2例）	0.5 [0, 1]
	初期最終評価日（9例）	0.0 [0, 7]

⑥有害事象の発現頻度は、肝機能異常10.5%（4/38例）、汎血球減少症5.3%（2/38例）、好中球数減少5.3%（2/38例）、白血球数減少5.3%（2/38例）、倦怠感5.3%（2/38例）、腎機能異常5.3%（2/38例）であった ③症候性先天性サイトメガロウイルス感染症：国内医師主導治験（非盲検単群試験）で、生後21日以内に尿中にサイトメガロウイルスが検出された2ヵ月齢以内の中枢神経障害を有する症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者24例を対象に、バルガンシクロビル16mg/kgを1日2回、6ヵ月間経口投与 ④主要評価項目の投与6ヵ月後の全血中CMV量のベースラインからの変化量（中央値）は-246.0 I.U./mL（95%信頼区間：-905.0～-35.0 I.U./mL）（ $p < 0.0001$ ）。副次評価項目の投与6ヵ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化が「改善＋不変（聴力は正常のまま）＋不変（聴力障害が同程度）」の患者の割合は100.0%（24/24例）（95%信頼区間：86.2～100.0%） ⑥副作用の発現頻度は、好中球数減少33.3%（8/24例）、好中球減少症8.3%（2/24例）、貧血4.2%（1/24例）（用法関連注意④参照）【薬効薬理】①作用機序：バルガンシクロビルは、ガンシクロビルのL-バリンエステル（プロドラッグ）であり、経口投与後、腸管及び肝臓のエステラーゼで速やかにガンシクロビルに変換される。プロドラッグ化により経口吸収性が大幅に改善され、高いAUCが得られる。ガンシクロビル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*におけるガンシクロビルのIC₅₀値は、0.4～7.0 μ mol/L。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*でのガンシクロビルのIC₅₀値は、0.08～14 μ mol/L ⑥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時間目より、1～50mg/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% ③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のためにバルガンシクロビルを長期投与した場合、ガンシクロビルに対する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患者にバルガンシクロビルが投与され、148例の患者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した結果、3、6、12、18ヵ月後のUL97耐性変異体の発現率は、それぞれ2.2%、6.5%、12.8%及び15.3%。固形臓器移植患者に移植後10日以内から100日までバル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198例の血液サンプルから分離した多形核白血球について、遺伝子型変異解析をした結果、UL97耐性変異体は検出されなかった。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55例についても、UL97耐性変異体は検出されなかった

【性状】 バルガンシクロビル塩酸塩は白色～灰白色の粉末である。水、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。0.001mol/L塩酸試液に溶ける

【備考】 再審査期間中（症候性先天性サイトメガロウイルス感染症について2023年3月27日から10年）

【保険通知】 平成16年11月19日保医発第1119001号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について バリキサ錠450mg 本製剤の特殊性に鑑み、本製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること

平成30年11月27日保医発1127第2号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について バリキサドライシロップ5000mg 本製剤の特殊性に鑑み、本製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること