



**2016年8月改訂(第7版) D4
*2015年4月改訂

日本標準商品分類番号
87625

貯法：室温保存、開封後は湿気を避けて保存のこと
使用期限：外箱、容器に使用期限を表示
規制区分：毒薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

承認番号	21600AMY00142
薬価収載	2004年11月
販売開始	2004年11月
** 効能追加	2016年8月
国際誕生	2001年3月
** 再審査結果	2016年6月

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

バリキサ錠450mg

VALIXA® Tablets 450mg
(バルガンシクロビル塩酸塩製剤)

【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) 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こと〔「重要な基本的注意」の項8)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、遺伝毒性及び発がん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こと〔「重要な基本的注意」の項8)参照〕。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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) 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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔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、催奇形性が認められている。〕

【組成・性状】

販売名	バリキサ錠450mg		
成分・含量 (1錠中)	バルガンシクロビル塩酸塩496.3mg (バルガンシクロビルとして450mg)		
添加物	クロスホビドン、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸、セルロース、ヒプロメロース、ポビドン、ポリソルベート80、マクロゴール400		
剤形	フィルムコーティング錠		
色調	淡赤色		
外形	  		
サイズ (mm)	長径：17.0	短径：8.0	厚さ：7.0
重さ (g)	0.62		
識別コード	VGC450		

**【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

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

** <効能・効果に関連する使用上の注意>

- 1) サイトメガロウイルス感染症の場合、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こと。
- 2) 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の場合、本剤の投与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ビエント陰性等）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こと。

**【用法・用量】

サイトメガロウイルス感染症の場合

<初期治療>

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回900mgを1日2回、食後に経口投与する。

<維持治療>

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回900mgを1日1回、食後に経口投与する。

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の場合

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回900mgを1日1回、食後に経口投与する。

** <用法・用量に関連する使用上の注意>

1) 全効能共通

- (1) 過量投与にならないよう定められた投与量を投与すること（「過量投与」の項参照）。
- (2) 本剤投与中、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(8 g/dL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(25,000～50,000/mm³)の場合は減量すること。
- (3) 本剤は食後に投与すること。外国において、本剤を食後に投与した場合、ガンシクロビルの平均AUC_{0-24h}が約30%、平均C_{max}が約14%上昇したとの報告がある。
- (4) 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、血清クレアチニン及びクレアチンクリアランスに注意し、本剤の投与量を調整すること。参考までに外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 (mL/min)	バリキサ錠450mgの用法・用量	
	初期治療	維持治療、発症抑制
≥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

推定クレアチンクリアランスは血清クレアチニン値を用い以下の式で算出すること。

$$\text{男性の場合} = \frac{(140 - \text{年齢[年]}) \times (\text{体重[kg]})}{(72) \times (\text{血清クレアチニン値 [mg/dL]})}$$

女性の場合 = 0.85 × 男性の値

- (5) クレアチンクリアランスが10mL/min未満の**血液透析を受けている患者**には、ガンシクロビル製剤の静脈内投与を行うこと。
- 2) **サイトメガロウイルス感染症の場合**
- (1) 初期治療について、21日間を超え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のみに限ること。
- (2) **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。**
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) **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こと。**
- 3) **サイトメガロウイルス感染症の発症抑制の場合**
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の場合、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こと¹⁾。

【使用上の注意】

1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
- 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〔ガンシクロビルの血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〕
2. **重要な基本的注意**
- 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、本剤の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こと。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こと。
 - 2) 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のみ投与を行うこと。
 - 3) 本剤は、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が高くなることがあるので、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、慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。
 - 4) 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。
 - 5) 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与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ンクリアランスを慎重に観察すること。

- 6) 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。
- 7) 消化管障害等が合併した患者に本剤を投与する際には、吸収が低下するおそれがあるため、本剤の使用の適否については十分検討すること。
- 8) 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、催奇形性及び遺伝毒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、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。

3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）

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	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/日の静脈内投与で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。	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、ピクリスチン硫酸塩、ピンプラスチン硫酸塩、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、ペント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。
ザルシタピン	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

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。	作用機序不明
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。	作用機序不明
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。

4. 副作用

** <臨床試験>

国内で実施された移植後サイトメガロウイルス感染及び感染症患者を対象とした臨床試験において、初期治療期間(900mgを1日2回投与)における副作用は、38例中、肝機能異常3例(7.9%)、白血球数減少2例(5.3%)、汎血球減少症2例(5.3%)、倦怠感2例(5.3%)、上腹部痛、胃不快感、肺真菌症、好中球数減少、低蛋白血症、発疹各1例(2.6%)であった(効能追加時)。

外国で実施された後天性免疫不全に伴うサイトメガロウイルス網膜炎患者を対象とした2つの臨床試験で、370例中に初期治療(900mgを1日2回投与)及び維持治療(900mgを1日1回)として本剤が投与された。370例中65%に本剤が9ヵ月以上投与された(最長投与期間:30ヵ月)。主な有害事象は下痢(38%)、悪心(25%)、嘔吐(20%)、口腔カンジダ症(20%)、腹痛(13%)、発熱(26%)、疲労(20%)、頭痛(18%)、好中球減少(24%)、貧血(22%)、皮膚炎(18%)、咳嗽(16%)、鼻咽頭炎(10%)、不眠症(14%)、網膜剥離(13%)、副鼻腔炎(10%)等であった(承認時)。

** <使用成績調査>

後天性免疫不全症候群に伴うサイトメガロウイルス感染症患者を対象とした使用成績調査において211例中47例(22.3%)に副作用が認められた。主な副作用は白血球減少10例(4.7%)、汎血球減少症8例(3.8%)、貧血6例(2.8%)等であった(再審査終了時)。

臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症患者を対象とした使用成績調査において、680例(固形臓器移植325例、造血幹細胞移植355例)中158例(23.2%)に副作用が認められた(固形臓器移植49例(15.1%)、造血幹細胞移植109例(30.7%))。主な副作用は白血球減少74例(10.9%)、血小板減少40例(5.9%)等であった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用^(注)

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、異常が認められた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- * *1) **白血球減少**(6.6%)、**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)
- 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)
- 3) **腎不全**(頻度不明)
- * *4) **膵炎**(5%未満)
- 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**(いずれも5%未満)、**昏睡**(頻度不明)
- 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**(5%未満)

** (2) その他の副作用^(注)

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、異常が認められた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	頻度	5%未満	頻度不明
血液			低色素性貧血、好酸球增多、白血球増加症、リンパ節症(lymphadenopathy)、脾腫
全身症状		発熱(0.1%)、 浮腫(0.1%)	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(0.2%)	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(0.6%)、 そう痒(0.2%)	光線過敏性反応、蕁麻疹
消化器		下痢(0.3%)、 悪心(0.2%)、 嘔吐(0.1%)、 上腹部痛(0.1%)	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、口渇、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、ミオクロヌス、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、ざ瘡、発汗、剥脱性皮膚炎
腎臓			頻尿、尿路感染、血尿
肝臓		AST(GOT)上昇・ ALT(GPT)上昇・ ALP上昇・LDH上昇等の肝機能障害(2.1%)、黄疸(0.1%)	肝炎、胆管炎
筋・骨格系		CK(CPK)上昇(0.1%)	関節痛、両下肢痙直、筋肉痛、筋無力症、背痛、骨痛

感覚器	副鼻腔炎(0.1%)	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(0.1%)	体重減少、インポテンス、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

注) 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

5. 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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。本剤の活性代謝物のガンシクロビルの動物実験(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。〕
- 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。〕

7. 小児等への投与

- 小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- 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。

8. 過量投与

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(クレアチンクリアランス低下)のある患者で、致命的な骨髄抑制(骨髄無形成)がみられた例がある。また、本剤を過量投与した場合、腎毒性が増強される可能性がある。

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

9. 適用上の注意

本剤には催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、錠剤を割らないこと。また、粉砕しないこと。やむを得ず割った場合及び粉砕した場合は、皮膚や粘膜に直接触れないこと。もし、触れた場合は石鹸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こと。

10. その他の注意

- 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細胞を用いた小核試験で遺伝毒性が認められ、さら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。
- 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。
- 妊孕性及び催奇形性：バルガンシクロビルは吸収後速やかにガンシクロビルに変換されるため、バルガンシクロビルの生殖毒性試験は実施されていないが、ガンシクロビルで妊孕性低下及び催奇形性が認めら

れているため、バルガンシクロビルにおいても妊孕性の低下と催奇形性が認められると考えられる。

- 精子形成能：動物実験において、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。

**5) 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1~10 μ g/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。

- ヒト骨髄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髄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≥100 μ mol/L)より強く、ピダラビン、トリフロロチミジン(ID₅₀=1~10 μ mol/L)より弱かった。

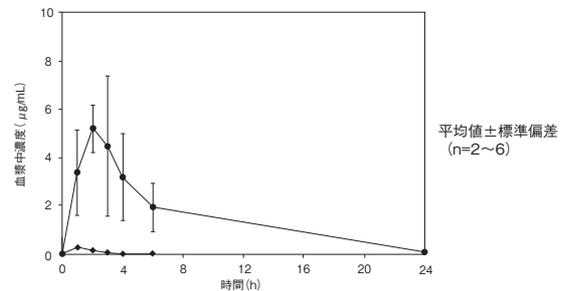
【薬物動態】

バルガンシクロビルはガンシクロビルのL-バリンエステルであり、経口投与後、主に腸管壁及び肝臓で速やかに加水分解され、ガンシクロビルとして作用を発現する。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。なお、バルガンシクロビルの消化管吸収にはペプチドトランスポーター(PEPT1)の関与が示唆されている。

<日本人における成績>

1. 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)患者における成績

サイトメガロウイルス網膜炎を発症しているエイズ患者にバルガンシクロビルを初期治療期間(1回900mg、1日2回)または維持治療期間(1回900mg、1日1回)に反復経口投与した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。



CMV網膜炎を発症しているエイズ患者にバルガンシクロビル900mgを1日1回反復経口投与した時の血漿中濃度推移(◆：バルガンシクロビル、●：ガンシクロビル)

	薬物動態パラメータ			
	初期治療期間		維持治療期間	
投与量	1回900mg 1日2回		1回900mg 1日1回	
測定対象	バルガンシクロビル	ガンシクロビル	バルガンシクロビル	ガンシクロビル
AUC _{0-6h} (μg·h/mL)	0.492**	32.3**	0.427 ± 0.0981	19.9 ± 6.41
AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	-	-	0.494**	31.2 ± 18.5
C _{max} (μg/mL)	0.261**	8.06**	0.281 ± 0.0717	6.03 ± 2.31
消失半減期 (h)	-	2.73*	-	2.95 ± 0.438

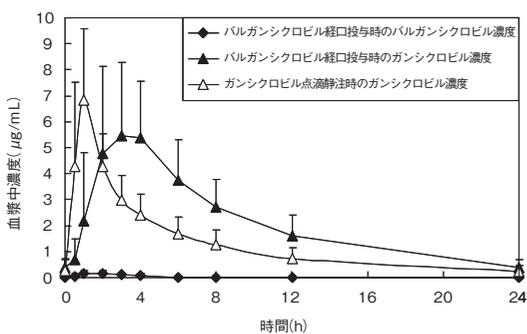
-：算出せず

*：n=1、**：n=2、***：n=6、その他は平均値±標準偏差(n=6)を示す。

2. 臓器移植患者における成績

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した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であるガンシクロ

ビルに代謝された。バルガンシクロビルを経口投与した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脈内投与した時のC_{max}より小さかったが、AUC_{0-24h}はガンシクロビル静脈内投与時の1.6倍であった。



移植後CMV感染及び感染症患者に1日1回、バルガンシクロビル(900mg)を反復経口投与又はガンシクロビル(5mg/kg)を反復静脈内投与した時の血漿中バルガンシクロビル及びガンシクロビル濃度推移(推定クレアチニンクリアランスによる補正のため投与量を450mg(バルガンシクロビル)と2.5mg/kg(ガンシクロビル)に調整した腎移植患者を含む)

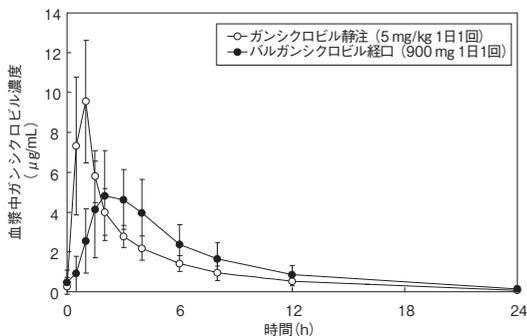
薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)			
	バルガンシクロビル 経口投与		ガンシクロビル 静脈内投与
	バルガンシ クロビル	ガンシク ロビル	ガンシクロビル
投与量	900(又は450)mg 1日1回		5(又は2.5)mg/kg 1日1回
AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	0.520 ± 0.258	51.1 ± 18.4	32.4 ± 11.5
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.206 ± 0.121	6.74 ± 2.58	7.17 ± 2.75
生物学的利用率 (%)	—	69 ± 14	—
消失半減期 (h)	—	5.13 ± 1.12	5.16 ± 1.31

<外国人における成績(参考)>

1. 吸収

1) 血漿中濃度

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を経口投与した時、バルガンシクロビルは主に腸管壁及び肝臓で活性代謝物であるガンシクロビルに速やかに代謝された。血漿中バルガンシクロビル濃度は低く、そのAUC_{0-24h}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%であった。バルガンシクロビル900mgを経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのAUC_{0-24h}はガンシクロビル5mg/kgを静脈内投与した時のAUC_{0-24h}と同程度であったが、C_{max}はガンシクロビル5mg/kgを静脈内投与時の約60%であった。



CMV網膜炎を発症しているHIV/CMV陽性患者にバルガンシクロビルを反復経口投与又はガンシクロビルを反復静脈内投与した時の血漿中濃度推移

ガンシクロビルの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)		
	バルガンシクロビル 経口投与	ガンシクロビル 静脈内投与
投与量	900mg 1日1回 食後	5mg/kg 1日1回
AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	29.1 ± 9.7	26.5 ± 5.9
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	5.61 ± 1.52	9.46 ± 2.02
生物学的利用率 (%)	59.4 ± 6.1	—
消失半減期 (h)	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

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した時の薬物動態パラメータ(複数試験結果)

2) 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を食後に経口投与した時の生物学的利用率は約60%であった。

3) 用量比例性²⁾

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に経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのAUCは450~2625mgの投与量範囲において用量比例性を示した。

4) 食事の影響²⁾

バルガンシクロビルを1日1回3日間、食後に875mg経口投与した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%増加した。最高血漿中濃度到達時間は変わらなかった。

5) 吸収過程における薬物相互作用(ラットでの成績)

バルガンシクロビルの吸収過程にはペプチドトランスポーター(PEPT1)の関与が示唆されている。ラット小腸にバルガンシクロビル10mMを含む緩衝液を灌流した時、バルガンシクロビルの小腸透過係数に対するパラシクロビル、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した時の相互作用は不明である。

2. 分布

ガンシクロビルを静脈内投与した時の定常状態時の分布容積は0.680±0.161L/kgであった。活性代謝物ガンシクロビルの血漿蛋白結合率は0.5~51µg/mLの濃度範囲において1~2%であった。

3. 代謝・排泄

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を単回経口投与した時、主な排泄経路は糸球体濾過及び尿管分泌による尿中排泄であった。静脈内投与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±0.64mL/min/kg及び2.99±0.67mL/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。

血漿中には主に活性代謝物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した。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した時の尿及び糞中代謝物量はいずれも排泄量の1~2%程度であった。

4. 腎機能障害患者における薬物動態³⁾

腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス70mL/min以下)にバルガンシクロビル900mgを単回経口投与した時、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は増加した。クレアチニンクリアランス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の減量の目安を算出した(【用法・用量】の項参照)。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。なお、血液透析患者(クレアチニンクリアランス<10mL/min)では1日量が450mg未満となるので本剤を服用できない。

クレアチニンクリアランス (mL/min)	例数	ガンシクロビルの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)		
		経口クリアランス (mL/min)	AUC ₀₋₂₄ ^{a)} (μg·h/mL)	消失半減期 (h)
51～70	6	249 ± 99	49.5 ± 22.4	4.85 ± 1.4
21～50	6	136 ± 64	91.9 ± 43.9	10.2 ± 4.4
11～20	6	45 ± 11	223 ± 46	21.8 ± 5.2
≤ 10	6	12.8 ± 8	366 ± 66	67.5 ± 34

a) 最終測定可能時点までのAUC

【臨床成績】

1. HIV陽性患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の治療(外国人における成績)

本剤の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において実施され、ガンシクロビルの静脈内投与による初期治療と同様の効果が認められた。

1) 初期治療⁴⁾

外国において、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脈内投与した群(5mg/kgを1日2回3週間、その後1日1回1週間投与、80例)との比較試験が実施された。投与4週間までにサイトメガロウイルス網膜炎が進行した患者は、本剤投与群及びガンシクロビル投与群でそれぞれ、9.9%(7/71)及び10.0%(7/70)でほぼ同率であった。

2) 維持治療^{4,5)}

- 上記の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脈内投与された群で219日(中央値125日)であった。
- 外国において、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が実施された。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)であった。

2. 臓器移植における重篤なサイトメガロウイルス感染症(日本人における成績)

国内において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した(下表参照)。

適応疾患		例数	中央値	最小値	最大値
造血幹細胞移植	初期開始時	9	43.0	14	125
	初期8日目	9	2.0	0	19
	初期15日目	1	0.0	0	0
	初期最終評価日	9	1.0	0	11
腎移植	初期開始時	19	36.0	1	1978
	初期8日目	19	2.0	0	4116
	初期15日目	13	0.0	0	632
	初期最終評価日	19	0.0	0	260
肝移植	初期開始時	9	31.0	8	334
	初期8日目	9	0.0	0	11
	初期15日目	2	0.5	0	1
	初期最終評価日	9	0.0	0	7

CMV抗原陽性細胞数の推移(初期治療期間)

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用⁶⁻¹¹⁾

- ヒトサイトメガロウイルスの標準株(AD169, Towne, Major, BT 1943, Davis)に対するin vitroにおけるガンシクロビルのIC₅₀値は、0.4～7.0μmol/Lであった。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でのガンシクロビルのIC₅₀値は、0.08～14μmol/Lであった。
- 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(生理食塩水)群では10%であった。

2. 作用機序¹²⁻¹⁴⁾

バルガンシクロビルは、ガンシクロビルのL-パリンエステル(pro-drug)であり、経口投与されたのち、腸管及び肝臓のエステラーゼにより速やかにガンシクロビルに変換される。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三リン酸になり、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。

3. 薬剤耐性¹⁵⁻²⁰⁾

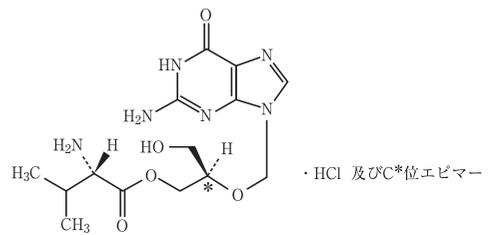
免疫機能の低下した患者に発症したサイトメガロウイルス感染症の治療のためにバルガンシクロビルを長期投与した場合、ガンシクロビルに対する耐性ウイルスが検出される場合がある。耐性ウイルスには、ガンシクロビルのモノリン酸化に関与するウイルスキナーゼ(UL97)遺伝子又はウイルスDNAポリメラーゼ(UL54)遺伝子の変異がみられる。UL97遺伝子に変異したウイルスは、ガンシクロビルに対してのみ耐性を示し、一方、UL54遺伝子に変異したウイルスは、類似の作用機序を持つ他の抗ウイルス剤にも交差耐性を示す。サイトメガロウイルス網膜炎と診断されたAIDS患者にバルガンシクロビルが投与され、148名の患者から分離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実施した結果、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%であった。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日目に採血してきた198名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実施した結果、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名についても、UL97耐性変異体は検出されなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

○一般名：バルガンシクロビル塩酸塩

(Valganciclovir Hydrochloride)

○化学名：(2RS)-2-[(2-Amino-6-oxo-1,6-dihydro-9H-purin-9-yl)methoxy]-3-hydroxypropyl-(2S)-2-amino-3-methylbutanoate monohydrochloride



C₁₄H₂₂N₆O₅ · HCl : 390.82

○性状：

- 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。

【取扱い上の注意】

プラスチック瓶(容器)のキャップの開け方
図の様に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)左に回して開けて下さい。



【包装】

バリキサ錠450mg：60錠(バラ)

【主要文献】

- * * 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：バルガンシクロビル塩酸塩(サイトメガロウイルス感染症のリスクのある臓器移植後のサイトメガロウイルス感染予防・発症抑制(成人))
- 2) Brown, F. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1999;37(2):167-176
- 3) Czock, D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2002;72(2):142-150
- 4) Martin, D. F et al. : N. Engl. J. Med. 2002;346(15):1119-1126
- 5) Lalezari, J. et al. : J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 2002;30(4):392-400
- 6) Cheng, Y.-C. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1983;80:2767-2770
- 7) Freitas, V. R. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1985;28(2):240-245
- 8) Plotkin, S. A. et al. : J. Infect. Dis. 1985;152(4):833-834
- 9) Field, A. K. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1983;80:4139-4143
- 10) Smith, K. O. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1982;22(1):55-61
- 11) Tocci, M. J. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1984;25(2):247-252
- 12) Ashton, W. T. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 1982;108(4):1716-1721
- 13) Smee, D. F. et al. : Mol. Cell. Biochem. 1985;69:75-81
- 14) Mar, E-C. et al. : J. Virol. 1985;53(3):776-780
- 15) Tatarowicz, W. A. et al. : J. Infect. Dis. 1992;166:904-907
- 16) Smith, I. L. et al. : J. Infect. Dis. 1997;176:69-77
- 17) Erice, A. et al. : J. Infect. Dis. 1997;175:1087-1092
- 18) Jabs, D. A. et al. : J. Infect. Dis. 2001;183:333-337
- 19) Boivin, G. et al. : J. Infect. Dis. 2001;184:1598-1602
- 20) Boivin, G. et al. : J. Infect. Dis. 2004;189:1615-1618

* 【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

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
大阪市中央区道修町3-2-10



4202 1

7