2024 年 11 月改訂（第 14 版）　　日本標準商品分類番号：87625

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

ガンシクロビル製剤

デノシン®点滴静注用500mg

DENOSINE® for I.V. Infusion

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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）
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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：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） 販 売 開 始 年 月 日：1990 年 6 月 5 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9 時～17 時 30 分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.mt-pharma.co.jp/

本 IF は 2024 年 11 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

(01)14987128260680
デノシン点滴静注用

「添文ナビ（アプリ）」を使って GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子化された添付文書を閲覧いただけます。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領 2008 以降，ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「ＩＦ記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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造販売又は販売に携わる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．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたＩＦは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

ＩＦの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報

等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，ＩＦの利用性を高める必要がある．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，ＩＦが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，ＩＦの使用にあたっては，最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない．販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

Ⅰ．概要に関する項目……7
1．開発の経緯……7
2．製品の治療学的特性……7
3．製品の製剤学的特性……7
4．適正使用に関して周知すべき特性……8
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……8
6．ＲＭＰの概要……8

Ⅱ．名称に関する項目……9
1．販売名……9
2．一般名……9
3．構造式又は示性式……9
4．分子式及び分子量……9
5．化学名（命名法）又は本質……9
6．慣用名、別名、略号、記号番号……9

Ⅲ．有効成分に関する項目……10
1．物理化学的性質……10
2．有効成分の各種条件下における安定性……11
3．有効成分の確認試験法、定量法……11

Ⅳ．製剤に関する項目……12
1．剤形……12
2．製剤の組成……12
3．添付溶解液の組成及び容量……12
4．力価……12
5．混入する可能性のある夾雑物……13
6．製剤の各種条件下における安定性……13
7．調製法及び溶解後の安定性……13
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……13
9．溶出性……14
10．容器・包装……14
11．別途提供される資材類……14
12．その他……14

Ⅴ．治療に関する項目……15
1．効能又は効果……15
2．効能又は効果に関連する注意……15
3．用法及び用量……15
4．用法及び用量に関連する注意……16
5．臨床成績……17

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……21
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……21
2．薬理作用……21

Ⅶ．薬物動態に関する項目……23
1．血中濃度の推移……23
2．薬物速度論的パラメータ……23
3．母集団（ポピュレーション）解析……24
4．吸収……24
5．分布……24
6．代謝……26
7．排泄……26
8．トランスポーターに関する情報……26
9．透析等による除去率……27
10．特定の背景を有する患者……27
11．その他……27

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……28
1．警告内容とその理由……28
2．禁忌内容とその理由……28
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……29
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……29
5．重要な基本的注意とその理由……29
6．特定の背景を有する患者に関する注意……30
7．相互作用……32
8．副作用……33
9．臨床検査結果に及ぼす影響……37
10．過量投与……37
11．適用上の注意……38
12．その他の注意……38

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……40
1．薬理試験……40
2．毒性試験……40

Ⅹ．管理的事項に関する項目……42
1．規制区分……42
2．有効期間……42

3. 包装状態での貯法…… 42
4. 取扱い上の注意……42
5. 患者向け資材……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、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日… 42
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変
更追加等の年月日及びその内容……43
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容……43
11. 再審査期間…… 43
12. 投薬期間制限に関する情報……43
13. 各種コード…… 43
14. 保険給付上の注意…… 44

ＸＩ．文献…… 45
1. 引用文献……45
2. その他の参考文献…… 46

ＸⅡ．参考資料…… 47
1. 主な外国での発売状況…… 47
2. 海外における臨床支援情報……52

ＸⅢ．備考…… 58
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報……58
2. その他の関連資料…… 58

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

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、ヘルペスウイル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。（「X. 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容」の項参照）

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、次の場合のCMV感染症に対する抗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倍超になる[4]。

(3) 抗CMV活性を示す。

(4) ウイルス消失効果を示す（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1/100未満に減少させる。）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。
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。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
ＲＭＰ	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

6. ＲＭＰの概要

該当しない

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）

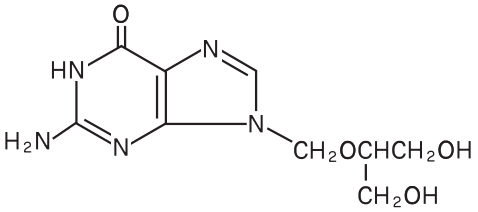
(2) 洋名（命名法）：

Ganciclovir（JAN、INN）

(3) ステム（ｓｔｅｍ）：

抗ウイルス剤、複素二環化合物：-ciclovir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_9H_{13}N_5O_4$

分子量：255.23

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：Dihydroxy propoxymethyl guanine

略号：DHPG（Dihydroxy propoxymethyl guanine）

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 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：

pKa_1：2.2（25℃：電位差滴定法）

pKa_2：9.4（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

$E^{1\%}_{1cm}$（254nm）：500 以上 560 以下（0.01mg/mL メタノール）

2. 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	規格内
	37℃		ポリエチレン袋＋褐色瓶	2 年	規格内
	45℃		ポリエチレン袋＋褐色瓶	2 年	規格内
苛酷試験	温度*1	60℃	ポリエチレン袋＋褐色瓶	8 週	規格内
	湿度*2	81%RH	ポリエチレン袋（開口）	8 週	規格外（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	規格内

＊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。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

(1) 第一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（臭化カリウム錠剤法）

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：

用時溶解して用いる注射剤（凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状：

製剤の外観	白色～淡黄白色の乾燥固体又は粉末

本剤1バイアルを注射用水10mLに溶かした液の性状	
pH	10.8～11.4

(3) 識別コード：

該当しない

(4) 製剤の物性：

・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）

(5) その他：

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）の含量及び添加剤：

有効成分 （1バイアル中）	ガンシクロビル 500mg
添加剤 （1バイアル中）	pH調整剤 適量

(2) 電解質等の濃度：

Na：1バイアル中1.96mEq

(3) 熱量：

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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）

6. 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℃、60%RH	無色ガラスバイアル ＋紙箱	6 年	規格内
加速試験*2	40℃、75%RH	無色ガラスバイアル	6 ヵ月	規格内

＊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

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

「Ⅴ. 3.（1）用法及び用量の解説（注射液の調整法）」、「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照。

溶解後の安定性

・溶解後の安定性

溶解方法は「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照。

溶解後の安定性は以下のとおりである。

バイアル内にて溶解（50mg/mL）した後室温で保存した試験では、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。

・希釈後の安定性

希釈方法は「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照。

希釈後の安定性は以下のとおりである。

バイアル内にて 10mL の注射用水で溶解後、4 種の補液（生理食塩液、5%ブドウ糖液、リンゲル液、乳酸リンゲル液）により、ガラスバイアル内にて 10 倍又は 5 倍に希釈した。この溶液を室温保存し、24 時間後及び 48 時間後の外観、pH を測定した。また、48 時間後の含量を HPLC にて測定した。その結果、いずれも変化は認められなかった。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

・パラベンを含有する水は、本品を溶解すると、白濁する場合があるので用いない。

・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_2PO_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%

配合商品名	配合一般名	配合量	配合変化
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	直後微黄色澄明、その後 24 時間外観変化なし（微黄色澄明）、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 の低下が認められる（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%

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入する。

(2) 包装：

500mg×1 瓶

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 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又は効果とはしていない。[9.7 参照]
5.2 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＞

5.1 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。(「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」、「Ⅸ. 2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照)
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 感染症を効能又は効果としていない。」が記載された。

5.2 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

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 を超えないこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

国内にてガンシクロビルを投与された 17 例の初期投与の 1 日投与量は、1 日 10mg/kg が大部分である。腎不全患者では 1 日 3～6mg/kg であった。
有効性、有用性、副作用、ウイルス学的検討については「Ⅴ. 5.（7）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」の項参照。
海外における 314 例における臨床試験では、試験開始当初は低用量より始められたが、結果として投与量分布は、1 日投与量 7.6～10.0mg/kg の症例が 204/314 例（65%）と大多数であった。
更に有効性解析の対象となった 212 例の投与量分布をみると、7.6～10.0mg/kg の群は 168/212 例（78%）であった。有効率は CMV 網膜炎で 91/108 例（84%)、CMV 大腸炎 29/34 例（85%)、肺炎 26/36 例（72%）と優れていた。副作用は 314 例中 154 例（59%）に認められた。投与量と副作用の関連については、最も発現が多く重要と考えられる白血球減少、血小板減少について見ると両者とも投与量との相関関係は認められなかった。
維持投与においては、無処置群、低用量群（1 回に 5mg/kg を週 3 回、15mg/kg/週）と高用量群（1 回に 6mg/kg を週 5 回または l 回に 5mg/kg を毎日、30～35mg/kg/週）で比較され、高用量群が無処置群、低用量群に比べ再発時間が延長していることが認められた。
国内での少数例の成績と海外での臨床試験成績（主に AIDS 患者対象）を比べると臨床効果、副作用、ウイルス学的検討成績も良く一致していると判断された。これらの結果より、今回設定した用法及び用量の範囲外での使用は少数例であり、設定した用法及び用量は妥当と考えた。
初期投与より維持投与への移行については、臨床試験プロトコールの後天性免疫不全症候群、臓器移植および骨髄移植の患者に対する処置をふまえて、維持投与移行の可能性の高い後天性免疫不全症候群と免疫抑制剤投与患者に対しての用法及び用量を設定した。又、感染症の再発ならびに維持投与中の悪化に対する再投与の臨床効果も認められるので再投与の処置についても設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。
7.2 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こと。
7.3 本剤投与中、好中球減少（500/mm^3 未満）又は血小板減少（25,000/mm^3 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。［1.1、2.1、8.2、11.1.1 参照］

7.4 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下表に示す。［9.2、9.8、16.6.1 参照］

クレアチニンクリアランス値（mL/min）	初期治療		維持治療	
	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＞

7.1 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。

7.2 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。

7.3 本剤投与中に好中球数 500/mm³ 未満若しくは血小板数 25,000/mm³ 未満になった場合には、直ちに本剤の投与を中止し、骨髄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（500～1,000/mm³）及び血小板減少（50,000/mm³ 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。

7.4 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[8]。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[8]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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験：

該当資料なし

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

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死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)]。

2) 安全性試験：

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

[使用成績調査]

1990 年 6 月から 2000 年 3 月までの期間に使用成績調査を実施し、197 施設から調査票を回収した。

安全性解析対象 793 例の副作用発現症例率は初期治療 30.86%（183/593 例）、維持治療 26.23%（32/122 例）、再投与 30.77%（24/78 例）であった。主な副作用は「白血球減少（症）」と「血小板減少（症）」であり、臨床試験とほぼ同様の結果であった。安全性に影響を与えると考えられる要因を検討すると、①初期治療は「性別」、「診断名」、「CMV 感染症感染部位」、「CMV 罹病期間」、「基礎疾患」、「合併症有無」、「腎疾患の有無」、「血液障害の有無」、「併用薬／抗エイズ薬」、「平均 1 日投与量」の 10 項目、②維持治療は「併用薬／抗エイズ薬」の 1 項目、③再投与は「基礎疾患」、「血液障害の有無」の 2 項目において有意差（有意水準：$p<0.05$）が認められた。検討した結果、大半の項目が基礎疾患等の影響を受けたことが明らかとなった。

有効性解析対象 473 例の無効率は初期治療 10.26%（35/341 例）、維持治療 8.54%（7/82 例）、再投与 8.00%（4/50 例）であった。有効性に影響を与えると考えられる要因を検討すると、有意差（有意水準：$p<0.05$）が認められた要因は初期投与における「投与前重症度」、「血液障害の有無」、「併用薬／免疫抑制剤」、「併用薬／抗癌剤」、「併用療法有無」の 5 項目と再投与における「併用薬／ステロイド剤」の 1 項目であった。検討した結果、初期治療の「血液障害の有無」、「併用薬／免疫抑制剤」、「併用療法有無」では「基礎疾患」の影響が考えられ、「投与前重症度」、「併用薬／抗癌剤」の 2 項目では、重症例や抗癌剤の併用で無効率が高いことから、CMV 感染症の難治性や基礎疾患の悪性腫瘍が影響したものと推察された。再投与における「併用薬／ステロイド剤」は、ステロイド剤の免疫抑制作用による CMV 感染症の増悪が考えられた。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

該当しない

(7) その他：

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	2	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）/対象例

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/kg 1 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

感染部位別有効率 [5)]

米国で実施された 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）及びその他の感染症（中枢神経、全身性など）61%（11/18）であった。

精子形成能

海外において、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（中央値は 93 日）投与された成人の腎移植患者 24 例と、同時期に腎移植を受けたバルガンシクロビル非投与患者 14 例での非無作為化非盲検の市販後臨床試験を実施した。投与終了後に 6 ヵ月間の観察期間を設けた。投与前、投与終了時および観察期間の平均（±SD）精子密度は、バルガンシクロビル投与患者ではそれぞれ 21.0±28.33mil/mL、13.8±31.40mil/mL 及び 60.5±67.03mil/mL であり、非投与患者ではそれぞれ 23.2±24.90mil/mL、59.4±70.73mil/mL 及び 73.2±55.76mil/mL であった。この結果から、バルガンシクロビル投与患者は非投与患者と比較して投与前から投与終了後までの平均精子密度が有意に減少したが、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 例は非投与患者 10 例と同程度まで回復したことが示された。

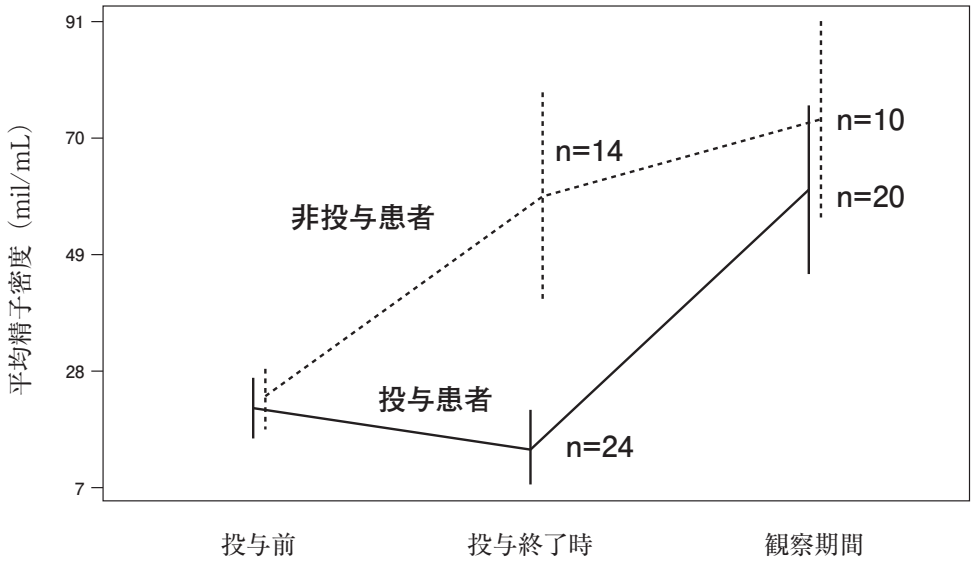


図　投与前、投与終了時および観察期間の平均精子密度（平均値±SD）

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

バルガンシクロビル
ホスカルネット
アシクロビル
ビダラビン
レテルモビル
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

1) 作用部位 [9)]
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, 9〜11)]
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一リン酸になり、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 [11〜16)]
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 IC_{50} 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 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 IC_{50} 値（ウイルスのプラーク形成を 50%阻害する濃度）は、0.08〜14μmol/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、1〜50mg/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%であった。

2) 薬剤耐性 [17〜22)]
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 遺伝子が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 遺伝子が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 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 ヵ月までに 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。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

該当資料なし

＜参考＞外国人でのデータ

腎機能正常患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漿中濃度の推移[8)]。

静注投与開始後の時間（h）	血漿中濃度（μg/mL）	
	1 日目	14 日目
1	5.7±1.6	5.3±2.8
2	3.2±1.2	3.5±1.2
3	2.4±1.2	2.8±1.4
5	1.1±0.4	1.4±0.6
7	0.7±0.5	1.1±0.4

平均値±SD

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項を参照のこと

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）[8)]

	α (h^{-1})	$t_{1/2}(\alpha)$ (h)	β (h^{-1})	$t_{1/2}(\beta)$ (h)	K_{21} (h^{-1})	AUC (μg・h/mL)	Cl (mL/min/kg)	Vdβ (L/kg)
腎機能正常患者								
平均値	2.10	0.76	0.22	3.6	0.69	27.5	4.20	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
腎機能障害患者*								
平均値	15.89	0.39	0.07	11.5	1.17	95.7	1.20	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

＊腎機能障害患者は、腎機能の程度に応じて適宜減量すること。

(1) **解析方法**[8]：

2-コンパートメント　オープン　モデル

(2) **吸収速度定数**：

該当しない

(3) **消失速度定数**[8]：

腎機能正常患者：0.22±0.08h^{-1}（平均±SD、n=13）
腎機能障害患者：0.07±0.03h^{-1}（平均±SD、n=7）

(4) **クリアランス**[8]：

腎機能正常患者：4.20±2.13mL/min/kg（平均±SD、n=13）
腎機能障害患者：1.20±0.87mL/min/kg（平均±SD、n=7）

(5) **分布容積**[8]：

腎機能正常患者：1.17±0.54L/kg（平均±SD、n=13）
腎機能障害患者：1.04±0.39L/kg（平均±SD、n=7）

(6) **その他**：

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) **解析方法**：

該当資料なし

(2) **パラメータ変動要因**：

該当資料なし

4. 吸収

点滴静脈内投与のため該当しない。

5. 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
^{14}C-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を測定した。重量当たりの放射活性は腎で一番高く、脳で一番低かった。

(2) **血液－胎盤関門通過性**：

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[23]。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

出産後 15-16 日目のラットにガンシクロビル 0.13mg/h を 8 時間静注した試験において乳汁中への移行が認められたとの報告がある[24]。

(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 2 名にガンシクロビル 2.5mg/kg を静脈内投与し、投与後約 15 分～6 時間後の髄液内濃度は血漿中濃度の 24%～67%であった[25]。

(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[26]。
- AIDS の CMV 網膜炎患者にガンシクロビル 10mg/kg/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[27]。
- 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：6μM、網膜下部液中濃度：3.6μM、水様液中濃度：2.4μM 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：0μM（検出不能）、硝子体液中濃度：0.8μM であった[28]。

＜参考＞動物でのデータ

^{14}C-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。

(6) 血漿蛋白結合率：

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

6. 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[8)]。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率：

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活性比、存在比率：

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎臓

(2) 排泄率および排泄速度

該当資料なし

＜参考＞外国人でのデータ

ガンシクロビルの全身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=4）において、連続投与期間中の 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[8)]。

＜参考＞動物でのデータ

・雌雄マウス、雌雄ラット、雌イヌ及び雌アカゲザルに ^{14}C-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 時間後までに腎臓より尿中に 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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

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/kg [29] と 3 日間隔で 2.5mg/kg [30] の投与例の報告がある。

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 [8]。

＜参考＞ CHDF

CHDF（持続血液ろ過透析；Continuous hemodiafiltration）施行患者への投与報告もある [31, 32]。

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者

該当資料なし

＜参考＞（外国人でのデータ）

腎機能障害患者に 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 であった [8]。（「Ⅶ. 2. 薬物速度論的パラメータ」の項参照）

11. その他

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. 警告

1.1 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。[7.3、8.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]

1.2 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。[15.1、15.2.3 参照]

1.3 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ことを患者に説明し慎重に投与すること。[9.4.1、9.4.2、9.5–9.7、15.2.1、15.2.2 参照]

＜解説＞

1.1　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. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 好中球数 500/mm^3 未満又は血小板数 25,000/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。］［7.3、8.2、11.1.1、11.1.2 参照］

2.2 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

2.3 マリバビルを投与中の患者［10.1 参照］

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

＜解説＞

2.1　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。

2.2　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、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。

2.3　マリバビルと併用した場合に、マリバビルによるサイトメガロウイルス由来のプロテインキナーゼ（UL97）の阻害作用により、本剤の活性化又はリン酸化が阻害され、本剤の抗ウイルス作用が阻害されるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。［1.1、2.1、7.3、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照］

8.3 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。［11.1.3 参照］

8.4 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従事させないこと。

8.5 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こと。

8.6 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こと。［16.4 参照］

＜解説＞

8.1 本剤は重篤な副作用が報告されていること及び本剤は CMV 感染症を完治させる薬剤ではないことを患者に十分説明し、本剤を投与することに同意を得たことを確認したうえで使用すること。

8.2 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。

8.3 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。これは動物実験でみられており、類薬のアシクロビルでも観察されている[33]。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。

8.4 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従事させないようにすること。

8.5　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。

8.6　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。（「Ⅶ. 6. 代謝」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。［1.1、8.2、11.1.1 参照］

9.1.2 血小板減少（25,000/mm³ 以上 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。［1.1、8.2、11.1.1、11.1.2 参照］

9.1.3 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のある患者

精神神経系障害を悪化させるおそれがある。

＜解説＞

9.1.1　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。

9.1.2　本剤の投与により重篤な血小板減少が認められており、血小板数の少ない患者（100,000/mm³ 未満）に本剤を投与した場合、血小板減少により、重篤な症状をきたすおそれがある。

9.1.3　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のある患者では、症状を悪化させるおそれがある。

(2) 腎機能障害患者：

9.2 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。［7.4、16.6.1 参照］

＜解説＞

腎障害患者での投与に関しては「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の 7.4 を参照。

(3) 肝機能障害患者：

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させるおそれがある。

＜解説＞
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。

(4) 生殖能を有する者：

9.4 生殖能を有する者
9.4.1 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こと。［1.3、9.5、15.2.1 参照］
9.4.2 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こと。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。［1.3、15.2.1 参照］

＜解説＞
9.4.2 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 日間かかるとされ、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。

(5) 妊婦：

9.5 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こと。動物実験（ウサギ、静脈内投与）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。［1.3、2.4、9.4.1、15.2.1、15.2.4 参照］

(6) 授乳婦：

9.6 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、本剤は動物実験（マウス）において発がん性が認められている。［1.3、15.2.2 参照］

(7) 小児等：

9.7 小児等
長期投与による発がん性及び生殖毒性の可能性が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こと。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。［1.3、5.1、15.2.1、15.2.2 参照］

(8) 高齢者：

9.8 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、慎重に投与すること。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。［7.4 参照］

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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）［2.3 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) 併用注意とその理由：

10.2 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	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ので、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	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	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 ジアフェニルスルホン ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩 ドキソルビシン塩酸塩 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	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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	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	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。
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。

＜解説＞

ジドブジン[34, 35]、ジダノシン[36]、イミペネム・シラスタチンナトリウム[37]、シクロスポリン[38]、プロベネシド[39, 40]、ミコフェノール酸モフェチル[41]。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 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の投与を中止すること。［1.1、2.1、7.3、8.2、9.1.1、9.1.2 参照］

11.1.2 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）

［1.1、2.1、8.2、9.1.2 参照］

11.1.3 腎不全（頻度不明）

［8.3 参照］

11.1.4 膵炎（頻度不明）

11.1.5 深在性血栓性静脈炎（頻度不明）

11.1.6 痙攣、精神病性障害、幻覚、錯乱、激越、昏睡（いずれも頻度不明）

11.1.7 敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症（頻度不明）

(2) その他の副作用：

11.2 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		そう痒、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、偏頭痛、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、ざ瘡、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、ALP 上昇、LDH 上昇等の肝機能障害	黄疸、肝炎
筋・骨格系		両下肢痙直、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

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

	臨床試験 （承認時迄）		使用成績調査の累計 （承認時から 2000 年 3 月まで）	
調査施設数	15		195	
調査症例数	16		593	
副作用等の発現症例数	8		183	
副作用等の発現件数	14		286	
副作用等の発現症例率	50.00%		30.86%	
副作用等の種類	例数	%	例数	%
皮膚・皮膚付属器障害	0	0.00	3	0.51
脱毛	0	0.00	1	0.17
発疹	0	0.00	2	0.34
筋・骨格系障害	0	0.00	1	0.17
多発性関節症	0	0.00	1	0.17
中枢・末梢神経系障害	2	12.50	2	0.34
痙攣	0	0.00	1	0.17
頭痛	2	12.50	0	0.00
手足のしびれ（感）	0	0.00	1	0.17
精神障害	0	0.00	1	0.17
精神症状	0	0.00	1	0.17
消化管障害	1	6.25	5	0.84
消化管出血	0	0.00	1	0.17
悪心	1	6.25	1	0.17
嘔吐	0	0.00	1	0.17
下痢	0	0.00	1	0.17
消化管障害	0	0.00	1	0.17
肝臓・胆管系障害	1	6.25	24	4.05
肝機能検査異常	1	6.25	10	1.69
肝障害	0	0.00	8	1.35
AST(GOT）上昇	0	0.00	3	0.51
ALT(GPT）上昇	0	0.00	5	0.84
代謝・栄養障害	0	0.00	2	0.34
低ナトリウム血症	0	0.00	1	0.17
トリグリセライド上昇	0	0.00	1	0.17
心・血管障害（一般）	0	0.00	1	0.17
高血圧	0	0.00	1	0.17
赤血球障害	0	0.00	12	2.02
汎血球減少（症）	0	0.00	1	0.17
貧血	0	0.00	11	1.85
白血球・網内系障害	4	25.00	122	20.57
好酸球増多（症）	1	6.25	0	0.00
白血球減少（症）	4	25.00	122	20.57
血小板・出血凝血障害	4	25.00	88	14.84
血小板減少（症）	4	25.00	88	14.84

	臨床試験 （承認時迄）		使用成績調査の累計 （承認時から 2000 年 3 月まで）	
副作用等の種類	例数	%	例数	%
泌尿器系障害	1	6.25	16	2.70
血中クレアチニン上昇	0	0.00	4	0.67
急性腎不全	0	0.00	1	0.17
腎機能障害	0	0.00	9	1.52
BUN 上昇	1	6.25	6	1.01
一般的全身障害	0	0.00	3	0.51
悪寒	0	0.00	1	0.17
発熱	0	0.00	2	0.34

●維持治療

	臨床試験 （承認時迄）		使用成績調査の累計 （承認時から 2000 年 3 月まで）	
調査施設数	6		70	
調査症例数	7		122	
副作用等の発現症例数	0		32	
副作用等の発現件数	0		50	
副作用等の発現症例率	0.00%		26.23%	
副作用等の種類	例数	%	例数	%
皮膚・皮膚付属器障害	0	0.00	1	0.82
発疹	0	0.00	1	0.82
中枢・末梢神経系障害	0	0.00	1	0.82
意識障害	0	0.00	1	0.82
消化管障害	0	0.00	2	1.64
悪心	0	0.00	1	0.82
嘔吐	0	0.00	1	0.82
下痢	0	0.00	1	0.82
肝臓・胆管系障害	0	0.00	3	2.46
肝機能検査異常	0	0.00	1	0.82
AST(GOT)上昇	0	0.00	1	0.82
ALT(GPT)上昇	0	0.00	2	1.64
赤血球障害	0	0.00	4	3.28
貧血	0	0.00	4	3.28
白血球・網内系障害	0	0.00	21	17.21
白血球減少（症）	0	0.00	21	17.21
リンパ球減少	0	0.00	1	0.82
血小板・出血凝血障害	0	0.00	12	9.84
血小板減少（症）	0	0.00	12	9.84
泌尿器系障害	0	0.00	2	1.64
血中クレアチニン上昇	0	0.00	2	1.64
BUN 上昇	0	0.00	1	0.82

●再投与

	臨床試験 （承認時迄）		使用成績調査の累計 （承認時から 2000 年 3 月まで）	
調査施設数	0		48	
調査症例数	0		78	
副作用等の発現症例数	0		24	
副作用等の発現件数	0		42	
副作用等の発現症例率	0.00%		30.77%	
副作用等の種類	例数	%	例数	%
皮膚・皮膚付属器障害	0	0.00	2	2.56
発疹	0	0.00	2	2.56
肝臓・胆管系障害	0	0.00	4	5.13
AST(GOT)上昇	0	0.00	3	3.85
ALT(GPT)上昇	0	0.00	3	3.85
代謝・栄養障害	0	0.00	2	2.56
Aℓ-P 上昇	0	0.00	1	1.28
LDH 上昇	0	0.00	2	2.56
赤血球障害	0	0.00	1	1.28
貧血	0	0.00	1	1.28
白血球・網内系障害	0	0.00	16	20.51
白血球減少（症）	0	0.00	16	20.51
血小板・出血凝血障害	0	0.00	14	17.95
血小板減少（症）	0	0.00	14	17.95

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

＜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
・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

投与量（症例）	有害事象
・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
・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

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。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。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。

14.1.2 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。

14.1.3 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、石鹸で洗い、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、本剤は発がん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。

14.2 薬剤投与時の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

15.1 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。［1.2、15.2.3 参照］

＜解説＞

「Ⅴ. 5.（7）2）外国で実施された臨床試験」の項参照。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。［1.3、9.4.1、9.4.2、9.5、9.7 参照］

15.2.2 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。［1.3、9.6、9.7 参照］

15.2.3 精子形成能：動物実験（マウス、ラット、イヌ）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。［1.2、15.1 参照］

15.2.4 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 1～10μg/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。［9.5 参照］

15.2.5 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 10μmol/L 以上であらわれており、アシクロビル（ID_{50}≧100μmol/L）より強く、ビダラビン、トリフロロチミジン（ID_{50}=1～10μmol/L）より弱かった。

＜解説＞

15.2.1 「Ⅸ. 2.（3）遺伝毒性試験」の項参照。

15.2.2 「Ⅸ. 2.（4）がん原性試験」の項参照。

15.2.3 「Ⅸ. 2.（2）反復投与毒性試験」の項参照。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験：

循環系に対する作用

・麻酔下のネコを用いてガンシクロビ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。30mg/kg、45mg/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 のガンシクロビ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。

中枢神経系に対する作用

・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。
ネコにガンシクロビル 30mg/kg を腹腔内に投与したが、脳波、網様体、睡眠パターンに影響を及ぼさなかった。

(3) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

LD_{50}（mg/kg）

	SW 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：

・ガンシクロビルを SW 系雌雄マウスに 15mg、45mg、135mg/kg/日、雌雄ビーグル犬に 0.4mg/kg/日～90mg/kg/日、1 ヵ月間連続静脈内投与した。
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。

・ガンシクロビルを SW 系雄マウスに 0.1～1000mg/kg/日、雌マウスに 100～1000mg/kg/日、SD 系雌雄ラットに 0.1～5g/kg/日、雌雄ビーグル犬に 0.2～20mg/kg/日、3 ヵ月間連続経口投与した。
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及びビーグル犬で、静脈内投与試験と同様の変化が認められた。ラットでも生殖器、骨髄、皮膚に主な変化が認められた。

(3) 遺伝毒性試験：

・ヒト細胞を用いた姉妹染色分体交換試験
ヒト白血球培養細胞を用い、代謝活性化でガンシクロビルが姉妹染色分体間の組み換えを誘起するかどうかを検討した。
その結果、ガンシクロビルは250μg/mL～2mg/mLの濃度範囲で変異原性が認められた。

・マウスを用いた小核試験
１群雌雄各15匹のICR系マウスに、ガンシクロビルの50、150および500mg/kgを単回静脈内投与した。対照群（1群雌雄各5匹）には薬剤とトリエチレンメラミンを各々静脈内投与した。マウスは24、48および72時間後に屠殺し、骨髄塗抹標本を作製し、多染性赤血球1,000個／匹について小核の有無を検討した。
その結果、小核を有する多染性赤血球の出現率は150mg/kg以上の投与群で対照群に比べ増加していた。

・マウスリンパ細胞を用いた試験
L5178Y TK +/−マウスリンパ腫培養細胞を用い、ラット肝臓のS9分画を用い調製したS9Mixを加えた場合と加えない場合とでチミジンキナーゼ遺伝子座においてガンシクロビルが突然変異を引き起こすかどうかを検討した。
その結果、代謝活性系の非存在下で50～500μg/mLの濃度範囲で、また代謝活性系の存在下で100～400μg/mLの濃度範囲で変異原性が認められた。

(4) がん原性試験：

マウスを用いた18ヵ月間反復経口投与がん原性試験（1、20、1000mg/kg/日）において、20mg/kg/日では雄の包皮腺及びハーダー腺、雌の肝臓、雌雄の前胃で、1000mg/kg/日では雄の包皮腺、雌の陰核腺、膣、乳腺、卵巣、子宮及び腸間膜リンパ節、雌雄の前胃及び肝臓で腫瘍発現頻度の増加が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験：

SW系マウスの妊娠前、妊娠初期投与試験（SegⅠ）、器官形成期投与試験（SegⅡ）、周産期・授乳期投与試験（SegⅢ）及びウサギの器官形成期投与試験（SegⅡ）を静脈内投与により検討した。SegⅠにおける高用量（10mg/kg）で雌雄P_1の生殖能の低下が認められ、また、雌生殖能（SegⅠ）における高用量（90mg/kg）の雄F_1で生殖器官の形成不全と全投与群の雌雄F_1で前胃の上皮過形成、過角化症が認められた。さらに、SegⅡ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_1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。

(6) 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。

(7) その他の特殊毒性：

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：毒薬

処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：毒薬

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり

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

レテルモビル

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、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
デノシン点滴静注用500mg	2006 年 2 月 7 日 (販売名変更に伴う再承認)	21800AMX10277000 (販売名変更に伴う再承認)	2006 年 6 月 9 日 (変更名柄名での収載日)	2006 年 6 月
点滴静注用デノシン (旧販売名)	1990 年 3 月 30 日	(02AM 輸)第 0072 号	1990 年 5 月 25 日 (2007 年 3 月 31 日 経過措置期間終了)	1990 年 6 月 5 日

9. 効能又は効果追加、用法及び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（ガンシクロビ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。）

改訂前	改訂後
【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	【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
【用法・用量】 初期投与は、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、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 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】 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 を超えないこと。

10. 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。

11. 再審査期間

1990 年 3 月 30 日～2000 年 3 月 29 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
デノシン点滴静注用 500mg	6250402F1036	6250402F1036	111462101	620003761

14．保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

1．引用文献

1) Matthews T, et al.：Rev Infect Dis. 1988；10 Suppl. 3：S490-494
2) Littler E, et al.：Nature. 1992；358（9）：160-162
3) Sullivan V, et al.：Nature. 1992；358（9）：162-164
4) Smee DF.：Mol Cell Biochem. 1985；69（1）：75-81
5) Buhles WC, et al.：Rev Infect Dis. 1988；10 Suppl. 3：S495-506
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) Sommadossi JP, et al.：Rev Infect Dis. 1988；10 Suppl. 3：S507-514
9) Mar EC, et al.：J Virol. 1985；53（3）：776-780
10) Ashton WT, et al.：Biochem Biophys Res Commun. 1982；108（4）：1716-1721
11) Cheng Y, et al.：Proc Natl Acad Sci U S A. 1983；80（9）：2767-2770
12) Freitas VR, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1985；28（2）：240-245
13) Plotkin SA, et al.：J Infect Dis 1985；152（4）：833-834
14) Field AK, et al.：Proc Natl Acad Sci U S A. 1983；80（13）：4139-4143
15) Smith KO, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1982；22（1）：55-61
16) Tocci MJ, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1984；25（2）：247-252
17) Tatarowicz WA, et al.：J Infect Dis. 1992；166（4）：904-907
18) Smith IL, et al.：J Infect Dis. 1997；176（1）：69-77
19) Erice A, et al.：J Infect Dis. 1997；175（5）：1087-1092
20) Jabs DA, et al.：J Infect Dis. 2001；183（2）：333-337
21) Drew WL, et al.：J Infect Dis. 1991；163（4）：716-719
22) Boivin G, et al.：J Infect Dis. 2004；189（9）：1615-1618
23) Gilstrap LC, et al.：Am J Obstet Gynecol. 1994；170（4）：967-973
24) Alcorn J, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2002；46（6）：1831-1836
25) Fletcher C, et al.：Clin Pharmacol Ther. 1986；40（3）：281-286
26) Shepp DH, et al.：Ann Intern Med. 1985；103（3）：368-373
27) Arevalo JF.：J Infect Dis. 1995；172（4）：951-956
28) Jabs DA, et al.：Ophthalmology. 1987；94（7）：824-830
29) Jordan ML, et al.：J Urol. 1992；148（5）：1388-1392
30) Hibberd PL, et al.：Ann Intern Med. 1995；123（1）：18-26
31) 山本　彩,　他：ICU と CCU. 1997；21（12）：1067-1071
32) Gando S, et al.：Crit Care Med. 1998；26（1）：184-187
33) 田村博之,　他：腎と透析. 1995；38（4）：567-570
34) Freitas VR, et al.：Antiviral Research. 1993；21（4）：301-315
35) Feng JS, et al.：Antivir Chem Chemother. 1993；4（1）：19-25
36) Hansten PD, et al.：Drug Interactions Analysis Management. 1997；227-227
37) Spector SA.：Ganciclovir Therapy for Cytomegarouirus Infection. 1991；58-59
38) Lake KD.：Pharmacotherapy. 1991；11（5）：110-118
39) Faulds D, et al.：Drugs. 1990；39（4）：631-631
40) 東　美香,　他：日本薬学会講演要旨集.（4）1998；26-26
41) Wolfe EJ, 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　2021

ＸⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況と異なる。

4. 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

6. 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1㎏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㎏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を超えないこと。

米国における発売状況

販売名	GANCICLOVIR－ganciclovir sodium injection, powder, lyophilized, for solution
会社名	Fresenius Kabi USA, LLC
剤形・含量	注射剤　500mg
効能及び効果	**1. 効能・効果** **1.1　CMV網膜炎の治療** 本剤は、後天性免疫不全症候群（AIDS）患者を含む免疫不全成人患者でのCMV網膜炎の治療に適応である（*「臨床試験（14.1）」参照*）。 **1.2　移植レシピエントでのCMV感染症の予防** 本剤は、CMV感染症のリスクがある成人移植レシピエントでのCMV感染症の予防に適応である（*「臨床試験（14.2）」参照*）。

用法及び用量	**2. 用法・用量** **2.1　重要な用量・用法の情報** ・点滴部位での静脈炎ないし疼痛を避けるため、急速な希釈と分布が可能な静脈内になるべくプラスチックカニューレを用いて1時間以上かけて本剤を点滴静注によってのみ投与すること。 ・過剰な血漿中濃度によって本剤の毒性が増加する可能性がある急速またはボーラス静脈内注射による投与をしないこと。 ・本剤の推奨用量および推奨点滴速度を超えてはならない。 ・本剤原液の筋肉内または皮下注射は、高pH（*「性状（11）」参照*）のために重度の組織刺激を生じる可能性があるので投与しないこと。 ・本剤の投与中は適切な水分補給をすること。 ・非経口投与製剤の溶液及び容器を確認することができる場合は、投与前に目視検査によって微粒子状物質及び変色の有無を検査すること。 **2.2　投与前および投与中の検査** ・生殖能のある女性は、本剤による治療開始前に妊娠検査を受けること（*「警告および使用上の注意（5.4）」*、*「特定の集団での使用（8.1、8.3）」参照*）。 ・白血球分画および血小板を含む全血球測定を頻繁に実施し、とりわけ、本剤または他のヌクレオシドアナログによって以前に血球減少症を生じた患者、または好中球絶対数が治療開始時に1000個/μL未満である患者では頻繁に実施すること（*「警告および使用上の注意（5.1）」参照*）。 ・すべての患者は、本剤の治療前および治療中に腎機能を検査し、用量を必要に応じて調整すること（*「用量および用法（2.5）」*、*「警告および使用上の注意（5.2）」参照*）。 ・CMV網膜炎の患者は、本剤による治療中に疾患状態を検査し、他の網膜異常検査のために眼科検査を頻繁に受けること（*「副作用（6.1）」参照*）。 **2.3　正常な腎機能の成人患者におけるCMV網膜炎治療のための推奨用量** 初期用量：正常腎機能患者に対する本剤の推奨初期用量は5mg/kg（1時間以上かけて一定速度で静注）で、12時間の投与間隔で14～21日間投与する。 維持用量：初期治療後の本剤の推奨維持用量は5mg/kg（1時間以上にわたって一定速度で静注）で、週7日間1日1回、または6mg/kgを週5日間1日1回投与する。 **2.4　正常腎機能の成人移植レシピエントでのCMV感染症の予防のための推奨用量** 初期用量：正常腎機能患者に対する本剤の推奨初期用量は5mg/kg（1時間以上かけて一定速度で静注）で、12時間の投与間隔で7～14日間投与する。 維持用量：初期治療後の本剤の推奨維持用量は5mg/kg（1時間以上にわたって一定速度で静注）で、週7日間1日1回、または6mg/kgを週5日間1日1回、移植後100～120日まで投与する。 **2.5　腎障害の成人患者における推奨用量** 腎機能障害患者については、CMV網膜炎および移植レシピエントにおけるCMV感染症予防のための本剤の推奨用量は表1を参照すること。腎機能障害患者では、用量調整を可能にするために治療前および治療中に血清クレアチニン濃度またはクレアチニンクリアランスを注意深く記録すること。

用法及び用量

表１　腎障害成人患者に対する初期および維持推奨用量

クレアチニンクリアランス（mL/min）	本剤の初期用量（mg/kg）	初期のための投与間隔（時間）	本剤の維持用量（mg/kg）	維持のための投与間隔（時間）
70 以上	5	12	5	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 未満	1.25	血液透析後に週 3 回	0.625	血液透析後に週 3 回

＊クレアチニンクリアランスは、下記の公式によって血清クレアチニンと関連がある。
クレアチニンクリアランス（男性）＝｛(140－年齢）×体重（kg)｝／｛72×血清クレアチニン値（mg/DL)｝
クレアチニンクリアランス（女性）＝0.85 × 男性の値

血液透析を受けている患者
血液透析を受けている患者での本剤の初期用量は、週 3 回で 1.25mg/kg を超えないこと。維持用量は、各血液透析後に週 3 回で 0.625mg/kg を超えないこと。血液透析により、血漿中濃度が約 50%まで減少することがあるので、透析完了後すぐに本剤を投与すること（*「臨床薬理（12.3)」参照*)。

2.6 **本剤の調製法**

本剤は、医療サービス提供者の監督下で再溶解および希釈してから点滴静注すること。10mL の透明ガラス製バイアルには、ガンシクロビル 500mg に相当する 543mg のガンシクロビルナトリウムを含有する。再溶解中ならびにバイアルの外側表面および再溶解後の机を拭く時には、ディスポーザブル手袋を着用することを推奨する。バイアル内容物は、以下の方法で投与用に調整すること。

1. 再溶解方法
   a) バイアルに滅菌注射用水（USP）10mL を注入し、凍結乾燥の本剤を再溶解する。パラオキシ安息香酸エステル類を含む静菌注射用水を使用しないこと。それは、本剤とは混合できず、沈殿を起こす可能性がある。
   b) 本薬剤を十分に湿らせるためにバイアルを静かに振ること。澄明な再溶解液が得られるまで回転を続けること。
   c) 点滴溶液へ進める前に、粒状物質および変色について再溶解液を目視検査する。粒状物質または変色があった場合はそのバイアルを廃棄する。
   d) バイアル中の再溶解液は室温（25°C（77°F)）で 12 時間安定である。冷蔵または冷凍保存しないこと。再溶解液の未使用液は廃棄すること。
2. 点滴液調整方法
   a) 患者の体重に基づいて、原液（ガンシクロビル濃度 50mg/mL）の投与量相当量をバイアルから抜き取り、それを 1 時間以上かけて点滴液（通常は 100mL）に加えること。10mg/mL を超える点滴液の濃度は推奨できない。0.9%塩化ナトリウム、5%デキストロース、リンゲル液、および乳酸加リンゲル液（USP）などの補液は、本剤溶液と物理化学的に相溶性があると判断した。
   b) 本剤は、滅菌注射用水（非静菌性）で溶解後に 0.9%塩化ナトリウム注射液または上記に規定の他の補液でさらに希釈し、細菌汚染のリスクを軽減するために希釈 24 時間以内に使用すること。希釈された点滴液は冷蔵（2°～8°C（36°～46°F)）すること。冷凍しないこと。

用法及び用量	**2.7　取扱いおよび廃棄** 本剤の取扱いおよび溶液調整では注意を要すること。本剤溶液はアルカリ性である（pH 11）。本剤溶液と皮膚または粘膜の直接接触を避けること。もし接触があった場合、石鹸または水で徹底的に洗い、目は真水で徹底的に洗浄すること。ディスポーザブル手袋を着用することを推奨する。 ガンシクロビルは抗がん剤の特性（発癌性および変異原性など）の一部を備えるので、抗腫瘍薬に対するガイドラインに従った取扱いおよび廃棄を考慮すること。再溶解液の未使用液は廃棄すること（*「供給形態・貯法及び取扱い上の注意（16）」参照*）。 **3. 剤形・含量** 点滴用：ガンシクロビル 500mg（無菌凍結乾燥の白からオフホワイト粉末）を含む単回投与バイアルに防腐剤無添加の滅菌注射用水（USP 静注用）10mL を注入溶解する。再溶解液中のガンシクロビル濃度は 50mg/mL である（*「用法・用量（2.6）」参照*）。

DailyMed [GANCICLOVIR－ganciclovir sodium injection, powder, lyophilized, for solution（Fresenius Kabi USA, LLC）、2022 年 12 月改訂<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=35addab5-09db-4f8a-9c69-6fbce33ecc37>（2024 年 8 月 28 日アクセス）]より

欧州での発売状況

販売名	Cymevene 500mg powder for concentrate for solution for infusion
会社名	Neon Healthcare Limited
剤形・含量	注射剤　500mg
効能及び効果	本剤は、成人および 12 歳以上の青年で以下の治療に適応である。 ・免疫不全患者でのサイトメガロウイルス（CMV）感染症の治療 ・薬物誘発性免疫抑制患者（例：臓器移植または癌化学療法後）での先行投与による CMV 感染症の予防 本剤は、以下の治療について生後からも適応である。 ・薬物誘発性免疫抑制患者（例：臓器移植または癌化学療法後）での一般的予防法による CMV 感染症の予防 抗ウイルス薬の適切使用に関する公式ガイダンスを考慮すること。
用法及び用量	<u>用量</u> ***CMV 感染症の治療*** *正常腎機能の成人および 12 歳以上の青年*： ・初期治療：本剤 5mg/kg を 14～21 日間にわたり 12 時間ごとに 1 時間以上かけて点滴静注する。 ・維持治療：再発リスクのある免疫不全患者については、維持治療として週 7 日間 1 日 1 回 5mg/kg または週 5 日間 1 日 1 回 6mg/kg で 1 時間以上かけて点滴静注を実施する可能性がある。維持治療の期間は患者個別に決定し、現地の治療ガイドラインを参考にすること。 ・疾患進行の治療：ガンシクロビルによる維持治療中または治療中止いずれかにより CMV 感染症が進行している患者は、初期治療レジメンによって再投与する可能性がある。 *出生から 12 歳未満までの小児集団*： 現時点で入手できる小児データを 5.1 および 5.2 項に記載するが、用量での推奨事項はない。

用法及び用量	***先行投与による正常腎機能の成人および12歳以上の青年でのCMV感染症の予防*** *正常腎機能の成人および12歳以上の青年*： ・初期治療：本剤5mg/kgを7～14日間にわたり12時間ごとに1時間以上かけて点滴静注。 ・維持治療：週7日間1日1回5mg/kgまたは週5日間1日1回6mg/kgで1時間以上の点滴静注。維持治療の期間は、CMV感染症のリスクに基づき、現地の治療ガイドラインを参考にすること。 *出生から12歳未満までの小児集団*： 現時点で入手できる小児データを5.1および5.2項に記載するが、用量での推奨事項はない。 ***一般的予防法によるCMV感染症の予防*** *16歳を超える成人および小児集団*： 週7日間1日1回5mg/kgまたは週5日間1日1回6mg/kgで1時間以上の点滴静注。投与期間は、CMV感染症のリスクに基づき、現地の治療ガイドラインを参考にすること。 *出生から16歳以下の小児集団*： 1時間以上の点滴静注として投与されるガンシクロビルの推奨1日1回用量は、Mostellar BSA（体表面積）計算式によるBSA、およびSchwartz計算式によるクレアチニンクリアランス（CrCLS）に基づき、下記の方程式を用いて計算される。一般的予防法の期間は、CMV感染症のリスクに基づき、患者個別に決定すること。 小児投与量（mg）＝3×BSA×CrCLS（下記のMostellar BSAおよびSchwartz CrCLSの公式を参照） SchwartzのCrCLSが150mL/分/1.73m^{2}を超える場合、最大値の150mL/分/1.73m^{2}を方程式に使用すること： Mostellar BSA（m^2）＝$\sqrt{身長(cm) \times 体重（kg）/3600}$ Schwartz CrCLS（mL/分/1.73m^2）= k×身長（cm）/血清クレアチニン（mg/dL） kについては、低体重の1歳未満には0.33、2歳未満の患者には0.45、2歳以上13歳未満の男児および2～16歳の女児には0.55、13～16歳の男児にはk=0.7。与えられたk値は、Jaffe法で測定された血清クレアチニンに基づき、酵素法が用いられた場合には補正を必要とする可能性がある。 血清クレアチニン値、身長および体重が定期的に検査され、投与量が必要に応じて修正されることが推奨される。 **特別の用量指示** *腎障害* 3×BSA×CrCLS投与アルゴリズムにより算出されたガンシクロビルの予防用量を投与されている小児腎障害患者（出生から16歳以下まで）は、本用量がクレアチニンクリアランスによりすでに調整されているので追加の用量調整を必要としない。 一般的な治療およびCMV感染症の治療に関してmg/kg体重で投与された腎障害を持つ12歳以上の患者については、ガンシクロビルの用量（mg/kg）は下記の表に示すようにクレアチニンクリアランスに従って調整が必要である（4.4項および5.2項を参照）。

<table>
<tr><td>用法及び用量</td><td>
腎障害患者の用量（mg/kg）調整：
<table>
<tr><td>CrCL</td><td>初期用量</td><td>維持用量</td></tr>
<tr><td>70mL/分超</td><td>12 時間毎に 5.0mg/kg</td><td>5.0mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>50～69mL/分</td><td>12 時間毎に 2.5mg/kg</td><td>2.5mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>25～49mL/分</td><td>2.5mg/kg/日</td><td>1.25mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>10～24mL/分</td><td>1.25mg/kg/日</td><td>0.625mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>10mL/分未満</td><td>1.25mg/kg を血液透析後に週 3 回</td><td>0.625mg/kg を血液透析後に週 3 回</td></tr>
</table>
推定クレアチニンクリアランスは、下記の公式によって血清クレアチニンから算出される：
男性：（140−年齢[歳]）×体重[kg]）/（72×（0.011×血清クレアチニン値 mmol/L））
女性：0.85×男性の値
腎障害患者では用量調整が推奨されるので、血清クレアチニンまたは推定クレアチニンクリアランス値をモニタリングすること。
肝障害
本剤の安全性および有効性は、肝障害患者で研究されている（5.2 項参照）。
重度の白血球減少症、好中球減少症、貧血、血小板減少症、および汎血球減少症
治療開始前に 4.4 項を参照。
ガンシクロビルでの治療中に血球数の有意な低下がある場合、造血因子による治療および／または投与中断を考慮すること（4.4 および 4.8 項を参照）。
高齢患者
ガンシクロビルの高齢患者での有効性および安全性に関する研究はない。加齢に伴って腎機能が低下するので、高齢者の腎機能には特に配慮してガンシクロビルを投与すること（5.2 項を参照）。
<u>用法</u>
注意：
ガンシクロビルを 10mg/mL を超えない濃度で 1 時間以上にわたって点滴静注すること。急速またはボーラス静注による投与は、過剰な血漿中濃度によってガンシクロビルの毒性が増大する可能性があるので実施しないこと。
筋肉内または皮下注射は、ガンシクロビル溶液の高い pH（<11）によって重度の組織刺激を生じる可能性があるので実施しないこと（4.8 項を参照）。
推奨する用量、投与頻度、および点滴速度を超えてはならない。
本剤は点滴静注液用の粉末である。調整後の本剤は、無色からやや黄色味を帯びた溶液で目に見える粒子はない。
本溶液は、望ましくはプラスチック製カニューレを用い、十分な血流のある静脈内への点滴によって投与すること。
投与前の輸液調整の方法に関しては 6.6 項を参照すること。
本輸液の取扱いまたは投与前の注意：
ガンシクロビルはヒトで催奇形性およびがん原性の可能性があるので、取扱いには注意すること（6.6 項を参照）。
</td></tr>
</table>

eMC [Cymevene 500mg powder for concentrate for solution for infusion (Neon Healthcare Limited)、2023 年 6 月改訂<https://www.medicines.org.uk/emc/product/10242/smpc>（2024 年 8 月 28 日アクセス）]より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書、欧州製品概要（SPC）、オーストラリア分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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こと。［1.3、9.5、15.2.1 参照］

9.4.2 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こと。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。［1.3、15.2.1 参照］

9.5 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こと。動物実験（ウサギ、静脈内投与）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。［1.3、2.3、9.4.1、15.2.1、15.2.4 参照］

9.6 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、本剤は動物実験（マウス）において発がん性が認められている。［1.3、15.2.2 参照］

海外情報

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書*1	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy Risk Summary In animal studies, ganciclovir caused maternal and fetal toxicity and embryo-fetal mortality in pregnant mice and rabbits as well as teratogenicity in rabbits at exposures two times the exposure at the recommended human dose (RHD) *[see Data]*. Although placental transfer of ganciclovir has been shown to occur based on ex vivo experiments with human placenta and in at least one case report in a pregnant woman, no adequate human data are available to establish whether Ganciclovir for Injection poses a risk to pregnancy outcomes. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in the clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. Clinical Considerations *Disease-associated maternal and/or embryo-fetal risk* Most maternal CMV infections are asymptomatic or they may be associated with a self-limited mononucleosis-like syndrome. However, in immunocompromised patients (i.e., transplant patients or patients with AIDS), CMV infections may be symptomatic and may result in significant maternal morbidity and mortality. The transmission of CMV to the fetus is a result of maternal viremia and transplacental infection. Perinatal infection can also occur from exposure of the neonate to CMV shedding in the genital tract. Approximately 10% of children with congenital CMV infection are symptomatic at birth. Mortality in symptomatic infants is about 10% and approximately 50-90% of symptomatic surviving newborns experience significant morbidity, including mental retardation, sensorineural hearing loss, microcephaly, seizures, and other medical problems. The risk of congenital CMV infection resulting from primary maternal CMV infection may be higher and of greater severity than that resulting from maternal reactivation of CMV infection.

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書*1	8.2 Lactation Risk Summary No data are available regarding the presence of ganciclovir in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. When ganciclovir was administered to lactating rats, ganciclovir was present in milk *[see Data]*. Advise nursing mothers that breastfeeding is not recommended during treatment with Ganciclovir because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.3, 5.4, 5.5), Nonclinical Toxicology (13.1)]*. Furthermore, the Centers for Disease Control and Prevention recommends that HIV-infected mothers not breastfeed their infants to avoid potential postnatal transmission of HIV. 8.3 Females and Males of Reproductive Potential Pregnancy Testing Females of reproductive potential should undergo pregnancy testing before initiation of treatment with Ganciclovir *[see Dosage and Administration (2.2), Use in Specific Populations (8.1)]*. Contraception *Females* Because of the mutagenic and teratogenic potential of Ganciclovir, females of reproductive potential should be advised to use effective contraception during treatment and for at least 30 days following treatment with Ganciclovir *[see Dosage and Administration (2.2), Warnings and Precautions (5.4), Nonclinical Toxicology (13.1)]*. *Males* Because of its mutagenic potential, males should be advised to practice barrier contraception during and for at least 90 days following treatment with Ganciclovir *[see Warnings and Precautions (5.4), Nonclinical Toxicology (13.1)]*. Infertility Ganciclovir at the recommended doses may cause temporary or permanent female and male infertility *[see Warnings and Precautions (5.3), Nonclinical Toxicology (13.1)]*.
欧州製品概要（SPC）*2	4. Clinical particulars 4.6 Fertility, pregnancy and lactation Fertility A small clinical study with renal transplant patients receiving Valcyte for CMV prophylaxis for up to 200 days demonstrated an impact of valganciclovir / ganciclovir on spermatogenesis, with decreased sperm density and motility measured after treatment completion. This effect appears to be reversible and approximately six months after Valcyte discontinuation, mean sperm density and motility recovered to levels comparable to those observed in the untreated controls. In animal studies, ganciclovir impaired fertility in male and female mice and has shown to inhibit spermatogenesis and induce testicular atrophy in mice, rats and dogs at doses considered clinically relevant. Based on clinical and nonclinical studies, it is considered likely that ganciclovir may cause temporary or permanent inhibition of human spermatogenesis (see sections 4.4 and 5.3). Pregnancy The safety of ganciclovir for use in pregnant women has not been established. However, ganciclovir readily diffuses across the human placenta. In animals studies ganciclovir was associated with reproductive toxicity and teratogenicity (see sections 4.4 and 5.3). Therefore, ganciclovir should not be used in pregnant women unless the clinical need for treatment of the woman outweighs the potential teratogenic risk to the foetus.

出典	記載内容（抜粋）
欧州製品概要（SPC）*2	Contraception in males and females As a result of the potential for reproductive toxicity and teratogenicity, women of childbearing potential must be advised to use effective contraception during and for at least 30 days after treatment. Male patients must be advised to practice barrier contraception during and for at least 90 days following treatment with ganciclovir unless it is certain that the female partner is not at risk of pregnancy (see sections 4.4 and 5.3). Breastfeeding It is unknown if ganciclovir is excreted in human breast milk, but the possibility of ganciclovir being excreted in breast milk and causing serious adverse reactions in the breastfed infant cannot be excluded. Animal data indicate that ganciclovir is excreted in the milk of lactating rats. Therefore, breastfeeding must be discontinued during treatment with ganciclovir (see section 4.3).

＊1：DailyMed [GANCICLOVIR – ganciclovir sodium injection, powder, lyophilized, for solution（Fresenius Kabi USA, LLC）、2022 年 12 月改訂<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=35addab5-09db-4f8a-9c69-6fbce33ecc37>（2024 年 8 月 28 日アクセス）]より
＊2：eMC [Cymevene 500mg powder for concentrate for solution for infusion (Neon Healthcare Limited)、2023 年 6 月改訂<https://www.medicines.org.uk/emc/product/10242/smpc>（2024 年 8 月 28 日アクセス）]より

	分類
オーストラリア分類 （An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）	D（2024 年 8 月）*1

＊1：Prescribing medicines in pregnancy database(Australian Government)<https://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>（2024 年 8 月 28 日アクセス）より

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州製品概要（SPC）とは異なる。

9.7 小児等

長期投与による発がん性及び生殖毒性の可能性が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こと。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。［1.3、5.1、15.2.1、15.2.2 参照］

海外情報

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書*1	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use Safety and efficacy of Ganciclovir have not been established in pediatric patients. A total of 120 pediatric patients with serious CMV infections participated in clinical trials. Granulocytopenia and thrombocytopenia were the most common adverse reactions. The pharmacokinetic characteristics of ganciclovir after administration of Ganciclovir were studied in 27 neonates (aged 2 to 49 days) and 10 pediatric patients, aged 9 months to 12 years. In neonates, the pharmacokinetic parameters after ganciclovir intravenous doses of 4 mg/kg (n=14) and 6 mg/kg (n=13) were C_{max} 5.5 ± 1.6 and 7.0 ± 1.6 mcg/mL, systemic clearance 3.14 ± 1.75 and 3.56 ± 1.27 mL/min/kg, and $t_{1/2}$ of 2.4 hours (harmonic mean) for both doses, respectively. In pediatric patients 9 months to 12 years of age, the pharmacokinetic characteristics of ganciclovir were the same after single and multiple (every 12 hours) intravenous doses (5 mg/kg). The steady-state volume of distribution was 0.64 ± 0.22 L/kg, C_{max} was 7.9 ± 3.9 mcg/mL, systemic clearance was 4.7 ± 2.2 mL/min/kg, and $t_{1/2}$ was 2.4 ± 0.7 hours. Although the pharmacokinetics of Ganciclovir in pediatric patients were similar to those observed in adults, the safety and efficacy of ganciclovir at these exposures in pediatric patients have not been established.
欧州製品概要（SPC）*2	4. Clinical particulars 4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> *Treatment of CMV disease* *Adults and Paediatric Population ≥12 years of age with normal renal function:* - Induction treatment: 5 mg/kg given as an intravenous infusion over one hour, every 12 hours for 14 - 21 days. - Maintenance treatment: For immunocompromised patients at risk of relapse maintenance therapy may be given. 5mg/kg given as an intravenous infusion over one hour, once daily on 7 days per week or 6 mg/kg once daily on 5days per week. The duration of maintenance treatment should be determined on an individual basis, local treatment guidelines should be consulted. - Treatment of disease progression: Any patient, in whom CMV disease progresses, either while on maintenance treatment or because treatment with ganciclovir has been withdrawn, may be re-treated using the induction treatment regimen. *Paediatric population from birth to < 12 years of age:* Currently available paediatric data are described in sections 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made. *Prevention of CMV disease using pre-emptive therapy* *Adults and Paediatric population ≥ 12 years of age with normal renal function:* Induction therapy: 5 mg/kg given as an intravenous infusion over one hour, every 12 hours for 7 - 14 days. Maintenance therapy: 5 mg/kg given as an intravenous infusion over one hour, once daily on 7 days per week or 6 mg/kg once daily on 5 days per week. The duration of maintenance therapy is based on the risk of CMV disease, local treatment guidelines should be consulted. *Paediatric population from birth to < 12 years of age:* Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

出典	記載内容（抜粋）
欧州製品概要（SPC）*2	*Prevention of CMV disease using universal prophylaxis* *Adults and paediatric population > 16 years of age:* 5 mg/kg given as an intravenous infusion over one hour, once daily on 7 days per week or 6 mg/kg once daily on 5 days per week. The duration is based on the risk of CMV disease, local treatment guidelines should be consulted. *Paediatric population from birth to ≤ 16 years of age:* The recommended once daily dose of ganciclovir given as an intravenous infusion over one hour is based on Body Surface Area (BSA) using the Mostellar BSA formula and creatinine clearance derived from Schwartz formula (CrCLS), and is calculated using the equations below. The duration of universal prophylaxis is based on the risk of CMV disease and should be determined on an individual basis. Paediatric dose (mg) = 3 x BSA x CrCLS (see Mostellar BSA formula and Schwartz Creatinine Clearance formula below). If the calculated Schwartz creatinine clearance exceeds 150 mL/min/1.73m^2, then a maximum value of 150 mL/min/1.73m^2 should be used in the equation: $$Mostellar\ \ BSA(m^2) = \sqrt{\frac{Height(cm) \times Weight(kg)}{3600}}$$ $$Schwartz\ \ Creatinine\ \ Clearance(ml/min/1.73m^2) = \frac{k \times Hight\ \ (cm)}{Serum\ \ Creatinine\ \ (mg/dl)}$$ where k = 0.33 for patients <1 year of age with low birth weight, 0.45 for patients aged < 2 years, 0.55 for boys aged 2 to < 13 years and girls aged 2 to 16 years, and 0.7 for boys aged 13 to 16 years. Refer to adult dosing for patients older than 16 years of age. The k values provided are based on the Jaffe method of measuring serum creatinine, and may require correction when enzymatic methods are used. It is recommended that serum creatinine levels, height and weight are reviewed regularly and the dose amended as appropriate.

＊1. DailyMed [GANCICLOVIR – ganciclovir sodium injection, powder, lyophilized, for solution (Fresenius Kabi USA, LLC)、2022 年 12 月改訂<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=35addab5-09db-4f8a-9c69-6fbce33ecc37>（2024 年 8 月 28 日アクセス)]より

＊2. eMC [Cymevene 500mg powder for concentrate for solution for infusion (Neon Healthcare Limited)、2023 年 6 月改訂<https://www.medicines.org.uk/emc/product/10242/smpc>（2024 年 8 月 28 日アクセス)]より

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕：

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし