

(新聞発表用)

[輸入]

1	販売名	バリキサ錠 450mg
2	一般名	バルガンシクロビル塩酸塩
3	申請者名	田辺製薬株式会社
4	成分・分量	1錠中バルガンシクロビル塩酸塩として 496.3mg (バルガンシクロビルとして 450mg) を含有する。
5	用法・用量	「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 (450mg 錠2錠) を1日2回、食後に21日間経口投与する。 「維持療法」 通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回 900mg (450mg 錠2錠) を1日1回、食後に経口投与する。
6	効能・効果	後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の治療
7	備考	・ 輸入先国：米国 ・ 輸入先製造業者：エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社 ・ 添付文書を別紙として添付 ・ 本剤は2-デオキシグアニンの合成誘導体であるガンシクロビルをL-バリンエステル体としたプロドラッグであり、抗サイトメガロウイルス化学療法剤である。



2004年11月作成(第1版)

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、指定医薬品、要指示医薬品（注意—医師等の処方せん・指示により使用すること）

日本標準商品分類番号	87625
------------	-------

承認番号	21600AMY00142
薬価収載	2004年11月
販売開始	2004年11月
国際誕生	2001年3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髓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試験において、通常用量で不可逆的な精子形成機能障害を起こすこと、また、婦人の妊孕性低下が示唆されていること、及び男性では一時的又は不可逆性の精子形成機能障害を起こすおそれがあるので、それら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10)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試験において、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10)参照〕

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満、血小板数 $25,000/\text{mm}^3$ 未満又はヘモグロビン濃度 8g/dL 未満の患者
 [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髓抑制が認められている。]
- 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）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試験において、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	クロスポビドン、酸化チタン、三酸化鉄、ステアリン酸、セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、ポリソルベート80、マクロゴール		
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】

後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の治療

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 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まわると判断される場合にのみ投与すること。
- 2) 本剤のサイトメガロウイルス感染予防の使用目的に対する安全性は確立されていない。

【用法・用量】

＜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（450mg錠2錠）を1日2回、食後に21日間経口投与する。

＜維持療法＞

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回900mg（450mg錠2錠）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) 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) 本剤は骨髓抑制作用が認められるので初期治療期間は21日を超えないこと。
- 3) 維持療法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。
- 4) 本剤投与中、特に著しい好中球減少（ $500/\text{mm}^3$ 未満）、血小板減少（ $25,000/\text{mm}^3$ 未満）又はヘモグロビン減少（ 8g/dL 未満）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と。これより軽度の好中球減少（ $500\sim 1,000/\text{mm}^3$ ）及び血小板減少（ $25,000\sim 50,000/\text{mm}^3$ ）の場合は減量すること。
- 5) 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 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ が約30%、平均 C_{max} が約14%上昇したとの報告がある。
- 6) 腎障害のある患者、腎機能の低下している患者では、薬物代謝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	維持療法
≥ 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下の式で算出すること。

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

$$\text{女性の場合} = 0.85 \times \text{男性の値}$$

- 7) クレアチニンクリアランスが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。
- 8) ガンシクロビルのカプセル剤から本剤に変更する場合は、本剤1錠がガンシクロビル製剤1カプセルの変更にならないよう**厳重に注意すること**（「重要な基本的注意」の項参照）。

- 9) 本剤と骨髄抑制又は腎障害の可能性のある薬剤を併用する場合は、毒性作用が増加するおそれがあるため、治療上の有益性が危険性を上まわる場合にのみ併用すること（「相互作用」の項参照）。
- 10) 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物試験において、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。

【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のある患者
〔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網膜炎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要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) 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。本剤の生物学的利用率（ガンシクロビルに換算）は、ガンシクロビルのカプセル剤の場合に比べ約10倍高いので、ガンシクロビルのカプセル剤から本剤に変更する場合は、過量投与にならないように本剤の服用回数、服用錠数を患者によく説明すること（「過量投与」の項参照）。
- 3) 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。
- 4) 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ニンクリアランスを慎重に観察すること（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）。
- 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。
- 6) 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルとイミベネム・シラスタチンナトリウムの併用で痙攣が報告されているので、治療上の有益性が危険性を上まわる場合以外は併用しないこと（「相互作用」の項参照）。
- 7) 本剤及びジドブジンは好中球減少、貧血が報告されているので、併用する場合は本剤又はジドブジンを減量すること（「相互作用」の項参照）。
- 8) 本剤とジダノシンを併用した場合、ジダノシンの血中濃度が増加するおそれがあるためジダノシンの副作用を十分に観察すること（「相互作用」の項参照）。

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。治療上の有益性が危険性を上まわる場合以外は併用しないこと。	作用機序不明
骨髄抑制作用のある薬剤及び腎機能障害のある薬剤（ジアフェニルスルホン、硫酸ペンタミジン、硫酸ビンプラスチン、アドリアマイシン、ヒドロキシカルバド、フルシトシン、アムホテリシンB、イセチオン酸ペンタミジン、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。治療上の有益性が危険性を上まわる場合にのみ併用すること。	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} の上昇がみられたとの報告がある。	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。併用する場合は、患者の症状に十分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。
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

本剤の有効成分であるバルガンシクロビルは、ガンシクロビルのプロドラッグであり、経口投与により速やかにガンシクロビルに変換される。従って、ガンシクロビルで認められた副作用は本剤でも発現する可能性がある。

外国で実施された本剤の2つの臨床試験で報告された有害事象の種類と頻度は、ガンシクロビルでこれまでに報告されたものと同様であった。

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上記2つの臨床試験で、370例中に初期治療(900mgを1日2回投与)及び維持療法(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)。

(1) 重大な副作用

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(注1。頻度不明とした副作用はガンシクロビルカプセル製剤の「重大な副作用」の記載に基づく)。

1) 白血球減少、汎血球減少、再生不良性貧血、骨髄抑制(いずれも5%未満)、好中球減少、貧血、血小板減少(いずれも頻度不明)

- 2) 血小板減少に伴う重篤な出血(5%未満)
- 3) クレアチニンクリアランス低下(5%未満)、腎不全(頻度不明)
- 4) 肺炎(頻度不明)
- 5) 深在性血栓性静脈炎(頻度不明)
- 6) 痙攣、精神病性障害、幻覚、錯乱、激越(いずれも5%未満)、昏睡(頻度不明)
- 7) 局所感染、全身感染、敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症(いずれも5%未満)
- 8) 消化管出血(頻度不明)

(2) その他の副作用

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。

	頻度不明 ^{注2)}
血液	低色素性貧血、好酸球増多、白血球増加症、出血、リンパ節症(lymphadenopathy)、脾腫
全身症状	発熱、悪寒、疲労、無力症、倦怠感、浮腫、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	そう痒、発疹、光線過敏性反応、蕁麻疹
消化器	悪心、嘔吐、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、上腹部痛、消化不良、下痢、胃炎、胃腸障害、腹部膨満、鼓腸放屁、下痢、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、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	クレアチニン上昇・BUN上昇等の腎機能障害、頻尿、尿路感染、血尿
肝臓	AST(GOT)上昇・ALT(GPT)上昇・ALP上昇・LDH上昇等の肝機能障害、黄疸、肝炎、胆管炎
筋・骨格系	関節痛、両下肢痠直、筋肉痛、筋無力症、背痛、骨痛、CK(CPK)上昇
感覚器	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、副鼻腔炎、耳痛、耳鳴、難聴
その他	体重減少、インポテンス、高血糖、低血糖、乳房痛、インフルエンザ、感染症(細菌、真菌、ウイルス)、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、糖尿病

注2) 海外市販後情報及びガンシクロビルカプセル製剤の「その他の副作用」に基づくため頻度不明とした。

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ため、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

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠の可能性のある女性は投与期間中、有効な避妊を行わせること。
〔重要な基本的注意〕の項参照。本剤の活性代謝物のガンシクロピルの動物試験(ウサギ、静脈内投与)で妊孕性低下及び催奇形性(外形異常等)が報告されている。〕
- 2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。
〔乳汁中に分泌される可能性があり、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

- 1) 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)。
- 2) 小児等に投与する必要がある場合には、長期投与による発がん性及び生殖毒性の可能性のあることを慎重に考慮し、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

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(クレアチニ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、血中濃度を下げることが血液透析及び水分補給を行うことが勧められる。

本剤の活性代謝物であるガンシクロピル製剤を静脈投与により過量投与した場合、副作用が認められない場合もあるが、ほとんどの患者で次のような副作用が一つ又はそれ以上あらわれることが報告されている。

汎血球減少、骨髄抑制、骨髄無形成、白血球減少、好中球減少、顆粒球減少、肝炎、肝機能障害、腎機能障害のある患者の血尿の悪化、急性腎不全、クレアチニン上昇、腹痛、下痢、嘔吐、全身振戦、痙攣

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、触れた場合は石鹼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

- 1) 遺伝毒性：バルガンシクロピル及びその活性代謝物であるガンシクロピ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、さらにガンシクロピ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ピルにがん原性が認められたことと符合する。バルガンシクロピルもがん原性があると考えられる。
- 2) がん原性：バルガンシクロピルの活性代謝物であるガンシクロピルで、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/日以上投与量でオスの包皮腺及びハーダー腺、メスの生殖器及び肝臓、雌雄の前胃等に腫瘍の発生が増加したとの報告がある。
- 3) 妊孕性及び催奇形性：バルガンシクロピルは吸収後速やかにガンシクロピルに変換されるため、バルガンシクロピルの生殖毒性試験は実施されていないが、ガンシクロピルで妊孕性低下及び催奇形性が認められているため、バルガンシクロピ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。
- 4) 精子形成能：動物実験において、バルガンシクロピルの活性代謝物であるガンシクロピ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、バルガンシクロピ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ピルの活性代謝物であるガンシクロピルは胎盤を透過することが報告されている。ガンシクロピル濃度が1~10µg/mLにおいて、ガンシクロピル

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。

- 6) ヒト骨髄細胞の増殖に対する作用：バルガンシクロピルの活性代謝物であるガンシクロピ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、ガンシクロピ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(ID₅₀≥100µmol/L)より強く、ピダラビン、トリフロロチミジン(ID₅₀=1~10µmol/L)より弱かった。

【薬物動態】

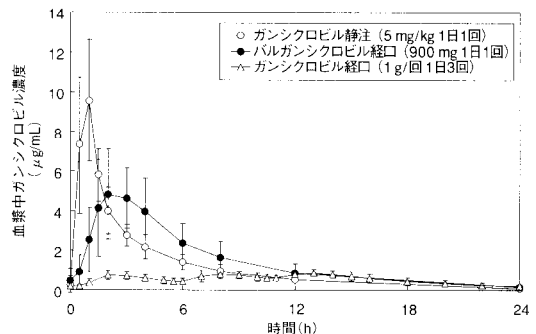
(参考)外国人による成績である。

バルガンシクロピルはガンシクロピルのL-パ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、ガンシクロピ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、ガンシクロピル経口製剤より高いAUCが得られる。なお、バルガンシクロピ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。

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ピル900mgを経口投与した時、バルガンシクロピ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ピルに速やかに代謝された。血漿中バルガンシクロピル濃度は低く、そのAUC_{0-24h}及びC_{max}は血漿中ガンシクロピルの値のそれぞれ約1%及び約3%であった。バルガンシクロピル900mgを経口投与した時の血漿中ガンシクロピルのAUC_{0-24h}はガンシクロピル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}はガンシクロピル5mg/kgを静脈内投与時の約60%であった。



CMV網膜炎を発生しているHIV/CMV陽性患者にバルガンシクロピルを反復経口投与又はガンシクロピルを反復静脈内投与した時及びCMV網膜炎を発生していないHIV/CMV陽性患者にガンシクロピルを反復経口投与した時の血漿中濃度推移

ガンシクロピルの薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差)			
	バルガンシクロピル 経口投与	ガンシクロピル 静脈内投与	ガンシクロピル 経口投与
投与量	900mg 1日1回 食後	5 mg/kg 1日1回	1 g/回 1日3回 食後
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	29.1 ± 9.7	26.5 ± 5.9	12.3 ~ 19.2
C _{max} (µg/mL)	5.61 ± 1.52	9.46 ± 2.02	0.955 ~ 1.40
生物学的利用率 (%)	59.4 ± 6.1	-	6.22 ± 1.29 ~ 8.53 ± 1.53
消失半減期 (h)	4.08 ± 0.76	3.81 ± 0.71	3.86 ~ 5.03
腎クリアランス (mL/min/kg)	3.21 ± 0.75	2.99 ± 0.67	2.67 ~ 3.98

健康成人、HIV陽性患者、CMV網膜炎を発生しているHIV/CMV陽性患者及びCMV網膜炎を発生していない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¹⁾

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¹⁾

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細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²⁾

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-∞) (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. 臨床効果

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³⁾

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)ではほぼ同率であった。

2) 維持療法^{3,4)}

- 上記の4週間の治療(初期治療3週間、その後維持療法1週間)に引き続き、本剤900mgを1日1回経口投与する維持療法に移行した。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。

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用⁵⁻¹¹⁾

- 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、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、0.4～11.0μmol/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時間日より、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10mg/kg以上の用量で75%以上であったが、対照群(生理食塩液投与群)では10%であった。

2. 作用機序^{12,13)}

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(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¹⁴⁻¹⁸⁾

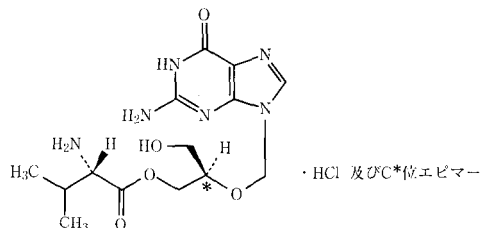
- バルガンシクロビルの長期投与では、ガンシクロビルに対するウイルスの抵抗性が認められている。すなわち、ガンシクロビルのモノリン酸化に関与するウイルスキナーゼ遺伝子(UL97)又はウイルスDNAポリメラーゼ遺伝子(UL54)に対する変異が生じる。UL97遺伝子の変異したウイルスは、ガンシクロビルに対してのみ抵抗性を示し、一方、UL54遺伝子の変異したウイルスは、類似の作用機序を持つ他の抗ウイルス剤と交差耐性を示す。
- バルガンシクロビルが投与された148名の患者から分離した多形核白血球(PMNL)についてサイトメガロウイルスの遺伝子タイプの分析を行った結果、3、6、12、18ヵ月後のUL97の変異は、それぞれ2%、7%、14%及び18%であった。
- HIV陽性患者に対するサイトメガロウイルス感染症の発症抑制を目的とした試験で、ガンシクロビルを最低90日間の投与が行われ、かつウイルス培養の実施された437例のうち、132例で試験期間中に少なくとも1回以上のウイルス陽性が認められた。うち18の分離株で感受性が低下し、1つがガンシクロビル耐性であった。耐性ウイルスは、点滴静注用ガンシクロビルにより長期間治療を受けたサイトメガロウイルス網膜炎患者で検出されることがある。

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



$C_{14}H_{22}N_6O_5 \cdot HCl$: 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、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。



【承認条件】

1. 治療にあたっては、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。
2. 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
3. 日本人における薬物動態試験については、承認後速やかに実施し、結果が得られ次第、試験成績、解析結果を提出すること。
4. 実施中の臨床試験については、定期的に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
5. 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り重点調査施設的全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。

【包装】

バリキサ錠450mg：60錠 プラスチック瓶

【主要文献】

- 1) Brown F et al : Clin Pharmacokinet **37** 167(1999)
- 2) Czock D et al : Clin Pharmacol Ther **72** 142(2002)
- 3) Martin D F et al : N Engl J Med **346** 1119(2002)
- 4) Lalezari J et al : J Acquir Immune Defic Syndr **30** 392(2002)
- 5) Cheng Y et al : Proc Natl Acad Sci USA **80** 2767(1983)
- 6) Freitas V R et al : Antimicrob Agents Chemother **28** 240(1985)
- 7) Plotkin S A et al : J Infect Dis **152** 833(1985)
- 8) Ashton W T et al : Biochem Biophys Res Commun **108** 1716(1982)
- 9) Field A K et al : Proc Natl Acad Sci USA **80** 4139(1983)
- 10) Smith K O et al : Antimicrob Agents Chemother **22** 55(1982)
- 11) Tocci M J et al : Antimicrob Agents Chemother **25** 247(1984)
- 12) Smee D F et al : Mol Cell Biochem **69** 75(1985)
- 13) Mar E C et al : J Virol **53** 776(1985)
- 14) Chou S et al : J Infect Dis **176** 786(1997)
- 15) Tatti K M et al : International Antiviral News **6** 1(1998)
- 16) Drew W L et al : J Infect Dis **163** 716(1991)
- 17) Jacobson M A et al : J Infect Dis **163** 1348(1991)
- 18) Pepin J M et al : J Clin Microbiol **30** 2917(1992)

【文献請求先】

田辺製薬株式会社 信頼性保証本部
〒541-8505 大阪市中央区道修町3丁目2番10号
お問い合わせ先：くすり相談室
フリーダイヤル 0120-05-1193 FAX(06)6205-5363

提携

エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社
スイス・バーゼル



輸入販売元

田辺製薬株式会社
大阪市中央区道修町3丁目2番10号

0101 1
1-747401