

○デノシン点滴静注用 [注]

【重要度】★★★ 【一般製剤名】ガンシクロビル (DHPG) (U) Ganciclovir 【分類】抗サイトメガロウイルス化学療法剤

【単位】○500mg/V

【常用量】1回 5mg/kg

【用法】■初期治療：1日2回12時間毎に1時間以上かけて、14日間点滴静注

■維持治療：1日6mg/kgを週に5日または1日5mg/kgを週に7日間、1時間以上かけて点滴静注 [注射用水で溶解し、10mg/mL以下の濃度になるように輸液で希釈]

【透析患者への投与方法】初期治療：1.25mg/kgを週3回透析後に、維持治療：0.625mg/kgを週3回透析後に(1,U)

【その他の報告】1.25mg/kg/日を超えない(U) 2.5mg/kgを48~96hr毎[HD後](10) 1.25mg/kgを24hr毎[HD日はHD後](3)

HDでの除去率は高いが、HD患者に安全に投与するにはTDMが必要である(Lake KD, et al: Antimicrob Agents Chemother 32: 1899-1900, 1988)

HD除去率が高いため、HD患者に1か月投与しても蓄積性はない(Combarnous F, et al: Eur J Clin Pharmacol 46: 379-81, 1994)

1.25mg/kgを48~72hr毎か週3回HD後(17)

【PD】1.25mg/kgを48hr毎(17) 初回約1mg/kg、以後3日毎に0.5mg/kg投与してCMV血症を治療した症例あり(真野 勉, 他:透析会誌 41: S430, 2008)

【CRRT】QF+QDの95%のCLが得られる(山本 彩, 他: ICUとCCU 21:1067-72, 1997)

全身CLが0.02~0.03L/hr/kg得られるCVVHD条件下では5mg/kgを48hr毎投与が血漿濃度がCMVのIC90を上回る(Bastien O, et al: Intens Care Med 20: 47-8, 1994) 1.25~2.5mg/kgを12~48hr毎[モード、条件により異なる](17) 無尿患者におけるAN69膜(0.9m²)を用いたQB 9L/hr, QD 1L/hr, 前希釈量1L/hrのCVVHDF条件でSC 0.76, 半減期24.2hr, CL₂ 7L/hr, 透析CL_{1.5} L/hrであり、2.5mg/kg/日が推奨(Horvatis T, et al: Antimicrob Agents Chemother 58: 94-101, 2014 PMID: 24145543)

【保存期CKD患者への投与方法】70≤Ccr: 1回5mg/kgを初期: 12hおき, 維持: 24hおき, 50≤Ccr<70: 1回2.5mg/kgを初期: 12hおき, 維持: 24hおき, 25≤Ccr<50: 初期: 2.5mg/kgを24hおき, 維持: 1.25mg/kgを24hおき, 10≤Ccr<25: 初期: 1.25mg/kgを24hおき, 維持: 0.625mg/kgを24hおき(1,U,京)

【その他の報告】GFR>50mL/min: 5mg/kgを12~24時間おき, GFR 10~50mL/min: 1.25~2.5mg/kgを24時間おき, GFR 10mL/min以下: 1.25mg/kgを週3回(12)

GFR>50mL/min: 2.5~5mg/kgを12hr毎, GFR 10~50mL/min: 1.25~2.5mg/kg 24hr毎, GFR<10mL/min: 1.25mg/kgを24hr毎(3)

GFR 70mL/min以上: 初期: 5mg/kg 12hr毎, 維持: 5mg/kg 24hr毎, GFR 50~69mL/min: 初期: 2.5mg/kgを12hr毎, 維持: 2.5mg/kgを24hr毎, GFR 25~49mL/min: 初期: 2.5mg/kgを24hr毎, 維持: 1.25mg/kgを24hr毎, GFR 10~24mL/min: 初期: 1.25mg/kgを24hr毎, 維持: 0.625mg/kgを24hr毎, GFR 10mL/min未満: 1.25mg/kgを48hr毎(17)

【特徴】免疫能低下時においては重篤な疾患となるCMVによる感染症の治療薬。アシクロビル同様、ウイルスに感染した細胞に取り込まれ、ウイルスのDNAの増殖を競合的に阻害してウイルスの複製を妨げる。しかしアシクロビルと異なりデオキシグアノシンキナーゼによりリン酸化されるため、in vitroでは全てのヘルペスウイルスに強い抗ウイルス作用が認められる。

【主な副作用・毒性】汎血球減少, 好中球減少, 血小板減少, 肝障害, 腎不全 [結晶化による尿管沈着], 中枢神経系症状 [精神異常・てんかん・悪夢・運動失調・昏睡・錯乱・めまい・頭痛・傾眠・振戦], 発疹など

【安全性に関する情報】血球減少, 催奇形性, 変異原性, 発癌性に注意(1) 血小板減少の危険因子は, がん化学療法の施行, Ccr 20mL/min未満, 1日投与量12mg/kg以上である(Matsumoto K, et al: Biol Pharm Bull 38: 235-8, 2015 PMID: 25747982) 白血球減少のリスク因子は12mg/kg以上の1日投与量, 投与前白血球数6000/mm³以下(茂見茜里, 他: 日治療会誌 60:236S, 2012)

【モニターすべき項目】CBC, 特に好中球, 血小板数は投与開始後, 14日間は2日毎に検査する(1) それに加えて肝機能検査, 腎機能検査, 眼科学的所見(U)

【F】経口: 3~5%, 食物と同時に摂取で上昇(13) 7.2% [po] (Pescovitz MD, et al: Transplantation 27: 1104-7, 1998)

【tmax】経口剤3.0hr(13) 【Cmax】5mg/kgを1hr点滴後8.3~9μg/mL(U) 1000mgを食物とともに経口投与時の定常状態で1.2μg/mL, 6mg/kg単回静注後6.6μg/mL(13)

【代謝】ほとんど代謝されない(U)

【排泄】尿中未変化体排泄率73%(13) 95~100%(10) 90~100%(12) 糸球体ろ過及び尿管分泌によりほとんど100%が未変化体のまま尿中に排泄(U)

【CL】4.2±2.1mL/min/kg(1) 200mL/min(10) 4.6mL/min/kg, 腎障害で低下(13) 全身CLはCcrに正相関(Czock D, et al: Clin Pharmacol Ther 2002 PMID: 12189361) CLはCcrに相関(Sommadossi JP, et al: Rev Infect Dis 10: S507-S514, 1988) 全身CLの最大の決定因子はCcr(Caldes A, et al: Antimicrob Agents Chemother 2009 PMID: 19738014) 【非腎CL/総CL】0%(10)

【t_{1/2}】3.6hr(1) α相0.76hr, β相3.6hr(11) 2~4hr(10) 3.6hr(1,12) 2.9hr(2.5~3.6hr) 硝子体液の正常t_{1/2}は約13hr(U) 4.3hr, 腎障害で延長(13) Ccr 20~50mL/minの患者で9~30hr(U) 【透析患者のt_{1/2}】30hr(10,12) 11hr以上, 腎不全の程度は不明(1)

【蛋白結合率】2%(10) 1~2%(U,12,13) 2%以下(11)

【Vd】0.56L/kg(10) 0.74L/kg(U) 1.17L/kg(11) 1.1L/kg(13) 0.47L/kg(12)

【分布】全ての臓器に広く分布し、胎盤を通過するが、特定の臓器に蓄積することはない。ある研究での脳脊髄液中への移行は38%であり、他の報告では7~67%、眼への移行も良く5mg/kg投与5.5時間後の血中濃度は8.2μMで網膜夜濃度は7.2μM。同量投与で8時間後の血中濃度は1.3μMで網膜夜濃度は2.58μM(U)

AUC の CSF/血清比は 15.5% [animal model] (Serabe BM, et al: Cancer Chemother Pharmacol 1999 PMID: 10100598)

【MW】 255.23

【透析性】 4hr の HD で血漿濃度は 50% に低下する (U) 透析前濃度 1.47 $\mu\text{g/mL}$ が 0.69 $\mu\text{g/mL}$ に低下する (Pescovitz MD, et al: Transplantation 27: 1104-7,1998)
過量投与時には透析が勧められる (1) 1 回の HDF の除去効率が高い (Gotta V, et al: Front Pharmacol 2020 PMID: 32595505)

【TDM のポイント】 ウサギのサイトメガロウイルス感染症に対して 4.2 $\mu\text{g/mL}$ で有効であった (Flores-Aguilar M, et al: Ophthalmology 100: 1022-31,1993) 細胞内濃度が 0.22 μM で EB ウイルスの増殖を阻止可能といった報告 (Lin JC, et al: J Virol 60: 569-73,1986) はあるもののヒトに対する有効治療域は明確にされていない。
腎排泄性であるため腎不全患者で TDM が有用である可能性がある (5) 採血は分離剤、抗凝固剤 free のスピッツに全血 5mL をとり、30 分間室温で放置後遠心分離し、血清を凍結保存する

ルーチンでの TDM による有益性は証明できていない (Ritchie BM, et al: Antimicrob Agents Chemother 2019 PMID: 30602515)

特殊例での TDM の有用性示唆 (Martson AG, et al: Ther Drug Monit 2019 PMID: 30883503)

小児での TDM は有用かも知れない (Franck B, et al: Clin Pharmacol Ther 2021 PMID: 34596243)

小児での CMV 予防には AUC (0-24) として 40~60 $\mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$ を提案 (Stockmann C, et al: Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015 PMID: 25428442) 1

【pKa】 2.2, 9.4 (1)

【併用注意】 イミペネム・シラスタチンとの併用により全身発作が報告されている。ジドブジンとの併用により好中球減少、貧血を起こすことがある。シダノシンの血漿中濃度上昇させる (1)

【小児における報告】 新生児における PPK 報告 (Acosta EP, et al: Clin Pharmacol Ther 81: 867-72, 2007)

【主な臨床報告】 血中濃度と CMV の減少を指標とした PK/PD 解析 (Martson AG, et al: J Antimicrob Chemother 2022 PMID: 35107143)

【備考】 結晶が尿管に沈着するおそれがあるため十分な水分の補給を行い、尿への排泄を促すように処置する。希釈用の補液は生食、5%ブドウ糖、リンゲルなどでもよい

【更新日】 20220302

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。