

○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]

発がん性を有する可能性あり、調製時等取り扱い注意

【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 1988 PMID: 2854457)

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 1994 PMID: 7957527)

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(真野 勉, 他:透析会誌 41:S430, 2008)

HDと同じ強度(サンフォード感染症治療ガイド)

【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 1994 PMID: 8163759) 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CL₁ 5L/hrであり, 2.5mg/kg/日が推奨(Horvatits T, et al: Antimicrob Agents Chemother 2014 PMID: 24145543)

CVVHDF: 2.5mg/kgを24時間毎(サンフォード感染症治療ガイド)

【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,18)

【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)

Ccrと各種パラメータの個体間変動によりAUCが制御できる(Ccr Caldes A, et al: Antimicrob Agents Chemother 2009 PMID: 19738014, Padulles A, et al: Antimicrob Agents Chemother 2016 PMID: 26824942)

【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 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: 日化療誌 60:236S, 2012)

結晶尿のリスク因子に関する評価(Scotcher D, et al: AAPS J 2021 PMID: 34907479)

【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 1988 PMID: 2847287)

全身 CL の最大の決定因子は Ccr (Caldes A, et al: Antimicrob Agents Chemother 2009 PMID: 19738014)

全身 CL は GFR, 移植臓器, 性別が関連因子である (Perrottet N, et al: Antimicrob Agents Chemother 2009 PMID: 19307355)

全身 CL には腎機能に加え体格や移植の影響が関連する (Einsele H, et al: Blood 2006 PMID: 16352807)

【非腎 CL/総 CL】 0% (10)

【t1/2】 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 t1/2 は約 13hr (U) 4.3hr, 腎障害で延長 (13)
Ccr20~50mL/min の患者で 9~30hr (U) 【透析患者の t1/2】 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 8.2 μ M で網膜液濃度は 7.2 μ M。同量投与で 8 時間後の血中濃度は 1.3 μ M で網膜液濃度は 2.58 μ M (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 μ g/mL が 0.69 μ g/mL に低下する (Pescovitz MD, et al: Transplantation 1998 PMID: 9808499)
過量投与時には透析が勧められる (1) HDF で尿素とともに除去される (Gotta V, et al: Front Pharmacol 2020 PMID: 32595505)

【TDM のポイント】 細胞内濃度が 0.22 μ M 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)

小児移植領域で、BSA や Ccr で投与量を補正しても AUC には個人差が大きい (Vaudry W, et al: Am J Transplant 2009 PMID: 19260840)

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 μ g/mL \cdot hr を提案 (Stockmann C, et al: Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015 PMID: 25428442)

予防にはトラフ 1~2mg/L, AUC(24) 50mg \cdot h/L, 治療にはトラフ 2~4mg/L, AUC(24) 80~120mg \cdot hr/L として投与設計しても、HD 患者や腎機能が低下していない患者で目標 Cmin や AUC の個人差が大きいため TDM が有用かもしれない (Martson AG, et al: J Antimicrob Chemother 2021 PMID: 34160036)

乳児: 先天性 CMV 感染症治療でのベイズ推定にてターゲット AUC を得る確率が上昇 [30~60%増量を要した] (Dong Q, et al: Antimicrob Agents Chemother 2018 PMID: 29507070)

AUC は効果 (移植時の CMV 予防) と毒性 (好中球減少) に関連するため、その制御が有用である可能性 (Wiltshire H, et al: Transplantation 2005 PMID: 15940035)

【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】 20250513

※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、当院では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。