

抗ウイルス化学療法剤

点滴静注用

薬価基準収載

ホスカビル[®]注 24mg/mL
Foscavir[®] Infusion Solution 24mg/mL

ホスカルネットナトリウム水和物注射剤 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

®:クリニジェン株式会社 登録商標

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により腎障害があらわれるので、頻回に血清クレアチニン値等の腎機能検査を行い、腎機能に応じた用量調節を行うこと。[7.2、11.1.2 参照]
- 1.2 本剤は、電解質異常に伴う発作を誘発することがあるので、定期的に血清電解質を測定するなど、観察を十分に行い、慎重に投与すること。[8.2、11.1.4 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者[8.3 参照]
- 2.2 クレアチンクリアランス値が、0.4mL/分/kg未満の患者[腎障害を増悪させることがある。][7.2、9.2.1 参照]
- 2.3 ペンタミジンイセチオン酸塩を投与中の患者[10.1 参照]

CLINIGEN

点滴静注用

ホスカビル[®]注 24mg/mL

Foscavir[®] Infusion Solution 24mg/mL

CONTENTS

■ 開発の経緯	1
■ 特性	1
■ 製品情報(ドラッグ・インフォメーション)	2
1. 警告	2
2. 禁忌	2
3. 組成・性状	2
4. 効能又は効果	2
5. 効能又は効果に関連する注意	2
6. 用法及び用量	3
7. 用法及び用量に関連する注意	3
8. 重要な基本的注意	5
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	5
10. 相互作用	6
11. 副作用	6
13. 過量投与	7
14. 適用上の注意	7
15. その他の注意	7
■ 安全性参考情報	8
警告設定の理由	8
ホスカビル投与中の腎障害(参考:海外データ)	9
ホスカビル投与中の電解質異常(参考:海外データ)	10
相互作用の解説	11
■ 臨床成績	12
後天性免疫不全症候群患者におけるCMV網膜炎に対する海外第I相・第II相試験	12
後天性免疫不全症候群患者におけるCMV網膜炎に対する国内第III相オープン試験	14
CMV網膜炎に対する臨床効果(参考:海外データ)	16
ガンシクロビル抵抗性CMV網膜炎に対する効果(参考:海外データ)	17
造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及び	
サイトメガロウイルス感染症に対する臨床効果	18
造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎に対する臨床効果	18
副作用の種類と発現頻度	19
■ 薬物動態	20
血漿中動態(外国人データ)	20
分布(参考:海外データ)	21
代謝(参考:海外データ)	21
クリアランス(参考:海外データ)	22
■ 薬効薬理	23
作用機序	23
非臨床試験	24
■ 安全性薬理試験及び毒性試験	25
安全性薬理試験	25
毒性試験	25
■ 有効成分に関する理化学的知見	26
■ 製剤学的事項	27
■ 取扱い上の注意	28
■ 包装	28
■ 関連情報	28
■ 主要文献	29
■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所	29
(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	

開発の経緯

ホスカビル(一般名:ホスカルネットナトリウム水和物)は、スウェーデンのアストラ・アークス社(現アストラゼネカ株式会社)において開発された抗ウイルス薬である。1976年、ヘルペスウイルス群のDNAポリメラーゼ阻害作用および数種のレトロウイルスの逆転写酵素阻害作用を有することが発見され、その後、サイトメガロウイルス(CMV)に対する抗ウイルス効果が注目され研究が進められた。1986年よりフランスとカナダで実施された臨床試験において、本剤の後天性免疫不全症候群患者のサイトメガロウイルス網膜炎に対する有用性が認められ、現在までに世界18ヵ国で販売されている(2019年現在)。わが国では、1995年4月に希少疾病用医薬品として指定を受け、1997年3月に承認された。また、2011年5月に「造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症」に対する効能が追加された。2012年1月にホスカビルはアストラゼネカ株式会社よりノーベルファーマ株式会社に、2016年11月にクリニジェン株式会社に承継が行われた。さらに2019年3月、公知申請により「造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎」に対する効能が追加された。

特 性

- サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)に対し、抗ウイルス活性を示した(*in vitro*)。(P24)
- ウイルスDNAポリメラーゼのピロリン酸結合部位に結合し、選択的に阻害した(*in vitro*)。(P23)
- 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、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症に対する有効性が認められた。(P12~18)
- 本剤は、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症において、他剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる場合に投与する。(P2)
- 本剤は、造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎に対する臨床効果等が報告されている。(P18)
- 本剤は、腎障害を引き起こすことがあるので、患者ごとに腎機能に応じた用量調節を行い、投与に際しては腎障害を防止するため、生理食塩液等の水分補給を行う必要がある。(P3、4)
- 本剤は、電解質異常に伴う発作を誘発することがあるので、定期的に血清電解質を測定するなど、観察を十分に行い、慎重に投与する必要がある。(P5)
- 重大な副作用として、ショック、急性腎障害、心不全、心停止、血栓性静脈炎、痙攣発作、テタニー、呼吸抑制、麻痺性イレウス、失語症、痴呆、横紋筋融解症、敗血症が報告されている。(P6)
- 米国で実施された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に対する比較臨床試験総症例188例中152例(80.9%)に何らかの副作用が認められた。主な症状は嘔気(30.9%、58件)、貧血(28.7%、54件)、血清クレアチニン上昇(18.6%、35件)、嘔吐(17.0%、32件)、低マグネシウム血症(14.4%、27件)、低カリウム血症(13.8%、26件)、知覚異常(12.2%、23件)、低カルシウム血症(11.7%、22件)、頭痛(11.2%、21件)、発熱(10.6%、20件)であった。(P19)

※詳細については電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

製品情報(ドラッグ・インフォメーション)

電子添文(2024年10月改訂、第2版)に基づき作成

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により腎障害があらわれるので、頻回に血清クレアチニン値等の腎機能検査を行い、腎機能に応じた用量調節を行うこと。[7.2、11.1.2 参照]
- 1.2 本剤は、電解質異常に伴う発作を誘発することがあるので、定期的に血清電解質を測定するなど、観察を十分に行い、慎重に投与すること。[8.2、11.1.4 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者[8.3 参照]
- 2.2 クレアチニンクリアランス値が、0.4mL/分/kg未満の患者[腎障害を増悪させることがある。][7.2、9.2.1 参照]
- 2.3 ペンタミジンイセチオン酸塩を投与中の患者[10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	点滴静注用ホスカビル注24mg/mL
成分・含量(1mL中)	ホスカルネットナトリウム水和物24mg(2.4%)
添加剤	pH調整剤(適量)

3.2 製剤の性状

販売名	点滴静注用ホスカビル注24mg/mL
容器	250mL入りバイアル
剤形	注射剤
色・形状	無色澄明の水溶液
pH	7.2~7.6
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1

4. 効能又は効果

- 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
- 造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症
- 造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症〉

- 5.1 本剤は、先天性もしくは新生児サイトメガロウイルス感染症を効能・効果とはしていない。
- 5.2 本剤は、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。
- 5.3 本剤は、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症において、他剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる場合に投与すること。
- 5.4 本剤をサイトメガロウイルス非感染者に感染予防の目的で使用しないこと。

〈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〉

- 5.5 本剤の投与により重篤な副作用が報告されていること及び本剤ではサイトメガロウイルス網膜炎を完治できないことを念頭におき、患者の精神面も含めて治療の可否を慎重に考えること。

6. 用法及び用量

〈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、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症〉

初期療法: 通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、又は1回体重1kgあたり90mgを、2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2～3週間以上行う。

維持療法: 初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。

維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

〈造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症〉

初期療法: 通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて12時間ごとに1日2回点滴静注する。初期療法は1～2週間以上行う。

維持療法: 通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。

維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

〈造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎〉

通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回点滴静注する。

なお、本剤による腎障害を軽減するため、本剤による治療中には水分補給を十分に行い、利尿を確保すること。

〈効能共通〉

(投与法及び希釈調製法)

本剤を中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管への刺激を軽減するため、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液にて2倍に希釈して用いる(12mg/mL)こと。なお、本剤の血漿中濃度の過剰な上昇により、本剤の毒性が増強することがあるので、点滴速度に十分注意し、点滴静注以外では投与しないこと。また、点滴速度を調節するため、点滴ポンプを使用することが望ましい。

(用量の調節)

本剤の用量は、各患者の腎機能に応じて個別に調節すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症〉

7.1 サイトメガロウイルス血症に対して本剤を投与する場合には、臓器特異的感染症状の出現に関し注意深く経過観察を行うこと。なお、感染症状が出現した場合には、速やかにサイトメガロウイルス感染症に対する本剤投与量への変更等、適切な処置を行うこと。

〈効能共通〉

7.2 本剤の投与により重度の腎障害を起こすことがあるので、本剤投与中は、血清クレアチニン値を初期療法期には少なくとも隔日に、維持療法期では週に一度は測定し、腎機能に応じて投与量を調節すること。なお、本剤投与中にクレアチンクリアランス値が0.4mL/分/kg以下になった場合には休薬し、腎機能が回復するまで投与しないこと。[1.1、2.2、9.2.1、11.1.2、16.5 参照]

腎機能に応じた1回投与量調節ガイド

〈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、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症〉

クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	初期療法		維持療法	
	通常投与量180mg/kg/日		通常投与量90mg/kg/日	通常投与量120mg/kg/日
	点滴時間1時間以上	点滴時間2時間以上	点滴時間2時間以上	
	1日3回(8時間毎) 1回投与量(mg/kg)	1日2回(12時間毎) 1回投与量(mg/kg)	1日1回(24時間毎) 1回投与量(mg/kg)	
>1.4	60	90	90	120
1.4≥ >1	45	70	70	90
1≥ >0.8	35	50	50	65
	1日2回(12時間毎) 1回投与量(mg/kg)	1日1回(24時間毎) 1回投与量(mg/kg)	2日に1回(48時間毎) 1回投与量(mg/kg)	
0.8≥ >0.6	40	80	80	105
0.6≥ >0.5	30	60	60	80
0.5≥ ≥0.4	25	50	50	65
0.4>	投与しないこと		投与しないこと	

〈造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症〉

クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	初期療法		維持療法	
	通常投与量120mg/kg/日		通常投与量90mg/kg/日	通常投与量120mg/kg/日
	点滴時間1時間以上		点滴時間2時間以上	
	1日2回(12時間毎) 1回投与量(mg/kg)		1日1回(24時間毎) 1回投与量(mg/kg)	
>1.4	60		90	120
1.4≧ >1	45		70	90
1≧ >0.8	35		50	65
			2日に1回(48時間毎) 1回投与量(mg/kg)	
0.8≧ >0.6	25		80	105
0.6≧ >0.5	20		60	80
0.5≧ ≧0.4	15		50	65
0.4>	投与しないこと		投与しないこと	

〈造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎〉

クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	通常投与量180mg/kg/日	
	点滴時間1時間以上	
	1日3回(8時間毎) 1回投与量(mg/kg)	
>1.4	60	
1.4≧ >1	45	
1≧ >0.8	35	
0.8≧ >0.6	25	
0.6≧ >0.5	20	
0.5≧ ≧0.4	15	
0.4>	投与しないこと	

本用量調節ガイドを使用するには、クレアチニンクリアランス実測値(mL/分)を体重(kg)で除すか、血清クレアチニン値(mg/100mL)を用いて下記の計算式により、推定クレアチニンクリアランス値を求める。ただし、あくまでも推定値であるので、重症の腎障害症例においては必ずクレアチニンクリアランスを測定すること。

【クレアチニンクリアランス計算式】

(男性)

$$\text{クレアチニンクリアランス (mL/分/kg)} = \frac{(140 - \text{年齢})}{(72 \times \text{血清クレアチニン [mg/100mL]})}$$

(女性)

$$\text{クレアチニンクリアランス (mL/分/kg)} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times 0.85}{(72 \times \text{血清クレアチニン [mg/100mL]})}$$

7.3 本剤の腎障害を軽減するため、本剤初回投与前及び毎回の点滴静注時には適切な水分補給を行うこと(通常、本剤初回投与前及びその後本剤を点滴静注する毎にあわせて生理食塩液0.5~1L/回、最大2.5L/日までを点滴静注する)。

7.4 利尿薬を併用する場合にはチアジド系利尿薬を用いる。

7.5 体重別標準的投与量

原薬:ホスカルネットナトリウム水和物、製剤:点滴静注用ホスカビル注24mg/mL

体重	初期投与量				維持投与量		
	1回投与量		投与時間	投与間隔	1回投与量		投与時間
	原薬	製剤			原薬	製剤	
40kg	2,400mg 3,600mg	100mL 150mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	3,600~ 4,800mg	150~ 200mL	2時間以上
50kg	3,000mg 4,500mg	125mL 187.5mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	4,500~ 6,000mg	187.5~ 250mL	2時間以上
60kg	3,600mg 5,400mg	150mL 225mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	5,400~ 7,200mg	225~ 300mL	2時間以上
70kg	4,200mg 6,300mg	175mL 262.5mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	6,300~ 8,400mg	262.5~ 350mL	2時間以上
80kg	4,800mg 7,200mg	200mL 300mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	7,200~ 9,600mg	300~ 400mL	2時間以上
90kg	5,400mg 8,100mg	225mL 337.5mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	8,100~ 10,800mg	337.5~ 450mL	2時間以上
100kg	6,000mg 9,000mg	250mL 375mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	9,000~ 12,000mg	375~ 500mL	2時間以上

8. 重要な基本的注意

〈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〉

- 8.1 使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
- ・国内で実施された臨床試験の科学的なデータは少ないこと。
 - ・本剤は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根治療法薬ではないことから、症状が進行・再発する可能性があるため、定期的に眼科学的検査を受ける必要があること。
 - ・腎障害、電解質異常に伴う発作があらわれ重篤な転帰をとることがあるので、口周囲のヒリヒリ感、四肢のしびれ知覚異常等の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。

〈効能共通〉

- 8.2 本剤は体内の2価陽イオンとキレートを形成し、血清中のカルシウム、マグネシウム濃度の低下を来すとの報告がある。また、血清中カリウム濃度の低下を来すことが報告されているので、本剤投与中は、定期的に血清電解質を測定するなど観察を十分に行い、口周囲のヒリヒリ感、四肢のしびれ感、知覚異常等の発現又は電解質異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[1.2、9.1.1-9.1.3、11.1.4 参照]
- 8.3 ショック等の重篤な過敏反応の発現を予測するため、十分な問診を行うこと。また、このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.1 参照]
- 8.4 泌尿・生殖器に局所刺激性による刺激感、潰瘍があらわれることがあるので、排尿後は洗浄・清拭等により衛生状態に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症等の電解質異常のある患者

本剤のキレート作用によりカルシウム及びマグネシウムの血清中濃度の低下をさらに増強することがある。また、血清中カリウム濃度をさらに低下させることがある。[8.2 参照]

9.1.2 中枢神経系に合併、既往のある患者

- (1) 中枢神経系に異常のある患者では、慎重に観察を行い、血清電解質の補正など適切な処置を行うこと。本剤による電解質異常により症状を悪化させることがある。[8.2 参照]
- (2) 中枢神経系疾患の既往歴のある患者では、精神神経系副作用の発現に注意すること。

9.1.3 心機能に異常のある患者

慎重に観察を行い、血清電解質の補正など適切な処置を行うこと。本剤による電解質異常により症状を悪化させることがある。[8.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 クレアチンクリアランス値が、0.4mL/分/kg未満の腎機能障害患者

投与しないこと。腎障害を増悪させることがある。[2.2、7.2 参照]

9.2.2 クレアチンクリアランス値が、0.4mL/分/kg以上の腎機能障害患者

腎障害を増悪させることがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラット(75mg/kg投与)の乳汁中薬物濃度が母体血中濃度の3倍に達したとの報告がある。

9.7 小児等

- 9.7.1 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。本剤の歯あるいは骨への沈着は、成熟動物より幼若・成長期の動物に多いことが報告されており、ヒトでも同様の作用が予想される。
- 9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

腎機能に注意し、慎重に投与量を設定すること。一般に腎機能が低下している場合が多い。

10. 相互作用

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
ペンタミジンイセチオン酸塩 ペナンボックス [2.3 参照]	腎障害の増強、低カルシウム血症が起こることがある。なお、海外で本剤とペンタミジンイセチオン酸塩(静注)との併用により、重篤な低カルシウム血症が発現し死亡した症例が報告されている。	相加的に副作用(腎障害、低カルシウム血症)が増強する。

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
血清カルシウム濃度に影響を及ぼす薬剤 ループ利尿薬 等 フロセミド 等	低カルシウム血症が起こることがある。	本剤のキレート作用により、低カルシウム血症を呈しやすくなる。
腎毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、アミカシン硫酸塩 等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム バンコマイシン塩酸塩 アムホテリシンB シクロスポリン タクロリムス水和物 メトトレキサート シスプラチン 等	腎障害を増強することがある。	相加的に副作用(腎障害)が増強する。

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、異常がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック(頻度不明)

熱・悪寒、発疹等を初発症状とし、戦慄、顔面蒼白、チアノーゼ、呼吸困難等のショック様症状があらわれることがある。

11.1.2 急性腎障害(1～10%)

重度の腎障害を起こすことがある。[1.1、7.2 参照]

11.1.3 心不全(1%未満)、心停止(1%未満)、血栓性静脈炎(1～10%)

11.1.4 痙れん発作(1～10%)、テタニー(1%未満) [1.2、8.2 参照]

11.1.5 呼吸抑制(1%未満)

11.1.6 麻痺性イレウス(1%未満)

11.1.7 失語症(1%未満)、痴呆(1%未満)

11.1.8 横紋筋融解症(頻度不明)

11.1.9 敗血症(1～10%)

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液	貧血(28.7%)、 血中ヘモグロビン減少、 顆粒球減少	白血球減少、血小板減少	血栓症	白血球増多
循環器		高血圧、心電図異常、心 悸亢進、浮腫、潮紅	徐脈、期外収縮、低血圧	心室性不整脈、QT間隔 の延長
呼吸器			呼吸困難、喉頭炎	
過敏症		発疹、そう痒		
皮膚		皮膚潰瘍形成	皮膚障害、多汗	
腎臓	クレアチンクリアランス 低下、血清クレアチニン 上昇(18.6%)等の 腎機能異常	尿毒症、排尿困難、尿道 障害、多尿	蛋白尿、中毒性ネフロパ シー、腎尿管障害、夜 間頻尿、抗利尿ホルモン 異常	腎臓痛、尿崩症

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
代謝異常		アシドーシス、AI-P上昇	血液量過多、LDH上昇、体重減少、アミラーゼ上昇、CK上昇	
電解質異常	低マグネシウム血症(14.4%)、低カリウム血症(13.8%)、低カルシウム血症(11.7%)	低リン酸血症、高リン酸血症、低ナトリウム血症	高カルシウム血症	
消化器	悪心(30.9%)・嘔吐(17.0%)	下痢、食欲不振、腹痛、便秘、消化不良、味覚倒錯	腸炎、膵炎、鼓腸放屁、口渇、口内乾燥	
精神神経系	知覚異常(12.2%)、頭痛(11.2%)	めまい・眩暈、不随意筋収縮、無力症、錯乱、知覚減退、神経障害、抑うつ、不安、疲労、倦怠感、精神病、神経過敏、興奮、攻撃性、振戦、運動失調	緊張亢進、ジスキネジア、末梢神経障害、反射亢進、昏迷、協調異常、EEG異常、傾眠、健忘	
泌尿・生殖器				局所刺激性による性器の刺激、陰茎潰瘍、外陰腔潰瘍
肝臓		AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、A/G比異常		
筋肉				ミオパシー、筋炎、筋脱力、筋肉痛
注射部位		注射部位の疼痛	注射部位の炎症	
その他	発熱(10.6%)	悪寒、感染症	視覚異常、疼痛、網膜剥離、複視、耳鳴、耳痛	

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与が、米国における189例の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を対象とした臨床試験において10例報告されている。1例は大発作、昏睡を起こし、呼吸停止、心停止により死亡した症例で、他の9例はそれぞれ推奨用量の1.14～8倍(平均4倍)の投与を受け、3例に瘰癧ん発作、3例に腎不全、4例に四肢や口周囲知覚異常、5例でカルシウム及びリン酸塩等の電解質異常が発現した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は保存剤が添加されていないので、開封後は24時間以内に使用すること。

14.1.2 本剤は配合変化を起こすことが知られているので、希釈液には生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 局所刺激性があるため、誤って薬液が皮膚や目に触れた場合は、局所刺激及び灼熱感が生じることがある。このような場合には、流水で十分に洗浄すること。

14.2.2 配合変化を起こすため、同一カテーテルを通じて、他剤や補液を同時に投与しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 変異原性試験

CHO細胞を用いた染色体異常試験、マウス培養細胞を用いた形質転換試験及びマウスを用いた小核試験で変異原性が認められた。

警告の設定理由

1. 警告

1.1 本剤の投与により腎障害があらわれるので、頻回に血清クレアチニン値等の腎機能検査を行い、腎機能に応じた用量調節を行うこと。[7.2、11.1.2 参照]

【設定理由】

本剤は腎毒性を有しており、本剤投与によりほとんどの患者で腎障害が認められる。米国における後天性免疫不全症候群（エイズ）患者に併発したサイトメガロウイルス網膜炎に対して本剤を投与した臨床試験において、高頻度に腎障害が認められており、また、腎不全による死亡例が報告されていることから設定した。

本剤投与開始時の腎機能は、本剤による腎障害発現の可能性の目安にはならず、本剤投与中、いずれの患者にも時期を問わず発現する可能性があるが、特に腎障害の既往のある患者に対しては、慎重な投与が必要である。通常、血清クレアチニン値の上昇は、本剤の中止あるいは用量調節により可逆性を示すことから、投与開始時及び投与中には頻回に腎機能検査を行い、腎機能に応じた用量調節を行うことが重要である。

なお、腎障害の機序として、腎尿細管上皮に高濃度に分布した本剤がカルシウム等の2価陽イオンの恒常性を障害し、これらの異常が連日投与により持続すると、腎尿細管上皮細胞の傷害や壊死等を引き起こすと考えられている。

1. 警告

1.2 本剤は、電解質異常に伴う発作を誘発することがあるので、定期的に血清電解質を測定するなど、観察を十分に行い、慎重に投与すること。[8.2、11.1.4 参照]

【設定理由】

本剤がカルシウムイオン等の2価の陽イオンとキレートを形成することにより低カルシウム血症、低マグネシウム血症がみられることがあり、さらに腎尿細管における電解質の恒常性が乱れることから、低カリウム血症等の電解質異常があらわれると考えられている。

これらの血清電解質の一過性的変化は、心機能障害や痙攣発作の発現に関与すると考えられており、また、本剤投与中に電解質異常に伴う痙攣発作が発現し、死亡した症例があることから設定した。

本剤投与中は、口部周辺の刺痛、四肢のしびれ感及び知覚異常などのカルシウムイオンの低下による初期症状に十分注意する必要がある。また、これらの電解質異常により、テタニーや大発作痙攣のような重篤な症状が発現することがあるので、定期的に血清電解質を測定するなど、観察を十分に行うこと。また、中枢神経系や心機能に異常のある患者や投与前から低カルシウム血症など電解質異常のある患者、電解質に影響を与える他剤の投与を受けている患者では特に注意が必要である。投与前から電解質異常が認められる場合、電解質異常を補正した後で投与することが望ましいと考えられている。

ホスカビル投与中の腎障害(参考:海外データ)¹⁾²⁾

水分補給の有無による腎障害の発現頻度

ホスカビル初回投与前及び投与時に生理食塩液を点滴静注するなどの十分な水分補給を行うことにより、臨床効果に影響することなく腎障害を軽減できることが知られている。CMV感染症を発症した後天性免疫不全症候群(エイズ)患者において、ホスカビル投与時に水分補給を行わなかった症例(39例)をレトロスペクティブに、投与前夜から投与期間中にわたり水分補給(生理食塩液2.5L/日)を行った症例(27例)をプロスペクティブに検討したところ、前者では血清クレアチニン値が投与前に比較して2倍以上上昇したが、後者では血清クレアチニン値の上昇が抑制された。

●ホスカビル投与時の血清クレアチニン値上昇に対する水分補給の影響

水分補給	血清クレアチニン値(μmol/L)		
	投与前	投与中(最高値)	投与終了後(回復値)
なし(n=39)	81±3	190±28 ^{a,b}	124±15 ^{a,b}
あり(n=27)	83±3	96±4	83±4

a: p<0.01 水分補給ありの場合と比較して有意差あり

b: p<0.01 投与前値と比較して有意差あり

同様に1.5~2.5L/日の水分補給の影響について検討した試験では、CMV感染症を発症した後天性免疫不全症候群(エイズ)患者における、ホスカビル投与時の血清クレアチニン値上昇の発現率は、水分補給をしなかった群が66%であったのに対し、水分補給(生理食塩液1.5~2.5L/日)を行った群では13%であったことが報告されている。

[参考] 臨床試験で推奨した生理食塩液の投与量

投与タイミング	初期投与量180mg/kg	
	1日3回(8時間毎)	1日2回(12時間毎)
	生理食塩液投与量	
投与前夜	0.75L	0.75L
投与時	1.5L(0.5L/回)	1.5L(0.75L/回)
計	2.25L	2.25L
投与2日目以降	1日3回(8時間毎)	1日2回(12時間毎)
	生理食塩液投与量	
投与時	1.5L(0.5L/回)	1.5L(0.75L/回)
計	1.5L	1.5L

本剤投与中の腎障害を予防するため、水分補給に加え利尿薬を用いることがある。強力な利尿作用により脱水状態になると、本剤の血中濃度が上昇し、逆に腎障害を引き起こす可能性があるため、利尿薬を使用する際には、過量に投与しないよう注意する必要がある。またループ系利尿薬は強力な利尿作用を有すること及び低カルシウムを来することが知られているため好ましくないと考えられるので、利尿薬を使用する際には緩徐な利尿作用を持つチアジド系利尿薬を使用すること。

1. 警告(抜粋)

- 1.1 本剤の投与により腎障害があらわれるので、頻回に血清クレアチニン値等の腎機能検査を行い、腎機能に応じた用量調節を行うこと。[7.2、11.1.2 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

- 2.2 クレアチンクリアランス値が、0.4 mL/分/kg未満の患者[腎障害を増悪させることがある。][7.2、9.2.1 参照]

4. 効能又は効果

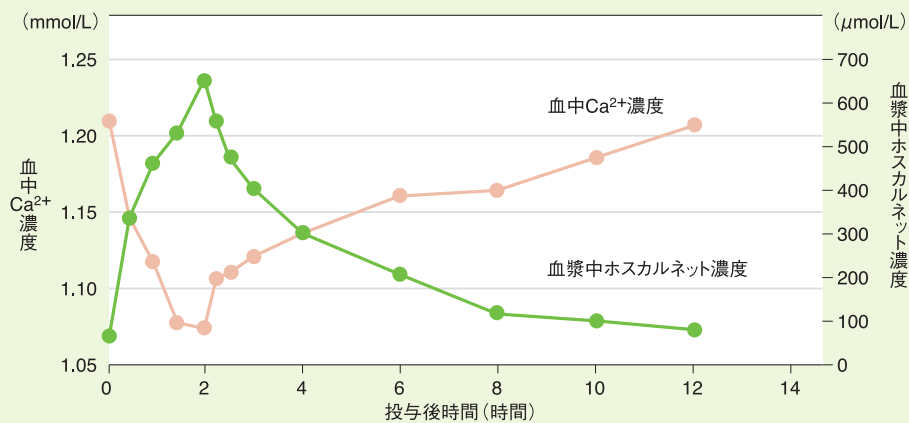
- 後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎
- 造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症
- 造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎

ホスカビル投与中の電解質異常(参考:海外データ)³⁾

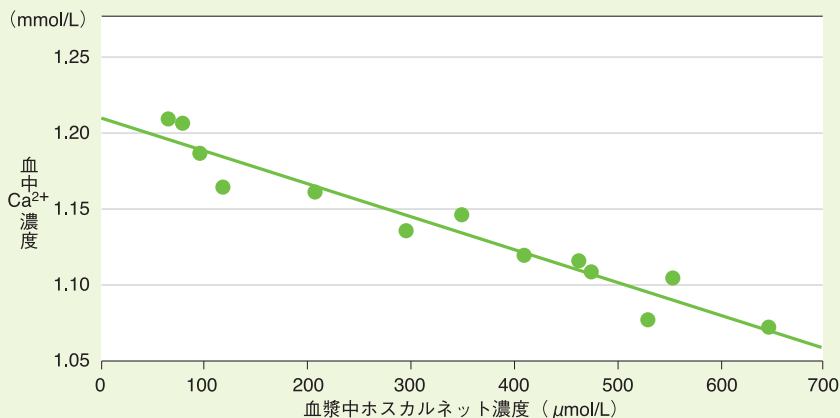
血清カルシウムに及ぼす影響

CMV網膜炎を併発した後天性免疫不全症候群(エイズ)患者12例にホスカビル60mg/kg/8hr又は90mg/kg/12hrを反復点滴静注した試験において、本剤の血漿中濃度と血中カルシウムイオン濃度との間に負の相関関係が認められた($r=0.96$; $p<0.001$)。また、試験第1日目、14日目、21日目の点滴終了時に測定したカルシウムイオン濃度は、投与前と比較して10~16%の低下がみられた。この低下は用量に依存した一過性的な変化で、点滴終了後、本剤の血漿中濃度の低下と共に徐々に正常値に回復した。

● 血漿中ホスカビル濃度と血中カルシウムイオン濃度の推移(14日目, n=8)



● 血漿中ホスカビル濃度と血中カルシウムイオン濃度の相関関係



1. 警告(抜粋)

1.2 本剤は、電解質異常に伴う発作を誘発することがあるので、定期的に血清電解質を測定するなど、観察を十分に行い、慎重に投与すること。[8.2、11.1.4 参照]

相互作用の解説^{4~6)}

10. 相互作用

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
ペンタミジンイセチオン酸塩 ペナンボックス [2.3 参照]	腎障害の増強、低カルシウム血症が起こることがある。なお、海外で本剤とペンタミジンイセチオン酸塩(静注)との併用により、重篤な低カルシウム血症が発現し死亡した症例が報告されている。	相加的に副作用(腎障害、低カルシウム血症)が増強する。

【解説】 本剤及びペンタミジンイセチオン酸塩は、共に腎障害、低カルシウム血症を引き起こすことが知られており、両剤の併用時には、相加作用によりこれらの副作用が増強する可能性が考えられる。海外で両剤の併用による4例に低カルシウム血症がみられ、そのうち1例は、急性腎不全、低カルシウム血症、大発作痙攣が発現し死亡したという報告があるので、両剤の併用は禁忌としている。

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
血清カルシウム濃度に影響を及ぼす薬剤 ループ利尿薬 等 フロセミド 等	低カルシウム血症が起こることがある。	本剤のキレート作用により、低カルシウム血症を呈しやすくなる。

【解説】 本剤は2価の陽イオンとのキレート作用により低カルシウム血症を起こすことがあるので、血清カルシウム濃度に影響を及ぼす薬剤と併用した場合、さらに低カルシウム血症があらわれやすくなるため、併用する場合には注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腎毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、アミカシン硫酸塩 等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム バンコマイシン塩酸塩 アムホテリシンB シクロスポリン タクロリムス水和物 メトレキサート シスプラチン 等	腎障害を増強することがある。	相加的に副作用(腎障害)が増強する。

【解説】 本剤投与により腎障害があらわれることがあり、アミノグリコシド系抗生物質、アムホテリシンB、シクロスポリン等、造血幹細胞移植患者において本剤と併用される可能性が高いと考えられる移植片宿主病(GVHD)予防に対する免疫抑制剤、感染予防・治療剤など腎毒性を有する薬剤との併用により腎障害が増強するおそれがあるので、できるだけ併用は避けること。海外においてCMV網膜炎及びカンジダ感染症を併発した後天性免疫不全症候群(エイズ)患者3例で、本剤とアムホテリシンBの併用により急性腎不全が発現したという報告及び本剤とシクロスポリンの併用により急性腎不全が発現したという報告がある。

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により腎障害があらわれるので、頻回に血清クレアチニン値等の腎機能検査を行い、腎機能に応じた用量調節を行うこと。[7.2、11.1.2 参照]
- 1.2 本剤は、電解質異常に伴う発作を誘発することがあるので、定期的に血清電解質を測定するなど、観察を十分に行い、慎重に投与すること。[8.2、11.1.4 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

- 2.3 ペンタミジンイセチオン酸塩を投与中の患者[10.1 参照]

本剤は海外での臨床試験成績のみで承認されました。このため一部本邦での承認内容以外の成績が含まれております。「警告」、「禁忌」、「効能又は効果」、「用法及び用量」を含む注意事項等は2～7ページをご参照ください。

後天性免疫不全症候群患者における CMV網膜炎に対する海外第I相・第II相試験⁷⁾

サイトメガロウイルス(CMV)網膜炎を発症した後天性免疫不全症候群患者を対象に、米国で実施された臨床試験5試験の成績から、ホスカビルによる初期療法及び維持療法はCMV網膜炎の進行を抑制し、CMV網膜炎に対する有効性が認められた。

7)承認時評価資料

試験概要

【対象】

CMV網膜炎を発症した後天性免疫不全症候群患者188例(過量投与例10例を含む)

【投与方法】

初期療法期：ホスカビル60mg、1日3回に(8時間毎)点滴静注、2～3週間投与

維持療法期：ホスカビル60、90又は120mg/kg/日点滴静注、8～12週間投与(網膜炎の進行、死亡により終了)

【評価項目】

有効性、CMV網膜炎の進行、視力の変化、網膜炎の活動性、抗CMV作用

有効性

第I相試験を除く4試験において、眼科的検査及びCMV培養の成績から有効性の評価が実施された。その結果、有効性評価対象例(初期療法期94例、維持療法期45例)におけるホスカビルの有効率(やや有効以上)は初期療法期87%(82/94例)、維持療法期89%(40/45例)であった。

■眼科的検査による有効性評価(網膜炎像の変化により3段階で評価)

- 有効**：新しい病変が確認されない。治療開始時に確認した病変部位には「瘢痕」のみであり、活動性の炎症又は出血は認められない。
- やや有効**：新しい病変が確認されない。しかしながら、治療開始時に確認した病変部位は一部改善されてはいるが、炎症は存続している。
- 無効**：下記に示す継続した活動性の病変が認められる。
- (1)新しい病変が認められる。
 - (2)50%以上の拡大、あるいは新しいセクターまたは血管を越えて拡大した。

CMV網膜炎の進行

ホスカビルの初期療法後、維持療法に移行した群において、網膜炎の進行*が確認されたのは、すべて維持療法開始時より49日を越えていた。

*網膜炎の進行は、以下のいずれかが認められた時点とする。

- ・投与開始1週以降に新しい病変が確認された場合
- ・病変部位の端が投与開始時と比較して750ミクロン以上拡大した場合

視力の変化

ホスカビルによる初期療法終了時に、視力の維持および回復が確認された症例は全体の79%であった。

■視力の変化の基準(Snellen chartにより3段階で評価)

改善： $(\geq +2)$ lineの変動

変化なし： $(+2 > > -2)$ lineの変動

悪化： (≤ -2) lineの変動

評価はベースラインとの比較による

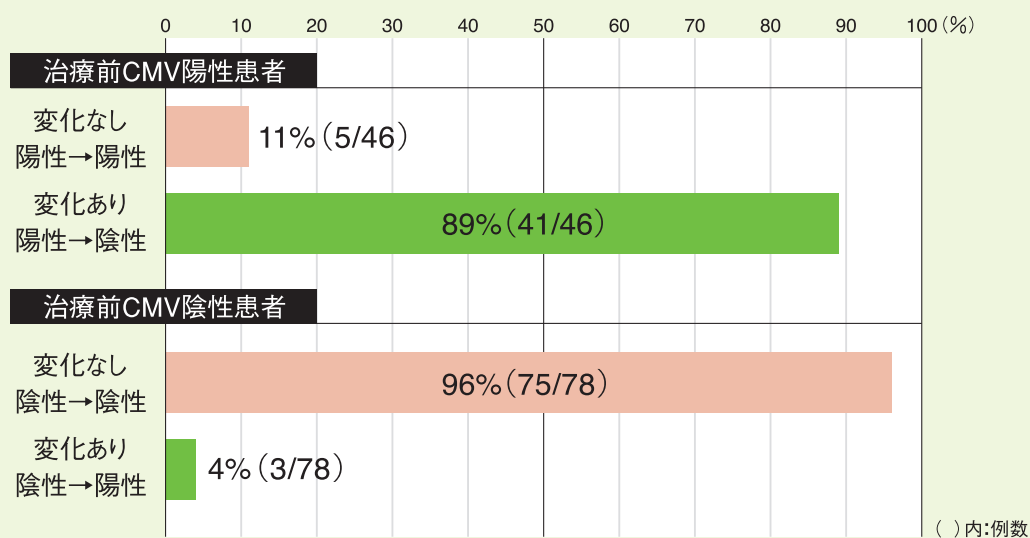
網膜炎の活動性

ホスカビルによる初期療法終了時に、網膜炎の活動性の改善および静止が確認された症例は全体の84%であった。

抗CMV作用

血液CMV培養によりホスカビルの抗CMV作用を検討したところ、ホスカビル投与前陽性症例46例中41例(89%)が治療後陰性に変化した。一方、ホスカビル投与前後で変化が認められなかった80例のうち、75例(94%)が治療前陰性症例であった。

●ホスカビル治療前後の血液CMV培養結果



6. 用法及び用量(抜粋)

〈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〉

初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、又は1回体重1kgあたり90mgを、2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2～3週間以上行う。
維持療法：初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

〈効能共通〉

〈投与方法及び希釈調製法〉

本剤を中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管への刺激を軽減するため、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液にて2倍に希釈して用いる(12mg/mL)こと。なお、本剤の血漿中濃度の過剰な上昇により、本剤の毒性が増強することがあるので、点滴速度に十分注意し、点滴静注以外では投与しないこと。

また、点滴速度を調節するため、点滴ポンプを使用することが望ましい。

〈用量の調節〉

本剤の用量は、各患者の腎機能に応じて個別に調節すること。

後天性免疫不全症候群患者における CMV網膜炎に対する国内第Ⅲ相オープン試験⁸⁾

国内において後天性免疫不全症候群患者のCMV網膜炎に対するホスカビルの有用性を検討した結果、ホスカビルによる初期療法及び維持療法治療はCMV網膜炎の進行を抑制し、CMV網膜炎の改善が認められた。

8)木村 哲 他:化学療法の領域. 2002;18(10):77-90

試験概要

【対象】

CMV網膜炎を発症した後天性免疫不全症候群患者9例及び先天性免疫不全症候群患者1例

【投与方法】

初期療法期：ホスカビル60mg/kg、1日3回(8時間毎)又はホスカビル90mg/kg、1日2回(12時間毎)点滴静注、4週間投与

維持療法期：ホスカビル90～120mg/kg/日点滴静注、4週間投与

維持観察期：投与継続する症例に、維持療法期に引き続き、維持療法期の用量を投与

【評価項目】

有効性、安全性

有効性

眼底所見評価委員会による有効性評価では、初期療法期におけるホスカビルの有効率(不変以上)は72.7%(8/11眼)であり、網膜炎スコアの減少率が76%以上の著明改善は6眼であった。また、維持療法期では4眼中4眼(3例)とも有効であった。なお、継続観察期に移行した2例(2眼)はいずれも著明改善が持続し、再燃・再発はみられなかった。

■有効性評価(眼底所見評価委員会による評価)

眼底写真に基づいて網膜炎の程度をスコア化し、ホスカビル投与前後でスコアの変化率を算出して5段階で改善度を判定した。

著明改善：76%以上の減少	不	変：25～0%減少
改善：75～51%減少	悪	化：スコアの増加
やや改善：50～26%減少		

5. 効能又は効果(抜粋)

○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

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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〉

初期療法：通常、ホスカビルナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、又は1回体重1kgあたり90mgを、2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2～3週間以上行う。

維持療法：初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカビルナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

〈効能共通〉

(投与方法及び希釈調製法)

本剤を中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管への刺激を軽減するため、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液にて2倍に希釈して用いる(12mg/mL)こと。なお、本剤の血漿中濃度の過剰な上昇により、本剤の毒性が増強することがあるので、点滴速度に十分注意し、点滴静注以外では投与しないこと。

また、点滴速度を調節するため、点滴ポンプを使用することが望ましい。

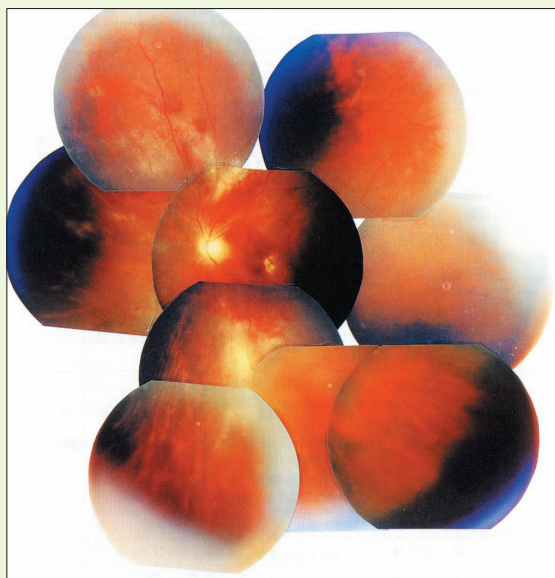
(用量の調節)

本剤の用量は、各患者の腎機能に応じて個別に調節すること。

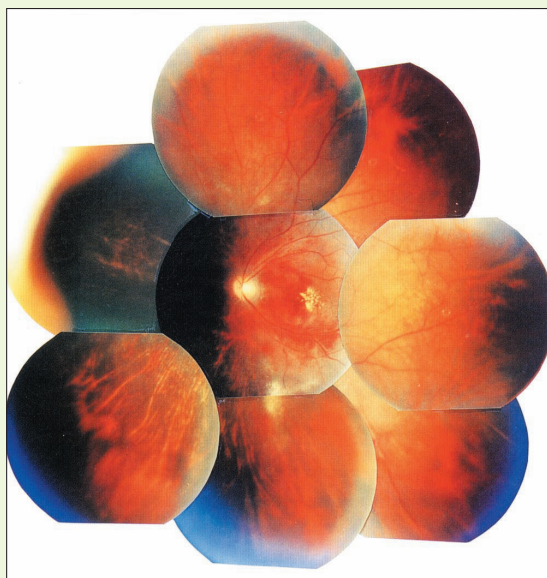
紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

● 著明改善例(網膜炎スコア減少率:97.72%)におけるホスカビル投与前後の左眼眼底所見の変化

ホスカビル投与前



ホスカビル投与4週後(初期治療期)



ホスカビル投与により網膜の滲出斑および出血が消退し、一部の病巣は萎縮病巣となっている。

安全性

ホスカビルを投与した10例中7例(70.0%)に28件の有害事象が発現し、そのうち本剤との因果関係が否定されなかった有害事象(副作用)は5例(50.0%)に15件認められた。有害事象による中止例は6例で、中止の原因となった有害事象はアナフィラキシーショック、咽頭浮腫、唾液腺腫脹、腎不全・代謝性アシドーシス、四肢しびれ・こむら返り、低カルシウム血症・低マグネシウム血症・白血球減少症であった。なお、唾液腺腫脹の本剤との因果関係は否定された。腎不全・代謝性アシドーシスが発現し死亡した例を除いて、いずれの有害事象も本剤中止、対症療法により消失または軽減した。

副作用		件数	副作用		件数
一般的全身障害	アナフィラキシーショック	1	赤血球障害	赤血球数減少	1
	頭部不快感	1	代謝栄養障害	代謝性アシドーシス	1
精神神経系障害	口唇のしびれ	1		低カルシウム血症	1
	四肢のしびれ	1		低マグネシウム血症	1
	こむら返り	1		低カリウム血症	1
呼吸器系障害	喉頭浮腫	1		高リン血症	1
胃腸系障害	吃逆	1	泌尿器系障害	腎不全	1
白血球網内系障害	白血球数減少	1	合計		15

後天性免疫不全症候群患者における CMV網膜炎に対する臨床効果(参考:海外データ)⁹⁾

後天性免疫不全症候群患者発症に発症したCMV網膜炎に対するホスカビルの臨床効果を、多施設無作為オープン試験によりガンシクロビルと比較したところ、ホスカビル投与による網膜炎の進行抑制効果はガンシクロビルと同等であった。

9) Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trial Group: N.Engl.J.Med. 1992;326(4):213-20
本研究は製品の開発会社の出資により実施された。

試験概要

【対象】

CMV網膜炎を発症した後天性免疫不全症候群患者234例(ホスカビル投与群:107例、ガンシクロビル投与群:127例)

【投与方法】

ホスカビル投与群

初期療法期:60mg/kgを1日3回(8時間毎)点滴静注、14日間投与

維持療法期:90mg/kg/日点滴静注、死亡確認時まで投与

ガンシクロビル投与群

初期療法期:5mg/kgを1日2回(12時間毎)点滴静注、14日間投与

維持療法期:5mg/kg/日点滴静注、死亡確認時まで投与

【評価項目】

網膜炎の進行、安全性

網膜炎の進行

網膜炎の進行抑制効果は両剤同等(網膜炎の進行までの日数:ホスカビル投与群59日、ガンシクロビル投与群56日)であったが、投与19ヵ月後の累積死亡率はホスカビル投与群34%、ガンシクロビル投与群51%であった。

安全性

ホスカビル投与群では、発作が14例に19件、血清クレアチニン上昇が9例に13件、好中球減少が17例に31件認められた。なお、ホスカビル投与群107例中39例(36%)において、ガンシクロビルへの投薬変更が行われた。投薬変更の主な理由は、22例がホスカビルによる有害事象発現、9例が網膜炎の悪化によるものであった。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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〉

初期療法:通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、又は1回体重1kgあたり90mgを、2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2~3週間以上行う。

維持療法:初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90~120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

〈効能共通〉

(投与方法及び希釈調製法)

本剤を中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管への刺激を軽減するため、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液にて2倍に希釈して用いる(12mg/mL)こと。なお、本剤の血漿中濃度の過剰な上昇により、本剤の毒性が増強することがあるので、点滴速度に十分注意し、点滴静注以外では投与しないこと。

また、点滴速度を調節するため、点滴ポンプを使用することが望ましい。

(用量の調節)

本剤の用量は、各患者の腎機能に応じて個別に調節すること。

※本邦におけるガンシクロビルの用法及び用量等につきましては、販売会社の電子添文をご参照ください。

ガンシクロビル抵抗性 CMV網膜炎に対する効果(参考:海外データ)¹⁰⁾

ガンシクロビルでの忍容性が悪い又は抵抗性のCMV網膜炎患者に対して、ホスカビル60mg/kg、1日3回投与による初期療法の後、ホスカビル60~120mg/kg/日投与による維持療法を行ったところ、156例中初期療法時に脱落した14例を除いて維持療法が継続できた。

10) Jacobson M.A. et al.:AIDS 1994;8(4):451-9
本研究には製品の開発会社の関係者が参加した。

試験概要

【対象】

CMV網膜炎を発症した後天性免疫不全症候群患者156例
(ガンシクロビルでの忍容性が悪い患者72例、ガンシクロビルに抵抗性の患者84例)

【投与方法】

初期療法期:ホスカビル60mg/kgを1日3回(8時間毎)1時間点滴静注により2週間投与
維持療法期:ホスカビル60mg/kg/日、90mg/kg/日又は120mg/kg/日を1日1回点滴静注

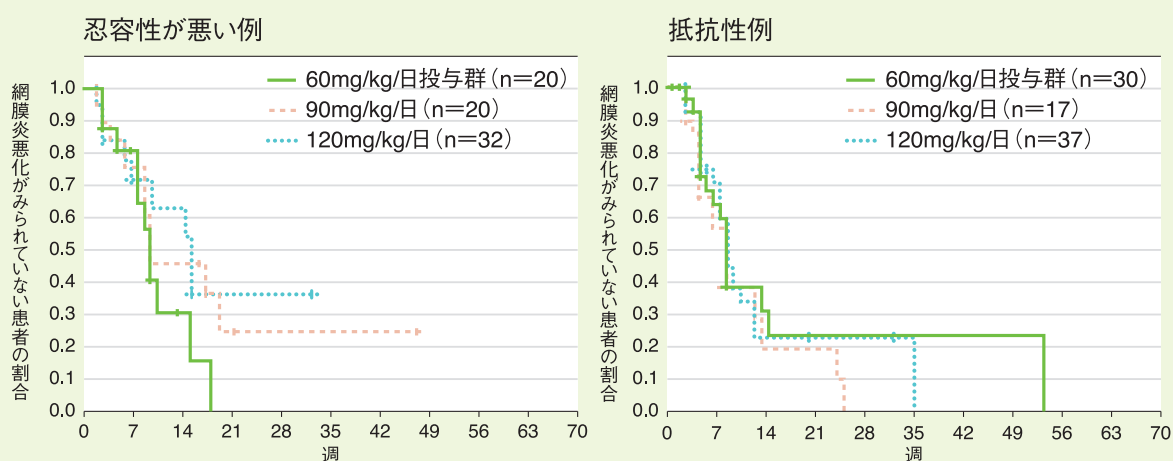
【評価項目】

網膜炎の進行、安全性

網膜炎の進行

網膜炎の進行が確認された日の中央値は、ガンシクロビルでの忍容性が悪い患者においてホスカビル60mg/kg/日及び90mg/kg/日投与群で9週間、120mg/kg/日投与群で15週間、ガンシクロビルに抵抗性の患者においてすべての用量群で8週間であった。

●ガンシクロビルでの忍容性が悪い例又は抵抗性例における網膜炎の進行



安全性

中等度以上の副作用の発現頻度は、ホスカビル60mg/kg/日投与群50例中47例(94%)、90mg/kg/日投与群37例中35例(95%)、120mg/kg/日投与群69例中66例(96%)で、ホスカビルによる副作用により投与中止に至った症例はそれぞれの投与群で5例(10%)、10例(27%)、11例(16%)であった。投与量減量を必要とした主な副作用は腎毒性(17例)及び発作(3例)であり、腎毒性は90、120mg/kg/日投与群でそれぞれ19%、12%、60mg/kg/日投与群で4%と高用量投与群に多くみられる傾向が認められた。中等度以上の低カルシウム血症は、60mg/kg/日投与群で6%、90mg/kg/日投与群で8%、120mg/kg/日投与群で16%に認められ、高用量投与群での発現頻度が高かった(P=0.04)。

造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症*及び サイトメガロウイルス感染症に対する臨床効果

平成11年2月1日付研第4号・医薬審第104号厚生省健康政策研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいて、造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症治療に関するエビデンス(国内外のガイドライン、各種成書及び公表論文)*により本剤の有効性が確認された。

*:公表論文としては、「山崎桜子 他:日本小児血液学会雑誌、1999;13(3):151-7」など国内10報、海外15報。

- サイトメガロウイルス血症に対して本剤を投与したとき、ガンシクロビルと同程度のサイトメガロウイルス感染症の発症の抑制効果及びサイトメガロウイルス血症の消失効果が認められた。
- ガンシクロビルの使用が困難又はガンシクロビル治療抵抗性のサイトメガロウイルス感染症に対して本剤を治療投与したとき、血中サイトメガロウイルス抗原の消失効果及びサイトメガロウイルス感染症の症状の改善が認められた。

*サイトメガロウイルス血症とは、末梢血検体で、サイトメガロウイルス抗原血症検査(HRP-C7法もしくはC10/C11法)あるいはPCR法によって活動性サイトメガロウイルス感染が証明された状態を示す。

造血幹細胞移植後の ヒトヘルペスウイルス6脳炎に対する臨床効果

平成30年1月18日付け医政研発0118第1号・薬生薬審発0118第4号厚生労働省医政局研究開発振興課長及び医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」に基づいて、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において事前評価が行われ、公知申請を行って差し支えないとされた。医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、検討に使用された参考資料のうち公表論文は国内4報、海外16報であった。なかでも、国内における使用実態として2017年に日本造血細胞移植データセンター／日本造血細胞移植学会の造血細胞移植登録一元管理プログラム「TRUMP」を利用した大規模後ろ向き研究において、ホスカビル投与例における臨床効果等が報告されている。¹¹⁾*

*:公表論文としては「Ogata M. et al.:Bone Marrow Transplant. 2017;52(11):1563-70」など国内4報、海外16報。

- ホスカビル投与例において神経症状の消失・改善がみられた。
- 用量別の比較では、低用量よりも高用量で反応率が高かった。
- HHV-6脳炎発症30日以内の全死亡はホスカビル投与例で12%、非投与例では31%で有意に低かった(p=0.008; log-rank test)。

副作用の種類と発現頻度

米国で実施された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に対する比較臨床試験総症例188例中152例(80.9%)に何らかの副作用が認められた。主な症状は嘔気(30.9%、58件)、貧血(28.7%、54件)、血清クレアチニン上昇(18.6%、35件)、嘔吐(17.0%、32件)、低マグネシウム血症(14.4%、27件)、低カリウム血症(13.8%、26件)、知覚異常(12.2%、23件)、低カルシウム血症(11.7%、22件)、頭痛(11.2%、21件)、発熱(10.6%、20件)であった。

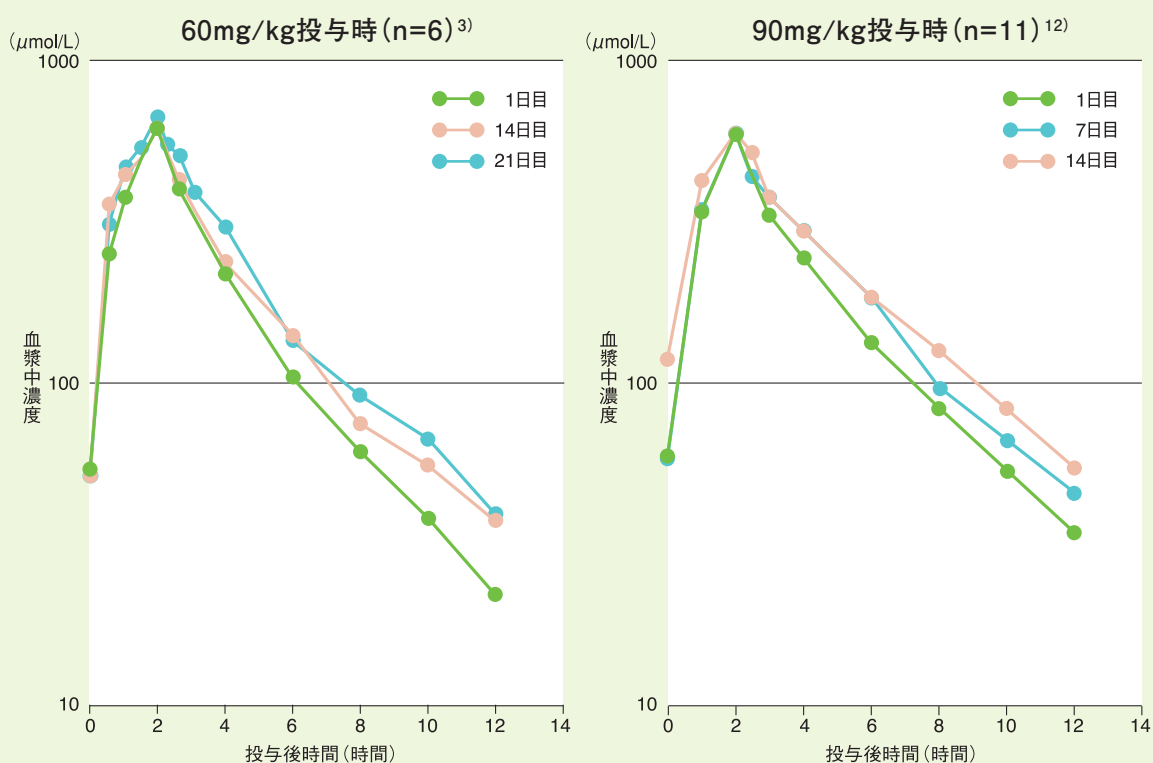
副作用発現頻度		副作用の種類		副作用の種類					
安全性評価対象例数	188例	発現例数(発現率%)		発現例数(発現率%)					
副作用発現症例数	152例								
副作用発現症例率	80.9%								
副作用の種類	発現例数(発現率%)		副作用の種類	発現例数(発現率%)					
皮膚・皮膚附属器障害	そう痒	2(1.1)	精神障害	攻撃的反応	3(1.6)	内分泌障害	抗利尿ホルモン異常	1(0.5)	
	発疹	7(3.7)		激越	6(3.2)		心・血管障害(一般)	心不全	1(0.5)
	皮膚障害	1(0.5)		健忘(症)	1(0.5)			ECG異常	2(1.1)
	皮膚潰瘍形成	3(1.6)		食欲不振	10(5.3)			高血圧	4(2.1)
	多汗	1(0.5)		不安	9(4.8)			低血圧	1(0.5)
中枢・末梢神経系障害	失語症	1(0.5)		錯乱	6(3.2)	心拍数・心リズム障害	徐脈	1(0.5)	
	運動失調	4(2.1)		うつ病	2(1.1)		心停止	1(0.5)	
	錯乱	4(2.1)		神経過敏(症)	9(4.8)		期外収縮	1(0.5)	
	痙れん	5(2.7)		精神病	2(1.1)		心悸亢進	1(0.5)	
	大発作痙れん	7(3.7)		傾眠	1(0.5)		血管(心臓外)障害	潮紅(フラッシング)	1(0.5)
	協調異常	1(0.5)		思考異常	1(0.5)	血栓性静脈炎		1(0.5)	
	痲呆	1(0.5)		腹痛	3(1.6)	表在性上肢血栓性静脈炎		1(0.5)	
	めまい	12(6.4)		アミラーゼ上昇	1(0.5)	呼吸器系障害		呼吸困難	1(0.5)
	ジスキネジア	1(0.5)		便秘	2(1.1)		喉頭炎	1(0.5)	
	EEG異常	1(0.5)	下痢	14(7.4)	赤血球障害	貧血	54(28.7)		
	頭痛	21(11.2)	消化不良	2(1.1)		白血球・網内系障害	顆粒球減少(症)	19(10.1)	
	知覚過敏	1(0.5)	腸炎	1(0.5)			白血球減少(症)	12(6.4)	
	反射亢進	1(0.5)	鼓腸放屁	1(0.5)			白血球異常	6(3.2)	
	緊張亢進	1(0.5)	麻痺性イレウス	1(0.5)	血小板・出血凝血障害	異常血小板	2(1.1)		
	知覚減退	8(4.3)	口内乾燥	1(0.5)		血小板減少(症)	4(2.1)		
	不随意筋収縮	14(7.4)	嘔気	58(30.9)		血栓(症)	1(0.5)		
	ニューロパシー	4(2.1)	脾炎	1(0.5)	泌尿器系障害	尿蛋白	1(0.5)		
	末梢神経障害	1(0.5)	嘔吐	32(17.0)		クレアチニンクリアランス低下	12(6.4)		
	異常感覚	23(12.2)	肝臓・胆管系障害	A/G比異常		7(3.7)	排尿困難	3(1.6)	
	呼吸抑制	1(0.5)		γ-GTP上昇		1(0.5)	中毒性ネフロパシー	1(0.5)	
	感覚障害	1(0.5)		肝機能異常		6(3.2)	夜間頻尿	1(0.5)	
	昏迷	1(0.5)		血清AST(GOT)上昇		1(0.5)	多尿	3(1.6)	
	テタニー	1(0.5)	血清ALT(GPT)上昇	3(1.6)		急性腎不全	2(1.1)		
	振戦	3(1.6)	代謝・栄養障害	アシドーシス		2(1.1)	腎機能異常	15(8.0)	
	自律神経系障害	下痢		1(0.5)		クレアチンフォスフォキナーゼ上昇	1(0.5)	尿細管障害	1(0.5)
		潮紅(フラッシング)		1(0.5)		輸液過多	1(0.5)	尿道障害	3(1.6)
		高血圧		2(1.1)		高カルシウム血症	1(0.5)	一般的全身障害	無力(症)
心悸亢進		1(0.5)		高リン酸血症	11(5.9)	異常号泣	1(0.5)		
視覚障害		複視		1(0.5)	血液量過多	1(0.5)	疲労		8(4.3)
	眼の異常	1(0.5)		低カルシウム血症	22(11.7)	発熱	20(10.6)		
	網膜剥離	1(0.5)		低カリウム血症	26(13.8)	倦怠(感)	3(1.6)		
聴覚・前庭障害	耳痛	1(0.5)		低マグネシウム血症	27(14.4)	浮腫	1(0.5)		
	耳鳴	1(0.5)		低ナトリウム血症	3(1.6)	疼痛	1(0.5)		
その他の特殊感覚障害	味覚倒錯	2(1.1)	低リン酸血症	12(6.4)	悪寒	2(1.1)			
	適応部位障害		LDH上昇	1(0.5)	薬効過多	3(1.6)			
			血清クレアチニン上昇	35(18.6)	注射部疼痛	3(1.6)			
			二次性浮腫	1(0.5)	注射部反応	1(0.5)			
			下腿浮腫	2(1.1)	抵抗機構障害	感染	1(0.5)		
			ALP上昇	2(1.1)		細菌感染	1(0.5)		
			口渇	1(0.5)		敗血症	2(1.1)		
			尿毒症	2(1.1)					
			体重減少	1(0.5)					

(クリニジェン株式会社 社内資料)

血漿中動態(外国人データ)³⁾¹²⁾ ,社内資料

CMV網膜炎を発症した後天性免疫不全症候群患者において、水分補給下にホスカビル60mg/kg(1時間点滴静注、1日3回、3週間)又は90mg/kg(2時間点滴静注、1日2回、2週間)の用量を反復投与したときの血漿中ホスカビル濃度は点滴静注終了時に約600 μ mol/Lの最高濃度を示し、その後約3時間の半減期で血漿中より消失し、反復投与による蓄積傾向は認められず、また異なる投与方法による薬物動態の差異は認められなかった。

●ホスカビル反復投与時の血漿中濃度の推移



●薬物動態パラメーター

投与	n	投与日数 (day)	最高濃度 (μ mol/L)	最低濃度 (μ mol/L)	消失半減期 (h)	総クリアランス (mL/min)
60mg/kg 1時間点滴静注 1日3回 ³⁾	6	1	559 \pm 76	41 \pm 12	2.7 \pm 0.7	137 \pm 10
		14	604 \pm 58	87 \pm 58	3.0 \pm 1.4	108 \pm 24
		21	619 \pm 118	66 \pm 27	2.4 \pm 0.5	105 \pm 16
90mg/kg 2時間点滴静注 1日2回 ¹²⁾	11	1	581 \pm 161	33 \pm 34	3.0 \pm 1.2	121 \pm 40
		7	577 \pm 182	38 \pm 49	3.0 \pm 1.4	133 \pm 63
		14	605 \pm 118	52 \pm 59	3.4 \pm 1.4	118 \pm 48

(平均値 \pm 標準偏差)

分布(参考:海外データ)

分布容積^{3) 12) 13)}

定常状態における平均分布容積は0.3~0.6L/kgの範囲であった。

血漿蛋白結合率 (*in vitro*)

ヒト血漿蛋白結合率は、血漿中ホスカルネット濃度1~1000 $\mu\text{mol/L}$ で14~17%であった。

(クリニジェン株式会社 社内資料)

眼球への分布¹⁴⁾

ホスカビルで初期療法(180mg/kg/日点滴静注)及び維持療法(120mg/kg/日点滴静注)を受けているCMV網膜炎を発症した後天性免疫不全症候群(エイズ)患者の硝子体におけるホスカルネット濃度は189 \pm 177 $\mu\text{mol/L}$ (初期療法n=5)、163 \pm 167 $\mu\text{mol/L}$ (維持療法n=4)であった。この濃度は、同時刻に採取した血漿中濃度に比して高かった。

●ホスカビル投与後の血漿中および硝子体中ホスカルネット濃度($\mu\text{mol/L}$)

	n	平均値 \pm 標準偏差	中央値	範囲
硝子体				
初期療法期	5	189 \pm 177	120	70~539
維持療法期	4	163 \pm 167	66	<33 ^{a)} ~412
血漿				
初期療法期	2 ^{b)}	87.5 \pm 27.6	87.5	68~105
維持療法期	2 ^{b)}	92.5 \pm 47.4	92.5	59~126

a) : 1例は定量限界(33 $\mu\text{mol/L}$)未満であった。

b) : 他の患者での血漿中濃度は定量限界(33 $\mu\text{mol/L}$)未満であった。

脳脊髄液への移行¹⁵⁾

後天性免疫不全症候群(エイズ)患者に本剤を56~213mg/kgの用量で静脈内注入時の脳脊髄液中のホスカルネット濃度は、ほぼ50~250 $\mu\text{mol/L}$ で、この濃度は血漿中濃度の10~70%に相当した。

代謝(参考:海外データ)

ホスカビルは未変化のまま尿中に排泄される。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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〉

初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、又は1回体重1kgあたり90mgを、2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2~3週間以上行う。
維持療法：初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90~120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

〈効能共通〉

〈投与法及び希釈調製法〉

本剤を中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管への刺激を軽減するため、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液にて2倍に希釈して用いる(12mg/mL)こと。なお、本剤の血漿中濃度の過剰な上昇により、本剤の毒性が増強することがあるので、点滴速度に十分注意し、点滴静注以外では投与しないこと。

また、点滴速度を調節するため、点滴ポンプを使用することが望ましい。

〈用量の調節〉

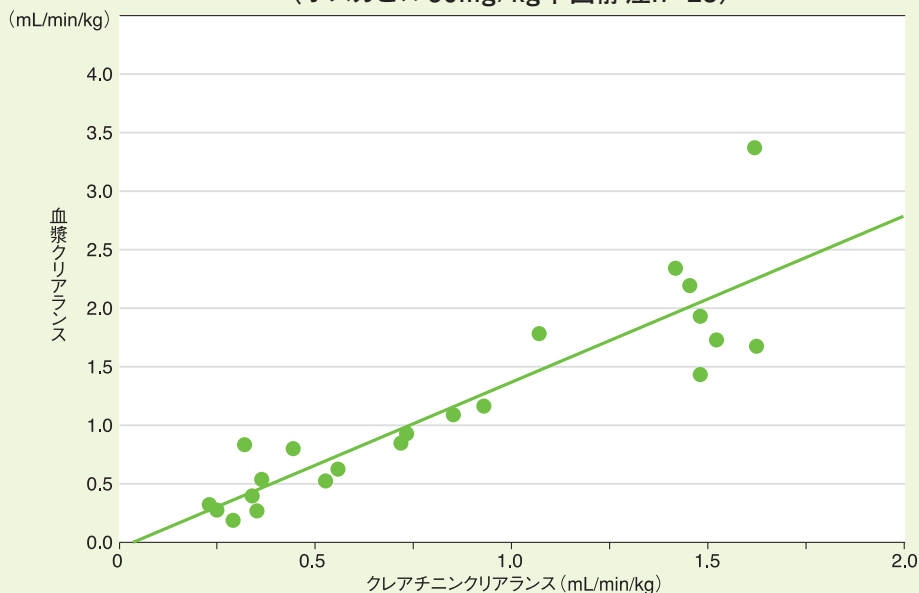
本剤の用量は、各患者の腎機能に応じて個別に調節すること。

クリアランス(参考:海外データ)¹⁶⁾¹⁷⁾

ホスカビルを後天性免疫不全症候群(エイズ)患者に連続注入したときの血漿クリアランス(2臨床試験)は 152 ± 59 (n=12)¹⁶⁾及び 214 ± 25 mL/分(n=5)¹³⁾であった。

腎機能が正常な患者の静脈内にホスカビルを連続注入したとき、注入終了後12時間以内に投与量の79～92%が未変化体で尿中に排泄され、尿中排泄データより腎からの排泄機構には糸球体濾過と腎尿細管分泌の関与が示唆された。血漿からのホスカルのクリアランスは、患者のクレアチニンクリアランスに比例していたので、患者の腎機能(クレアチニンクリアランス)に応じて、投与量を個別に調整することが必要である。(＜腎機能に応じた1回投与量調節ガイド＞参照、3ページ)

● 血漿クリアランスとクレアチニンクリアランスの相関関係¹⁷⁾
(ホスカビル60mg/kg単回静注n=23)



1. 警告(抜粋)

- 1.1 本剤の投与により腎障害があらわれるので、頻回に血清クレアチニン値等の腎機能検査を行い、腎機能に応じた用量調節を行うこと。
[7.2、11.1.2 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

- 2.2 クレアチニンクリアランス値が、0.4 mL/分/kg未満の患者[腎障害を増悪させることがある。][7.2、9.2.1 参照]

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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〉

初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、又は1回体重1kgあたり90mgを、2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2～3週間以上行う。
維持療法：初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

〈効能共通〉

〈投与法及び希釈調製法〉

本剤を中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管への刺激を軽減するため、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液にて2倍に希釈して用いる(12mg/mL)こと。なお、本剤の血漿中濃度の過剰な上昇により、本剤の毒性が増強することがあるので、点滴速度に十分注意し、点滴静注以外では投与しないこと。

また、点滴速度を調節するため、点滴ポンプを使用することが望ましい。

〈用量の調節〉

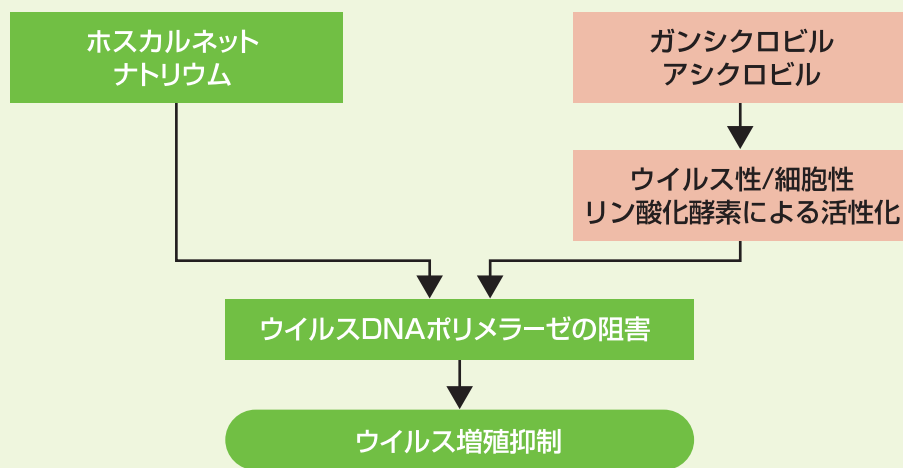
本剤の用量は、各患者の腎機能に応じて個別に調節すること。

作用機序

抗ウイルス薬の作用様式^{18,19)}

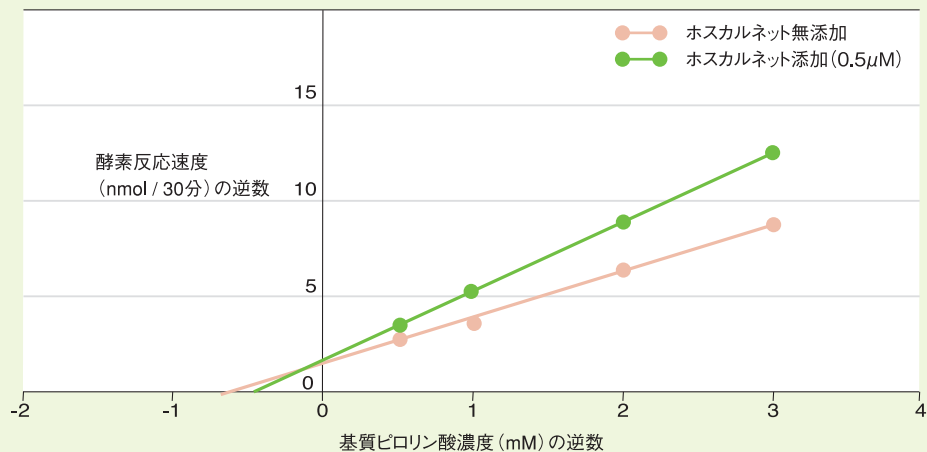
ホスカルネットナトリウムは、リン酸化酵素による活性化を経てウイルスDNAポリメラーゼ活性を阻害するガンシクロビルやアシクロビルとは異なり、ウイルスDNAポリメラーゼのピロリン酸結合部位に直接作用しウイルスの増殖を抑制する。

●抗ウイルス薬の作用様式

ウイルスDNAポリメラーゼ阻害作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

ホスカルネットナトリウムはHSV-1 DNAポリメラーゼが触媒するピロリン酸交換反応を拮抗的に阻害したことから、ホスカルネットナトリウムはDNAポリメラーゼのピロリン酸結合部位に結合し、阻害作用を示すことが示唆されている。(HSV-1:単純ヘルペスウイルス1型)

●HSV-1 DNAポリメラーゼのピロリン酸交換反応に対するホスカルネットナトリウムの阻害キネティクス(Lineweaver-Burk プロット)



4. 効能又は効果

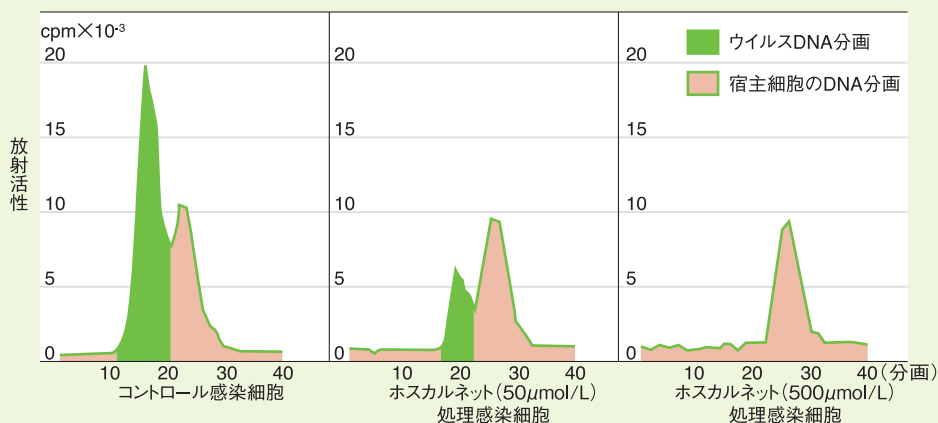
- 後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎
- 造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症
- 造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎

非臨床試験

ウイルスDNA合成の選択的阻害 (*in vitro*)¹⁹⁾

サル腎細胞 (GMK) 株にHSV-1を接種し、ホスカルネットを添加後に³²Pリン酸を取り込ませ、核酸分画をCsCl密度勾配平衡超遠心法によりDNAサイズを調べた。ウイルス由来DNA合成はホスカルネット50 μ mol/Lによって約50%、そして500 μ mol/Lによってほぼ完全に阻害された。一方、細胞由来DNA合成はホスカルネット50 μ mol/Lによってほとんど阻害されず、500 μ mol/Lでも11%阻害されたのみであった。

●ウイルスDNA合成の選択的阻害

抗ウイルス作用 (*in vitro*)^{20)~25)}, 社内資料

CMVの増殖に対する抑制効果を試験管内で調べたところ、50%増殖抑制に要する薬剤濃度 (IC₅₀) は、ホスカルネットナトリウムで34~130 μ mol/L、ガンシクロビルでは3.4~7 μ mol/Lであった。

●抗ウイルス薬の試験管内での効力

ウイルス/株	細胞系	抗ウイルス薬	IC ₅₀ (μ mol/L)	測定法 ^{b)}
CMV/Ad169	HLF細胞	ガンシクロビル	7	50% PR
		ホスカルネット	34	50% PF
		ホスカルネット ^{a)}	100	50% VR
		ホスカルネット	130	50% FF
	HFF細胞	ガンシクロビル	3.4-4.8	50% PR

a) : 1000 μ mol/Lでは培養細胞に対して毒性なし

b) : ウイルス増殖測定法

PF: プラーク形成, VR: ウイルス増殖, FF: フォーカス形成, PR: プラーク減少

ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) に対するホスカルネットナトリウムのIC₅₀は、49 \pm 2 μ mol/Lであった。

●抗HHV-6 活性と細胞毒性

細胞系	抗ウイルス薬	IC ₅₀ [*] (μ mol/L)	CIC ₅₀ ^{**} (μ mol/L)	SI ^{***}
HHV-6感染 HSB-2細胞	アシクロビル	59 \pm 7	200 \pm 32	4 \pm 1
	ガンシクロビル	25 \pm 4	200 \pm 10	8 \pm 2
	ホスカルネット	49 \pm 2	1,500 \pm 50	31 \pm 2

*IC₅₀: ウイルス増殖を50%抑制する濃度

**CIC₅₀: 細胞増殖を50%抑制する濃度

***SI: selectivity index (CIC₅₀/IC₅₀)

(平均値 \pm 標準偏差)

安全性薬理試験

マウス、ラット、ネコ、イヌを用いて、ホスカルネットナトリウム水和物の一般症状及び中枢神経系、呼吸・循環系、泌尿器系、筋・骨格系、カルシウム恒常性及び細胞動態に及ぼす影響を検討した。

単回投与ではマウスへの75mg/kg以上の腹腔内投与によって眼瞼下垂、瞳孔拡大、ラットへの120mg/kg以上の静脈内投与で血圧低下、反射性頻脈、ネコへの75mg/kg以上の静脈内投与で血圧低下、心拍数増加、心電図異常が観察された。イヌへの60mg/kg静脈内投与で糸球体濾過率の低下が観察されたが、この腎機能の低下はホスカルネットナトリウム水和物投与前に生理食塩水を十分投与することにより予防された。反復投与ではイヌへの45mg/kg静脈内投与で腎尿細管での腎毒性が、120mg/kg皮下投与で破骨細胞の数の増加と破骨活性の亢進が、405mg/kg静脈内投与で血清カルシウム濃度が低下し、筋攣縮が観察された。また、ラットへの135mg/kg皮下投与で歯エナメル質形成不全が観察された。

モルモット摘出腸管及びラット横隔膜神経筋標本の筋収縮に対し抑制及び抑制傾向を示した。この収縮抑制はホスカルネットナトリウム水和物の遊離カルシウム濃度の低下に起因することが示唆された。

イヌ培養腎細胞に対する細胞増殖及び細胞周期分布への影響を検討した試験では、10mmol/L添加時に細胞増殖が低下し、S期初期に細胞集積がみられた。

(クリニジェン株式会社 社内資料)

毒性試験

単回投与毒性試験

●急性毒性(静脈内投与LD₅₀値: mg/kg)

性別	動物種	ラット (n=6)	マウス (n=10)	イヌ	
				(n=1)	(n=3)
雄性		596	670	>180	>810
雌性		550	570	>180	—

反復投与毒性試験

(1) 1ヵ月間反復投与毒性: ラット(15、45、135mg/kg)、イヌ(15、45、120mg/kg)にホスカルネットナトリウム水和物を1日1回静脈内投与後、ラットでは45mg/kg以上でAl-P値の軽度上昇、135mg/kgの用量で鎮静症状、振戦が認められた。イヌでは15mg/kg以上の用量で尿細管上皮の好塩基性変化、45mg/kg以上の用量で振戦、尿量増加、尿比重の低下が認められた。ラットにホスカルネットナトリウム水和物(180、360mg/kg)を1日1回、15分間で点滴静脈内投与した結果、180mg/kg以上の用量で血糖値、Al-P値の軽度上昇、無機リン値の低下が認められた。360mg/kgの用量で運動失調、呼吸困難、不規則呼吸、痙れん、腎髄質近傍尿細管の拡張がみられた。

(2)6ヵ月間反復投与毒性:ラット(15、45、135mg/kg)、イヌ(15、45、120mg/kg)にホスカルネットナトリウム水和物を1日1回皮下投与後、ラットでは135mg/kgの用量でHb値、白血球数の軽度低下を認めた。イヌでは15mg/kg以上の用量でAl-P値の上昇、腎臓では髄質近傍ネフロンの変化、石灰沈着、皮質・髄質の脂肪円柱が、骨では顎、下顎、指の破骨活性の亢進が用量依存的に認められたが、いずれも休薬により回復傾向が認められた。

遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞による遺伝子突然変異試験、CHO細胞を用いた姉妹染色分体交換試験において変異原性は認められなかったが、CHO細胞を用いた染色体異常試験、マウス培養細胞を用いた形質転換試験、マウスを用いた小核試験では変異原性を示した。

がん原性試験

マウスの91週投与試験、ラットの2年間投与試験によるがん原性試験では発癌性は認められなかった。

生殖発生毒性試験

ラットにおける皮下投与での妊娠前・妊娠中・授乳期投与試験で胎児の骨格異常が対照群に比べ増加したが、低頻度であり、自然発生性のものであると考えられ、無毒性量は75mg/kg以上と推定された。また器官形成期投与試験及び妊娠末期・授乳期投与試験での無毒性量はそれぞれ150及び75mg/kg以上と推定された。ウサギにおける皮下投与での器官形成期投与試験で胎児の肋骨、胸骨の異常(変異)頻度が対照群に比べ増加したが、自然発生性のものであると考えられ、無毒性量は75mg/kg以上と推定された。

局所刺激性試験

イヌを用いた試験において、わずかに血管、皮下での刺激性が認められた。ヒトの血液を用いた試験では、溶血性は認められなかった。

その他の特殊毒性

抗原性:モルモットにおける抗原性試験において、抗原性は認められなかった。

(クリニジェン株式会社 社内資料)

有効成分に関する理化学的知見

一般名:ホスカルネットナトリウム水和物(Foscarnet Sodium Hydrate) (JAN)

化学名:Trisodium phosphonoformate hexahydrate

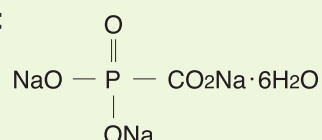
分子式: $\text{CNa}_3\text{O}_5\text{P}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$

分子量: 300.04

性状:ホスカルネットナトリウム水和物は、白色の結晶性の粉末である。

水にやや溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

構造式:



製剤学的事項

製剤の安定性

●製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果	
			バリウム含有量	その他試験項目
25°C/60%RH	24ヵ月	無色ガラスバイアル	許容範囲内	変化なし
40°C/75%RH	6ヵ月		許容範囲内	変化なし
光	24時間 (120万Lux・hr)		—	変化なし

バリウム含有量はICH-Q3Dガイドラインに従って評価した。8°C以下で保存した場合、結晶が析出することがある。このような場合には微温湯で加温すること。

配合変化

●配合禁忌

本剤の希釈には生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

ホスカルネットナトリウム水和物(24mg/mL) 21mL及び146mLの2用量を生理食塩液、ブドウ糖注射液及び酢酸リンゲル液と配合して、30°Cで3日間保存し、pH、ホスカルネットナトリウム水和物含量、分解物であるホスファイト含量およびホスフェイト含量について配合前と比較した。

配合薬剤/配合量	pH	配合後 配合前	本剤の 配合量	pH		配合時の A含量(%)	3日後	
				配合時	3日後		B含量(%)	C含量(%)
生理食塩液 500mL	5.32	21mL	7.37	7.36	101	増加なし	検出せず	
	5.14	146mL	7.43	7.43	100	増加なし	検出せず	
生理食塩液 1,000mL	5.03	21mL	7.32	7.34	99	増加なし	検出せず	
	5.32	146mL	7.41	7.42	100	増加なし	検出せず	
5%ブドウ糖注射液 1,000mL	4.41	21mL	7.77	7.71	98	増加なし	検出せず	
	4.32	146mL	7.71	7.72	100	増加なし	検出せず	
30%ブドウ糖注射液 500mL	2.92	21mL	3.95	3.97	87	著しく増加	検出せず	
	3.58	146mL	7.02	6.98	100	増加なし	検出せず	
酢酸リンゲル液 1,000mL	—	21mL	結晶が析出したため、未測定					
	—	146mL	結晶が析出したため、未測定					

A:ホスカルネットナトリウム水和物 B:ホスファイト C:ホスフェイト

(クリニジェン株式会社 社内資料)

取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 8℃以下では結晶が析出することがあるので、このような場合には微温湯で加温すること。

規制区分：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

貯 法：25℃以下

有効期間：2年

包 装

250mL (1バイアル)

関 連 情 報

承認番号^{*}：21700AMX00130

製造販売承認年月^{*}：2005年11月

薬価基準収載年月^{*}：2006年6月

販売開始年月^{**}：2016年11月

効能追加年月：2011年5月(造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及び
サイトメガロウイルス感染症)

2019年3月(造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎)

再審査結果公表年月：2010年10月

^{*} [医薬発第935号(平成12年9月19日付)に係る販売名変更後]

^{**} 承継による販売開始年月

旧販売名：点滴静注用ホスカビル[®]

旧承認年月：1997年3月

旧承認番号：20900AMY00067

旧薬価基準収載年月：1997年4月

主要文献

- 1)Deray G. et al.:Am. J.Nephrol. 1989;9(4):316-21 (PMID:2554731)
- 2)Deray G. et al.:Ann. Intern. Med. 1990;113(4):332 (PMID:2165372)
- 3)Castelli F. et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997;52(5):397-401 (PMID:9272411)
- 4)Youle M.S. et al.:Lancet 1988;1(8600):1455-6 (PMID:2898602)
- 5)Zaman M.M. et al.:Clin. Infect. Dis. 1996;22(2):378 (PMID:8838205)
- 6)Morales J.M. et al.:Nephrol. Dial. Transplant. 1995;10(6):882-3 (PMID:7566623)
- 7)承認時評価資料
- 8)木村 哲 他:化学療法の領域 2002;18(10):77-90
- 9)Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trial Group:N.Engl.J.Med. 1992;326(4):213-20 (PMID:1345799)
- 10)Jacobson M.A. et al.:AIDS. 1994;8(4):451-9 (PMID:8011248)
- 11)Ogata M. et al.:Bone Marrow Transplant. 2017;52(11):1563-70 (PMID:28783148)
- 12)Taburet A.M. et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 1992;36(9):1821-4 (PMID:1329628)
- 13)Sjovall J. et al.:Clin. Pharmacol. Ther. 1988;44(1):65-73 (PMID:2968875)
- 14)Arevalo J.F. et al.:J. Infect. Disease. 1995;172(4):951-6 (PMID:7561215)
- 15)Raffi F. et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 1993;37(9):1777-80 (PMID:8239583)
- 16)Sjovall J. et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 1989;33(7):1023-31 (PMID:2528939)
- 17)Aweeka F.T.et al.:J.Acquir.Immune.Defic.Syndr.Hum.Retrovirol. 1999;20(4):350-7 (PMID:10096579)
- 18)Derse D. et al.:J. Biol. Chem. 1982;257(17):10251-60 (PMID:6286645)
- 19)Larsson A. et al.:Antiviral. Res. 1981;1(4):55
- 20)Wahren B. et al.:Intervirol. 1980;14(1):7-15 (PMID:6259084)
- 21)Smee D.F. et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 1983;23(5):676-82 (PMID:6307132)
- 22)Eriksson B.F.H. et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 1989;33(5):663-9 (PMID:2546487)
- 23)Wahren B. et al.:Intervirol. 1980;12(6):335-9 (PMID:6244238)
- 24)Erice A. et al.:N.Engl.J.Med. 1989;320(5):289-93 (PMID:2536135)
- 25)Akesson-Johansson A. et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 1990;34(12):2417-9 (PMID:1965107)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元：

クリニジェン株式会社
東京都中央区日本橋1-16-3
www.clinigen.co.jp

文献請求先及び問い合わせ先：

クリニジェン株式会社 カスタマーセンター
〒103-0027 東京都中央区日本橋1-16-3
TEL 0120-192-109(フリーダイヤル)

CLINIGEN

製造販売元

クリニジェン株式会社

東京都中央区日本橋1-16-3