

バリキサドライシロップ5000mgに係る

医薬品リスク管理計画書

田辺三菱製薬株式会社

バリキサドライシロップ 5000mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	バリキサドライシロップ5000mg	有効成分	バルガンシクロビル塩酸塩
製造販売業者	田辺三菱製薬株式会社	薬効分類	87625
提出年月日		令和6年10月18日	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
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	催奇形性, 遺伝毒性及び発がん性	なし
血小板減少に伴う重篤な出血(消化管出血を含む)	精子形成機能障害	
腎不全		
膝炎		
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		

1.2. 有効性に関する検討事項

[神経学的後遺症（感音性難聴, 精神発達遅滞, 運動障害等）の長期的予後](#)

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者を対象とした調査）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査（症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者を対象とした調査）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
保護者向け資材（バリキサドライシロップを服用する赤ちゃんの保護者のみなさまへ）の作成と提供

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：田辺三菱製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2018 年 8 月 22 日	薬効分類	87625
再審査期間	<症候性先天性サイトメガロウイルス感染症>10 年 (2033 年 3 月 26 日まで)	承認番号	23000AMX00794000
国際誕生日	2001 年 3 月 29 日		
販売名	バリキサドライシロップ 5000mg		
有効成分	バルガンシクロビル塩酸塩		
含量及び剤形	1 瓶, 12.0g 中 バルガンシクロビル塩酸塩 5.51g (1 瓶, 12.0g 中 バルガンシクロビルとして 5.00g)		
用法及び用量	<サイトメガロウイルス感染症> 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 を 1 日 2 回, 食後に経口投与する. 維持治療 通常, 成人にはバルガンシクロビルとして 1 回 900mg を 1 日 1 回, 食後に経口投与する. <臓器移植 (造血幹細胞移植を除く) におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制> 通常, 成人にはバルガンシクロビルとして 1 回 900mg を 1 日 1 回, 食後に経口投与する. 通常, 小児にはバルガンシクロビルとして次式により算出した投与量を 1 日 1 回, 食後に経口投与する. ただし, 1 日用量として 900mg を超えないこと. 推定糸球体ろ過量が 150 より高値の場合は 150 を用いること. 投与量 (mg) $= 7 \times \text{体表面積 (m}^2\text{)} \times \text{推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73m}^2\text{)}$ <症候性先天性サイトメガロウイルス感染症> 通常, 新生児及び乳児にはバルガンシクロビルとして 1 回 16mg/kg を 1 日 2 回, 経口投与する.		

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 臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症 の発症抑制 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	令和 5 年 3 月 27 日に症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の効能 又は効果を追加する承認事項一部変更承認取得

変更の履歴
前回提出日： 2023 年 3 月 27 日
変更内容の概要： 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂.
変更理由： 電子添文改訂（禁忌及び併用禁忌へのマリバビルの追加）に基づく改訂及び記載整備.

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
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	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・国内臨床試験*では，本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として，白血球減少 3.2% (2/62 名)，好中球減少 3.2% (2/62 名) に認められている。 ・国内製造販売後において，本剤との因果関係が否定できない重篤例が集積している。これまでに，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，血小板減少に関連する重篤な副作用として，416 件が報告されている(2022 年 1 月 31 日現在)。 *：臓器移植（造血幹細胞移植も含む）におけるサイトメガロウイルス感染症，症候性先天性サイトメガロウイルス感染症（症候性 cCMV 感染症）を対象とした国内臨床試験 62 名（以下国内臨床試験と記載）
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査（症候性 cCMV 感染症） 【選択理由】 製造販売後における副作用発現状況等をより詳細に把握するとともに，骨髄抑制が発現した際の医療現場での対応状況について情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として以下を実施する。 ・電子添文の「警告」，「禁忌」，「効能又は効果に関連する注意」，「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「薬剤等による白血球減少の既往歴のある患者」，「血小板減少（25,000/mm³以上100,000/mm³未満）のある患者」，「重大な副作用」の項に記載し，注意喚起する。 ・患者向医薬品ガイドを提供し，注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（症候性cCMV感染症） ・保護者向け資材の作成と提供（症候性cCMV感染症） 【選択理由】 医療従事者，保護者等に対して，製造販売後の副作用発現状況等に関する情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

重要な特定されたリスク	
血小板減少に伴う重篤な出血（消化管出血を含む）	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・国内臨床試験では認められていないが，国内製造販売後において，本剤との因果関係が否定できない重篤例が集積している．これまでに，血小板減少に伴う重篤な出血（消化管出血を含む）に関連する重篤な副作用として，6 件が報告されている(2022 年 1 月 31 日現在)．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における副作用発現状況等をより詳細に把握するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として以下を実施する． ・電子添文の「効能又は効果に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項に記載し，注意喚起する． ・患者向医薬品ガイドを提供し，注意喚起する． 追加のリスク最小化活動として以下を実施する． ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（症候性cCMV感染症） ・保護者向け資材の作成と提供（症候性cCMV感染症） 【選択理由】 医療従事者，保護者等に対して，製造販売後の副作用発現状況等に関する情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため．

重要な特定されたリスク	
腎不全	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・国内臨床試験では認められていないが、国内製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤例が集積している。これまでに、腎不全に関連する重篤な副作用として、20件が報告されている(2022年1月31日現在)。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における副作用発現状況等をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として以下を実施する。 ・電子添文の「効能又は効果に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。 ・患者向医薬品ガイドを提供し、注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（症候性cCMV感染症） 【選択理由】 医療従事者、保護者等に対して、製造販売後の副作用発現状況等に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な特定されたリスク	
腭炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・国内臨床試験では認められていないが，国内製造販売後において，本剤との因果関係が否定できない重篤例が集積している．これまでに，腭炎に関連する重篤な副作用として，3 件が報告されている(2022 年 1 月 31 日現在).
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における副作用発現状況等をより詳細に把握するため.
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として以下を実施する． ・電子添文の「効能又は効果に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項に記載し，注意喚起する． ・患者向医薬品ガイドを提供し，注意喚起する． 追加のリスク最小化活動として以下を実施する． ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（症候性cCMV感染症） 【選択理由】 医療従事者，保護者等に対して，製造販売後の副作用発現状況等に関する情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため.

重要な特定されたリスク	
深在性血栓性静脈炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・国内臨床試験では認められていないが、国内製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤例が集積している。これまでに、深在性血栓性静脈炎に関連する重篤な副作用として、2件が報告されている(2022年1月31日現在)。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における副作用発現状況等をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として以下を実施する。 ・電子添文の「効能又は効果に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。 ・患者向医薬品ガイドを提供し、注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（症候性cCMV感染症） 【選択理由】 医療従事者、保護者等に対して、製造販売後の副作用発現状況等に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な特定されたリスク	
痙攣，精神病性障害，幻覚，錯乱，激越，昏睡	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・国内臨床試験では認められていないが，国内製造販売後において，本剤との因果関係が否定できない重篤例が集積している．これまでに，痙攣，精神病性障害，幻覚，錯乱，激越，昏睡に関連する重篤な副作用として，15 件が報告されている(2022 年 1 月 31 日現在)．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における副作用発現状況等をより詳細に把握するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of リスク最小化活動として以下を実施する． ・電子添文の「効能又は効果に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項に記載し，注意喚起する． ・患者向医薬品ガイドを提供し，注意喚起する． 追加 of リスク最小化活動として以下を実施する． ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（症候性cCMV感染症） 【選択理由】 医療従事者，保護者等に対して，製造販売後の副作用発現状況等に関する情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため．

重要な特定されたリスク	
敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・国内臨床試験では認められていないが、国内製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤例が集積している。これまでに、敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症に関連する重篤な副作用として、102 件が報告されている(2022 年 1 月 31 日現在)。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における副作用発現状況等をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として以下を実施する。 ・電子添文の「効能又は効果に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項に記載し，注意喚起する。 ・患者向医薬品ガイドを提供し，注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（症候性cCMV感染症） ・保護者向け資材の作成と提供（症候性cCMV感染症） 【選択理由】 医療従事者，保護者等に対して，製造販売後の副作用発現状況等に関する情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
催奇形性、遺伝毒性及び発がん性	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、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おり、本剤も同様の作用があると考えられる。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における副作用発現状況等をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of リスク最小化活動として以下を実施する。 ・電子添文の「警告」，「禁忌」，「生殖能を有する者」，「妊婦」，「授乳婦」，「適用上の注意」，「その他の注意」の項に記載し，注意喚起する。 ・患者向医薬品ガイドを提供し，注意喚起する。 追加 of リスク最小化活動として以下を実施する。 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（症候性cCMV感染症） 【選択理由】 医療従事者，保護者等に対して，製造販売後の副作用発現状況等に関する情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
精子形成機能障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において，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と考えられる．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における副作用発現状況等をより詳細に把握するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of リスク最小化活動として以下を実施する． ・電子添文の「警告」，「その他の注意」の項に記載し，注意喚起する． ・患者向医薬品ガイドを提供し，注意喚起する． 追加 of リスク最小化活動として以下を実施する． ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（症候性cCMV感染症） 【選択理由】 医療従事者，保護者等に対して，製造販売後の副作用発現状況等に関する情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため．

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

神経学的後遺症（感音性難聴，精神発達遅滞，運動障害等）の長期的予後	
	有効性に関する検討事項とした理由： 症候性 cCMV 感染症患者における，本剤投与後の神経学的後遺症の長期的予後に関する情報は臨床試験では十分に得られていないため．
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者を対象とした調査）
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 症候性 cCMV 感染症患者における，本剤投与後の神経学的後遺症の長期的予後に関する情報を収集することを目的として，特定使用成績調査を実施する．

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，及び製造販売後調査より報告される有害事象症例などの安全性情報の確認・評価	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者を対象とした調査）	
	【安全性検討事項】 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 【有効性に関する検討事項】 神経学的後遺症（感音性難聴，精神発達遅滞，運動障害等）の長期的予後 【目的】 本剤が投与された症候性 cCMV 感染症患者を対象として，使用実態下における本剤の長期の有効性及び安全性に関する情報を収集する． 【実施計画案】 実施期間：5 年間 登録期間：4 年間 観察期間：1 症例あたり投与開始から 1 年間 予定症例数：承認後に本剤を投与した症候性 cCMV 感染症患者 65 例 調査方法：中央登録方式 【実施計画の根拠】 ＜観察期間設定根拠＞ 中枢神経障害を有する症候性 cCMV 感染症 of 患者を対象とした国内医師主導治験（VGCV-1 試験） of 観察期間が 6 ヶ月であることから，より長期 of 期間であり，使用実態下で追跡可能な期間として，本調査 of 1 症例あたり of 観察期間を投与開始から 1 年間とした． ＜予定症例数設定根拠＞ 中枢神経障害を有する症候性 cCMV 感染症 of 患者を対象とした国内医師主導治験（VGCV-1 試験）において，投与 6 ヶ月後 of 聴力障害レベル of ベースラインからの変化（best ear assessment）が「改善＋不変（聴力は正常のまま）＋不変（聴力障害が同程度）」 of 割合（以下，有効割合とする）は，100.0%（95%CI:86.2%～100.0%）であった．また，国内医師主導治験後 of 観察研究において 1 歳時点 of 聴力障害レベル of 有効割合は，91.7%であった．さらに，海外医師主導治験（CASG102 試験） of 非投与群で of 投与 6 ヶ月後および 12 ヶ月後以降 of 聴力障害レベル of 有効割合は，58.8%および 31.6%であった．本剤 of 製造販売後調査において，投与 12 ヶ月後 of 聴力障害レベル of 有効割合が 80%以上と仮定した場合，検出力 80%，有意水準 5%で海外医師主導治験（CASG102 試験） of 投与 6 ヶ月後 of 非投与群で of 有効割合 59%よりも有意に高値であることを確認するためには，44 例以上必要である．追跡不能や投与中止等により生じる脱落が 30%と仮定し，調査予定症例数を 65 例とする．早期中止例 of 割合が非常に高い，または追跡不能 of 割合が非常に高く，必要症例数が確保できないと考えられる場合等は目標症例を追加する．

	【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・ 安全性定期報告時：安全性情報及び有効性情報を包括的に評価する。 ・ 調査終了時：調査対象症例の観察期間が終了し，データ固定した段階で最終集計を実施する。 【結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・ 調査結果により新たな知見が見出された場合には，電子添文の改訂などリスク最小化計画の変更要否について検討する。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含め，リスク最小化計画の策定，医薬品安全性監視活動 内容の追加・変更の要否について検討する。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者を対象とした調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
【安全性検討事項】 「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」「催奇形性、遺伝毒性及び発がん性」「精子形成機能障害」による有害事象 【目的】 本剤による副作用の予防や早期検出、適切な診断・治療のための情報を提供する。 【具体的な方法】 医療従事者へ提供・説明し、資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 原則、安全性定期報告書提出時、再審査申請時に、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、あるいは新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、追加の資材作成など追加のリスク最小化策を検討する。
保護者向け資材の作成と提供
【安全性検討事項】 「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）」「敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症」による有害事象 【目的】 本剤による副作用発現について患者の保護者の確実な理解を促し、副作用の未然防止、早期発見及びその重症化を防ぐよう情報を提供する。 【具体的な方法】 医療従事者に提供・説明し、患者の保護者への説明時の利用及び提供を依頼する。 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 原則、安全性定期報告書提出時、再審査申請時に、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、あるいは新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、追加の資材作成など追加のリスク最小化策を検討する。

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，及び製造販売後調査より報告される有害事象症例などの安全性情報の確認・評価				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
特定使用成績調査 (症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者を対象とした調査)	65 例	安全性定期報告時 調査終了時	計画中	調査終了時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
特定使用成績調査 (症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者を対象とした調査)	65 例	安全性定期報告時 調査終了時	計画中	調査終了時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる 予定 of 時期	実施状況
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) of 作成と提供 (症候性 cCMV 感染症)	安全性定期報告時 再審査申請時	承認時より実施予定
保護者向け資材 of 作成と提供 (症候性 cCMV 感染症)	安全性定期報告時 再審査申請時	承認時より実施予定