日本標準商品分類番号 87625

医薬品リスク管理計画（RMP）

＊本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です。

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症

適正使用ガイド

監修 日本大学医学部 小児科学系小児科学分野
主任教授 森岡 一朗 先生

薬価基準収載

バリキサ®ドライシロップ5000mg

VALIXA® Dry syrup 5000mg（バルガンシクロビル塩酸塩製剤）

毒薬 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

1. 警告

1.1 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髄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。[7.1、8.3、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]

1.2 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ことを患者に説明し慎重に投与すること。[15.1、15.2.3 参照]

1.3 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。[9.4.1、9.4.2、9.5、9.6、9.7.1、15.2.1、15.2.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 好中球数500/mm^{3}未満又は血小板数25,000/mm^{3}未満等、著しい骨髄抑制が認められる患者[本剤の投与により重篤な好中球減少及び血小板減少が認められている。] [7.1、8.3、11.1.1、11.1.2 参照]

2.2 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、バラシクロビル等）に対する過敏症の既往歴のある患者

2.3 マリバビルを投与中の患者[10.1 参照]

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

田辺ファーマ

目次（CONTENTS）

はじめに …… 2

バリキサドライシロップのご使用に際して …… 3

効能又は効果/用法及び用量 …… 5

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症とは …… 6

作用機序 …… 7

投与前の注意事項 …… 8
- 投与禁忌の患者 …… 8
- 投与にあたり注意が必要な患者 …… 8

患者さんの保護者の方への説明 …… 9
- インフォームドコンセント …… 9
- 重要な説明事項 …… 9
- 保護者向け資材 …… 9

副作用 …… 10

臨床試験の成績 …… 11
- 有効性の結果 …… 13
- 安全性の結果 …… 15

Q&A …… 18

参考文献 …… 19

医薬品リスク管理計画（RMP）概要 …… 20

はじめに

バリキサドライシロップの有効成分であるバルガンシクロビル塩酸塩は、ガンシクロビルのL-バリンエステル体（プロドラッグ）であり、経口投与後、腸管壁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ます。ガンシクロビルは、サイトメガロウイルス（CMV）に感染した細胞内においてキナーゼ活性によりリン酸化されてガンシクロビル三リン酸となり、主にウイルスDNAポリメラーゼ（UL54）を阻害することにより抗ウイルス作用を示します[1-3]。

バルガンシクロビル塩酸塩は、米国･欧州など82ヵ国で承認されています（2022年3月28日時点）。
現在、日本で承認されている効能･効果は以下の通りです。

- ○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

今回、バルガンシクロビル塩酸塩は2022年5月に「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症」に対する希少疾病医薬品として指定され、2023年3月にバリキサドライシロップに対する「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症」の効能･効果が追加承認されました。

バリキサドライシロップの投与に伴う重大な副作用として、重篤な骨髄抑制（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）などがあらわれる場合があります。本適正使用ガイドは、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症におけるバリキサドライシロップの適正使用及び患者さんの安全確保を目的として作成しました。バリキサドライシロップ投与開始前の適正な患者さんの選択、投与開始後にご注意いただきたいこと、及び注意すべき副作用に関する情報と対策について解説したものです。バリキサドライシロップの使用にあたっては、最新の電子化された添付文書及び本適正使用ガイドを熟読してください。

注）症候性先天性サイトメガロウイルス感染症に対してバリキサドライシロップの承認された効能又は効果、効能又は効果に関連する注意は以下の通りです。

4. 効能又は効果

〈ドライシロップ〉

○症候性先天性サイトメガロウイルス感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 消化管障害等が合併した患者に本剤を投与する際には、吸収が低下するおそれがあるため、本剤の使用の適否については十分検討すること。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

5.5 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、神経学的後遺症リスクの高い中枢神経病変（難聴や網脈絡膜炎を含む）や治療が必要な臨床検査値異常等を有する患者にのみ投与すること。

バリキサドライシロップのご使用に際して

患者さんの安全確保と適正使用の推進のために、以下のチェックリストを参考に本剤ご使用の前に患者さんの状態を把握し、本剤を適正にご使用ください。本剤を使用する際には、国内外の学会のガイドラインなど最新の情報を参考にしてください。

適応症の確認

以下に該当することを確認してください。

□ 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症と診断された

□ 中枢神経病変（難聴や網脈絡膜炎）や治療が必要な臨床検査値異常等を有する新生児及び乳児である

↓

投与開始時の患者さんの月齢の確認

□ 国内及び海外で実施した臨床試験において、生後2ヵ月を超えて本剤を投与開始された際の有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤の投与開始は生後2ヵ月以内を目安としてください。

↓

禁忌の確認

以下に該当する場合は、本剤を投与しないでください。

□ 好中球数500/mm^{3}未満又は血小板数25,000/mm^{3}未満等、著しい骨髄抑制が認められる

↓

注意が必要な患者さんの確認

以下の患者さんでは、特に注意が必要です。

□ 白血球減少のある患者
本剤の投与により重篤な好中球減少が認められています。

□ 血小板減少（25,000/mm^{3}以上100,000/mm^{3}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ます。

□ 腎機能障害患者
腎機能障害を有する患者には、本剤投与の適否を十分に検討の上、本剤を使用する場合には、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、慎重に投与してください。
本剤は、主として腎臓から排泄されるため、これらの患者では、腎機能が正常な患者に比べて血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあります。

□ 肝機能障害患者
肝機能障害を悪化させるおそれがあります。

インフォームドコンセントの取得

患者さんの保護者の方に以下の内容について十分説明し、理解したことを確認してください。

- □ 重篤な骨髄抑制（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）等の副作用があらわれることがあること
- □ 本剤の活性代謝物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こと
- □ 本剤の活性代謝物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いるので、本剤も同様の作用があると考えられること
- □ 本剤が疾病を完治させる薬剤でないこと

用法及び用量に関する確認

- □ 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。

投与期間に関する確認

- □ 投与期間が6ヵ月を超えた場合の有効性及び安全性に関する情報は得られておらず、非臨床試験において発がん性が報告されている点を考慮し、本剤の投与期間は6ヵ月を目安としてください。

投与中の注意事項

- □ 定期的に血球数、血小板数等の血液学的検査を行ってください。
- □ 本剤投与中、好中球減少（500/mm^{3}未満）、血小板減少（25,000/mm^{3}未満）又はヘモグロビン減少（8g/dL未満）等、著しい骨髄抑制が認められた場合は、骨髄機能が回復するまで休薬してください。これより軽度の好中球減少（500～1,000/mm^3）及び血小板減少（25,000～50,000/mm^3）の場合は減量してください。
- □ 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してください。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ます。

4. 効能又は効果

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 消化管障害等が合併した患者に本剤を投与する際には、吸収が低下するおそれがあるため、本剤の使用の適否については十分検討すること。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

5.5 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、神経学的後遺症リスクの高い中枢神経病変（難聴や網脈絡膜炎を含む）や治療が必要な臨床検査値異常等を有する患者にのみ投与すること。

6. 用法及び用量

〈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。

7.用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与中、好中球減少（500/mm^{3}未満）、血小板減少（25,000/mm^{3}未満）又はヘモグロビン減少（8g/dL未満）等、著しい骨髄抑制が認められた場合は、骨髄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（500～1,000/mm^3）及び血小板減少（25,000～50,000/mm^3）の場合は減量すること。

7.2 腎障害のある患者、腎機能の低下している患者では、消失半減期が延長されるので、本剤投与にあたっては血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスに注意すること。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

7.8 投与期間が6ヵ月を超えた場合の有効性及び安全性に関する情報は得られておらず、非臨床試験において発がん性が報告されている点を考慮し、本剤の投与期間は6ヵ月を目安とすること。

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症とは

概要

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症は、胎児がサイトメガロウイルス（CMV）に感染し、出生時に神経学的徴候もしくは非神経学的徴候をきたす感染症です。感染した胎児のすべてが出生時より症状が出るわけではなく、20～30%が症候性、70～80%が無症候性の先天性感染として出生します。ただし、無症候性でもその後、障害が起きる場合があります。何らかの異常を伴う先天性CMV感染症の頻度は、現在出生1,000名に対し1名程度と推定されています。[4)]

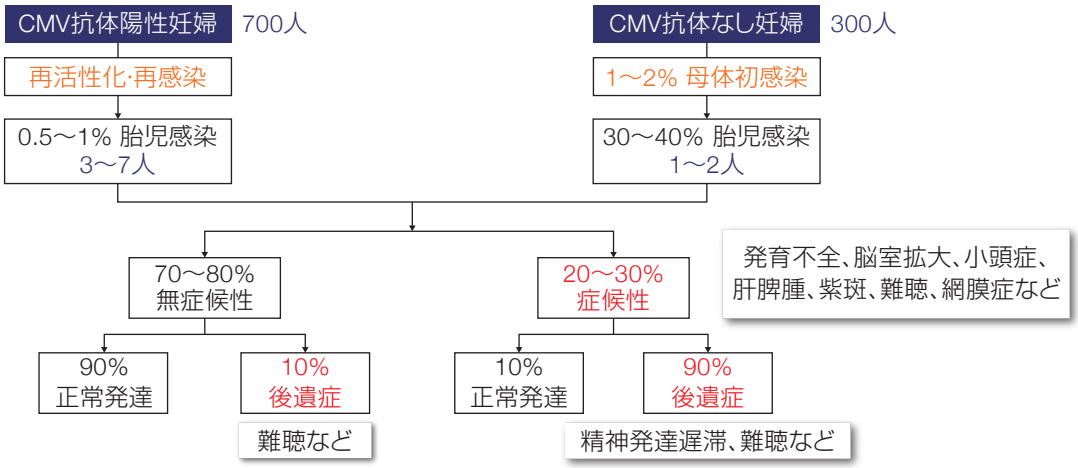
病因

妊婦がCMVの初感染、再感染を受けた場合、又は再活性化を認めた場合に、ウイルスが妊婦の胎盤を経由して胎児に感染して発症します。CMVに感染したことがない、すなわちCMVに対する抗体を持っていない妊婦では、妊娠中に1～2%がCMVに初感染し、そのうち30～40%で胎児感染に至ります。全体の約7割を占めるCMV抗体陽性の妊婦においても、CMVの再活性化又は再感染により、0.5～1%の頻度で出生児は先天性CMV感染症になるとされています。[4)]

症状

出生時の症状は、胎児発育不全、肝脾腫大、肝機能異常、小頭症、水頭症、脳室拡大、脳内石灰化、大脳皮質形成不全、白質障害、出血斑、血小板減少、貧血、黄疸、網脈絡膜炎、感音性難聴、肺炎などです。生まれた時には症状が無くても、半年以上たってから難聴、精神発達や成長の遅れ、運動の障害を起こすことがあります。
症候性の先天性CMV感染のうち約90%が、また無症候性の先天性感染ではその約10%が精神発達遅滞、運動障害、発達障害、難聴などの障害を発症します。[4)]それ以外の先天性感染児は、正常に発達します。

CMV母子感染と先天性感染児の後遺症リスク[4)]



診断

先天性CMV感染は、生後3週間以内の新生児の尿をCMV核酸検出法で検査して診断します（生後3週間を超えると、先天性感染と後天性感染の区別が困難となります）。2018年1月より、先天性CMV感染のリスクを有する生後3週間以内の新生児尿を用いたCMV核酸検査が保険適用となっています。[5)]

表　先天性CMV感染のリスクを有する新生児の例[5)]

① 症状を有する新生児	② 妊娠中に CMV 感染が疑われた妊婦からの出生児
【新生児】	【妊婦】
小頭症	妊娠中の感染徴候（発熱やリンパ節腫脹）
水頭症、脳室拡大	血中 CMV IgM 陽性や妊娠中の CMV IgG の陽転化
脳室周囲石灰化	③ **胎児期に異常所見があった新生児**
大脳皮質形成不全	【胎児】
肝脾腫、肝機能障害、黄疸	胎児発育不全
出血斑、ブルーベリーマフィン斑	胎児超音波検査での異常所見
聴覚障害疑い（新生児聴覚スクリーニング refer の判定）	脳室拡大、頭蓋内石灰化、小頭症、脳室周囲嚢胞
網膜脈絡膜炎	腹水、肝脾腫
SGA（Small for Gestational Age）　など	腸管高輝度　など

症候性先天性CMV感染症の診断および治療の際には、「先天性サイトメガロウイルス感染症診療ガイドライン」[6)]をご参照ください。

作用機序[1-3)]

バリキサドライシロップの有効成分であるバルガンシクロビルは、ガンシクロビルにL-バリンをエステル結合させ、ガンシクロビルより腸管での吸収を向上させたプロドラッグです。

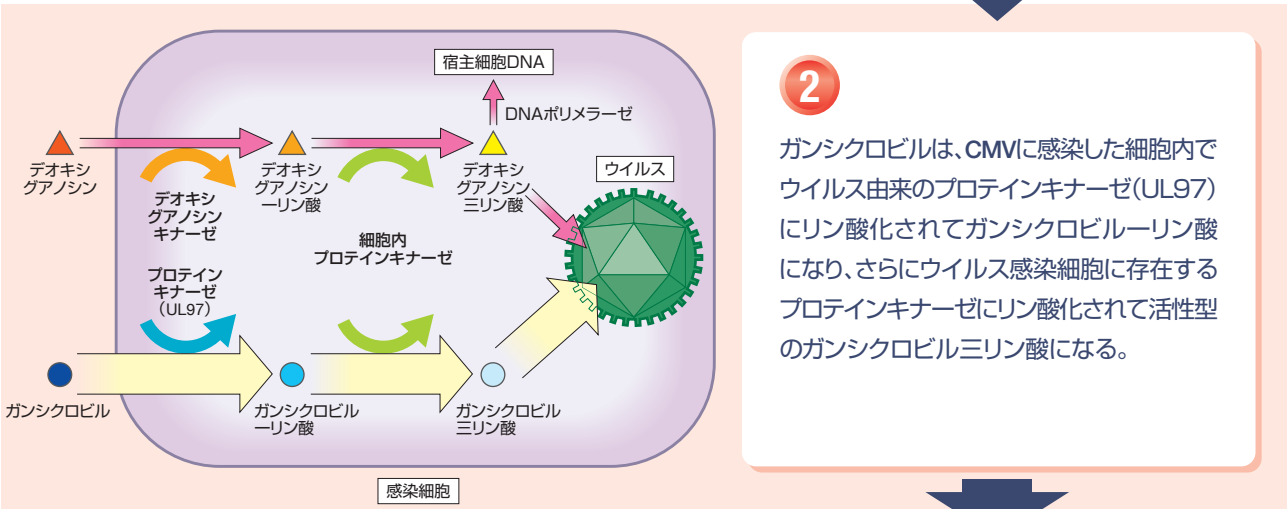
バルガンシクロビルは、経口投与された後、腸管及び肝臓のエステラーゼによりガンシクロビルに変換され、CMV感染細胞内へ移行し、抗ウイルス作用を示します。

腸管・肝臓

1

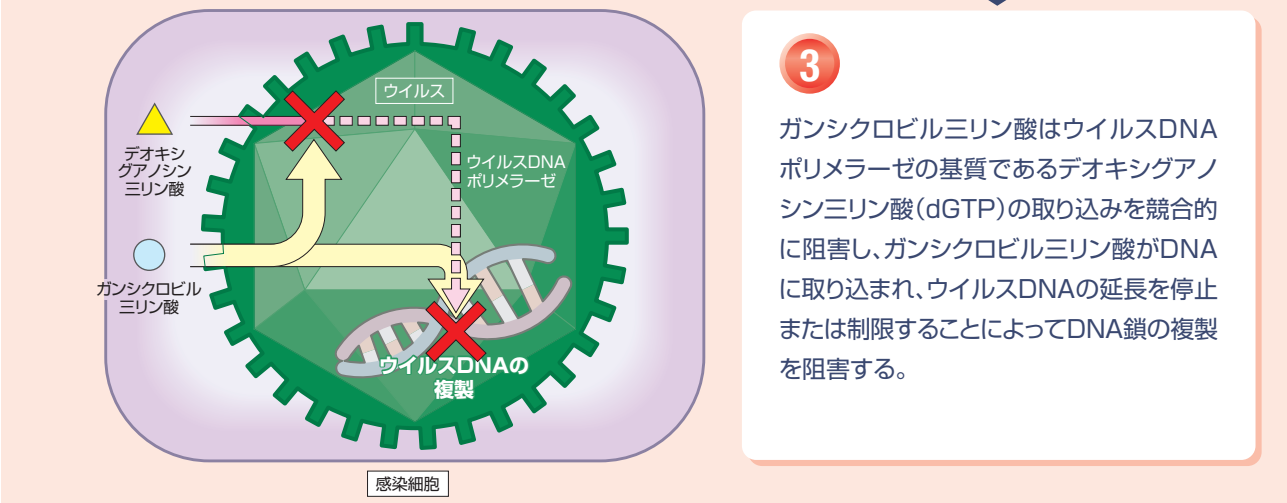
バルガンシクロビルは、腸管及び肝臓のエステラーゼにより速やかにガンシクロビルに変換される。

CMV感染細胞



2

ガンシクロビルは、CMVに感染した細胞内で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一リン酸になり、さらにウイルス感染細胞に存在するプロテイン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。



3

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の延長を停止または制限することによってDNA鎖の複製を阻害する。

投与前の注意事項

本剤を使用する際には、国内外の学会のガイドラインなど最新の情報を参考にしてください。

投与禁忌の患者：次の患者さんには投与しないでください。

好中球数500/mm^{3}未満又は血小板数25,000/mm^{3}未満等、著しい骨髄抑制が認められる患者には投与しないでください。（本剤の投与により重篤な好中球減少及び血小板減少の副作用が認められているため）

投与にあたり注意が必要な患者（特定の背景を有する患者等）

1 合併症・既往歴等のある患者

1-1 白血球減少のある患者

本剤の投与により重篤な好中球減少が認められています。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、慎重に投与してください。

1-2 血小板減少（25,000/mm^{3}以上100,000/mm^{3}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ます。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、慎重に投与してください。

2 腎機能障害患者

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ります。腎機能障害を有する患者には本剤投与の適否を十分に検討の上、本剤を使用する場合には、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、慎重に投与してください。本剤は主として腎臓から排泄されるため、これらの患者では腎機能が正常な患者に比べて血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあります。

3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させるおそれがあります。頻回に血液生化学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。

患者さんの保護者の方への説明

インフォームドコンセント

本剤による治療を受ける患者さんの保護者の方には、本剤投与前に治療法、期待できる効果、起こり得る副作用、その対処法などについて、十分な説明を行い、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ治療を開始してください。

重要な説明事項

1 本剤に特徴的な副作用（▶詳細についてはP10をご参照ください）
副作用と思われる症状が出た際には、ご自身の判断で対処を行わず、必ず主治医に連絡するようご説明ください。

2 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の治療以外で他の診療科又は病院などの医療機関を受診する際には、本剤による治療中であることを医師に告げるようお伝えください。

3 特定の背景を有する患者さんの保護者への説明（▶詳細についてはP8をご参照ください）
電子添文の「9.特定の背景を有する患者に関する注意」を参照の上、それぞれ特定の背景を有する患者さんの潜在的なリスク等について、あらかじめご説明ください。

4 治療終了後の対応
本剤投与終了後においても状態を十分に観察し、副作用と思われる症状が出た際には、必ず主治医に連絡するようご説明ください。

保護者向け資材

本剤による治療を受ける患者さんの保護者の方向けに、以下のような資材を作成しています。本剤による治療を開始する前のインフォームドコンセント取得時のご説明などにもご活用いただき、内容について十分にご理解いただくようご指導ください。

資材　冊子『（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』
本資材は、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の概略、本剤の特徴や飲ませ方、予想される副作用とその対策について解説しています。

副作用

【重大な副作用】

白血球減少、骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、好中球減少、貧血、血小板減少

〈発現状況〉

【症候性先天性サイトメガロウイルス感染症】

国内医師主導治験（VGCV-1試験）における副作用の発現割合は、「好中球数減少」33.3%（8/24例）、「好中球減少症」8.3%（2/24例）、「貧血」4.2%（1/24例）でした。[7)]

海外医師主導治験（CASG112試験）における副作用の発現割合は、6ヵ月投与群では「好中球減少症」21.3%（10/47例）「好中球数減少」及び「貧血」4.3%（2/47例）、「血小板減少」、「白血球数減少」及び「新生児好中球減少症」2.1%（1/47例）でした。また、6週投与群では、「好中球減少症」30.6%（15/49例）、「貧血」16.3%（8/49例）、「好中球数減少」4.3%（2/49例）、「ヘモグロビン減少」及び「血小板減少」2.0%（1/49例）でした。[8)]

【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】

国内臨床試験における副作用の発現割合は、「白血球減少」5.3%（2/38例）、「汎血球減少症」5.3%（2/38例）、「好中球数減少」 2.6%（1/38例）でした。[9)]

〈対策〉

電子添文

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1　本剤投与中、好中球減少（500/mm^{3}未満）、血小板減少（25,000/mm^{3}未満）又はヘモグロビン減少（8g/dL未満）等、著しい骨髄抑制が認められた場合は、骨髄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（500～1,000/mm^3）及び血小板減少（25,000～50,000/mm^3）の場合は減量すること。[10)]

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

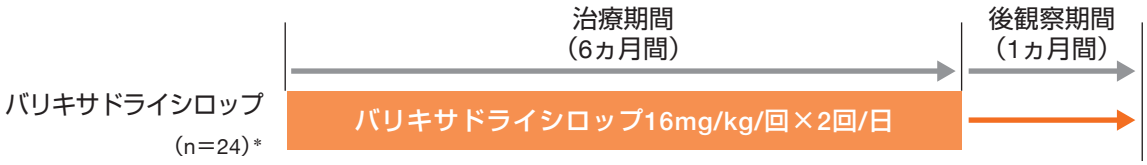
＜発現状況＞

血小板減少に伴う重篤な出血、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の発現は、国内及び海外の臨床試験では認められませんでしたが、他の効能･効果*における国内製造販売後では認められています。

*:後天性免疫不全症候群、臓器移植（造血幹細胞移植も含む）、及び悪性腫瘍におけるサイトメガロウイルス感染症、及び臓器移植（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

臨床試験の成績

国内第Ⅲ相非盲検試験:医師主導治験(VGCV-1試験)[7)]

目 的	症候性先天性CMV感染児を対象とし、本剤の有効性及び安全性を評価する
デザイン	多施設共同オープンラベル単群試験
対 象	中枢神経障害を呈する症候性先天性CMV感染症と診断された新生児24例 **主な対象基準** 生後21日以内に実施した尿中CMV核酸検出キットでCMV核酸の検出、中枢神経障害(小頭症、水頭症・脳室拡大、脳室周辺石灰沈着、大脳皮質形成不全・白質障害、網脈絡膜炎、聴性脳幹反応異常:これらのいずれかに該当)を有し、在胎期間32週以上、登録時体重が1,800g以上の患者であること。また、同意取得時に生後2ヵ月以内で、同意取得後4週間以内に本剤が投与できる患者を対象とした。 **主な除外基準** 抗生物質の投与が必要な細菌感染症、患者の母親がHIV陽性又は患者がHIV陽性感染症、無脳症や他の原因の水頭症、以下に該当する臨床検査値異常(血清クレアチニンが1.5mg/dL超、好中球数500/mm^{3}未満,血小板数25,000/mm^{3}未満)、これらのいずれかに該当した場合は不適格とした。
方 法	 * 対象の生後2ヵ月以内に被験者の代諾者から同意を得たのち、スクリーニング検査(最大4週間)を行い、適格性を判定した。 投与方法:バリキサドライシロップ16mg/kg/回を1日2回経口投与 投与期間:6ヵ月間 本剤の投与期間中はCMV感染症の治療薬であるガンシクロビル(本剤の活性本体)、ホスカルネットナトリウム水和物、レテルモビルは併用禁止とした。また、本剤の安全性プロファイルを考慮し、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少、肝機能検査値高値が認められた場合には、事前規定に従い、本剤を減量・休薬及び中止した。

注)症候性先天性サイトメガロウイルス感染症に対してバリキサドライシロップの承認された効能又は効果、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量は以下の通りです。

4. 効能又は効果

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 消化管障害等が合併した患者に本剤を投与する際には、吸収が低下するおそれがあるため、本剤の使用の適否については十分検討すること。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

5.5 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、神経学的後遺症リスクの高い中枢神経病変(難聴や網脈絡膜炎を含む)や治療が必要な臨床検査値異常等を有する患者にのみ投与すること。

6. 用法及び用量

〈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。

評価項目	**主要評価項目** 投与6ヵ月後の全血中CMV量のベースラインからの変化量 **重要な副次評価項目** 投与6ヵ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化 **その他の副次評価項目** 全血中CMV量の経時推移、投与6ヵ月後の血漿中CMV量のベースラインからの変化量、尿中CMV量の経時推移、ベースラインで認められた血小板数減少、肝機能障害、網脈絡膜炎の改善、発育に係る指標（身長、体重、頭囲）、運動発達段階の到達（寝返り、定頸）など **安全性** 有害事象及び副作用など（注目すべき重要な有害事象:投与中止に該当する白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、汎血球減少、再生不良性貧血および骨髄抑制） **薬物動態** 投与6週後の血漿中ガンシクロビル濃度

患者背景

患者数	n=24
在胎週数（中央値（最小値～最大値））	38.43週（34.0週～41.7週）
年齢*1)（中央値（最小値～最大値））	35.5日齢（14日齢～66日齢）
身長*2)（中央値（最小値～最大値））	51.10cm（41.0cm～58.5cm）
体重*2)（中央値（最小値～最大値））	3.3475kg（1,822g～5,400g）
頭囲*2)（中央値（最小値～最大値））	35.00cm（30.0cm～46.0cm）
原疾患に伴う中枢神経障害あり	100%（24例） ・小頭症:8.3%（2例） ・水頭症・脳室拡大:50.0%（12例） ・脳室周辺石灰沈着:12.5%（3例） ・大脳皮質形成不全:29.2%（7例） ・白質障害:33.3%（8例） ・網脈絡膜炎:4.2%（1例） ・聴性脳幹反応異常:87.5%（21例）
原疾患に伴う中枢神経障害以外の臨床症状あり	・100,000/mm^3 未満の血小板数減少:4.2%（1例） ・AST 100 IU/L 以上の肝機能障害:4.2%（1例）
ベースラインの聴力障害レベル （両耳の最良の耳）	n=24 正常:20.8%（5例） 軽度:54.2%（13例） 中等度:20.8%（5例） 重度:4.2%（1例）

*1）本剤投与開始時データ、*2）ベースライン時データ

有効性の結果

CMV量の変化(全血中):主要評価項目

バリキサドライシロップの投与6ヵ月後の全血中CMV量のベースラインからの変化量について、統計学的に有意な低下が認められました(p<0.0001、Wilcoxon符号順位検定)。また、主要評価項目の副次解析の結果、投与6ヵ月後の全血中CMV量が測定限界値未満の被験者割合は95.8%(23/24例)でした。

投与6ヵ月後の全血中CMV量のベースラインからの変化量(主要評価項目)(FAS)※2

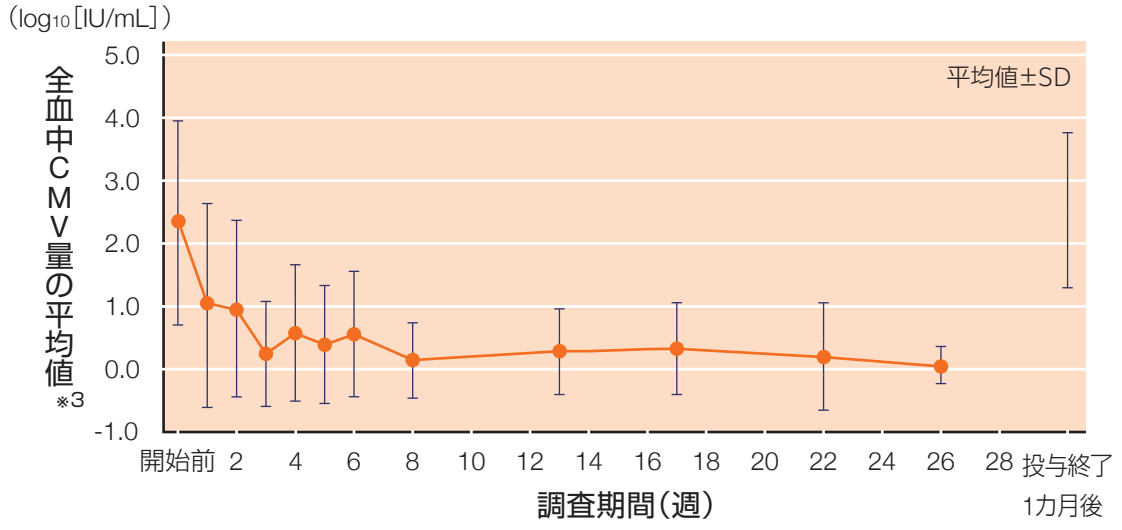
	中央値(95%信頼区間)
バリキサドライシロップ(n=24)	-246.0(-905.0〜-35.0)IU/mL※1

※1:p<0.0001(Wilcoxon符号順位検定)

※2:FAS(Full Analysis Set):最大の解析対象集団。
本試験においてはバリキサドライシロップが投与された全ての対象者24例(投与完了した対象者21例、投与中止した対象者3例)をFASとした。

本剤投与期間中の全血中CMV量は、下図の通りに推移しました。

全血中CMV量の経時推移(その他の副次評価項目)(FAS)



※3:常用対数に変換した値

聴力障害への影響:重要な副次評価項目

Best ear assessmentにおいて、バリキサドライシロップの投与6ヵ月後の聴力障害レベルがベースラインに対して変化した被験者の割合は「①改善+②不変(聴力は正常のまま)+③不変(聴力障害が同程度)」が100.0%であり、閾値として設定した59.0%*との間に統計学的有意差が認められました(階層手順、Wilsonのスコアに基づく方法にて算出した信頼区間下限との比較)。

*:海外治験CASG102試験の無治療の成績を参考に設定。

投与6ヵ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化(重要な副次評価項目)(FAS)

聴力障害レベルのベースラインからの変化	best ear assessment (24例)	total ear assessment (48耳)
① 改善	14(58.3)	19(39.6)
② 不変(聴力は正常のまま)	4(16.7)	6(12.5)
③ 不変(聴力障害が同程度)	6(25.0)	20(41.7)
④ 増悪	0(0.0)	3(6.3)
① + ②	18(75.0[55.1〜88.0])	25(52.1[37.4〜66.8])
① + ② + ③	24(100.0[86.2〜100.0])※1	45(93.8[87.1〜100.4])

例数または耳数(%)、表中の[ ]は95%信頼区間

※1:閾値として設定した59.0%に対する統計学的有意差あり(階層手順、Wilsonのスコアに基づく方法にて算出した信頼区間下限との比較)

聴力障害レベルの分類

聴力障害レベル	聴性脳幹反応(ABR:Auditory Brainstem Response)出現レベル
正常な聴力	0〜20dB
軽度の聴力障害	21〜45dB
中等度の聴力障害	46〜70dB
重度の聴力障害	71dB以上

聴力障害レベルのベースラインからの変化の分類

分類	聴力障害レベルの変化
① 改善	ベースラインより6ヵ月後の聴力障害レベルが軽い
② 不変(聴力は正常のまま)	ベースラインより6ヵ月後の聴力障害レベルが同じで「正常な聴力」
③ 不変(聴力障害が同程度)	ベースラインより6ヵ月後の聴力障害レベルが同じで「正常な聴力」以外
④ 増悪	ベースラインより6ヵ月後の聴力障害レベルが重い

安全性の結果

安全性（安全性解析対象集団）

有害事象の発現

有害事象の発現割合は79.2%（19/24例）で、重症度別ではGrade 1が41.7%（10/24例）、Grade 2が33.3%（8/24例）、Grade 3が4.2%（1/24例）でした。Grade 4の有害事象は認められませんでした。副作用の発現割合は45.8%（11/24例）でした（※副作用の詳細は後述）。

注目すべき重要な有害事象（投与中止に該当する白血球減少、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髄抑制）の発現割合は12.5%（3/24例:好中球数減少2例及び好中球減少症1例）で、このうち1例は重篤な有害事象に該当しました。死亡例は認められませんでした。

重篤な有害事象の発現割合は4.2%（1/24例:好中球数減少）であり、この事象は本剤との因果関係ありと判断され、重篤な副作用にも該当しました。

投与中止に至った有害事象の発現割合は12.5%（3/24例）であり、注目すべき重要な有害事象と同一の3例でした。本剤の休薬に至った有害事象は8例（好中球数減少5例、好中球減少症2例、貧血1例）に発現し、貧血以外は本剤との因果関係ありと判断され、その重症度はGrade 1またはGrade 2でした。休薬8例中5例で有害事象が回復し、本剤の投与を再開したうえで治験を完了しました（ただし、好中球数減少2例及び好中球減少症1例は、本剤の投与再開後にも好中球数減少が繰り返し認められたため、本剤の規定投与量の半量で投与を継続しました）。一方で、残る3例（好中球数減少2例及び好中球減少症1例）では当該有害事象が回復せず、治験を中止しました。

最も多く認められた有害事象の器官別大分類（SOC）は、皮膚および皮下組織障害58.3%（14/24例）であり、次いで、感染症および寄生虫症37.5%（9/24例）、臨床検査33.3%（8/24例）、血液およびリンパ系障害25.0%（6/24例）、胃腸障害20.8%（5/24例）でした。最も多く発現した有害事象は、おむつ皮膚炎37.5%（9/24例）であり、次いで好中球数減少 33.3%（8/24例）、便秘 20.8%（5/24例）、貧血、上咽頭炎及び乳児湿疹が各16.7%（4/24例）でした。好中球減少症の発現割合は8.3%（2/24例）でした。

有害事象の要約（n=24）

項目		例数（%）
有害事象	全Grade	19（79.2）
	Grade 1	10（41.7）
	Grade 2	8（33.3）
	Grade 3	1（4.2）
	Grade 4	0（0.0）
重篤な有害事象		1（4.2）
注目すべき重要な有害事象※1		3（12.5）
有害事象による治験薬の中止症例		3（12.5）

※1:投与中止に該当する白血球減少、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髄抑制

有害事象の一覧（n=24）

器官別大分類（SOC）/基本語（PT）	例数（%）
すべての有害事象	19（79.2）
血液およびリンパ系障害	6（25.0）
貧血	4（16.7）
好中球減少症	2（8.3）
胃腸障害	5（20.8）
便秘	5（20.8）
一般・全身障害および 投与部位の状態	3（12.5）
発熱	3（12.5）
感染症および寄生虫症	9（37.5）
膿痂疹	2（8.3）
上咽頭炎	4（16.7）
中耳炎	2（8.3）
上気道感染	1（4.2）
水痘	1（4.2）
皮膚カンジダ	2（8.3）
臨床検査	8（33.3）
好中球数減少	8（33.3）
生殖系および乳房障害	1（4.2）
亀頭包皮炎	1（4.2）
皮膚および皮下組織障害	14（58.3）
おむつ皮膚炎	9（37.5）
湿疹	2（8.3）
皮脂欠乏性湿疹	1（4.2）
乳児湿疹	4（16.7）
紅斑	1（4.2）
汗疹	1（4.2）
発疹	1（4.2）
蕁麻疹	1（4.2）

※ICH国際医薬用語集（MedDRA/J）バージョン24.0を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。

副作用の発現

副作用の発現割合は45.8%（11/24例）でした。好中球数減少33.3%（8/24例）、好中球減少症8.3%（2/24例）、重篤な副作用の発現割合は好中球数減少4.2%（1/24例）でした。感染症に関連する事象の発現は認められませんでした。
重症度別では、Grade 4の副作用は発現せず、Grade 3が好中球数減少1例、Grade 2は4例（好中球数減少3例、好中球減少症1例）であり、その他の副作用はGrade 1でした。

副作用の一覧（n=24）

器官別大分類（SOC）/基本語（PT）	例数（%）
すべての副作用	11（45.8）
血液およびリンパ系障害	3（12.5）
貧血	1（4.2）
好中球減少症	2（8.3）
臨床検査	8（33.3）
好中球減少	8（33.3）

重症度別の副作用（n=24）

器官別大分類（SOC）/基本語（PT）	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
すべての副作用	6（25.0）	4（16.7）	1（4.2）	0（0.0）
血液およびリンパ系障害	2（8.3）	1（4.2）	0（0.0）	0（0.0）
貧血	1（4.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
好中球減少症	1（4.2）	1（4.2）	0（0.0）	0（0.0）
臨床検査	4（16.7）	3（12.5）	1（4.2）	0（0.0）
好中球減少	4（16.7）	3（12.5）	1（4.2）	0（0.0）

※ICH国際医薬用語集（MedDRA/J）バージョン24.0を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。

VGCV-1試験における有害事象の重症度分類

程度	VGCV-1試験における基準
Grade 1	軽度の有害事象: 治療を要さない、あるいは最低限度の治療を要する事象
Grade 2	中等度の有害事象: 治療、あるいは経過観察のための入院を要する事象
Grade 3	高度の有害事象: 有害事象の治療に必要な入院※1、侵襲的治療、IVR※2、輸血、治療的内視鏡、手術等を要する顕著な症状を有する事象
Grade 4	生命を脅かす、又は活動不能、動作不能となる有害事象: 急性で生命を脅かす代謝性、心血管系の合併症等、あるいは集中治療や緊急処置（緊急IVR※2、治療的内視鏡、手術等）を要する事象

※1:医療機関に1泊以上（overnight stay）することであり、外来での点滴治療が長引いた場合は含まないとした。経過観察目的の入院や事前に予定されていた入院も含まないとした。また、救急外来での治療行為自体は原則的に入院とはみなさなかった。ただし、被験者が救急外来で長時間を過ごした場合等には、その状況を考慮してそれが入院とみなせるかどうかを治験責任医師又は治験分担医師が判断した。
※2:画像診断的介入治療（Interventional radiology）

Q バリキサドライシロップは無症候性の先天性CMV感染症にも使用できますか？

A　バリキサドライシロップは、無症候性の先天性CMV感染症に対しては適応外です。「本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、神経学的後遺症リスクの高い中枢神経病変（難聴や網脈絡膜炎を含む）や治療が必要な臨床検査値異常等を有する患者にのみ投与すること」とされています。

Q 好中球減少、血小板減少数等の確認のための血液学的検査は、どれくらいの頻度で行えばよいですか？

A　「バルガンシクロビル治療の適正使用の手引き」[6)]では『投与開始後に血球数の低下が始まるので、投与開始後は週1回、血球減少のリスクの高い状態では（白血球数、血小板数、ヘモグロビン値等が投与前から低値など）は週2回以上の頻度で実施することが適当と考えられる』とされています。
国内の医師主導治験では、投与前、投与開始6週までは週1回、以降、投与開始6カ月まで月1回の血液検査が行われていました。

Q 投与期間は6カ月を目安となっていますが、途中で休薬があった場合の投与期間はどのようになりますか？

A　休薬期間を含まずに、投与期間は6カ月を目安としてください。

Q バリキサドライシロップの治療効果の確認のため、血中CMV量を測定することはできますか？

A　現時点では保険適用がありませんが、全血中CMV量の測定は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）成育疾患克服等総合研究事業–BIRTHDAYサイトメガロウイルス、トキソプラズマ等の母子感染の予防と診療に関する研究班のホームページ（http://cmvtoxo.umin.jp）で、無償で中央診断を申し込むことができます。また、現時点では保険適用がないため自費になりますが、検査受託会社で血漿中CMV量を測定することも可能です。また、推奨される血中CMV量の測定時点については、「先天性サイトメガロウイルス感染症診療ガイドライン」[6)]をご参照ください。

参考文献

1）Ashton, W. T. et al.:Biochem. Biophys. Res. Commun. 1982;108（4）:1716-1721

2）Smee, D. F.:Mol. Cell. Biochem. 1985;69（1）:75-81

3）Mar, E. et al.:J. Virol. 1985;53（3）:776-780

4）山田秀人:周産期医学. 2021;51（3）:386-389

5）日本小児科学会 予防接種･感染症対策委員会. 先天性サイトメガロウイルス感染の確定診断のための生後3週間以内の新生児尿を用いたCMV核酸検査が保険適用になりました（修正版）. https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/CMV_Sindan_201912.pdf（2022年12月23日アクセス）

6）日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業―BIRTHDAY　症候性先天性サイトメガロウイルス感染症を対象としたバルガンシクロビル治療の開発研究班編集:先天性サイトメガロウイルス感染症診療ガイドライン2023, 診断と治療社, 2023

7）田辺ファーマ（株）:症候性先天性CMV感染児を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験（VGCV-1試験）（社内資料）（M2.5,M2.7.3,M2.7.4,M2.7.6）（承認時評価資料）

8）田辺ファーマ（株）:症候性先天性CMV感染児を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験（CASG112試験）（社内資料）

9）田辺ファーマ（株）:移植後CMV感染及び感染症患者における臨床試験（社内資料）（M2.7.4）

10）田辺ファーマ（株）:バリキサ®ドライシロップ添付文書

医薬品リスク管理計画（RMP）概要

医薬品リスク管理計画（RMP）は、個別の医薬品ごとに、（1）安全性検討事項（重要な関連性が明らか又は疑われる副作用や不足情報）、（2）医薬品安全性監視活動（市販後に実施される情報収集活動）、（3）リスク最小化活動（医療関係者への情報提供や使用条件の設定等の医薬品のリスクを低減するための取り組み）についてまとめたものです。
以下に、バリキサドライシロップ5000mgのRMPの概要をまとめます。

医薬品リスク計画（RMP）

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 ·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	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		

↓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
·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
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後データベース調査（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
·製造販売後データベース調査（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
·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 ·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

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

バルガンシクロビル塩酸塩製剤

バリキサ®錠450mg
バリキサ®ドライシロップ5000mg

VALIXA® Tablets, Dry syrup

1. 警告

1.1 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髄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。[7.1、8.3、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]

1.2 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ことを患者に説明し慎重に投与すること。[15.1、15.2.3 参照]

1.3 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。[9.4.1、9.4.2、9.5、9.6、9.7.1、15.2.1、15.2.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 好中球数500/mm³未満又は血小板数25,000/mm³未満等、著しい骨髄抑制が認められる患者［本剤の投与により重篤な好中球減少及び血小板減少が認められている。］［7.1、8.3、11.1.1、11.1.2 参照］

2.2 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、バラシクロビル等）に対する過敏症の既往歴のある患者

* 2.3 マリバビルを投与中の患者［10.1 参照］

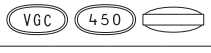
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	バリキサ錠450mg	バリキサドライシロップ5000mg
有効成分	1錠中 バルガンシクロビル塩酸塩496.3mg（1錠中 バルガンシクロビルとして450mg）	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）
添加剤	クロスポビドン、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸、セルロース、ヒプロメロース、ポビドン、ポリソルベート80、マクロゴール400	D-マンニトール、フマル酸、ポビドン、安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、マルトデキストリン、プロピレングリコール、アラビアゴム末、香料

3.2 製剤の性状

販売名	バリキサ錠450mg					バリキサドライシロップ5000mg	
性状・剤形	淡赤色・フィルムコーティング錠					白色～微黄色の粉末	
	外形					1瓶（12.0g）に精製水91mLを加えて調製した溶液は次のとおり	
	識別コード	VGC450			溶液	性状	無色～黄赤色の澄明な液
	サイズ	長径(mm) 17.0	短径(mm) 8.0	厚さ(mm) 7.0	重量(g) 0.62	濃度	バルガンシクロビル 50.0mg/mL
						液量(1瓶中)	100mL

4. 効能又は効果

〈製剤共通〉

○ 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

〈ドライシロップ〉

○ 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 消化管障害等が合併した患者に本剤を投与する際には、吸収が低下するおそれがあるため、本剤の使用の適否については十分検討すること。

〈サイトメガロウイルス感染症〉

5.2 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回ると判断される場合にのみ投与すること。

5.3 後天性免疫不全症候群患者においては、ヘモグロビン濃度8g/dL未満の患者における本剤投与の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を行うこと。

〈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〉

5.4 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、発症リスクの高い患者（サイトメガロウイルス抗体ドナー陽性かつレシピエント陰性等）において治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

5.5 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、神経学的後遺症リスクの高い中枢神経病変（難聴や網脈絡膜炎を含む）や治療が必要な臨床検査値異常等を有する患者にのみ投与すること。

6. 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×体表面積（m²）×推定糸球体ろ過量（mL/min/1.73m²）

〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与中、好中球減少（500/mm³未満）、血小板減少（25,000/mm³未満）又はヘモグロビン減少（8g/dL未満）等、著しい骨髄抑制が認められた場合は、骨髄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（500～1,000/mm³）及び血小板減少（25,000～50,000/mm³）の場合は減量すること。［1.1、2.1、8.3、11.1.1 参照］

7.2 腎障害のある患者、腎機能の低下している患者では、消失半減期が延長されるので、本剤投与にあたっては血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスに注意すること。参考までに、投与量の調整に関し、成人における外国での標準的な本剤の減量の目安を下表に示す。［9.2、9.7.4、9.8、16.6.1 参照］

クレアチニンクリアランス（mL/min）	バリキサ錠450mgの用法及び用量	
	初期治療	維持治療、発症抑制
≧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

クレアチニンクリアランス（mL/min）	バリキサドライシロップ5000mgの用法及び用量	
	初期治療	維持治療、発症抑制
≧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225mgを1日1回
10～24	1回225mgを1日1回	1回125mgを1日1回
＜10	1回200mgを週3回透析後	1回100mgを週3回透析後

推定クレアチニンクリアランスは血清クレアチニン値を用い以下の式で算出すること。

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

女性の場合=0.85×男性の値

〈サイトメガロウイルス感染症〉

7.3 初期治療について、21日間を超える本剤投与の有効性及び安全性に関する情報は得られていないので、21日間を超える投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに限ること。［17.1.1 参照］

7.4 サイトメガロウイルス血症の陰性化を確認した場合には、初期治療を終了すること。

7.5 維持治療は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ行い、不必要な長期投与は避けること。

7.6 維持治療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。

〈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〉

7.7 移植後早期より投与を開始し、腎移植患者では200日まで、腎臓以外の臓器移植患者では100日までの投与を目安とすること。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

●詳細は電子添文等をご参照ください。

●警告・禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご留意ください。

7.8 投与期間が6ヵ月を超えた場合の有効性及び安全性に関する情報は得られておらず、非臨床試験において発がん性が報告されている点を考慮し、本剤の投与期間は6ヵ月を目安とすること。[15.2.1、15.2.2、17.1.3 参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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感染症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。

8.2 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。本剤を投与する場合には、ガンシクロビル点滴静注製剤よりもAUCが高くなることがあるので、ガンシクロビル点滴静注製剤から本剤に変更する場合は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。[16.1.2 参照]

8.3 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。[1.1、2.1、7.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]

8.4 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。[11.1.3参照]

8.5 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従事させないこと。

〈サイトメガロウイルス感染症〉

8.6 サイトメガロウイルス網膜炎の投与期間については、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

8.7 本剤を使用する際には、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

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 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。[1.1、8.3、11.1.1 参照]

9.1.2 血小板減少（25,000/mm³以上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。[1.1、8.3、11.1.1、11.1.2 参照]

9.1.3 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。

9.2 腎機能障害患者

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。[7.2、9.7.4、16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性が使用する場合、投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。[1.3、9.5、15.2.1 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性が使用する場合、投与期間中及び投与後90日間は有効な避妊を行うよう指導すること。本剤の活性代謝物であるガンシクロビルで、マウスを用いた小核試験等において遺伝毒性が認められている。[1.3、15.2.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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（ウサギ、静脈内投与）で、妊孕性の低下、催奇形性（外形異常等）及び遺伝毒性があることが報告されている。[1.3、2.4、9.4.1、15.2.1、15.2.4 参照]

9.6 授乳婦

投与期間中は授乳しないことが望ましい。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（ラット）において、乳汁への移行が認められている。また、ガンシクロビルは動物実験（マウス）において発がん性が認められている。[1.3、15.2.2 参照]

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 長期投与による発がん性及び生殖毒性の可能性があることを慎重に考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[1.3、15.2.1、15.2.2 参照]

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症以外の効能〉

9.7.2 低出生体重児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈サイトメガロウイルス感染症の発症抑制〉

9.7.3 副作用の発現状況等を考慮し、必要に応じて投与量を調節すること。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

9.7.4 腎機能障害を有する患者には、本剤投与の適否を十分に検討の上、本剤を使用する場合には、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。本剤は、主として腎臓から排泄されるため、これらの患者では、腎機能が正常な患者に比べて血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.2、9.2、16.6.1 参照]

9.8 高齢者

腎機能障害例への投与を参考にし、用量を調節するなど、慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、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。[7.2 参照]

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
マリバビル（リブテンシティ）[2.3 参照]	併用により、本剤の抗ウイルス作用が阻害されるおそれがある。	マリバビルは、本剤の活性化又はリン酸化に必要なウイルス由来のUL97を阻害する。

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
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。
イミペネム・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。	機序は不明である。
骨髄抑制作用のある薬剤及び腎機能障害作用のある薬剤 ジアフェニルスルホン ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩 ドキソルビシン塩酸塩 ヒドロキシカルバミド フルシトシン アムホテリシンB ペンタミジン イセチオン酸塩 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。	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。
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トリメトプリムの併用により、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}が12%上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
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。	機序は不明である。
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。	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。

＊＊2025年12月改訂（第５版）D13
＊2024年11月改訂（第４版）

日本標準商品分類番号
87625

貯　　法	：室温保存
有効期間	：3年
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	

	錠	ドライシロップ
承認番号	21600AMY00142	23000AMX00794
販売開始	2004年11月	2018年12月

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 プレドニゾロン タクロリムス	本剤との併用により、重篤な血小板減少が報告されている。	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。

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、異常が認め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 白血球減少（6.4%[注1)]）、**骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、好中球減少、貧血、血小板減少**（いずれも5%未満[注1)]）

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。［1.1、2.1、7.1、8.3、9.1.1、9.1.2 参照］

11.1.2 血小板減少に伴う重篤な出血（消化管出血を含む）（5%未満[注1)]）

［1.1、2.1、8.3、9.1.2 参照］

11.1.3 腎不全（頻度不明[注2)]）

［8.4 参照］

11.1.4 膵炎（5%未満[注1)]）

11.1.5 深在性血栓性静脈炎（頻度不明[注2)]）

11.1.6 痙攣、精神病性障害、幻覚、錯乱、激越（いずれも5%未満[注1)]）、**昏睡**（頻度不明[注2)]）

11.1.7 敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症（5%未満[注1)]）

11.2 その他の副作用

	5%未満[注1)]	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、リンパ節症（lymphadenopathy）、脾腫
全身症状	発熱、浮腫	悪寒、疲労、無力症、倦怠感、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	発疹、そう痒	光線過敏性反応、蕁麻疹
消化器	下痢、悪心、嘔吐、上腹部痛	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、消化不良、口渇、胃炎、胃腸障害、腹部膨満、鼓腸放屁、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、鎮静、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		頻尿、尿路感染、血尿
肝臓	AST上昇・ALT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	CK上昇	関節痛、両下肢痙直、筋肉痛、筋無力症、背痛、骨痛
感覚器	副鼻腔炎	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、耳痛、耳鳴、難聴
その他	糖尿病	体重減少、インポテンス、高血糖、低血糖、乳房痛、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

注1）副作用の発現頻度は、有害事象に基づく発現頻度及び製造販売後調査の結果を含む。

注2）頻度不明の副作用は、本剤の外国の安全性情報又はガンシクロビル点滴静注製剤の国内の安全性情報に基づく（いずれの安全性情報も有害事象及び製造販売後調査の結果を含む）。

13. 過量投与

13.1 症状

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。

13.2 処置

血中濃度を下げるために血液透析及び水分補給を行うことが勧められる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈錠〉

14.1.1 本剤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。

〈ドライシロップ〉

14.1.2 本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、皮膚や粘膜に直接触れないようにすること。もし、触れた場合は石鹸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。

14.1.3 溶液を調製してから患者へ交付すること。

14.1.4 溶液を調製する際は、キャップを外した後、91mLの精製水を瓶に添加し、キャップで施栓する。瓶内の粉末が溶解するまで、よく振り混ぜる。

14.2 薬剤交付時の注意

〈ドライシロップ〉

14.2.1 患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。

・本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、皮膚や粘膜に直接触れないようにすること。もし、触れた場合は石鹸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。

・調製した溶液は、凍結を避けて冷蔵庫（2～8℃）に保存し、調製後49日以内に使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された非無作為化非盲検の市販後臨床試験において、サイトメガロウイルス感染症の発症抑制のためバルガンシクロビルを最長200日間投与された成人の腎移植患者（24例）では、非投与患者（14例）と比較して、精子濃度が低下したとの報告がある。ただし、バルガンシクロビル投与終了6ヵ月後には、バルガンシクロビル投与患者（20例）の精子濃度は非投与患者（10例）と同程度まで回復した。［1.2、15.2.3参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 遺伝毒性：バルガンシクロビル及びその活性代謝物であるガンシクロビ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、さらにガンシクロビ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ビルにがん原性が認められたことと符合する。バルガンシクロビルもがん原性があると考えられる。［1.3、7.8、9.4.1、9.4.2、9.5、9.7.1 参照］

15.2.2 がん原性：バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルで、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/日以上の投与量で雄の包皮腺及びハーダー腺、雌の生殖器及び肝臓、雌雄の前胃等に腫瘍の発生が増加したとの報告がある。［1.3、7.8、9.6、9.7.1 参照］

15.2.3 精子形成能：動物実験（マウス、ラット、イヌ）において、バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビ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、バルガンシクロビルにおいても精子形成機能障害が考えられる。［1.2、15.1 参照］

15.2.4 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ビルの活性代謝物であるガンシクロビルは胎盤を透過することが報告されている。ガンシクロビル濃度が1～10μg/mLにおいて、ガンシクロビ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。［9.5 参照］

15.2.5 ヒト骨髄細胞の増殖に対する作用：バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビ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、ガンシクロビ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（ID_{50}≧100μmol/L）より強く、ビダラビン、トリフロロチミジン（ID_{50}=1～10μmol/L）より弱かった。

20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

20.1 バリキサ錠450mg及びバリキサドライシロップ5000mgの容器のキャップの開け方

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）左に回して開けること。

〈錠〉

20.2 バリキサ錠450mgの開封後の保存方法

ボトル開封後は湿気を避けて保存すること。

21. 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。

22. 包装

〈バリキサ錠450mg〉

60錠［ボトル（バラ）］

〈バリキサドライシロップ5000mg〉

12.0g［瓶］

＊＊
製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先）
田辺ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10
製品情報に関するお問い合わせ
TEL：0120-753-280（くすり相談センター）

VLX-0052AB（1A）
2026年2月作成
（審）26Ⅱ159