

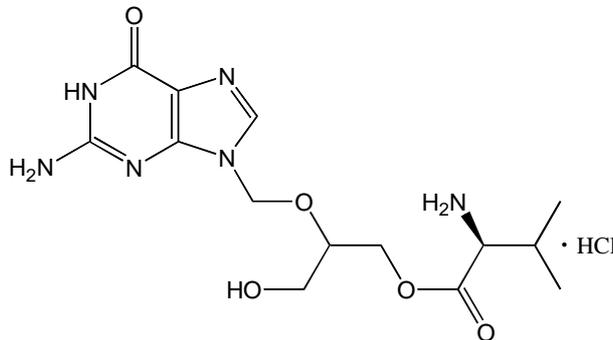
審査報告書

平成 16 年 9 月 17 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] バリキサ錠 450mg
[一般名] バルガンシクロビル塩酸塩
[申請者名] 田辺製薬株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 9 月 1 日
[剤型・含量] 1 錠中バルガンシクロビル塩酸塩として 496.3mg (バルガンシクロビルとして 450mg) を含有する。
[申請区分] 1-(1) 新有効成分医薬品
[化学構造]



分子式：C₁₄H₂₂N₆O₅・HCl

分子量：390.82

化学名：

(日本名) 9-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ]メチル]グアニンモノエステル-L-バリン-塩酸塩

(英名) 9-[[2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]guanine monoester with L-valine, monohydrochloride

- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (平成 16 年 7 月 7 日指定)
[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 16 年 9 月 17 日

[販 売 名] バリキサ錠 450mg

[一 般 名] バルガンシクロビル塩酸塩

[申 請 者] 田辺製薬株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 9 月 1 日

[審 査 結 果]

- ・ 提出された資料から、本剤のサイトメガロウイルス網膜炎に対する有効性が確認できたと考ええる。
- ・ これまでに得られている情報からは、本剤の吸収・分布・代謝・排泄過程において、人種差は示唆されていないものの、日本人における薬物動態のデータがないことから、早期に実施することが必要であると考ええる。
- ・ 安全性について、提出された資料からは既存のガンシクロビル製剤との間に大きな相違点は示唆されていないが、検討されている症例数が少ないこと、提出されている資料中に日本人は含まれていないことから、承認後も継続して情報を収集する必要があると考ええる。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の承認条件及び指導事項を付帯した上で、本品目を下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・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の治療

[用法・用量] 「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（450mg 錠 2 錠）を 1 日 2 回、食後に 21 日間経口投与する。

「維持療法」

通常、成人にはバルガンシクロビルとして 1 回 900mg（450mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回、食後に経口投与する。

< 承認条件 >

- 1) 日本人における薬物動態試験については、承認後速やかに実施し、結果が得られ次第、試験成績、解析結果を提出すること。
- 2) 実施中の臨床試験については、定期的に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。

- 3) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り重点調査施設の全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 4) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- 5) 治療にあたっては、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。

< 指導事項 >

- 1) 本剤の体内動態に関する情報は、本剤の有効性を確保し副作用を防止するため必要な情報であるので、可能な限り収集し、外国人における体重と PK パラメータとの相関関係が日本人患者集団にも当てはまるかについては、市販後において注意深く情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供すること。
- 2) 市販後調査における薬物動態に関する情報は、有害事象が発生した際の情報と有害事象が発生していない際の情報を比較対照して検討することが重要であるので、双方の情報を収集するよう十分留意すること。
- 3) 臨床現場のニーズに常に注意を払い、必要に応じ、低体重患者や C_{Cr} が 10mL/min 以下の患者に対する適正用量の検討等行うこと。
- 4) 本剤の CMV 網膜炎に対する発症予防への開発については、その必要性も含め、引き続き検討していくこと。
- 5) 本剤投与後の有害事象や他の医薬品との相互作用に関して、新たな知見が得られた場合には、添付文書の改訂をするか否かに関わらず、医療機関に対して適切な情報提供を行うこと。
- 6) AIDS 患者における網膜炎以外の CMV 感染症や、白血病患者など AIDS 患者以外の各種 CMV 感染症に対して、さらには、Varicella-zoster virus や単純ヘルペスウイルスによる全眼炎・網膜炎など、本剤の必要性が高いと思われる疾患には常に注意を払い、その開発必要性について検討すること。

事前評価レポート(その1)

平成 16 年 5 月 21 日

- [予定の販売名] バリキサ錠 450mg
[事前評価依頼者] 田辺製薬株式会社
[一般名] バルガンシクロビル
[剤型・含量] 1錠中バルガンシクロビルとして 450mg 含有する
[予定の効能・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の治療
[予定の用法・用量] 通常、成人に対し、初期治療として1回 900mg(450mg錠2錠)を1日2回21日間投与する。その後、維持療法として、1回 900mg(450mg錠2錠)を1日1回投与する。
[事前評価準備会開催日] 平成 16 年 1 月 16 日
[特記事項] 希少疾病用医薬品申請中
本剤は、平成 10 年 11 月 12 日医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である。
米国での承認年月日：平成 13 年 3 月 29 日
今回の事前評価は、米国での申請資料によるものである。

1. 審査センターにおける事前評価準備会での依頼者に対する指摘事項及びその評価結果

本レポートにおいて、平成 16 年 3 月末日までに実施された照会および審査については、医薬品医療機器審査センターとして記載を行い、平成 16 年 4 月 1 日以降に実施された照会および審査については、医薬品医療機器総合機構として記載を行っている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

サイトメガロウイルス網膜炎(以下、CMV 網膜炎)は AIDS 患者における日和見感染の代表例の一つである。現在、本邦においては、AIDS に伴う CMV 網膜炎に対して、点滴静注用ガンシクロビル製剤、ガンシクロビルカプセル製剤、点滴静注用ホスカルネット製剤の 3 製剤が使用されている。このうち、ガンシクロビルカプセル製剤については、製造を行っているロシュ社(スイス)が既に製造を中止したことから、本邦においても輸入されている製剤が終了次第、販売が中止される予定である。

本剤は、ガンシクロビルを L-バリンエステル誘導体とすることにより、ガンシクロビルに比べ、Bioavailability が 10 倍に増加し、これまでガンシクロビル製剤が担ってきた維持療法のみならず、通院可能な患者においては初期療法としても使用可能な薬剤である。

米国では、ロシュ社が 2000 年(平成 12 年) 月 日申請を行い、翌年 3 月 29 日に承認を取得している。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

- ・ バリキサ錠 450mg は、バルガンシクロピル塩酸塩 496.3mg (バルガンシクロピルとして 450.0mg) を含有するフィルムコーティング錠である。添加剤として、結晶セルロース、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン K30、ステアリン酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、マクロゴール 400、酸化チタン、三二酸化鉄、ポリソルベート 80 を含有する。
- ・ 原薬であるバルガンシクロピルの化学構造は、元素分析、質量スペクトル (MS)、核磁気共鳴スペクトル (NMR (^1H 、 ^{13}C))、赤外吸収スペクトル (IR)、紫外吸収スペクトル (UV) により支持されている。
- ・ 物理的・化学的性質として、性状、融点、旋光度、分配係数、溶解性、解離定数及び吸湿性について検討がなされている。
- ・ 原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (塩化物、紫外可視吸光度測定法 (UV/VIS)、IR)、純度試験 (重金属、類縁物質 (HPLC))、光学異性体 (HPLC)、残留溶媒 (ガスクロマトグラフ法)、異性体比 (HPLC)、水分、強熱残分及び定量法 (HPLC) が規定されている。
- ・ 標準品の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (IR、 ^1H -NMR)、純度試験 (重金属、類縁物質 (HPLC)、光学異性体 (HPLC)、残留溶媒 (ガスクロマトグラフ法))、異性体比 (HPLC)、水分、強熱残分及び含量 (理論値) が規定されている。
- ・ 製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (UV/VIS)、純度試験 (HPLC)、含量均一性試験、溶出試験及び定量法 (HPLC) が規定されている。
- ・ 含量規格に関して、脱溶媒物換算を行っているが、溶媒は不純物とみなすべきであることから、脱溶媒物換算を行わないよう事前評価依頼者に指示したところ、脱溶媒物換算を行わない方法に変更された。
- ・ 標準品の確認試験として、 ^1H -NMR の他に IR 法も設定するよう事前評価依頼者に指示したところ、IR 法が設定された。
- ・ 原薬の規格及び試験方法として設定されている重金属、強熱残分について、標準品の規格及び試験方法にも設定する必要がないか事前評価依頼者に照会したところ、標準品においても、重金属及び強熱残分の設定がなされた。

- ・ バルガンシクロビル塩酸塩上級標準品の位置づけについて事前評価依頼者に説明を求めたところ、以下の回答を得た。

バルガンシクロビル塩酸塩上級標準品は合成の最終工程における精製方法を通常の前薬と変えて、より純度の高い1次標準品として製造したものである。本上級標準品の量が限られるため、日常の試験には本上級標準品を基に試験されたバルガンシクロビル塩酸塩標準品を2次標準として用いる。ロシュ社より日本に供給される標準品も、このバルガンシクロビル塩酸塩標準品である。本上級標準品はロシュ社において、その構造・品質が十分に保証されているため、規格を設定する必要はないと考える。

医薬品医療機器審査センター（審査センター）はこの回答に対し、今後、上級標準品を更新する可能性があるのであれば、標準品の規格及び試験方法で上級標準品を用いる以上、上級標準品についても規格設定する必要があると考え、この点について、事前評価依頼者に説明を求めた。これに対し事前評価依頼者は以下のように回答した。上級標準品の量が少なくなった場合、上級標準品を更新することになる。その際の品質を保証するためには、規格及び試験方法を規定する必要があることから、この点についてロシュ社と検討したところ、今後、ロシュ社では標準品を一本化する方針であることが明らかになった。これを受けて、今回の日本における申請においても標準品を一本化し、「バルガンシクロビル塩酸塩標準品の規格及び試験方法」を設定することとした。なお、バルガンシクロビル塩酸塩は絶対的な定量法を設定することが困難なため、ロシュ社では標準品の含量（理論値）を以下の式によって求めている。

$$\text{含量（\%）} = 100 - \left(\text{水分} + \quad + \quad + \quad \right)$$

この含量はその他の試験（純度試験等）で得られた結果より求めた理論値であるため、規格値は規定する必要があると考える、設定しないこととした。

審査センターは以上の回答を了承した。

- ・ 本薬の溶解性は pH の影響を受けることから、本剤を服用する上で注意すべき点がないか事前評価依頼者に説明を求めた。これに対し事前評価依頼者は以下のように回答した。本剤の1回あたりの用量は 900mg である。約 200mL の水で本剤を服用した場合、単純に計算すると、その濃度は 4.5mg/mL であり、最も溶解度が低い pH におけるバルガンシクロビルの溶解度 mg/mL と比較しても約 であることから、制酸剤や H₂ 受容体遮断薬、プロトンポンプ阻害薬等の服用あるいは食事による一過性の消化管内 pH の上昇があったとしても特に問題はないと考えられる。審査センターはこの回答を了承した。
- ・ 本薬の光学異性体に関して、薬効の比較等も含め、原薬での規格設定の妥当性について事前評価依頼者に説明を求めたところ、以下の回答を得た。

バルガンシクロビル塩酸塩は2個の不斉炭素を持つことから、4種類の光学異性体が存在する。このうち、ジアステレオマーである 2b-R,2a-S () 及び 2b-R,2a-S () は溶液中で早い速度で相互変換するため、分離は不可能であることから、この2種についての薬効の比較試験は実施されていない。一方、原薬の規格及び試験方法において純度試験(3) 光学異性体で規定しているのは、2b-S,2a-R 及び 2b-R,2a-R の2種である。この2種の不純物を含めて、4種の isomer はいずれも消化管より早い速度で吸収され、更に速やかに加水分解される。いずれの isomer も加水分解後は薬効を発現するガンシクロビルとなり、当然薬効の差は認められない。以上より、本薬の光学異性体に関して、2種のジアステレオマーは溶液中で相互変換を起こすこと、更に4種の isomer はいずれも早い速度で吸収され、加水分解されてガンシクロビルになることから薬効の比較は実施されていない。規格及び試験方法における純度試験(3) 光学異性体は本薬の製造上の品質を保证するために規定したものである。

審査センターはこの回答を了承した。

- ・ 製剤の類縁物質 (Ganciclovir 及び X*) の規格値 (release) の妥当性、並びに安定性試験データから経時的に増加する傾向が認められないことから、shelf-life の規格値を本邦の規格とした妥当性について事前評価依頼者に説明を求めたところ、以下の回答を得た。

原薬の規格及び試験方法において、X* の規格値が %以下であるのに対し、製剤の release 規格値が %以下であるのは不適切と考え、本件につきロシュ社に再確認したところ、ロシュ社でも EU 向けの規格では製剤の類縁物質の規格値を変更していたことが明らかになった。そこで、日本においてもその shelf-life 規格値に合わせて、製剤の規格値を変更 (X*: %、それ以外の個々のものの合計: %、総類縁物質の量: %) した。事前評価に提出した 製検体による 18 カ月までの安定性試験結果では、経時的に増加する傾向はほとんど認められなかった。しかしながら、追加提出された「バリキサ錠 450mg の安定性調査追加資料」36 カ月までの安定性試験結果では、Ganciclovir の若干の増加が認められている (30 /60%RH-36 カ月間で、 ~ %)。また、 製検体による安定性試験結果では、Ganciclovir 及び X* の若干の増加が認められている (30 /60%RH-36 カ月間で、Ganciclovir ~ %、X* ~ %)。したがって、安定性試験結果を考慮して、shelf-life の規格値を本邦の規格とすることは妥当であると考えた。

審査センターはこの回答を了承した。

- ・ 製剤の確認試験として設定されている HPLC に関しては、定量法と同じ方法であり、定量において有効成分の確認が行われるのであれば、削除もしくは他の試験方法を設定するように事前評価依頼者に指示したところ、確認試験から削除された。

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた

八．安定性に関する資料

- ・ 包装規格（単位）は 60 錠/90mL HDPE ボトル。
- ・ 提出された長期保存試験成績より、原薬のリテスト期間を室温保存で 2 年とすることは妥当であると判断した。
- ・ 提出された長期保存試験成績から、製剤は、市販形態において有効期間を 36 カ月とすることは妥当であると判断した。

二．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

- ・ 毒性試験としては、単回投与毒性試験（マウス、イヌ）、反復投与毒性試験（マウス、ラット及びイヌ）、遺伝毒性試験及び特殊毒性試験の資料が提出されている。
- ・ 単回経口投与毒性試験において、概略の致死量は、マウスでは 2000mg/kg 超、イヌでは 1000mg/kg 超であり、主な毒性所見として、イヌにおいて、嘔吐、白血球・好中球数減少、血小板減少が認められた。
- ・ 反復投与毒性試験はマウス（2、4、13、26 週間）、ラット（13 週間）及びイヌ（4、13 週間）を用いて行われている。
- ・ マウス、ラット及びイヌにおいて、低用量（それぞれ 1、20 及び 0.2mg/kg/日以上）から精巣、精巣上体及び精細管の萎縮、精子低形成等が認められ、これらの所見は一部を除き回復しなかった。
- ・ イヌ及びマウスにおいて、1.5mg/kg/日以上投与群で胸腺萎縮が認められ、イヌでは回復しなかった。また、それぞれ 15 及び 500mg/kg/日以上投与群で骨髄細胞減少、胃・腸管粘膜壊死、腸陰窩・腺壊死が認められた。
- ・ マウスにおいて 20mg/kg/日以上で尿細管の変性が、ラットにおいて、PT 延長、APTT 短縮等の血液凝固系の変化、白血球数の変動等が認められ、雄では下垂体前葉細胞の空胞化等も認められた。
- ・ 以上のとおり、本薬で認められた主な毒性所見は、精巣毒性、骨髄毒性、腎毒性及び消化管毒性であり、ガンシクロビルにおける毒性所見と基本的に同様であったが、マウス及びラットではガンシクロビルより低用量で毒性が発現した。これは、同用量を投与し

た際の血中ガンシクロビル濃度が本薬投与ではガンシクロビル投与時の 5 倍以上になることが要因であると考えられた。イヌにおいては、同用量の本薬及びガンシクロビルを投与した際の血中ガンシクロビル濃度はほぼ同様であり、毒性発現用量も類似していた。なお、本薬 900mg を健康成人に単回投与した際の血漿中ガンシクロビルの AUC₀₋₂₄ は、ガンシクロビル(点滴静注用デノシン)5mg/kg の静脈内投与時と同程度である(ヘ項参照)。

- ・ 審査センターは、造血器、消化管、生殖腺など比較的ターンオーバーの高い臓器で抗癌剤に類する毒性が認められることは、ガンシクロビルの *in vivo* におけるウイルスに対する特異性が高くないことを示唆しているものと考えられることから、生体細胞に対する毒性作用の作用機序について説明を求めたところ、以下の回答を得た。

ガンシクロビルの CMV に対する抗ウイルス作用の IC₅₀ は 0.08 μ M (0.02 μ g/ml) ~ 14.32 μ M (3.58 μ g/ml) である。種々のヒト細胞株に対する細胞増殖抑制作用の TC₅₀ は、40 ~ 1000 μ M であるのに対して、コロニー刺激因子で刺激した骨髄前駆細胞に対する TC₅₀ は、2.7 ~ 12 μ M であり、増殖過程の細胞に対してより強い毒性を示している。生体細胞に対する毒性発現の作用機序は、化合物の構造活性相関及び薬理活性に基づくものと考えられる。ガンシクロビルは、生体細胞内に入り、細胞内の DNA と相互作用し、細胞分裂を阻害することから、ターンオーバーの高い細胞を有する臓器で壊死等の毒性が発現したものと考えられる。細胞毒性に対する作用機序は不明であるが、細胞内でガンシクロビルがリン酸化され、活性三リン酸への変換を必要とする抗ウイルス作用の機序とは異なる。

審査センターは以上の回答を了承した。

- ・ 遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は陰性であったが、マウスリンフォーマ試験及びマウス小核試験の結果は陽性であった。本薬の作用機序から、哺乳類細胞においてガンシクロビルが細胞中に取り込まれると、DNA 鎖切断、染色体異常を起こすと考えられるため、マウスリンフォーマ試験、マウス小核試験において陽性の結果を示したと考えられた。
- ・ 生殖発生毒性試験及びがん原性試験は、本薬は投与後循環血液に到達するまでにガンシクロビルに加水分解され、毒性発現の主要因がガンシクロビルの全身暴露に基づくものであること並びに単回及び反復投与毒性試験においてガンシクロビルに比し新たな毒性所見が観察されなかったことから、ガンシクロビルと同様の結果が得られると想定され実施されていない。ガンシクロビルでは、マウス発がん性試験において、腸管及び生殖器腫瘍の発現率の増加が認められており、また生殖発生毒性試験では、マウスにおいて生殖能の低下が、ウサギにおいて催奇形性が認められている。なお、催奇形性、遺伝

毒性及び発がん性に関しては、添付文書中の【警告】、【使用上の注意】の項で注意喚起されている。

- ・ 特殊毒性試験は、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験が実施されており、刺激性は認められなかった。

ホ．薬理作用に関する資料

- ・ 今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

- ・ 審査センターは、本剤の用法・用量の設定根拠について、薬物動態の面から説明を求め、以下の回答を得た。

血漿中ガンシクロピルの AUC と薬効（有効性及び安全性）との間において有意な相関が認められている。安全性の面からは、ガンシクロピル静脈注射剤と同等以上の安全性を保つには、臨床用量である 5mg/kg の AUC を超えないことが望ましいと考えられる。これより、5mg/kg 静脈内投与時の AUC（ $26\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ）に相当する投与量を設定した。

反復投与と試験 D*（1 日 1 回 3 日間）において、バルガンシクロピル 875mg 投与群では、最終回投与後の AUC_{0-24} は食後投与で $24.8\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ （空腹時投与では $19.0\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ）であり、本剤は 450mg から 2625mg の用量幅において線形性が認められたことから、本剤 900mg（1 回投与量）が至適投与量であると推定した。本剤 900mg 投与群とガンシクロピル静脈内注射剤 5mg/kg 投与群の初期治療時（ともに 1 日 2 回投与）の AUC_{0-12} は、32.8 及び $28.6\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、維持治療時（ともに 1 日 1 回投与）の AUC_{0-24} は、34.9 及び $30.7\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった（WV15376 試験）。

- ・ 審査センターは、本剤の薬物動態パラメータに影響を及ぼす因子について説明を求め、以下の回答を得た。

本剤の小腸からの吸収過程において薬物トランスポータ PEPT1 の関与が示唆されているが、他に受動拡散による輸送も考えられており、PEPT1 の輸送活性の変動による影響は大きくないと考えられる。なお、PEPT1 の輸送活性に関し、人種差、個体差及び病態による変動等の報告は現時点ではない。

本剤の小腸及び肝臓での代謝過程においてカルボキシエステラーゼの関与があるが、その代謝速度は非常に速く、*in vitro* 試験で得られた代謝クリアランスは、臓器血流速度の 5.6～7.8 倍であった。本剤の小腸及び肝臓における抽出率はいずれも 0.85 以上と非常に大きく、この代謝過程は臓器血流律速と考えられ、一般に血流律速の薬物では代謝速度の変動による抽出率への影響が小さいことから、カルボキシエステラーゼ活性の変動による影響は小さいと考えられる。なお、カルボキシエステラーゼ活性の人

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

種差に関する報告はない。

代謝物であるガンシクロピルの血漿中蛋白結合率は2%以下であり、血漿蛋白量の変動による蛋白結合率の変化や、それに伴う臓器・組織内への分布の変化及び糸球体ろ過の変化はほとんどないと考えられる。

クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) 等を指標として表される糸球体ろ過速度 (GFR) の変化は、ガンシクロピルの腎クリアランスを大きく変化させるため、 CL_{cr} を基準とした本剤の投与量調節が必要であり、E* 試験及びシミュレーションを基にした投与量調節を添付文書に記載をした。

ガンシクロピルの尿中排泄には薬物トランスポータ OAT1 や OCT1 の関与が示唆されており、尿細管分泌におけるプロベネシドやミコフェノール酸モフェチルの代謝物との薬物相互作用が認められている。

本剤の薬物動態に及ぼす体格差の影響に関して、本剤 900mg を経口投与した時の薬物動態パラメータ (AUC_{0-24} 、 AUC_{inf} 、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ 及び T_{max}) と体重との間の相関について検討した結果、 AUC_{0-24} 、 AUC_{inf} 及び C_{max} は直線回帰した時の傾きの 95%信頼区間に 0 が含まれていることから、統計学的に体重の影響はないと考えられ、 $T_{1/2}$ 及び T_{max} については 95%信頼区間 ($T_{1/2}$: 0.0210 ~ 0.0477、 T_{max} : 0.00176 ~ 0.0320) に 0 が含まれなかったことから、統計学的に体重による影響は受けると考えられるものの、決定係数 (R^2 値) は 24.1 及び 5.59% と低いことから、臨床的意義は少ないと考えられる。

- ・ 審査センターは、腎機能が低下した患者に使用する場合の、投与量の標準的調整法に関し、臨床試験で得られた薬物動態パラメータとシミュレーション結果から説明を求め、以下の回答を得た。

E* 試験において、腎機能正常 HIV 患者 ($CL_{cr} > 70\text{mL/min}$)、健常人 ($CL_{cr} > 70\text{mL/min}$)、軽度腎機能障害患者 ($CL_{cr} 51 \sim 70 \text{ mL/min}$)、中等度腎機能障害患者 ($CL_{cr} 21 \sim 50 \text{ mL/min}$)、高度腎機能障害患者 ($CL_{cr} 11 \sim 20 \text{ mL/min}$) 及び血液透析患者 ($CL_{cr} < 11 \text{ mL/min}$) 各群の本剤経口投与後の血漿中ガンシクロピルの薬物動態パラメータから、 CL_{cr} より予測される AUC_{0-24} をシミュレーションした結果、腎機能正常 HIV 患者と健常人との間に大きな差異はなく、 $CL_{cr} > 60\text{mL/min}$ では 900mg を 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与で 25.9 ~ 46.0 及び 51.8 ~ 92.0 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $CL_{cr} 40 \sim 59\text{mL/min}$ では 450mg を 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与で 23.0 ~ 36.3 及び 46.0 ~ 72.7 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $CL_{cr} 25 \sim 39\text{mL/min}$ では 450mg を 2 日 1 回及び 1 日 1 回投与で 18.2 ~ 30.8 及び 36.3 ~ 61.7 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $CL_{cr} 10 \sim 24\text{mL/min}$ では 450mg を 1 週 2 回及び 2 日 1 回投与で 17.6 ~ 49.5 及び 30.8 ~ 86.6 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ との結果であり、投与量の標準的調整法として設定をした。

- ・ 医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は、肝機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた

について説明を求め、以下の回答を得た。

肝機能が低下した患者への本剤の投与経験はない。本剤はガンシクロビルとして尿中排泄されることから、肝機能障害がガンシクロビルへの変換過程へ影響を及ぼすことが考えられるが、この変換過程は肝臓のみならず小腸でも起こること、また変換過程が非常に速やかであることから、その影響は少ないものと考えられる。本剤と同様の代謝経路であるバラシクロビルにおいては、大部分がアシクロビルとして尿中排泄されるが、肝機能障害患者における薬物動態パラメータ（中等度肝機能障害患者の $C_{max}=7.75 \mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $AUC_{0-} = 23.41 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、重度肝機能障害患者（腹水なし）の $C_{max}=5.21 \mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $AUC_{0-} = 22.31 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、重度肝機能障害患者（腹水あり）の $C_{max}=4.23 \mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $AUC_{0-} = 19.42 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ）は健康成人における値（ $C_{max}=4.79 \mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $AUC_{0-} = 17.40 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ）と大きな違いは認められなかったことから、本剤についても同様であることが推察される。

- ・ 審査センターは、血液透析の対象患者では本薬の服用ができないとしているが、透析療法との併用の可能性について説明を求め、以下の回答を得た。

E* 試験において、6例の透析患者（ CL_{cr} ：10 mL/min 未満）に本剤 900mg を単回投与しており、その結果、血液透析終了後から次回透析までの非透析時における血漿中ガンシクロビルの消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は 67.5hr であり、腎機能正常者における $T_{1/2}$ である 3.46～3.83hr の 17.6～19.5 倍であったが、一方、透析中の $T_{1/2}$ は 3.50hr で腎機能正常者と同程度であった。

CL_{cr} より予測される AUC をシミュレーションした結果、本剤を CL_{cr} が 10mL/min 未満の透析患者に投与する場合、初期治療時は 225mg（1/2 錠）維持療法時は 112.5mg（1/4 錠）が推奨されるが、本剤は 1 錠 450mg のフィルムコート剤であり、実質的に投与が不可能であることから、投与量調節が可能なガンシクロビル注射剤の使用を推奨する。

- ・ 審査センターは、本剤を投与した全例からアジア人種の投与例について、その詳細な報告を求め、以下の回答を得た。

WV15376 及び WV15705 試験でそれぞれ 2 例計 4 例の報告があり、有効性については評価可能な 3 例に関し CMV 網膜炎の進行及び他の部位への CMV 感染症発症は認めなかった。安全性については、重篤な有害事象としてニューモシスティスカリニ肺炎、ブドウ球菌感染 NOS、呼吸不全、リンパ腫 NOS、白内障 NOS 増悪が認められたが、本剤との因果関係は否定されている。なお、薬物動態に関しては Mongolian の投与例はないが、活性代謝物であるガンシクロビルに関しては、1 回 1000mg を 1 日 3 回反復投与した際の血清中濃度において、日本人（腎機能障害正常患者 9 名： $C_{trough}=0.31 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $C_{3h}=1.04 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）と米国人（腎機能障害正常患者 16 名： $C_{trough}=0.31 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $C_{3h}=1.01 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）との間に違いは認めなかった。

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた

- 審査センターは、本剤の日本人における薬物動態の評価の必要性について、事前評価依頼者の見解を求め、以下の回答を得た。

本剤の小腸からの吸収過程において薬物トランスポータ PEPT1 の関与が、またガンシクロビルへの代謝過程においてカルボキシエステラーゼの関与が考えられるが、PEPT1 及びカルボキシエステラーゼ活性の人種差に関する報告はなく、PEPT1 やカルボキシエステラーゼが薬物動態に関与しているバラシクロビルにおいても日本人と外国人での薬物動態に大きな差は認められていない。しかし、本剤が日本人患者に投与された場合の薬物動態のデータは得られていないため、承認後にエイズに伴う CMV 患者（日本人）を対象とした薬物動態試験の実施を予定している。
- 以上より、審査センターは、腎機能障害が本剤の薬物動態に大きな影響を及ぼすこと、また肝機能障害に関しても本剤と同様の薬物動態を示すと考えられるバラシクロビルにおいて、 C_{max} 及び AUC の若干の上昇傾向が認められることから、腎機能及び肝機能障害患者における安全性について市販後調査等で情報収集する必要があると考える。

体格差が C_{max} 及び AUC に及ぼす影響は少ないものと考えられ、投与量の体重補正等の必要性はないものとする。また、わずか 4 例のみではあるが、アジア人種への投与例での安全性プロファイルからは、アジア人種に特徴的な副作用は認められていないこと、また活性代謝物であるガンシクロビルに関しても日本人と外国人で薬物動態に差異はないことから、審査センターは以上の回答を了承し、本薬の薬物動態に関して大きな問題はないものとして判断するものの、国内における薬物動態試験については承認後に速やかに実施することが必要であるとする。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 臨床的位置付けについて

- 審査センターは、現在サイトメガロウイルス（CMV）網膜炎の導入治療にはガンシクロビル注射剤が、維持治療には主にガンシクロビルカプセルが使用されていることから、本剤とガンシクロビル注射剤の使い分けについて事前評価依頼者に説明を求めたところ、以下の回答を得た。

本剤は、ガンシクロビルカプセルに比べ生物学的利用率が約 10 倍高く、速やかに加水分解を受け効力を発現するガンシクロビルに変換される。本剤を投与して得られるガンシクロビルの AUC は、ガンシクロビル注射剤と同等（用法・用量設定の項参照）であることから、海外では本剤は AIDS 患者の CMV 網膜炎に対して、維持治療のみではなく導入治療（再発を含む）としても用いられている。

また、全身状態は回復しており退院が可能であるにも拘らず、CMV 網膜炎の導入治療のため、ガンシクロビル注射剤による 1 日 2 回の点滴が必要となり、入院せざるを得ない患者もいる。このような本来、入院の必要のない患者に対しては本剤が適していると考えられる。一方、全身状態が悪く経口投与が不可能な患者及び高度の腎障害患者

で経口投与では適切な投与量の調節ができない患者においては、ガンシクロビル注射剤による投与が適していると考え、いずれにしても、患者の状態に応じて使い分けられるものとする。

(2) 効能・効果について

- ・ 審査センターは、ガンシクロビルカプセルが有する効能・効果のうち、サイトメガロウイルス網膜炎の発症抑制を申請しなかった理由について事前評価依頼者に求めたところ、以下の回答を得た。

AIDS 患者の CMV 網膜炎発症率は、AIDS 患者の 20～40%といわれてきたが、1995 年ごろから HAART(Highly Active Anti-Retroviral Therapy)が導入されて以降、CMV 網膜炎の発症率は大きく減少している。米国における本剤の開発時には、CMV 網膜炎の発症抑制の効果・効能について検討されたが、対象となる症例数が少なく、臨床試験の実施は困難であると判断され、最終的に発症予防についての開発は断念されている。

また、本邦における状況について厚生労働省エイズ治療薬研究班班長に確認をおこなった結果、本邦においても HAART が開始されて以降、AIDS に伴う CMV 網膜炎の統計的な症例数は報告されていないものの、その発症は低下している状況であり、AIDS 治療の中で定期的に CD4 測定と眼底検査が実施されていること、ガンシクロビル製剤も予防を目的として投与されることが実質的にない状況であることから、本剤について発症予防の効能・効果がなくても実質的に支障はないと考えとのコメントを得ている。また、海外及び国内いずれにおいても現在までに予防投与の目的で本剤を投与した際のデータはない。

なお、本邦においてデノシンカプセルが平成 9 年 7 月 25 日に承認された後、日本人の HIV 感染者で、CD4 が 100mm³ 以下に減少している患者を対象に市販後臨床試験を計画し実施したが 2 年余りの期間を通して目標 例に対し 例のみであったため、平成 12 年 4 月 6 日に市販後臨床試験中止の基本計画書を提出し受理された。また、HIV 感染症治療薬（抗 HIV 薬及び HIV 関連治療薬）関連会社の共同調査として、平成 9 年 月 日から開始している使用成績調査（全例調査）において、予防投与を目的としてデノシンカプセルが投与された症例は 症例を除いて 例であった（平成 16 年 1 月 5 日現在）。

- ・ 審査センターは、WV15705 試験で 5/212 例（2%）に extra ocular CMV disease が認められ、うち 2 例についてはスクリーニング時に不活性であったとされていたことから、extra ocular CMV disease に対する本剤の使用について事前評価依頼者の見解を求めたところ、以下の回答を得た。

WV15705 試験において、試験期間中 extra ocular CMV disease を発現した 5 例のうち extra ocular CMV disease の既往があり、スクリーニング時不活性であった 2 例は

いずれも CMV 網膜炎の進行に伴い extra ocular CMV disease が発現しており (1 例は試験開始 14 日後に CMV 網膜炎が増悪し、28 日後に extra ocular CMV disease が発現。1 例は 174 日後に増悪し、220 日後に発現) その時点では CMV 網膜炎に対しても本剤の効果は不十分であったと考える。なお、この 5 例の患者は extra ocular CMV disease 治療に対し本剤は使用されておらず、3 例は foscarnet、2 例はガンシクロビル注射剤で治療されている。本剤は海外で AIDS 患者に対しては CMV 網膜炎のみで適応を取得しているが、臓器移植患者に対しては CMV 感染症の予防で適応を取得している。本剤の有効成分がガンシクロビルであることから extra ocular CMV disease に対して効果がないとは考えないが、有効性評価が困難なことから、臨床試験は実施しておらず、効能も取得していないため、extra ocular CMV disease の治療には foscarnet、ガンシクロビル注射剤などを投与することが望ましいと考える。

- ・ また審査センターは、海外において本剤の適応症の中に『臓器移植患者における CMV 感染症の予防』があることから本邦においても開発の可能性があるのか今後の予定について事前評価依頼者の見解を求めたところ、以下の回答を得た。

今後、欧米と同様に『臓器移植患者における CMV 感染症の予防』を対象疾患として開発を行う予定であるが、欧米と日本とでは臓器移植実施数に格段の差を認めており、臓器移植を取り巻く環境は大きく異なる。また効能・効果の『予防』の意図するところは、CMV 抗体陽性のドナーから、CMV 抗体陰性の患者への移植は CMV 感染発現のリスクが極めて高いことから予防投与するものである。したがって本邦では、臓器移植実施数が少なく、CMV 抗体陽性率が非常に高いことから、欧米の適応に相当するケースは極めて少ないと考えられるため、今後の開発計画については専門医とも十分に相談して決定する必要があると考えている。

(3) 用法・用量について

- ・ 審査センターは、導入治療として本剤 900mg×2 回、維持療法として本剤 900mg×1 回とされているが、その設定根拠について述べるよう事前評価依頼者に求めたところ、以下の回答を得た。

本剤の用法・用量はガンシクロビルの薬物動態パラメータと薬効との関係性が重要と考え、第 Ⅰ相試験等 (I* 、 P*) のデータから、ガンシクロビルの薬物動態と薬効 (網膜炎の最初の進行までの期間) との関係性について生存時間解析で検討したところ、血漿中ガンシクロビルの AUC と薬効に有意な相関が認められた。一方、安全性の面からは、ガンシクロビル静注剤における臨床用量 (5mg/kg) の血漿中濃度を超えないことが望ましいと考え、本剤を経口投与した際の血漿中ガンシクロビル濃度の AUC が、注射剤 5mg/kg 静注内投与時の AUC₀₋₂₄ (26μg・hr/ml) に相当する投与量が本剤の至適臨床投与量と考えた。

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた

本剤の反復経口投与試験（ D* ）において本剤 875mg 投与群では最終回投与後の血漿中ガンシクロピルの AUC₀₋₂₄ は食後投与 24.8 μ g \cdot hr/ml（空腹時 19.0 μ g \cdot hr/ml）でありガンシクロピル注射剤 5mg/kg の AUC₀₋₂₄ 26 μ g \cdot hr/ml よりも若干低かった。食後投与では本剤 450mg から 2625mg の投与量の範囲で AUC に投与量比例性が確認されていることより（ D* 試験）本剤 1 回あたりの臨床投与量を 875mg よりやや増量した 900mg と設定した。なお、本剤の単回と反復投与時の血漿中濃度推移を直接比較したデータは無いが、HIV 及び CMV 陽性患者に本剤を投与した時の臨床試験（ D* 、 E* ）の結果、薬効に関する AUC を含め、血漿中ガンシクロピル濃度の薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった（表 1 参照）。

表 1. 単回または反復経口投与時の薬物動態パラメータ

	反復投与	単回投与
	D*	E*
投与量	875mg 1 日 1 回 3 日間	900mg
AUC ₀₋₂₄ (μ g \cdot hr/mL)	24.8	26.6
C _{max} (μ g/mL)	6.07	5.68
T _{max} (hr)	1.5	2
T _{1/2} (hr)	4.08	3.83

(4) 用量調節について

- ・ 審査センターは、維持療法を中止・減量する目安について事前評価依頼者に求めたところ、以下の回答を得た。

本剤の維持療法の中止の目安としては、CMV 網膜炎の症状が消失しかつ患者の免疫力が改善した時点あるいは安全性に問題が生じた時点が考えられる。厚生労働省エイズ治療薬研究班班長に維持治療の投与期間について確認をおこなった結果、維持治療の期間については、個人差が大きい一概に定めることは出来ないが、CD4 が改善し、患者の免疫力が改善した時点で維持治療を中断する。また、再燃時の投与開始時点については、CD4 が 50mm³ 以下、もしくは、アンチゲネミアが陽性となった場合、その後 1 カ月に 1 度程度の眼底所見の確認を行い、CMV 網膜炎が再燃したと判断した時点で投与するとのことであった。また安全性から中止する基準は、好中球が 500cells/ μ L 未満、血小板数が 25,000/ μ L 未満あるいはヘモグロビンが 8g/dL 未満の場合が目安となると考えられる。

本剤の維持療法において投与量を減量する目安としては、 E* 試験より、腎機能の低下に伴い AUC 及び C_{max} が上昇することが確認されていることから腎障害患者における投与開始時の投与量は、クレアチンクリアランスの程度により設定する。血液

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた

透析患者を除く安定した腎障害患者であれば、通常 1 カ月に 1 度程度の受診時に、血清クレアチンも含む臨床検査が行われているおり、その検査により投与量が妥当か判断することを推奨する。腎機能の急激な悪化が認められた場合には、その都度検査を実施し投与量の確認が必要と考えるが、患者が投与された量に対し、十分な効果を示し、かつ安全性の問題もなければ、通常の診察時において血清クレアチンを含む検査においてクレアチンクリアランスの変動の有無を確認することで特段の問題は生じないと考える。

以上については、本剤の添付文書(案)において情報提供していくが、最終的には個々の患者の症状・状態を最も密接に把握できる医師の判断により決定されるものとする。

(5) 有効性の評価について

- ・ 審査センターは、有効性評価項目である「悪化 (CMV 網膜炎進行) 例の割合」について、評価不明症例を除いて評価することの妥当性について説明するよう事前評価依頼者に求めたところ、以下の回答を得た。

WV15376 試験の目的は、本剤の注射剤に対する同等性を確認することであり、評価不明症例は、ガンシクロビル (注射剤) 群 3 例、バルガンシクロビル (本剤) 群 2 例であった。その理由は、2、4 週、維持治療以降の投与開始 6 週の眼底写真による悪化評価不能例が注射剤群 2 例、本剤群 1 例、眼底写真評価が片目のみしかない症例が各群 1 例であった。同等性を確認する上で、評価不明症例を含めて解析することで薬剤による影響が薄められることになり、結果として同等性と結論するのに有利に働くことが想定される。したがって、本試験のような同等性を確認する試験では、評価可能な症例を対象とした解析を行うべきである。

表 2. WV15376 試験における CMV 網膜炎進行例の割合

	本剤群 (N=73)	注射剤群 (N=73)
治療後 4 週時における効果		
進行なし	63 (86%)	64 (88%)
進行	7 (10%)	7 (10%)
評価不能	3 (4%)	2 (3%)
効果判定		
進行比率	0.100% (7/70 例)	0.099% (7/71 例)
非進行比率	0.900% (63/70 例)	0.901% (64/71 例)
進行比率の差 90.4%CI. *	0.001、[-0.082, 0.085]	

* ; 試験開始時においては 90% を予定していたが、中間解析を 1 度実施したため、第 1 種の過誤の上昇を防ぐため O'Brien & Fleming の 消費関数で調整。

- ・ 審査センターは、CMV 網膜炎の進行は AIDS の状態に影響を受けると思われるため、背景因子として HIV ウイルス量や CD4 値で層別した解析を行い考察するよう事前評価依頼者に求めたところ、以下の回答を得た。

WV15376 試験では、GCV/VGCV 群と VGCV/VGCV 群間に HIV ウイルス量及び CD4 値に関して大きな差は認められなかった (HIV ウイルス量 ; GCV/VGCV 群 5.3 ± 4.9 (平均値 \pm SD、以下同)、VGCV/VGCV 群 5.3 ± 4.9 、CD4 値 ; それぞれ 53.6 ± 67.6 、 58.0 ± 80.8) が、WV15705 試験では CD4 値が WV15376 試験より高い傾向にあった (CD4 値 ; 170.8 ± 157.0 、ただし、HIV ウイルス量は測定されていない)。

WV15376 試験において、写真判定に基づく CMV 網膜炎の最初の進行までの時間を HIV ウイルス量 4.8 及び CD4 値 50 で層別した解析の結果、HIV ウイルス量では有意差が認められなかったが、HIV ウイルス量の多い群では早い時期に最初の進行が起こる傾向が認められた。一方、CD4 値では有意差が認められ、CD4 値の低下した群では早い時期に最初の進行が認められた。

表 3. WV15376 試験における CMV 網膜炎進行例の割合と期間

DC4 count	CD4 50		50 < CD4 < 100		CD4 100	
	本剤	注射剤	本剤	注射剤	本剤	注射剤
例数	52	54	11	8	12	13
進行あり	33 (63%)	34 (63%)	4 (36%)	0 (0%)	1 (8%)	6 (46%)
進行なし	16 (31%)	16 (30%)	5 (45%)	7 (88%)	10 (83%)	5 (38%)
評価不能	3 (6%)	4 (7%)	2 (18%)	1 (13%)	1 (8%)	2 (15%)
進行までの 平均期間 \pm SE (日)	164.4 ± 20.3	104.4 ± 8.7	291.0 ± 68.6	-	119	257.1 ± 66.4

表 4. WV15705 試験における CMV 網膜炎進行例の割合

DC4 count	0-10	11-50	51-100	101-200	> 200	不明	合計
例数	14	37	30	59	61	11	212
進行あり	5 (36%)	12 (32%)	7 (23%)	9 (15%)	2 (3%)	1 (9%)	36 (17%)
進行なし	9 (64%)	25 (68%)	21 (70%)	49 (83%)	57 (93%)	9 (82%)	170 (80%)
評価不能	0 (0%)	0 (0%)	2 (7%)	1 (2%)	2 (3%)	1 (9%)	6 (3%)

(6) 安全性について

- ・ 治験中及び市販後に得られた成績を含めて、ガンシクロビル製剤（カプセル、点滴）と本剤の間に安全性プロファイルの相違があるのか事前評価依頼者の見解求めたところ、以下の回答を得た。

1) 治験中

導入治療時における比較（ WV15376 試験）

ガンシクロビル注射剤より本剤の方に多く認められた有害事象は下痢（本剤 13/79 例（16%）、ガンシクロビル注射剤 8/79 例（10%））及び口腔カンジダ症（本剤 9/79 例（11%）、ガンシクロビル注射剤 5/79 例（6%））であった。一方、本剤よりガンシクロビル注射剤の方に多く認められた有害事象は悪心（本剤 6/79 例（8%）、ガンシクロビル注射剤 11/79 例（14%））及び静脈カテーテル関連（本剤 2/79 例（3%）、ガンシクロビル注射剤 9/79 例（11%））であった。

維持治療時における比較

本剤の臨床試験では、維持療法において本剤とガンシクロビル製剤の比較は実施していない。従って、厳密な意味での比較はできないが、本剤の 2 試験（WV15376 試験、WV15705 試験）で報告された維持療法における有害事象とガンシクロビル製剤の以前の試験（ N*、 O*、 K*、 J*、 M*、 I*、 L* ）で報告された維持療法の有害事象を比較した。プラセボ、埋め込みを含めいずれの投与群においても維持療法中に認められた有害事象は、発熱、下痢、好中球減少症、悪心、倦怠感、貧血、頭痛、咳嗽及び嘔吐であった。本剤では、注射剤及び経口のガンシクロビル製剤に比較して、口腔カンジダ症（本剤群 17.3%（64/370 例）、ガンシクロビル注射剤群 6.3%（26/412 例）、ガンシクロビル経口剤（3g）群 9.3%（50/536 例）、プラセボ群 12.6%（15/119 例）、以下同順）、皮膚炎（16.5%（61/370 例）、5.8%（24/412 例）、8.4%（45/536 例）、9.2%（11/119 例）、不眠（13.2%（49/370 例）、5.1%（21/412 例）、4.7%（25/536 例）、7.6%（9/119 例））及び網膜剥離（11.9%（44/370 例）、2.4%（10/412 例）、3.0%（16/536 例）、5.0%（6/119 例））が多く認められた。また本剤はガンシクロビル注射剤に比較して下痢（本剤群 34.1%（126/370 例）、ガンシクロビル注射剤群 26.5%（109/412 例）、ガンシクロビル経口剤（3g）群 31.4%（167/536 例）、プラセボ群 24.4%（29/119 例））を多く認めたがガンシクロビル経口剤と同程度の発現率であった。

2) 市販後

本剤は、2001 年 3 月 29 日に米国で最初に承認されて以来、2003 年 9 月 30 日までに海外で推定約 48,900 人の患者に投与され、延べ 91 例（自発報告 65 例、臨床試験 26 例；重篤 67 例、非重篤 24 例）、171 件の有害事象（重篤 129 件、非重篤 42 件）

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

が報告された。ガンシクロビルでは、最新 PSUR の調査対象期間中（2002 年 6 月 1 日-2003 年 5 月 31 日）に日本を含む全世界で推定約 32,130 人の患者に投与され、85 例（自発報告 66 例、臨床試験 11 例、文献 8 例；重篤 57 例、非重篤 28 例）171 件の有害事象（重篤 103 件、非重篤 68 件）が報告された。なお、ガンシクロビルは米国で承認後既に 15 年経過し、使用実態が安定していると思われること及び、最新 PSUR において全体的な安全プロファイルは従来と変更がないとされていることから、本剤との比較には最新 PSUR を用いた。有害事象はガンシクロビルより本剤の方がやや低かった（本剤 0.186%（91/48900）、ガンシクロビル 0.265%（85/32130））。本剤、ガンシクロビル共に「血液及びリンパ系障害」が最も多く（本剤 37 件、ガンシクロビル 36 件）、その内容は同様の傾向を示した。また「感染症及び寄生虫症」（本剤 25 件、ガンシクロビル 14 件）、「胃腸障害」（本剤 22 件、ガンシクロビル 9 件）、「全身障害及び投与局所様態」（本剤 19 件、ガンシクロビル 10 件）、「臨床検査」（本剤 14 件、ガンシクロビル 26 件）及び「神経系障害」（本剤 13 件、ガンシクロビル 12 件）が多く報告された。ガンシクロビルより本剤の方に多く認められた有害事象は下痢（本剤 7 件、ガンシクロビル 1 件）、発熱（本剤 8 件、ガンシクロビル 1 件）であった。重篤な有害事象も両剤とも同程度であり（本剤 0.137%（67/48900）、ガンシクロビル 0.177%（57/32130））、内容も同様の傾向を示した。

以上より、市販後におけるガンシクロビル製剤（カプセル、点滴）及び本剤は、その安全性プロファイルにおいて同様の発現傾向を示していると考えた。

(7) 相互作用について

- ・ 審査センターは、併用薬との薬物動態における相互作用について事前評価依頼者の見解求めたところ、以下の回答を得た。

本剤は小腸において一部が PEPT1 を介して吸収された後、小腸及び肝臓におけるカルボキシエステラーゼによりガンシクロビルに変換されるが、HAART で用いられる NNRTI や PI を含む抗 HIV 薬は PEPT1 やカルボキシエステラーゼの基質とにならないことから、これらの薬物トランスポーターや薬物代謝酵素における本剤と抗 HIV 薬との薬物相互作用の可能性は非常に低いと考えられる。カルボキシエステラーゼにより生成したガンシクロビルはその大部分が代謝されずに未変化体のまま尿中に排泄されるため、ガンシクロビルの体内動態にチトクロム P450(CYP)は関与していない。これに対し、NNRTI や PI の主消失経路は CYP3A4 等の CYP による酸化的代謝であり、尿中排泄の寄与は小さいことから、消失過程（代謝及び排泄）においても本剤と NNRTI 及び PI との薬物相互作用の可能性は低いと考える。これらの考察から、本剤と NNRTI 及び PI との薬物相互作用の可能性は低いと判断された。

審査報告(1)

平成 16 年 9 月 17 日

1. 申請品目

[販 売 名]	バリキサ錠 450mg
[一 般 名]	バルガンシクロビル塩酸塩
[申 請 者]	田辺製薬株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 9 月 1 日
[剤型・含量]	1 錠中バルガンシクロビル塩酸塩として 496.3mg (バルガンシクロビルとして 450mg) を含有する。
[申請時効能・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の治療
[申請時用法・用量]	「初期治療」 活動期のサイトメガロウイルス網膜炎患者には21日間、1回 900mgを1日2回食後に経口投与する。 「維持療法」 初期治療後、あるいは非活動期サイトメガロウイルス網膜炎の患者には1回 900mgを1日1回食後に経口投与する。
[特記事項]	希少疾病用医薬品指定 (平成 16 年 7 月 7 日付)

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は、承認申請時に本剤の用法・用量を希少疾病医薬品指定時から変更した理由を申請者に尋ねた。

申請者は以下の通り答えた。

用法・用量については、本剤の Core Data Sheet に合わせた記載であり、米国においても今回申請した用法・用量にて承認されており、本来、希少疾病用医薬品指定の申請時にもこの用法・用量にて申請すべきであった。

機構は、申請された用法・用量においては「活動期」「非活動期」という言葉が用いられていることから、その定義について申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

「活動期」の定義は、経験豊かな眼科領域の医師により診断された新規の CMV 網膜炎発症あるいは CMV 網膜炎の進行であり、その臨床的特徴は、自覚症状として、霧視、飛蚊症が多く見られる。また、検眼鏡的には網膜は白色に混濁し、網膜出血が多発し、網膜混濁には出血の混在した「ピザパイ様」の眼底所見を呈する (「ぶどう膜炎」大野重昭・熊谷直樹著 金原出版、1995 年)。病変部網膜と健常網膜の境界は明瞭であり、経験豊かな眼科医

であれば、CMV 網膜炎の診断は比較的容易である（「臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症」高橋公太編 日本医学館、1997年）とされている。しかしながら、実際の臨床の場で本疾患において「活動期」の定義は厳密には規定されていない。従って、用法・用量を以下のとおり変更する。なお、維持療法中に症状が悪化した場合の対応について現行の添付文書（案）の＜用法・用量に関連する使用上の注意＞3）「維持療法中に症状が悪化した場合は、初期療法を繰り返すこと。」と記載していたが、デノシンカプセルの用法・用量の維持療法の記載に合わせて、用法・用量欄に変更する。

<変更前>

[初期治療]

活動期のサイトメガロウイルス網膜炎の患者には 21 日間、1 回 900mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。

[維持療法]

初期治療後、あるいは非活動期サイトメガロウイルス網膜炎の患者には、1 回 900mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

<変更後>

[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 (450mg 錠 2 錠) を 1 日 2 回食後に、21 日間経口投与する。

[維持療法]

通常、成人にはバルガンシクロビルとして 1 回 900mg (450mg 錠 2 錠) を 1 日 1 回、食後に経口投与する。維持療法中に症状が悪化した場合は、初期療法を繰り返すこと。

機構は、「活動期」「非活動期」については、明確な定義がないことから、用法・用量より削除することが妥当であると考え。また、上記の回答において、申請者は、用法・用量に「維持療法中に症状が悪化した場合は、初期療法を繰り返すこと。」の一文を加えると述べているが、「初期療法を繰り返す」という表現は、21 日間の初期療法のみを何度も繰り返すような誤解が生じる可能性があること、維持療法中に悪化が認められた場合には、本剤による治療のみならず、他剤への切り替えも考慮すべきであることから、文章を「維持療法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。」と変更した上で、「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載することが妥当であると判断した。

次に、機構は、事前評価レポート(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記した。

本剤の有害事象として、下痢が数多く報告されているが、下痢が持続することにより、本剤の Bioavailability が低下する可能性はないかという意見が専門委員より示された。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

海外でバルガンシクロピルを反復経口投与した時の薬物動態を検討した 2 つの臨床試験において、バルガンシクロピルを投与した被験者 9 例に 10 件の下痢 NOS (下痢 not otherwise specified、以下、下痢と略す) の発現が認められた。各被験者における下痢の発現日および発現期間から、バルガンシクロピル投与日に下痢を発現し、その時の血漿中濃度を測定している被験者として D* 試験および WV15376 試験より 5 名が抽出された (ただし、1 例に関しては発現期間が不明のため、実際に血漿中濃度測定時に下痢を発症しているかどうかは不明である)。この 5 名の被験者の薬物動態パラメータについて、それぞれの試験における全被験者の薬物動態パラメータの中央値、最大値および最小値と比較したが、5 名の被験者の薬物動態パラメータはいずれも全症例の中央値と同程度であり、AUC および C_{max} に関して最大値および最小値を観測した症例も認められなかった。また、バルガンシクロピルにより発症している下痢の程度はいずれも軽度から中等度であり、吸収不良を引き起こすまでには至っていないと考えられる。以上のことから、下痢による Bioavailability の低下の可能性は低いと考察された。

機構は、検討された 5 例においては、下痢による影響は認められていないものの、得られている情報量は少ないことから、引き続き情報を収集していく必要があると考える。

本剤の投与対象には、低体重患者が多く含まれることが予測されることから、低体重患者において、用法・用量を調節する必要がないかとの意見が専門委員より示された。

今回の申請に際し、提出された資料においては、低体重の患者が含まれていたことから、これらの症例について抽出解析を行い、低体重患者に対する用法・用量調節の必要性について、機構は申請者に尋ねた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

F*、D*、E*、H*、G*、WV15376 試験を対象に、本剤投与時の活性体であるガンシクロピルの PK パラメータ (AUC_{24h} 、 C_{max}) に及ぼす体重の影響を検討した結果を表 1 に示した。また、バルガンシクロピル投与時のガンシクロピルの AUC_{24h} と体重の散布図を図 1 に、バルガンシクロピル投与時のガンシクロピルの C_{max} と体重の散布図を図 2 に示した。 AUC および C_{max} の直線回帰モデルを用いた検討の結果、決定係数 (R^2) が AUC_{24h} は 2.28%、 C_{max} は 2.93% と非常に低く、PK パラメータ (AUC_{24h} 、 C_{max}) と体重に相関は認められなかった。従って、低体重の患者において非低体重の患者と比較して AUC が増加することはないと考える。

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた

表 1 直線回帰モデルの検討結果

パラメータ	項目	推定値	95%信頼区間	決定係数(R ²)	n
AUC _{24h}	傾き	0.107	[0.0465, 0.260]	2.28%	82
	切片	23.8	[11.3, 36.3]		
C _{max}	傾き	0.0186	[0.0419, 0.00470]	2.93%	83
	切片	7.06	[5.17, 8.96]		

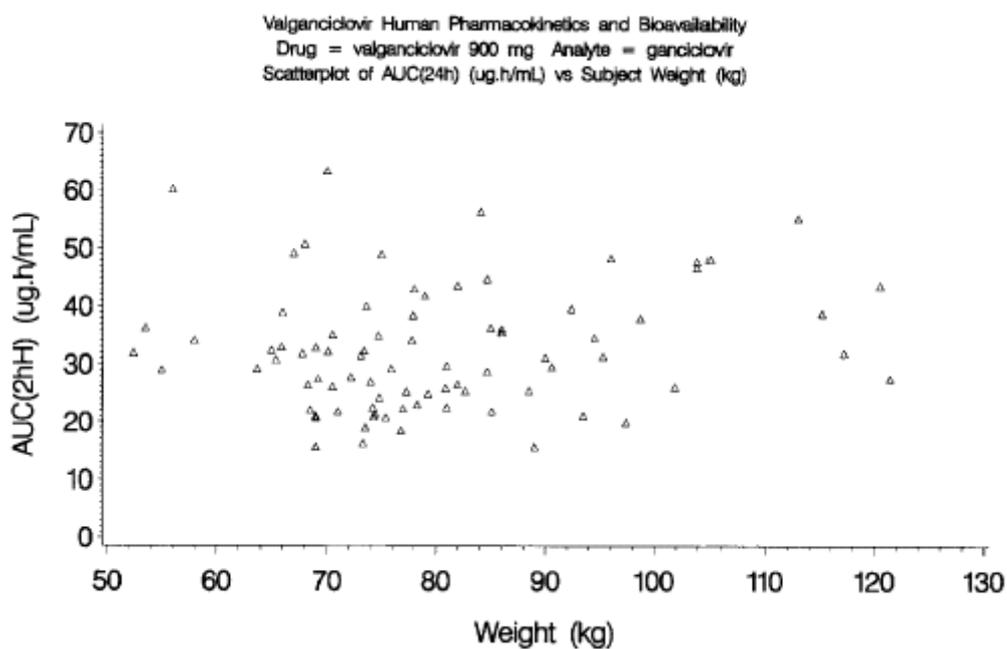


図 1 バルガンシクロビル投与時のガンシクロビルの AUC_{24h} と体重の散布図

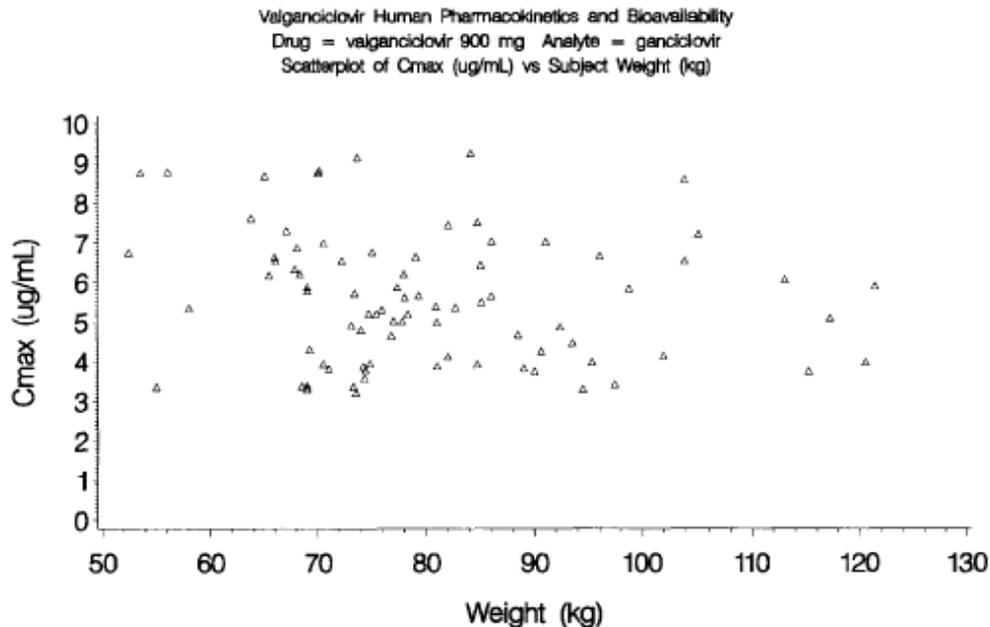


図 2 バルガンシクロビル投与時のガンシクロビルの Cmax と体重の散布図

機構は、それぞれの試験で対象患者の相異（HIV、AIDS、liver transplant）が認められることから、単純に Meta-Analysis として試験成績を併合して解析することの妥当性については、さらなる詳細な検討が必要であると考え。一方、併合解析の結果から、多様な疾患の患者に対する検討という意味では、特に体重と AUC_{24h}、C_{max} の相関は低いとする申請者の回答を了承する。

しかし、日本人の平均体重は成人男子においても 60kg 台である（「国民栄養の現状（平成 13 年国民栄養調査結果）」厚生労働省健康局）ことから、上記回答の基となった体重と PK パラメータとの相関関係の検討が日本人患者集団にも当てはまるかについては、市販後において注意深く情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

次に、C_{Cr} が 10mL/min 以下の患者については錠剤の分割が必要になることから、本剤がフィルムコート錠であること、非臨床試験において発がん性が認められていることを理由に、申請者は本剤の投与を支持せず、注射剤投与を推奨している。この点に対し、抗がん剤等の発がん性が認められている薬剤においても調剤を行う者の曝露を防ぐためにフード下において調剤するなどの対応が可能であり、また、錠剤の分割が問題となるような特別な製剤設計がなされている製剤ではないことから、C_{Cr} が 10mL/min 以下の患者に対しても本剤を分割して投与できる選択肢を残すべきではないかとの意見が専門委員より示された。

機構は、低体重患者や C_{Cr} が 10mL/min 以下の患者に対し、本剤を分割して投与し得る可能性について申請者に尋ねた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

在宅治療が可能で、また、在宅治療を望む患者など、どうしても経口剤による治療が必要とされる場合は、医療現場の判断で、錠剤を分割して投与することは避けられないと考えているが、薬剤を分割して投与した経験はなく、添付文書に記載することは適切ではないと判断している。医療機関からの問合せがあった場合、調剤担当者には本剤の毒性が強いことを十分に認識してもらい、フード下で調剤を行うなど、調剤の際に薬剤の粉末を呼吸器に吸い込まないようにすること、眼に入らないようにすること、手で直接触れないようにすることを特に注意喚起する予定である。

これに対し、機構は次のように考えた。

現在、得られているデータにおいては、分割投与の経験がないと申請者は述べているが、臨床現場のニーズを踏まえながら、必要に応じ、低体重患者や C_{Cr} が 10mL/min 以下の患者に対する適正用量の検討等行うべきである。

また、機構が事前評価の段階で、本剤の申請に際し、既存のガンシクロビル製剤が有している CMV 網膜炎の発症予防の効能・効果を申請しなかった理由を申請者に尋ねたところ、申請者は、HAART による治療が浸透した今日、臨床の現場において、CMV 網膜炎の発症予防に対する本剤使用のニーズは低いと回答していた。この点について、機構は専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員は、HAART が浸透した現在、以前に比較すれば、CMV 網膜炎の発症数は減少しているものの、新たに HAART による免疫再構築に伴う感染症の顕化などが認められるようになってきている。血中 CMV を認めるような症例においては、ガンシクロビル製剤が予防的に使用されている実態があり、CMV 網膜炎発症予防に対する抗ウイルス剤のニーズは依然としてあるとの意見が示された。

臨床の現場において、CMV 網膜炎発症予防のためのニーズが依然としてあることを踏まえ、機構は以下の点を検討した。

発症予防の目的では、ガンシクロビル経口剤が使用されているが、本剤の投与量設定は、ガンシクロビル注射剤の AUC を元に設定されたものであり、ガンシクロビル注射剤の AUC はガンシクロビル経口剤より高いことから、今回申請されている用法・用量で本剤を CMV 網膜炎発症予防の目的に使用すると、現在、発症予防で使用されているよりも暴露量が高くなることとなる。従って、発症予防の目的で本剤を使用するためには、今回申請されている用法・用量より低い用法・用量の設定が必要となる可能性がある。そこで、機構は、CMV 感染症発症予防に対する本剤の用法・用量の設定が可能か否か申請者に尋ねた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

CMV 網膜炎の発症抑制に対するデノシンカプセルの用法・用量は、1 回 1000mg、1 日 3 回食後投与であり、1 回 1000mg、1 日 3 回食後経口投与時の AUC は $13.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ (GANS2230 試験) である。一方、本剤の 1 回 450mg を 1 日 1 回食後経口投与時の AUC

は 12.7 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ (D* 試験) であり、ほぼ同レベルであることから、発症予防に対する用法・用量をデノシンカプセルの AUC から設定すると 1 回 450mg、1 日 1 回食後投与となるが、海外においても本剤の発症抑制に対する情報が無いことから、現時点では発症予防に対する用法・用量の設定は難しいと考える。

また、本剤の予防投与に対するニーズについては、次のように考える。

抗 HIV 治療ガイドライン(平成 15 年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究 2004 年 3 月)において、抗 HIV 療法後誘導される免疫再構築症候群の日和見疾患の 1 つとして、サイトメガロウイルス網膜炎(硝子体炎)が挙げられている。免疫再構築症候群については、「抗 HIV 療法前の日和見疾患の治療期間の長短と明らかな相関は報告されておらず、その発生を予測することは困難」とあり、また、免疫再構築症候群が発生した場合の対応としては、「症状の程度により、日和見感染の治療を再開または強化しながら」副腎皮質ホルモン投与など対応すると記載されており、予防投与の必要性についての記載はない。

また、予防投与の必要性については、厚生労働省エイズ治療薬研究班に確認した結果、HAART が開始されて以降、その発症は低下しており、AIDS 治療の中では、定期的な CD4 測定と眼底検査を実施しているのみであり、ガンシクロビル製剤の予防投与は行っておらず、本剤の発症予防の効能・効果がなくても支障はないと考えるとのコメントを得ている。

さらに、米国において本剤の開発が検討された時点で、サイトメガロウイルス網膜炎の発症抑制の効能・効果についての開発が検討されたが、CMV 網膜炎の発症率が大きく減少したため、対象となる症例数が少なく、臨床試験の実施は困難であると判断され、最終的に発症抑制についての開発は断念されている。従って、海外および国内いずれにおいても現在までに予防投与の目的で本剤を投与した際のデータはない。

機構は、申請者の見解に対し、次のように考える。

専門委員からは、症例数は減少してきているものの CMV 網膜炎発症予防の目的で本剤が使用されている実態があることが指摘されている。申請者は、定期的な眼底検査などにより、発症を確認した後に本剤を治療目的で投与すればよいと述べているが、CMV 網膜炎は発症すると失明を来すこと可能性が高く、患者の QOL を著しく低下させることが危惧される。CMV によるウイルス血症の患者など、CMV 網膜炎の発症リスクが著しく高いと予測される患者には、本剤の発症抑制としての使用の選択肢も残すべきであると考え。しかし、現状においては、本剤の発症予防に対する用量設定の根拠となるデータも存在しないこと、日常、HIV 感染症の治療に当たっている医師の間でも本剤の発症予防の適応については種々の意見が存在することから、今回の承認においては、治療のみの適応とすることが適切である。ただし、臨床現場からのニーズなどを踏まえながら、本剤の CMV 網膜炎に対する発症予防への開発については、引き続き検討していく必要があると考えられることから、機構はその旨を申請者に伝えた。

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた

本剤投与時の注意点として、これまでに得られている臨床試験成績からは、吸収・代謝過程における肝機能障害の影響は少ないと考えられているが、近年、肝機能障害が重篤化している症例も多いことから、慎重な観察が必要であるとの意見が、専門委員より述べられた。また、本剤は経口のプロドラッグ製剤であり、吸収・分布過程に個人差が生ずる可能性が考えられることから、市販後においても継続的にその安全性・有効性について検討していく必要があるとの意見も専門委員より示された。

今回の申請に際して、日本人における安全性・有効性に関するデータは提出されておらず、機構は、市販後において、日本人における安全性・有効性に関する情報を収集する必要があると考えることから、申請者に十分な市販後調査の実施を指示した。

申請者はこれを了承した。

また、今回申請された適応症のみならず、AIDS 患者における網膜炎以外の CMV 感染症や、白血病患者など AIDS 患者以外の各種 CMV 感染症に対して、さらには、Varicella-zoster virus や単純ヘルペスウイルスによる全眼炎・網膜炎に対してもガンシクロビル製剤の必要性が高いことから、その開発が望まれているとの意見も専門委員より示され、機構は、これを申請者に伝えた。

本剤の一般名については、事前評価資料搬入時には、バルガンシクロビルとされていたが、審査の過程において、バルガンシクロビル塩酸塩に変更された。

3．承認審査資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法第 4 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、薬事法施行規則第 18 条の 4 の 3 に規定する基準（申請資料の信頼性基準）に適合すると考えられたことから、機構は承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないと判断した。

4．総合評価

機構は、提出された資料について、以上のような審査を行った結果、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治療に対し、有効であると判断する。ただし、日本人における安全性、有効性については市販後において検討が必要であることから、用法・用量を下記の通り変更し、下記の承認条件を付帯した上で、本剤を承認して差し支えないものと判断する。

また、本申請は希少疾病用医薬品、新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 10 年とすることが適当であると判断する。

なお、原体、製剤とも毒薬に該当すると判断する。また、本剤は生物由来製品または特定生物由来製品に該当しないと判断する。

< 用法・用量 >

「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（450mg錠2錠）を1日2回、食後に21日間経口投与する。

「維持療法」

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回900mg（450mg錠2錠）を1日1回、食後に経口投与する。

< 承認条件 >

- 1) 日本人における薬物動態試験については、承認後速やかに実施し、結果が得られ次第、試験成績、解析結果を提出すること。
- 2) 実施中の臨床試験については、定期的に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
- 3) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り重点調査施設の全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 4) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- 5) 治療にあたっては、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。

< 指導事項 >

- 1) 本剤の体内動態に関する情報は、本剤の有効性を確保し副作用を防止するため必要な情報であるので、可能な限り収集し、外国人における体重とPKパラメータとの相関関係が日本人患者集団にも当てはまるかについては、市販後において注意深く情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供すること。
- 2) 市販後調査における薬物動態に関する情報は、有害事象が発生した際の情報と有害事象が発生していない際の情報を比較対照して検討することが重要であるので、双方の情報を収集するよう十分留意すること。
- 3) 臨床現場のニーズに常に注意を払い、必要に応じ、低体重患者や C_{Cr} が 10mL/min 以下の患者に対する適正用量の検討等行うこと。
- 4) 本剤のCMV網膜炎に対する発症予防への開発については、その必要性も含め、引き続き検討していくこと

- 5) 本剤投与後の有害事象や他の医薬品との相互作用に関して、新たな知見が得られた場合には、添付文書の改訂をするか否かに関わらず、医療機関に対して適切な情報提供を行うこと。
- 6) AIDS 患者における網膜炎以外の CMV 感染症や、白血病患者など AIDS 患者以外の各種 CMV 感染症に対して、さらには、Varicella-zoster virus や単純ヘルペスウイルスによる全眼炎・網膜炎など、本剤の必要性が高いと思われる疾患には常に注意を払い、その開発必要性について検討すること。

5. 事前評価レポート(その1)の訂正

事前評価レポート(その1) 該当箇所	現行	訂正後
口項 62 行目	2b- <i>R</i> , 2a- <i>S</i> ()	2b- <i>S</i> , 2a- <i>S</i> ()
二項 23 行目	なお、本薬 900mg を健康成人に単回投与した...	なお、本薬 900mg を CMV 網膜炎発症 HIV 陽性患者に 1 日 1 回投与した...
二項 32 行目	40 ~ 1000 μ M	40 ~ \geq 1000 μ M
二項 50 行目	腸管及び生殖器腫瘍	消化管及び生殖器腫瘍
ホ項 1 行目	今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。	今回の申請に際し、薬効薬理試験の資料は提出されず、安全性薬理試験結果のみが提出された。安全性薬理試験結果中、ラットにおいて尿量増加及び尿中電解質バランスの変化が認められているが、大きな問題点は示唆されていない。
へ項 3 行目	ガンシクロピルの AUC と薬効(有効性及び安全性)との...	ガンシクロピルの AUC と薬効との...
へ項 5 行目	5mg/kg の AUC を超えないことが...	5mg/kg の血漿中濃度を超えないことが...
へ項 10 行目	...本剤は 450mg から 2625mg の用量幅において...	...本剤は、食後投与では 450mg から 2625mg の用量幅において...
へ項 13 ~ 14 行目	...であり、維持治療時(ともに 1 日 1 回投与)...	...であり、維持療法時(ともに 1 日 1 回投与)...
へ項 49 ~ 50 行目	...健常人 ($CL_{cr} > 70$ mL/min)健常成人 ($CL_{cr} > 70$ mL/min) ...
へ項 53 ~ 54 行目	...腎機能正常 HIV 患者と健常人との...	...腎機能正常 HIV 患者と健常成人との...

事前評価レポート(その1) 該当箇所	現行	訂正後
ト項(1)8~9行目	...CMV 網膜炎に対して、 <u>維持治療</u> のみではなく <u>導入治療</u> (再発を含む)CMV 網膜炎に対して、 <u>維持療法</u> のみではなく <u>初期治療</u> (再発を含む) ...
ト項(1)10行目	...CMV 網膜炎の <u>導入治療</u>CMV 網膜炎の <u>初期治療</u> ...
ト項(2)18行目	...CD4 が 100mm ³ 以下に減少している...	...CD4 が 100mm ³ 以下に減少している...
ト項(2)45行目	...『臓器移植患者における CMV 感染症の予防』...	...『臓器移植患者における CMV 感染症』...
ト項(4)5~6行目	... <u>維持治療</u> の投与期間について確認を行った結果、 <u>維持治療</u> の期間については...	... <u>維持療法</u> の投与期間について確認を行った結果、 <u>維持療法</u> の期間については...
ト項(4)7行目	...時点で <u>維持治療</u> を中断する。...	...時点で <u>維持療法</u> を中断する。...
ト項 表2 本剤群 進行なし	63 (86%)	64 (88%)
ト項 表2 注射剤群 進行なし	64 (88%)	63 (86%)
ト項 表2 本剤群 評価不能	3 (4%)	2 (3%)
ト項 表2 注射剤群 評価不能	2 (3%)	3 (4%)
ト項 表2 本剤群進行比率	0.100% (7/70 例)	0.099 (7/71 例)
ト項 表2 注射剤群進行比率	0.099% (7/71 例)	0.100 (7/70 例)
ト項 表2 本剤群非進行比率	0.900% (63/70 例)	0.901 (64/71 例)
ト項 表2 注射剤群非進行比率	0.901% (64/71 例)	0.900 (63/70 例)
ト項(6)28行目	...ガンシクロビル経口剤(3g)群 31.4% (167/536)ガンシクロビル経口剤(3g)群 31.2% (167/536) ...