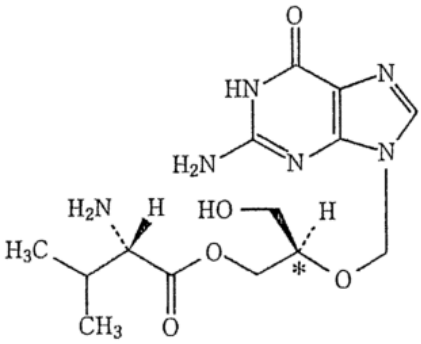
審査報告書

平成 21 年 4 月 3 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］　田辺三菱製薬株式会社
［申請年月日］　平成 20 年 6 月 25 日
［剤型・含量］　1 錠中に、バルガンシクロビル塩酸塩 496.3mg（バルガンシクロビルとして 450mg）を含有するフィルムコーティング錠
［申 請 区 分］　1-（4）新効能医薬品
［化 学 構 造］



・HCl 及びC*位エピマー

分子式：$C_{14}H_{22}N_6O_5$・HCl
分子量：390.82

化学名：
（日本名）
※(2*S*) -2-アミノ-3-メチルブタン酸 (2*RS*)-2-[(2-アミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-9*H*-プリン-9-イル)メトキシ]-3-ヒドロキシプロピルエステル一塩酸塩
（英　名）
(2*RS*)-2-[(2-Amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl) methoxy]-3-hydroxypropyl (2*S*)-2-amino-3-methylbutanoate monohydrochloride

---

※ 新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：(2*RS*)-2-アミノ-）

［特 記 事 項］　なし
［審査担当部］　新薬審査第四部

審査結果

平成 21 年 4 月 3 日作成

［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］　田辺三菱製薬株式会社
［申請年月日］　平成 20 年 6 月 25 日
［審 査 結 果］
- 提出された資料より、本剤の有効性及び安全性は確認されたと判断した。
- 安全性については、本剤ではガンシクロビル点滴静注製剤投与時に比べて血漿中ガンシクロビルの AUC 上昇に伴う有害事象発現リスク増大の可能性が否定できないと考えられることから、製造販売後に引き続き安全性情報を収集し、新たな情報が得られた場合には適切に医療現場に情報提供する必要があると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、既承認の後天性免疫不全症候群患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の治療と同様に下記の承認条件を付帯した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、サイトメガロウイルス網膜炎に対する承認条件については今般の承認に併せて文言整理を行い、下記の承認条件については、サイトメガロウイルス網膜炎も含めて全ての効能・効果に対して付与することとする。

［効能・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

［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（450mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回、食後に経口投与する。

［承認条件］

1. 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。

2. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること

審査報告（1）

平成 21 年 3 月 2 日

Ⅰ．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］　田辺三菱製薬株式会社
［申請年月日］　平成 20 年 6 月 25 日
［剤型・含量］　1 錠中に、バルガンシクロビル塩酸塩 496.3mg（バルガンシクロビルとして 450mg）を含有するフィルムコーティング錠
［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
臓器移植における重篤なサイトメガロウイルス感染症
（下線部は今回申請時追加箇所）

［申請時用法・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。

（変更なし）

Ⅱ．提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

バルガンシクロビル（以下、VGCV）は、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）により開発されたガンシクロビル（以下、GCV）の L-バリンエステル体である。GCV は、2'-デオキシグアノシンの合成誘導体で、サイトメガロウイルス（以下、CMV）をはじめとするヘルペス科のウイルスに対し抗ウイルス活性を有するとされている。

GCV の経口吸収性を改善したプロドラッグである VGCV は、経口投与された後に、腸管及び肝臓のエステラーゼにより速やかに加水分解され GCV に変換される。GCV を経口投与した場合の生物学的利用率は 6～9%と低いが、VGCV を経口投与した場合の GCV の生物学的利用率は約 60%であり、GCV を経口投与した場合の約 10 倍であるとされている。

本邦においては、VGCV 塩酸塩を有効成分とする錠剤であるバリキサ錠 450mg（以下、

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」（以下、エイズ患者における CMV 網膜炎）の効能・効果で 2004 年 11 月に承認されている。海外では本剤は「エイズ患者における CMV 網膜炎の治療」及び「固形臓器移植後の CMV 感染症予防」の適応を有しており、2008 年 10 月現在、海外では、臓器移植に関連する効能・効果について 63 カ国で承認されている。

現在、国内で臓器移植による CMV 感染症の効能を有している薬剤は、GCV 点滴静注製剤（以下、ivGCV）のみであり、経口剤は承認されていない。ivGCV の投与には 1 時間以上の投与時間を要し、かつ初期治療では 1 日 2 回（BID）投与であることから、患者は長時間拘束されることになる。また、退院後の外来検査において CMV 抗原血症検査が陽性であった場合、ivGCV 投与のみを目的に入院している場合があり、患者の利便性及び医療費抑制の面から経口投与可能な薬剤が望まれていると申請者は説明している。また、日本移植学会から移植後の CMV 感染症に対する本剤の早期保険適用に関する要望書が 2002 年に厚生労働省に提出されたこともあり、移植後の CMV 感染症に関する申請の可能性について検討がなされた。

以上のような状況を踏まえて、今回の承認申請に至ったとされている。

2.品質に関する資料

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

3.非臨床に関する資料

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

（i）生物製剤学的試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

（ii）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

＜提出された試験成績の概略＞

今回の申請に際し、本剤と GCV 製剤の薬物動態を評価した試験として、国内臨床薬理試験（評価資料）が 1 試験、海外試験（参考資料）が 4 試験提出された。

（1）国内試験

1）本剤と ivGCV の臨床薬理試験【試験番号 : TA-9070-02、実施期間 : 20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月　評価資料】

初期治療期間（最長 21 日間）から維持療法期間（6～14 日間）に移行した造血幹細胞移植、腎移植又は肝移植後の CMV 感染又は CMV 感染症患者（薬物動態評価目標症例数 34 例）を対象に、本剤と ivGCV を 2 期クロスオーバー法により 3～7 日間反復投与した際の薬物動態が比較検討された。

本試験における用法・用量は、下表のとおり、推定クレアチニンクリアランス（以

下、推定 Ccr：Cockroft-Gault 推定式により算出）に応じて調整された。

本剤及び ivGCV の用法・用量

推定 Ccr（mL/min）	本剤		ivGCV
	初期治療期間	維持療法期間	維持療法期間
60 以上	900mg BID	900mg QD	5mg/kg QD
40 以上 60 未満	450mg BID	450mg QD	2.5mg/kg QD

BID：1 日 2 回　QD：1 日 1 回

本剤及び ivGCV 投与時の血漿中 GCV の薬物動態パラメータは、下表のとおりである。本剤と ivGCV の同等性は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 18 年 11 月 24 日付　薬食審査発第 1124004 号　厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）に準じ、GCV の薬効と最も相関の高い薬物動態パラメータとされる $AUC_{0\text{-}24hr}$（J Clin Virol. 2002; 24: 67-77）を指標にした評価がなされた。その結果、本剤と ivGCV の $AUC_{0\text{-}24hr}$ の対数平均値の差の 90%信頼区間は log（1.39）～log（1.70）であり、本剤と ivGCV の同等性は示されていない。

血漿中 GCV の薬物動態パラメータ

	$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg･hr/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg･hr/mL）	C_{max}（μg/mL）	t_{max} [a]（hr）	$t_{1/2}$（hr）	$AUC_{0\text{-}24hr}$ の対数平均値の差の 90%信頼区間
本剤（n=32）	51.1±18.4	54.6±21.4 [b]	6.74±2.58	3.02［0.47-12.00］	5.13±1.12 [b]	log（1.39）～log（1.70）
ivGCV（n=29）	32.4±11.5 [c]	33.8±12.8 [d]	7.17±2.75	1.00［0 55-2.00］	5.16±1.31 [d]	

平均値±標準偏差　a：中央値［最小値-最大値］
症例数（b：29　c：27　d：28）

なお、移植臓器別の薬物動態パラメータについて、腎移植患者は他の臓器移植患者に比べて ivGCV 投与時の AUC に対する本剤投与時の $AUC_{0\text{-}24hr}$ の比（$Ratio_{AUC}$）は高値（腎移植：1.70、造血幹細胞移植：1.49、肝移植：1.49）を示し、ivGCV 投与時の CL（mL/min）は低値（腎移植：100.3、造血幹細胞移植：142.9、肝移植：150.4）を示したが、その他の薬物動態パラメータ及び血漿中 GCV 濃度推移に大きな相違は認められなかったとされている。

（2）海外試験

1）本剤と GCV カプセル剤及び ivGCV の臨床薬理試験【試験番号：WP15711、実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月、参考資料】

肝移植患者（薬物動態評価目標症例数 24 例）を対象に、クロスオーバー法により、本剤 450mg 又は本剤 900mg を単回経口投与、GCV カプセル剤（以下、「poGCV」）1000mg を 1 日 3 回（TID）経口投与、及び ivGCV 5mg/kg を 1 時間単回点滴静注した際の薬物動態について、比較検討がなされた。結果は下表のとおりである。

肝移植患者における血漿中 GCV の薬物動態パラメータ

	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg･hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg･hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a] (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
poGCV 1000mg TID (n=28)	20.7 [11.5-28.2]	—	1.46 [0.88-1.99]	15.0 [8.0-18.0]	—
本剤 450mg 単回 (n=28)	21 1 [13.4-31.4]	22.2 [13.7-32.7]	3.01 [1.71-5.49]	3.0 [1.5-8.0]	5.22 [3.76-7.74]
本剤 900mg 単回 (n=28)	41.7 [27.4-75.4]	43.9 [28.0-77.2]	6.18 [3.30-11.7]	3.0 [1.0-6.0]	5.10 [3.61-8.03]
ivGCV 5mg/kg 単回 (n=27)	48 2 [25.7-94.1]	50.6 [25.8-106]	12.2 [7.94-19.0]	1.0 [0.5-1.0]	5.17 [3.18-8.46]

平均値［最小値-最大値］　a：中央値［最小値-最大値］

本剤と poGCV の同等性について、本剤 900mg 単回投与時と ivGCV 5mg/kg 単回投与時の比較には $AUC_{0\text{-}\infty}$を、また本剤 450mg 単回投与時と poGCV 1000mg TID 投与時の比較には $AUC_{0\text{-}24hr}$ を用いた評価がなされた。その結果、下表に示すとおり、本剤と GCV 製剤は同等と判定されている。

本剤と GCV 製剤の AUC を指標とした同等性の評価結果

		パラメータ	AUC 比（試験製剤/対照製剤）［90%信頼区間］
試験製剤	本剤 900mg 単回	$AUC_{0\text{-}\infty}$	90［83, 97］
対照製剤	ivGCV 5mg/kg 単回		
試験製剤	本剤 450mg 単回	$AUC_{0\text{-}24hr}$	102［95, 109］
対照製剤	poGCV 1000mg TID		

2）固形臓器移植患者における薬物動態【試験番号：PV16000、実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月、参考資料】

固形臓器移植患者（目標症例数：372 例[1]）を対象に、CMV感染症予防を目的として、本剤又はpoGCVを移植後 100 日目まで経口投与した際の薬物動態について、母集団薬物動態解析による検討がなされた。結果は下表のとおりである。なお、本試験における用法・用量は、患者の推定Ccrを指標として調整された（下表参照）。

本剤及び poGCV の用法・用量

推定 Ccr (mL/min)	本剤	poGCV
≥70	900mg QD	1000mg TID
60 ～< 70		500mg TID
50 ～< 60	450mg QD	
40 ～< 50		1000mg QD
25 ～< 40	450mg 1 日おき	
10 ～< 25	450mg 週 2 回	500mg QD

推定 Ccr：Cockroft-Gault 推定式により算出

[1] PV16000 試験への参加症例数。当該試験において、薬物動態評価目標症例数は設定されていない。

固形臓器移植患者に本剤又は poGCV を投与した際の血漿中 GCV の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max}

		肝移植		心移植		腎移植		全症例	
		$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg･hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg･hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg･hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg･hr/mL)	C_{max} (μg/mL)
poGCV	総数 a)	62		24		65		151	
	平均値	24.9	1.3	26.6	1.4	31.3	1.5	28.0	1.4
	標準偏差	10.2	0.4	11.6	0.5	10.3	0.5	10 9	0.5
	[最小-最大]	[8.8-55.3]	[0.5-2.4]	[8.5-71.6]	[0.4-3.5]	[10.7-55.4]	[0.7-2.5]	[8.5-71.6]	[0.4-3.5]
本剤	総数 a)	138		31		129		298	
	平均値	46.0	5.4	40.2	4.9	48.2	5.3	46 3	5.3
	標準偏差	16.1	1.5	11.8	1.1	14.6	1.5	15 2	1.5
	[最小-最大]	[15.4-116.1]	[2.8-11.1]	[22.5-64.2]	[2.9-7.5]	[16.9-95.0]	[1 9-10.1]	[15.4-116.1]	[1.9-11.1]

a) *post hoc* 推定時の No. of profiles

3）造血幹細胞移植患者における臨床薬理試験【試験番号：ML16420、実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月、参考資料】

症状の安定した移植片対宿主病（GVHD）を合併している造血幹細胞移植患者（薬物動態評価目標症例数 20 例）を対象に、クロスオーバー法により、本剤 900mg を単回経口投与又は ivGCV 5mg/kg を単回投与した際の薬物動態について検討がなされた。結果は下表のとおりである。本剤及び ivGCV 投与時の血漿中 GCV の C_{max} は、各々6.7±1.85μg/mL 及び 13.3±4.00μg/mL であり、ivGCV で約 2 倍高値であった。$AUC_{0\text{-}\infty}$は、各々52.1±21.11μg･h/mL 及び 53.8±21.46μg･h/mL であり、両製剤で同程度であったとされている（数値は平均値±標準偏差）。

本剤 900mg 単回経口投与又は ivGCV 5mg/kg 単回投与時の血漿中 GCV の薬物動態パラメータ

		$AUC_{0\text{-}t}$ (μg･hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg･hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} a) (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
本剤 900mg	平均値	49.0	52.1	6.7	3 5	5.1
	標準偏差	18.17	21.11	1.85	-	1.45
	[最小-最大]	[24.9 – 82.0]	[25.3 – 92.1]	[3.3 – 10.8]	[2.0 – 6.0]	[1.9 – 7.7]
ivGCV 5mg/kg	平均値	51.3	53.8	13.3	1.0	5.2
	標準偏差	19.06	21.46	4.00	-	1.49
	[最小-最大]	[14.5 – 81.8]	[14.8 – 93.1]	[6.2 – 20.0]	[0.5 – 1.0]	[3.0 – 8.3]

症例数：22 例

4）造血幹細胞移植後 CMV 感染症患者における臨床薬理試験【試験番号：MX16451、実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月、参考資料】

造血幹細胞移植後の CMV 感染症患者（薬物動態評価目標症例数 30 例）を対象に、クロスオーバー法により、本剤 900mg BID 7 日間反復経口投与又は ivGCV 5mg/kg BID 7 日間反復経口投与時の薬物動態について検討がなされた。本試験で推定 Ccr が 60mL/min 未満の患者においては、下表のとおり、用法・用量の調整がなされた。

本剤及び ivGCV の用法・用量

推定 Ccr （mL/min）	本剤	ivGCV
>60	900mg BID	5mg/kg BID
40-59	450mg BID	2.5mg/kg BID
25-39	450mg QD	2.5mg/kg QD

推定 Ccr：Cockroft-Gault 推定式により算出

各薬剤投与開始後 4 日目の血漿中 GCV 濃度の測定値を用いて、患者の腸管 GVHD の有無により分類された薬物動態評価の結果は以下に示すとおりである。

GVHD 非合併患者における本剤又は ivGCV 投与時の血漿中 GCV の薬物動態パラメータ*

		$AUC_{0\text{-}12hr}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} a) (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
本剤	平均値 標準偏差 [最小-最大]	50.5 20.39 [27.4-102.3]	62.1 26.68 [29.0-125.1]	8.0 2.41 [5.8-13.8]	3.0 - [0.9-4.0]	4.3 1.13 [2 5-6.2]
ivGCV	平均値 標準偏差 [最小-最大]	40.6 14.90 [22.9-64.5]	46.5 19.77 [23.8-82.9]	10.1 1.91 [7.3-14 3]	1.0 - [0.4-2.8]	3.5 0.89 [2 5-5.4]

*：投与後 12 時間の採血より前に薬剤投与が行われた患者 8 例を除く 14 例の解析結果
a)：中央値

GVHD 合併患者における本剤又は ivGCV 投与時の血漿中 GCV の薬物動態パラメータ*

GVHD Grade			$AUC_{0\text{-}12hr}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} a) (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
Grade1-2 (n=3)	本剤	平均値 標準偏差 [最小-最大]	43 9 23.07 [21.0-67.2]	61 2 31.70 [34.1-96.0]	6.6 2.11 [4.4-8.6]	3.2 - [2.0-4.0]	6.3 2.30 [4.3-8.8]
	ivGCV	平均値 標準偏差 [最小-最大]	31 3 17 24 [12.9-47.1]	34.7 19.70 [14.5-53.8]	10 2 4.40 [5.2-13.2]	1.0 - [1.0-1.2]	3.5 0.65 [2.8-3.9]
Grade3 (n=1)	本剤		14.8	16.7	2.6	2.0	3.4
	ivGCV		46.6	51.1	13.2	2.0	3.0

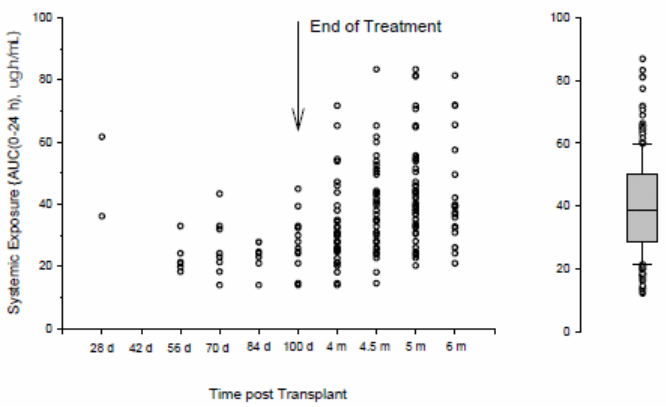
*：投与後 12 時間の採血より前に薬剤投与が行われた患者 2 例を除いた 4 例の解析結果
a)：中央値

GVHD 非合併患者における、本剤投与時の $AUC_{0\text{-}12h}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} は、ivGCV 投与時に比べて、各々1.2 倍、1.3 倍及び 0.8 倍であったとされている。また、GVHD 合併患者においては GVHD 非合併患者と同様、本剤投与時の $AUC_{0\text{-}12h}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} は、ivGCV 投与時に比べて、各々1.4 倍、1.8 倍及び 0.7 倍と、AUC は高値を示す結果であったとされている。

(3) その他

1) 薬物動態パラメータと有効性の関係

固形臓器移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（PV16000 試験）において、移植後 6 カ月（予防投与終了 3 カ月）までに CMV 陽性（>400 copies/mL）を示した時期と本剤又は poGCV 投与時の血漿中 GCV の $AUC_{0\text{-}24h}$ との関係は下図のとおりである。予防投与期間（移植後 100 日まで）において $AUC_{0\text{-}24h}$>40μg･h/mL で CMV 陽性を示した患者は少なかったとされている。



また、移植後 6 カ月後（予防投与終了 3 カ月後）においては AUC と抗 CMV 活性の間に明確な相関関係は認められなかったものの、移植後 100 日及び 4 カ月後では AUC が低値であるほど CMV 陽性を示した患者の割合が高かったとされている。また、poGCV では全体の 84%が AUC<35μg·hr/mL であったのに対して、本剤では全体の 80%が AUC≥36μg·hr/mL であり、この結果は、本剤において予防投与開始から終了直後までウイルス学的効果が良好であったことと一致していたとされている。

2）推定 Ccr を用いた用法・用量の調整

国内臨床薬理試験（TA-9070-02 試験）では、既承認の後天性免疫不全症候群患者における CMV 網膜炎と同様に推定 Ccr 60mL/min を基準に投与量の調整がなされた。その結果、本剤 900mg が投与された患者においては、推定 Ccr が低いほど $AUC_{0\text{-}24h}$ が高くなる傾向が認められ、特に推定 Ccr 60～80mL/min の患者層で $AUC_{0\text{-}24h}$ の上昇が大きい傾向がみられたとされている。

海外第Ⅲ相試験（PV16000 試験）における本剤の用法・用量は腎機能障害患者での検討結果を基に、血漿中 GCV の $AUC_{0\text{-}24h}$ が>26μg･h/mL となるように設定されているが（J.Clin Virol. 2002; 24: 67-77、Am J Transplant 2006; 6(2): 262-274）、AUC がこのレベルを下回る患者は 4%であり、曝露量過剰となった患者もほとんど認められなかったとされている。また、国内臨床薬理試験における各患者の $AUC_{0\text{-}24h}$ は、ほとんどが海外薬物動態試験（WP15511 試験）において得られた推定 Ccr に応じて投与量設定をした場合の患者別 $AUC_{0\text{-}24h}$ の 95%信頼区間の範囲内に含まれていたとされている。

3）日本人と外国人の薬物動態の比較

国内臨床薬理試験と海外試験（WP15711 試験及び ML16420 試験）における本剤投与時の血漿中 GCV の薬物動態パラメータを比較した結果、下表のとおり、国内外で大きな違いは認められなかったとされている。

国内臨床薬理試験と海外試験との血漿中 GCV の薬物動態パラメータの比較

試験番号	対象患者の移植臓器	投与方法	投与量	例数	$AUC_{0\text{-}t}$ [a)] (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)
TA-9070-02（国内臨床薬理試験）	腎臓 肝臓 造血幹細胞	QD 反復投与（維持療法期間）	900mg 又は 450mg	32（全体）	51.1±18.4 (36.0) [14.6-89.4]	54.6±21.4 [b)] (39 1) [16.2-104.5]	6.74±2.58 (38.4) [1.29-11.9]
			900mg	8（造血幹細胞）	52.7±21.9 (41.5) [26.7-86.6]	54.5±23.1 (42.4) [26.9-91.8]	7.34±2.28 (31 1) [4.60-11.1]
				7（肝臓）	53.8±15.6 (29.1) [36.4-81.1]	59.0±20 3 [c)] (34.4) [37.1-93.7]	7.50±2.56 (34 2) [3.07-10.4]
WP15711（海外試験）	肝臓	単回投与	900mg	28	41.7 (24) [27.4 – 75.4]	43 9 (25) [28.0 – 77.2]	6.18 (30) [3.30 – 11.7]
ML16420（海外試験）	造血幹細胞	単回投与	900 mg	22	49.0±18.17 (37.1) [24.9 – 82.0]	52.1±21 11 (40 5) [25.3 – 92.1]	6.7±1.85 (27.4) [3.3 – 10.8]

平均値±標準偏差（CV%）［最小 – 最大］
a)：ML16420 試験は $AUC_{0\text{-}t}$、その他の試験は $AUC_{0\text{-}24h}$
b)：n=29　c)：n=6

＜機構における審査の概略＞

機構は、国内臨床薬理試験では、海外臨床試験（WP15711 試験、ML16420 試験）と比較し、ivGCV 投与時の血漿中 GCV の薬物動態パラメータが低値を示した原因について考察するとともに、国内臨床薬理試験において本剤と ivGCV の同等性が示されなかった理由について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内臨床薬理試験と海外臨床試験について、GCV の薬物動態に影響を及ぼすと考えられる一般的な背景因子（性別、年齢、体重、BMI）の偏りの有無を検討したところ、性別及び年齢は試験間で大きな差異が認められなかったものの、国内臨床薬理試験における体重及び BMI は海外試験成績に比べて低値を示した。

さらに、ivGCV 投与時の血漿中 GCV の AUC について、BMI 及び体重との相関を試験毎に検討した。その結果、国内臨床薬理試験においては、BMI は血漿中 GCV の AUC との間に相関がほとんど見られなかった（相関係数：R=0.2906）が、WP15711 試験では軽微な相関が見られた（R=0.4239）。一方、体重と血漿中 GCV の AUC との相関係数は、国内臨床薬理試験、WP15711 試験及び ML16420 試験で各々R=0.4756、0.5005 及び 0.3470 であり、ivGCV 投与時の AUC は、いずれの試験においても、体重が低値であるほど血漿中 GCV の AUC が低値となる傾向が見られた。一方、本剤投与時の AUC は、いずれの試験においても体重の影響をあまり受けなかった。また、各試験の用法及び評価した AUC の算出時間は異なっているが、いずれの試験もクロスオーバー法で実施されているため、$Ratio_{AUC}$ を用いて体重との相関について検討した結果、体重が低値であるほど $Ratio_{AUC}$ が増大する傾向がみられた。したがって、体重がより低値に分布していた国内臨床薬理試験では $Ratio_{AUC}$ が 1 より大きくなり、本剤と ivGCV の同等性が示せなかったものと考える。

同様に、ivGCV 投与時の血漿中 GCV の C_{max} に影響を及ぼす因子を検討した結果、WP15711 試験及び ML16420 試験では全ての患者に ivGCV 5mg/kg を投与しているのに対して、国内臨床薬理試験ではより低用量（2.5mg/kg）の ivGCV を投与した患者（推定 Ccr が

60mL/min 未満の患者）を含んでいることが、海外試験（WP15711 試験、ML16420 試験）に比べ C_{max} が低値を示した一因として考えられた。実際、国内臨床薬理試験では、ivGCV 5mg/kg を投与した 17 例における C_{max}（8.6±2.50μg/mL）は、WP15711 試験及び ML16420 試験（各々12.2±2.87μg/mL 及び 13.3±4.00μg/mL）と比較し低値ではあるものの、ivGCV 2.5mg/kg を投与した患者を含む 27 例における C_{max}（7.2±2.85μg/mL）よりも高値であった（数値は平均値±標準偏差）。また、国内臨床薬理試験と海外試験（WP15711 試験、ML16420 試験）を統合し、C_{max} と体重及び BMI との相関について評価した結果、C_{max} と体重及び BMI との相関係数は各々0.3476 及び 0.4351 であり、C_{max} に対する体重及び BMI の影響が考えられた。また、WP15711 試験及び ML16420 試験では ivGCV を 1 時間かけて投与するよう規定されているのに対して、国内臨床薬理試験では 1 時間以上かけて投与するよう規定されており、点滴静注終了前に採血がなされたこと（点滴静注時間の中央値（最小-最大）は 1.18（1.00-1.55）hr、投与後 1 時間の採血時間の中央値（最小-最大）は 1.00（0.92-1.08）hr）による C_{max} の過小評価も一因として考えられた。

機構は、以下のように考える。

上記申請者の回答において、ivGCV 投与時の血漿中 GCV の AUC 及び C_{max} に体重又は BMI が影響した原因については現時点では、明らかでないものの、海外試験（WP15711 試験、ML16420 試験）と比較して体重及び BMI が低値に分布していた国内臨床薬理試験において、AUC 及び C_{max} は低値を示す傾向があることを確認した。なお、本剤投与時の血漿中 GCV の AUC には体重の影響が認められていないが、この傾向は本剤 900mg 投与時の血漿中 GCV の薬物動態を評価した海外臨床試験（WP15511 試験、WP15711 試験、WP15509 試験及び WP15376 試験）の体格差の影響に関する検討結果（バリキサ錠 450mg 審査報告書（平成 16 年 9 月 17 日）参照）と同様であった。

海外試験に比べてより低体重の患者が多く組み入れられた国内臨床薬理試験においては、本剤と ivGCV 間で血漿中 GCV の AUC を指標とした同等性が示されていないが、得られている試験成績より、本剤投与時の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は ivGCV 投与時に比べて高値を示すことが予想される。したがって、曝露量の観点から、安全性については、AUC 上昇に伴う有害事象発現リスクの増大に注意が必要であるものの、日本人移植患者に対する本剤の有効性は ivGCV に劣るものではないと考える（詳細は、「4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験の概要、＜機構における審査の概略＞」の項を参照）。

なお、ivGCV 投与時にのみ、血漿中 GCV の AUC 及び C_{max} に対する体重の影響が認められた原因については、今後も引き続き情報収集した上で検討していく必要があると考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性の評価資料として国内臨床試験 1 試験、参考資料として海外臨床試験 3 試験の成績が提出された。提出された臨床試験の一覧を以下に示す。

臨床試験一覧

資料区分	試験番号	対象	用法・用量（投与期間）	投与総症例数
評価資料	TA-9070-02	造血幹細胞移植、腎移植又は肝移植後の CMV 感染又は感染症患者	初期治療期間：本剤 900mg BID（最長 21 日間） 維持療法期間（Ⅰ期、Ⅱ期のクロスオーバー）：本剤 900mg QD、ivGCV5mg/kg QD（Ⅰ期及びⅡ期各 3～7 日間）	38 例
参考資料	MX16451	造血幹細胞移植後の CMV 感染症患者	A 群：〈初期治療期間〉本剤 900mg BID（1-7 日目）→ivGCV 5mg/kg BID（8-14 日目）、〈維持療法期間〉ivGCV 5mg/kg QD（15-最長 28 日） B 群：〈初期治療期間〉ivGCV 5mg/kg BID（1-7 日目）→本剤 900mg BID（8-14 日目）、〈維持療法期間〉本剤 900mgQD（15 日-最長 28 日）	計 48 例 （A 群：26 例 B 群：22 例）
	VICTOR	固形臓器移植後の CMV 感染症患者	初期治療期間：本剤群 900mg BID、ivGCV 群 5mg/kg BID（21 日間） 維持療法期間：初回治療期間の両群とも、本剤 900mg QD（28 日間）	計 321 例 （本剤群：164 例 ivGCV 群:157 例）
	PV16000	CMV 感染症ハイリスク（CMV 抗体ドナー陽性・レシピエント陰性）の固形臓器移植患者	本剤群 900mg QD、 poGCV 群 1000mg TID （予防投与として移植後 10 日以内に開始し、移植後 100 日目まで）	計 370 例 （本剤群：244 例 poGCV 群：126 例）

（1） 評価資料

1）造血幹細胞移植、腎移植又は肝移植後の CMV 感染又は感染症患者を対象とした国内臨床薬理試験【試験番号：TA-9070-02、実施期間：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月、公表文献：なし】

造血幹細胞移植、腎移植又は肝移植後のCMV感染又は感染症患者[2]を対象に、本剤とivGCVの生物学的同等性の評価及び本剤の有効性、安全性の検討を目的とした多施設共同非盲検ランダム化 2 期クロスオーバー試験（目標症例数：40 例）が国内 6 施設で実施された。

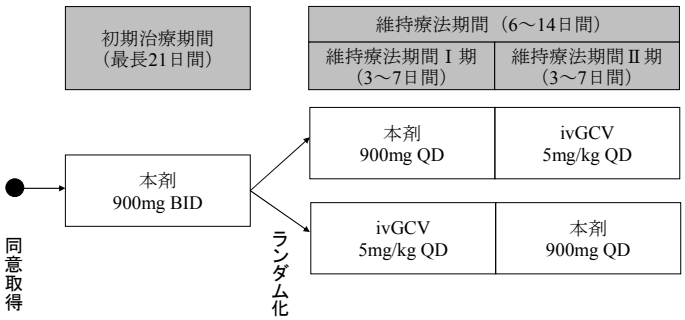
本試験では、被験者はまず初期治療期間に組み入れられ、初期治療期間中（最長 21 日間）に CMV 抗原陽性細胞数が「3cells/2slides 未満」又は「投与開始時の 1/2 未満かつ 20cells/2slides 未満」を確認できた被験者は、維持療法期間へ移行可能とされた。維持療法期間では、本剤と ivGCV の反復投与 2 期クロスオーバー試験が実施され、Ⅰ期、Ⅱ期各 3～7 日目までに血漿中濃度測定のための採血が終了すれば各期間を終了可能とされた。

本試験における用法・用量は、下表のとおり、推定 Ccr（Cockroft-Gault 推定式により算出）に応じて調整された。

本剤及び ivGCV の用法・用量

推定 Ccr（mL/min）	本剤		ivGCV
	初期治療期間	維持療法期間	維持療法期間
60 以上	900mg BID	900mg QD	5mg/kg QD
40 以上 60 未満	450mg BID	450mg QD	2.5mg/kg QD

[2] CMV 抗原血症検査は C10/C11 法が用いられ、CMV 陽性は 3cells/2slides 以上が確認された患者。各検査標本は、150,000cells/slide となるよう作成されている。ただし、染色後に 1 スライド当たりの総細胞数はカウントされていない。



試験デザイン

本試験では、組み入れ後に初期治療を開始された 38 例（造血幹細胞移植患者：9 例、腎移植患者：19 例、肝移植患者：10 例）全例が安全性解析対象集団とされた。また、1 例（治験薬投与開始前の CMV 抗原血症検査で陰性（0cells/2slides）であった肝移植患者）を除いた、37 例が最大の解析対象集団（Full analysis set：FAS）とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、評価項目として、各評価時期における CMV 抗原陽性細胞数（cells/2slides）、CMV 陰性化、CMV 陽性化、CMV 感染症に関連する症状、及び CMV 感染症が設定された。なお、各々の評価項目の定義は以下のとおりである。

評価項目	定義
CMV 陰性化	初期治療期間において、CMV 抗原陽性細胞数が「3cells/2slides 未満」又は「初期治療期間開始時の 1/2 未満かつ 20cells/2slides 未満」
CMV 陽性化	維持療法期間において、初期治療期間終了時の CMV 抗原陽性細胞数が 3cells/2slides 未満の場合は 3cells/2slides 以上、3cells/2slides 以上の場合は①初期治療期間開始時の CMV 抗原陽性細胞数の 1/2 以上、②初期治療期間終了時の 2 倍+1 以上、③20cells/2slides 以上のいずれかを満たす。
CMV 感染症に関連する症状	CMV感染症に関連する各症状の消失及び発現について評価[3]（発熱、倦怠感、悪心・嘔吐、腹痛、下痢、下血、関節痛、筋肉痛、皮膚潰瘍、呼吸器症状など）
CMV 感染症	CMV感染症[4]の消失及び発現について評価（CMV肺炎、CMV腸炎、CMV肝炎・胆管炎、CMV網膜炎など）

CMV 抗原陽性細胞数の結果は、以下のとおりである。

---

[3] 全ての症例について、診察及び問診により前回評価日以降の CMV 感染症に関連する症状の有無を確認し（侵襲部位あるいは臓器で CMV 感染が証明されていない場合も含む）、症例報告書に記載したとされている。

[4] 侵襲部位あるいは臓器に由来する症候に、侵襲部位あるいは臓器で CMV 感染が証明された場合。

各評価時期における CMV 抗原陽性細胞数（cells/2slides）

評価時期		症例数	中央値	最小値	最大値
初期治療開始時		37	31	1	1978
初期治療最終評価時		37	2	0	4116
維持療法期間* Ⅰ期：本剤投与 Ⅱ期：ivGCV 投与	Ⅱ期開始時	14**	0	0	3
	Ⅱ期終了時	14**	0	0	7
維持療法期間* Ⅰ期：ivGCV 投与 Ⅱ期：本剤投与	Ⅱ期開始時	17	0	0	53
	Ⅱ期終了時	17	0	0	15

*：初期治療期間から維持療法期間には 35 例が移行した
**：維持療法期間Ⅰ期に試験を中止した 4 例が除外されている

初期治療期間における CMV 陰性化率は、初期治療期間開始日の中央検査で CMV 抗原血症 1cells/2slides で陰性と扱われた 1 例を、FAS から除いた 36 例を対象として、97.2%（35/36 例）であった。

維持療法期間Ⅱ期終了時の CMV 陽性化率は、初期治療期間に中止した 2 例（陰性化せず 1 例、有害事象発現 1 例）及び維持療法期間Ⅰ期に中止した 4 例（有害事象発現 2 例、同意撤回 1 例、推定 Ccr 変動 1 例）を FAS から除いた 31 例を対象として解析が行われ、9.7%（3/31 例）であった。

CMV 感染症に関連する症状がありとされた 7 例全例で症状消失が得られ、CMV 感染症として診断された 1 例では初期治療期間中に症状が消失した。

安全性について、初期治療期間における有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は各々44.7%（17/38 例）及び 31.6%（12/38 例）に認められ、その内訳は下表のとおりであった。

初期治療期間（本剤）において 2%以上の症例に発現した有害事象及び副作用

基本語	有害事象　n=38	副作用　n=38
	例数（%）	例数（%）
計	17（44.7）	12（31.6）
肝機能異常	4（10.5）	3（7.9）
汎血球減少症	2（5.3）	2（5.3）
倦怠感	2（5.3）	2（5.3）
好中球数減少	2（5.3）	1（2.6）
白血球数減少	2（5.3）	2（5.3）
腎機能障害	2（5.3）	0
上腹部痛	1（2.6）	1（2.6）
便秘	1（2.6）	0
下痢	1（2.6）	0
胃腸障害	1（2.6）	0
痔核	1（2.6）	0
悪心	1（2.6）	0
歯周炎	1（2.6）	0
胃不快感	1（2.6）	1（2.6）
嘔吐	1（2.6）	0
浮腫	1（2.6）	0
発熱	1（2.6）	0
鼻咽頭炎	1（2.6）	0
肺真菌症	1（2.6）	1（2.6）
尿路感染	1（2.6）	0

基本語	有害事象　n=38	副作用　n=38
	例数（%）	例数（%）
血中ブドウ糖増加	1（2.6）	0
食欲不振	1（2.6）	0
脱水	1（2.6）	0
低蛋白血症	1（2.6）	1（2.6）
背部痛	1（2.6）	0
出血性膀胱炎	1（2.6）	0
発疹	1（2.6）	1（2.6）

維持療法期間には 35 例が移行し、維持療法期間における本剤の有害事象発現率は 48.6%（17/35 例）であった。また、維持療法期間 I 期で本剤が投与された患者のうち 4 例が試験を中止したため、維持療法期間で ivGCV が投与された患者は 31 例であり、ivGCV の有害事象発現率は 35.5%（11/31 例）であった。副作用は各々25.7%（9/35 例）、19.4%（6/31 例）に認められ、その内訳は下表のとおりであった。

維持療法期間（本剤及び ivGCV）において 2%以上の症例に発現した有害事象

基本語	有害事象	
	本剤（n=35）	ivGCV（n=31）
	例数（%）	例数（%）
計	17（48.6）	11（35.5）
白血球数減少	4（11.4）	3（9.7）
肝機能異常	2（5.7）	2（6.5）
上腹部痛	2（5.7）	0
浮腫	2（5.7）	0
白血球減少症	1（2.9）	0
汎血球減少症	1（2.9）	0
歯痛	1（2.9）	0
倦怠感	1（2.9）	0
カテーテル留置部位静脈炎	1（2.9）	0
蜂巣炎	1（2.9）	0
尿中ブドウ糖陽性	1（2.9）	0
低血糖症	1（2.9）	0
腱鞘炎	1（2.9）	0
味覚異常	1（2.9）	0
抑うつ気分	1（2.9）	0
腎機能障害	1（2.9）	0
ざ瘡	1（2.9）	0
高血圧	1（2.9）	0
下痢	0	1（3.2）
悪心	0	1（3.2）
注射部位腫脹	0	1（3.2）
移植片対宿主病	0	1（3.2）
インフルエンザ	0	1（3.2）
細菌感染	0	1（3.2）
挫傷	0	1（3.2）
処置による疼痛	0	1（3.2）
血小板数減少	0	1（3.2）
関節痛	0	1（3.2）

維持療法期間（本剤及びivGCV）において発現した副作用

基本語	副作用	
	本剤 （n=35）	ivGCV （n=31）
	例数（%）	例数（%）
計	9（25.7）	6（19.4）
白血球数減少	4（11.4）	3（9.7）
肝機能異常	2（5.7）	2（6.5）
白血球減少症	1（2.9）	0（0.0）
汎血球減少症	1（2.9）	0（0.0）
味覚異常	1（2.9）	0（0.0）
腎機能障害	1（2.9）	0（0.0）
高血圧	1（2.9）	0（0.0）
細菌感染	0（0.0）	1（3.2）
血小板数減少	0（0.0）	1（3.2）

重篤な有害事象は、初期治療期間で7.9%（3/38例）3件（白血球数減少2件、好中球数減少1件）、維持療法期間で14.3%（5/35例）7件（白血球減少症1件、汎血球減少症1件、肝機能異常1件、細菌感染1件、白血球数減少3件）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定できないとされた。重篤な有害事象以外で投与中止に至った有害事象は、初期治療期間に2.6%（1/38例）1件（汎血球減少症）のみであった。死亡例は認められなかった。

(2) 参考資料

1）造血幹細胞移植後のCMV感染症患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相比較試験【試験名：MX16451、実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月、公表文献：Blood 2006; 107:3002-8】

造血幹細胞移植後（同種）のCMV感染症患者（目標症例数：50例）を対象として、本剤又はivGCVの薬物動態、腸管GVHDの有無による薬物動態への影響、有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検ランダム化多施設共同2期クロスオーバー試験が海外7施設にて実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされた。

〈初期治療期間〉

グループA：本剤900mg BID（7日間）投与後、ivGCV 5mg/kg BID（7日間）

グループB：ivGCV 5mg/kg（7日間）投与後、本剤900mg BID（7日間）

〈維持療法期間〉

初期治療11日目のCMVモニター検査（定量的CMV PCR法）で陽性（>400copies/ml）の場合

グループA：ivGCV 5mg/kg QD、グループB：本剤900mg QD（7日間）

（初期治療開始から15日目のCMVモニター検査でも陽性の場合は、さらに7日間投与する。）

本試験では、組み入れられた48例（グループA：26例、グループB：22例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、治療期間における有害事象及び副作用はグループA及びグルー

プ B で各々96.2%（25/26 例）、100%（22/22 例）に認められた。

治療期間中に認められた重篤な有害事象発現率は、グループ A で 57.7%（15/26 例）、グループ B で 72.7%（16/22 例）であった。

いずれかの投与群で複数例に発現した重篤な有害事象

	グループ A (n=26)	グループ B (n=22)
	例数（%）	例数（%）
重篤な有害事象	15（57.7）	16（72.7）
CMV 感染症	3（11.5）	4（18.2）
移植片対宿主病	3（11.5）	2（9.1）
発熱	3（11.5）	2（9.1）
貧血 NOS	2（7.7）	0
胃腸出血 NOS	2（7.7）	0
肺炎 NOS	2（7.7）	0
CMV 肺炎	0	2（9.1）

投与中止に至った有害事象発現率はグループ A で 7.7%（2/26 例）（CMV 感染症、中心静脈カテーテル感染/グラム陽性菌感染各 1 例）、グループ B で 13.6%（3/22 例）（好中球減少症 2 例、CMV 感染症 1 例）であった。治療期間中に死亡例は認められなかった。

2）固形臓器移植後の CMV 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相比較試験【試験名：VICTOR、実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月、公表文献：Am. J. Transplant. 2007; 7: 2106-2113】

固形臓器移植後の CMV 感染症患者を対象（目標症例数：本剤群 159 例、ivGCV 群 159 例）に、本剤と ivGCV の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同ランダム化非盲検比較試験が海外 42 施設で実施された。

用法・用量は、初期治療期間では、本剤 900mg BID 又は ivGCV 5mg/kg BID（21 日間）、維持療法期間では本剤 900mg QD（28 日間）とされた。

本試験に組み入れられ、ランダム化された 326 例（VGCV 群 165 例、ivGCV 群 161 例）のうち治験薬未服用の 5 例を除いた 321 例（VGCV 群 164 例、ivGCV 群 157 例）が Intent-to-Treat（ITT）解析集団とされ、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、初期治療期間のVGCV群で 56.7%（93/164 例）、ivGCV 群で 49.7%（78/157 例）であり、維持療法期間の各群（VGCV→VGCV群及びivGCV →VGCV群）では 77/164 例（47.0%）及び 43.3%（68/157 例）に認められた。副作用[5]は、VGCV群で 31.7%（52/164 例）、ivGCV群で 32.5%（51/157 例）に認められた。初期治療及び維持療法期間中において、発現率が 2%以上であった有害事象及び副作用は下表のとおりである。

[5] 投薬開始から投薬終了後 30 日までの間に発現した副作用。

初期治療期間（本剤群）において認められた有害事象（発現率 2%以上）及び副作用

	有害事象	副作用
	例数（%）	例数（%）
白血球減少症	11（6.7）	10（6.1）
下痢 NOS	10（6.1）	7（4.3）
貧血 NOS	8（4.9）	5（3.0）
血中クレアチニン増加	7（4.3）	4（2.4）
尿路感染 NOS	5（3.0）	0
血中アミラーゼ増加	5（3.0）	2（1.2）
頭痛 NOS	5（3.0）	3（1.8）
尿路感染 NOS	5（3.0）	0
咳嗽	5（3.0）	3（1.8）
腹痛 NOS	4（2.4）	2（1.2）
浮動性めまい（回転性めまいを除く）	4（2.4）	2（1.2）

初期治療期間（ivGCV 群）において認められた有害事象（発現率 2%以上）及び副作用

	有害事象	副作用
	例数（%）	例数（%）
下痢 NOS	14（8.9）	5（3.2）
白血球減少症	8（5.1）	8（5.1）
頭痛 NOS	6（3.8）	5（3.2）
貧血 NOS	5（3.2）	4（2.5）
腹痛 NOS	5（3.2）	3（1.9）
尿路感染 NOS	5（3.2）	0
咳嗽	5（3.2）	2（1.3）

維持療法期間において認められた有害事象（発現率 2%以上）及び副作用

	有害事象		副作用	
	ivGCV→本剤	本剤→本剤	ivGCV→本剤	本剤→本剤
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
白血球減少症	11（7.0）	8（4.9）	11（7.0）	6（3.7）
下痢 NOS	9（5.7）	4（2.4）	1（0.6）	2（1 2）
尿路感染 NOS	3（1.9）	6（3.7）	0	0

有害事象発現率が両群合わせて 2%以上の事象を記載した。

また、初期治療期間及び維持療法期間で認められた重篤な有害事象は、以下のとおりである。

初期治療期間及び維持療法期間における重篤な有害事象

事象名	初期治療期間		維持療法期間	
	ivGCV→本剤（n=157）	本剤→本剤（n=164）	ivGCV→本剤（n=157）	本剤→本剤（n=164）
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
計（全体）	18（11.5）	26（15.9）	14（8.9）	24（14.6）
腎移植拒絶反応	1（0.6）	－	1（0.6）	2（1.2）
敗血症 NOS	1（0.6）	－	－	1（0.6）
発熱	1（0.6）	－	－	1（0.6）
肺炎 NOS	－	－	－	2（1.2）
尿路感染 NOS	－	1（0.6）	－	3（1.8）
血中クレアチニン増加	－	1（0.6）	－	1（0.6）

試験期間中（投薬期間 49 日、投与開始から 12 カ月までのフォローアップを含む）の死亡例発現率は本剤→本剤群（初回投与期間の薬剤/維持投与期間の薬剤）で 6.7%（11/164 例）、ivGCV→本剤群で 5.7%（9/157 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死因は、本剤→本剤群で呼吸不全 5 例（うち 3 例は他の合併症あり）、敗血症 2 例、真菌性肺炎、心原性ショック、急性循環停止、多臓器不全が各 1 例、ivGCV/本剤群で敗血症 5 例、大腸菌性肺炎・心肺停止・CMV 感染症・呼吸不全が各 1 例であった。

投与中止に至った有害事象は、本剤→本剤群では 4.9%（8/164 例）10 件［溶血性尿毒症症候群、血小板減少、出血性腸炎、下痢 NOS、嘔吐 NOS、状態悪化（Condition aggravated）、肝不全、移植腎拒絶、脱水、腎障害 NOS 各 1 件］であり、ivGCV→本剤群では 2.5%（4/157 例）5 件［白血球減少 NOS、敗血症 NOS、知覚異常、緑膿菌性肺炎、掻痒症 NOS 各 1 件］であった。

3）CMV 感染症ハイリスクの固形臓器移植患者を対象とした海外第Ⅲ相比較試験【試験名：PV16000、実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月、公表文献：Am J Transplant 2004; 4: 611-620】

CMV 抗体陽性（各施設基準により判定）ドナーから同種移植された CMV 抗体陰性（移植 30 日前までに確定）レシピエントである固形臓器移植患者（目標症例数：372 例（本剤群 248 例、poGCV 群 124 例））を対象に、CMV 感染症予防を目的として本剤又は poGCV を投与した際の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同ランダム化二重盲検比較試験が海外 57 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 900mg QD 又は poGCV 1000mg TID とされ、移植後 10 日以内に投与を開始し、移植後 100 日目まで投与することとされた。

本試験では、組み入れられた 372 例（本剤群 245 例、poGCV 群 127 例）のうち、治験薬が投与されなかった 2 例（各群 1 例ずつ）を除いた 370 例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、治療期間（治験薬投与開始から投与終了後 28 日目まで）に認められた有害事象及び副作用は下表のとおりである。

治療期間（本剤及び poGCV）において 5%以上の症例に発現した有害事象

事象名	有害事象	
	本剤（n=244）	poGCV（n=126）
	例数（%）	例数（%）
下痢 NOS	73（29.9）	36（28.6）
振戦 NOS	68（27.9）	32（25.4）
移植片拒絶反応	59（24.2）	38（30.2）
悪心	55（22.5）	29（23.0）
頭痛 NOS	53（21.7）	34（27.0）
下肢浮腫	50（20.5）	20（15.9）
便秘	49（20.1）	25（19.8）
不眠症	49（20.1）	20（15.9）

事象名	有害事象	
	本剤 （n=244）	poGCV （n=126）
	例数（%）	例数（%）
背部痛	49（20.1）	19（15.1）
高血圧 NOS	43（17.6）	19（15.1）
嘔吐 NOS	40（16.4）	18（14.3）
腹痛 NOS	34（13.9）	18（14.3）
白血球減少症 NOS	33（13.5）	9（7 1）
高カリウム血症	33（13.5）	18（14.3）
発熱	32（13.1）	18（14.3）
術後痛	32（13.1）	9（7 1）
疲労	31（12.7）	19（15.1）
消化不良	28（11.5）	13（10.3）
貧血 NOS	28（11.5）	19（15.1）
術後合併症 NOS	28（11.5）	10（7.9）
呼吸困難	27（11.1）	13（10.3）
浮腫 NOS	27（11.1）	11（8.7）
術後創感染	26（10.7）	7（5.6）
尿路感染 NOS	26（10.7）	11（8.7）
血中クレアチニン増加	24（9.8）	17（13.5）
浮動性めまい（回転性めまいを除く）	24（9.8）	8（6 3）
上腹部痛	23（9.4）	8（6 3）
肝機能異常 NOS	23（9.4）	14（11.1）
腹水	22（9.0）	8（6 3）
低リン酸血症	21（8.6）	7（5.6）
好中球減少症	20（8.2）	-
低カリウム血症	19（7.8）	10（7.9）
低マグネシウム血症	19（7.8）	10（7.9）
高血圧増悪	19（7.8）	-
そう痒症	18（7.4）	-
排尿困難	18（7.4）	8（6 3）
腎機能障害 NOS	17（7.0）	15（11.9）
胸水	17（7.0）	10（7.9）
うつ病 NOS	17（7.0）	7（5.6）
関節痛	16（6.6）	9（7 1）
上気道感染 NOS	16（6.6）	9（7 1）
咳嗽	15（6.1）	10（7.9）
脱力	15（6.1）	8（6 3）
腹部膨満	15（6.1）	8（6 3）
筋痙攣	14（5.7）	14（11.1）
高血糖 NOS	14（5.7）	9（7 1）
末梢性浮腫	14（5.7）	9（7 1）
不安	14（5.7）	-
疼痛 NOS	13（5.3）	9（7 1）
創面排液増加	13（5.3）	11（8.7）
脱水	13（5.3）	8（6 3）
鼻咽頭炎	-	10（7.9）
低血圧	-	10（7.9）
四肢痛	-	9（7 1）
創し開	-	8（6 3）
ざ瘡 NOS	-	8（6 3）
鼻漏	-	7（5.6）
低カルシウム血症	-	7（5.6）

治療期間（本剤及び poGCV）において発現した副作用

基本語	副作用	
	本剤 （n=244）	poGCV （n=126）
	例数（%）	例数（%）
下痢 NOS	18（7.4）	7（5.6）
振戦 NOS	3（1.2）	1（0.8）
移植片拒絶反応	4（1.6）	2（1.6）
悪心	14（5.7）	4（3.2）
頭痛 NOS	3（1.2）	3（2.4）
下肢浮腫	3（1.2）	1（0.8）
便秘	2（0.8）	2（1.6）
不眠症	1（0.4）	0
背部痛	0	0
高血圧 NOS	2（0.8）	1（0.8）
嘔吐 NOS	11（4.5）	4（3.2）
腹痛 NOS	2（0.8）	2（1.6）
白血球減少症 NOS	23（9.4）	5（4.0）
高カリウム血症	4（1.6）	0
発熱	1（0.4）	2（1.6）
疲労	1（0.4）	2（1.6）
消化不良	7（2.9）	2（1.6）
貧血 NOS	6（2.5）	2（1.6）
術後創感染	1（0.4）	0
血中クレアチニン増加	4（1.6）	2（1.6）
上腹部痛	4（1.6）	0
肝機能異常 NOS	1（0.4）	2（1.6）
腹水	1（0.4）	0
低リン酸血症	0	1（0.8）
好中球減少症	13（5.3）	-
そう痒症	3（1.2）	-
腎機能障害 NOS	3（1.2）	4（3.2）
関節痛	2（0.8）	0
上気道感染 NOS	0	2（1.6）
咳嗽	1（0.4）	2（1.6）
脱力	1（0.4）	0
筋痙攣	2（0.8）	2（1.6）
高血糖 NOS	1（0.4）	0
疼痛 NOS	-	2（1.6）
鼻咽頭炎	-	1（0.8）
創し開	-	1（0.8）
ざ瘡 NOS	-	1（0.8）
鼻漏	-	1（0.8）

死亡例は、移植後 12 カ月以内に 23/370 例（本剤群 6.1%（15/244 例）、ivGCV 群 6.3%（8/126 例））に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死因は、本剤群で肝不全 2 例、心停止 2 例、肺臓炎、うっ血性心不全、肺水腫、血栓症、慢性腎不全、呼吸停止、肝腎症候群、敗血症、脳梗塞、肝悪性新生物及び肝壊死各 1 例、ivGCV 群で敗血症 4 例、C 型肝炎 2 例、肝疾患及び多発外傷が各 1 例であった。

重篤な有害事象発現率は、本剤群及び poGCV 群で各 50.4%（123/244 例）及び 40.5%（51/126 例）であり、重篤な副作用については本剤群及び poGCV 群で各 7.0%（17/244 例）及び 4.8%（6/126 例）であった。いずれかの投与群で 1%以上の症例に発現した

重篤な有害事象、及び重篤な副作用の内訳は下表のとおりである。

重篤な有害事象（発現率 1%以上）及び重篤な副作用

	重篤な有害事象		重篤な副作用	
	poGCV 群（n=126）	本剤群（n=244）	poGCV 群（n=126）	本剤群（n=244）
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
GVHD	9（7.1）	14（5.7）	-	2（0.8）
肝機能異常 NOS	3（2.4）	8（3.3）	-	-
血中 Cr 値上昇	3（2.4）	6（2.5）	-	-
好中球減少症	1（0.8）	8（3.3）	1（0.8）	5（2.0）
肺炎 NOS	-	8（3.3）	-	1（0.4）
尿路感染 NOS	3（2.4）	5（2.0）	-	-
脱水	1（0.8）	6（2.5）	-	-
発熱	3（2.4）	4（1.6）	-	-
深部静脈血栓（四肢）	2（1.6）	5（2.0）	-	-
胆管炎 NOS	2（1.6）	4（1.6）	-	-
嚢胞 NOS	2（1.6）	4（1.6）	-	-
腹水	2（1.6）	3（1.2）	-	-
肝動脈血栓症	1（0.8）	4（1.6）	-	-
術後合併症 NOS	1（0.8）	4（1.6）	-	-
術後創感染	1（0.8）	4（1.6）	-	-
嘔吐 NOS	-	5（2.0）	-	1（0.4）
胆道障害 NOS	-	4（1.6）	-	-
創し開	3（2.4）	1（0.4）	-	-

投与中止に至った有害事象は、本剤群では 4.9%（12/244 例）［白血球減少症 3 件、好中球減少症 2 件、血中ビリルビン上昇、脳血管障害、頭痛、肝動脈血栓、肝機能異常、胃排出能障害及び術後合併症各 1 件］、poGCV 群では 5.6%（7/126 例）［白血球減少症、好中球減少症、けいれん、悪心、腎不全、敗血症及び白血球数計数値の減少各 1 件］であった。

＜機構における審査の概略＞

機構は、国内臨床薬理試験による血漿中 GCV の $AUC_{0\text{-}24hr}$ を指標とした本剤と ivGCV の薬物動態を中心に評価した結果、両製剤で生物学的同等性は検証できていないものの、GCV の薬効と最も相関の高い薬物動態パラメータとされる $AUC_{0\text{-}24hr}$ について、本剤が ivGCV を上回っていたことから、本剤の有効性は ivGCV に劣るものではないと判断した（「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照）。当該試験で得られた臨床的有効性に関する結果については補完的に確認することとし、また、本剤の安全性については、国内臨床薬理試験成績、及び参考資料として提出された海外臨床試験 3 試験（PV16000 試験、VICTOR 試験及び MX16451 試験）の結果を評価することとした。

（1）有効性について

1）有効性の評価方法について

国内臨床薬理試験では、CMV 感染又は CMV 感染症の診断方法として、CMV 抗原血症検査（C10/C11 法）が用いられ、CMV 陽性は 3cells/2slides 以上と定義されていた。

また、CMV 抗原血症検査を指標にした有効性に関する評価項目として、各評価時期における CMV 抗原陽性細胞数（cells/2slides）、CMV 陰性化（初期治療期間）及び CMV 陽性化（維持療法期間）が設定されていた。

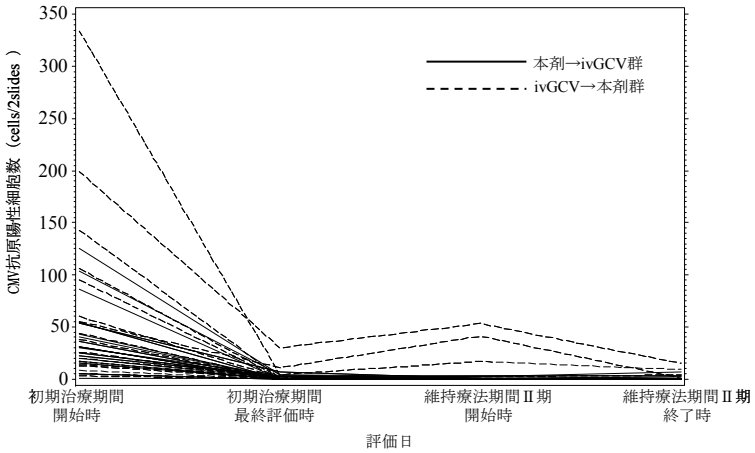
申請者は、「CMV 陽性化の基準」として 3cells/2slides 以上を設定した理由について、明確な根拠に基づいて数値を設定しておらず、国内の造血幹細胞移植の専門医 3 名と相談し、公表論文（Blood. 1996; 88: 4063-4071）を参考に陽性判断の基準として設定したと説明した。

機構は、CMV 陽性化等の基準については、現時点でも標準的な判定基準がないことを踏まえると、CMV 陽性／陰性化を基に薬効評価を行うことは適切とは言えないと考える。一方で、国内の実地臨床で標準的に用いられている CMV 抗原血症検査の一つである C10/C11 法を用いて、CMV 抗原陽性細胞数（cells/2slides）の推移を評価することは差し支えないと判断した。

2）CMV 感染に対する有効性について

機構は、国内臨床薬理試験における有効性の評価項目として、各評価時期における CMV 抗原陽性細胞数が設定されていたことから、CMV 抗原陽性細胞数の症例別推移について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

初期治療期間と維持療法期間で区別した CMV 抗原陽性細胞数の症例別推移は下図のとおりである。なお、CMV 抗原陽性細胞数が他の症例に比べて極端に高値であった 1 例（初期治療期間開始時：1978cells/2slides）を同図上に掲載すると他症例の CMV 抗原陽性細胞数の推移が確認し難くなることから、除外して作図されている。



CMV 抗原陽性細胞数の推移（n=36）

機構は、初期治療期間において CMV 抗原陽性細胞数が極端に高値であった 1 例を除き、初期治療開始時の CMV 抗原陽性細胞数の高低に関わらず、組み入れられた症例において、本剤→ivGCV 群と ivGCV→本剤群とで特段の差異はなく、両群ともに CMV 陽性細胞数が減少し、維持療法期間では概ね低い数値に維持できている状況であるこ

とを確認した。

また、機構は、上図で除外された初期治療開始時の CMV 抗原陽性細胞数が極端に高値であった 1 例に関する詳細、及び維持療法期間で CMV 陽性化が認められた 5 例の原因について見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

CMV 抗原陽性細胞数が極端に高値であった 1 例は、非血縁腎移植 2 カ月目に免疫抑制剤（タクロリムス水和物、ミコフェノール酸モフェチル及びステロイド）投与中であり、本剤の初期治療期間中の CMV 抗原陽性細胞数は、投与開始日 1978cells/2slides、投与 7 日目 4116cells/2slides、14 日目 632cells/2slides、18 日目 260cells/2slides 及び 21 日目 264cells/2slides と推移し、初期治療期間で CMV 陰性化に至らなかった。初期治療期間で陰性化しなかった原因としては、病勢が強く CMV 抗原陽性細胞数が減少し始めるのに時間を要したこと、及び投与開始前の CMV 抗原陽性細胞数が他症例に比較し極端に高値であったことが考えられる。

また、維持療法期間において CMV 陽性化が認められた 5 例における CMV 抗原陽性細胞数の推移は下表のとおりである。症例 3 及び 4 の 2 例では、維持療法期間の CMV 抗原陽性細胞数は 2～4cells/2slides と陽性化基準値（3cells/2slides）付近の推移であり、他 3 例は維持療法期間Ⅱ期開始時（維持療法期間Ⅰ期終了時）で CMV 抗原陽性細胞数が増加し、維持療法期間Ⅱ期終了時に減少していた。

維持療法期間で CMV 陽性化が認められた症例での CMV 抗原陽性細胞数（cells/2slides）の推移

症例番号	投与順	初期治療期間		維持療法期間		維持療法期間Ⅱ期最終/中止時の CMV 陽性化判定
		開始日	終了/中止時	Ⅱ期開始日	Ⅱ期最終/中止時	
1	ivGCV→本剤	55	11	41	1	陰性
2	ivGCV→本剤	199	30	53	15	陰性
3	ivGCV→本剤	143	1	2	4	陽性
4	本剤→ivGCV	25	2	3	3	陽性
5	本剤→ivGCV	334	4	17	9	陽性

機構は、以下のように考える。CMV 抗原陽性細胞数が極端に高値であった 1 例については、CMV 抗原陽性細胞数の経時的な低下が認められていることから、当該症例では陰性化が得られなかったものの、初期治療における本剤の有効性を否定するものではないと判断した。また、維持療法期間において CMV 陽性化が認められた症例についても、維持療法期間のⅡ期開始日からⅡ期最終/中止時にかけて減少傾向を示す一過性の細胞数増加であること等、概ね低い数値に維持できている状況であることから、維持療法における本剤の有効性を否定するものではないと判断した。さらに、投与開始時点で CMV 感染症に関連する症状が認められていた 7 例は全例において最終評価時点で症状が消失していたが、CMV 感染症が認められた 1 例を除いた 6 例は侵襲部位又は臓器で CMV 感染が証明されていなかったため CMV 感染症とは診断されておらず、評価対象としては適切でないと判断した。

以上より、機構は、国内臨床薬理試験での本剤の臨床的有効性の結果は、「4.（ii）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項で議論した薬物動態の観点からの検

討結果を補完するものとして矛盾せず、CMV 感染又は感染症患者において、本剤は既承認の ivGCV と同様に一定の有効性を示すことを確認した。

以上、機構の有効性の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

(2) 安全性について

機構は、国内臨床薬理試験及び参考資料として提出された海外臨床試験（PV16000 試験、VICTOR 試験及び MX16451 試験）において認められた有害事象について検討を行った。また、国内臨床薬理試験において、本剤は ivGCV と比べて血漿中 GCV の $AUC_{0\text{-}24hr}$ が増大することから、AUC が上昇することに伴う有害事象発現リスクが増大する懸念があると考える（「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照）。したがって、安全性については、主に $AUC_{0\text{-}24hr}$ と有害事象発現率の関係について検討を行った。

機構は、本剤と ivGCV とを比較した場合、本剤で血漿中 GCV の $AUC_{0\text{-}24hr}$ が高くなることから、血漿中 GCV の AUC 上昇に伴い懸念される有害事象について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本剤の国内臨床薬理試験において初期治療期間及び維持療法期間における $AUC_{0\text{-}24hr}$ のサブグループ別有害事象集計結果では、$AUC_{0\text{-}24hr}$ が高値であった集団において、有害事象発現率が高い傾向が認められた（下表参照）。なお、器官大分類別ではいずれの事象も発現例数が少なく、GCV の $AUC_{0\text{-}24hr}$ と特定の有害事象発現との関係性について判断できなかった。

$AUC_{0\text{-}24hr}$ 別 初期治療期間における有害事象（国内臨床薬理試験）

	40μg･hr/mL 未満	40-60μg･hr/mL 未満	60μg･hr/mL 以上	未測定
	n=12	n=15	n=8	n=3
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
計	5（41.7）	7（46.7）	4（50.0）	1（33 3）

$AUC_{0\text{-}24hr}$ 別 維持療法期間における有害事象（国内臨床薬理試験：本剤群）

	40μg･hr/mL 未満	40-60μg･hr/mL 未満	60μg･hr/mL 以上
	n=12	n=15	n=8
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
計	4（33.3）	7（46.7）	6（75.0）

$AUC_{0\text{-}24hr}$ 別 維持療法期間における有害事象（国内臨床薬理試験：ivGCV 群）

	40μg･hr/ml 未満	40-60μg･hr/ml 未満	60μg･hr/ml 以上	未測定
	n=24	n=4	n=1	n=2
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
計	7（29.2）	2（50.0）	1（100.0）	1（50.0）

さらに、GCV の $AUC_{0\text{-}24hr}$ と有害事象発現との関係が評価可能であった PV16000 試験結果について、推定 PK パラメータが得られている 160 例を対象に $AUC_{0\text{-}24hr}$ で層別して集計した。有害事象は集計対象の 160 例全例で認められ、事象別の集計から「振戦

NOS」、「悪心」、「高カリウム血症」、「肝機能異常 NOS」、「好中球減少症」、「高血圧増悪」、「腹部膨満」などで、$AUC_{0\text{-}24hr}$ が高値であった集団において、有害事象発現率が高い傾向が認められた（下表参照）。

$AUC_{0\text{-}24hr}$ 別治療期間におけるいずれかの群で 10%以上に認められた有害事象（PV16000 試験）

	40μg･hr/mL 未満	40-60μg･hr/mL 未満	60μg･hr/mL 以上
	n=61	n=77	n=22
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
	61（100）	77（100）	22（100）
下痢 NOS	24（39.3）	22（28.6）	6（27.3）
振戦 NOS	17（27.9）	22（28.6）	8（36.4）
移植片拒絶反応	18（29.5）	13（16.9）	5（22.7）
悪心	15（24.6）	17（22.1）	9（40.9）
頭痛 NOS	14（23.0）	14（18.2）	4（18.2）
下肢浮腫	13（21.3）	15（19.5）	3（13.6）
不眠症	13（21.3）	19（24.7）	1（4.5）
背部痛	15（24.6）	17（22.1）	4（18.2）
便秘	10（16.4）	13（16.9）	5（22.7）
高血圧 NOS	9（14.8）	12（15.6）	5（22.7）
嘔吐 NOS	13（21.3）	15（19.5）	4（18.2）
腹痛 NOS	12（19.7）	10（13.0）	5（22.7）
高カリウム血症	7（11.5）	11（14.3）	5（22.7）
白血球減少症 NOS	13（21.3）	15（19.5）	2（9.1）
発熱	7（11.5）	11（14.3）	1（4.5）
術後痛	12（19.7）	8（10.4）	1（4.5）
疲労	10（16.4）	10（13.0）	-
貧血 NOS	7（11.5）	9（11.7）	2（9.1）
消化不良	8（13.1）	8（10.4）	2（9.1）
術後合併症 NOS	9（14.8）	8（10.4）	1（4.5）
浮腫 NOS	9（14.8）	4（5.2）	1（4.5）
呼吸困難	6（9.8）	9（11.7）	2（9.1）
術後創感染	7（11.5）	11（14.3）	-
尿路感染 NOS	4（6.6）	12（15.6）	2（9.1）
血中クレアチニン増加	8（13.1）	10（13.0）	2（9.1）
浮動性めまい（回転性めまいを除く）	5（8.2）	12（15.6）	2（9.1）
肝機能異常 NOS	6（9.8）	5（6.5）	4（18.2）
上腹部痛	10（16.4）	7（9.1）	-
腹水	5（8.2）	9（11.7）	1（4.5）
低リン酸血症	7（11.5）	6（7.8）	2（9.1）
好中球減少症	5（8.2）	8（10.4）	3（13.6）
高血圧増悪	5（8.2）	7（9.1）	4（18.2）
排尿困難	5（8.2）	9（11.7）	1（4.5）
そう痒症	9（14.8）	5（6.5）	-
腹部膨満	1（1.6）	6（7.8）	3（13.6）
倦怠感	7（11.5）	2（2.6）	1（4.5）

なお、重篤な有害事象全体の発現頻度ではGCVの$AUC_{0\text{-}24hr}$による明らかな変動は認められなかった。

$AUC_{0\text{-}24hr}$別治療期間における重篤な有害事象（PV16000試験）

	40μg･hr/mL未満	40-60μg･hr/mL未満	60μg･hr/mL以上
	n=61	n=77	n=22
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
	31（50.8）	38（49.4）	12（54.5）
移植片拒絶反応	1（1.6）	7（9.1）	2（9 1）
好中球減少症	2（3.3）	3（3.9）	1（4 5）
血中クレアチニン増加	4（6.6）	2（2.6）	-
脱水	2（3.3）	3（3.9）	1（4 5）
尿路感染NOS	1（1.6）	4（5.2）	-
肝機能異常NOS	1（1.6）	2（2.6）	1（4 5）
肺炎NOS	3（4.9）	1（1.3）	-
嘔吐NOS	1（1.6）	2（2.6）	1（4 5）
胆道障害NOS	-	2（2.6）	1（4 5）
胆道炎NOS	2（3.3）	-	1（4 5）
術後合併症NOS	2（3.3）	1（1.3）	-
術後創感染	1（1.6）	2（ 2.6）	-
発熱	-	3（3.9）	-
肝動脈血栓症	1（1.6）	1（1.3）	1（4 5）
深部静脈血栓（四肢）	2（3.3）	-	-
嚢胞NOS	1（1.6）	-	1（4 5）
貧血NOS	2（3.3）	-	-
心房細動	1（1.6）	1（1.3）	-
悪心・嘔吐	2（3.3）	-	-

機構は、以下のように考える。国内臨床薬理試験では症例数が限られており GCV の$AUC_{0\text{-}24hr}$上昇と特定の有害事象との関係性は明らかにはなっていないものの、本剤投与により得られる治療効果を考慮すると、提出された試験で認められた有害事象のリスクを上回るベネフィットが得られると判断した。ただし、PV16000 試験の結果から、$AUC_{0\text{-}24hr}$が高値であった集団では、$AUC_{0\text{-}24hr}$が低値であった集団に比べて、有害事象発現率が高かったことから、ivGCV と比べて本剤ではGCVの$AUC_{0\text{-}24hr}$上昇に伴う有害事象発現リスク増大の可能性は否定できないと考える。したがって、製造販売後においては、本剤が錠剤であることから注射剤に比べて投与量の調節が困難なことも踏まえ、①ivGCVに比べて本剤では血漿中GCVのAUC上昇に伴う有害事象発現リスク増大の可能性があること、及び②本剤投与期間中には安全性モニタリングを定期的に行うこと等の旨を注意喚起することが必要であると判断した。また、日本人における投与経験は限られていることから、有害事象の発現頻度、重症度や有害事象の種類に関して情報収集を行い、新たな情報が得られた場合は適切に医療現場に情報提供を行う必要があると考える。なお、安全性モニタリング及び有害事象発現時の本剤の減量・休薬・中止基準については、「(4) 用法・用量について」の項において議論したいと考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

(3) 効能・効果及び臨床的位置付けについて

機構は、上記の「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における審査を踏まえて、本剤の効能・効果については既承認の ivGCV と同一の効能・効果を設定することで差し支えないものと判断した。しかし、ivGCV 承認当時と現在とでは医療環境に変化があることを加味して、当該効能・効果を設定することの問題点や記載整備の必要性等については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。また、本剤の臨床的位置付けについては以下のような検討を行った。

1)臓器移植における CMV 感染症での GCV を活性本体とする薬剤の位置付けについて

機構は、臓器移植における CMV 感染症に対する国内の治療体系について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

臓器移植におけるCMV感染症の治療に関しては、国内では予防投与[6]を行わず、CMV抗原血症検査等を定期的に行い、陽性化を認めた時点で早期投与[7]を行うことが一般的である。造血細胞移植におけるCMV感染症についてはガイドラインが作成されている（日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会、造血細胞移植ガイドライン―サイトメガロウイルス感染症、1999 年、at http://www.jshct.com/guideline/pdf/1999cmv.pdf）が、固形臓器移植では一定のコンセンサスが得られておらず、国内ガイドラインは作成されていない。なお、国内において臓器移植におけるCMV感染症の効能・効果を有する薬剤はivGCVのみであることから、ivGCVはCMV感染症の第一選択薬として使用されている。

また、機構は、CMV 感染又は感染症の治療体系や代表的な教科書及びガイドラインにおける ivGCV 及び本剤に関する記載について、以下のとおり確認した。

Harrison’s Principles of Internal Medicine（17th edition, McGraw-Hill Professional Publishing, 2008）では、本剤 900mg は ivGCV 5mg/kg と同程度の GCV 血液中濃度になり、CMV 網膜炎の初期及び維持療法として ivGCV と同様に有効で、有害事象プロファイルと耐性の出現率は両剤で同程度である旨の記載があり、Cecil Textbook of Medicine（23rd edition, W B Saunders Co, 2007）でも同様の記載がなされていた。また、Mandel, Douglas, and Benett’s Principles and Practice of Infectious Disease（6th edition, Elsevier Inc. 2005）でも同様の記載があり、本剤は生物学的利用率が改善し簡便であることから、経口 GCV に代わって用いられていること、骨髄移植、肝移植及び腎移植等における CMV 感染症では ivGCV が最もよく使用される薬剤であり、本剤もその代替として使用される旨の記載がなされていた。

---

[6] 機構注：CMV 感染の証明の有無にかかわらず、造血回復後から一定期間、CMV 感染および CMV 感染症の予防を目的として、高リスク群の対象症例全例に GCV を投与する方法（「造血細胞移植ガイドライン－サイトメガロウイルス感染症」（日本造血細胞移植学会、1999 年）より引用）

[7] 機構注：CMV 感染が確認された症例に、CMV 感染症の発症予防を目的として GCV を投与する方法（「造血細胞移植ガイドライン－サイトメガロウイルス感染症」（日本造血細胞移植学会、1999 年）より引用）

国内ガイドラインとして、造血細胞移植ガイドライン―サイトメガロウイルス感染症（日本造血細胞移植学会、1999 年）があり、CMV 感染症と診断されれば、ただちに ivGCV を投与する旨が記載されていた。海外ガイドラインとしては、固形臓器移植における CMV 管理に関するカナダ移植学会コンセンサスワークショップ最終報告（Am J Transplant 2005; 5: 218-227）等があり、CMV 感染症の治療や早期投与として ivGCV が標準的治療薬として推奨され、PK データからは本剤は ivGCV と同様の位置付けで使用されるが、妥当性を検討する試験が必要であること、一次予防薬として、ivGCV 及び本剤が推奨されるが、本剤と経口 GCV の比較試験で、肝移植患者では本剤群で組織侵襲性感染症の発症率が高いことが示唆されるサブグループ解析があり、米国食品医薬品庁（以下、FDA）より注意が発せられている旨の記載がされていた。

機構は、以下のように考える。申請者は、国内の医療実態として、予防投与を行わず、CMV 抗原血症検査を定期的に行い、陽性化を認めた時点で早期投与を行うことが一般的である旨を述べており、国内外の臨床現場では CMV に対する対処方法が異なることが考えられる。しかしながら、国内外の相違点は投与開始のタイミング等であり、国内外とも CMV 感染症に対し GCV を活性本体とする薬剤の使用が推奨されていることを確認した。

2）本剤と ivGCV との使い分けについて

機構は、MX16451 試験における血漿中 GCV の薬物動態パラメータにおいて、Grade 3 の消化管 GVHD 患者では明らかな吸収不良が認められたことが報告されていたことから、消化管 GVHD 以外に、CMV 腸炎などの消化管障害を合併した患者における VGCV の吸収不良、有効性に及ぼす影響、及び消化管障害を合併した患者における本剤と ivGCV との使い分けについて説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

消化管障害を合併した患者（1 例）は初期治療として本剤を 1 週間、ivGCV を 1 週間投与し、維持療法として ivGCV を 1 週間投与しており、本剤投与時においても CMV 量（PCR 法、陽性>400copies/ml）は減少していた（下表参照）。

消化管 GVHD 合併例での CMV 量の推移（MX16451 試験）

治験薬投与	-	本剤		ivGCV		
検査時期	Day -4	Day4	Day7	Day12	Day15	Day22
CMV MONITOR (copies/mL)	4160	5960	2170	2130	陰性	陰性

また、造血幹細胞移植患者における本剤早期投与での有効性と安全性を検討した結果、有効例は 28/30 例で、無効例 2 例のうち 1 例は CMV 腸炎の患者で急性 GVHD と診断された症例であったことが報告されている（Bone Marrow Transplant 2006; 37: 851-856）。以上より、消化管 GVHD や CMV 腸炎に限らず、重篤でコントロール不良な消化管障害を合併している患者では、本剤の吸収不良により有効性が低下するリスクを否定できないことから、ivGCV を用いることが推奨されると考える。

機構は、以下のとおり考える。国内臨床試験においては ivGCV と比較した本剤の使い分けは明確にされていないが、薬物動態の観点からの検討結果から本剤は ivGCV と同様な臨床的位置付けにあり、CMV 感染症患者における治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。ただし、ivGCV に比べて本剤においては $AUC_{0\text{-}24hr}$ 増大に伴う有害事象発現リスクの増加が懸念されるため、有害事象発現により本剤から ivGCV への切り替えが必要となる場合や消化管障害合併等による吸収不良に伴う AUC の低下が予測される患者では本剤よりも ivGCV が推奨される場合もあると考えられる。したがって、製造販売後には、これら患者背景を含め ivGCV と本剤との使い分けについて、引き続き情報収集を行う必要があると考える。

(4) 用法・用量について

機構は、下記の 1）～4）に示す審査の結果、本剤の用法・用量は、以下のとおりとすることが適切であると判断した。

＜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。

また、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、「移植患者では、サイトメガロウイルス血症の陰性化が確認された場合には、初期治療を終了すること」、及び「21 日を超える初期治療の有効性及び安全性に関する情報は得られていない」旨を記載することが適切と判断した。なお、本剤の維持療法の期間については既承認の ivGCV と同様に投与日数の目安を記載しないものの、国内臨床試験では本剤 7 日間投与まで、ivGCV と合わせても 14 日間投与までの維持療法の安全性情報しか得られていないことから、「維持療法は治療上の効果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」旨の注意喚起を行い、製造販売後には本剤の投与期間、有害事象プロファイル及びその発症時期について情報収集を行うことが必要であると判断した。

用法・用量等の設定については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

1）申請用法・用量の設定根拠について

申請者は、本剤の初期治療及び維持療法の用法・用量の設定根拠について、以下のとおり説明している。

国内臨床薬理試験において、①本剤と ivGCV の維持療法の用法・用量（本剤 1 回 900mg QD 及び ivGCV 5mg/kg/日）を比較した結果、本剤投与時の血漿中 GCV の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は ivGCV を上回っており、ivGCV と同等以上の有効性が担保できると考えること、②国内

臨床薬理試験では、本剤の製造販売後に認められている有害事象以外の未知の有害事象は認められなかったことから、申請効能・効果における本剤と ivGCV の投与対象及び投与方法は基本的には同じであると考えている。

機構は、①申請された初期治療及び維持療法の用法・用量は、既承認の効能・効果であるエイズ患者における CMV 網膜炎と同一であり本邦でも一定の使用経験が蓄積されていること、②「1）有効性について」、「2）安全性について」及び「3）臨床的位置付け及び効能・効果について」の項での検討内容から、国内臨床薬理試験の設定に基づき、本剤の用法・用量を既承認のエイズ患者における CMV 網膜炎の用法・用量と同一と設定することは可能と判断した。

2）初期治療における投与期間について

初期治療における投与期間に関し、本剤の既承認効能・効果である CMV 網膜炎では「21 日間」、ivGCV では「14 日間」、国内臨床薬理試験では「最長 21 日間」と設定されていることから、機構は、各々の投与期間が設定された理由及び経緯について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本剤のエイズ患者における CMV 網膜炎の適応取得申請時に提出した資料は、FDA へ提出した資料と同一である。主要な試験の一つである WV15376 試験では初期治療期間を 21 日間と設定していたことから、国内における本剤の投与期間についても、米国と同様に「21 日間」と設定した。一方、ivGCV は「後天性免疫不全症候群、臓器移植、悪性腫瘍における重篤な CMV 感染症」の効能・効果で 1990 年に承認を取得しており、初期治療の投与期間は、海外での CMV 連続培養成績を基に、尿、血液および咽頭ぬぐい液の連続培養における CMV 検出率がほぼ 14 日目までには 20%以下となりプラトー状態となったことから「14 日間」と設定した。

その後、国内では実地臨床における検査方法が変わり、CMV 抗原血症検査モニタリングによる検査方法が普及したことから、本剤の国内臨床薬理試験では、当該検査方法による初期治療期間の調整を行った。①CMV 陰性化後も本剤の投与を継続した場合の副作用発現リスクを懸念したこと、②海外論文報告や VICTOR 試験において早期治療の初期治療期間は 21 日間前後で実施されていること及び③ivGCV 使用成績調査のうち移植領域では初期治療で 14 日間を超えて投与された症例は 91/260 例（35.0%）であり、また、特別調査（同種骨髄移植の CMV 感染症患者 165 例を収集）において 14 日間以上投与された症例は 66/86 例（76.7%）であったことを踏まえ、国内臨床現場では 14 日間以上の初期治療が必要とされていると考え、初期治療期間を「最長 21 日間」とし、維持療法に移行するように設定した。

機構は、以下のように考える。ivGCV の承認取得時から、CMV の検査方法が CMV 連続培養から CMV 抗原血症検査へと変わり、現在では CMV 抗原血症の検査結果により投与期間が調整されている医療実態があること及び使用成績調査等の結果を踏まえると初期治療期間を 14 日以上必要とする場合があるとの申請者の説明は理解できると考える。ただし、国内臨床薬理試験において初期治療期間を「最長 21 日間」と設定したことには明確な根拠はないと考える。したがって、本剤の用法・用量において、初期治

療の投与期間を明記せず、用法・用量に関連する使用上の注意において、「移植患者では、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」及び「21 日を超える初期治療の有効性及び安全性に関する情報は得られていない」旨の注意喚起を行うことが必要と判断した。なお、ivGCV の用法・用量においても、上記のとおり ivGCV の承認取得時から検査方法が変わっており、初期治療期間を必ずしも 14 日間として行っていない医療実態があることから、用法・用量において初期治療期間を「14 日間」と具体的に設定せず、用法・用量に関連する使用上の注意において本剤と同様の注意喚起を行うことが適切であると判断した。

3）有害事象による減量・休薬・投与中止について

機構は、国内臨床薬理試験においては、有害事象による本剤の減量基準は設定されておらず、投与中止基準のみが設定されていたことから、有害事象による投与中止例の詳細について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

有害事象による投与中止例は 4 例であり、詳細は下表のとおりである。

先行薬剤	有害事象名	程度	処置	発現時期	転帰
本剤	汎血球減少症	中等度	G-CSF/輸血	初期 5 日後	不明（慢性骨髄性白血病で死亡）
本剤	汎血球減少症	中等度	G-CSF	維持 I 期 17 日後	継続
本剤	白血球数減少	高度	G-CSF	初期 10 日後	回復（発現から 14 日後）
ivGCV	好中球数減少	中等度	G-CSF、併用薬中止	初期 15 日後	回復（発現から 5 日後）

機構は、本剤投与後に有害事象のために投与中止された症例が認められたことから、本剤投与開始後は定期的な有害事象のモニタリングを適切に行う必要があると判断した。特に、国内臨床薬理試験では、腎機能による本剤の用量調節が行われていたことから（推定 Ccr は投与開始日、8 日目、15 日目、及び終了時に算出）、適切な用量調整が行われるよう注意喚起がなされる必要があると考える。

なお、CMV 抗原血症等の検査結果に基づき治療期間が調整されることから、国内の実地医療における CMV 抗原血症の検査頻度について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

造血幹細胞移植後について、造血回復後（移植後 3～4 週目より）、定期的に（毎週 1 回）CMV 抗原血症検査を実施する旨の記載がある（造血細胞移植ガイドライン―サイトメガロウイルス感染症）。ただし、HLA 適合性や免疫抑制剤使用状況等の患者背景によっては、更に頻繁に検査する場合や、より高感度な PCR 法を用いたモニタリングを行う場合もある。固形臓器移植に関する国内ガイドラインはないが、海外ガイドラインでは最適な検査頻度は不明であるものの、移植後 12 週までの好発期間では週 1 回の検査を推奨している（Am J Transplant 2004; 4: 51-58、Am J Transplant 2005; 5: 218-227）。これらの情報から、少なくとも CMV 感染症好発時期には、CMV 抗原血症検査の週 1 回以上のモニタリングを行うべきと考える。

機構は、移植患者においては個々の患者背景が異なることから一律の基準を設けるこ

とが困難であることは理解するものの、国内臨床薬理試験で設定された検査スケジュール（検査項目及び検査のタイミング）及び投与中止基準の情報については、適切に臨床現場へ情報提供がなされるべきと判断した。また、機構は、本剤の適切な中止・休薬時期について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

中止・休薬に関しては、治療効果、血球系の減少等の副作用発現状況、及び腎機能障害の有無により判断されると考えられる。中止・休薬の時期としては、本剤に蓄積性はないと考えられることから、「著しい好中球減少（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）が認められた場合は骨髄機能が回復するまで休薬」、及び「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」と設定することで対応する。腎機能障害がある場合は、回復するまで減量・休薬することが考えられる。

機構は、以下のように考える。本剤の中止・休薬基準については、投与継続のリスク・ベネフィットを考慮して、適切に判断されるよう注意喚起する必要があると考える。なお、既承認効能・効果では血球減少の有害事象に基づいた減量規定が設けられているが、今回提出された国内臨床薬理試験では減量基準が設定されていなかった。申請者は血液毒性による減量基準について、既承認効能・効果で設定されていた基準を申請・効能効果でも用いると述べているが、エイズ患者では CD4 リンパ球数の減少が問題となる一方、今回の申請効能・効果の対象に含まれる造血幹細胞移植の患者では全血球数が低下した後の回復過程にある患者も含まれること等の相違点が想定されるため、同一の減量基準を用いることの是非については慎重に検討すべきと考える。なお、国内臨床薬理試験を含め、現時点では既承認効能・効果での減量基準を、申請効能・効果においても同様に適用可能か否かについて情報が得られていないことから、製造販売後においては、減量例及びその減量理由についても情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には適切に医療現場へ情報提供を行うべきと考える。

4）維持療法における投与期間について

機構は、国内臨床薬理試験における維持療法期間は最長 14 日間であるが、申請用法・用量では維持療法期間の終了時期の設定がなされていないこと、免疫不全が遷延する症例では長期投与が行われることも予想されることから、これまでに得られている日本人症例における維持療法の最長投与期間について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内臨床薬理試験における維持療法期間の長期投与例は、投与期間の上限として設定した本剤 7 日間投与が行われたのは 4 例（初期治療期間 7 日間 2 例、10 日間 1 例及び 14 日間 1 例）、本剤＋ivGCV14 日間投与が行われたのは 1 例（初期治療期間 14 日間）である。当該症例における維持療法期間での有害事象は、浮腫 1 例、蜂巣炎 2 例及び白血球数減少 2 例であった。また、後天性免疫不全症候群患者における本剤の使用成績調査及び自発報告での最長投与例は約 2 年間（副作用なし）、ivGCV の使用成績調査では約 3 カ月（副作用なし）、及び ivGCV の副作用自発報告では約 2 年 2 カ月（貧血、転帰は回

復）が報告されている。

機構は、本剤投与における維持投与期間と安全性の関係について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

維持療法として本剤を継続投与した場合の副作用のリスクを検討した試験はない。国内臨床薬理試験の維持療法期間における本剤の投与期間は最大 7 日間までのため、予防投与の試験であるが、より長期のデータがある PV16000 試験（維持療法の用量で移植後 100 日間まで投与）について検討した。投与日数増加に伴い、好中球減少症（好中球数 1000 cells/μL 未満）の発現例数の増加が認められ、また、貧血（Hb 8.0g/dL 未満）及び血小板減少症（血小板数 50000 cells/μL 未満）についても同様に投与日数増加に伴う発現例数の増加が認められている。

機構は、以下のように考える。移植後の CMV 感染症では、症例によっては免疫不全状態が長期にわたり、維持療法が長期間実施される医療実態があることは理解できるものの、国内臨床薬理試験では本剤 7 日間投与までの安全性情報しか得られておらず、現時点では、国内での本剤に関する長期の維持療法についての安全性情報は極めて限られていると考える。既承認の ivGCV でも維持療法期間の設定はされておらず、実地臨床上では、CMV 抗原血症等の数値の推移、有害事象発現の有無や患者の状態等に応じて、個々の患者で維持療法の期間を調整する必要があることから、本剤においても一律な維持療法期間を設定することは困難であると判断した。しかしながら、PV16000 試験の結果、長期の投与での有害事象発現が認められていることも踏まえ、安全性の観点からは、疾病の治療上必要最小限の投与期間にとどめることが必要であり、維持療法期間は出来るだけ短くすることが望ましい。製造販売後においては、本剤の維持療法が不要と判断された場合は速やかに中止されるよう適切な注意喚起を行うとともに、維持療法の実施期間や副作用の発現時期に関する情報収集を行い、適切な情報提供がなされるべきと考える。

(5) 小児への使用について

機構は、小児に対する本剤の開発について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現時点では小児を対象とした本剤の開発予定はないが、国内の小児に対する医療ニーズ及び海外の開発状況を考慮し、国内開発の是非について検討する予定である。

機構は、医療ニーズを踏まえ、本剤の小児に対する開発を検討するよう申請者に指示した。

(6) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査について以下のように説明している。

本剤が ivGCV のプロドラッグであることから副作用の種類については ivGCV と同様と予想しており、ivGCV の主な副作用である白血球数減少等の血球減少を重点調査項目

とした使用成績調査の実施を予定している。使用成績調査における調査症例数は解析対象症例として造血幹細胞移植 100 例、固形臓器移植 50 例とし、調査期間は、本剤の初回投与開始から中止もしくは終了までの期間（最大 2 カ月）とし、調査実施期間は 3 年間とした。

機構は、調査症例数の設定根拠について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

調査症例数の設定については、造血幹細胞移植と固形臓器移植とに分け、海外臨床試験［MX16451 試験（造血幹細胞移植）及び VICTOR 試験（固形臓器移植）］における血球減少の副作用発現率等を考慮した。

造血幹細胞移植では、MX16451 試験での血球減少の副作用発現率は 6/45 例（13.3%、95%信頼区間：3.4～23.3%）であり、発現率を 3%と低く仮定した場合、副作用を 95%の確率で検出するために必要な例数は 98 例となった。同様に固形臓器移植では、VICTOR 試験での血球減少の副作用発現率は 26/164 例（15.9%、95%信頼区間：10.3～21.4%）であり、発現率を 10%と低く仮定した場合、副作用を 95%の確率で検出するために必要な例数は 28 例となる。上記の例数を上回るよう例数設定をした結果、造血幹細胞移植 100 例、固形臓器移植 50 例とした。

機構は、製造販売後調査においては、GCV の曝露量と副作用発現プロファイルの関係についての検討の要否を申請者に尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

GCV の曝露量と副作用の発現プロファイルの関係については、体重、投与量、及び日常診療下で測定された血清 Cr 等から算出した推定 Ccr を用いて GCV 曝露量を推定し、血球減少を含む副作用の発現状況との関係について使用成績調査にて検討を行う予定である。

機構は、以下のように考える。国内臨床薬理試験において、初期治療における 21 日間を超える長期投与及び維持療法における長期投与の安全性情報は不足していることから、製造販売後の使用成績調査における調査症例については投与終了又は中止までの安全性情報を収集する必要があると考える。また、減量例とその減量理由及び維持療法の投与期間や副作用の発現時期についても調査を行う必要があると考える。なお、製造販売後においては、GCV の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 上昇に伴い発現率が上昇することが懸念される有害事象等を中心に、GCV の曝露量と安全性との関係についても情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場へ情報提供がなされるべきと考える。

製造販売後調査の詳細については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

Ⅲ．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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題はなく、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はない

ものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD：5.3.1.2.1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、特に問題はなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料について、以上のような検討を行った。その結果、以下のように判断した。申請効能・効果適応症である臓器移植における CMV 感染症に対する本剤の有効性については、薬物動態の観点から既承認の ivGCV に劣るものではない。また、国内臨床薬理試験における有効性の評価項目について得られた結果は、既承認の ivGCV に劣るものではないとの薬物動態の結果と矛盾せず、一定の有効性が得られていることを確認した。

安全性については、既承認の ivGCV に比べて血漿中 GCV の $AUC_{0\text{-}24hr}$ が増大することから、AUC が上昇することに伴う有害事象発現リスクが増大する懸念があると考えるが、本剤投与により得られる治療効果を考慮すると、提出された試験で認められた有害事象の発現リスクを上回るベネフィットが得られると判断した。なお、日本人における投与経験は限られていることから、製造販売後には CMV 感染症に対する本剤投与における安全性情報を収集していくことが必要であると考える。

以上の機構の判断、及び下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

- 本剤の有効性及び安全性について
- 本剤の効能・効果について
- 本剤の用法・用量について
- 製造販売後調査における検討内容について

審査報告（2）

平成 21 年 4 月 3 日

Ⅰ．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］　田辺三菱製薬株式会社
［申請年月日］　平成 20 年 6 月 25 日

Ⅱ．審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告(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す。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、平成20年12月25日付 20 達第8号「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」の規定により、指名した。

(1) 有効性について

国内臨床薬理試験において、血漿中ガンシクロビル（GCV）の $AUC_{0\text{-}24hr}$ を指標とし、本剤と GCV 静注用製剤（ivGCV）の同等性を評価した結果、両製剤で生物学的同等性は検証できなかった。しかしながら、GCV の薬効は $AUC_{0\text{-}24hr}$ と最も相関するとされており、本剤の AUC は ivGCV の AUC を上回っていたことから、機構は、本剤の有効性は ivGCV と同等以上であると判断した。また、当該試験で得られた臨床的有効性に関する結果を補完的に確認したところ、薬物動態の観点からの検討結果を補完するものとして矛盾せず、本剤は既承認の ivGCV と同様に一定の有効性を示すことを確認した。

専門委員からは、腸管 GVHD 発症例や CMV 腸炎例等では、本剤の吸収が低下する可能性があり、当該症例における有効性には懸念があるとの意見が述べられたものの、上記の機構の判断は、専門委員から支持された。上記の専門委員の意見については、添付文書にて情報提供した上で、製造販売後に適切に情報収集するよう申請者に指示したところ、申請者は了承した。

(2) 安全性について

機構は、国内臨床薬理試験及び参考資料として提出された海外臨床試験（PV16000 試験、VICTOR 試験及び MX16451 試験）を基に安全性評価を行った結果、本剤の忍容性に大きな問題はないと判断した。ただし、ivGCV に比べて血漿中 GCV の AUC 上昇に伴う有害事象発現リスク増大の可能性は否定できないと考えられることから、その旨を適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

上記の機構の判断は、専門委員から支持された。

また、本剤は錠剤であり、注射剤である ivGCV に比べて減量等の投与量の調節が困難なことを踏まえ、①ivGCV に比べて本剤では血漿中 GCV の AUC 上昇に伴う有害事象発現リスク増大の可能性があること、及び②本剤投与期間中には安全性モニタリングを定期的に行うこと等の旨を注意喚起することが必要であると判断した。

また、専門委員からは以下のような意見が述べられた。

- 本剤は錠剤であるため、入院患者のみならず外来治療でも使用されることになる。本剤が外来治療で使用された場合には、副作用検出が遅れることも懸念されることから、CMV 関連検査、血球検査及び腎機能検査等の検査項目を含め、適切な頻度で安全性モニタリングを行う必要がある。
- 本剤は、錠剤であり、注射剤である ivGCV に比べて投与量の調節が困難である。本剤投与時では ivGCV 投与時に比べ AUC が高くなる傾向があるため、ivGCV から本剤へ切り替える場合には、GCV の曝露量が増大する可能性があること及び安全性モニタリングの徹底について注意喚起が必要である。

機構は、専門委員の意見を踏まえて本剤投与時における安全性モニタリングの内容及びその頻度については、情報提供用資材等を用いて医療現場へ注意喚起及び情報提供をするよう申請者に指示したところ、申請者は了承した。

(3) 効能・効果及び臨床的位置付けについて

機構は、本剤は CMV 感染症患者に対する治療選択肢の一つとして ivGCV と同様な臨床的位置付けであると考え、本剤の効能・効果については既承認の ivGCV と同一とすることで差し支えないものと判断した。

上記の機構の判断は、専門委員より支持された。

なお、本剤の申請時の効能・効果は「臓器移植における重篤なサイトメガロウイルス感染症」とされていたが、現行の ivGCV の効能・効果と本剤の効能・効果を同一とし、「下記における重篤な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、悪性腫瘍」とする点について、専門委員より下記のような意見が述べられた。

- 移植領域においては、現在では CMV 関連検査の結果を指標とし CMV 感染が確認された症例に、CMV 感染症への進展を防ぐことを目的として治療を開始する早期投与が一般的とされていることから、重篤例に限ることは臨床上問題である。
- 「臓器移植」という表現では、造血幹細胞移植を含まない、すなわち、固形臓器移植のみと理解される可能性がある。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、効能・効果の記載整備を行うこととし、以下のような検討を行った。ivGCV 承認当時の臨床試験成績及び本剤の国内臨床薬理試験では、骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植及び固形臓器移植患者が対象として含まれていることを確認し、「臓器移植（造血幹細胞移植も含む）」とすることが適切であると考えた。

なお、本剤の既承認の効能・効果は「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」であり、エイズ患者についてはサイトメガロ感染症のうち網膜炎のみが効能・効果とされている。一方、ivGCV では網膜炎に限定せず、サイトメガロウイルス感染症全般が効能・効果とされている。今般の審査においては、PK/PD の観点から、本剤の有効性は ivGCV と同等ないしはそれ以上と判断するものであることから、ivGCV と同一の効能・効果とし、CMV 網膜炎に限定しないことで差し支えないと判断した。

以上より、本剤の効能・効果は「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」と設定することが適切と判断し、専門委員より支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、①申請された初期治療及び維持療法の用法・用量は、既承認の効能・効果である CMV 網膜炎と同一であり、本邦でも一定の使用経験が蓄積されていること、及び②本剤の有効性、安全性及び効能・効果に関する審査での検討結果から、本剤の用法・用量を既承認のエイズ患者における CMV 網膜炎の用法・用量と同一の内容で設定することは可能と判断した。

なお、投与期間について、本剤の既承認の用法・用量のうち初期治療については、「21 日間経口投与する」との記載がなされている。しかしながら、①現在では CMV 抗原血症等の検査結果により初期治療における投与期間の調整が行われていること、②国内臨床薬理試験においても CMV 抗原血症等の検査結果に基づき投与期間が調整されるよう設定されていたことを踏まえ、用法・用量においては投与期間を明記せず、「サイトメガロウイルス血症の陰性化が確認された場合には、初期治療を終了すること」、「21 日を超える初期治療の有効性及び安全性に関する情報は得られていない」及び「維持療法は治療上の効果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」旨を添付文書にて注意喚起することが適切であると判断した。

上記の機構の判断は専門委員より支持され、同時に以下の意見が述べられた。

- 既承認の CMV 網膜炎における初期治療から維持療法への移行決定に際しては、CMV ウイルス血症の改善のみならず、眼底所見なども考慮すると考えることから、投与期間については、国内外のガイドライン等を参照するよう注意喚起することが必要である。
- 既承認の用法・用量では「初期治療」と「維持療法」との用語が使われているが、「治療」と「療法」の使い分けが明確でないことから、「治療」で統一して記載することが適切である。
- 症例によっては 21 日を超える初期治療が必要となることもあるため、「21 日間を超える投与に際しては、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」旨の注意喚起を行うことも一案と考えられる。

上記の専門委員の意見を踏まえ、機構は、用法・用量、及び用法・用量に関連する使用

上の注意について、以下の旨を記載することが適切と判断し、申請者に指示した。

申請者は、了承した。

【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（450mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回、食後に経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】
・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。
・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。
・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。
・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。

(5) 製造販売後の検討内容について

申請者は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集・評価することを目的とした使用成績調査（造血幹細胞移植 100 例、固形臓器移植 50 例とし、標準的な調査期間は、本剤の初期治療開始から中止もしくは終了までの期間（最大 2 カ月間）とし、調査実施期間は 3 年間）を実施すると説明している。

機構は、初期治療における 21 日間を超える投与、及び維持療法における長期投与の安全性情報は限られていると考えることから、使用成績調査における調査期間を最大 2 カ月間と限定せず、最終の投与終了又は中止までの安全性情報を収集する必要があると考える。また、副作用の発現頻度・発現時期、重症度や副作用の種類に関して情報収集を行い、新たな情報が得られた場合は適切に医療現場に情報提供を行う必要があると考える。さらに、減量例及びその減量理由、維持療法の投与期間についても情報収集を行う必要があると考える。

専門委員からは以下のような意見が述べられた。

- 調査期間を最大 2 か月とする根拠が乏しいことから、投与終了までの情報収集を行う必要があると考える。
- 本剤の投与状況（量、期間）、ivGCV の投与状況（本剤から切り替えた場合の理由、量及び期間）、下痢の有無、腸管 GVHD の有無とグレード、CMV 抗原血症の推移についても情報収集を行う必要があると考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、調査期間は最大 2 カ月と限定せず、投与終了又は中

止までの安全性情報の収集を行うこと、また、本剤の投与状況（量、期間）、ivGCV の投与状況（本剤から切り替えた場合の理由、量及び期間）、下痢や腸管 GVHD 等の消化管障害の有無とグレード、CMV 抗原血症の推移についても計画に加えて情報収集を行うことを申請者に指示した。

申請者は、了承した。

（6）その他

現在、本剤の添付文書では、「ヘモグロビン濃度 8g/dL 未満の患者」に対する投与が禁忌とされているが、ivGCV の添付文書では当該患者が禁忌とされていない。この点について、専門委員から、エイズ患者とは異なり、造血幹細胞移植患者では骨髄抑制に伴う血球減少からの回復過程にある患者も含まれる等の相違点が想定されることから、本剤の投与が必要な造血幹細胞移植の患者が不当に除外される可能性があることが懸念されるが、エイズ患者で当該項目を禁忌としないことには注意が必要であるとの意見が述べられた。また、全血球数が低下した造血幹細胞移植の患者においては、禁忌として設定されている「好中球数 500/mm^3 未満、血小板数 25,000/mm^3 未満」の状態においても、本剤の投与が必要な患者がかなりの頻度でいることが想定されるとの意見が述べられた。

現行の添付文書において禁忌とされている「ヘモグロビン濃度 8g/dL 未満の患者」について、申請者は、初回申請時のエイズ患者を対象とした複数の海外臨床試験の結果から約 17%の患者においてヘモグロビン濃度 8g/dL 未満への減少が認められていたこと、及び本剤が外来治療で用いられることを考慮して禁忌と設定したと述べている。しかしながら、①基礎疾患を問わず一律に禁忌と設定した場合には、造血幹細胞移植等では本剤が必要な患者に投与出来なくなる可能性があること、②ivGCV では禁忌として当該患者は規定されていないこと、及び③本剤は CMV 感染症治療に十分な知識・経験を持つ医師によって本剤が適切と判断される症例についてのみ投与されることを踏まえ、ivGCV と同様に当該項目を含まない禁忌の設定とし、エイズ患者につ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を情報提供することが適切であると判断した。また、造血幹細胞移植等では、禁忌とされた「好中球数 500/mm^3 未満、血小板数 25,000/mm^3 未満」の状態の患者においても治療上の有益性が危険性を上回ると判断され、本剤を投与する場合が想定されることから、一律に禁忌対象とするのではなく、これら血球数については目安とし「著しい骨髄抑制が認められる患者」を禁忌として注意喚起することが望ましいと判断した。

Ⅲ．総合評価

機構は、以上の審査の結果、提出された資料より、新たに追加された効能・効果における本剤の有効性及び安全性は確認できたことから、既承認の後天性免疫不全症候群患者における CMV 網膜炎の治療と同様に下記の承認条件を付帯した上で、以下の効能・効果、用法・用量にて承認して差し支えないと判断した。なお、CMV 網膜炎に対する承認条件については今般の申請に併せて文言整理を行い、下記の承認条件については、CMV 網膜炎も含めて

全ての効能・効果に対して付与することとする。

安全性については、本剤では ivGCV に比べて血漿中 GCV の AUC 上昇に伴う有害事象発現リスク増大の可能性が否定できないと考えられることから、製造販売後に引き続き安全性情報を収集し、新たな情報が得られた場合には適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。なお、再審査期間は初回承認時の残余期間（再審査期間満了日　平成 26 年 11 月 4 日）とすることが適切であると判断する。

［効能・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

［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（450mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回、食後に経口投与する。

［承認条件］

1. 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。
2. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること

Ⅴ．審査報告（1）の訂正

審査報告(1)の下記の点について、記載ミスが認められたが、下記の修正によっても、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

審査報告（1） 該当箇所	現行	訂正後
4.（iii）有効性及び安全性試験の概要、21 頁、20 行目	372 例（本剤群248例、poGCV群124例）	372 例（本剤群245例、poGCV群127例）
4.（iii）有効性及び安全性試験の概要、23 頁、表中	背部痛	（いずれの投与群も 0 例のため、削除）