

審査報告書

平成 30 年 7 月 23 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] ①バリキサ錠 450 mg、②同ドライシロップ 5000 mg
- [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 30 年 2 月 28 日
- [剤形・含量] ① 1 錠中にバルガンシクロビル塩酸塩 496.3 mg (バルガンシクロビルとして 450 mg) を含有するフィルムコーティング錠
- ② 1 瓶 (12.0 g) 中にバルガンシクロビル塩酸塩 5.51 g (バルガンシクロビルとして 5.00 g) を含有するドライシロップ剤
- [申請区分] ①医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- ②医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(8 の 2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)
- [特記事項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 30 年 2 月 2 日付け薬生薬審発 0202 第 1 号) に基づく承認申請
- 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
- [審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

平成 30 年 2 月 2 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：バルガンシクロビル塩酸塩 サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児(固形臓器)移植後のサイトメガロウイルス感染予防」に関する事前評価及び提出された資料から、本剤の小児臓器移植(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に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、別紙のとおり、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

下記におけるサイトメガロウイルス感染症

- ・ 後天性免疫不全症候群
- ・ 臓器移植（造血幹細胞移植も含む）
- ・ 悪性腫瘍

臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制

（変更なし）

[用法及び用量]

サイトメガロウイルス感染症の場合

<初期治療>

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回 900 mg 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 900 mg 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の場合

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回 900 mg 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900 mg 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/1.73 m²)

（下線部追加）

審査報告

平成30年7月20日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①バリキサ錠 450 mg、②同ドライシロップ 5000 mg
- [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30年2月28日
- [剤形・含量] ① 1錠中にバルガンシクロビル塩酸塩 496.3 mg (バルガンシクロビルとして 450 mg) を含有するフィルムコーティング錠
- ② 1瓶 (12.0 g) 中にバルガンシクロビル塩酸塩 5.51 g (バルガンシクロビルとして 5.00 g) を含有するドライシロップ剤

- [申請時の効能又は効果] 下記におけるサイトメガロウイルス感染症
- ・後天性免疫不全症候群
 - ・臓器移植 (造血幹細胞移植も含む)
 - ・悪性腫瘍
- 臓器移植 (造血幹細胞移植を除く) におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制
- (変更なし)

- [申請時の用法及び用量] サイトメガロウイルス感染症の場合
- <初期治療>
- 通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回 900 mg 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 900 mg 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の場合
- 通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回 900 mg 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 1 日 1 回、食後に経口投与する。ただし、1 日用量として 900 mg 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/1.73 m²)

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	4
4. 総合評価.....	4
別 記.....	i

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

バルガンシクロビルは、F. Hoffmann-La Roche 社（スイス）により開発されたガンシクロビルの経口吸収性を改善したプロドラッグである。ガンシクロビルはサイトメガロウイルス（CMV）等のヘルペスウイルス科のウイルスに対し、抗ウイルス活性を有する。

本邦では、2004年11月に本薬を有効成分として含有するバリキサ錠 450 mg が、「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」の効能・効果で承認され、2009年5月に「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」、2016年8月に「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」の効能・効果が追加されている。

海外では、2018年4月時点で、本薬を有効成分とする製剤が、固形臓器移植における CMV 感染症の発症抑制の効能・効果で、米国及び欧州を含む約 100 カ国で承認されており、欧米の診療ガイドライン（Transplantation 2013; 96: 333-60 等）では、ハイリスクの固形臓器移植患者の CMV 感染症の発症抑制を目的として、小児に対してバルガンシクロビルの投与が標準的な療法として推奨されている。本邦では、小児の臓器移植における CMV 感染症の発症抑制を効能・効果とする薬剤は承認されていない。

このような状況を踏まえ、一般社団法人 日本小児腎臓病学会から、バリキサ錠 450 mg の臓器移植（造血幹細胞移植を除く）における CMV 感染症の発症抑制に対する小児用量の追加に関する要望が提出され、平成 24 年 12 月 26 日に開催された第 14 回検討会議において医療上の必要性が高いと判断され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 25 年 1 月 31 日付け医政研発 0131 第 1 号・薬食審査発 0131 第 11 号）により申請者に対して開発要請がなされた。その後、平成 29 年 12 月 22 日に開催された第 33 回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：バルガンシクロビル塩酸塩 サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児（固形臓器）移植後のサイトメガロウイルス感染予防」が取りまとめられた。当該報告書に基づき、平成 30 年 2 月 2 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、バリキサ錠 450 mg に対して事前評価が行われ、承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 30 年 2 月 2 日付け薬生薬審発 0202 第 1 号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を開催せずに審査報告書を取りまとめた。

バリキサドライシロップ 5000 mg については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び生物学的同等性に係る資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、問題は認められなかった。

2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略

本申請では、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした新たな臨床試験成績は提出されず、検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）について更に追加・修正すべき点の検討を行った。

添付文書（案）について

申請者は、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、海外の医療現場では体表面積は Mosteller 式、推定糸球体ろ過量は Schwartz 式を用いて小児の投与量が算出されており、それらの具体的な算出式を提示した上で、Mosteller 式及び Schwartz 式以外の算出式を用いた場合に投与量が若干異なることがあるため、適宜調節する必要がある旨を注意喚起する予定であると説明していた。

機構は、検討会議において、本邦の医療環境を考慮すると体表面積及び糸球体ろ過量の算出式をあえて限定せずに用法・用量を設定することが適切と判断されていることを踏まえて、本剤の用法・用量の設定根拠が記載されている公知申請の該当性報告書を参照し、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旨を注意喚起することが適切と考える。したがって、承認申請時の添付文書（案）を適切に修正し、医療現場に対して投与量の算出に関する情報提供を適切に行うよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 30 年 2 月 2 日付け薬生薬審発 0202 第 1 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたこと等から、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

平成 30 年 2 月 2 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果、用法・用量を以下のよう
に整備し、承認して差し支えないと判断する。

[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

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

（変更なし）

[用法・用量]

サイトメガロウイルス感染症の場合

<初期治療>

通常、成人にはバルガンシクロビルとして 1 回 900 mg 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 900 mg 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の場合
通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回 900 mg 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 900 mg を超えないこと。推定糸球体ろ過量が 150 より高値の場合は 150 を用いること。

投与量 (mg) = $7 \times$ 体表面積 (m^2) \times 推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73 m^2)

(下線部追加)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議		医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性 報告書		「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: バルガンシクロビル塩酸塩 サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児(固形臓器)移植後のサイトメガロウイルス感染予防」
効能・効果		効能又は効果
本剤		バリキサ錠 450 mg 及びバリキサドライシロップ 5000 mg
本薬		バルガンシクロビル塩酸塩
用法・用量		用法及び用量