

審議結果報告書

令和 5 年 3 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] バリキサドライシロップ5000mg
[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] 令和 4 年 6 月 30 日

[審 議 結 果]

令和 5 年 2 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和5年2月16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] 令和4年6月30日
[剤形・含量] 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] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R4 薬) 第 543 号、令和4年5月26日付け薬生薬審発 0526 第 14 号)
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の症候性先天性サイトメガロウイルス感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、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、下記の承認条件を付した上で、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
症候性先天性サイトメガロウイルス感染症

(下線部追加)

[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) = $7 \times \text{体表面積 (m}^2\text{)} \times \text{推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73 m}^2\text{)}$

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の場合

通常、新生児及び乳児にはバルガンシクロビルとして1回16 mg/kgを1日2回、経口投与する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 5 年 2 月 1 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] バリキサドライシロップ 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] 令和 4 年 6 月 30 日
[剤形・含量] 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・効果]

下記におけるサイトメガロウイルス感染症

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

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

(下線部追加)

[申請時の用法・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) = $7 \times \text{体表面積 (m}^2\text{)} \times \text{推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73 m}^2\text{)}$

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の治療の場合

通常、新生児及び乳児にはバルガンシクロビルとして 1 回 16 mg/kg を 1 日 2 回、経口投与する。

(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. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における評価の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 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	19
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	19
10. その他	19

[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塩酸塩（本薬）は、F. Hoffmann-La Roche 社（スイス）により開発されたガンシクロビル（GCV）の経口吸収性を改善したプロドラッグである。本薬は経口投与後、腸管壁及び肝臓等で加水分解され GCV となり、サイトメガロウイルス（CMV）感染細胞内で、ウイルス由来のリン酸化酵素等によりリン酸化され、デオキシリボ核酸（DNA）へのデオキシグアノシン三リン酸の取り込みを競合阻害することで、ウイルスゲノムの複製を阻害し、CMV 等のヘルペスウイルス科のウイルスに対する抗ウイルス活性を示す。

本邦では、本薬を有効成分とするバリキサ錠 450 mg が、後天性免疫不全症候群患者における CMV 網膜炎の治療の効能・効果で 2004 年 11 月に承認されて以降、後天性免疫不全症候群、臓器移植（造血幹細胞移植も含む）及び悪性腫瘍における CMV 感染症の治療、臓器移植（造血幹細胞移植を除く）における CMV 感染症の発症抑制の効能・効果が追加された。また、2018 年 8 月に臓器移植（造血幹細胞移植を除く）における CMV 感染症の発症抑制に係る小児の用法・用量の追加に伴い、バリキサドライシロップ 5000 mg（本剤）の剤形も承認されている。また、米国、欧州等 82 の国又は地域で、同様の適応疾患にて承認され、臨床使用されている。

先天性 CMV 感染症は、妊婦が CMV の初感染若しくは再感染、又は再活性化が生じた場合に、ウイルスが胎盤を経由して胎児に感染する疾患である。先天性 CMV 感染症患者の 3～4 割は、小頭症、肝脾腫、痙攣発作、脳室周囲石灰化、感音性難聴及び網脈絡膜炎等の症状を示す症候性先天性 CMV 感染症とされ（BMJ Open 2011; 1: e000118、J Infect Chemother 2020; 26: 790-4 等）、症候性先天性 CMV 感染症患者の 40～90 %に感音性難聴、精神発達遅滞及び運動障害等の神経学的後遺症の残存が報告されている（Rev Med Virol 2007; 17: 355-63、J Pediatr 2014; 164: 855-9）。

海外において、症候性先天性 CMV 感染症患者を対象に活性本体の GCV を用いた無作為化比較試験（CASG102 試験）が医師主導で実施され、非投与群と比較して GCV 6 週間静脈内投与群で、聴力の悪化抑制及び精神発達の改善が報告された（J Pediatr 2003; 143: 16-25、J Clinl Virology 2009; 46 Suppl 4: S22-6）。また、同じく海外における医師主導の無作為化比較試験（CASG112 試験）では、本剤 6 週間投与群と比較して 6 カ月間投与群で、発達の予後が良好であること等が報告されている（N Engl J Med 2015; 372: 933-43）。以上の報告等を踏まえ、国際先天性 CMV 感染症学会及び欧州小児感染症学会の診療ガイドライン（Lancet Infect Dis 2017; 17: e177-88 及び Pediatr Infect Dis J 2017; 36: 1205-13）では、中等度から重度の症候性先天性 CMV 感染症患者に対して、本剤による薬物治療が推奨されている（表 1）。

表 1 海外診療ガイドラインにおける症候性先天性 CMV 感染症の重症度の定義及び本剤の治療対象

	国際先天性 CMV 感染症学会 ^{a)}		欧州小児感染症学会 ^{b)}	
	定義	本剤の推奨	定義	本剤の推奨
軽度	・原疾患に伴う一過性の臨床症状を 1 つ又は 2 つ有する (例: 軽度の肝腫大、一過性の血小板数減少、ALT 高値)	対象外	・原疾患に伴う一過性の臨床症状を 1 つ又は 2 つ有する [例: 点状出血、軽度の肝腫大又は脾腫、臨床検査値異常 (血小板数減少、貧血、白血球減少、肝機能検査値異常等)、小頭症を伴わない在胎不当過小児]	対象外
中等度	・原疾患に伴う臨床症状 [血小板数減少、点状出血、肝腫大、脾腫、子宮体内胎児発育不全、肝炎 (トランスアミナーゼ又はビリルビンの上昇)] を複数併発 ・中枢神経障害 (小頭症、原疾患に合致する脳画像検査異常、網脈絡膜炎、感音性難聴、脳脊髄液の異常値、脳脊髄液中の CMV DNA の検出)	対象 ^{c)}	・原疾患に伴う臨床検査値異常 (血小板数減少や肝機能検査値異常等) を持続的 (2 週間以上)、又は軽度に該当する臨床症状等 (血小板数減少、点状出血、肝脾腫大、肝機能検査値異常等) を 3 つ以上有する	対象 ^{d)}
重度			・中枢神経障害 (神経学的検査異常、眼科検査異常、原疾患と一致する小頭症又は神経画像検査異常、感音性難聴) ・生命を脅かす疾患 ・重度の単一臓器疾患 (臨床的に重大な肝機能検査値異常、顕著な肝脾腫大) ・中枢神経障害を伴わない多臓器病変	

a) Lancet Infect Dis 2017; 17: e177-88、b) Pediatr Infect Dis J 2017; 36: 1205-13、c) 本剤の推奨投与期間は 6 カ月間。d) 本剤の推奨投与期間は、中枢神経障害を有する場合は 6 カ月間、それ以外の場合は通常 6 カ月間 (少なくとも 6 週間以上)。

今般、前述の海外臨床試験を参考に医師主導で実施された日本人症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした国内臨床試験 (VGCV-1 試験) により、本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、新効能医薬品及び新用量医薬品に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2022 年 3 月時点で、症候性先天性 CMV 感染症の効能・効果で承認された国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における評価の概略

本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して実施された国内臨床試験 (VGCV-1 試験) 及び海外臨床試験 (CASG112 試験) では、本薬の市販製剤が使用された。また、ヒト血漿中 GCV 濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 (定量下限 0.04 µg/mL) を用いて測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内臨床試験（CTD 5.3.5.2-1：VGCV-1 試験＜2020年2月～2021年5月＞）

日本人の症候性先天性 CMV 感染症患者（PK 評価例数：23 例）において、本剤 16 mg/kg BID で反復経口投与したときの投与 6 週目（最終投与後 90 分）の血漿中 GCV 濃度（平均値±標準偏差）は、4.59 ±1.31 µg/mL であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 症候性先天性 CMV 感染症患者に対する用法・用量について

申請者は、以下に示す点に加え、海外ガイドラインにおける症候性先天性 CMV 感染症における本剤の用法・用量（Lancet Infect Dis 2017; 17: e177-88 及び Pediatr Infect Dis J 2017; 36: 1205-13）を踏まえ、日本人症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした VGCV-1 試験における本剤の用法・用量を 16 mg/kg BID、6 カ月間経口投与と設定したと説明している。

- ・ 外国人症候性先天性 CMV 感染症に対する CASG102 試験において、GCV 6 mg/kg BID、6 週間静脈内投与により、聴力障害レベルの悪化抑制効果が認められたこと（7.R.2.1 参照）。
- ・ 外国人症候性先天性 CMV 感染症に対する CASG112 試験の用法・用量は、本剤の活性本体の曝露量が CASG102 試験の推定血漿中 GCV 曝露量（AUC_{0-12h}：27 mg・h/L）¹⁾ と同程度と想定される²⁾ 16 mg/kg BID に設定されたこと。
- ・ 非臨床試験成績から、本剤は長期投与による発がん性のリスクが懸念され、これまでに得られている臨床試験成績より、6 カ月を超える本剤の安全性に関する成績が得られていないこと。
- ・ 既承認の適応症（小児の固形臓器移植患者及び成人）では、国内外の承認用量は同一であり〔バリキサ錠 450 mg 他 審査報告書（平成 30 年 7 月 23 日付け）〕、曝露量も既承認の適応症（小児の固形臓器移植患者）と同程度であると想定されたこと³⁾。

なお、本薬投与時の食事の影響に係る検討結果⁴⁾を踏まえ、既承認の用法は食後投与とされているが、本申請における投与対象である新生児及び乳児の食事（授乳又は離乳食）の摂取頻度や、症候性先天性 CMV 感染症の海外診療ガイドラインで食事に係る投与タイミングが設定されていないこと等が考慮され、VGCV-1 試験では食事に係る投与タイミングは設定されなかった。

機構は、VGCV-1 試験における用法・用量の設定根拠に係る申請者の説明を了承した。

¹⁾ CASG102 試験では PK 評価が実施されていなかったが、症候性先天性 CMV 感染症患者を対象に同一用法・用量（GCV 6 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与）で実施された海外臨床試験（Clin Pharmacol Ther 1993;53:15-21）において評価された血漿中 GCV 曝露量（AUC_{0-12h} の中央値：27 mg・h/L）から、血漿中 GCV の目標曝露量を設定した。

²⁾ 海外臨床試験（CASG109 試験）において、外国人の症候性先天性 CMV 感染症患者を対象に、GCV 静注製剤又は本薬経口製剤（本剤）投与における PK 評価が検討され、本剤約 16 mg/kg を 1 日 2 回経口投与した場合の血漿中 GCV 曝露量（AUC_{0-12h} の幾何平均値：27.35 mg・h/L）が GCV 静注製剤 1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与した場合の血漿中 GCV 曝露量（AUC_{0-12h} の中央値：27 mg・h/L）と同程度となることが確認された（J Infect Dis 2008;197: 836-45）。

³⁾ 1 日投与量における血漿中 GCV 曝露量（AUC_{0-24h}）について、症候性先天性 CMV 感染症患者 54.7 mg・h/L^{a)} に対して、既承認の適応症（小児の固形臓器移植患者）における曝露量は 35.6～69.4 mg・h/L^{b)} であり、大きな差異は認められていない。

a) 症候性先天性 CMV 感染症患者に対して本剤約 16 mg/kg BID 経口投与した場合の血漿中 GCV 曝露量である AUC_{0-12h}（幾何平均値：27.35 mg・h/L、J Infect Dis 2008;197: 836-45）を 2 倍した数値

b) 小児の腎臓、肝臓及び心臓移植患者に対して本剤を既承認用法・用量〔次式により算出した投与量を QD で食後に経口投与：投与量（mg）＝7×体表面積（m²）×推定糸球体ろ過量（mL/min/1.73 m²）〕で経口投与した場合の血漿中曝露量（AUC_{0-24h} の平均値、Am J Transplant 2009;9: 636-43）

⁴⁾ 18 歳以上の HIV 及び CMV 陽性患者を対象に、本薬の錠剤を空腹時又は食後に 875 mg を QD で 3 日間反復経口投与したときの血漿中 GCV 曝露量（AUC_{0-24h}）が評価され、食後投与時に AUC_{0-24h} が約 30%増加すると報告されている（Clin Pharmacokinetics 1999; 37: 167-76）。

6.R.2 本剤の PK に対する腎機能の影響

申請者は、本剤の活性代謝物である GCV の主な消失経路が腎排泄であることから、本申請用法・用量投与時の PK に対する腎機能の影響について、以下のように説明している。

VGCV-1 試験におけるベースライン時及び投与 6 週時の腎機能 [CLcr (Schwartz 式⁵⁾)] 別の在胎週数、体重及び本剤 16 mg/kg BID 反復経口投与時の投与 6 週時（最終投与後 90 分）の血漿中 GCV 濃度は、表 2 のとおりであった。

表 2 VGCV-1 試験におけるベースライン時及び投与 6 週時の腎機能（CLcr）別の在胎週数、体重及び投与 6 週時（最終投与後 90 分）の血漿中 GCV 濃度

CLcr の範囲 (mL/min/1.73 m ²)	ベースライン時の CLcr 別				投与 6 週時の CLcr 別			
	例数 (例)	在胎週数 (週)	体重 (g)	6 週時血漿中 GCV 濃度 (µg/mL)	例数 (例)	在胎週数 (週)	体重 (g)	6 週時血漿中 GCV 濃度 (µg/mL)
< 20	0	—	—	—	0	—	—	—
≥ 20 < 40	11	36.6 [34, 41]	2,607 [1,822, 3,536]	4.56 ± 1.54 ^{a) b)}	0	—	—	—
≥ 40 < 60	8	37.9 [34, 41]	3,640 [2,665, 4,460]	4.49 ± 1.27 ^{c)}	14	36.5 [34, 41]	4,404 [3,141, 5,500]	4.41 ± 1.38 ^{b) c)}
≥ 60	5	38.6 [38, 40]	4,298 [3,556, 5,400]	4.82 ± 1.08	9	39.0 [38, 41]	5,768 [4,815, 6,740]	4.86 ± 1.20

在胎週数、体重：平均値 [範囲]、血漿中 GCV 濃度：平均値 ± 標準偏差、—：該当なし

a) 10 例

b) PK 測定時点（投与 6 週時）において有害事象により本剤を減量（16 mg/kg QD）した 1 例（血漿中 GCV 濃度：4.01 µg/mL）及び PK 測定直前（測定日の 3 日前）に有害事象により本剤を休薬した 1 例（血漿中 GCV 濃度：7.32 µg/mL）を含む。

c) PK 測定時点（投与 6 週時）において有害事象により本剤を減量（16 mg/kg QD）した 1 例（血漿中 GCV 濃度：3.66 µg/mL）を含む。

VGCV-1 試験の被験者間で認められたベースライン時及び投与 6 週時の腎機能（CLcr）の一定の差異は、表 2 に示したそれぞれの腎機能（CLcr）別の集団における在胎週数や体重を踏まえると、被験者個人における腎機能の発達状況を反映している可能性が高いと考えられる。しかしながら、いずれの部分集団においても、投与 6 週時の血漿中 GCV 濃度に大きな差異は認められず、本剤の投与が想定される症候性先天性 CMV 感染症患者における投与開始時点での腎機能（CLcr）を指標とした用量調節は不要と考えられる。

機構は、以上の申請者の説明は受入れ可能であり、現時点で、症候性先天性 CMV 感染症患者における本剤の投与開始時の腎機能（CLcr）によらず本剤 16 mg/kg BID 経口投与時に、血漿中 GCV 濃度への明らかな差異は認められていないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、主な有効性及び安全性に関する資料として、表 3 に示す臨床試験成績が提出された。

⁵⁾ CLcr (mL/min/1.73 m²) = k 値^{a)} × 身長 (cm) / [血清クレアチニン値 + 0.2^{b)} (mg/dL)]

a) 出生時の体重が 2,500 g 未満の場合は 0.33、出生時の体重が 2,500 g 以上の場合は 0.45 を使用。

b) VGCV-1 試験の血清クレアチニン値は酵素法による測定値であるため、Jaffe 法の測定値に補正。

表 3 主な臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	VGCV-1 ^{a)}	Ⅲ	症候性先天性 CMV 感染症患者	25 例	本剤 1 回 16 mg/kg を BID で 6 カ月間反復経口投与。	有効性 安全性
参考	海外	CASG112	Ⅲ	症候性先天性 CMV 感染症患者	109 例	①6 カ月間投与群 本剤 1 回 16 mg/kg を BID で 6 カ月間反復経口投与。 ②6 週間投与群 本剤 1 回 16 mg/kg を BID で 6 週間反復経口投与した後、プラセボを BID で投与 6 カ月目まで経口投与。	有効性 安全性
参考 (公表論文)	海外	CASG102	Ⅲ	症候性先天性 CMV 感染症患者	100 例	①GCV ^{b)} 群 GCV 1 回 6 mg/kg を BID で 6 週間反復静脈内投与。 ②非投与群	有効性 安全性

a)VGCV-1 試験における評価期間は本剤投与終了後 1 カ月までであり、VGCV-1 試験に参加した被験者における 1 歳から 6 歳時点までの 1 年毎の聴力障害、発育、発達等の追跡調査については、別途、VGCV-1 試験後の観察研究として継続中である。当該観察研究について、2020 年 12 月 15 日時点で全被験者の 2 歳時点までの中間データが報告されている。

b)本薬の活性代謝物

7.1 国内臨床試験（CTD 5.3.5.2.1：VGCV-1 試験＜2020 年 2 月～2021 年 5 月＞）

症候性先天性 CMV 感染症患者（目標例数 25 例。主な選択・除外基準は表 4。）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

表 4 VGCV-1 試験の主な選択・除外基準

選択基準	1. 生後 21 日以内に実施した尿中 CMV 核酸検出キットで CMV 核酸が検出された先天性 CMV 感染症患者 2. 小頭症、水頭症・脳室拡大、脳室周辺石灰沈着、大脳皮質形成不全・白質障害、網脈絡膜炎、聴性脳幹反応異常のいずれかの中樞神経障害を呈する患者 3. 同意取得時、生後 2 カ月以内の患者 4. 在胎期間 32 週以上で出生した患者 5. 登録時体重 1,800g 以上の患者
除外基準	1. 抗生物質の投与が必要な細菌感染症の患者 2. 血清クレアチニンが 1.5 mg/dL を超える患者 3. 無脳症、他の原因の水頭症の患者

用法・用量は、本剤 16 mg/kg BID で 6 カ月間反復経口投与することとされた。また、被験者の好中球数又は血小板数等の減少状況に応じて、治験薬の休薬や減量が可能とされた（10.1 参照）。

組み入れられた 25 例のうち、治験薬を 1 回以上投与された 24 例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 3 例であり、中止理由は有害事象（好中球数減少 2 例及び好中球減少症 1 例）であった。

有効性の主要評価項目である投与 6 カ月後の全血中 CMV 量のベースラインからの変化量の中央値 [95%信頼区間] は -246.0 [-905.0, -35.0] ⁶⁾ IU/mL であった。また、重要な副次評価項目である投与 6 カ月後の聴力障害レベル⁷⁾ のベースラインからの変化⁸⁾（best ear assessment⁹⁾）が「改善、不変（聴力は正常のまま）又は不変（聴力障害が同程度）」と判定された割合は 100%（24/24 例）であった。

有害事象¹⁰⁾ は 79.2%（19/24 例）、副作用は 45.8%（11/24 例）に認められ、有害事象及び副作用の一覧は表 5 のとおりであった。

⁶⁾ 血中 CMV 量が測定限界値未満であった場合は 1 IU/mL として数値を補完し、ベースラインからの変化量を算出した。

⁷⁾ 聴性脳幹反応（ABR）出現レベルに基づき、以下の 4 段階で分類された。

正常な聴力：0～20 db、軽度の聴力障害：21～45 db、中等度の聴力障害：46～70 db、重度の聴力障害：71 db 以上

⁸⁾ 評価時点のベースラインからの聴力障害レベルの変化を 4 段階「増悪、不変（聴力は正常のまま）、不変（聴力障害が同程度）、改善」に分類し、その分布の変化を評価。

⁹⁾ 各被験者の片耳毎に、ベースラインと各評価時点で同一の耳を用いて、ベースラインからの聴力障害レベルの変化を評価した上で、両耳のうち成績が良い方の結果が用いられた。

¹⁰⁾ 治験薬投与開始から投与終了 1 カ月後までに発現した事象を集計した。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、好中球数減少が 4.2% (1/24 例) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、33.3% (8/24 例、好中球数減少 5 例、好中球減少症 2 例及び貧血 1 例) に認められ、うち 5 例 (好中球数減少 3 例、好中球減少症 2 例) は有害事象回復後に投与再開された。

表 5 すべての有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象	副作用	事象名	有害事象	副作用
全体 (24 例中)	19 (79.2)	11 (45.8)			
おむつ皮膚炎	9 (37.5)	0	中耳炎	2 (8.3)	0
好中球数減少	8 (33.3)	8 (33.3)	湿疹	2 (8.3)	0
便秘	5 (20.8)	0	上気道感染	1 (4.2)	0
貧血	4 (16.7)	1 (4.2)	水痘	1 (4.2)	0
乳児湿疹	4 (16.7)	0	亀頭包皮炎	1 (4.2)	0
上咽頭炎	4 (16.7)	0	皮脂欠乏性湿疹	1 (4.2)	0
発熱	3 (12.5)	0	紅斑	1 (4.2)	0
好中球減少症	2 (8.3)	2 (8.3)	汗疹	1 (4.2)	0
膿痂疹	2 (8.3)	0	発疹	1 (4.2)	0
皮膚カンジダ	2 (8.3)	0	蕁麻疹	1 (4.2)	0

例数 (%), MedDRA Ver.24.0

7.2 海外臨床試験 (参考 CTD 5.3.5.1.1 : CASG112 試験<2008 年 6 月~2013 年 5 月>)

症候性先天性 CMV 感染症患者 (目標例数 104 例¹¹⁾。主な選択・除外基準は表 6。)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国及び英国で実施された。

登録された被験者全例に本剤 16 mg/kg BID で 6 週間反復経口投与する非盲検期と、非盲検期が完了時に無作為割付され、治験薬投与開始 6 カ月後まで本剤 16 mg/kg 又はプラセボを BID で反復経口投与する二重盲検期¹²⁾ が設定された (以下、二重盲検期に本剤が投与された群を 6 カ月間投与群、プラセボが投与された群を 6 週間投与群と記載する)。また、被験者の好中球数又は血小板数等の減少状況に応じて、治験薬の休薬や減量が可能とされた (10.1 参照)。

表 6 CASG112 試験の主な選択・除外基準

選択基準	1. 尿又は咽頭ぬぐい検体を用いた培養、シェルバイアル法又はポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 検査において CMV が検出された患者 2. 以下のいずれかの症状を呈する症候性先天性 CMV 感染症患者 1) 血小板減少、2) 点状出血、3) 肝腫大、4) 脾腫、5) 子宮内胎児発育不全、6) 肝炎 (トランスアミナーゼ及び/又はビリルビンの上昇)、7) CMV 感染症に伴う中枢神経障害 (小頭症、放射線画像異常、脳脊髄液異常値、脳脊髄液中の CMV DNA 検出、脈絡網膜炎、聴性脳幹反応異常) 3. 登録時、生後 30 日以内の患者 4. 在胎期間 32 週以上で出生した患者 5. 登録時体重 1,800g 以上の患者
除外基準	1. 他の抗ウイルス薬又は免疫グロブリンを投与中の患者 2. 経口薬の吸収を妨げる可能性のある消化管異常を有する患者 3. 組入れ時にクレアチニンクリアランスが 10 mL/min/1.73m ² 未満の腎機能不全が確認された患者

組み入れられた 109 例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、非盲検期を完了し、二重盲検期に少なくとも 1 回以上治験薬が投与された 96 例 (6 週間投与群 : 49 例、6 カ月間投与群 : 47 例) が ITT 集団であり、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は非盲検期に 11.9%

¹¹⁾ 主要評価項目である投与 6 カ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化について、3 段階改善、2 段階改善、1 段階改善、不変及び増悪になる期待割合として 6 カ月間投与群はそれぞれ 5%、10%、35%、50%及び 0%、6 週間投与群はそれぞれ 0%、4%、16%、75%、5%と仮定したとき、有意水準両側 5%の下、Wilcoxon の順位和検定における検出力が 85%となる被験者数として 74 例 (1 群 37 例) と算出され、脱落等を考慮して 104 例 (1 群 52 例) と設定した。

¹²⁾ 二重盲検期は治験薬の投与終了後も継続され、投与開始 24 カ月まで維持された。

(13/109 例) で認められ、主な中止理由は同意撤回、プロトコル不遵守であった。

有効性の主要評価項目である投与 6 カ月後の聴力障害レベル⁷⁾のベースラインからの変化¹³⁾ (best ear assessment¹⁴⁾) は表 7 のとおりであり、投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。

表 7 投与 6 カ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化 (best ear assessment) (ITT 集団)

聴力障害レベルのベースラインからの変化 (best ear assessment)	6 カ月間投与群 (43 例 ^{a)})	6 週間投与群 (43 例 ^{a)})
3 段階改善	0	0
2 段階改善	0	0
1 段階改善	2 (4.7%)	3 (7.0%)
不変	36 (83.7%)	37 (86.0%)
増悪	5 (11.6%)	3 (7.0%)
Wilcoxon の順位検定 ^{b)} : p=0.4051		

例数 (%)

a) ベースライン又は投与 6 カ月後の聴力障害レベルを評価できなかった 10 例 (6 カ月投与群 4 例、6 週間投与群 6 例) が ITT 集団から除外された。

b) 有意水準両側 5%

ITT 集団 (96 例)¹⁵⁾ に、有害事象¹⁶⁾ は 6 カ月間投与群で 95.7% (45/47 例) 及び 6 週間投与群で 98.0% (48/49 例)、副作用は 6 カ月間投与群で 40.4% (19/47 例) 及び 6 週間投与群で 42.9% (21/49 例) に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、6 カ月間投与群で 23.4% (11/47 例) [好中球減少症 3 例、細気管支炎及び胃食道逆流性疾患各 2 例、先天性舌小帯短縮症、中耳炎、咳嗽、血性下痢、貧血、ウイルス性気道感染、新生児哺乳障害、脱水、嘔吐、頭部損傷及び RS ウイルス感染各 1 例 (重複含む)]、6 週間投与群で 38.8% (19/49 例) [好中球減少症 8 例、RS ウイルス感染 3 例、貧血 2 例、細気管支炎、脱水、成長障害、ウイルス性胃腸炎、胃食道逆流性疾患、中耳炎、肺炎、発熱、RS ウイルス細気管支炎、ウイルス性気道感染及び尿路感染各 1 例 (重複含む)] に認められた。6 カ月間投与群 2 例 [好中球減少症 2 例、貧血 1 例 (重複含む)] 及び 6 週間投与群 10 例 (好中球減少症 8 例、貧血 2 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は 6 カ月間投与群で 10.6% (5/47 例) (好中球減少症 2 例、上気道感染、栄養補給管合併症及び胃食道逆流性疾患各 1 例)、6 週間投与群で 8.2% (4/49 例) (好中球減少症 3 例、発疹 1 例) に認められ、全例が有害事象回復後に投与再開された。

¹³⁾ 投与 6 カ月後のベースラインからの聴力障害レベルの変化を 5 段階「増悪、不変、1 段階改善、2 段階改善、3 段階改善」に分類し、その分布の変化が評価された。

¹⁴⁾ ベースライン及び各評価時点で左右どちらか聴力障害レベルが良い方の耳での成績を用いて、ベースラインからの聴力障害レベルの変化が評価された。

¹⁵⁾ 二重盲検期に移行しなかった 13 例 (2 例は投与前に脱落) の有害事象及び副作用の発現割合は、それぞれ 30.8% (4/13 例) 及び 0% (0/13 例) であった。

¹⁶⁾ 治験薬投与開始から投与終了後 1 カ月目までに認められた事象を集計した。

表 8 発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	6 カ月間投与群 (47 例)	6 週間投与群 (49 例)	6 カ月間投与群 (47 例)	6 週間投与群 (49 例)
全体	45 (95.7)	48 (98.0)	19 (40.4)	21 (42.9)
上気道感染	15 (31.9)	14 (28.6)	0	0
好中球減少症	12 (25.5)	17 (34.7)	10 (21.3)	15 (30.6)
おむつ皮膚炎	11 (23.4)	4 (8.2)	0	0
中耳炎	11 (23.4)	12 (24.5)	0	0
下痢	9 (19.1)	13 (26.5)	1 (2.1)	3 (6.1)
嘔吐	9 (19.1)	6 (12.2)	1 (2.1)	2 (4.1)
咳嗽	8 (17.0)	4 (8.2)	0	0
便秘	7 (14.9)	4 (8.2)	0	0
口腔カンジダ症	7 (14.9)	6 (12.2)	0	0
肝機能検査異常	6 (12.8)	4 (8.2)	3 (6.4)	4 (8.2)
発疹	6 (12.8)	11 (22.4)	0	0
貧血	5 (10.6)	11 (22.4)	2 (4.3)	8 (16.3)
鼓腸	5 (10.6)	8 (16.3)	0	1 (2.0)
胃腸炎	5 (10.6)	3 (6.1)	0	0
胃食道逆流性疾患	5 (10.6)	10 (20.4)	0	1 (2.0)
乳児仙痛	5 (10.6)	3 (6.1)	0	0
結膜炎	4 (8.5)	4 (8.2)	0	0
筋緊張亢進	4 (8.5)	4 (8.2)	0	0
鼻閉	4 (8.5)	6 (12.2)	0	0
細気管支炎	3 (6.4)	3 (6.1)	0	0
カンジダ症	3 (6.4)	2 (4.1)	0	0
耳感染	3 (6.4)	2 (4.1)	0	0
発熱	3 (6.4)	9 (18.4)	0	0
RS ウイルス感染	3 (6.4)	3 (6.1)	0	0
脂漏性皮膚炎	3 (6.4)	1 (2.0)	0	0
ウイルス感染	3 (6.4)	0	0	0
便潜血陽性	2 (4.3)	3 (6.1)	0	0
上気道うっ血	2 (4.3)	3 (6.1)	0	0
筋緊張低下	1 (2.1)	4 (8.2)	0	0
易刺激性	1 (2.1)	3 (6.1)	1 (2.1)	0
部分発作	1 (2.1)	3 (6.1)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	3 (6.1)	0	0
ヘッドラグ	0	3 (6.1)	0	0
斜視	0	3 (6.1)	0	0

例数 (%), MedDRA ver 12.1

7.3 GCV を用いた海外臨床試験（CASG102 試験：J Pediatr 2003; 143: 16-25、J Clinl Virology 2009; 46 Suppl 4: S22-6）

症候性先天性 CMV 感染症患者（目標例数：100 例。主な選択・除外基準は表 9。）を対象に、本剤の活性代謝物である GCV を 6 週間反復静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討するため、治験薬の非投与例を対照とした無作為化非盲検比較試験が米国で実施された。

表 9 CASG102 試験の主な選択・除外基準

選択基準	1. 尿検体から CMV が検出された患者 2. 以下のいずれかの中樞神経障害を呈する症候性先天性 CMV 感染症患者 1) 小頭症のような中樞神経系疾患の症状、2) 頭蓋内石灰化、3) 異常な脳脊髄液、4) 脈絡膜炎、及び/又は 5) 聴覚障害 3. 生後 1 カ月以内の患者 4. 在胎期間 32 週以上で出生した患者 5. 出生時体重 1,200g 以上の患者
除外基準	1. 他の抗ウイルス薬又は免疫グロブリンを投与中の患者 2. 水無脳症の患者 3. 血清クレアチニンが 1.5 mg/dL を超える患者

用法・用量は、GCV 6 mg/kg BID で 6 週間静脈内投与することとされた。また、好中球数の減少状況に応じて、治験薬の休薬や減量が可能とされた¹⁷⁾。

組み入れられた 100 例のうち 97 例（GCV 群：47 例、非投与群：50 例）の安全性評価が行われ、42 例¹⁸⁾（GCV 群：25 例、非投与群：17 例）の有効性評価（主要評価項目）が行われた。

有効性の主要評価項目である投与 6 カ月後の聴力障害レベル⁷⁾のベースラインからの変化⁸⁾（best ear assessment¹⁴⁾）が「改善又は不変（聴力は正常のまま）」と判定された割合は、GCV 群で 84.0%（21/25 例）、非投与群で 58.8%（10/17 例）であった。

記載されている安全性評価の情報は、以下のとおりであった。

死亡に至った有害事象は、GCV 投与群で 3 例（CMV 感染症の合併、壊死性腸炎及び心肺停止各 1 例）、非投与群で 6 例（新生児突然死症候群、肺炎、壊死性腸炎、カンジダ性敗血症、脱水及び大腸菌性敗血症各 1 例）で認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

グレード 3 又は 4 の好中球減少症は、GCV 群で 63%（29/46 例）、非投与群で 21%（9/43 例）に認められ、GCV 群の 14 例は GCV の減量が必要と判断され、4 例は投与が中止された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び国内医師主導臨床試験の試験デザインについて

申請者は、症候性先天性 CMV 感染症に係る本剤の臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本剤の国内開発開始時には、海外臨床試験（CASG112 試験及び CASG102 試験）が既に実施されており、国際先天性 CMV 感染症学会及び欧州小児感染症学会の診療ガイドライン（Lancet Infect Dis 2017; 17: e177-88 及び Pediatr Infect Dis J 2017; 36: 1205-13）において、中等度及び重度の症候性先天性 CMV 感染症に本剤による薬物治療が推奨されている状況であった（1.参照）。国内外で症候性先天性 CMV 感染症の適応を有する薬剤はなかったものの、前述の状況に加え、本疾患は感音性難聴、精神発達遅滞及び運動障害等の重篤な転帰をきたす可能性がある疾患であることから、プラセボを対照群とする臨床試験の実施可能性は低いと考えられた。

以上より、国内臨床試験（VGCV-1 試験）では、以下の点も考慮し、CASG112 試験における本剤の用法・用量、組入れ基準及び評価項目等を概ね同様の設定とし、国内臨床試験と海外臨床試験における本剤の有効性及び安全性の類似性を確認することで、日本人症候性先天性 CMV 感染症患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

- ・ 本剤の PK について、日本人と外国人で臨床的に意義のある民族差が認められていないこと（6.R.1 参照）。
- ・ 症候性先天性 CMV 感染症の診断方法、病態及び疫学について、診療ガイドラインや公表資料¹⁹⁾を踏まえ、以下のとおり国内外で類似していると考えられたこと。
 - 国内外ともに生後 3 週間以内の新生児の検体（尿等）を用いた CMV 核酸検出法に基づき確定

¹⁷⁾ 治験薬の投与開始後に好中球数が 500/mm³未満となった場合は、治験薬の投与を休薬する。750/mm³以上まで回復した場合は規定用量での投与を再開可能とした。再び好中球数が 500/mm³未満となった場合は、500/mm³以上に戻るまで、治験薬の用量を 50%に減量する。減量した用量でも好中球数の減少が維持される場合は、治験薬の投与を中止する。

¹⁸⁾ 本試験に組み入れられた 100 例のうち、ベースライン又は投与 6 カ月後における聴性脳幹反応（ABR）に基づく聴力障害レベルを評価できなかった 58 例が有効性（主要評価項目）の評価対象集団から除外された。

¹⁹⁾ Lancet Infect Dis 2017; 17: e177-88、Pediatr Infect Dis J 2017; 36: 1205-13、Rev Med Virol 2007; 17: 355-63、J Pediatr 2014; 164: 855-9、先天性サイトメガロウイルス感染症対策のための妊婦教育の効果の検討、妊婦・新生児スクリーニング体制の構成及び感染新生児の発症リスク同定に関する研究（閲覧日：2022 年 5 月 16 日、https://www.med.kobe-u.ac.jp/cm/new_results.html）、小児感染免疫 2010; 22: 385-9

診断を行うこととされている。

- 症候性先天性 CMV 感染症の主な症状（小頭症、水頭症、脳室拡大、感音性難聴、肝機能障害、網脈絡膜炎等）や神経学的後遺症の症状（感音性難聴、精神発達遅滞、運動障害等）に国内外差は報告されておらず、症候性先天性 CMV 感染症患者における神経学的後遺症の発現頻度（40～90%）も概ね類似している。

また、症候性先天性 CMV 感染症における主要な臨床症状及び重篤な後遺症として聴力障害が知られている。患者の聴力悪化を抑制し、聴力を維持することが、その後の発達予後及び生活の質の改善に影響すると考えられていること（J Pediatr 2003; 143: 16-25）、聴性脳幹反応（ABR）に基づく聴力評価であれば新生児及び乳児に対しても客観的な評価が可能であることを踏まえ、国内外臨床試験において本剤の聴力障害の悪化抑制が有効性の主な評価項目とされた。加えて、症候性先天性 CMV 感染症患者における重篤な後遺症とされる発達遅滞への影響、本薬の抗ウイルス効果についても評価することとされた。

機構は、以下のように考える。

以上の申請者の説明に加え、症候性先天性 CMV 感染症は稀な疾患であること等を踏まえると、VGCV-1 試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得なかったと判断し、提出された臨床試験成績に基づいて本剤の有効性及び安全性の評価を行った。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 聴力障害の悪化抑制効果

申請者は、以下のように説明している。

VGCV-1 試験、CASG112 試験及び CASG102 試験における聴力障害レベルに係る評価方法は表 10 のとおりであった。

表 10 聴力障害レベルの評価方法の定義

試験名	VGCV-1 試験及び その後の観察研究	CASG112 試験	CASG102 試験
聴力障害レベルの 評価方法	各評価時点の聴力障害レベルは、聴性脳幹反応（ABR）に基づき、4 段階（ABR の出現レベルが正常：0～20 dB、軽度：21～45 dB、中等度：46～70 dB、重度：71 dB 以上）で評価された。		
聴力障害レベルの ベースラインからの 変化の評価方法 ^{a)}	各評価時点のベースラインからの聴力変化を 4 段階「改善、不変（聴力は正常のまま）、不変（聴力障害が同程度）、増悪」に分類し、各割合から評価された。		
best ear assessment による解析方法	各被験者の片耳毎に、ベースラインと各評価時点で同一の耳を用いて、ベースラインからの聴力障害レベルの変化を評価した上で、両耳のうち成績が良い方の結果が用いられた。	投与 6 カ月後のベースラインからの聴力障害レベルの変化を 5 段階「増悪、不変、1 段階改善、2 段階改善、3 段階改善」に分類し、各割合から評価された。	ベースライン及び各評価時点で左右どちらか聴力障害レベルが良い方の耳での成績を用いて、ベースラインからの聴力障害レベルの変化が評価された（VGCV-1 試験とは異なり、ベースラインと評価時点で左右の耳が異なるケースがあり得る）。

a) CASG112 試験では、聴力障害レベルのベースラインからの変化は、4 段階又は 5 段階の 2 種類の分類方法により評価が行われ、5 種類の分類方法による評価が主要評価項目の解析に用いられ、4 種類の分類方法による評価が副次評価項目の解析に用いられた。

段階数が同じ 4 段階の聴力変化による VGCV-1 試験、CASG112 試験及び CASG102 試験における本剤又は GCV の投与 6 カ月後における聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）は表 11 のとおりであった。

「④増悪」と判定された被験者の割合は、CASG102 試験の非投与群で 41.2%（7/17 例）に対して、本剤又は GCV 投与群では低値（0～11.6%）であった。なお、CASG112 試験において、本剤の投与期間の

延長に伴う聴力障害の悪化抑制効果に明確な差異は認められなかった。また、観察研究として実施中の VGCV-1 試験に参加した被験者（以下、「観察研究被験者」）の 1 歳又は 2 歳時点における聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）が「④増悪」と判定された患者の割合は、1 歳時点では 8.3%（2/24 例）、2 歳時点では 0%（0/24 例）であり、顕著な聴力障害の悪化は認められていないと考えられる。

以上より、本剤投与により、聴力障害の悪化抑制効果に関する一定の有効性は期待できると考えられた。

表 11 投与 6 カ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）

試験名	VGCV-1 試験	CASG112 試験		CASG102 試験	
被験薬	本剤	本剤	本剤	GCV	非投与
用法・用量 （投与期間）	16 mg/kg BID （6 カ月間）	16 mg/kg BID （6 カ月間）	16 mg/kg BID （6 週間）	6 mg/kg BID （6 週間）	非投与
評価例数	24 例	43 例	43 例	25 例	17 例
①改善	14（58.3）	2（4.7）	3（7.0）	6（24.0）	5（29.4）
②不変（聴力は正常のまま）	4（16.7）	28（65.1）	23（53.5）	15（60.0）	5（29.4）
③不変（聴力障害が同程度）	6（25.0）	8（18.6）	14（32.6）	4（16.0）	0
④増悪	0 ^{a)}	5（11.6）	3（7.0）	0	7（41.2）
①＋②	18（75.0）	30（69.8）	26（60.5）	21（84.0）	10（58.8）

例数（%）

a) 事後的に行った CASG112 及び CASG102 試験と同じ best ear assessment の方法で評価した場合も 0 であった²⁰⁾。

機構は、以下のように考える。

試験間比較となるため結果解釈に限界はあるものの、申請者の説明について、一定の理解は可能であり、症候性先天性 CMV 感染症患者に対して、少なくとも 6 週間以上、本剤を投与することによる聴力障害の悪化抑制効果は期待できると判断した。ただし、CASG112 試験では本剤 6 週間投与群と 6 カ月間投与群で聴力障害の悪化抑制効果に明確な差異は認められていないことから、他の有効性（7.R.2.2 及び 7.R.2.3 参照）、並びに安全性（7.R.3 参照）の検討結果も踏まえて、7.R.6 で本剤の投与期間を議論する。

7.R.2.2 発達への影響

申請者は、以下のように説明している。

CASG102 試験では、非盲検下において、投与 6 カ月後及び 12 カ月後の Denver-II²¹⁾ を用いた発達の評価が行われており、GCV 群及び非投与群の「発達遅延数」の平均値は、投与 6 カ月後でそれぞれ 4.46 回及び 7.51 回、投与 12 カ月後でそれぞれ 10.06 回と 17.14 回であり、各評価時点において非投与群と比較して GCV 群で発達遅延数は低値を示した。

CASG112 試験では、二重盲検下において、本剤投与 12 カ月後及び 24 カ月後の Bayley-III²²⁾ を用いた発達の評価が行われており（表 12）、いずれも 6 週間投与群より 6 カ月投与群で高いスコアを示し、本

²⁰⁾ 2 例の評価結果が変更され、1 例は「①改善」から「②不変（聴力は正常のまま）」、もう 1 例は「①改善」から「③不変（聴力障害が同程度）」となった。

²¹⁾ 乳幼児期の子供の相対的な発達の程度を評価するための発達検査法。検査項目は、「個人/社会」、「微細運動」、「言語」、「粗大運動」の 4 つの領域で構成され、評価項目毎に小児の行動を「要注意」（その年齢の小児の 75～90%ができる項目が不合格となる小児）や「発達の遅れ」（その年齢の小児の 90%以上ができる項目が不合格となる小児）で評価し、「発達の遅れ」に該当した被験者あたりの総数を「発達遅延数」とした。

²²⁾ 認知、言語、運動の個別調査と保護者用の社会情動及び適応行動質問紙からなる総合的な発達検査法。認知複合スコア（受容コミュニケーション尺度スコアと表出コミュニケーション尺度スコア）、言語複合スコア、運動複合スコア（微細運動尺度スコアと粗大運動尺度スコア）から構成され、すべての複合スコアは 40～160 の数値を示し、スコアが高いほど発達転帰が良好であることを示す。

剤を6カ月間投与することで発達予後の改善効果が高くなる傾向が示唆された。

表 12 CASG112 試験における投与 12 カ月後及び 24 カ月後の発達評価

評価時点	投与 12 カ月後			投与 24 カ月後		
投与群	6 カ月間 投与群	6 週間 投与群	複合スコアの平 均の群間差 ^{a)}	6 カ月間 投与群	6 週間 投与群	複合スコアの平 均の群間差 ^{a)}
各評価時点における認知複合スコア						
評価例数	43	45	—	42	41	—
100 以上	15 (34.9)	9 (20.0)	10.3	5 (11.9)	4 (9.8)	7.8
85 以上 100 未満	12 (27.9)	10 (22.2)		16 (38.1)	13 (31.7)	
70 以上 85 未満	4 (9.3)	9 (20.0)		8 (19.0)	6 (14.6)	
70 未満	12 (27.9)	17 (37.8)		13 (31.0)	18 (43.9)	
各評価時点における言語複合スコア						
評価例数	41	43	—	41	41	—
100 以上	7 (17.1)	4 (9.3)	10.5	8 (19.5)	5 (12.2)	11.5
85 以上 100 未満	15 (36.6)	11 (25.6)		11 (26.8)	10 (24.4)	
70 以上 85 未満	7 (17.1)	14 (32.6)		7 (17.1)	6 (14.6)	
70 未満	12 (29.3)	14 (32.6)		15 (36.6)	20 (48.8)	
各評価時点における運動複合スコア						
評価例数	42	44	—	41	40	—
100 以上	3 (7.1)	7 (15.9)	9.1	6 (14.6)	6 (15.0)	11.4
85 以上 100 未満	18 (42.9)	9 (20.5)		14 (34.1)	9 (22.5)	
70 以上 85 未満	8 (19.0)	5 (11.4)		11 (26.8)	8 (20.0)	
70 未満	13 (31.0)	23 (52.3)		10 (24.4)	17 (42.5)	

例数 (%)

a) ベースラインの中樞神経障害の有無を共変量とした一般化線形モデル

観察研究被験者の1歳又は2歳時点における新版 K 式発達検査²³⁾を用いた発達評価（全領域 DQ）の結果は表 13 のとおりであった。日本人症候性先天性 CMV 感染症患者における本剤の投与期間を比較した臨床試験成績はなく、明確な結論を得ることは困難なものの、本剤 32 mg/kg/日（申請用量と同用量）を主に6週間²⁴⁾投与した時の修正月齢 18 カ時点における全領域 DQ の「遅延（70 未満）」が 43%（9/21 例）であったとの国内報告（Brain Dev 2019; 41: 743-50）を踏まえると、本剤を6カ月間投与することで「遅延（70 未満）」となる割合は低下する可能性があると考えられる。

表 13 観察研究被験者の1歳及び2歳時点における発達評価（全領域 DQ）

評価時点	1 歳	2 歳
評価例数	24	24
全領域 DQ		
正常（85 以上）	13 (54.2)	14 (58.3)
ボーダー（70 以上 85 未満）	4 (16.7)	4 (16.7)
遅延（70 未満）	7 (29.2)	6 (25.0)

例数 (%)

機構は、申請者の説明について、一定の理解は可能であり、本剤6カ月投与により、発達遅延が抑制される可能性はあると考える。ただし、症候性先天性 CMV 感染症患者に対する本剤投与後の長期的な予後に係る成績は限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要がある。

²³⁾ 子供の行動や反応を実際の同年齢と比較し、発達水準を調べるための検査法。「姿勢・運動」、「認知・適応」、「言語・社会」の3領域から評価され、本検査結果から発達水準を年齢で示した発達年齢と、その発達年齢と実際の年齢の比である発達指数（Developmental Quotient : DQ、発達年齢/実際の年齢×100）を算出する。DQ85 以上を「正常」、DQ70～85 未満を「ボーダー」、DQ70 未満を「遅延」と分類し評価した。

²⁴⁾ 日本人症候性先天性 CMV 感染症患者（評価例数：21 例）における本剤の投与期間は、76%（16/21 例）の被験者で6週間、24%（5/21 例）の被験者で6カ月間であった。

7.R.2.3 抗ウイルス効果

申請者は、以下のように説明している。

症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした VGCV-1 試験及び CASG112 試験における全血中の CMV 量の経時推移はそれぞれ図 1 及び図 2 のとおりであった。

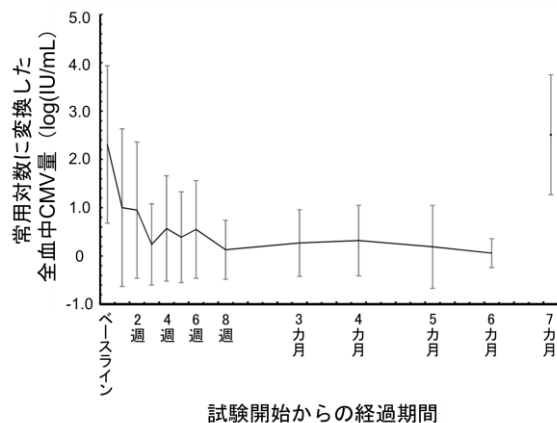


図 1 VGCV-1 試験の全血中 CMV 量の経時推移
(平均値±標準偏差) (FAS)

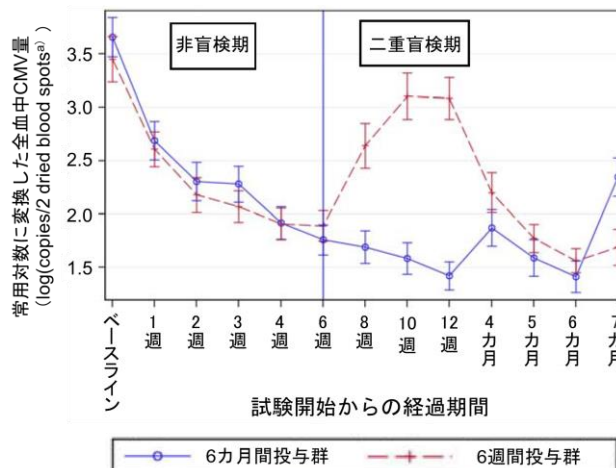


図 2 CASG112 試験の全血中 CMV 量の経時推移
(平均値±標準偏差) (ITT 集団)

a) 1 つの dried blood spot は直径 3 mm 円とされた (JAMA 2010; 303: 1375-82)

本剤投与中に全血中 CMV 量の低下が認められ、投与終了後に全血中 CMV 量のリバウンドが認められたものの、先天性 CMV 感染症患者の CMV 量は自然経過とともに減少・消失するとの報告 (J Clin Virol 1999; 14: 57-66, Pediatric Infect Dis Soc. 2016; 5: 14-20 等) を踏まえると、患者の成長に伴い免疫系の発達が進むことで、自然経過で終息するものと考えられた。

機構は、以下のように考える。

本剤の CMV 感染症に対する抗ウイルス効果は既知であり、症候性先天性 CMV 感染症患者においても、本剤の CMV に対する抗ウイルス効果は期待できる。また、本剤投与終了後に全血中 CMV 量のリバウンドが認められたものの、患者の免疫系の発達が進むことで自然経過により終息するものと推測されるとの申請者の説明は理解可能である。

以上の 7.R.2 の検討から、機構は、日本人症候性先天性 CMV 感染症患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、症候性先天性 CMV 感染症患者に対する本剤投与後の長期予後に係る成績は限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性の概要について

申請者は、以下のように説明している。

国内外臨床試験（VGCV-1 試験及び CASG112 試験）における本剤の安全性の概要は表 14 のとおりであった。

表 14 国内外臨床試験における本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

試験名	VGCV-1 試験	CASG112 試験	
投与群	6 カ月間投与群 (24 例)	6 カ月間投与群 (47 例)	6 週間投与群 (49 例)
有害事象	19 (79.2)	45 (95.7)	48 (98.0)
副作用	11 (45.8)	19 (40.4)	21 (42.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0
死亡に至った副作用	0	0	0
重篤な有害事象	1 (4.2)	11 (23.4)	19 (38.8)
重篤な副作用	1 (4.2)	2 (4.3)	10 (20.4)

例数 (%)

VGCV-1 試験では、骨髄抑制関連の有害事象が最も多く発現し、重篤な有害事象は好中球数減少が 4.2% (1/24 例)、投与中止に至った有害事象は好中球数減少が 20.8% (5/24 例)、好中球減少症が 8.3% (2/24 例)、貧血が 4.2% (1/24 例) であった。VGCV-1 試験と同一の用法・用量で実施した CASG112 試験の 6 カ月間投与群でも骨髄抑制に関連する有害事象が多く、主な重篤な有害事象は好中球減少症が 6.4% (3/47 例)、細気管支炎及び胃食道逆流性疾患が各 4.3% (2/47 例) であり、有害事象の発現傾向は VGCV-1 試験と概ね同様であった。また、CASG112 試験の 6 カ月投与群では、6 週間投与群と比較して、有害事象及び重篤な有害事象等の発現頻度の増加は認められなかった。

また、国内外の市販後安全性情報（2004 年 11 月 5 日²⁵⁾～2022 年 12 月 7 日、推定投与患者数：約 157 万人²⁶⁾）において、自発報告された重篤な事象は、生後 9 カ月未満（0 歳と報告された症例を含む）で 278 件、生後 9 カ月以上で 12,931 件、年齢区分不明で 4,767 件であった。症候性先天性 CMV 感染症患者における本剤の投与が想定される月齢である生後 9 カ月未満の患者において、自発報告された重篤な事象 278 件のうち、報告件数が 5 件以上の事象は、好中球減少症 42 件、好中球数減少 14 件、貧血 13 件、無顆粒球症及び痙攣発作 7 件、高カリウム血症 6 件、CMV 感染及び胆汁うっ滞 5 件であった。いずれの事象も生後 9 カ月以上の年齢区分の患者においても一定数報告されている事象であり、生後 9 カ月未満の小児において特有の安全性上の懸念は報告されていない。

以上より、症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした国内外臨床試験及び市販後安全性情報において、新生児及び乳児に特有の新たな安全性上の懸念は確認されていないこと、症候性先天性 CMV 感染症患者に本剤を申請用法・用量で投与したときの血漿中 GCV 曝露量 (AUC_{0-24h}) は、既承認の適応症である小児の固形臓器移植患者に既承認用法・用量を投与したときの曝露量と同程度であったこと（6.R.1 参照）等を踏まえると、既承認の適応症での本剤の安全性に係る注意喚起と同様に、十分な注意喚起や情報提供を行い、慎重に投与することで、本剤のリスク管理は可能と考える。

機構は、症候性先天性 CMV 感染症患者への本剤使用時の安全性上のリスクは、既承認の適応症でのリスクを上回るものではないことを確認した。

²⁵⁾ 1998 年に入手した CMV 網膜炎の治験症例 1 例（GCV から本薬への切替え症例）の情報も含む。

²⁶⁾ 海外における本薬の初回承認日（2001 年 3 月）から 2022 年 3 月の累積出荷数等に基づき推定された。

7.R.3.2 骨髄抑制に関連するモニタリングについて

申請者は、以下のように説明している。

VGCV-1 試験及び CASG112 試験における本剤の骨髄抑制に関連する有害事象は、本剤投与開始から 2 カ月以内（60 日以内）にほとんど発現していたことから、本剤の投与開始早期の血液学的検査が重要であり、VGCV-1 試験²⁷⁾ 及び CASG112 試験²⁸⁾ の通院・検査頻度を踏まえ、本剤投与開始から 2 カ月までは週 1 回又は 2 週に 1 回、本剤投与開始から 2 カ月以降は少なくとも月 1 回の頻度で、診察及び血液学的検査を実施することが適切と考えている。また、VGCV-1 試験及び CASG112 試験において骨髄抑制に関連する事象が認められた場合、本剤の減量又は休薬、G-CSF 投与等の適切な処置（10.1 参照）により、事象は回復しており、既に注意喚起されている本剤投与中の定期的な血液学的検査、及び骨髄抑制に係る事象の発現後の本剤の減量又は休薬等が適切に行われることで、本剤のリスク管理は可能と考えられる。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、症候性先天性 CMV 感染症患者における骨髄抑制に係る本剤の副作用の適切な管理のための通院・検査頻度については、資材等で使用者に情報提供を行うことが必要と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、以下に示す申請者の説明は了承可能と判断した。

申請者の説明：海外の症候性先天性 CMV 感染症に係る診療ガイドライン及び国内臨床試験成績を踏まえ、本剤の投与が推奨される対象は、海外診療ガイドライン（表 1）と同様に一過性ではなく治療が必要な臨床検査値異常や中枢神経障害等を有する症候性先天性 CMV 感染症患者とすることが適切と考えられる。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.5 効能・効果について

機構は、7.R.2 から 7.R.4 の検討結果を踏まえ、効能・効果を「症候性先天性 CMV 感染症の治療」とし、添付文書の効能・効果に関連する注意に、本剤の投与が推奨される対象は、治療が必要な臨床検査値異常や中枢神経障害等を有する症候性先天性 CMV 感染症患者である旨を記載することが適切と判断した。また、国内臨床試験に組み入れられていない、中枢神経障害を有さず、治療が必要な臨床検査値異常等を有する症候性先天性 CMV 感染症患者に対して、本剤を投与した際の有効性及び安全性について、製造販売後の調査等で情報収集し、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を行う必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

²⁷⁾ 血液学的検査を本剤投与開始から投与 6 週時点までは週 1 回、次に投与 8 週時点に実施し、それ以降は月 1 回の頻度で投与終了 1 カ月後まで実施された。

²⁸⁾ 血液学的検査を本剤投与開始から投与 4 週時点までは週 1 回、次に投与 12 週時点までは 2 週に 1 回、それ以降は月 1 回の頻度で投与終了 1 カ月後まで実施された。

7.R.6 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

6.R.1（臨床試験における用量設定）及び 6.R.2（本剤 PK に対する腎機能の影響）、並びに 7.R.2（有効性）及び 7.R.3（安全性）の検討結果から、症候性先天性 CMV 感染症の治療における本剤の用法・用量を、1 回 16 mg/kg BID で経口投与と設定することは可能と判断した。また、CASG112 試験では本剤 6 週間投与から 6 カ月間投与への投与期間の延長に伴う聴力障害の悪化抑制効果に明確な差異は認められなかったものの（7.R.2.1 参照）、以下の点を踏まえると、本剤の投与期間について 6 カ月間を目安とする旨を添付文書の用法・用量に関連する注意として設定することが適切と判断した。

- ・ CASG112 試験等より、本剤 6 週間投与より 6 カ月間投与において発達遅延の発生割合が減少する可能性が示唆されていること（7.R.2.2 参照）。
- ・ CASG112 試験等より、本剤投与期間中の全血中 CMV 量の低下が認められており（7.R.2.3 参照）、先天性 CMV 感染症の中枢神経障害を引き起こす原因の一つとされるヒト胎児神経上皮前駆細胞の分化・増殖への影響（J Neurosci Res 2005; 82: 839-50）に関して、神経の発達が急速に進む時期の血中 CMV 量の低下期間が長いほど、中枢神経障害の悪化抑制効果が高まる可能性が考えられること。
- ・ 非臨床試験から本剤長期投与時の発がん性リスクが懸念されているものの、CASG112 試験では 6 カ月投与群と 6 週間投与群で、有害事象、重篤な有害事象等の発現頻度に明確な差異は認められていないこと（7.R.3 参照）。

ただし、腎機能障害を合併する症候性先天性 CMV 感染症患者に対して本剤を投与したときの PK 及び安全性情報は得られておらず、GCV の主な消失経路は腎排泄であることを踏まえると、当該患者では血漿中 GCV 濃度が上昇するおそれがあるため、本剤を使用する場合には患者の症状や骨髄抑制等に係る血液検査値等を慎重に観察の上、必要に応じて本剤の減量や中止等、適切な処置が行われるように、注意喚起する必要があると考える。

その上で、腎機能障害を合併する症候性先天性 CMV 感染症患者に本剤の投与が行われた場合の安全性情報等については、製造販売後において、公表文献を含め引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合は速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の調査として、以下の情報の収集を計画している。

- ・ 使用実態下における本剤投与時の安全性及び本剤使用後の症候性先天性 CMV 感染症患者における神経学的後遺症（感音性難聴、精神発達遅滞、運動障害等）の長期的予後について

機構は、中枢神経障害を有さず、治療が必要な臨床検査値異常等を有する症候性先天性 CMV 感染症患者における本剤投与による有効性及び安全性、腎機能障害を合併する症候性先天性 CMV 感染症患者における本剤投与時の安全性に関する情報については、公表文献の情報も含め製造販売後に引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の症候性先天性 CMV 感染症の治療に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は症候性先天性 CMV 感染症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

10.1 臨床試験における治験薬の休薬、減量及び中止規定

国内外臨床試験（VGCV-1 試験及び CASG112 試験）における治験薬の休薬、減量及び中止規定は表 15 のとおりであった。

表 15 国内外臨床試験における主な休薬、減量及び中止規定

	VGCV-1 試験	CASG112 試験
好中球数減少		
休薬規定	治験薬の投与開始後に好中球数が 500/mm ³ 未満となった場合は、治験薬の投与を休薬する。750/mm ³ 以上まで回復した場合は規定用量での投与を再開可能とした。	治験薬の投与開始後に、1 週間以内に繰返し、好中球数が 500/mm ³ 以下となった場合、治験薬の投与を休薬する。750/mm ³ を超えるまで回復した場合は規定用量での投与を再開可能とした。
減量規定	再び 750/mm ³ 未満となった場合は、治験薬の用量を 50% に減量する。	1 週間以内に再び 750/mm ³ 以下となった場合は、治験薬の用量を 50% に減量する。
中止規定	減量した用量で 500/mm ³ 未満となった場合は、治験薬の投与を中止する。	減量した用量で 1 週間以内に 500/mm ³ 以下となった場合は、治験薬の投与を中止する。
血小板数減少		
休薬規定	治験薬の投与開始後に血小板数が 50,000/mm ³ 未満となった場合は、治験薬の投与を休薬する。50,000/mm ³ 以上に回復した場合は規定用量で治験薬の投与を再開可能とした。	治験薬の投与開始後に、1 週間以内に繰返し、血小板数が 50,000/mm ³ 以下（又はベースライン値の 50% 以下）となった場合は、治験薬の投与を休薬する。50,000/mm ³ 以上（又はベースライン値の 50% 超）まで回復した場合は規定用量で治験薬の投与を再開可能とした。
ヘモグロビン減少		
休薬規定	治験薬の投与開始後にヘモグロビン値が 8 g/dL 未満となった場合は、治験薬の投与を休薬する。8 g/dL 以上に回復した場合は規定用量で治験薬の投与を再開可能とした。	規定なし
肝機能検査値高値		
休薬規定	治験薬の投与開始後に AST 又は ALT の値がベースラインの 10 倍以上（又は 500 U/L 以上）になった場合は、治験薬の投与を休薬する。AST 又は ALT の値がベースラインの 10 倍未満（又は 500 U/L 未満）に回復した場合は、規定用量で治験薬の投与を再開可能とした。	治験薬の投与開始後に、1 週間以内に繰返し、ALT の値がベースライン値の 10 倍を超えた場合は、治験薬の投与を休薬する。ベースライン値の 5 倍未満に回復した場合は治験薬の投与を再開可能とした。
中止規定	再び AST 又は ALT の値がベースラインの 10 倍以上（又は 500 U/L 以上）になった場合は治験薬の投与を中止する。	再び ALT の値がベースライン値の 10 倍を超えた場合は治験薬の投与を中止する。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 2 月 15 日

申請品目

[販 売 名] バリキサドライシロップ 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] 令和 4 年 6 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「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」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した論点(「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 効能・効果について」、「7.R.6 用法・用量について」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」)に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- ・ 症候性先天性CMV感染症患者に対する本剤投与後の長期予後に係る成績は限られていることから、製造販売後の情報収集を適切に行うとともに、得られた情報は適切に医療現場に提供されるべきである。

機構は、「7.R.7 製造販売後の検討事項について」及び専門協議での議論も踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表 16 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに通常の安全性監視活動による情報収集に加え、表 17 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項が検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少 ・血小板減少に伴う重篤な出血（消化管出血を含む） ・腎不全 ・膝炎 ・深在性血栓性静脈炎 ・痙攣、精神病性障害、幻覚、錯乱、激越、昏睡 ・敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症	・催奇形性、遺伝毒性及び発がん性 ・精子形成機能障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
・神経学的後遺症（感音性難聴、精神発達遅滞、運動障害等）の長期的予後		

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査（使用実態下における本剤の長期的有効性及び安全性）		・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・保護者向け資材の作成及び提供

申請者は、表 18 のとおり、症候性先天性 CMV 感染症患者を対象に特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤の長期的な有効性及び安全性について検討する旨が説明され、機構は了承した。

表 18 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤使用後の神経学的後遺症（感音性難聴、精神発達遅滞、運動障害等）の長期的予後及び本剤投与時の安全性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された症候性先天性 CMV 感染症患者
調査期間（登録期間）	5 年間（4 年間）
観察期間	本剤投与開始から 1 年間
予定症例数	65 例
主な調査項目	患者背景、母体背景、治療状況、聴力（ABR 検査）、聴力（聴性行動反応検査、ABR 検査が実施できない施設又は症例のみ実施）、血中 CMV 量、精神発達・運動発達（遠城寺式乳幼児分析的発達検査法）、発育（身長、体重、頭囲）、眼科学的異常の有無、臨床検査等（血小板数、白血球数、ヘモグロビン、AST、ALT）、及び安全性（骨髄抑制に関連する臨床検査・措置の実施状況等）

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
8	5	うち 5 例（好中球数減少 3 例、好中球減少症 2 例）は	うち 5 例（好中球数減少 3 例、好中球減少症 1 例、貧血 1 例）は
9	21	全例が有害事象回復後に投与再開された。	発疹 1 例を除く 8 例で有害事象回復後に投与再開され、発疹 1 例は有害事象未回復であったが、投与再開された。

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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、自ら治験を実施する者において以下の事項が認められたため、自ら治験を実施する者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

自ら治験を実施する者

- ・ 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備
- ・ 副作用情報等収集の一部未実施

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・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。なお、本剤は本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[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
症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の治療

（申請時より取消線部削除）

[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) = $7 \times \text{体表面積 (m}^2\text{)} \times \text{推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73 m}^2\text{)}$

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の~~治療~~の場合

通常、新生児及び乳児にはバルガンシクロビルとして1回 16 mg/kg を1日2回、経口投与する。

(申請時より取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABR	Auditory brainstem response	聴性脳幹反応
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-t h}	Area under the concentration-time curve from time 0 to t hours post-dose	時間 0 から投与 t 時間後までの濃度-時間曲線 下面積
BID	Bis in die	1 日 2 回
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DQ	Developmental quotient	発達指数
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GCV	Ganciclovir	ガンシクロビル
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ITT	Intent-to-treat	—
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QD	Quaque die	1 日 1 回
海外診療ガイド ライン	—	欧州小児感染症学会及び国際先天性 CMV 感染症学会における症候性先天性 CMV 感染症に係る診療ガイドライン
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	Valixa dry syrup 5000 mg	バリキサドライシロップ 5000 mg
本薬	Valganciclovir hydrochloride	バルガンシクロビル塩酸塩