バリキサ®ドライシロップ 5000mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は田辺三菱製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません.

田辺三菱製薬株式会社

バリキサ®ドライシロップ 5000mg

（バルガンシクロビル塩酸塩製剤）

製造販売承認事項一部変更承認申請書

添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1　起原又は発見の経緯 4
1.5.1.1　症候性先天性 CMV 感染症の病態と治療の現状 4
1.5.1.2　本剤の症候性先天性 CMV 感染症に対する本邦での開発経緯 5
1.5.2　開発の経緯 6
1.5.2.1　品質に関する試験 6
1.5.2.2　非臨床試験 6
1.5.2.3　臨床試験 6
1.5.3　治験相談の経緯 6
1.5.3.1　[redacted]相談 7
1.5.4　申請効能・効果及び用法・用量 8
1.5.5　参考文献 8

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
GCV	Ganciclovir	ガンシクロビル
VGCV	Valganciclovir	バルガンシクロビル

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

バリキサドライシロップ 5000mg（以下，本剤）の有効成分であるバルガンシクロビル（以下，VGCV）は，F. Hoffmann-La Roche Ltd（ロシュ社）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（プロドラッグ）である．VGCV は経口投与後，主に腸管壁及び肝臓で速やかに加水分解され，GCV として，サイトメガロウイルス（以下，CMV）をはじめとするヘルペスウイルス科に属するウイルスに対し抗ウイルス活性を示す．GCV は，CMV 感染細胞内においてリン酸化され，ウイルスデオキシリボ核酸（DNA）の延長を停止又は制限することによって CMV の複製を阻害する．

バルガンシクロビル塩酸塩を有効成分とする医薬品としては，2022 年 3 月現在，米国，欧州など 82 ケ国で,「後天性免疫不全症候群（エイズ）の成人患者における CMV 網膜炎の治療」及び「固形臓器移植を受けた CMV 感染症リスクのある成人及び小児の CMV 感染症予防」の効能・効果で錠剤又はドライシロップ剤が承認されている．本邦では，「後天性免疫不全症候群（エイズ）患者における CMV 網膜炎の治療」の効能・効果でバリキサ錠 450mg が 2004 年 11 月に承認された．その後，2009 年 5 月に「後天性免疫不全症候群，臓器移植（造血幹細胞移植も含む），悪性腫瘍における CMV 感染症」に対する効能が追加承認された．更に，2016 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」の効能・効果が追加承認され，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」に対する小児の用法・用量が追加承認された．小児への投与に際しては，錠剤の用量（450 mg）未満の用量調整が必要な場合もあるため，2018 年 8 月に内服液用ドライシロップ剤として本剤の剤形追加が承認された．

本邦において，バルガンシクロビル塩酸塩は「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の治療」を予定効能・効果として，令和 4 年 5 月 26 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（R 4 薬）第 543 号）（1.13.4.2-1）．

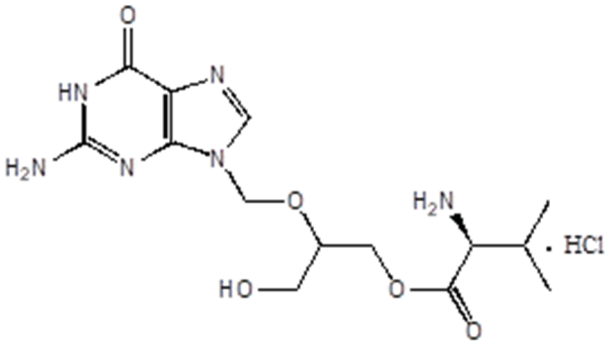


図 1.5−1 バルガンシクロビル塩酸塩の構造式

1.5.1.1　症候性先天性 CMV 感染症の病態と治療の現状

ヒト CMV は，主に幼小児期に不顕性感染の形で感染し，生涯その宿主に潜伏感染し，免疫

抑制状態下で再活性化し，種々の病態を引き起こす．このウイルスが感染症を発症するのは，主に胎児，未熟児，臓器等の移植後，エイズ患者，先天性免疫不全患者などである[1]．CMV は，TORCH 症候群（母体の症状は軽微であるが，妊娠中の感染によって胎児に奇形又は重篤な母子感染症を引き起こす恐れのある疾患の総称）の中で，最も高頻度に胎内感染を起こし，かつ乳幼児に神経学的後遺症を残すウイルスである．

先天性 CMV 感染症は，妊婦が CMV の初感染，再感染を受けた場合，又は再活性化を認めた場合に，ウイルスが妊婦の胎盤を経由して胎児に感染して発症する疾患である．先天性 CMV 感染症は，出生時から症状を呈する症候性と，症状の無い無症候性に分類される[2]．最近の国内の疫学調査報告によると，先天性 CMV 感染症患者の 30～41%が症候性先天性 CMV 感染症に該当する[3),4)]．

症候性先天性 CMV 感染症の症状は多様であり，小頭症，水頭症，脳室拡大，脳室周囲石灰化，大脳皮質形成不全，感音性難聴，網脈絡膜炎等の中枢神経障害を有する患者では，感音性難聴，精神発達遅滞，運動障害等の神経学的後遺症のリスクが高くなるとの報告がある[2),5),6)]．特に，精神発達遅滞等の脳障害と難聴は重篤かつ永続する後遺症であり[7)]，教育的・社会的予後に大きく影響するため，早期の診断及び治療介入が必要とされてきた[1),4),8),9)]が，国内及び海外ともに症候性先天性 CMV 感染症の治療の適応を有する薬剤は無く，新たな治療薬が待ち望まれていた．

1.5.1.2　本剤の症候性先天性 CMV 感染症に対する本邦での開発経緯

VGCV は，CMV に対する抗ウイルス活性を有するため，症候性先天性 CMV 感染症に対する CMV 量低下作用が期待される．

海外医師主導治験において，VGCV の活性本体である GCV の 6 週間静脈内投与による聴力の悪化抑制効果，及び精神発達の改善効果が認められた．また，聴力や精神発達の予後に対し，VGCV の 6 ケ月間投与が 6 週間投与よりも良好な作用を示すことが報告されている（2.5.1.3）．

国際先天性 CMV 感染症学会の「International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group」[8)]や欧州小児感染症学会の「A European Expert Consensus Statement」[10)]では，「中等度から重度」又は「中枢神経障害又は聴力障害」を有する重度の症候性先天性 CMV 感染症に対する VGCV 投与が推奨されている．国内においても，症候性先天性 CMV 感染症に対する VGCV の有効性及び安全性を示唆する臨床研究データが多数報告されてきた[4),6),9),11),12),13),14)]．一方で，症候性先天性 CMV 感染症の治療の効能で承認が取得されている国はなく，症候性先天性 CMV 感染症患者に対して，有効性及び安全性が確認された臨床試験成績に基づき設定された推奨用法・用量を有する治療薬を医療現場に一刻も早く提供することが必要と考えられた．

これらの状況を踏まえ，今般，日本人の症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした医師主導治験「症候性先天性サイトメガロウイルス感染児を対象としたバルガンシクロビル塩酸塩ドライシロップの有効性および安全性を評価する多施設共同非盲検単群試験」（以下，国内医師主導治験）の臨床試験成績が得られたため，「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症」の効能・効果の追加及び用法・用量の追加を目的とし，本剤の製造販売承認事項一部変更承認申

請を行うこととした.

1.5.2　開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5－2 に示す.

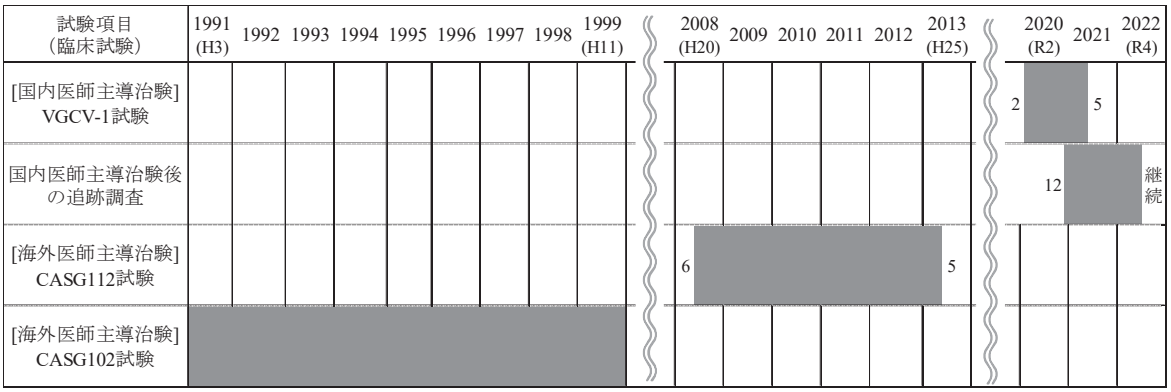


図 1.5－2　開発の経緯図

1.5.2.1　品質に関する試験

本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，本申請）において，新たな試験は実施していない.

1.5.2.2　非臨床試験

本申請において，新たな試験は実施していない．その経緯の詳細については 2.4.1 に記載のとおりである.

1.5.2.3　臨床試験

本申請においては，本剤を用いた国内医師主導治験（VGCV-1 試験）を評価資料とした.

また，「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児を対象としたバルガンシクロビル医師主導治験後の追跡調査」（国内医師主導治験の被験者が 6 歳になるまで 1 年ごとに聴力障害や発達推移等を評価している観察研究，以下，国内医師主導治験後の観察研究）の 1 歳時の中間データを参考資料とした．更に，国内医師主導治験の試験デザインや有効性評価項目等を決める上で参考とした海外医師主導治験である CASG102 試験（VGCV 活性本体である GCV の静脈内投与）及び CASG112 試験も参考資料とした.

なお，経緯の詳細は 2.5.1.4 に，試験結果の概略は 2.5.3，2.5.4 及び 2.5.5 に記載のとおりである.

1.5.3　治験相談の経緯

本剤の開発に際し，以下の対面助言が実施された.

1.5.3.1 [redacted]相談

国内医師主導治験の[redacted]相談申込者として，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号：#[redacted]）が実施され，[redacted]医師主導治験計画の妥当性について相談がなされた．相談結果の詳細は 2.5.1.4.1.1 に記載のとおりである．

1.5.4　申請効能・効果及び用法・用量

以上を踏まえ，以下の内容で本申請を行うこととした（下線部：追加箇所）.

<効能・効果（案）>
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
<u>症候性先天性サイトメガロウイルス感染症</u>

<用法・用量（案）>
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 900mg を 1 日 2 回，食後に経口投与する.
＜維持治療＞
通常，成人にはバルガンシクロビルとして 1 回 900mg を 1 日 1 回，食後に経口投与する.

臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制の場合
通常，成人にはバルガンシクロビルとして 1 回 900mg を 1 日 1 回，食後に経口投与する.
通常，小児にはバルガンシクロビルとして次式により算出した投与量を 1 日 1 回，食後に経口投与する．ただし，1 日用量として 900mg を超えないこと．推定糸球体ろ過量が 150 より高値の場合は 150 を用いること.
投与量（mg）＝7×体表面積（m^2）×推定糸球体ろ過量（$mL/min/1.73m^2$)

<u>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 16mg/kg を 1 日 2 回，経口投与する.</u>

1.5.5　参考文献

1) 多屋馨子．サイトメガロウイルス感染症とは．国立感染症研究所感染症情報センター．IDWR 2003 年第 15 号［閲覧日：2021 年 9 月 1 日］．Available from: https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/407-cmv-intro.html（資料番号：5.4—1）
2) 山田秀人．新たな妊婦と新生児の CMV スクリーニング方法．厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業：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．最近の研究成果［インターネット］．神戸大学医学部産科婦人科学教室．2017［閲覧日：2022 年 5 月 16 日］.Available from: https://www.med.kobe-u.ac.jp/cmv/new_results.html（資料番号：5.4—2）

3) Koyano S, Inoue N, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, et al. for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicenter study. BMJ Open. 2011; 1: e000118.（資料番号：5.4―3）
4) Yamada H, Tanimura K, Fukushima S, Fujioka K, Deguchi M, Sasagawa Y, et al. A cohort study of the universal neonatal urine screening for congenital cytomegalovirus infection. J Infect Chemother. 2020;26:790-4.（資料番号：5.4―4）
5) 森内浩幸. 先天性 CMV 感染治療プロトコール. 小児感染免疫. 2010;22(4):385-9.（資料番号：5.4―5）
6) Fukushima S, Morioka I, Ohyama S, Nishida K, Iwatani S, Fujioka K, et al. Prediction of poor neurological development in patients with symptomatic congenital cytomegalovirus diseases after oral valganciclovir treatment. Brain Dev. 2019;41:743-50.（資料番号：5.4―16）
7) 母子感染の予防と診療に関する研究班. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構　成育疾患克服等総合研究事業. 母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究：平成 27 年度分担研究報告書― ［閲覧日：2022 年 3 月 31 日］. Available from: http://cmvtoxo.umin.jp/doc/h27_part.pdf（資料番号：5.4―14）
8) Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis. 2017;17:e177-88.（資料番号：5.4―8）
9) Nishida K, Morioka I, Nakamachi Y, Kobayashi Y, Imanishi T, Kawano S, et al. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. Brain Dev. 2016;38:209-16.（資料番号：5.4―13）
10) Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital cytomegalovirus - a European expert consensus statement on diagnosis and management. Pediatr Infect Dis J. 2017;36:1205-13.（資料番号：5.4―7）
11) Koyano S, Morioka I, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, et al. for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Congenital cytomegalovirus in Japan: More than 2 year follow up of infected newborns. Pediatr Int. 2018; 60:57-62.（資料番号：5.4―6）
12) Kawada J, Torii Y, Kawano Y, Suzuki M, Kamiya Y, Kotani T, et al. Viral load in children with congenital cytomegalovirus infection identified on newborn hearing screening. J Clin Virol. 2015;65:41-5.（資料番号：5.4―15）
13) Ohyama S, Morioka I, Fukushima S, Yamana K, Nishida K, Iwatani S, et al. Efficacy of valganciclovir treatment depends on the severity of hearing dysfunction in symptomatic infants with congenital cytomegalovirus infection. Int J Mol Sci. 2019;20:1388.（資料番号：5.4―17）
14) Suganuma E, Sakata H, Adachi N, Asanuma S, Furuichi M, Uejima Y, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of oral valganciclovir in patients with congenital cytomegalovirus infection. J Infect Chemother. 2021;27:185-91.（資料番号：5.4―18）

バリキサ®ドライシロップ 5000mg

（バルガンシクロビル塩酸塩製剤）

製造販売承認事項一部変更承認申請書

添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

田辺三菱製薬株式会社

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況

バルガンシクロビル塩酸塩の経口剤は，「後天性免疫不全症候群（エイズ）の成人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，バルガンシクロビル 450mg 錠（以下，錠剤）が 2001 年 3 月 29 日に世界で初めて米国で承認された．European Union（EU）では，錠剤は，オランダを Reference Member State（参照加盟国）として，Mutual Recognition Procedure（相互認証審査方式）により 2001 年 9 月に初めて承認された．バルガンシクロビル 50 mg/mL 内服液用ドライシロップ（以下，ドライシロップ剤）は，オランダを Reference Member State（参照加盟国）として，欧州で decentralized procedure（分散承認審査方式）により，2008 年 1 月に初めて承認され，米国では 2009 年 8 月に承認された．2022 年 3 月 28 日現在，「後天性免疫不全症候群（エイズ）の成人患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の治療」及び「固形臓器移植を受けたサイトメガロウイルス感染症のリスクのある成人及び小児のサイトメガロウイルス感染症予防」の効能・効果で，錠剤又はドライシロップ剤が世界の 82 ヶ国で承認されている．しかしながら，錠剤，ドライシロップ剤のいずれについても「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症」の効能・効果が承認されている国はない．

バリキサ®ドライシロップ 5000mg

（バルガンシクロビル塩酸塩製剤）

製造販売承認事項一部変更承認申請書

添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

田辺三菱製薬株式会社

1.7　同種同効品一覧表

該当なし（本申請効能である「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症」の効能・効果を有する薬剤は国内及び海外に無いため）.

バリキサ®ドライシロップ 5000mg

（バルガンシクロビル塩酸塩製剤）

製造販売承認事項一部変更承認申請書

添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

田辺三菱製薬株式会社

1

目次

略語・略号一覧 3
1.8　添付文書（案） 4
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.1.1　効能又は効果（案） 4
1.8.1.2　設定根拠 4
1.8.1.2.1　作用機序 4
1.8.1.2.2　臨床試験成績 4
1.8.1.2.3　まとめ 8
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠 10
1.8.2.1　用法及び用量（案） 10
1.8.2.2　設定根拠 10
1.8.2.2.1　民族差 10
1.8.2.2.2　臨床試験成績 10
1.8.2.2.3　まとめ 11
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 13
1.8.4　添付文書（案） 22

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ABR	Auditory brainstem response	聴性脳幹反応
AUC_{0-12}	Area under the plasma concentration-time curve from zero up to 12 hours	投与開始から 12 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
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
VGCV	Valganciclovir	バルガンシクロビル

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1　効能又は効果（案）

〈製剤共通〉

○ 下記におけるサイトメガロウイルス感染症

○ 後天性免疫不全症候群

○ 臓器移植（造血幹細胞移植も含む）

○ 悪性腫瘍

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

〈ドライシロップ〉

○ 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症

（下線部：本申請における追加箇所）

1.8.1.2　設定根拠

1.8.1.2.1　作用機序

バリキサドライシロップ 5000 mg（以下，本剤）の有効成分であるバルガンシクロビル塩酸塩は，ガンシクロビル（以下，GCV）の L-バリンエステル体（プロドラッグ）であり，経口投与されると腸管壁及び肝臓のエステラーゼにより速やかに GCV に変換される．GCV は，2 - デオキシグアノシンの合成誘導体であり，in vivo 及び in vitro でヘルペスウイルスの複製を阻害する．

サイトメガロウイルス（以下，CMV）に感染した細胞内で，ウイルス由来のプロテインキナーゼ（UL97）により GCV はリン酸化され，ガンシクロビル一リン酸に変換される．さらに細胞内のキナーゼによりリン酸化され，活性型のガンシクロビル三リン酸になり，このガンシクロビル三リン酸が主にウイルス DNA ポリメラーゼ（UL54）を阻害することにより抗ウイルス作用を示す．

1.8.1.2.2　臨床試験成績

症候性先天性 CMV 感染症に対する本剤の有効性及び安全性を国内医師主導治験（VGCV-1 試験）の成績に基づいて評価した．更に，VGCV-1 試験後の観察研究，並びに VGCV-1 試験の試験デザインの根拠とされた海外医師主導治験（CASG102 試験，CASG112 試験）の結果も参考データとして評価した．

1.8.1.2.2.1　国内医師主導治験「症候性先天性サイトメガロウイルス感染児を対象としたバルガンシクロビル塩酸塩ドライシロップの有効性および安全性を評価する多施設共同非盲検単群試験」（VGCV-1 試験）（2.7.3.2.1）

中枢神経障害を有する症候性先天性 CMV 感染症患者を対象に，本剤をバルガンシクロビル

（以下，VGCV）として 16 mg/kg/回，1 日 2 回を 6 ケ月間経口投与し，有効性及び安全性が評価された（2.7.3.1.2.1）．本剤が投与された被験者は 24 名（投与完了した被験者：21 名，投与中止した被験者：3 名）であった．有効性の解析は，最大の解析対象集団（以下，FAS）24 名とした．

有効性主要評価項目の「投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量のベースラインからの変化量（中央値）」は-246.0 IU/mL（95%CI：-905.0～-35.0 IU/mL）であり，有意な CMV 量低下作用（p<0.0001）が確認された．また，投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量が測定限界値未満の被験者割合（FAS）は 95.8%（23／24 名）であった（主要評価項目の副次解析結果）．

重要な有効性副次評価項目の投与 6 ケ月後の聴力障害レベル｛聴性脳幹反応（以下，ABR）により評価｝のベースラインからの変化（best ear assessment）を「改善」，「不変（聴力は正常のまま）」，「不変（聴力障害が同程度）」，「増悪」の 4 段階に分類して解析した結果，「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度）」の被験者の割合は 100.0%で，CASG102 試験の非投与群の同割合 59.0%を閾値とした検定において有意な差が認められ（p<0.0001），聴力障害レベルの悪化抑制効果が確認された．

VGCV-1 試験のデータを被験者ごとに分析した結果，本剤投与により全血中 CMV 量の低下作用を認めた被験者では，聴力の悪化が抑制されており，本剤による全血中 CMV 量低下作用により聴力障害レベルの悪化が抑制されることが確認された．

また，ベースラインで認められた症候性先天性 CMV 感染症による血小板数減少，肝機能障害及び網脈絡膜炎（各 1 名）は，いずれも投与 6 ケ月後に改善が認められ，本剤投与により聴力障害以外の合併症に対しても改善効果が確認された．

発育に係る指標（身長，体重，頭囲）はいずれも順調な発育を示し，運動発達も順調であった．

一方，有害事象の発現割合は 79.2%（19／24 名），副作用の発現割合は 45.8%（11／24 名）であり，好中球減少関連の事象が最も多く発現した．重篤な有害事象及び重篤な副作用は 1 名に発現し，事象名は「好中球数減少」であった．治験中止に至った有害事象は 3 名に発現し，事象名は「好中球数減少」又は「好中球減少症」であった．3 名ともに本剤の休薬又は減量や G-CSF 投与により好中球数は一時的に回復したものの，本剤投与再開後に好中球数が再び減少したため治験中止と判断されたが，治験中止から 28～56 日後に 3 名ともに好中球数は基準範囲内に回復した（2.5.5.6.1，2.5.5.15）．

1.8.1.2.2.2　国内医師主導治験（VGCV-1 試験）後の観察研究（2.7.3.2.1）

VGCV-1 試験に参加し，本剤を投与された被験者 24 名を対象に，1 歳から 6 歳まで 1 年ごとに聴力障害，発育，発達等に関する追跡調査が継続実施中であり（2.7.3.1.2.2），2021 年 12 月 9 日時点の全例の 1 歳時点の中間データを入手し，評価した．

1 歳時点の聴力障害レベル（ABR により評価）のベースラインからの変化（best ear assessment）では，「改善」の被験者の割合は 54%（13／24 名），不変（聴力は正常のまま）の被験者割合は 8%（2／24 名），不変（聴力障害が同程度）の被験者の割合は 29%（7／24 名）で，治験時

のベースラインから 1 歳児まで聴力障害レベルの悪化が抑制された被験者割合は 9 割以上であった．

新版 K 式発達検査での発達評価では，DQ が 85 以上を「正常」，70 以上 85 未満を「ボーダー」，70 未満を「発達遅滞」で分けると，「正常 13 名」（54%），「ボーダー」4 名（17%），発達遅滞 7 名（29%）であった．重度の症状や発達遅滞を生じた被験者は存在したものの，多くの被験者は順調に成長し，発達した．

1.8.1.2.2.3　海外医師主導治験：症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした GCV 投与時の第 III 相非盲検ランダム化比較試験（CASG102 試験）（2.7.3.2.2）

中枢神経障害を有する症候性先天性 CMV 感染症患者を対象に，GCV の有効性が GCV 非投与の場合と比較された．被験者は登録時に GCV 6 mg/kg/回，1 日 2 回を 6 週間静脈内投与する群（以下，GCV 群）とプラセボの投与がない無処置の群（以下，非投与群）にランダム化割付された（2.7.3.1.2.3）．

投与 6 ケ月後及び投与 12 ケ月後以降の聴力障害レベル（ABR により評価）のベースラインからの変化（best ear assessment／total ear assessment）について 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」に分類され，ベースラインの ABR 等の背景因子で調整（ロジスティック回帰）した解析結果が群間比較に用いられた．

その結果，主要評価項目である投与 6 ケ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，best ear assessment における「改善+不変（聴力は正常のまま）」の被験者割合は，GCV 投与群 84.0%（21／25 名），非投与群 58.8%（10／17 名）であり，群間で統計学的に有意な差が認められなかった（p=0.06）．total ear assessment における「改善+不変（聴力は正常のまま）」の耳の割合は，GCV 投与群 69.4%（34／49 耳），非投与群 38.9%（14／36 耳）であり，群間で統計学的に有意な差が認められ（p<0.01），GCV 投与により聴力の悪化が抑制された．

また，投与 6 ケ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）における「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度）」の被験者割合は，GCV 群 100.0%（25／25 名），非投与群 58.8%（10／17 名）であり，GCV 投与により非投与と比べ，聴力障害レベルの悪化が有意に抑制された（p<0.01）．投与 12 ケ月後以降の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）についても同様に，GCV 投与群では非投与群に比べ，聴力障害レベルの悪化が有意に抑制された（p<0.01）．投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（total ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度）」の耳の割合は，GCV 投与群 100.0%（49／49 耳），非投与群 58.3%（21／36 耳）であり，GCV 投与により非投与と比べ，聴力障害レベルの悪化が有意に抑制された（p<0.01）．投与 12 ケ月後以降の聴力障害レベルのベースラインからの変化（total ear assessment）についても同様に，GCV 投与群では非投与群に比べ，聴力障害レベルの悪化が有意に抑制された（p=0.03）．

発育に係る指標として，体重及び頭囲のベースラインから投与 6 週後の増加量（中央値）が評価された．体重（GCV 投与群：+1.2 kg，非投与群：+1.0 kg，p=0.02）及び頭囲（GCV 投与

群：+3.6 cm，非投与群：+2.5 cm，p<0.01）のいずれにおいても，GCV 投与群では非投与群に比べ，有意な増加が認められた．

発達に関し，Denver-II による発達評価では，GCV 投与を受けた被験者及び非投与の被験者における平均「発達遅延数」は，投与 6 ケ月後でそれぞれ 4.46 回及び 7.51 回，投与 12 ケ月後でそれぞれ 10.06 回及び 17.14 回であった．GCV 投与群では非投与群と比較し，成長に伴い平均「発達遅延数」が有意に低値を示した（投与 6 ケ月後：p=0.02，投与 12 ケ月後：p=0.007）．発達評価結果に対する聴覚の影響を最小限に抑えるために解析から言語カテゴリーを除外した解析結果においても，GCV 投与を受けた被験者では，非投与の被験者と比べ，投与 6 ケ月後及び 12 ケ月後の平均「発達遅延数」が有意に低値を示した（投与 6 ケ月後：p=0.03，投与 12 ケ月後：p=0.005）．

1.8.1.2.2.4　海外医師主導治験：症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした第 III 相プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験（CASG112 試験）（2.7.3.2.3）

中枢神経障害の有無を問わず症候性先天性 CMV 感染症患者を対象に，本剤の 6 週間投与と 6 ケ月間投与における有効性及び安全性が比較検討された．すべての被験者は，登録後に非盲検下で本剤を VGCV として 16 mg/kg/回，1 日 2 回を 6 週間経口投与された後，投与 6 週時点で，6 ケ月後まで同用法・用量で継続投与する群（以下，6 ケ月投与群）又はプラセボ投与へ切り替える群（以下，6 週投与群）の 2 群にランダム化割付され，二重盲検下で投与が行われた（2.7.3.1.2.4）．本治験に組み入れられた被験者 109 名のうち，本剤を 6 週間投与後にランダム化割付され治験薬を 1 回以上投与した被験者は 96 名｛初回投与から 6 ケ月後まで同用法・用量で継続投与する群（6 ケ月投与群）：47 名，投与 6 週後からプラセボ投与へ切り替える群（6 週投与群）：49 名｝であった．

全血中 CMV 量は，6 ケ月投与群及び 6 週投与群ともに，本剤の投与開始早期から低下し，投与 6 週後にかけて経時的に低下し，投与 6 ケ月後まで本剤が投与された 6 ケ月投与群では，投与期間中の全血中 CMV 量は低値で推移した．6 ケ月投与群の全血中 CMV 量は本剤投与終了 1 ケ月後にリバウンドが認められた．6 週投与群では，本剤投与終了後に全血中 CMV 量はリバウンドしたものの，その後低下し，投与 5 ケ月後以降は投与終了時よりも低値であった（図 2.5.4.3－2）．

投与 6 ケ月後，12 ケ月後及び 24 ケ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 及び total ear assessment）を VGCV-1 試験と同様の 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，ベースラインの中枢神経障害の有無を共変量として調整した．

「best ear assessment」における「改善+不変（聴力は正常のまま）＋不変（聴力障害が同程度）」の被験者の割合は，投与 6 ケ月後では，6 ケ月投与群で 88.4%（38／43 名），6 週投与群で 93.0%（40／43 名），投与 12 ケ月後では，6 ケ月投与群で 92.7%（38／41 名），6 週投与群で 87.5%（35／40 名），投与 24 ケ月後では，6 ケ月投与群で 91.9%（34／37 名），6 週投与群で 93.5%（29／31 名）であり，いずれの時点においても有意な群間差は認められなかった．

「total ear assessment」による投与 6 ケ月後，12 ケ月後及び 24 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化における「改善+不変（聴力は正常のまま）＋不変（聴力障害が同程度）」の結果も「best ear assessment」の結果と同様であった．

また，「改善+不変（聴力は正常のまま）」の被験者の割合について，「best ear assessment」では，投与 6 ケ月後，12 ケ月後及び 24 ケ月後のいずれの時点においても，6 ケ月投与群と 6 週投与群との間に有意な群間差は認められなかった．一方，「total ear assessment」では，投与 6 ケ月後では有意な群間差は認められなかったが，投与 12 ケ月後では，6 ケ月投与群で 73.4%（58／79 耳），6 週投与群で 57.1%（44／77 耳），投与 24 ケ月後では，6 ケ月投与群で 77.1%（54／70 耳），6 週投与群で 63.8%（37／58 耳）であり，いずれも 6 ケ月投与群の方が 6 週投与群よりも有意に高値であり（それぞれ p=0.0137 及び p=0.0381），6 ケ月間投与の方が 6 週間投与よりも投与 12 ケ月後及び 24 ケ月後における聴力障害レベルの悪化を抑制することが示唆された．

発育に係る指標（身長, 体重, 頭囲）は, 6 ケ月投与群の 1 歳時点での身長（中央値）は 73 cm, 体重（中央値）は 9 kg，頭囲（中央値）は 44 cm，2 歳時点での身長（中央値）は 85 cm，体重（中央値）は 11 kg，頭囲（中央値）は 47 cm であり，おおむね標準的な成長を示した．

発達については，Bayley-III による発達評価では，6 ケ月投与群は，6 週投与群と比較して，投与 24 ケ月後の言語複合スコア及び受動コミュニケーション尺度スコアが有意に高値であった（それぞれ p=0.0046 及び p=0.0031，ベースラインの中枢神経障害の有無で補正した解析結果）．

一方，安全性に関しては，6 ケ月投与群における有害事象（重篤な有害事象を除く）の発現割合は 95.7%（45／47 名），副作用（重篤な副作用を除く）の発現割合は 38.3%（18／47 名）であり，副作用は好中球減少に関連する事象及び「貧血」が多かった．また，重篤な有害事象の発現割合は 23.4%（11／47 名）であり，そのうち重篤な副作用に該当したのは「好中球減少症」2 件及び「貧血」1 件の計 3 件（2 名）であった．治験中止に至った有害事象はなく，有害事象の発現傾向や重篤度は，VGCV-1 試験と同様であり，6 週投与群と比べ有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度の増加は認められなかった（2.5.5.3，2.5.5.5.2，2.5.5.6.1，2.5.5.15）．

1.8.1.2.3　まとめ

VGCV-1 試験の結果から，本剤は，症候性先天性 CMV 感染症患者に対する VGCV 16 mg/kg の 1 日 2 回，6 ケ月間経口投与により，全血中 CMV 量低下作用（抗ウイルス作用）を示し，原疾患に伴う中枢神経障害の一つである聴力障害レベルの悪化を抑制することが示された. 更に，本剤は，原疾患に伴う重度な血小板数減少及び肝機能検査値異常，網脈絡膜炎に対しても改善作用を示した．VGCV-1 試験後の観察研究の 1 歳時点における聴力障害レベルの評価においても多くの被験者で聴力障害レベルの悪化が抑制され, 発達評価においても問題なく推移していた．これらの結果は，海外医師主導治験でも同様な結果であった．

一方, 安全性に関しては, VGCV-1 試験における有害事象の発現割合は 79.2%（19／24 名）, 副作用の発現割合は 45.8%（11／24 名）であった．重篤な有害事象及び重篤な副作用は 1 名に

発現し，事象名は「好中球数減少」であった．治験中止に至った有害事象は 3 名に発現し，事象名は「好中球数減少」又は「好中球減少症」であったが，3 名ともに治験中止後，好中球数は基準範囲内に回復した．海外で実施された CASG112 試験においても，6 週投与群と 6 ケ月投与群はともに，安全性に大きな問題はなく，6 ケ月投与群は 6 週投与群と比べ有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度の増加は認められなかった．

したがって，本剤は，聴力障害を含む中枢神経病変や，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 感染症患者の治療に有効と考える．

以上のことから，当該申請における追加効能・効果（案）を「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症」とした．

9

1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法及び用量（案）

〈サイトメガロウイルス感染症〉

初期治療

通常、成人にはバルガンシクロビルとして 1 回 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〉

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（m^2）×推定糸球体ろ過量（mL/min/1.73m^2）

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

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

（下線部：本申請における追加箇所）

1.8.2.2　設定根拠

1.8.2.2.1　民族差

本剤の有効成分である VGCV について，小児の固形臓器移植患者において日本人と外国人に同一の用法・用量（7×体表面積×推定糸球体ろ過量，1 日 1 回）で投与したとき，同程度の曝露量が得られることが確認されていること，及び成人の薬物動態に明らかな民族差は認められていないこと，更に CASG112 試験の血漿中 GCV 濃度を用いたシミュレーションより，日本人の症候性先天性 CMV 感染症患者の血漿中 GCV 濃度の実測値は外国人と同様であることが示唆されたことから，症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした血漿中 GCV 濃度についても民族差はないと考えられた（2.7.2.3.2）．したがって，海外医師主導治験（CASG102 試験及び CASG112 試験）の成績も用法・用量の設定根拠として採用可能と考えられた．

1.8.2.2.2　臨床試験成績

1.8.2.2.2.1　症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者を対象とした海外医師主導治験（CASG102 試験，CASG112 試験）

症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした海外医師主導治験 CASG102 試験において，VGCV の活性本体である GCV 6 mg/kg の 1 日 2 回，6 週間静脈内投与により，非投与の場合と比べ，聴力障害レベルの悪化の有意な抑制，発育に係る指標の有意な増加，成長に伴い平均「発達遅延数」が有意に低値を示す等，症候性先天性 CMV 感染症に対する有効性が示された

（1.8.1.2.2.3）.

その結果を受け，本剤の 6 週間投与と 6 ケ月間投与における症候性先天性 CMV 感染症に対する有効性及び安全性が比較検討された CASG112 試験では，海外医師主導治験 CASG109 試験において「GCV 6 mg/kg の 1 日 2 回静脈内投与」と同等の血漿中 GCV 濃度の $AUC_{0\text{-}12}$ が得られることが確認されている「VGCV 16 mg/kg の 1 日 2 回経口投与」が用法・用量として設定された．CASG112 試験における VGCV 投与時の母集団薬物動態モデルから推定された薬物動態パラメータは CASG109 試験と同様の値を示したことから，薬物動態的観点から「VGCV 16 mg/kg の 1 日 2 回経口投与」を設定することは妥当と考えられた（2.7.2.3.2）.

CASG112 試験において，本剤の 6 ケ月間投与の方が 6 週間投与よりも，全血中 CMV 量を低下させている期間は長く，聴力障害レベルの悪化をより抑制し，発達予後もより改善する可能性が示された．安全性についても，6 ケ月投与群では副作用は好中球減少に関連する事象及び「貧血」が多く，重篤な副作用も「好中球減少症」と「貧血」のみであり，6 週投与群と比べ有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度の増加は認められず，有害事象の発現傾向や重篤度も VGCV-1 試験と同様であった（1.8.1.2.2.4）.

以上のことから，VGCV 16 mg/kg の 1 日 2 回経口投与の用法・用量設定は妥当と考える.

1.8.2.2.2.2　日本人症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者を対象とした国内医師主導治験（VGCV-1 試験）及びその後の観察研究

1.8.2.2.1 に記載したように，小児の固形臓器移植患者の場合と同様に，症候性先天性 CMV 感染症患者に VGCV を投与したときの血漿中 GCV 濃度についても，民族差はないと考えられたことから，VGCV-1 試験では，CASG112 試験と同様に，VGCV 16 mg/kg の 1 日 2 回経口投与が用法・用量として設定され，日本人の症候性先天性 CMV 感染症患者に対する有効性が検討された．その結果，投与 6 ケ月後の時点まで，すべての被験者で全血中 CMV 量の低下作用が認められ，聴力障害レベル悪化の抑制効果が確認された．また安全性については，有害事象，副作用ともに好中球減少関連の事象が最も多く発現し，重篤な有害事象及び重篤な副作用は 1 名に発現し，事象名は「好中球数減少」であった．治験中止に至った有害事象は 3 名に発現し，事象名は「好中球数減少」又は「好中球減少症」であったが，3 名ともに治験中止後，好中球数は基準範囲内に回復した（1.8.1.2.2.1，2.5.4.4）．また，VGCV-1 試験後の観察研究の 1 歳時点では，聴力障害レベル悪化の抑制効果は維持しており，多くの被験者が順調に成長し，正常に発達した（2.5.4.4）.

以上の結果から，症候性先天性 CMV 感染症患者に対する本剤の用法・用量を，VGCV として 1 回 16 mg/kg を 1 日 2 回経口投与とすることは妥当と考える.

1.8.2.2.3　まとめ

CASG102 試験において，VGCV の活性本体である GCV 6 mg/kg の 1 日 2 回，6 週間静脈内投与により，症候性先天性 CMV 感染症患者に対する有効性が示された．VGCV-1 試験及び CASG112 試験において，GCV 6 mg/kg の 1 日 2 回静脈内投与と同等の血漿中 GCV 濃度の $AUC_{0\text{-}12}$ が得られることが確認されている VGCV 16 mg/kg の 1 日 2 回，6 ケ月間経口投与によ

り，症候性先天性 CMV 感染症患者に対する有効性が示された．

安全性についても，VGCV-1 試験では，有害事象及び副作用ともに，好中球減少関連の事象が最も多く発現し，重篤な有害事象，重篤な副作用，治験中止に至った有害事象については，すべて好中球減少に関連する事象であったが，治験中止に至った有害事象についても，治験中止後，好中球数は基準範囲内に回復した．CASG112 試験の 6 ケ月投与群でも副作用は好中球減少に関連する事象及び「貧血」が多く，重篤な副作用も「好中球減少症」と「貧血」のみであり，有害事象の発現傾向や重篤度は VGCV-1 試験と同様と考えられた．国内外試験で本剤投与後に好中球減少が認められた被験者では，既存の添付文書と同様に，本剤の投与を減量／休薬することや G-CSF 投与等の適切な処置を行うことにより，好中球数減少はすべて回復し，半数以上の被験者は本剤の投与を再開し，継続できた．したがって，症候性先天性 CMV 感染症における好中球減少のリスクは，既適応症の安全性リスクを上回るものではないと考える（2.5.6.3）．

以上のことから，症候性先天性 CMV 感染症患者に対する本剤の用法・用量を，VGCV として 1 回 16 mg/kg を 1 日 2 回経口投与とすることは妥当と考える．

上記の点，並びに症候性先天性 CMV 感染症の対象患者は新生児及び乳児であることを踏まえ，当該追加効能・効果に関する用法・用量（案）を「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．」と設定した．

12

1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

下線部：本申請における変更箇所

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 **1.1 本剤及び本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により、重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、汎血球減少、再生不良性貧血及び骨髄抑制があらわれるので、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。［7.1、8.3、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照］** **1.2 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、一時的又は不可逆的な精子形成機能障害を起こすこと及び妊孕性低下が報告されていること、また、ヒトにおいて精子形成機能障害を起こすおそれがあることを患者に説明し慎重に投与すること。［15.1、15.2.3 参照］** **1.3 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、催奇形性、遺伝毒性及び発がん性のあることが報告されているので、本剤も同様の作用があると考えられることを患者に説明し慎重に投与すること。［9.4.1、9.4.2、9.5、9.6、9.7.1、15.2.1、15.2.2 参照］**	現行のとおり
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） **2.1** 好中球数 500/mm^3 未満又は血小板数 25,000/mm^3 未満等、著しい骨髄抑制が認められる患者［本剤の投与により重篤な好中球減少及び血小板減少が認められている。］［7.1、8.3、11.1.1、11.1.2 参照］ **2.2** バルガンシクロビル、ガンシクロビル又は本剤の成分、バルガンシクロビル、ガンシクロビルと化学構造が類似する化合物（アシクロビル、バラシクロビル等）に対する過敏症の既往歴のある患者 **2.3** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］	現行のとおり
5. 効能又は効果に関連する注意 **〈効能共通〉** **5.1** 消化管障害等が合併した患者に本剤を投与する際には、吸収が低下するおそれがあるため、本剤の使用の適否については十分検討すること。 **〈サイトメガロウイルス感染症〉** **5.2** 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、サイトメガロウイルス感染が確認された患者において、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 **5.3** 後天性免疫不全症候群患者においては、ヘモグロビン濃度 8g/dL 未満の患者における本剤投与の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を行うこと。 **〈臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制〉** **5.4** 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、発症リスクの高い患者（サイトメガロウイルス抗体ドナー陽性かつレシピエント陰性等）において治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 **〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉** **5.5** 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、神経学的後遺症リスクの高い中枢神経病変（難聴や網脈絡膜炎を含む）や治療が必要な臨床検査値異常等を有する患者にのみ投与すること。	• 5.1～5.4 項 現行のとおり • 5.5 項 本剤投与による重篤な副作用報告を踏まえ，「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症」の効能・効果の対象患者層を明確化するため，追記した.

13

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与中、好中球減少（500/mm^3 未満）、血小板減少（25,000/mm^3 未満）又はヘモグロビン減少（8g/dL 未満）等、著しい骨髄抑制が認められた場合は、骨髄機能が回復するまで休薬すること。これより軽度の好中球減少（500～1,000/mm^3）及び血小板減少（25,000～50,000/mm^3）の場合は減量すること。［1.1、2.1、8.3、11.1.1 参照］

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

クレアチニンクリアランス（mL/min）	バリキサ錠 450mg の用法及び用量	
	初期治療	維持治療、発症抑制
≧60	1 回 900mg を 1 日 2 回	1 回 900mg を 1 日 1 回
40～59	1 回 450mg を 1 日 2 回	1 回 450mg を 1 日 1 回
25～39	1 回 450mg を 1 日 1 回	1 回 450mg を 1 日おき（2 日に 1 回）
10～24	1 回 450mg を 1 日おき（2 日に 1 回）	1 回 450mg を週 2 回

クレアチニンクリアランス（mL/min）	バリキサドライシロップ 5000mg の用法及び用量	
	初期治療	維持治療、発症抑制
≧60	1 回 900mg を 1 日 2 回	1 回 900mg を 1 日 1 回
40～59	1 回 450mg を 1 日 2 回	1 回 450mg を 1 日 1 回
25～39	1 回 450mg を 1 日 1 回	1 回 225mg を 1 日 1 回
10～24	1 回 225mg を 1 日 1 回	1 回 125mg を 1 日 1 回
＜10	1 回 200mg を週 3 回透析後	1 回 100mg を週 3 回透析後

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

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

女性の場合= 0.85×男性の値

〈サイトメガロウイルス感染症〉

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

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

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

7.6 維持治療中に症状が悪化した場合は、初期治療に戻る等考慮すること。

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

7.7 移植後早期より投与を開始し、腎移植患者では 200 日まで、腎臓以外の臓器移植患者では 100 日までの投与を目安とすること [1)]。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

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

- 7.1 項
現行のとおり

- 7.2 項
「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症」の効能追加に伴い，9.7.4 項の参照を追加した．また，当該追加効能に関する投与量の調整の目安は確立されていないため，効能共通として齟齬のないよう記載文言を一部修正した．

- 7.3 項
記載の根拠を追加

- 7.4～7.7 項
現行のとおり

- 7.8 項
「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症」の効能・効果における投与期間の目安を根拠とともに追記した．

14

8. 重要な基本的注意 **〈効能共通〉** **8.1** 本剤の投与による重篤な副作用が報告されていること及び本剤がサイトメガロウイルス感染症を完治させる薬剤でないことを念頭におき、本剤の使用にあたっては患者の精神面も含めて治療の要否を慎重に考えること。また、重大な副作用が発現するおそれのあること及びその内容を患者によく説明し同意を得た後投与すること。 **8.2** 本剤は、吸収後、速やかに活性代謝物のガンシクロビルに変換される。本剤を投与する場合には、ガンシクロビル点滴静注製剤よりもAUC が高くなることがあるので、ガンシクロビル点滴静注製剤から本剤に変更する場合は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。［16.1.2 参照］ **8.3** 本剤の投与中は、血球数、血小板数等の血液学的検査を行うこと。［1.1、2.1、7.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照］ **8.4** 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により腎不全が発現することが報告されているので、血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスを慎重に観察すること。［11.1.3 参照］ **8.5** 本剤及び本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により痙攣、鎮静、めまい、運動失調、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事させないこと。 **〈サイトメガロウイルス感染症〉** **8.6** サイトメガロウイルス網膜炎の投与期間については、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。 **〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉** **8.7** 本剤を使用する際には、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。	• 8.1～8.6 項 現行のとおり • 8.7 項 「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症」の効能追加に伴い，当該効能で本剤を使用する場合の重要な基本的注意事項を追加した.
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 薬剤等による白血球減少の既往歴のある患者** 本剤の投与により重篤な好中球減少が認められている。［1.1、8.3、11.1.1 参照］ **9.1.2 血小板減少（25,000/mm^3 以上 100,000/mm^3 未満）のある患者** 本剤の投与により重篤な血小板減少が認められている。［1.1、8.3、11.1.1、11.1.2 参照］ **9.1.3 精神病、思考異常の既往歴のある患者、薬剤による精神病反応又は神経毒性を呈したことのある患者** 精神神経系障害を悪化させるおそれがある。 **9.2 腎機能障害患者** ガンシクロビルの血中半減期の延長とクリアランスの低下の報告がある。［7.2、9.7.4、16.6.1 参照］ **9.3 肝機能障害患者** 肝機能障害を悪化させるおそれがある。 **9.4 生殖能を有する者** **9.4.1** 妊娠する可能性のある女性が使用する場合、投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。［1.3、9.5、15.2.1 参照］ **9.4.2** パートナーが妊娠する可能性のある男性が使用する場合、投与期間中及び投与後 90 日間は有効な避妊を行うよう指導すること。本剤の活性代謝物であるガンシクロビルで、マウスを用いた小核試験等において遺伝毒性が認められている。［1.3、15.2.1 参照］ **9.5 妊婦**	• 9.1，9.3～9.6，9.7.1，9.7.3，及び 9.8 項 現行のとおり • 9.2 項 「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症」の効能・効果の追加に伴い追加された 9.7.4 項を参照に追加した.

15

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験（ウサギ、静脈内投与）で、妊孕性の低下、催奇形性（外形異常等）及び遺伝毒性があることが報告されている。［1.3、2.3、9.4.1、15.2.1、15.2.4 参照］ **9.6　授乳婦** 投与期間中は授乳しないことが望ましい。本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験（ラット）において、乳汁への移行が認められている。また、ガンシクロビルは動物実験（マウス）において発がん性が認められている。［1.3、15.2.2 参照］ **9.7　小児等** **〈効能共通〉** **9.7.1** 長期投与による発がん性及び生殖毒性の可能性があることを慎重に考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［1.3、15.2.1、15.2.2 参照］ **〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症以外の効能共通〉** **9.7.2** 低出生体重児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 **〈サイトメガロウイルス感染症の発症抑制〉** **9.7.3** 副作用の発現状況等を考慮し、必要に応じて投与量を調節すること[2)]。 **〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉** **9.7.4** 腎機能障害を有する患者には、本剤投与の適否を十分に検討の上、本剤を使用する場合には、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるため、これらの患者では、腎機能が正常な患者に比べて血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［7.2、9.2、16.6.1 参照］ **9.8　高齢者** 腎機能障害例への投与を参考にし、用量を調節するなど、慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。［7.2 参照］	• 9.7.2 項「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症」の効能追加に伴い，〈効能共通〉から，〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症以外の効能〉に変更した. • 9.7.4 項「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症」の効能・効果に関する腎機能障害患者を対象とした臨床試験成績はないため，記載を追加した.

16

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序･危険因子
ジドブジン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ジドブジンのAUCが17%増加したとの報告がある。また、併用により有意ではないがガンシクロビルの血漿中濃度の低下傾向がみられたとの報告がある。ガンシクロビル及びジドブジンはいずれも好中球減少、貧血の原因となる可能性があるので、併用する場合は本剤又はジドブジンを減量すること。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させる。
ジダノシン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ジダノシンの血漿中濃度が上昇したとの報告がある（ガンシクロビル3g/日、6g/日の経口投与で、ジダノシンのAUCが84%、124%増加、5mg/kg/日、10mg/kg/日の静脈内投与でAUCが38%、67%増加）。併用により、本剤の活性代謝物のガンシクロビルの血漿中濃度が臨床的に有意に増加したとの報告はないが、併用する場合はジダノシンの毒性を注意深く観察すること。	生物学的利用率の増加もしくは代謝の遅延が考えられる。
イミペネム・シラスタチンナトリウム	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、痙攣が報告されている。	機序は不明である。
骨髄抑制作用のある薬剤及び腎機能障害作用のある薬剤 ジアフェニルスルホン ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩 ドキソルビシン塩酸塩 ヒドロキシカルバミド フルシトシン アムホテリシンB ペンタミジンイセチオン酸塩 核酸誘導体等	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、毒性が増強するおそれがある。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させることが考えられる。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとトリメトプリムの併用により、ガンシクロビルの腎クリアランスが16%低下し、血漿中消失半	機序は不明である。

現行のとおり

17

	減期が 15%延長したとの報告がある。しかし、ガンシクロビルの AUC 及び C_{max} に影響はなく臨床的に有意な変化とは考えられなかった。また、トリメトプリムの C_{min} が 12%上昇したとの報告がある。		
シクロスポリン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、シクロスポリンの薬物動態に影響を与えたとの報告はないが、血清クレアチニン濃度が上昇するとの報告がある。	機序は不明である。	
プロベネシド	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ガンシクロビルの腎クリアランスが 20%低下し、その結果、曝露量が 40%上昇したとの報告がある。	腎尿細管での分泌が競合する。	
ミコフェノール酸モフェチル	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ガンシクロビル及びミコフェノール酸モフェチルの代謝物であるグルクロン酸抱合体の血漿中濃度が上昇するおそれがあるが、ミコフェノール酸モフェチルの活性代謝物の薬物動態に実質的な変化はないと考えられる。腎機能障害患者に、ミコフェノール酸モフェチルと本剤（腎機能障害患者への推奨量）を併用する場合は、患者の症状に注意し慎重に投与すること。	腎尿細管での分泌が競合する。	
免疫抑制剤 プレドニゾロン タクロリムス	本剤との併用により、重篤な血小板減少が報告されている。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させることが考えられる。	

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

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

投与中に重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少を伴う場合には、造血促進因子を投与するか又は本剤の投与を中止すること。［1.1、2.1、7.1、8.3、9.1.1、9.1.2 参照］

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

［1.1、2.1、8.3、9.1.2 参照］

11.1.3 腎不全（頻度不明[注 2)]）

［8.4 参照］

11.1.4 膵炎（5%未満[注 1)]）

11.1.5 深在性血栓性静脈炎（頻度不明[注 2)]）

- 11.1 及び 11.2 項

症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした国内医師主導治験（24 例），後天性免疫不全症候群患者を対象とした製造販売後臨床薬理試験（8 例）のデータ

18

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

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

11.2 その他の副作用

	5%未満[注 1)]	頻度不明[注 2)]
血液		低色素性貧血、好酸球増多、白血球増加症、リンパ節症（lymphadenopathy）、脾腫
全身症状	発熱、浮腫	悪寒、疲労、無力症、倦怠感、脱水、悪液質、下肢浮腫、疼痛、粘膜障害、胸痛、腹水、腹部腫脹
循環器		不整脈、高血圧、低血圧、片頭痛、静脈炎、頻脈、血管拡張
呼吸器	咳嗽	湿性咳嗽、鼻咽頭炎、上気道感染、呼吸困難、肺炎、気管支炎、ニューモシスティスカリニ肺炎、胸水、副鼻腔うっ血
過敏症	発疹、そう痒	光線過敏性反応、蕁麻疹
消化器	下痢、悪心、嘔吐、上腹部痛	腹痛、口腔カンジダ症、アフタ性口内炎、潰瘍性口内炎、嚥下障害、舌障害、食道炎、食欲不振、食欲減退、おくび、消化不良、口渇、胃炎、胃腸障害、腹部膨満、鼓腸放屁、便秘、便失禁
精神神経系		頭痛、不眠症、眩暈、神経障害、異夢、傾眠、鎮静、思考異常、異常感覚、健忘症、緊張亢進、歩行異常、不安、多幸症、情緒不安、運動失調、運動過多、振戦、せん妄、性欲減退、ミオクロヌス、躁病反応、うつ病、神経質、精神病
皮膚		皮膚炎、寝汗、脱毛、皮膚乾燥、斑状丘疹、ざ瘡、発汗、剥脱性皮膚炎
腎臓		頻尿、尿路感染、血尿
肝臓	AST 上昇･ALT 上昇・ALP 上昇・LDH 上昇等の肝機能障害、黄疸	肝炎、胆管炎
筋・骨格系	CK 上昇	関節痛、両下肢痙直、筋肉痛、筋無力症、背痛、骨痛
感覚器	副鼻腔炎	弱視、網膜剥離、網膜炎、失明、眼痛、結膜炎、緑内障、霧視、眼出血、視覚障害、硝子体混濁、味覚倒錯、耳痛、耳鳴、難聴
その他	糖尿病	体重減少、インポテンス、高血糖、低血糖、乳房痛、低カルシウム血症、低カリウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、血中マグネシウム減少、蜂巣炎

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

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

を追加し，副作用発現頻度を再算出した．その結果，11.1.1 項の白血球減少の副作用の発現率が変更されたが，それ以外の 11.1 項及び 11.2 項に記載の副作用の発現頻度は変更なし．

19

13. 過量投与 **13.1 症状** 推奨用量の少なくとも 10 倍以上の用量を数日間投与された腎障害（クレアチニンクリアランス低下）のある患者で、致命的な骨髄抑制（骨髄無形成）がみられた例がある。また、本剤を過量投与した場合、腎毒性が増強される可能性がある。 **13.2 処置** 血中濃度を下げるために血液透析及び水分補給を行うことが勧められる。	現行のとおり
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤調製時の注意** **〈錠〉** **14.1.1** 本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、錠剤を割らないこと。また、粉砕しないこと。 **〈ドライシロップ〉** **14.1.2** 本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、皮膚や粘膜に直接触れないようにすること。もし、触れた場合は石鹸と水で十分に洗浄し、眼に入った場合も水で十分に洗浄すること。 **14.1.3** 溶液を調製してから患者へ交付すること。 **14.1.4** 溶液を調製する際は、キャップを外した後、91mL の精製水を瓶に添加し、キャップで施栓する。瓶内の粉末が溶解するまで、よく振り混ぜる。 **14.2 薬剤交付時の注意** **〈ドライシロップ〉** **14.2.1** 患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。 ・ 本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、皮膚や粘膜に直接触れないようにすること。もし、触れた場合は石鹸と水で十分に洗浄し、眼に入った場合も水で十分に洗浄すること。 ・ 調製した溶液は、凍結を避けて冷蔵庫（2～8℃）に保存し、調製後 49 日以内に使用すること。	現行のとおり
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 海外で実施された非無作為化非盲検の市販後臨床試験において、サイトメガロウイルス感染症の発症抑制のためバルガンシクロビルを最長 200 日間投与された成人の腎移植患者（24 例）では、非投与患者（14 例）と比較して、精子濃度が低下したとの報告がある。ただし、バルガンシクロビル投与終了 6 ヵ月後には、バルガンシクロビル投与患者（20 例）の精子濃度は非投与患者（10 例）と同程度まで回復した。［1.2、15.2.3 参照］ **15.2 非臨床試験に基づく情報** **15.2.1** 遺伝毒性：バルガンシクロビル及びその活性代謝物であるガンシクロビルにはマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験で遺伝毒性が認められ、さらにガンシクロビルにはヒト細胞を用いた姉妹染色体交換試験で遺伝毒性が認められた。これらの結果は、マウスを用いた試験でガンシクロビルにがん原性が認められたことと符合する。バル	• 15.1 項 現行のとおり • 15.2.1～15.2.2 項 本申請に伴う 7.8 項の追加に伴い，7.8 項を参照に追加した.

20

ガンシクロビルもがん原性があると考えられる。［1.3、7.8、9.4.1、9.4.2、9.5、9.7.1 参照］ **15.2.2** がん原性：バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルで、マウスに 18 ヵ月経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上の投与量で雄の包皮腺及びハーダー腺、雌の生殖器及び肝臓、雌雄の前胃等に腫瘍の発生が増加したとの報告がある。［1.3、7.8、9.6、9.7.1 参照］ **15.2.3** 精子形成能：動物実験（マウス、ラット、イヌ）において、バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルは治療濃度域以下の曝露で精子形成機能障害を起こすことが認められているため、バルガンシクロビルにおいても精子形成機能障害が考えられる。［1.2、15.1 参照］ **15.2.4** 胎盤通過性：ex vivo ヒト胎盤モデルにおいてバルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルは胎盤を透過することが報告されている。ガンシクロビル濃度が 1～10μg/mL において、ガンシクロビルの透過に飽和が認められなかったことから、胎盤通過のメカニズムは主として単純拡散によるものと考えられる。［9.5 参照］ **15.2.5** ヒト骨髄細胞の増殖に対する作用：バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルのヒト骨髄細胞の増殖に対する作用を in vitro で検討した結果、ガンシクロビルの骨髄への毒性は 10μmol/L 以上であらわれており、アシクロビル（ID_{50}≧100μmol/L）より強く、ビダラビン、トリフロロチミジン（ID_{50}=1～10μmol/L）より弱かった。	• 15.2.3～15.2.5 項 現行のとおり

21

1.8.4　添付文書（案）

添付文書（案）は次ページ以降に示した.

22

*202●年●月改訂（第●版）

日本標準商品分類番号
87625

貯法：室温保存
有効期間：3年
規制区分
毒薬
処方箋医薬品[注)]

抗サイトメガロウイルス化学療法剤
バルガンシクロビル塩酸塩製剤

バリキサ®錠450mg
バリキサ®ドライシロップ5000mg
VALIXA® Tablets, Dry syrup

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

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤及び本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により、重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、汎血球減少、再生不良性貧血及び骨髄抑制があらわれるので、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。[7.1、8.3、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2参照]

1.2 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、一時的又は不可逆的な精子形成機能障害を起こすこと及び妊孕性低下が報告されていること、また、ヒトにおいて精子形成機能障害を起こすおそれがあることを患者に説明し慎重に投与すること。[15.1、15.2.3参照]

1.3 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、催奇形性、遺伝毒性及び発がん性のあることが報告されているので、本剤も同様の作用があると考えられることを患者に説明し慎重に投与すること。[9.4.1、9.4.2、9.5、9.6、9.7.1、15.2.1、15.2.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

2.2 バルガンシクロビル、ガンシクロビル又は本剤の成分、バルガンシクロビル、ガンシクロビルと化学構造が類似する化合物（アシクロビル、バラシクロビル等）に対する過敏症の既往歴のある患者

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	バリキサ錠450mg	バリキサドライシロップ5000mg
有効成分	1錠中 バルガンシクロビル塩酸塩496.3mg（1錠中 バルガンシクロビルとして450mg）	1瓶、12.0g中 バルガンシクロビル塩酸塩5.51g（1瓶、12.0g中 バルガンシクロビルとして5.00g）
添加剤	クロスポビドン、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸、セルロース、ヒプロメロース、ポビドン、ポリソルベート80、マクロゴール400	D-マンニトール、フマル酸、ポビドン、安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、マルトデキストリン、プロピレングリコール、アラビアゴム末、香料

3.2 性状

販売名		バリキサ錠450mg	バリキサドライシロップ5000mg
性状・剤形		淡赤色・フィルムコーティング錠	白色～微黄色の粉末
	外形		1瓶（12.0g）に精製水91mLを加えて調製した溶液は次のとおり

	識別コード	VGC450	溶液	性状	無色～黄赤色の澄明な液
	サイズ	長径(mm) 17.0 / 短径(mm) 8.0 / 厚さ(mm) 7.0 / 重量(g) 0.62		濃度	バルガンシクロビル50.0mg/mL
				液量（1瓶中）	100mL

***4. 効能又は効果**

〈製剤共通〉

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

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

〈ドライシロップ〉

○ 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈サイトメガロウイルス感染症〉

5.2 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、サイトメガロウイルス感染が確認された患者において、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

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

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

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

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

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

***6. 用法及び用量**

〈サイトメガロウイルス感染症〉

初期治療

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

維持治療

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回900mgを1日1

回、食後に経口投与する。

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

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

通常、小児にはバルガンシクロビルとして次式により算出した投与量を1日1回、食後に経口投与する。ただし、1日用量として900mgを超えないこと。推定糸球体ろ過量が150より高値の場合は150を用いること。

投与量（mg）

=7×体表面積（m^2）×推定糸球体ろ過量（mL/min/1.73m^2）

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与中、好中球減少（500/mm^3未満）、血小板減少（25,000/mm^3未満）又はヘモグロビン減少（8g/dL未満）等、著しい骨髄抑制が認められた場合は、骨髄機能が回復するまで休薬すること。これより軽度の好中球減少（500～1,000/mm^3）及び血小板減少（25,000～50,000/mm^3）の場合は減量すること。［1.1、2.1、8.3、11.1.1参照］

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

クレアチニンクリアランス（mL/min）	バリキサ錠450mgの用法及び用量	
	初期治療	維持治療、発症抑制
≧60	1回900mgを1日2回	1回900mgを1日1回
40～59	1回450mgを1日2回	1回450mgを1日1回
25～39	1回450mgを1日1回	1回450mgを1日おき（2日に1回）
10～24	1回450mgを1日おき（2日に1回）	1回450mgを週2回

クレアチニンクリアランス（mL/min）	バリキサドライシロップ5000mgの用法及び用量	
	初期治療	維持治療、発症抑制
≧60	1回900mgを1日2回	1回900mgを1日1回
40～59	1回450mgを1日2回	1回450mgを1日1回
25～39	1回450mgを1日1回	1回225mgを1日1回
10～24	1回225mgを1日1回	1回125mgを1日1回
＜10	1回200mgを週3回透析後	1回100mgを週3回透析後

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

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

女性の場合=0.85×男性の値

〈サイトメガロウイルス感染症〉

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

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

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

7.6 維持治療中に症状が悪化した場合は、初期治療に戻る等考慮すること。

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

7.7 移植後早期より投与を開始し、腎移植患者では200日まで、腎臓以外の臓器移植患者では100日までの投与を目安とすること[1)]。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与による重篤な副作用が報告されていること及び本剤がサイトメガロウイルス感染症を完治させる薬剤でないことを念頭におき、本剤の使用にあたっては患者の精神面も含めて治療の要否を慎重に考えること。また、重大な副作用が発現するおそれのあること及びその内容を患者によく説明し同意を得た後投与すること。

8.2 本剤は、吸収後、速やかに活性代謝物のガンシクロビルに変換される。本剤を投与する場合には、ガンシクロビル点滴静注製剤よりもAUCが高くなることがあるので、ガンシクロビル点滴静注製剤から本剤に変更する場合は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。［16.1.2参照］

8.3 本剤の投与中は、血球数、血小板数等の血液学的検査を行うこと。［1.1、2.1、7.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2参照］

8.4 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により腎不全が発現することが報告されているので、血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスを慎重に観察すること。［11.1.3参照］

8.5 本剤及び本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により痙攣、鎮静、めまい、運動失調、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事させないこと。

〈サイトメガロウイルス感染症〉

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

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬剤等による白血球減少の既往歴のある患者

本剤の投与により重篤な好中球減少が認められている。［1.1、8.3、11.1.1参照］

9.1.2 血小板減少（25,000/mm^3以上100,000/mm^3未満）のある患者

本剤の投与により重篤な血小板減少が認められている。［1.1、8.3、11.1.1、11.1.2参照］

9.1.3 精神病、思考異常の既往歴のある患者、薬剤による精神病反応又は神経毒性を呈したことのある患者

精神神経系障害を悪化させるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

ガンシクロビルの血中半減期の延長とクリアランスの低下の報告がある。［7.2、9.7.4、16.6.1参照］

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

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

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性が使用する場合、投与期間中及び投与後90日間は有効な避妊を行うよう指導すること。本剤の活性代謝物であるガンシクロビルで、マウス

を用いた小核試験等において遺伝毒性が認められている。［1.3、15.2.1参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験（ウサギ、静脈内投与）で、妊孕性の低下、催奇形性（外形異常等）及び遺伝毒性があることが報告されている。［1.3、2.3、9.4.1、15.2.1、15.2.4参照］

9.6 授乳婦

投与期間中は授乳しないことが望ましい。本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験（ラット）において、乳汁への移行が認められている。また、ガンシクロビルは動物実験（マウス）において発がん性が認められている。［1.3、15.2.2参照］

9.7 小児等

〈効能共通〉

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

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症以外の効能〉

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

〈サイトメガロウイルス感染症の発症抑制〉

9.7.3 副作用の発現状況等を考慮し、必要に応じて投与量を調節すること[2)]。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

***9.7.4** 腎機能障害を有する患者には、本剤投与の適否を十分に検討の上、本剤を使用する場合には、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるため、これらの患者では、腎機能が正常な患者に比べて血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［7.2、9.2、16.6.1参照］

9.8 高齢者

腎機能障害例への投与を参考にし、用量を調節するなど、慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。［7.2参照］

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジドブジン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ジドブジンのAUCが17%増加したとの報告がある。また、併用により有意ではないがガンシクロビルの血漿中濃度の低下傾向がみられたとの報告がある。ガンシクロビル及びジドブジンはいずれも好中球減少、貧血の原因となる可能性があるので、併用する場合は本剤又はジドブジンを減量すること。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させる。
ジダノシン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ジダノシンの血漿中濃度が上昇したとの報告がある（ガンシクロビル3g/日、6g/日の経口投与で、ジダノシンのAUCが84%、124%増加、5mg/kg/日、10mg/kg/日の静脈内投与でAUCが38%、67%増加）。併用により、本剤の活性代謝物のガンシクロビルの血漿中濃度が臨床的に有意に増加したとの報告はないが、併用する場合はジダノシンの毒性を注意深く観察すること。	生物学的利用率の増加もしくは代謝の遅延が考えられる。
イミペネム・シラスタチンナトリウム	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、痙攣が報告されている。	機序は不明である。
骨髄抑制作用のある薬剤及び腎機能障害作用のある薬剤 ジアフェニルスルホン ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩 ドキソルビシン塩酸塩 ヒドロキシカルバミド フルシトシン アムホテリシンB ペンタミジンイセチオン酸塩 核酸誘導体等	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、毒性が増強するおそれがある。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させることが考えられる。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとトリメトプリムの併用により、ガンシクロビルの腎クリアランスが16%低下し、血漿中消失半減期が15%延長したとの報告がある。しかし、ガンシクロビルのAUC及びC_{max}に影響はなく臨床的に有意な変化とは考えられなかった。また、トリメトプリムのC_{min}が12%上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
シクロスポリン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、シクロスポリンの薬物動態に影響を与えたとの報告はないが、血清クレアチニン濃度が上昇するとの報告がある。	機序は不明である。
プロベネシド	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ガンシクロビルの腎クリアランスが20%低下し、その結果、曝露量が40%上昇したとの報告がある。	腎尿細管での分泌が競合する。
ミコフェノール酸モフェチル	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ガンシクロビル及びミコフェノール酸モフェチルの代謝物であるグルクロン酸抱合体の血漿中濃度が上昇するおそれがあるが、ミコフェノール酸モフェチルの活性代謝物の薬物動態に実質的な変化はないと考えられる。腎機能障害患者に、ミコフェノール酸モフェチルと本剤（腎機能障害患者への推奨量）を併用する場合は、患者の症状に注意し慎重に投与すること。	腎尿細管での分泌が競合する。
免疫抑制剤 プレドニゾロン	本剤との併用により、重篤な血小板減少が報告されている。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用

タクロリムス		を増強させることが考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

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

投与中に重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少を伴う場合には、造血促進因子を投与するか又は本剤の投与を中止すること。[1.1、2.1、7.1、8.3、9.1.1、9.1.2 参照]

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

[1.1、2.1、8.3、9.1.2 参照]

11.1.3 **腎不全**（頻度不明[注2)]）

[8.4 参照]

11.1.4 **膵炎**（5%未満[注1)]）

11.1.5 **深在性血栓性静脈炎**（頻度不明[注2)]）

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

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

11.2 その他の副作用

	5%未満[注1)]	頻度不明[注2)]
血液		低色素性貧血、好酸球増多、白血球増加症、リンパ節症（lymphadenopathy）、脾腫
全身症状	発熱、浮腫	悪寒、疲労、無力症、倦怠感、脱水、悪液質、下肢浮腫、疼痛、粘膜障害、胸痛、腹水、腹部腫脹
循環器		不整脈、高血圧、低血圧、片頭痛、静脈炎、頻脈、血管拡張
呼吸器	咳嗽	湿性咳嗽、鼻咽頭炎、上気道感染、呼吸困難、肺炎、気管支炎、ニューモシスティスカリニ肺炎、胸水、副鼻腔うっ血
過敏症	発疹、そう痒	光線過敏性反応、蕁麻疹
消化器	下痢、悪心、嘔吐、上腹部痛	腹痛、口腔カンジダ症、アフタ性口内炎、潰瘍性口内炎、嚥下障害、舌障害、食道炎、食欲不振、食欲減退、おくび、消化不良、口渇、胃炎、胃腸障害、腹部膨満、鼓腸放屁、便秘、便失禁
精神神経系		頭痛、不眠症、眩暈、神経障害、異夢、傾眠、鎮静、思考異常、異常感覚、健忘症、緊張亢進、歩行異常、不安、多幸症、情緒不安、運動失調、運動過多、振戦、せん妄、性欲減退、ミオクローヌス、躁病反応、うつ病、神経質、精神病
皮膚		皮膚炎、寝汗、脱毛、皮膚乾燥、斑状丘疹、ざ瘡、発汗、剥脱性皮膚炎
腎臓		頻尿、尿路感染、血尿
肝臓	AST 上昇・ALT 上昇・ALP 上昇・LDH 上昇等の肝機能障害、黄疸	肝炎、胆管炎
筋・骨格系	CK 上昇	関節痛、両下肢痙直、筋肉痛、筋無力症、背痛、骨痛
感覚器	副鼻腔炎	弱視、網膜剥離、網膜炎、失明、眼痛、結膜炎、緑内障、霧視、眼出血、視覚障害、硝子体混濁、味覚倒錯、耳痛、耳鳴、難聴
その他	糖尿病	体重減少、インポテンス、高血糖、低血糖、乳房痛、低カルシウム血症、低カリウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、血中マグネシウム減少、蜂巣炎

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

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

13. 過量投与

13.1 症状

推奨用量の少なくとも 10 倍以上の用量を数日間投与された腎障害（クレアチニンクリアランス低下）のある患者で、致命的な骨髄抑制（骨髄無形成）がみられた例がある。また、本剤を過量投与した場合、腎毒性が増強される可能性がある。

13.2 処置

血中濃度を下げるために血液透析及び水分補給を行うことが勧められる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈錠〉

14.1.1 本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、錠剤を割らないこと。また、粉砕しないこと。

〈ドライシロップ〉

14.1.2 本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、皮膚や粘膜に直接触れないようにすること。もし、触れた場合は石鹸と水で十分に洗浄し、眼に入った場合も水で十分に洗浄すること。

14.1.3 溶液を調製してから患者へ交付すること。

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

14.2 薬剤交付時の注意

〈ドライシロップ〉

14.2.1 患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- 本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、皮膚や粘膜に直接触れないようにすること。もし、触れた場合は石鹸と水で十分に洗浄し、眼に入った場合も水で十分に洗浄すること。
- 調製した溶液は、凍結を避けて冷蔵庫（2～8℃）に保存し、調製後 49 日以内に使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 遺伝毒性：バルガンシクロビル及びその活性代謝物であるガンシクロビルにはマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験で遺伝毒性が認められ、さらにガンシクロビルにはヒト細胞を用いた姉妹染色体交換試験で遺伝毒性が認められた。これらの結果は、マウスを用いた試験でガンシクロビルにがん原性が認められたことと符合する。バルガンシクロビルもがん原性があると考え

られる。[1.3、7.8、9.4.1、9.4.2、9.5、9.7.1参照]

15.2.2 がん原性:バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルで、マウスに18ヵ月経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上の投与量で雄の包皮腺及びハーダー腺、雌の生殖器及び肝臓、雌雄の前胃等に腫瘍の発生が増加したとの報告がある。[1.3、7.8、9.6、9.7.1参照]

15.2.3 精子形成能:動物実験(マウス、ラット、イヌ)において、バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルは治療濃度域以下の曝露で精子形成機能障害を起こすことが認められているため、バルガンシクロビルにおいても精子形成機能障害が考えられる。[1.2、15.1参照]

15.2.4 胎盤通過性:ex vivoヒト胎盤モデルにおいてバルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルは胎盤を透過することが報告されている。ガンシクロビル濃度が1～10μg/mLにおいて、ガンシクロビルの透過に飽和が認められなかったことから、胎盤通過のメカニズムは主として単純拡散によるものと考えられる。[9.5参照]

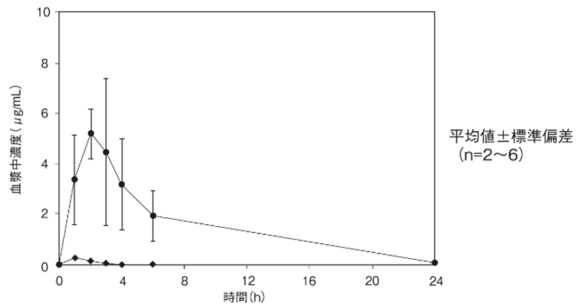
15.2.5 ヒト骨髄細胞の増殖に対する作用:バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルのヒト骨髄細胞の増殖に対する作用をin vitroで検討した結果、ガンシクロビルの骨髄への毒性は10μmol/L以上であらわれており、アシクロビル(ID_{50}≧100μmol/L)より強く、ビダラビン、トリフロロチミジン(ID_{50}=1～10μmol/L)より弱かった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 サイトメガロウイルス網膜炎を発症している後天性免疫不全症候群(エイズ)患者における成績

バルガンシクロビルを初期治療期間(1回900mg、1日2回)または維持治療期間(1回900mg、1日1回)に反復経口投与した時の血漿中バルガンシクロビル濃度は低く、速やかにガンシクロビルに代謝された。



(◆:バルガンシクロビル、●:ガンシクロビル)

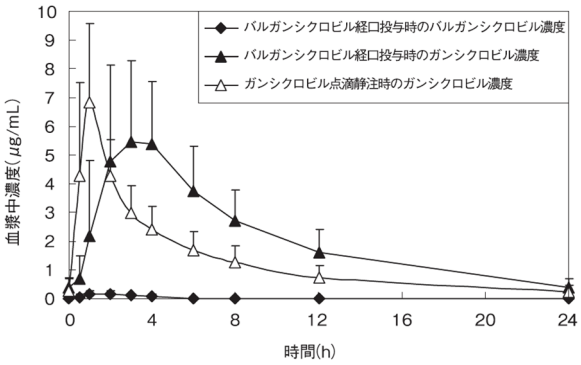
薬物動態パラメータ				
	初期治療期間		維持治療期間	
投与量	1回900mg 1日2回		1回900mg 1日1回	
測定対象	バルガンシクロビル	ガンシクロビル	バルガンシクロビル	ガンシクロビル
AUC_{0-6h}(μg・h/mL)	0.492※※	32.3※※	0.427±0.0981	19.9±6.41
AUC_{0-24h}(μg・h/mL)	―	―	0.494※※	31.2±18.5
C_{max}(μg/mL)	0.261※※	8.06※※	0.281±0.0717	6.03±2.31
消失半減期(h)	―	2.73※	―	2.95±0.438

―:算出せず

※:n=1、※※:平均値(n=2)、その他は平均値±標準偏差(n=6)で示す。

16.1.2 臓器移植患者における成績

移植(造血幹細胞、肝、腎移植)後サイトメガロウイルス感染及び感染症患者に1日1回、バルガンシクロビルを反復経口投与した時の血漿中バルガンシクロビルはほとんど検出されず、速やかに活性代謝物であるガンシクロビルに代謝された。バルガンシクロビルを経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのC_{max}はガンシクロビルを静脈内投与した時のC_{max}より小さかったが、AUC_{0-24h}はガンシクロビル静脈内投与時の1.6倍であった。[8.2参照]

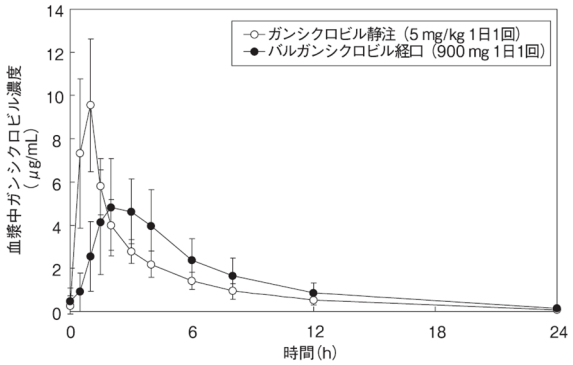


移植後CMV感染及び感染症患者に1日1回、バルガンシクロビル(900mg)を反復経口投与又はガンシクロビル(5mg/kg)を反復静脈内投与した時の血漿中バルガンシクロビル及びガンシクロビル濃度推移(推定クレアチニンクリアランスによる補正のため投与量を450mg(バルガンシクロビル)と2.5mg/kg(ガンシクロビル)に調整した腎移植患者を含む)

薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)			
	バルガンシクロビル経口投与		ガンシクロビル静脈内投与
	バルガンシクロビル	ガンシクロビル	ガンシクロビル
投与量	900(又は450)mg 1日1回		5(又は2.5)mg/kg 1日1回
AUC_{0-24h}(μg・h/mL)	0.520±0.258	51.1±18.4	32.4±11.5
C_{max}(μg/mL)	0.206±0.121	6.74±2.58	7.17±2.75
生物学的利用率(%)	―	69±14	―
消失半減期(h)	―	5.13±1.12	5.16±1.31

16.1.3 HIV及びサイトメガロウイルス陽性患者及び健康成人における成績

バルガンシクロビル900mgを経口投与した時、血漿中バルガンシクロビル濃度は低く、そのAUC_{0-24h}及びC_{max}は血漿中ガンシクロビルの値のそれぞれ約1%及び約3%であった。バルガンシクロビル900mgを経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのAUC_{0-24h}はガンシクロビル5mg/kgを静脈内投与した時のAUC_{0-24h}と同程度であったが、C_{max}はガンシクロビル5mg/kgを静脈内投与時の約60%であった(外国人のデータ)。



CMV網膜炎を発症しているHIV/CMV陽性患者にバルガンシクロビルを反復経口投与又はガンシクロビルを反復静脈内投与した時の血漿中濃度推移

ガンシクロビルの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）		
	バルガンシクロビル 経口投与	ガンシクロビル 静脈内投与
投与量	900mg 1日1回 食後	5mg/kg 1日1回
AUC_{0-24h} （μg・h/mL）	29.1±9.7	26.5±5.9
C_{max} （μg/mL）	5.61±1.52	9.46±2.02
生物学的利用率 （%）	59.4±6.1	－
消失半減期 （h）	4.08±0.76	3.81±0.71
腎クリアランス （mL/min/kg）	3.21±0.75	2.99±0.67

健康成人、HIV陽性患者、CMV網膜炎を発症しているHIV/CMV陽性患者及びCMV網膜炎を発症していないHIV/CMV陽性患者に単回又は反復投与した時の薬物動態パラメータ（複数試験結果）

16.1.4 腎移植患者を対象とした成績

バリキサドライシロップ5000mg又は同錠450mgをバルガンシクロビルとして900mg、1日1回2日間反復経口投与した時の薬物動態を評価した。その結果、錠剤に対するドライシロップのガンシクロビルのAUC_{0-t}及びC_{max}の最小二乗幾何平均の比［90%信頼区間］は、それぞれ1.00［0.96,1.04］及び0.95［0.89,1.01］であった[3]（外国人のデータ）。

*16.1.5 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者を対象とした成績

日本人患者（23例）に、バルガンシクロビル16mg/kgを1日2回反復経口投与した時の投与6週目（投与後90分）の血漿中ガンシクロビル濃度（平均値±標準偏差）は、4.59±1.31μg/mLであった[4]。

16.2 吸収

16.2.1 生物学的利用率

健康成人及びHIV及びサイトメガロウイルス陽性患者にバルガンシクロビル900mgを食後に経口投与した時の生物学的利用率は約60%であった（外国人のデータ）。

16.2.2 用量比例性

HIV及びサイトメガロウイルス陽性患者にバルガンシクロビルを食後に経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのAUCは450～2625mgの投与量範囲において用量比例性を示した[5]（外国人のデータ）。

16.2.3 食事の影響

バルガンシクロビルを1日1回3日間、食後に875mg経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのAUC及びC_{max}は、空腹時の投与と比較してそれぞれ約30%及び約14%増加した。最高血漿中濃度到達時間は変わらなかった[5]（外国人のデータ）。

16.3 分布

ガンシクロビルを静脈内投与した時の定常状態時の分布容積は0.680±0.161L/kgであった。ガンシクロビルの血漿蛋白結合率は0.5～51μg/mLの濃度範囲において1～2%であった（外国人のデータ）。

16.4 代謝

血漿中には主にガンシクロビルとして存在し、バルガンシクロビルは僅かに検出されたものの速やかに消失した。血漿中にはガンシクロビル以外の代謝物は検出されなかった。^{14}C-ガンシクロビルを単回経口投与した時の尿及び糞中代謝物量はいずれも排泄量の1～2%程度であった（外国人のデータ）。

16.5 排泄

HIV及びサイトメガロウイルス陽性患者及び健康成人にバルガンシクロビル900mgを単回経口投与した時、主な排泄経路は糸球体ろ過及び尿細管分泌による尿中排泄であった。静脈内投与されたガンシクロビルの全身クリアランス及び腎クリアランスはそれぞれ3.07±0.64mL/min/kg及び2.99±0.67mL/min/kgであり、腎クリアランスは全身クリアランスの大部分を占めていた（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス70mL/min以下）にバルガンシクロビル900mgを単回経口投与した時、腎機能の低下に伴ってガンシクロビルの血漿からの消失は遅延し、AUCは増加した。クレアチニンクリアランスとガンシクロビルの経口クリアランスとの間に相関が認められ、患者の腎機能に対応する本剤（錠剤）の減量の目安を算出した。血液透析により血漿中に存在するガンシクロビルの約50%が除去された。なお、クレアチニンクリアランスが10mL/min未満の血液透析を受けている患者には、ドライシロップの投与を行うこと[6]（外国人のデータ）。［7.2、9.2、9.7.4参照］

クレアチニンクリアランス （mL/min）	例数	ガンシクロビルの薬物動態パラメータ （平均値±標準偏差）		
		経口クリアランス （mL/min）	AUC_{0-t}[a] （μg・h/mL）	消失半減期 （h）
51～70	6	249±99	49.5±22.4	4.85±1.4
21～50	6	136±64	91.9±43.9	10.2±4.4
11～20	6	45±11	223±46	21.8±5.2
≦10	6	12.8±8	366±66	67.5±34

a）最終測定可能時点までのAUC

16.7 薬物相互作用

16.7.1 吸収過程における薬物相互作用

バルガンシクロビルの吸収過程にはペプチドトランスポーター（PEPT1）の関与が示唆されている。ラット小腸にバルガンシクロビル10mMを含む緩衝液を灌流した時、バルガンシクロビルの小腸透過係数に対するバラシクロビル、シクロスポリン、オメプラゾール、ネルフィナビル及びミコフェノール酸 モフェチルの影響は認められなかった。

これら薬剤をヒトにおいてバルガンシクロビルと併用投与した時の相互作用は不明である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈エイズにおけるサイトメガロウイルス感染症〉

17.1.1 本剤の外国における臨床試験はエイズのサイトメガロウイルス網膜炎患者において実施され、ガンシクロビルの静脈内投与による初期治療と同様の効果が認められた。

(1) 初期治療

外国において、新たにサイトメガロウイルス網膜炎と診断されたHIV陽性患者160例を対象とし、本剤を経口投与した群（900mgを1日2回3週間、その後900mgを1日1回1週間投与、80例）とガンシクロビルを静脈内投与した群（5mg/kgを1日2回3週間、その後1日1回1週間投与、80例）との比較試験が実施された。投与4週後までにサイトメガロウイルス網膜炎が進行した患者は、本剤投与群及びガンシクロビル投与群でそれぞれ、9.9%（7/71例）及び10.0%（7/70例）でほぼ同率であった[7]。［7.3参照］

(2) 維持治療

- 上記の4週間の治療（初期治療3週間、その後維持治療1週間）に引き続き、本剤900mgを1日1回経口投与する維持治療に移行した。サイトメガロウイルス網膜炎進行までの平均時間は、初期治療で本剤を投与された群で226日（中央値160日）、初期治療でガンシクロビルを静脈内投与された群で219日（中央値125日）であった[7]。
- 外国において、最低4週間抗サイトメガロウイルス療法を受けていたHIV陽性患者212例に本剤900mgを1日1回経口投与したオープン試験が実施された。試験期間中にサイトメガロウイルス網膜炎が進行した患者は17%（36/212例）であった[8]。

〈臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症〉

17.1.2 国内において実施された移植後サイトメガロウイルス感染

又は感染症患者を対象とした臨床薬理試験の結果、サイトメガロウイルス抗原血症検査の陽性細胞数は本剤投与によって減少した（下表参照）。

有害事象の発現頻度は、肝機能異常 10.5%（4/38 例）、汎血球減少症 5.3%（2/38 例）、好中球数減少 5.3%（2/38 例）、白血球数減少 5.3%（2/38 例）、倦怠感 5.3%（2/38 例）、腎機能異常 5.3%（2/38 例）であった。

適応疾患		例数	中央値	最小値	最大値
造血幹細胞移植	初期開始時	9	43.0	14	125
	初期 8 日目	9	2.0	0	19
	初期 15 日目	1	0.0	0	0
	初期最終評価日	9	1.0	0	11
腎移植	初期開始時	19	36.0	1	1978
	初期 8 日目	19	2.0	0	4116
	初期 15 日目	13	0.0	0	632
	初期最終評価日	19	0.0	0	260
肝移植	初期開始時	9	31.0	8	334
	初期 8 日目	9	0.0	0	11
	初期 15 日目	2	0.5	0	1
	初期最終評価日	9	0.0	0	7

CMV 抗原陽性細胞数の推移（初期治療期間）

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

***17.1.3** 国内医師主導治験（非盲検単群試験）において、生後 21 日以内に尿中にサイトメガロウイルスが検出された 2 ヵ月齢以内の中枢神経障害を有する症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者 24 例を対象に、バルガンシクロビル 16mg/kg を 1 日 2 回、6 ヵ月間経口投与した。

主要評価項目の投与 6 ヵ月後の全血中 CMV 量のベースラインからの変化量（中央値）は-246.0IU/mL（95%信頼区間：-905.0～-35.0IU/mL）（p<0.0001）であった。副次評価項目の投与 6 ヵ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化が「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度）」の患者の割合は 100.0%（24／24 例）（95%信頼区間：86.2～100.0%）であった。

副作用の発現頻度は、好中球数減少 33.3%（8／24 例）、好中球減少症 8.3%（2／24 例）、貧血 4.2%（1／24 例）であった[9]。［7.8 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

バルガンシクロビルは、ガンシクロビルの L-バリンエステル（プロドラッグ）であり、経口投与されたのち、腸管及び肝臓のエステラーゼにより速やかにガンシクロビルに変換される。プロドラッグ化により経口吸収性が大幅に改善され、高い AUC が得られる。ガンシクロビルはサイトメガロウイルス感染細胞内においてウイルス由来のプロテインキナーゼ（UL97）にリン酸化されてガンシクロビル一リン酸になり、さらにウイルス感染細胞に存在するプロテインキナーゼにリン酸化されて活性型のガンシクロビル三リン酸になる。ガンシクロビル三リン酸はウイルス DNA ポリメラーゼの基質であるデオキシグアノシン三リン酸（dGTP）の取り込みを競合的に阻害し、ガンシクロビル三リン酸が DNA に取り込まれ、ウイルス DNA の延長を停止又は制限することによって DNA 鎖の複製を阻害する[10)～12)]。

18.2 抗ウイルス作用

18.2.1 ヒトサイトメガロウイルスの標準株（AD169, Towne, Major, BT1943, Davis）に対する in vitro におけるガンシクロビルの IC_{50} 値は、0.4～7.0μmol/L であった。また、臨床分離株（後天性免疫不全症候群、ヒトサイトメガロウイルス単核症及び腎移植患者等からの分離株）に対する in vitro でのガンシクロビルの IC50 値は、0.08～14μmol/L であった[13)、15)～18)]。

18.2.2 マウスにマウスサイトメガロウイルスを接種し、感染後 6 時間目より、1～50mg/kg を 1 日 2 回、5 日間皮下投与した実験では、ガンシクロビル投与群の生存率は 25mg/kg 以上の用量で 75%以上であったが、対照（生理食塩液）群では 10%であった[14)]。

18.3 薬剤耐性

免疫機能の低下した患者に発症したサイトメガロウイルス感染症の治療のためにバルガンシクロビルを長期投与した場合、ガンシクロビルに対する耐性ウイルスが検出される場合がある。耐性ウイルスには、ガンシクロビルのモノリン酸化に関与するウイルスキナーゼ（UL97）遺伝子又はウイルス DNA ポリメラーゼ（UL54）遺伝子の変異がみられる。UL97 遺伝子が変異したウイルスは、ガンシクロビルに対してのみ耐性を示し、一方、UL54 遺伝子が変異したウイルスは、類似の作用機序を持つ他の抗ウイルス剤にも交差耐性を示す。

サイトメガロウイルス網膜炎と診断された AIDS 患者にバルガンシクロビルが投与され、148 例の患者から分離した多形核白血球について、サイトメガロウイルスの遺伝子型変異解析を実施した結果、3、6、12、18 ヵ月後の UL97 耐性変異体の発現率は、それぞれ 2.2%、6.5%、12.8%及び 15.3%であった。

固形臓器移植患者に移植後 10 日以内から 100 日までバルガンシクロビルが経口投与され、移植後 100 日目に採血できた 198 例の血液サンプルから分離した多形核白血球について、遺伝子型変異解析を実施した結果、UL97 耐性変異体は検出されなかった。また、移植後 12 ヵ月までにサイトメガロウイルス感染症が疑われた患者 55 名についても、UL97 耐性変異体は検出されなかった[19)～24)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：バルガンシクロビル塩酸塩
（Valganciclovir Hydrochloride）

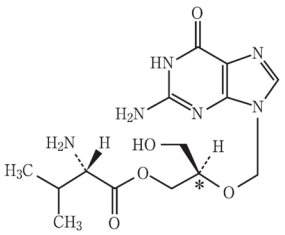
化学名：(2*RS*)-2-[(2-Amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)methoxy]-3-hydroxypropyl(2*S*)-2-amino-3-methylbutanoate monohydrochloride

分子式：$C_{14}H_{22}N_6O_5$・HCl

分子量：390.82

性　状：白色～黄白色の粉末である。水、*N*,*N*-ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。0.001mol/L 塩酸試液に溶ける。

構造式：



・HCl 及び C*位エピマー

20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

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

キャップを瓶本体に強く押しつけたまま（カチカチ音がしない状態まで）左に回して開けること。

〈錠〉

20.2 バリキサ錠 450mg の開封後の保存方法

ボトル開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈バリキサ錠 450mg〉

60 錠[ボトル（バラ）]

〈バリキサドライシロップ 5000mg〉

12.0g［瓶］

*23. 主要文献

1) 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臓器移植後のサイトメガロウイルス感染予防・発症抑制(成人))
2) 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)
3) 田辺三菱製薬(株)：バリキサ錠450mg及びバリキサドライシロップ5000mgの生物学的同等性(社内資料)
4) 田辺三菱製薬(株)：症候性先天性CMV感染児を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験の薬物動態(2022年6月バリキサドライシロップ5000mg一変申請CTD 2.7.2.2.2.1)
5) Brown F, et al.：Clin Pharmacokinet. 1999；37(2)：167-176
6) Czock D, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2002；72(2)：142-150
7) Martin DF, et al.：N Engl J Med. 2002；346(15)：1119-1126
8) Lalezari J, et al.：J Acquir Immune Defic Syndr. 2002；30(4)：392-400
9) 田辺三菱製薬(株)：症候性先天性CMV感染児を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験(2022年6月バリキサドライシロップ5000mg一変申請CTD 2.7.3.2.1、CTD 2.7.4.2.1)
10) Ashton WT, et al.：Biochem Biophys Res Commun. 1982；108(4)：1716-1721
11) Smee DF, et al.：Mol Cell Biochem. 1985；69(1)：75-81
12) Mar EC, et al.：J Virol. 1985；53(3)：776-780
13) Cheng YC, et al.：Proc Natl Acad Sci U S A. 1983；80(9)：2767-2770
14) Freitas VR, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1985；28(2)：240-245
15) Plotkin SA, et al.：J Infect Dis. 1985；152(4)：833-834
16) Field AK, et al.：Proc Natl Acad Sci U S A. 1983；80(13)：4139-4143
17) Smith KO, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1982；22(1)：55-61
18) Tocci MJ, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1984；25(2)：247-252
19) Tatarowicz WA, et al.：J Infect Dis. 1992；166(4)：904-907
20) Smith IL, et al.：J Infect Dis. 1997；176(1)：69-77
21) Erice A, et al.：J Infect Dis. 1997；175(5)：1087-1092
22) Jabs DA, et al.：J Infect Dis. 2001；183(2)：333-337
23) Boivin G, et al.：J Infect Dis. 2001；184(12)：1598-1602
24) Boivin G, et al.：J Infect Dis. 2004；189：1615-1618

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505　大阪市中央区道修町3-2-10
電話　0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

バリキサ®ドライシロップ 5000mg

（バルガンシクロビル塩酸塩製剤）

製造販売承認事項一部変更承認申請書

添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.9　一般的名称に係る文書

田辺三菱製薬株式会社

1

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　INN

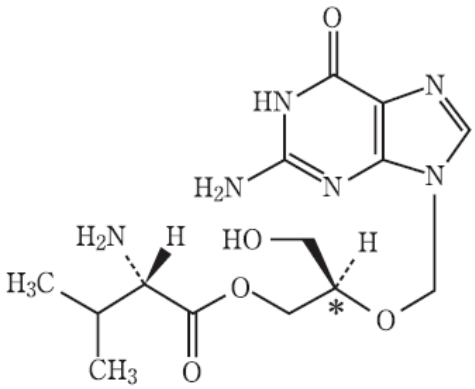
Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (r-INN)として，WHO Drug Information, Vol.12, No.2, 1998, List 40 (p.203)に以下のとおり示された．

r-INN　：valganciclovir
化学名：L-valine, ester with 9-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]guanine

1.9.2　JAN

本邦における医薬品一般的名称（JAN）は，平成 16 年 10 月 28 日付け薬食審査発第 1028006 号　厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医薬品の一般的名称について」により，以下のとおり定められた．

JAN（日本名）：バルガンシクロビル塩酸塩
JAN（英名）　：Valganciclovir Hydrochloride



・HCl 及びC*位エピマー

WHO Drug Information, Vol.12, No.2, 1998, List 40 及び平成 16 年 10 月 28 日付け薬食審査発第 1028006 号　厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知を以下に添付する．

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 40

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43 R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–73) and Recommended (1–35) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 9, 1996.*

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMENDÉES (DCI Rec): Liste 40

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisises par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–73) et recommandées (1–35) dans la *Liste récapitulative No. 9, 1996.*

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS (DCI Rec.): Lista 40

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–73) y Recomendadas (1–35) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 9, 1996.*

trastuzumabum

trastuzumab	immunoglobulin G 1 (human-mouse monoclonal rhuMab HER2 γ_1-chain anti-human p185$^{c\text{-}erbB2}$ receptor), disulfide with human-mouse monoclonal rhuMab HER2 light chain, dimer
trastuzumab	immunoglobuline G 1 (chaîne γ_1 de l'anticorps monoclonal de souris humanisé rhuMab HER2 dirigé contre le récepteur humain p185$^{c\text{-}erbB2}$), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris humanisé rhuMab HER2
trastuzumab	inmunoglobulina G 1 (cadena γ_1 del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón rhuMab HER2 dirigido contra el receptor humano p185$^{c\text{-}erbB2}$), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón rhuMab HER2

tremacamrum

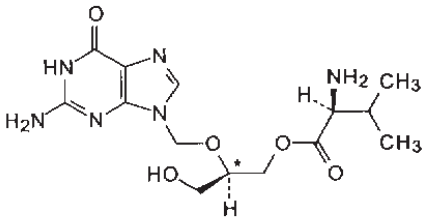
tremacamra	1-453-glycoprotein ICAM I (human reduced)
tremacamra	glycoprotéine comprenant 453 amino-acides, constituée du domaine extracellulaire de la molécule d'adhésion intracellulaire-1 humaine (ICAM-1), obtenue par génie génétique
tremacamra	1-453-glicoproteína ICAM I (humana reducida)

QTSVSPSKVI LPRGGSVLVT CSTSCDQPKL LGIETPLPKK
ELLLPGNNRK VYELSNVQED SQPMCYSNCP DGQSTAKTFL
TVYWTPERVE LAPLPSWQPV GKNLTLRCQV EGGAPRANLT
VVLLRGEKEL KREPAVGEPA EVTTTVLVRR DHHGANFSCR
TELDLRPQGL ELFENTSAPY QLQTFVLPAT PPQLVSPRVL
EVDTQGTVVC SLDGLFPVSE AQVHLALGDQ RLNPTVTYGN
DSFSAKASVS VTAEDEGTQR LTCAVILGNQ SQETLQTVTI
YSFPAPNVIL TKPEVSEGTE VTVKCEAHPR AKVTLNGVPA
QPLGPRAQLL LKATPEDNGR SFSCSATLEV AGQLIHKNQT
RELRVLYGPR LDERDCPGNW TWPENSQQTP MCQAWGNPLP
ELKCLKDGTF PLPIGESVTV TRDLEGTYLC RARSTQGEVT
REVTVNVLSP RYE

valganciclovirum

valganciclovir	L-valine, ester with 9-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]guanine
valganciclovir	(2*S*)-2-amino-3-méthylbutanoate de (2*RS*)-2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)méthoxy]-3-hydroxypropyle
valganciclovir	L-valinato de 9-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etoxi]metil]guanina

$C_{14}H_{22}N_6O_5$



and epimer at C*
et l'épimère en C*
y el epímero al C*

xaliprodenum
xaliproden

1,2,3,6-tetrahydro-1-[2-(2-naphthyl)ethyl]-4-(α,α,α-trifluoro-*m*-tolyl)pyridine

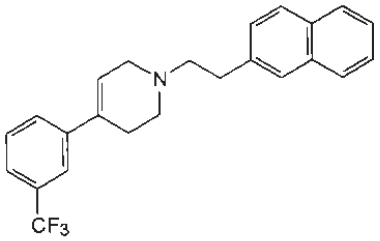
xaliprodène

1-[2-(naphtalén-2-yl)éthyl]-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,3,6-tétrahydropyridine

xaliprodeno

1,2,3,6-tetrahidro-1-[2-(2-naftil)etil]-4-(α,α,α-trifluoro-*m*-tolil)piridina

$C_{24}H_{22}F_3N$



ziconotidum
ziconotide

L-cysteinyl-L-lysylglycyl-L-lysylglycyl-L-alanyl-L-lysyl-L-cysteinyl-L-seryl-L-arginyl-L-leucyl-L-methionyl-L-tyrosyl-L-α-aspartyl-L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-threonylglycyl-L-seryl-L-cysteinyl-L-arginyl-L-serylglycyl-L-lysyl-L-cysteinamide cyclic (1→16), (8→20), (15→25)-tris(disulfide)

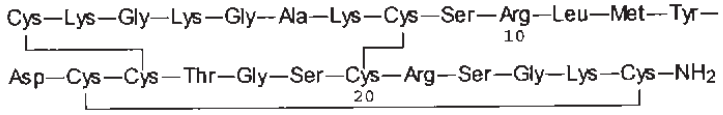
ziconotide

(1→16),(8→20),(15→25)-tris(disulfure cyclique) du L-cystéinyl-L-lysyl-glycyl-L-lysyl-glycyl-L-alanyl-L-lysyl-L-cystéinyl-L-séryl-L-arginyl-L-leucyl-L-méthionyl-L-tyrosyl-L-aspartyl-L-cystéinyl-L-cystéinyl-L-thréonyl-glycyl-L-séryl-L-cystéinyl-L-arginyl-L-séryl-glycyl-L-lysyl-L-cystéinamide

ziconotida

(1→16), (8→20), (15→25)-tris(disulfuro cíclico) de L-cisteinil-L-lisilglicil-L-lisilglicil-L-alanil-L-lisil-L-cisteinil-L-seril-L-arginil-L-leucil-L-metionil-L-tirosil-L-α-aspartil-L-cisteinil-L-cisteinil-L-treonilglicil-L-seril-L-cisteinil-L-arginil-L-serilglicil-L-lisil-L-cisteinamida

$C_{102}H_{172}N_{36}O_{32}S_7$



薬食審査発第 1028006 号
平成１６年１０月２８日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のあった物質につき、新たに一般的名称を別表１及び別表２のとおり定めたので、御了知の上、別表３の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。

別表１は、医薬品名称調査会及び医薬品名称専門協議においてＪＡＮが決定されたが、まだＩＮＮとの整合が図られる可能性のある物質について、別表２は、本体若しくは遊離体についてｒ－ＩＮＮが決定しているもの又はＩＳＯ規格として採択されたもので、届出内容について医薬品名称調査会及び医薬品名称専門協において検討し、ＪＡＮに収載された物質についてまとめたものである。

薬食審査発第 1028006 号
平成１６年１０月２８日

特許庁審査業務部商標課長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

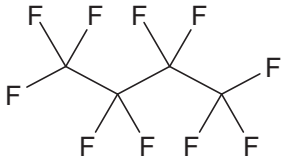
医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のあった物質につき、新たに一般的名称を別表１及び別表２のとおり定めたので、御了知の上、別表３の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。

別表１は、医薬品名称調査会及び医薬品名称専門協議においてＪＡＮが決定されたが、まだＩＮＮとの整合が図られる可能性のある物質について、別表２は、本体若しくは遊離体についてｒ－ＩＮＮが決定しているもの又はＩＳＯ規格として採択されたもので、届出内容について医薬品名称調査会及び医薬品名称専門協において検討し、ＪＡＮに収載された物質についてまとめたものである。

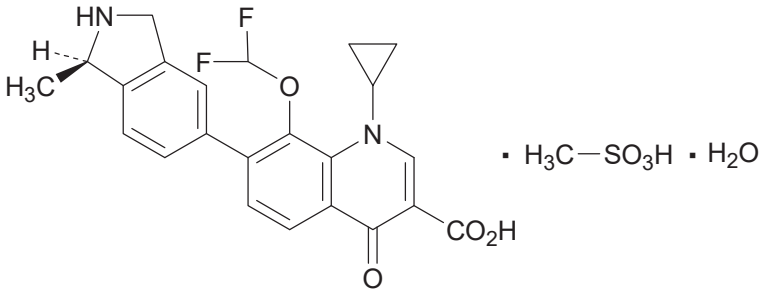
（別表１）

登録番号 ： 16-1-A2
ＪＡＮ（日本名） ：ペルフルブタン
ＪＡＮ（英名） ：Perflubutane

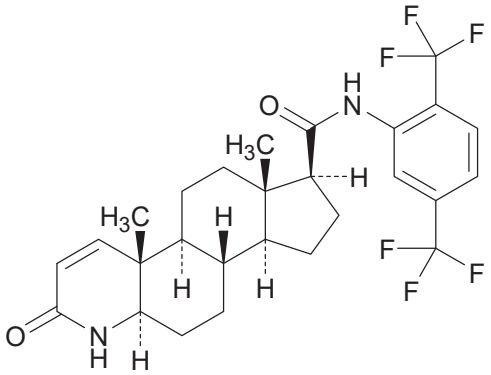


（別表 2）

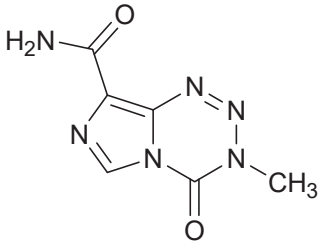
登録番号 ：15-4-B1
ＪＡＮ（日本名） ：メシル酸ガレノキサシン水和物
ＪＡＮ（英名） ：Garenoxacin Mesilate Hydrate



登録番号 ： 15-4-B2
ＪＡＮ（日本名） ：デュタステリド
ＪＡＮ（英名） ：Dutasteride



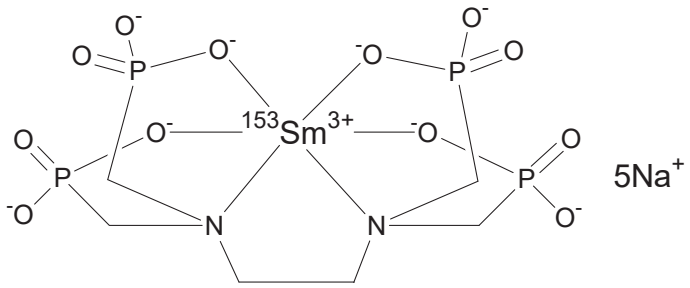
登録番号 ： 15-4-B3
ＪＡＮ（日本名） ：テモゾロミド
ＪＡＮ（英名） ： Temozolomide



登録番号 ： 15-4-B4

ＪＡＮ（日本名） ：サマリウム（^{153}Sm）レキシドロナムナトリウム

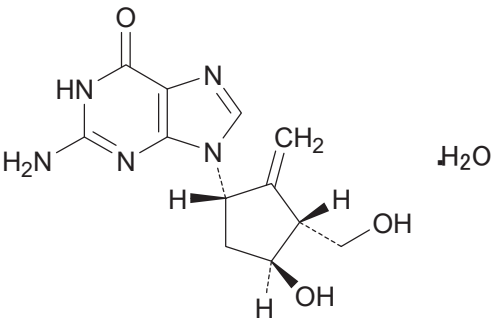
ＪＡＮ（英名） ：Samarium(^{153}Sm) Lexidronam Sodium



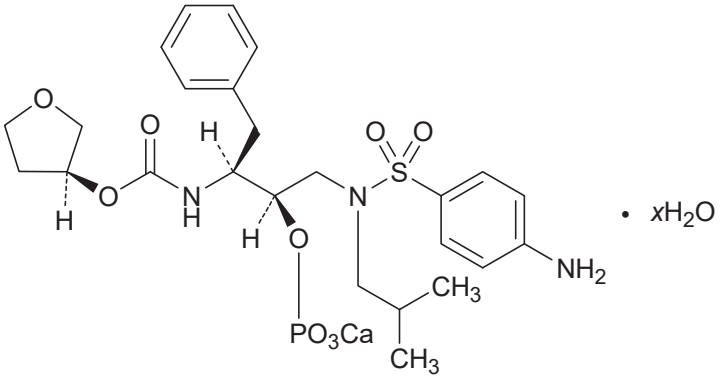
登録番号 ： 15-4-B5

ＪＡＮ（日本名） ：エンテカビル水和物

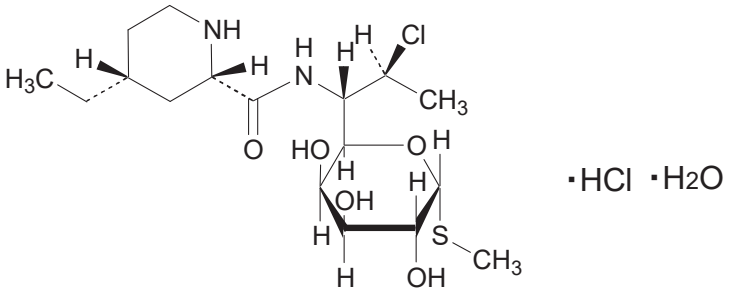
ＪＡＮ（英名） ：Entecavir Hydrate



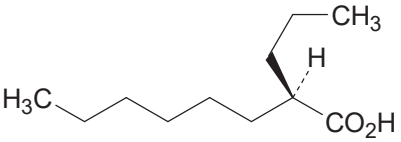
登録番号 ： 15-4-B6
ＪＡＮ（日本名） ：ホスアンプレナビルカルシウム水和物
ＪＡＮ（英名） ：Fosamprenavir Calcium Hydrate



登録番号 ： 16-1-B1
ＪＡＮ（日本名） ：ピルリマイシン塩酸塩水和物
ＪＡＮ（英名） ：Pirlimycin Hydrochloride Hydrate



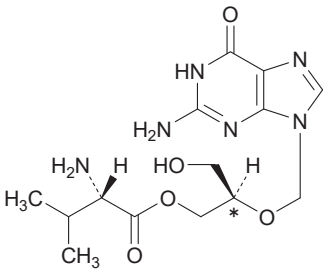
登録番号 ： 16-1-B2
ＪＡＮ（日本名） ：アルンド酸
ＪＡＮ（英名） ：Arundic Acid



登録番号 ： 16-2-B1

ＪＡＮ（日本名） ：バルガンシクロビル塩酸塩

ＪＡＮ（英名） ：Valganciclovir Hydrochloride



・HCl　及びC＊位エピマー

（別表３）

登録番号 ：14-2-A1
[変更前]
ＪＡＮ（日本名） ：アトリズマブ（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英名） ：Atlizumab（Genetical Recombination）

[変更後]
ＪＡＮ（日本名） ：トシリズマブ（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英名） ：Tocilizumab（Genetical Recombination）

バリキサ®ドライシロップ 5000mg

（バルガンシクロビル塩酸塩製剤）

製造販売承認事項一部変更承認申請書

添付資料

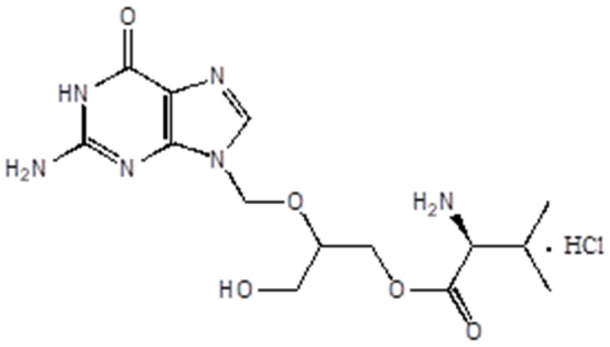
第 1 部（モジュール 1）

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

田辺三菱製薬株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	9-{[2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl}guanine monoester with L-valine, monohydrochloride（別名バルガンシクロビル塩酸塩）及びその製剤
構造式	
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
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． ＜維持療法＞ 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（m^2）×推定糸球体ろ過量（mL/min/1.73m^2）
劇薬等の指定	毒薬（原体・製剤），指定医薬品（原体・製剤），処方せん医薬品（原体・製剤）
市販名及び有効成分・分量	原体：バルガンシクロビル塩酸塩 製剤：バリキサ錠 450 mg（1 錠中バルガンシクロビル塩酸塩 496.3 mg 含有） バリキサドライシロップ 5000 mg（1 ボトル（粉末 12g）中バルガンシクロビル塩酸塩 5.51 g 含有）

毒性

単回投与

概略の致死量(mg/kg)	経口投与
マウス（♂♀）	＞2000（死亡なし）
イヌ （♂♀）	＞1000（死亡なし）

反復投与毒性

動物種 (♂♀)	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	毒性学的無影響量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	14 日間	静脈内	0，20,100	<20	腎炎，精巣萎縮 (♂)
マウス	26 週間	経口	0,1,10,100	♂:<1，♀:10	精巣萎縮 (♂)，貧血
ラット	13 週間	経口	0,2,20,200	2	精巣萎縮 (♂)，白血球減少
イヌ	13 週間	経口	0,0.2,2	♂:<0.2,♀:0.2	精巣萎縮 (♂)，白血球減少

副作用	［バルガンシクロビル 900 mg を 1 日 2 回投与，最長 21 日間・国内臨床薬理試験］ （対象：移植後サイトメガロウイルス感染及び感染症患者） 副作用発現率　12 例／38 例＝31.6% 副作用の種類　件数 肝機能異常　3 例（7.9%）　胃不快感　1 例（2.6%） 白血球数減少　2 例（5.3%）　肺真菌症　1 例（2.6%） 汎血球減少症　2 例（5.3%）　好中球数減少　1 例（2.6%） 倦怠感　2 例（5.3%）　低蛋白血症　1 例（2.6%） 上腹部痛　1 例（2.6%）　発疹　1 例（2.6%） （海外） 副作用発現率　246／370＝66.5% 副作用の種類　件数（n=370） 好中球減少症　77　発熱　15 貧血　53　血小板減少症　14 下痢　47　白血球減少症　10 悪心　34　食欲減退　9 疲労　21　そう痒症　8 嘔吐　18　網膜剥離　8 皮膚炎　16　硝子体浮遊物　8 頭痛　16　等 ［使用成績調査］（対象：後天性免疫不全症候群におけるサイトメガロウイルス感染症患者） 副作用発現率　47 例／211 例＝22.3% 副作用の種類　例数 白血球減少（白血球減少症及び白血球数減少）　10 例（4.7%） 汎白血球減少症　8 例（3.8%） 貧血　6 例（2.8%） 等 ［使用成績調査］（対象：臓器移植（造血幹細胞移植も含む）後のサイトメガロウイルス感染症患者） 副作用発現率　158 例／680 例＝23.2% 副作用の種類　例数 白血球減少（白血球減少症及び白血球数減少）　74 例（10.9%） 血小板減少（血小板減少症及び血小板数減少）　40 例（ 5.9%） 等
会社	田辺三菱製薬株式会社　製剤：輸入

（追加）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	＜バリキサドライシロップ 5000 mg のみ＞ 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症
用法・用量	＜バリキサドライシロップ 5000 mg のみ＞ 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.
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	［製造販売後臨床試験（国内臨床薬理試験）］ （対象：後天性免疫不全症候群におけるサイトメガロウイルス網膜炎患者） 副作用発現率　3 例／8 例＝37.5% 副作用の種類　例数 骨髄抑制　1 例（12.5%）　γ-GTP 上昇　1 例 1)（12.5%） 白血球減少　1 例（12.5%）　肝機能障害（AST，ALT 値上昇）1 例 2)（12.5%） 白血球減少症 1 例（12.5%） 1)「骨髄抑制」と同一症例，2)「白血球減少症」と同一症例 ［国内医師主導治験］ （対象：症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者） 副作用発現率　11 例／24 例＝45.8% 副作用の種類　例数 好中球数減少　8 例（33.3%）　貧血　1 例（4.2%） 好中球減少症　2 例（8.3%）
会社	

バリキサ®ドライシロップ5000mg

（バルガンシクロビル塩酸塩製剤）

製造販売承認事項一部変更承認申請書

添付資料

第1部（モジュール1）

1.12　添付資料一覧

田辺三菱製薬株式会社

第5部（モジュール5）臨床試験報告書
5.2　臨床試験一覧表

5.3　試験報告書及び関連情報
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
該当する資料なし

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
該当する資料なし

5.3.1.3　In Vitro－In Vivoの関連を検討した試験報告書
該当する資料なし

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書
該当する資料なし

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書
該当する資料なし

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
該当する資料なし

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書
該当する資料なし

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当する資料なし

5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当する資料なし

5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書
該当する資料なし

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書
該当する資料なし

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書
該当する資料なし

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
該当する資料なし

5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
該当する資料なし

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	評価/参考	掲載誌名	申請電子データ有無
5.3.5.1－1	A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded Investigation of Six Weeks vs. Six Months of Oral Valganciclovir Therapy In Infants With Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection（CASG112）	—	2008年6月～2013年5月	海外	参考	—	無
5.3.5.1－2	Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease.	Kimberlin DW, et al.	2008年6月～2013年5月	海外	参考	N Engl J Med. 2015;372:933-43.	無
5.3.5.1－3	Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial.	Kimberlin DW, et al.	1991年～1999年	海外	参考	J Pediatr. 2003;143:16-25.	無
5.3.5.1－4	Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system.	Oliver SE, et al.	1991年～1999年	海外	参考	J Clinl Virology. 2009;46(Suppl4): S22-6.	無

5.3.5.2　非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	評価/参考	掲載誌名	申請電子データ有無
5.3.5.2－1	症候性先天性サイトメガロウイルス感染児を対象としたバルガンシクロビル塩酸塩ドライシロップの有効性および安全性を評価する多施設共同非盲検単群試験（VGCV-1）	—	2020年2月～2021年5月	神戸大学医学部附属病院他計6施設（国内）	評価	—	有
5.3.5.2－2	症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児を対象としたバルガンシクロビル医師主導治験後の追跡調査（中間データ）	—	2020年12月～実施中	神戸大学医学部附属病院他計6施設（国内）	参考	—	無

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当する資料なし

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	評価／参考	掲載誌名	申請電子データ有無
5.3.5.4－1	追加統計解析計画書（VGCV-1試験，新生児及び小児に関するバリキサの国内感染症・副作用の市販後自発報告）	—	—	田辺三菱製薬株式会社（国内）	評価	—	無
5.3.5.4－2	追加TFLs（VGCV-1試験，新生児及び小児に関するバリキサの国内感染症・副作用の市販後自発報告）	—	—	田辺三菱製薬株式会社（国内）	評価	—	無

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	評価／参考	掲載誌名	申請電子データ有無
5.3.6－1	再審査申請資料概要・添付資料（2015年2月提出）	—	—	—	—	—	—
5.3.6－2	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report [redacted]	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	—	—	—	—
5.3.6－3	Drug Safety Report [redacted]	—	—	—	—	—	—
5.3.6－4	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report [redacted]	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	—	—	—	—
5.3.6－5	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report [redacted]	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	—	—	—	—
5.3.6－6	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report [redacted]	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	—	—	—	—

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	評価/参考	掲載誌名	申請電子データ有無
5.3.7－1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7－2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7－3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7－4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7－5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	—	—	—	—	—	—

5.4　参考文献

資料番号	表題，著者名，出典	モジュール番号
5.4-1	多屋馨子．サイトメガロウイルス感染症とは．国立感染症研究所感染症情報センター．IDWR 2003年第15号［閲覧日：2021年9月1日］．Available from: https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/407-cmv-intro.html	2.5
5.4-2	山田秀人．新たな妊婦と新生児のCMVスクリーニング方法．厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業：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．最近の研究成果［インターネット］．神戸大学医学部産科婦人科学教室．2017［閲覧日：2022年5月16日］.Available from: https://www.med.kobe-u.ac.jp/cmv/new_results html	2.5
5.4-3	Koyano S, Inoue N, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, et al. for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicenter study. BMJ Open. 2011; 1: e000118.	2.5
5.4-4	Yamada H, Tanimura K, Fukushima S, Fujioka K, Deguchi M, Sasagawa Y, et al. A cohort study of the universal neonatal urine screening for congenital cytomegalovirus infection. J Infect Chemother. 2020;26:790-4.	2.5，2.7.3
5.4-5	森内浩幸. 先天性CMV感染治療プロトコール. 小児感染免疫. 2010;22(4):385-9.	2.5，2.7.4
5.4-6	Koyano S, Morioka I, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, et al. for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Congenital cytomegalovirus in Japan: More than 2 year follow up of infected newborns. Pediatr Int. 2018; 60:57-62.	2.5
5.4-7	Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital cytomegalovirus - a European expert consensus statement on diagnosis and management. Pediatr Infect Dis J. 2017;36:1205-13.	2.5，2.7.3，2.7.4
5.4-8	Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis. 2017;17:e177-88.	2.5，2.7.3，2.7.4
5.4-9	Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol. 2007;17:355-63.	2.5
5.4-10	Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ, Boppana SB, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2014;164:855-9.	2.5
5.4-11	Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, Hedlund G, Stagno S, Britt WJ, et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics 1997;99:409-14.	2.5
5.4-12	Stagno S, Whitley RJ, Herpesvirus infections of pregnancy. part I : cytomegalovirus and epstein–barr virus infections. New Eng J Med. 1985;313:1270-4.	2.5
5.4-13	Nishida K, Morioka I, Nakamachi Y, Kobayashi Y, Imanishi T, Kawano S, et al. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. Brain Dev. 2016;38:209-16.	2.5

5.4-14	母子感染の予防と診療に関する研究班．国立研究開発法人日本医療研究開発機構　成育疾患克服等総合研究事業．母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究：平成27年度分担研究報告書―［閲覧日：2022年3月31日］． Available from: http://cmvtoxo.umin.jp/doc/h27_part.pdf	2.5
5.4-15	Kawada J, Torii Y, Kawano Y, Suzuki M, Kamiya Y, Kotani T, et al. Viral load in children with congenital cytomegalovirus infection identified on newborn hearing screening. J Clin Virol. 2015;65:41-5.	2.5
5.4-16	Fukushima S, Morioka I, Ohyama S, Nishida K, Iwatani S, Fujioka K, et al. Prediction of poor neurological development in patients with symptomatic congenital cytomegalovirus diseases after oral valganciclovir treatment. Brain Dev. 2019;41:743-50.	2.5, 2.7.3, 2.7.4
5.4-17	Ohyama S, Morioka I, Fukushima S, Yamana K, Nishida K, Iwatani S, et al. Efficacy of valganciclovir treatment depends on the severity of hearing dysfunction in symptomatic infants with congenital cytomegalovirus infection. Int J Mol Sci. 2019;20:1388.	2.5, 2.7.3, 2.7.4
5.4-18	Suganuma E, Sakata H, Adachi N, Asanuma S, Furuichi M, Uejima Y, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of oral valganciclovir in patients with congenital cytomegalovirus infection. J Infect Chemother. 2021;27:185-91.	2.5
5.4-19	Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. J Infect Dis. 2008;197:836-45.	2.5, 2.7.2, 2.7.3
5.4-20	田中敏章, 編著. 小児の臨床検査基準値ポケットガイド. 第2版. 東京: じほう; 2014.	2.5, 2.7.4
5.4-21	戸谷誠之, 宮坂勝之, 白幡聡, 編集. こどもの検査値ノート. 第2版. 東京: 医学書院; 2004.	2.5, 2.7.4
5.4-22	Bilavsky E, Shahar-Nissan K, Pardo J, Attias J, Amir J. Hearing outcome of infants with congenital cytomegalovirus and hearing impairment. Arch Dis Child. 2016;101(5):433-8.	2.7.4
5.4-23	Ziv L, Yacobovich J, Pardo J, Yarden-Bilavsky H, Amir J, Osovsky M, et al. Hematologic adverse events associated with prolonged valganciclovir treatment in congenital cytomegalovirus infection. Pediatr Infect Dis J. 2019;38(2):127-30.	2.7.4
5.4-24	Dorfman L, Amir J, Attias J, Bilavsky E. Treatment of congenital cytomegalovirus beyond the neonatal period: an observational study. Eur J Pediatr. 2020;179(5):807-12.	2.7.4
5.4-25	Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital ncyromegalovirus disease involving the central newvous system: a randomized, controlled trial. J Pediatr. 2003;143:16-25.	2.5, 2.7.2
5.4-26	Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. J Clin Virol. 2009;46:S22-6.	2.5, 2.7.2
5.4-27	Trang JM, Kidd L, Gruber W, Storch G, Demmler G, Jacobs R, et al. Linear single - dose pharmacokinetics of ganciclovir in newborns with congenital cytomegalovirus infections. Clin Pharmacol Ther. 1993;53(1):15-21.	2.5, 2.7.2