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 2 部（モジュール 2）

2.2　緒言

田辺三菱製薬株式会社

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

2.2 緒言

先天性サイトメガロウイルス（以下，CMV）感染症は，CMV の初感染，再感染又は再活性化を受けた妊婦から，ウイルスが胎盤経由で胎児に移行して発症する疾患である．先天性 CMV 感染症患児の 30～41%は，SGA（small for gestational age），小頭症，肝腫大，脾腫，黄疸，点状出血又は紫斑，ブルーベリーマフィン発疹，神経学的徴候（嗜眠，筋緊張低下，痙攣発作，吸いつき反射不良），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，網脈絡膜炎等の症状を示す症候性先天性 CMV 感染症である．本邦における症候性先天性 CMV 感染症の発生率は 2.48/10,000 出生であり，2015 年国内出生数を基に算出した症候性先天性 CMV 感染症患児数は 184～326 名とされている（国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）成育疾患克服等総合研究事業の母子感染の予防と診療に関する研究班のレセプトデータを用いた疫学調査結果報告）．

症候性先天性 CMV 感染症患児の 40～90%では，感音性難聴，精神発達遅滞，脳性麻痺，痙攣発作，精神運動後遺症，網脈絡膜炎等の神経学的後遺症が残る．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が，国内及び海外ともに症候性先天性 CMV 感染症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．

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，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．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．

国際先天性 CMV 感染症学会の「International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group」や欧州小児感染症学会の「A European Expert Consensus Statement」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．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．

本剤の症候性先天性 CMV 感染症に対する有効性及び安全性は，日本人の症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした国内医師主導治験「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）により評価した．

国内医師主導治験の結果から，症候性先天性 CMV 感染症患者に対して，本剤 16 mg/kg を 1 日 2 回，6 ケ月間，経口投与することにより，全血中 CMV 量の有意な低下が認められ，抗ウイルス効果が確認できた. また, 原疾患に伴う中枢神経障害の一つである聴力障害についても，本剤は悪化を抑制した．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，網脈絡膜炎も改善した．国内医師主導治験後の観察研究の 1 歳時点での聴力障害レベルの評価でも多くの被験者で聴力悪化が抑制され，発達評価においても問題なく推移している．これらの結果は，海外医師主導治験においても同様であった．また，症候性先天性 CMV 感染症患者への本剤使用時の安全性リスクは，既適応症でのリスクを上回るものではなく，既適応症と同様に，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られた．

上記に示した背景及び国内医師主導治験の結果より，本剤は症候性先天性 CMV 感染症患者の治療選択肢として有用な薬剤と判断したため, 製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした．