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）

2.4　非臨床試験の概括評価

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.4　非臨床試験の概括評価 4
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.2　薬理試験 5
2.4.3　薬物動態試験 5
2.4.4　毒性試験 5
2.4.5　総括及び結論 5
2.4.6　参考文献一覧 5

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

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

症候性先天性サイトメガロウイルス（以下，CMV）感染症の治療の効能・効果の追加に係るバルガンシクロビル塩酸塩製剤（バリキサドライシロップ 5000mg，以下，本剤）の承認事項一部変更承認申請にあたり，小児における本剤の今回申請する用法・用量における有効性及び安全性について，非臨床試験の追加実施の必要性を検討した．

有効性については，今回申請する対象疾患の原因である CMV が既承認効能の原因ウイルスと同一であることから，非臨床試験成績に基づく有効性に関する説明内容は，提出済みである既承認効能に関する説明内容と差はないと考えられ，有効性に関する新たな非臨床試験は実施不要と判断した．

安全性については，今回申請する効能の対象患者は，既承認効能の対象患者集団の年齢層及び投与期間（最低年齢：0 歳，投与期間：200 日まで）に含まれており，既承認効能に関する使用成績調査で収集された国内小児患者 27 名（1 歳未満 5 名を含む）の安全性プロファイルに成人患者と明らかな差異はなく（2.7.4.6.2.2），海外の 4 ケ月齢未満の乳児患者計 153 名への本剤投与において認められた有害事象は既知の本剤の安全性プロファイルの範囲内であった（2.7.4.6.3）．また，国際先天性 CMV 感染症学会の「International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group」において推奨されている用法・用量（申請用法・用量と同一）で実施された海外臨床試験（CASG112 試験，投与開始時最低日齢：2 日齢，投与期間：6 週又は 6 ケ月）においても，投与期間が国内医師主導治験と同一である 6 ケ月投与群の小児患者 47 名の安全性に大きな問題はなく（2.5.5.8），安全性を規定すると考えられる全身曝露量についても民族差はなかった（2.7.2.3.1）．したがって，症候性先天性 CMV 感染症と診断された患者対象の国内医師主導治験の開始にあたっては，本剤投与の安全性は，これらの臨床安全性データにより十分にサポートされていると考えられたため，幼若動物試験を含む新たな非臨床試験は実施不要と判断した．

2.7.2.3.2 に示すように，今回申請する 1 日用量は既承認用量と比較して 1.14～1.25 倍高いが，申請用量を小児に投与した時の本剤の活性代謝物であるガンシクロビル（以下，GCV）の曝露量は，既承認用量を小児に投与した時のそれと大きく異ならないと考えられた．また，初回承認時申請資料において説明したように本剤及び GCV の非臨床試験成績から，本剤投与時の毒性発現の主要因は GCV の全身曝露に基づくものであると考えられた．よって，非臨床試験成績に基づく安全性に関する説明内容は，提出済みである既承認効能に関する説明内容と差はないと考えられた．

以上のように，今回申請する用法・用量投与時の患者の安全性は，既存の臨床安全性データにより十分にサポートされていると考えられ，幼若動物試験を含む新たな非臨床試験は実施不要と判断したこと，今回申請する用法・用量を患者に投与した時の GCV 曝露量は，既承認の用法・用量投与時のそれと大差はなく，本剤投与時の毒性発現の主要因は GCV の全身曝露に基づくものであると考えられ，非臨床試験成績に基づく安全性の説明内容は既承認のそれと差

はないと考えられることから，今回申請する用法・用量における小児の安全性について，非臨床試験成績に基づいた新たな説明は必要ないと考えられた．

2.4.2　薬理試験

該当なし．

2.4.3　薬物動態試験

該当なし．

2.4.4　毒性試験

該当なし．

2.4.5　総括及び結論

該当なし．

2.4.6　参考文献一覧

該当なし．