

再審査報告書

平成 28 年 4 月 27 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	バリキサ錠 450 mg
有 効 成 分 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
承認の効能効果	下記におけるサイトメガロウイルス感染症 ①後天性免疫不全症候群 ②臓器移植（造血幹細胞移植も含む） ③悪性腫瘍
承認の用法・用量	＜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（450 mg 錠 2 錠）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（450 mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回、食後に経口投与する。
承認年月日	①平成 16 年 11 月 5 日 ②③平成 21 年 5 月 20 日
再 審 査 期 間	①10 年（平成 16 年 11 月 5 日～平成 26 年 11 月 4 日） ②③：①の残余期間（平成 21 年 5 月 20 日～平成 26 年 11 月 4 日）

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査 2 件、製造販売後臨床試験 1 件が実施された。特定使用成績調査は実施されていない。

使用成績調査の 1 件は、バリキサ錠（以下、「本剤」）の「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の治療」を効能・効果とする初回承認時（平成 16 年 11 月 5 日）に付与された承認条件（7. 「承認条件及び指導事項」の項、参照）に基づき、後天性免疫不全症候群（以下、「AIDS」）におけるサイトメガロウイルス（以下、「CMV」）網膜炎に対して、本剤を投与時の使用実態下での安全性及び有効性を把握することを目的に、HRD 共同調査¹⁾に参加し、平成 16 年 11 月から平成 25 年 3 月までの期間に国内 24 施設から登録された 211 例が収集された（以下、「HIV 感染症領域の調査」²⁾）。

もう 1 件の使用成績調査は、現在の効能・効果に変更する承認事項一部変更承認時（平成 21 年 5 月 20 日）に付与された承認条件（7. 「承認条件及び指導事項」の項、参照）に基づき、臓器移植（造血幹細胞移植も含む）患者における CMV 感染症に対して、本剤を投与時の使用実態下での安全性及び有効性を把握することを目的に、本剤投与全症例を対象に、平成 21 年 5 月から平成 23 年 10 月までの期間に国内 115 施設から全例調査方式で 712 例（固形臓器移植 341 例、造血幹細胞移植 371 例）が収集された（以下、「移植領域の調査」）。なお、同調査は目標例数である 150 例（造血幹細胞移植 100 例、固形臓器移植 50 例）に達したことから平成 22 年 8 月から患者登録のみの調査に変更され、さらに同調査の結果（平成 22 年 4 月 30 日までに登録された症例による解析）は、厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会（平成 23 年 10 月 31 日開催）において報告され、調査終了が了承された。

製造販売後臨床試験は、初回承認時の承認条件及び指導事項（「7. 承認条件及び指導事項」の項、参照）に基づき日本人 AIDS 患者を対象に本剤投与時の薬物動態等を検討する目的で国内 4 施設（登録 8 例）において実施された。なお、結果は平成 19 年 8 月 9 日に、厚生労働省医薬食品局審査管理課に提出され、厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会（平成 20 年 11 月 27 日開催）において報告済みである。

2. 使用成績調査の概要

2-1 HIV 感染症領域の調査

¹⁾ HIV 感染症治療薬及び HIV 関連疾患治療薬（HIV Related Drugs：HRD）の承認を有する企業により、HIV 感染症治療薬の処方数の多い医療機関において、対象薬剤を投与された全症例を対象に実施される共同調査。

²⁾ 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 感染症の効能・効果の追加に係る承認事項一部変更承認（平成 21 年 5 月 20 日）に伴い、調査対象が「後天性免疫不全症候群における CMV 網膜炎の患者」から「後天性免疫不全症候群における CMV 感染症の患者」に変更されている。

2-1-1 安全性

安全性解析対象症例は、収集された 211 例全例であった。副作用は 47 例 66 件であり、副作用発現症例の安全性解析対象症例全体に占める割合（以下、「副作用発現割合」）は 22.3%（47/211 例）であった。器官別大分類別の主な副作用とその発現割合は、「血液およびリンパ系障害」9.0%（19 例）、「臨床検査」6.6%（14 例）であり、内訳は、白血球減少（白血球減少症及び白血球数減少）4.7%（10 件）、汎血球減少症 3.8%（8 件）、貧血 2.8%（6 件）等であった。重篤な副作用は 26 例 33 件認められ、主に汎血球減少症、白血球減少（白血球減少症及び白血球数減少）各 8 件、骨髄機能不全 4 件等の血球減少関連の事象であり、汎血球減少症で転帰死亡の 1 件を除き、これらは添付文書から予測可能な（以下、「既知」）副作用であった（3. 「副作用及び感染症」の項、参照）。

また、安全性に影響を及ぼす因子について検討するため、性別、年齢別、使用理由別、アレルギー有無別、合併症有無別、腎機能障害有無別、肝機能障害有無別、血友病有無別、併用薬有無別、抗 HIV 薬併用有無別〔内訳：逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、C-C ケモカイン受容体 5 阻害剤（以下、「CCR5 阻害剤」）〕、併用薬有無別（抗 HIV 薬を除く）、一日平均投与量別、使用期間（実投与日数）別の副作用発現割合について部分集団解析が行われた。その結果、合併症有無別、抗 HIV 薬（CCR5 阻害剤）併用有無別、併用薬の有無別（抗 HIV 薬を除く）及び一日平均投与量別の副作用発現割合に異なる傾向が認められた。

申請者は、HIV 感染症領域の調査における本剤の安全性について、以下のとおり説明している。

HIV 感染症領域の調査における副作用発現割合 22.3%について、本剤は初回承認申請時に国内臨床試験を実施していないため、承認時の副作用発現割合と比較することはできないが、臓器移植患者における CMV 感染症治療の国内臨床試験での副作用発現割合 31.6%及び本剤の活性代謝物であるガンシクロビル静注用製剤（以下、「ivGCV」）の使用成績調査における副作用発現割合 35.2%を上回っておらず、認められた主な副作用についても大きく異なることはなかった³⁾。また、副作用発現割合に異なる傾向が認められた因子について、合併症の有無別の副作用発現割合は、有：25.4%（45/177 例）、無：5.9%（2/34 例）、CCR5 阻害剤併用の有無別では、有：100%（3/3 例）、無：21.2%（44/208 例）、併用薬の有無別では、有：25.4%（43/169 例）、無：9.8%（4/41 例）、一日平均投与量別では、900 mg 未満：34.6%（9/26 例）、900 mg：14.8%（13/88 例）、900 mg 超 1,800 mg 未満：36.1%（22/61 例）、1,800 mg：9.1%（3/33 例）であった。

各因子において副作用発現割合に異なる傾向が認められた要因は明確にはなかったが、副作用発現割合の高くなった各因子において多く認められていた副作用は、白血球数減少や血小板数減少等の既知の事象であり、その他の認められた副作用についても、早急に対応が必要と考えられる事象はなかった。

以上に基づき、本剤の安全性について、特段の問題はないと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、HIV 感染症領域の調査に基づく本剤の安全性について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

2-1-2 有効性

有効性解析対象症例は、収集された 211 例から有効性解析対象除外症例 94 例（適応外使用⁴⁾ 83 例、治療継続中⁵⁾ 11 例）を除いた 117 例であった。

本剤の用法・用量は、初期治療として通常 1 回 900 mg を 1 日 2 回 21 日間投与し、必要に応じて維持治療（1 回 900 mg を 1 日 1 回投与）へ移行することとされた。初期治療の有効性は、調査担当医師による総合的評価⁶⁾ 結果から「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」及び「判定不能」で評価され、有効率は「著効」、「有効」及び「やや有効」と判定された症例の有効性解析対象症例（判定不能は除く）に対する割合とされた。また、維持治療の有効性は、調査担当医師による総合的評価⁶⁾ 結果から「改善」、「安定化」、「悪化・再発」及び「判定不能」で評価され、有効率は「改善」、「安定化」と判定された症例の有効性解析対象症例（判定不能は除く）に対する割合とされた。結果は、初期治療の有効率が 98.6%

³⁾ 臓器移植の効能追加時の国内臨床試験及び ivGCV の使用成績調査においても、多く認められていた副作用は血球減少関連事象（汎血球減少、好中球数減少、白血球数減少等）であった。

⁴⁾ 臓器移植の効能追加前に CMV 網膜炎以外の CMV 感染症に使用された症例 75 例、予防的に使用された 2 例等

⁵⁾ 治療継続中の症例は有効性解析対象から除外すると計画されていた。

⁶⁾ CMV 網膜炎症例として投与開始した症例については、調査担当医師によって投与終了もしくは中止時の眼科学的検査所見及び自覚症状等から総合的に評価され、CMV 感染症症例として投与開始した症例については、調査担当医師によって投与終了もしくは中止時の CMV 抗原血症検査結果、CMV 感染症に関する症状等から総合的に評価された。

(69/70 例)⁷⁾、維持治療の有効率が 96.1% (74/77 例)⁸⁾ であった。なお、初期治療で「著効」または「有効」と判定された症例のみの有効性解析対象症例に対する割合は、88.6% (62/70 例)、維持治療で「改善」と判定された症例のみの有効性解析対象症例に対する割合は 67.5% (52/77 例) であった。

以上に基づき、申請者は、調査における本剤の有効性について特段の問題はないと考える、と説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、HIV 感染症領域の調査に基づく本剤の有効性について、現時点で有効性を否定する情報は認められていないと考える。

2-1-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者については、HIV 感染症領域の調査において収集された症例から抽出され、それぞれの症例における安全性及び有効性について検討が行われた。なお、小児、妊産婦については収集されなかった。

申請者は、検討結果について、以下のとおり説明している。

高齢者（65 歳以上）

安全性解析対象症例として 6 例収集され、副作用発現割合は 33.3% (2/6 例)、非高齢者の副作用発現割合は 22.0% (45/205 例) であった。高齢者に認められた副作用は汎血球減少症、そう痒症、血中アルカリホスファターゼ増加各 1 件であった。重篤な副作用は汎血球減少症 1 件であり、本剤投与中止後、回復した。高齢者に認められた副作用は、いずれも既知の事象であり、特段の問題は認められなかった。有効性については、1 例に維持治療で悪化・再発が認められたが、その後の治療継続により、投与開始から約 2 年後には改善となり投与を終了している。

腎機能障害を有する患者

安全性解析対象症例として 10 例収集され、腎機能障害有無別の副作用発現割合は「有」30.0% (3/10 例)、「無」21.9% (44/201 例) であった。腎機能障害「有」の患者において認められた副作用は甲状腺機能低下症、高脂血症、血中クレアチニン増加及び白血球数減少各 1 件であった。重篤な副作用は白血球数減少及び血中クレアチニン増加各 1 件であり、転帰はそれぞれ回復及び未回復であった。白血球数減少及び血中クレアチニン増加は、既知の事象であった。腎機能障害「有」の患者に認められた副作用について特段の問題は認められなかった。有効性については、腎機能障害「有」の患者において無効及び悪化・再発となった症例はなかった。

肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例として 41 例収集され、肝機能障害有無別の副作用発現割合は「有」34.1% (14/41 例)、「無」19.4% (33/170 例) であった。肝機能障害「有」の患者において認められた副作用は汎血球減少症及び腎機能障害各 3 件、そう痒症及び白血球数減少各 2 件等であった。重篤な副作用は汎血球減少症 3 件、白血球数減少 2 件、リンパ節炎、下痢、悪心、肝障害及び発熱各 1 件であり、転帰は白血球数減少 1 件が未回復であった以外は軽快又は回復であった。重篤な下痢、悪心、肝障害及び発熱は添付文書から予測できない（以下、「未知」）副作用であったが、それ以外については、既知の事象であった。肝機能障害「有」の患者に認められた副作用について特段の問題は認められなかった。

有効性については、肝機能障害「有」の患者 1 例に維持治療で悪化・再発が認められ、その後の治療継続により、最終的には改善となり投与終了している。

長期使用の患者

本剤投与が 6 カ月（180 日）以上の症例は 86 例収集された。最長投与期間は 2,538 日であり、当該症例に副作用は認められなかった。長期使用患者において認められた副作用発現割合は 30.2% (26/86 例) であり、投与 6 カ月以降に初めて認められた副作用は、高トリグリセリド血症 2 件、エイズ関連カポジ肉腫、高尿酸血症、2 型糖尿病、脳出血、徐脈、胃潰瘍、肝機能異常及び骨粗鬆症各 1 件であった。肝機能異常以外は未知の副作用であったが、いずれも症例数は少なく長期使用による影響であるのか明確ではなかつ

⁷⁾ 有効性解析対象症例 117 例のうち、初期治療の結果を入手し解析を行った症例は 74 例、うち 4 例は判定不能であった。

⁸⁾ 有効性解析対象症例 117 例のうち、維持治療の結果を入手し解析を行った症例は 81 例、うち 4 例は判定不能であった。

た。重篤な副作用は2型糖尿病及び脳出血各1件であったが、併用薬や原疾患の影響も考えられると調査担当医より判定され、転帰は未回復であったものの本剤の投与は継続された。

有効性については、2例に維持治療で悪化・再発が認められたが、いずれも最終的には改善となっている。

以上に基づき、特別な背景を有する患者について、早急に対応しなくてはならないと考えられる事象はなく、特段の問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、HIV感染症領域の調査に基づく特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

2-1-4 重点調査項目

初回承認時に「臨床現場のニーズに常に注意を払い、必要に応じ低体重者やクレアチニンクリアランス（以下、「 C_{cr} 」）10 mL/min以下の患者に対する適正用量の検討等を行うこと」との指摘がなされたことに基づき、日常診療範囲内での患者体重と C_{cr} の状況を把握することが調査の重点調査項目として設定された。結果について、申請者は以下のとおり説明している。

低体重患者に対する調査

本剤投与前に体重を確認できた症例は、安全性解析対象症例211例のうち98例であった。このうち40 kg未満の症例は4例であった。この4例のうち1例（体重37.0 kg）において、初期治療開始1週間で重篤な白血球減少症が認められ本剤投与が中止された。約2週間後に、未回復ではあるものの維持治療として投与が再開され、CMV網膜炎が改善されたため本剤投与を中止したところ、その後白血球減少症は回復した。他の3例に副作用は認められなかった。有効性については、2例は著効（初期治療）及び改善（維持治療）、他の2例は適応外使用⁴⁾及び治療継続のため⁵⁾、有効性解析対象症例から除外された。

C_{cr} 10 mL/min以下の患者に対する調査

本剤投与開始前に C_{cr} を確認できた症例は、安全性解析対象症例211例のうち151例であった。平均値（範囲）は、実測値88.7（43.6～160.0）mL/min、推定値114.1（11.2～228.4）mL/minであり、10 mL/min以下の症例はなかった。

以上に基づき、低体重患者については特段の問題はなく、 C_{cr} 10 mL/min以下の患者については検討できなかった。なお、移植領域の調査において、腎移植症例で C_{cr} が10 mL/min以下の3例に本剤が投与され、このうち1例に非重篤な白血球数減少が認められ、他2例には副作用は認められなかった。自発報告において、 C_{cr} が9.4 mL/minの慢性腎不全の患者に本剤を投与したところ投与終了7日後に汎血球減少症及びニューモシスチス肺炎を発症し、その14日後に呼吸不全で死亡したとの報告があった。また、生後1カ月未満で先天性CMV感染症等に対して本剤が投与された C_{cr} が10 mL/min以下の6例に血球減少の副作用が報告されたが、いずれも転帰は回復又は軽快であった。

機構は、申請者の説明を了承するものの、低体重患者及び C_{cr} 10 mL/min以下の患者についての情報は少ないことから、今後も関連情報を収集し、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する必要があると考える。

2-2 移植領域の調査

移植領域の調査結果（平成22年4月30日までに登録された症例による解析）については、厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会（平成23年10月31日開催）において報告⁹⁾され、調査終了が了承されていたが、部会報告された症例¹⁰⁾について部会報告後も再審査期間満了時まで調査され、結果が提出された。結果について、申請者は以下のとおり説明している。

⁹⁾ 287例が安全性解析対象症例（平成22年4月30日までに登録された症例による解析）とされ、副作用発現割合は28.6%（82/287例）であった。器官別大分類別の主な副作用発現割合は、「臨床検査値異常」18.5%（53/287例）、「血液およびリンパ系障害」7.7%（22/287例）であり、内訳は白血球減少、血小板数減少等であった（重篤な副作用は58例73件認められ、白血球減少、血小板数減少等の主に血球減少関連事象）。279例が有効性解析対象症例とされ、有効率「[有効]」及び「やや有効」と判定された症例の有効性解析対象症例（判定不能を除く）に対する割合は99.3%（266/268例）であり、移植別で造血幹細胞移植では98.6%（141/143例）、固形臓器移植では100.0%（125/125例）であった。なお、「有効」と判定された症例のみの有効性解析対象症例に対する割合は、全体では92.5%（248/268例）、移植別では、造血幹細胞移植で88.8%（127/143）例、固形臓器移植で96.8%（121/125例）であった。

¹⁰⁾ 部会報告された症例は平成22年4月30日までに登録された症例についてであったが、平成22年7月31日までに登録された症例の調査結果についても再審査申請時には提出されている。

2-2-1 安全性

安全性解析対象症例は、収集された 712 例から 32 例〔契約期間外登録 2 例、登録期間外登録 27 例、本剤未投与 1 例、調査票に医師署名無し 3 例、有害事象有無の未記載 1 例（重複あり）〕を除いた 680 例〔造血幹細胞移植（急性骨髄性白血病 128 例、悪性リンパ腫 66 例、急性リンパ性白血病 52 例等）、固形臓器移植（腎移植 229 例、肝移植 80 例等）〕であり、副作用発現割合は 23.2%（158/680 例）であった。器官別大分類別の主な副作用とその発現割合は、「臨床検査値異常」15.0%（102/680 例）、「血液およびリンパ系障害」5.7%（39/680 例）であり、内訳は主に白血球減少（白血球減少症及び白血球数減少）、血小板減少（血小板減少症及び血小板数減少）等の血球減少関連事象（既知）であった。重篤な副作用は 107 例 680 件認められ、主な事象は血球減少関連事象（既知）であった。また、安全性に影響を及ぼす因子及び特別な背景を有する患者、並びに ivGCV から切替え後の安全性¹¹⁾ について検討を行ったところ、副作用発現状況に特段の問題は認められなかった。

2-2-2 有効性

有効性解析対象症例は、収集された 712 例から 74 例〔適応外使用 41 例、総合評価の項が未記載 2 例、契約期間外登録 2 例、登録期間外登録 27 例、本剤未投与 1 例、調査票に医師署名無し 3 例、有害事象有無の未記載 1 例（重複あり）〕を除いた 638 例であった。有効性は、調査担当医師による総合的評価¹²⁾ 結果から「有効」、「やや有効」、「無効」及び「判定不能」で評価され、有効率は、「有効」及び「やや有効」と判定された症例の有効性解析対象症例（判定不能は除く）に対する割合とされた。その結果、判定不能 34 例を除いた 604 例における有効率は 97.8%（591/604 例）であり、移植別では造血幹細胞移植 97.5%（311/319 例）、固形臓器移植 98.2%（280/285 例）であった。なお、「有効」と判定された症例のみの有効性解析対象症例に対する割合は、全体では 89.9%（543/604 例）、移植別では、造血幹細胞移植で 87.5%（279/319 例）、固形臓器移植で 92.6%（264/285 例）であった。

以上に基づき、本剤の安全性及び有効性について、平成 23 年 10 月 31 日の医薬品第二部会にて報告された状況（平成 22 年 4 月 30 日までに登録された症例による解析）から大きく変わることはなく、再審査期間中の調査において特段の問題はなかったと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、移植領域の調査に基づく本剤の安全性及び有効性について、再審査期間中に特段の問題は認められていないと考える。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に、機構へ報告された重篤な副作用は 243 例 334 件（外国症例を除く）〔使用成績調査（HIV 感染症領域 25 例 32 件、移植領域 118 例 165 件）から 143 例 197 件、製造販売後臨床試験から 2 例 3 件、自発報告（文献、学会報告含む）から 98 例 134 件〕であり、感染症報告はなかった。既知重篤副作用は 220 例 282 件であり、主な事象は白血球数減少 78 例 83 件、汎血球減少症 35 例 36 件、血小板数減少 30 例 30 件等であった。また未知の副作用は 70 例 83 件であり、3 件以上認められた事象は、肝機能異常 4 件、高脂血症、間質性肺疾患、下痢、肝障害、出血性膀胱炎及び血中尿酸増加各 3 件であった。未知重篤副作用は 45 例 52 件であり、3 件以上認められた事象は、肝機能異常 4 件、間質性肺疾患、下痢、肝障害及び脳症各 3 件であり、未知重篤副作用の転帰は、死亡 10 件、未回復 7 件以外は回復又は軽快あるいは不明であった。転帰死亡例は、10 件であり、その内訳は、汎血球減少症 2 件、クレブシエラ菌性肺炎、中枢神経系リンパ腫、リンパ腫、間質性肺疾患、血中アルカリホスファターゼ増加、塞栓症、不整脈及び脳症各 1 件であった。汎血球減少症 2 件について、1 件は HIV 感染症患者の CMV 脳症疑いに対して本剤が投与され、投与 16 日後に汎血球減少症が認められたものの、本剤を減量しながら投与継続された。免疫不全の進行や脳症等に対して多数の薬剤が併用されており、敗血症、DIC 等も併発し本剤投与開始 143 日後に死亡した。もう 1 件は、慢性腎不全で透析中の高齢者に CMV 感染症に対して本剤が投与され、投与終了 7 日後に汎血球減少症が認められ、その 14 日後にニューモシスチス肺炎による呼吸不全により死亡した。いずれの汎血球減少症についても、副作用が死亡に至る病態の増悪につながった可能性は否定できないが、直接の死因は多くの有害事象による複合的な要因によるものと報告医師及び申請者により判断されている。また他の死亡症例については、死因は原疾患によるもので死因と副作用との関連はなし、あるいは情

¹¹⁾ 国内臨床試験において、ivGCV 投与時と比較して本剤投与時に血漿中 GCV の AUC₀₋₂₄ が増加したことから、ivGCV から本剤へ切り替えた場合の副作用発現に及ぼす影響が検討された。

¹²⁾ 調査担当医師によって投与終了もしくは中止時の CMV 抗原血症検査結果、CMV 感染症に関する症状等から総合的に評価された。

報不足のため関連は不明と報告医師及び申請者により判断されている。

申請者は、再審査期間中に収集された副作用の発現状況から本剤の安全対策について、以下のとおり説明している。

未知の副作用のうち肝機能障害関連事象¹³⁾については9件集積（全て重篤）しており、対応の要否について検討したところ、併用薬の影響や原疾患の影響等が考えられる症例が多かったことから現時点では新たな措置は講じず、今後も情報収集し適切に対応することとした。なお、肝機能障害関連事象については添付文書の「慎重投与」の項及び「その他の副作用」の項において注意喚起を行っている。その他の未知の副作用についても本剤との因果関係が明確な症例集積は認められておらず、また転帰死亡例についても、原疾患、併用薬、合併症の影響又は情報不足のため、本剤との因果関係が明確と判断できる症例は認められなかったことから、現時点で新たな対応はとらず、今後も情報収集に努め適宜対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと考える。

4. 相互作用

再審査期間中に、他剤との相互作用が疑われた報告はなかった。

5. 措置報告

本剤については、平成26年11月時点で、海外では米国をはじめ約100カ国で承認・販売されている。本邦を含め、再審査期間中に、緊急安全性情報の配布、出荷停止等の重大な措置がとられた国はなかった。また、海外における措置報告として2件が機構に報告されており、全て安全性についての報告であった。これらについて、申請者は以下のとおり説明している。

1件は、カナダにおいて動物海綿状脳症への対応として、本剤のフィルムコーティングの製造原料が動物由来から植物由来へ切り替えられたという報告である。本邦で流通している製品の添加物ステアリン酸は高度精製原料であり、国内において本剤投与による動物海綿状脳症の報告はないことから早急な対応は不要と考えるが、今後も関連情報に留意し適切に対応する。2件目は、米国において小児移植患者へCMV感染予防投与時の過量投与を避けるための推奨用量の上限が示されたという報告である。本邦において、小児の用法・用量は承認されておらず、また小児等への投与の項で「小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）」としていることから、特段の対応は不要と考えるが、今後も関連情報の収集に努め適切に対応する。

以上より、特段の対応の必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと考える。

6. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告された研究報告は4件であり、全て安全性についての報告であった。これらについて、申請者は以下のとおり説明している。

1件目は、腎移植患者36例を対象に、CMV感染予防を目的としたバルガンシクロビル（以下、「VGCV」）1日450 mg投与時のGCVの影響を検討したところ、糸球体濾過量が26～39 mL/minの患者では、40～59 mL/min及び60 mL/min以上の患者に比べ、貧血の発現率が高かったという報告である。貧血については、添付文書の警告、重大な副作用の項等において既に注意喚起を行っており、また「用法・用量に関連する使用上の注意」等において腎障害のある患者、腎機能の低下している患者で消失半減期が延長されるため、血清クレアチニン及びC_{cr}に注意し本剤の投与量を調節する旨、既に注意喚起しているため、現時点で早急な対応は不要と考える。

2件目は、VGCV 900 mg投与時とVGCV 450 mg投与時の安全性について、VGCV 900 mgの12試験（患者数1,543例）とVGCV 450 mgの8試験（患者数1,531例）を解析対象として検討したところ、900 mg投与時には白血球数減少のリスクが450 mg投与時に比べて3.3倍、移植での拒絶リスクが2.6倍高かったという報告である。重篤な白血球数減少等の血球減少については、添付文書の警告、重大な副作用の項において既に

¹³⁾ 肝機能異常4件、肝障害3件、薬剤性肝障害、肝機能検査異常各1件

注意喚起を行っており、移植での拒絶については、国内の副作用報告からは本剤との関連が明確ではない1件のみの報告状況であることから、現時点で早急な対応は不要と考える。

3件目は、HIVの治療中における異常な免疫活性化に無症候性のCMV複製が与える影響を調査するため、CD4陽性細胞数が350個/mm³未満でCMV血清反応陽性の抗レトロウイルス治療を受けているHIV患者においてVGCV投与群14例、プラセボ群16例の免疫活性を比較した結果、VGCV投与群ではプラセボ群と比較して活性化CD8陽性T細胞の割合が低下したという報告である。本報告は、CMV複製と免疫活性化についての報告であり、本剤投与との関連を判断することは困難であった。

4件目は、臓器移植患者におけるクロストリジウム・ディフィシレ関連疾患のリスク因子を調べるため、移植患者4,472例を対象に前向きコホート研究を行った結果、GCV予防投与がクロストリジウム・ディフィシレ発現のリスク因子としてあげられたという報告である。本件について関連事項として、添付文書の重大な副作用の項において骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症について既に注意喚起しており、現時点で早急な対応は不要と考える。

以上より、現時点で更なる措置は不要と考え、今後も関連の情報収集に努め適宜対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、研究報告について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと考える。

7. 承認条件及び指導事項

初回承認時（平成16年11月5日）に付与された承認条件及び指導事項、並びに承認事項一部変更承認時（平成21年5月20日）に付与された承認条件は以下のとおりである。

〔承認条件〕（初回承認時）

1. 治療にあたっては、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得よう医師に対して要請すること。
2. 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
3. 日本人における薬物動態については、承認後速やかに実施し、結果が得られ次第、試験成績、解析結果を提出すること。
4. 実施中の臨床試験については、定期的に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
5. 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り重点調査施設の全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してのデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。

〔指導事項〕（初回承認時）

- 1) 本剤の体内動態に関する情報は、本剤の有効性を確保し副作用を防止するため必要な情報であるので、可能な限り収集し、外国人における体重とPKパラメータとの相関関係が日本人患者集団にも当てはまるかについては、市販後において注意深く情報を収集し、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すること。
- 2) 市販後調査における薬物動態に関する情報は、有害事象が発生した際の情報と有害事象が発生していない際の情報を比較対照して検討することが重要であるので、双方の情報を収集するよう十分留意すること。
- 3) 臨床現場のニーズに常に注意を払い、必要に応じ、低体重患者やC_{cr}が10mL/min以下の患者に対する適正用量の検討等行うこと。
- 4) 本剤のCMV網膜炎に対する発症予防への開発については、その必要性も含め、引き続き検討していくこと。
- 5) 本剤投与後の有害事象や他の医薬品との相互作用に関して、新たな知見が得られた場合には、添付文書の改訂をするか否かに関わらず、医療機関に対して適切な情報提供を行うこと。
- 6) AIDS患者における網膜炎以外のCMV感染症や、白血病患者などAIDS患者以外の各種CMV感染症に対して、さらには、Varicella-zoster virusや単純ヘルペスウイルスによる全眼炎・網膜炎など、本剤の必要性が高いと思われる疾患には常に注意を払い、その開発必要性について検討すること。

なお、初回承認時（平成16年11月5日）に付与された承認条件3.及び4.に基づき実施された国内製造

販売後臨床試験（日本人 AIDS 患者を対象に本剤投与時の薬物動態等の検討）結果及び海外臨床試験結果が、それぞれ平成 19 年 8 月 9 日及び平成 17 年 10 月 20 日に、厚生労働省医薬食品局審査管理課に提出されており、これらの試験成績をもって厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会（平成 20 年 11 月 27 日開催）において、いずれの承認条件も満たされたことが報告されている。

また、承認条件 2.及び 5.は、承認事項一部変更承認時（平成 21 年 5 月 20 日）に以下の承認条件（2）のように変更され、本再審査申請時における承認条件は以下のとおりである。

〔承認条件〕（承認事項一部変更承認時）

- (1) 治療にあたっては、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。
- (2) 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。

申請者は、本再審査申請時の承認条件及び初回承認時の指導事項への対応について、以下のとおり説明している。

承認条件（1）については、使用成績調査等からの副作用情報より適正使用資材を作成し、添付文書と併せて本剤を使用している医療機関へ情報提供し、患者に十分な説明を行い同意を取得するよう医療機関へ要請している。承認条件（2）について、HIV 感染症領域は、HRD 調査に参加し可能な限り全投与症例について調査を行った。移植領域は、本剤を使用した全例を対象に調査を行い、平成 23 年 10 月 31 日に開催された医薬品第二部会において調査終了の了承を得ており、部会報告後も再審査期間中の本剤の安全性及び有効性について確認し再審査申請資料として提出した。

また、指導事項 1) 及び 2) については、承認条件 3.と合わせて対応し、結果は添付文書の「薬物動態」の項へ反映済みである。指導事項 3) については、HIV 領域の使用成績調査において、重点調査項目として情報を入手し、安全性及び有効性の検討を行った（2-1-4「重点調査項目」参照）。指導事項 4) については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（平成 28 年 2 月 3 日開催）において、臓器移植（造血幹細胞移植を除く）における CMV 感染症の発症抑制が、医療上の必要性が高いと評価され、厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会（平成 28 年 2 月 26 日開催）にて公知申請して差し支えないとされた。また、CMV 感染症リスクのある小児（固形臓器）移植後の CMV 感染予防についても同様に医療上の必要性が高いと評価され、開発要請がなされ現在対応中である。指導事項 5) については、新たな知見はなかった。指導事項 6) については、効能追加に係る一部変更承認申請を行い、平成 21 年 5 月 20 日に承認された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、承認条件及び指導事項の内容については、提出された資料及び申請者の説明により、本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな措置を講じる必要のある問題はないと判断し、全て満したものと判断する。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ－1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上