

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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5000mgVALIXA[®] Tablets, Dry syrup

剤形	錠 450mg：フィルムコーティング錠 ドライシロップ 5000mg：ドライシロップ剤
製剤の規制区分	毒薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠 450mg：1錠中 バルガンシクロビル塩酸塩 496.3mg 含有 （バルガンシクロビルとして 450mg） ドライシロップ 5000mg：1瓶、12.0g 中 バルガンシクロビル塩酸塩 5.51g 含有 （バルガンシクロビルとして 5.00g）
一般名	和名：バルガンシクロビル塩酸塩 洋名：Valganciclovir Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	錠 450mg 製造販売承認年月日：2004年11月5日 薬価基準収載年月日：2004年11月19日 販売開始年月日：2004年11月25日 ドライシロップ 5000mg 製造販売承認年月日：2018年8月22日 薬価基準収載年月日：2018年11月28日 販売開始年月日：2018年12月7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.mt-pharma.co.jp

本IFは2024年11月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



(01)14987128182302
バリキサ錠・ドライシロップ

「添文ナビ（アプリ）」を使ってGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子化された添付文書を閲覧いただけます。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報

等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	30
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	30
2. 製品の治療学的特性	8	2. 薬理作用	30
3. 製品の製剤学的特性	8		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	8	VII. 薬物動態に関する項目	32
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	8	1. 血中濃度の推移	32
6. RMPの概要	9	2. 薬物速度論的パラメータ	36
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	36
II. 名称に関する項目	10	4. 吸収	36
1. 販売名	10	5. 分布	37
2. 一般名	10	6. 代謝	37
3. 構造式又は示性式	10	7. 排泄	38
4. 分子式及び分子量	10	8. トランスポーターに関する情報	38
5. 化学名（命名法）又は本質	11	9. 透析等による除去率	38
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	11	10. 特定の背景を有する患者	38
		11. その他	39
III. 有効成分に関する項目	12		
1. 物理化学的性質	12	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	40
2. 有効成分の各種条件下における安定性	12	1. 警告内容とその理由	40
3. 有効成分の確認試験法、定量法	13	2. 禁忌内容とその理由	40
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	41
IV. 製剤に関する項目	14	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	41
1. 剤形	14	5. 重要な基本的注意とその理由	41
2. 製剤の組成	14	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	42
3. 添付溶解液の組成及び容量	15	7. 相互作用	44
4. 力価	15	8. 副作用	46
5. 混入する可能性のある夾雑物	15	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	51
6. 製剤の各種条件下における安定性	15	10. 過量投与	52
7. 調製法及び溶解後の安定性	16	11. 適用上の注意	52
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	16	12. その他の注意	52
9. 溶出性	16		
10. 容器・包装	17	IX. 非臨床試験に関する項目	54
11. 別途提供される資材類	17	1. 薬理試験	54
12. その他	17	2. 毒性試験	55
V. 治療に関する項目	18	X. 管理的事項に関する項目	58
1. 効能又は効果	18	1. 規制区分	58
2. 効能又は効果に関連する注意	18	2. 有効期間	58
3. 用法及び用量	19		
4. 用法及び用量に関連する注意	21		
5. 臨床成績	23		

3. 包装状態での貯法	58
4. 取扱い上の注意	58
5. 患者向け資材	58
6. 同一成分・同効薬	58
7. 国際誕生年月日	58
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	59
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変 更追加等の年月日及びその内容	59
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	60
11. 再審査期間	61
12. 投薬期間制限に関する情報	61
13. 各種コード	61
14. 保険給付上の注意	61
X I . 文献	62
1. 引用文献	62
2. その他の参考文献	63
X II . 参考資料	64
1. 主な外国での発売状況	64
2. 海外における臨床支援情報	65
X III . 備考	72
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	72
2. その他の関連資料	72

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤の有効成分であるバルガンシクロビルは、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）により開発されたガンシクロビルの L-バリニンエステル体である。ガンシクロビルは 2'-デオキシグアノシンの合成誘導体で、サイトメガロウイルスをはじめとするヘルペスウイルス科のウイルスに対し抗ウイルス活性を有する。しかし、ガンシクロビルを経口投与した場合の生物学的利用率は 6～9%と低いため、サイトメガロウイルス感染症の初期治療には使用できないという問題があった。

ガンシクロビルの経口吸収性を改善したプロドラッグであるバルガンシクロビルは、経口投与後に腸管及び肝臓のエステラーゼにより速やかに加水分解され、ガンシクロビルに変換される。その生物学的利用率は約 60%（外国人でのデータ）で、ガンシクロビル経口投与時の約 10 倍であることから、サイトメガロウイルス感染症の維持療法のみならず初期治療としても使用可能である。

本邦において、バルガンシクロビル塩酸塩の錠剤は、「後天性免疫不全症候群（エイズ）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 2004 年 11 月 5 日に承認され、バリキサ錠 450mg の販売名で同年 11 月 25 日、田辺製薬株式会社（現 田辺三菱製薬株式会社）が発売を開始した。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」でのサイトメガロウイルス感染症に対する効能が、追加承認された。

発売後、使用成績調査を実施し、2015 年 2 月に再審査申請を行った。その結果、2016 年 6 月に「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 号イからハのいずれにも該当しない」^{注)}との再審査結果が得られた。

注) イ：その申請に係る効能又は効果を有すると認められないとき。

ロ：その効能又は効果に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品として使用価値がないと認められるとき。

ハ：イ又はロに掲げる場合のほか、医薬品として不適当なものとして厚生労働省令で定める場合に該当するとき。

一方、社団法人日本移植学会より提出された本剤の臓器移植（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追加要望に基づき「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、「公知申請への該当性に係る報告書¹⁾」が作成され、2016 年 2 月の薬事食品衛生審議会において公知申請が妥当であるとの評価を受けた。これを受け承認事項の一部変更申請を行い、2016 年 8 月に臓器移植（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効能・効果が追加承認された。

また、本剤の予防投与における小児の用法・用量に関しても、検討会議において評価された結果、「公知申請への該当性に係る報告書²⁾」が作成され、2018 年 8 月 3 日の薬事食品衛生審議会において公知申請が妥当であるとの評価を受けた。これを受け承認事項の一部変更申請を行い、2018 年 8 月に小児の用法・用量が追加承認された。

なお、小児への投与に際しては、錠剤の用量（450mg）未満の用量調整が必要な場合もあるため、内服液用ドライシロップ剤の剤形追加に係る製造販売承認申請も併せて行い、2018 年 8 月 22 日に承認され、2018 年 12 月にバリキサドライシロップ 5000mg の販売名で発売を開始した。

さらに、バルガンシクロビルは症候性先天性サイトメガロウイルス感染症に対するサイトメガロウイルス量低下作用が期待された。そこで、国内医師主導治験により本剤の症候性先天性サ

I. 概要に関する項目

イトメガロウイルス感染症に対する有効性及び安全性を評価したところ、有用性が確認された為、バリキサドライシロップ 5000mg に対して 2022 年 6 月に「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症」の効能追加に係る承認事項の一部変更申請を行い、2023 年 3 月に追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 臨床効果

- 1) AUC がガンシクロビルの注射剤*と同等**である。
- 2) ガンシクロビルの注射剤*と同等***の臨床効果を示す。

*商品名はデノシン点滴静注用 500mg

**「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照

***「V. 5. 臨床成績」の項参照

(2) 投与方法

初期治療及び維持治療をガンシクロビルの注射剤*から経口（錠剤）に変更可能である。

1 回量 450mg 未満（錠剤）で投与する場合は、錠剤からドライシロップ**に変更可能である。

*商品名はデノシン点滴静注用 500mg

**「IV. 1. 剤形」の項参照

(3) 副作用

重大な副作用として、白血球減少、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、血小板減少に伴う重篤な出血（消化管出血を含む）、腎不全、腭炎、深在性血栓性静脈炎、痙攣、精神病性障害、幻覚、錯乱、激越、昏睡、敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症があらわれることがある。

3. 製品の製剤学的特性

ガンシクロビルをプロドラッグ化した錠剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	有	（「I.6.RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	（「I.6.RMP の概要」「XIII.備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

医薬品安全性監視計画の概要	リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動	通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
特定使用成績調査（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調査）	医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 保護者向け資材の作成と提供
有効性に関する調査・試験の計画の概要	
特定使用成績調査（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調査）	

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

バリキサ錠 450mg
バリキサドライシロップ 5000mg

(2) 洋名：

VALIXA Tablets 450mg
VALIXA Dry syrup 5000mg

(3) 名称の由来：

主成分の Valganciclovir は xanthine 骨格を有する ganciclovir に L-Valine がエステル結合したプロドラッグであることから VALIXA と命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）：

バルガンシクロビル塩酸塩（JAN）

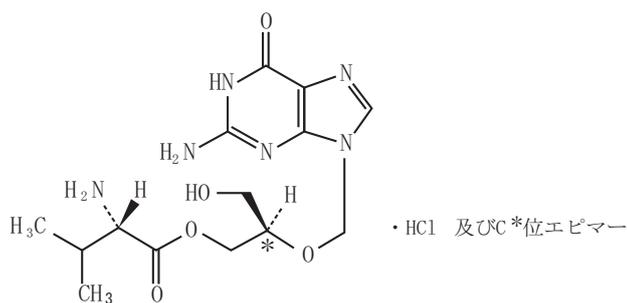
(2) 洋名（命名法）：

Valganciclovir Hydrochloride（JAN）
Valganciclovir（INN）

(3) ステム（stem）：

抗ウイルス剤、複素二環化合物：-ciclovir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₄H₂₂N₆O₅ · HCl

分子量：390.82

5. 化学名（命名法）又は本質

(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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：Valcyte

治験番号：TA-9070

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～黄白色の粉末である。

(2) 溶解性：

各種溶媒に対する溶解性 (20±5℃)

溶媒	「日局」による溶解性の表現
水	溶けやすい
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	溶けやすい
メタノール	溶けやすい
エタノール (99.5)	溶けにくい
0.001mol/L 塩酸試液	溶けやすい

(3) 吸湿性：

吸湿性あり

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：約 180℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

pKa≒7.6

(6) 分配係数：

0.0095 (1-オクタノール/pH6.96 緩衝液)

(7) その他の主な示性値：

比吸光度： ${}_{1\text{cm}}^{1\%}E(254\text{nm})=336.4$ (0.01mg/mL メタノール)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	ポリエチレン袋＋ ポリエチレン容器	2年	水分の増加が認められたが、本項目も含め、変動は規格内であった。
加速試験	40℃、75%RH	ポリエチレン袋＋ ポリエチレン容器	6ヵ月	類縁物質のわずかな増加、水分の増加及び含量のわずかな低下が認められたが、これらの項目も含め、変動は規格内であった。

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	温度	60℃	ポリエチレン袋	8週間	類縁物質のわずかな増加（規格内）及び水分の増加（規格外）が認められた。
	湿度	81%RH	ポリエチレン袋	8週間	類縁物質のわずかな増加（規格内）及び水分の増加（規格外）が認められた。
		40℃、75%RH	ポリエチレン袋（開封）	12週間	類縁物質の増加、水分の増加及び含量の低下（いずれも規格外）が認められた。
	光	白色蛍光ランプ 6,000lx	ポリエチレン袋	8週間	類縁物質のわずかな増加（規格内）及び水分の増加（規格外）が認められた。

試験項目：外観、水分、結晶形、異性体化、光学純度、類縁物質、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 塩化物の定性反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

バリキサ錠 450mg：フィルムコーティング錠

バリキサドライシロップ 5000mg：ドライシロップ剤

(2) 製剤の外観及び性状：

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)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)		濃度	バルガンシクロビル 50.0mg/mL
17.0		8.0	7.0	0.62	液量 (1 瓶中)		100mL	

(3) 識別コード：

バリキサ錠 450mg：VGC450（錠剤表面）

(4) 製剤の物性：

該当資料なし

(5) その他：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

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

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

バリキサ錠 450mg

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C、60%RH*1		ポリエチレン容器	3年	乾燥減量のわずかな増加及び分解生成物の若干の増加が認められたが、これらの項目も含め、変動は規格内であった。
	30°C、75%RH*1		ポリエチレン容器	3年	乾燥減量のわずかな増加及び分解生成物の若干の増加が認められたが、これらの項目も含め、変動は規格内であった。
	25°C、60%RH*2		ポリエチレン容器	3年1ヵ月	規格内
苛酷試験*1	湿度	40°C、75%RH	ポリエチレン容器	1年	乾燥減量のわずかな増加及び分解生成物の若干の増加が認められたが、これらの項目も含め、変動は規格内であった。
	光	25°C、1,000lx	ポリエチレン容器	120万lx・h	乾燥減量のわずかな増加及び分解生成物の若干の増加が認められたが、これらの項目も含め、変動は規格内であった。
		近紫外蛍光ランプ	ポリエチレン容器	総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²	乾燥減量のわずかな増加及び分解生成物の若干の増加が認められたが、これらの項目も含め、変動は規格内であった。

*1. 試験項目：外観、硬度、乾燥減量、結晶形、分解生成物、光学異性体、異性体比、溶出試験、含量

*2. 試験項目：性状、純度試験、溶出試験、含量

バリキサドライシロップ 5000mg

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 ¹⁾	25°C、60%RH	褐色ガラス瓶・密栓 ⁴⁾	3年	性状（色）の変化、類縁物質及び水分の増加が認められたが、これらの項目も含め、変動は規格内であった。
加速試験 ²⁾	40°C、75%RH	褐色ガラス瓶・密栓 ⁴⁾	6ヵ月	性状（色）の変化、類縁物質及び水分の増加、および、安息香酸ナトリウムの量の低下が認められたが、これらの項目も含め、変動は規格内であった。

IV. 製剤に関する項目

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
苛酷試験 ³⁾	温度	50°C	褐色ガラス瓶・密栓 ⁴⁾	1 ヶ月	類縁物質の増加、含量及び安息香酸ナトリウムの低下が認められたが、これらの項目も含め、変動は規格内であった。
	光	20°C キセノンランプ	褐色ガラス瓶・密栓 ⁴⁾ (対照：遮光 ⁵⁾)	120 万 lx・h 以上及び 200W・h/m ² 以上	規格内

1) 試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、水分、微生物限度、安息香酸ナトリウム、含量

2) 試験項目：性状、pH、純度試験、水分、安息香酸ナトリウム、含量

3) 試験項目：性状、pH、純度試験、安息香酸ナトリウム、含量

4) ポリプロピレン製キャップ

5) アルミホイルで包んで遮光した検体を対照として用いた。

7. 調製法及び溶解後の安定性

バリキサ錠 450mg

該当しない

バリキサドライシロップ 5000mg

「VIII. 11. 適用上の注意」-14.1.4 の項参照

バリキサドライシロップ 5000mg

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
使用時の安定性 ¹⁾	5°C	褐色ガラス瓶・密栓 ²⁾	7 週間	類縁物質の増加が認められたが、本項目も含め、変動は規格内であった。

1) 試験項目：性状、pH、純度試験、微生物限度、安息香酸ナトリウム、含量

長期保存試験 (25°C/60%RH) にて、3 年保存した検体に水 91mL を加えて溶かした液 (溶液) につき、実施した。

2) ボトルアダプターを装着し、ポリプロピレン製キャップで密栓した。

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

バリキサ錠 450mg

(方法)

「日局」溶出試験法パドル法に準じて試験を行う。

条件：試験液 0.1mol/L 塩酸試液

回転数 50rpm

(結果)

バリキサ錠 450mg の溶出試験を行う時、30 分で 85%以上の溶出が認められる。

バリキサドライシロップ 5000mg

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当しない

(2) 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]

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

バリキサ錠 450mg

バラ包装：ポリエチレン容器、ポリプロピレン製キャップ＋紙箱

バリキサドライシロップ 5000mg

ボトル：褐色ガラス瓶、ポリプロピレン製キャップ＋紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

〈解説〉

- 5.1 消化管障害等が合併した患者では、経口製剤である本剤の吸収が低下し、当該症例においては十分な有効性が示されない可能性がある。そのため、消化管障害を合併した患者では、経口剤である本剤の使用の適否を十分検討し、必要に応じてガンシクロビル点滴静注製剤の使用を検討すること。
- 5.2 、5.4 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白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等が報告されていることから、安全性を考慮し、サイトメガロウイルス（以下 CMV）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まわ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でヘモグロビン濃度 8g/dL の患者さんにおいては、本剤の有効性及び安全性の情報が得られていない。

- 5.5 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」の効能又は効果の対象患者層を明確化するため、設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

〈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。

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

<解説>

小児の投与量算出に関し、外国における体表面積及び推定糸球体ろ過量の算出式を以下に示す。他の算出式を用いた場合に投与量が異なることがあるため、適宜調節する。

$$\text{Mosteller 式：体表面積(m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{身長(cm)} \times \text{体重(kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartz 式：推定糸球体ろ過量(mL/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{身長(cm)}}{\text{血清クレアチニン値(mg/dl)}}$$

k 値	年齢及び性別
0.45	2歳未満の男女
0.55	2歳～12歳の男子、2歳以上の女子
0.7	13歳以上の男子

k 値は Jaffe 法による血清クレアチニン値を用いる場合のものであり、酵素法によるクレアチニン値を用いる場合は適宜補正すること。

(参考：小児投与量の計算ツール)

<https://medical.mt-pharma.co.jp/di/product/vlx/>

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

〈サイトメガロウイルス感染症〉

血漿中ガンシクロビルの AUC と薬効（有効性及び安全性）との間において有意な相関が認められている。安全性の面からは、ガンシクロビル静脈注射剤と同等以上の安全性を保つには、臨床用量である5mg/kgのAUCを超えないことが望ましいと考えられる。これより、5mg/kg 静脈内投与時の AUC (26 μ g・hr/mL) に相当する投与量を設定した。

V. 治療に関する項目

反復投与試験³⁾ (1日1回3日間)において、バルガンシクロビル 875mg 投与群では、最終回投与後の AUC₀₋₂₄ は食後投与で 24.8 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ (空腹時投与では 19.0 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) であり、本剤は 450mg から 2625mg の用量幅において線形性が認められたことから、本剤 900mg (1回投与量) が至適投与量であると推定した。

また、本剤 900mg 投与群とガンシクロビル静脈内注射剤 5mg/kg 投与群の初期治療時 (ともに1日2回投与) の AUC₀₋₁₂ は、32.8 及び 28.6 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であり、維持治療時 (ともに1日1回投与) の AUC₀₋₂₄ は、34.9 及び 30.7 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった。以上より、初期治療として本剤1回 900mg を1日2回、維持療法として本剤1回 900mg を1日1回と設定した。

〈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〉

国内外の薬物動態データの比較から、薬物動態に民族差は認められなかったことから、海外と同じ用法・用量とした。

また、小児の用法及び用量については、欧米において海外臨床試験の成績に基づき、固形臓器移植患者の CMV 感染症発症抑制の効能及び効果に対する「7×体表面積 (以下 BSA) ×クレアチニンクリアランス (以下 CLcr)」(BSA は Mosteller 式、CLcr は Schwartz 式) が承認されている。当該用法及び用量は、移植臓器、腎機能、体格等によらず、成人で有効性及び安全性が確認されているバルガンシクロビル 900mg 経口投与時と同程度のガンシクロビルの曝露量 (AUC) が得られることが確認されている。また、成人において、バルガンシクロビル投与時の薬物動態に明らかな民族差はなく、日本人小児における本剤投与時の薬物動態のデータより、小児においても明らかな民族差はないと考えられることから、海外の小児に対する承認用法及び用量を日本人小児に適用することは可能と考える。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

(海外医師主導治験)

「バルガンシクロビル 16mg/kg の1日2回経口投与」を用法・用量として設定した海外医師主導治験において、本剤の6ヵ月間投与の方が6週間投与よりも全血中サイトメガロウイルス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ヵ月投与群では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ず、有害事象の発現傾向や重篤度も同様であった。

(国内医師主導治験)

「バルガンシクロビル 16mg/kg の1日2回経口投与」を用法・用量として設定した国内医師主導治験において、6ヵ月投与によりすべての被験者で全血中サイトメガロウイルス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。本剤投与後に好中球減少が認められた被験者では、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、症候性先天性サイトメガロウイルス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られた。

(まとめ)

以上の結果並びに症候性先天性サイトメガロウイルス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、用法及び用量を「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 16mg/kg を1日2回、経口投与する。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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/mm³未満）、血小板減少（25,000/mm³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/mm³）及び血小板減少（25,000～50,000/mm³）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、血清クレアチニン及びクレアチ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。

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

$$\text{女性の場合} = 0.85 \times \text{男性の値}$$

〈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 ヶ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 ヶ月を目安とすること。[15.2.1、15.2.2、17.1.3 参照]

〈解説〉

〈効能共通〉

- 7.1 本剤の投与中、著しい好中球減少（ $500/\text{mm}^3$ 未満）、血小板減少（ $25,000/\text{mm}^3$ 未満）、ヘモグロビン減少（ 8g/dL 未満）等を来した場合、継続投与により、症状がさらに重篤化するおそれがあるので、本剤の投与を中止し、骨髄機能が回復するまで休薬すること。また、これより軽度の好中球減少（ $500\sim 1,000/\text{mm}^3$ ）及び血小板減少（ $25,000\sim 50,000/\text{mm}^3$ 以下）の場合には、本剤の投与量を減量し、適切な処置を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 7.2 本剤は経口投与された後にガンシクロビルに代謝され、主に糸球体濾過及び尿細管分泌により尿中に排泄される。腎機能障害のある患者を対象とした薬物動態試験⁴⁾（外国データ）において、腎機能の低下により消失半減期の延長が認められている。従って、腎障害のある患者及び腎機能の低下している患者では、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランスに注意すること。また、参考までに成人における外国での標準的な本剤の減量の目安を示した。

〈サイトメガロウイルス感染症〉

- 7.3 初期治療期間はサイトメガロウイルス（以下 CMV）抗原血症等の検査結果にもとづき調整されることになる。症例によっては 21 日を超える初期治療が必要な場合も考えられるが、国内および外国における臨床試験の初期治療期間は最長 21 日間であるため、21 日を超えて投与する場合の本剤の有効性及び安全性の評価は確立していない。従って、21 日間を超える初期治療は、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うこと。
- 7.4 本剤投与で重篤な副作用が報告されていることから、CMV 抗原血症等の検査で CMV 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 国内の臨床試験の維持治療では、本剤の 7 日間投与までの安全性情報しか得られておらず、現時点では長期の維持治療についての安全性情報は限られている。従って、安全性の観点から、維持治療は必要最小限とすることが望ましいと考えられる。
- 7.6 外国での維持治療に関するオープン試験（対象：最低 4 週間 CMV 治療を受けていた HIV 陽性/CMV 網膜炎患者 212 名、方法：バルガンシクロビル $900\text{mg}\times 2$ 回/日を 3 週間経口投与し、その後 $900\text{mg}\times 1$ 回/日を経口投与）において、CMV 網膜炎が進行した患者の割合を検討したところ、17%（ $36/212$ ）に進行が認められたので、維持療法中に CMV 網膜炎症状が悪化した場合には、初期治療をくりかえすこと。なお、眼底写真で既存病変が領域境界から 750mm を超えて拡大した場合、あるいは新たな病変がディスク面積の $1/4$ 以上認められた場合を進行と評価した。

〈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 本剤の投与期間については、IMPACT 試験成績⁵⁾ 及び PV16000 試験成績⁶⁾ を踏まえ、腎移植患者に対する投与期間については 200 日まで、腎臓以外の臓器移植に対する投与期間については 100 日までを目安とする。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

7.8 「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症」の効能又は効果における投与期間の目安を設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

効能追加時（臓器移植）のデータパッケージの概略

国内試験（評価資料）	←ブリッジング→ ←外挿	海外試験（参考資料）
造血幹細胞／腎／肝移植 38 例の試験 ・投与期間： 初期治療（最長 21 日間）、維持治療（6～14 日間） ・主目的： 維持療法期間における血漿中ガンシクロビルの AUC _{0-24h} について経口バルガンシクロビルとガンシクロビル点滴静注の同等性を評価 ・副次的目的： 経口バルガンシクロビルの有効性、安全性、薬物動態パラメータ	←薬物動態の参照→	肝移植 28 例の試験 ・投与期間：単回投与（クロスオーバー） ・主要目的：薬物動態評価（経口バルガンシクロビル、ガンシクロビル点滴静注、経口ガンシクロビル）
	←薬物動態の参照→ ←有効性・安全性の参照	固形臓器移植 370 例の試験 ・投与期間：移植後 100 日間 ・主要目的：移植後 6 ヶ月までにサイトメガロウイルス感染症を発現した割合、薬物動態（経口バルガンシクロビルと経口ガンシクロビルの比較）、安全性評価
	←有効性・安全性の参照→	固形臓器移植 321 例の試験 ・投与期間：初期治療（～20 日）、維持治療（21～49 日） ・主要目的：初期治療における経口バルガンシクロビルとガンシクロビル点滴静注の有効性比較、維持治療における経口バルガンシクロビルの有効性、安全性評価
	←薬物動態の参照→	造血幹細胞移植 23 例の試験 ・投与期間：単回投与（クロスオーバー） ・主要目的：薬物動態評価（経口バルガンシクロビル、ガンシクロビル点滴静注の比較）
	←薬物動態の参照→ ←有効性・安全性の参照	造血幹細胞移植 48 例の試験 ・投与期間：初期治療連投 ・主要目的：薬物動態評価（経口バルガンシクロビル、ガンシクロビル点滴静注の比較）

効能追加時（症候性先天性サイトメガロウイルス感染症）のデータパッケージの概略

日本人の症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価するための評価資料は国内医師主導治験（VGCV-1 試験）とした。また、国内医師

V. 治療に関する項目

主導治験の試験デザインや有効性評価等を決める上で重要な試験であった海外医師主導治験 2 試験を参考資料とした。

地域	試験名	対象	試験デザイン	投与量 (投与方法)	評価内容	投与例数	投与期間	評価/ 参考
国内	症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (医師主導治験、VGCV-1 試験)	中枢神経障害を有する症候性先天性 CMV 感染症患者	オープンラベル単群試験	本剤 16mg/kg/回 (1日2回)、6ヵ月間経口投与	有効性、PK、安全性	24名	6ヵ月間	評価資料 ^{7,8)}
海外	症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (医師主導治験)	原疾患に伴う症状又は中枢神経障害を有する症候性先天性 CMV 感染症患者	プラセボ対照ダブルブラインド・ランダム化比較試験	<ul style="list-style-type: none"> 6ヵ月投与群 本剤 16mg/kg/回 (1日2回)、6ヵ月間経口投与 6週投与群 本剤 16mg/kg/回 (1日2回)、6週間経口投与し、それ以降は6ヵ月後までプラセボ経口投与 	有効性、PK、PD、安全性	<ul style="list-style-type: none"> 6ヵ月投与群：47名 6週投与群：49名 	6ヵ月間又は6週間	参考資料 ⁹⁾
海外	症候性先天性 CMV 感染症患者を対象としたガンシクロビル (GCV) 投与時の第Ⅲ相試験 (医師主導治験)	中枢神経障害を有する症候性先天性 CMV 感染症患者	オープンラベル・ランダム化比較試験	<ul style="list-style-type: none"> GCV 投与群 GCV6mg/kg/回 (1日2回)、6週間静脈内投与 非投与群 無処置 (プラセボの投与なし) 	有効性、安全性	<ul style="list-style-type: none"> GCV 投与群：25名* 非投与群：17名* 	6週間	参考資料 ^{10,11)}

*主要評価項目の評価例数

(2) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験：

該当資料なし

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

無作為化並行用量反応試験

HIV 陽性患者におけるサイトメガロウイルス (以下 CMV) 網膜炎の治療 (外国人における成績)

< 初期治療 >¹²⁾

外国において、新たに CMV 網膜炎と診断された HIV 陽性患者 160 例に対して、無作為に本剤投与群 (V 群) と、デノシン点滴静注用 500mg 投与群 (G 群) に割付け、両群間の比較試験を実施した。V 群は 1 回 2 錠を 1 日 2 回 3 週間投与し、その後 1 回 2 錠を 1 日 1 回 1 週間投与し、G 群は 5mg/kg を 1 日 2 回 3 週間投与し、その後 5mg/kg を 1 日 1 回 1 週間投与した。投与 4 週間までに CMV 網膜炎が進行した患者は、V 群及び G 群でそれぞれ、9.9% (7 例/71 例) 及び 10.0% (7 例/70 例) でほぼ同率であった。

<維持治療> ^{12, 13)}

- ①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。CMV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。
- ②外国において、最低4週間抗CMV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CMV網膜炎が進行した患者は17%（36/212）であった。

比較試験

臓器移植における重篤なサイトメガロウイルス感染症（日本人における成績）
国内において実施された移植後CMV感染又は感染症患者を対象とした臨床薬理試験の結果、CMV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（次表参照）。

CMV抗原陽性細胞数の推移（初期治療期間）

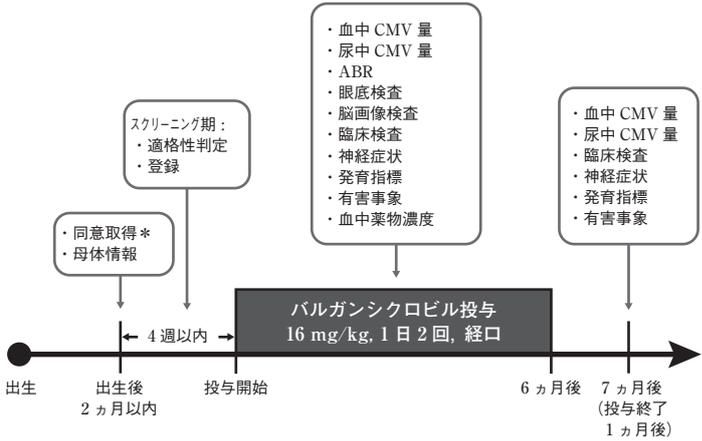
適応疾患		例数	中央値	最小値	最大値
造血幹細胞移植	初期開始時	9	43.0	14	125
	初期8日目	9	2.0	0	19
	初期15日目	1	0.0	0	0
	初期最終評価日	9	1.0	0	11
腎移植	初期開始時	19	36.0	1	1978
	初期8日目	19	2.0	0	4116
	初期15日目	13	0.0	0	632
	初期最終評価日	19	0.0	0	260
肝移植	初期開始時	9	31.0	8	334
	初期8日目	9	0.0	0	11
	初期15日目	2	0.5	0	1
	初期最終評価日	9	0.0	0	7

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及び安全性を評価する多施設共同非盲検単群試験（第Ⅲ相、国内医師主導治験、試験番号：VGCV-1）^{7, 8)}

目的：症候性先天性CMV感染児を対象とし、本剤の有効性及び安全性を評価する

試験デザイン	多施設共同、オープンラベル、単群
対象	中枢神経障害を呈する症候性先天性CMV感染症と診断された新生児（計画時25名、有効性・安全性解析対象集団24名）
主な選択基準	(1) 生後21日以内に実施した尿中CMV核酸検出キットでCMV核酸が検出された先天性CMV感染症患者 (2) 以下のいずれかの中枢神経障害を呈する患者 1) 小頭症 2) 水頭症・脳室拡大 3) 脳室周辺石灰沈着 4) 大脳皮質形成不全・白質障害 5) 網脈絡膜炎 6) 聴性脳幹反応（ABR）異常 (3) 同意取得時、生後2ヵ月以内の患者

V. 治療に関する項目

主な除外基準	<p>(1) 抗生物質の投与が必要な細菌感染症の患者 (2) 血清クレアチニンが 1.5mg/dL を超える患者 (3) 無脳症、他の原因の水頭症の患者</p>
試験方法	<p>中枢神経障害を呈する症候性先天性 CMV 感染症と診断された新生児を対象とし、生後 2 ヶ月以内に被験者の代諾者から文書による同意を取得した後、スクリーニング検査を行い、適格性を判定した。同意取得後 4 週間以内に被験者登録を行い、本剤の投与を開始した。本剤 1 回 16mg/kg を 1 日 2 回、6 ヶ月間経口投与し、有効性及び安全性を評価した。また、投与終了 1 ヶ月後の CMV 量等の測定及び安全性の評価を行った。</p>  <p style="text-align: center;">* : 出生後 21 日以内に「尿中 CMV 核酪検出キット」による検査を実施し、先天性 CMV 感染症と診断された場合、同意取得の対象となる。</p>
主な評価項目	<p><有効性> <u>主要評価項目</u> 投与 6 ヶ月後の全血中 CMV 量のベースラインからの変化量 <u>重要な副次評価項目</u> 投与 6 ヶ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化 <u>その他の副次評価項目</u> 1) 全血中 CMV 量の経時推移 2) 投与 6 ヶ月後の血漿中 CMV 量のベースラインからの変化量 3) 尿中 CMV 量の経時推移 4) ベースラインで認められた血小板数減少、肝機能障害、網脈絡膜炎の改善 5) 発育に係る指標 (身長、体重、頭囲)、運動発達段階の到達 (寝返り、首すわり) <安全性> 1) 有害事象及び副作用 2) 重篤な有害事象 3) 注目すべき重要な有害事象：投与中止に該当する白血球減少、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 <薬物動態> 投与 6 週後の血漿中ガンシクロビル濃度</p>

<p>結果</p>	<p><有効性> <u>主要評価項目</u> 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)で、統計学的に有意な低下が認められた(p<0.0001)。 <u>重要な副次評価項目</u> 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(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100.0%(24/24名)(95%信頼区間:86.2~100.0%)で、ガンシクロビルを被験薬とした海外医師主導治験の非投与群の同割合59.0%を閾値とした検定においても統計学的に有意に上回った(p<0.0001)。 <u>その他の副次評価項目</u> 全血中CMV量(log₁₀)の平均値±SDは、投与開始前の2.31±1.63 log₁₀IU/mLから速やかに低下し、投与6週後は0.55±1.01 log₁₀IU/mLで、それ以降は投与5ヵ月後まで0.13~0.32 log₁₀IU/mLの範囲で推移し、投与6ヵ月後は0.06±0.30 log₁₀IU/mLであった。 尿中CMV量(log₁₀)の平均値±SDは、投与開始前の4.71±1.24 log₁₀IU/mLから経時的に低下し、投与4ヵ月後に全被験者で測定限界値未満となった。投与6ヵ月後の平均値±SDは0.30±1.00 log₁₀IU/mLであった。なお、投与6ヵ月後の血漿中CMV量のベースラインからの変化量について、統計学的に有意な低下が認められた(p<0.0001)。 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ヵ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認められた。 発育に係る指標(身長、体重、頭囲)では、いずれも順調な発育を示し、運動発達も順調であった。 <安全性> 有害事象及び副作用の発現頻度はそれぞれ79.2%(19/24名)及び45.8%(11/24名)であり、副作用の内訳は好中球数減少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。 重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現頻度は4.2%(1/24名)であり好中球数減少であった。治験中止に至った有害事象(好中球数減少又は好中球減少症)の発現頻度は12.5%(3/24名)であったが、治験中止後に好中球数はすべて基準範囲内に回復した。 注目すべき重要な有害事象(投与中止に該当する白血球減少、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)の発現頻度は12.5%(3/24名)であり、事象名は「好中球数減少」又は「好中球減少症」であった。このうち1名は重篤な有害事象に該当した。 (薬物動態の結果は「VII. 1. (2) 6) 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」の項参照)</p>
-----------	--

2) 安全性試験:

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験:

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

[使用成績調査]

後天性免疫不全症候群に伴うサイトメガロウイルス感染症患者を対象とした使用成績調査において 211 例中 47 例（22.3%）に副作用が認められた。主な副作用は白血球減少 10 例（4.7%）、汎血球減少症 8 例（3.8%）、貧血 6 例（2.8%）等であった（再審査終了時）。

臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症患者を対象とした使用成績調査において、680 例（固形臓器移植 325 例、造血幹細胞移植 355 例）中 158 例（23.2%）に副作用が認められた（固形臓器移植 49 例（15.1%）、造血幹細胞移植 109 例（30.7%））。主な副作用は白血球減少 74 例（10.9%）、血小板減少 40 例（5.9%）等であった（再審査終了時）。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

該当しない

(7) その他：

外国で実施された臨床試験

精子形成能

海外において、サイトメガロウイルス感染症の発症抑制のため本剤を最長 200 日間（中央値は 93 日）投与された成人の腎移植患者 24 例と、同時期に腎移植を受けた本剤非投与患者 14 例での非無作為化非盲検の市販後臨床試験を実施した。投与終了後に 6 ヶ月間の観察期間を設けた。投与前、投与終了時および観察期間の平均（±SD）精子密度は、本剤投与患者ではそれぞれ $21.0 \pm 28.33 \text{mil/mL}$ 、 $13.8 \pm 31.40 \text{mil/mL}$ 及び $60.5 \pm 67.03 \text{mil/mL}$ であり、非投与患者ではそれぞれ $23.2 \pm 24.90 \text{mil/mL}$ 、 $59.4 \pm 70.73 \text{mil/mL}$ 及び $73.2 \pm 55.76 \text{mil/mL}$ であった。この結果から、本剤投与患者は非投与患者と比較して投与前から投与終了後までの平均精子密度が有意に減少したが、本剤投与終了 6 ヶ月後には、本剤投与患者 20 例は非投与患者 10 例と同程度まで回復したことが示された。

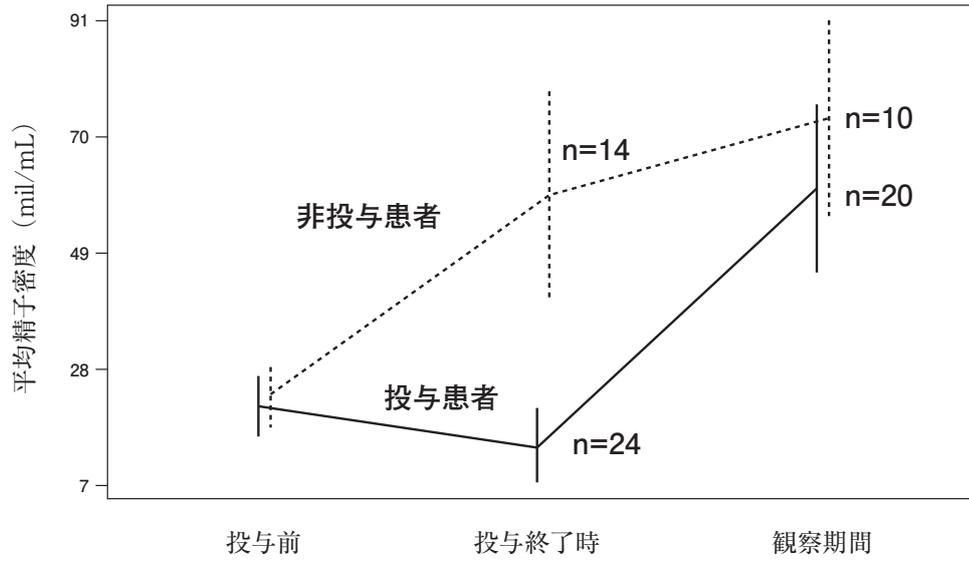


図 投与前、投与終了時および観察期間の平均精子密度 (平均値±SD)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ガンシクロビル
ホスカルネット
アシクロビル
ビタラビン
レテルモビル

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{14~16)}：

作用機序

バルガンシクロビルは、ガンシクロビルの L-バリンエステル体（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。ガンシクロビルはサイトメガロウイルス（以下 CMV）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）によってリン酸化されてガンシクロビルリン酸になり、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よって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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 抗ウイルス活性^{17~22)}

- ① ヒト CMV 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 IC₅₀ 値は、0.4~7.0 μ mol/L であった。また、臨床分離株（後天性免疫不全症候群、ヒト CMV 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、0.08~14 μ mol/L であった。
- ② マウスにマウス CMV 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）では 10%であった。

2) 薬剤耐性^{23~28)}

免疫機能の低下した患者に発症した CMV 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 遺伝子の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 遺伝子の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。

CMV 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 名の患者から分離した多形核白血球について、CMV の遺伝子型変異解析を実施した結果、3、

6、12、18 ヶ月後の 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 名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 ヶ月までに CMV 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。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

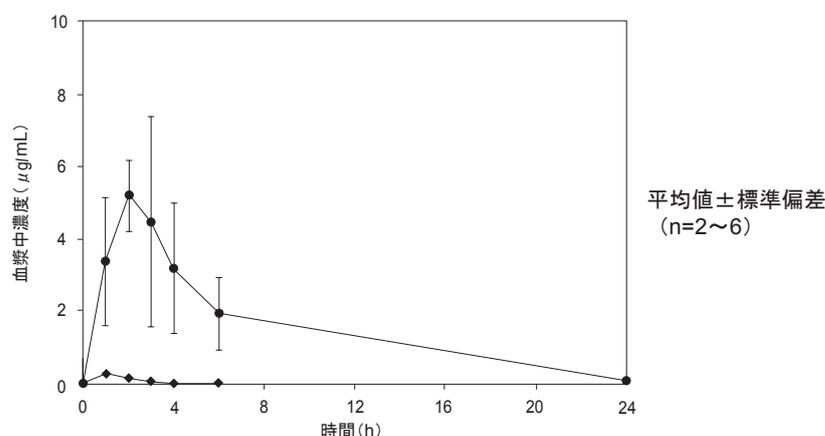
(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

- 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

サイトメガロウイルス網膜炎を発症しているエイズ患者に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。



CMV 網膜炎を発症しているエイズ患者にバルガンシクロビル 900mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の血漿中濃度推移（◆：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				
投与量	初期治療期間		維持治療期間	
	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

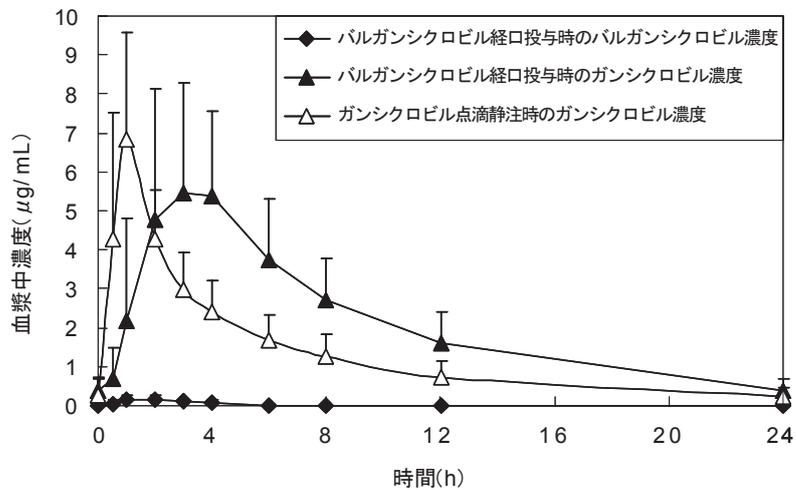
—：算出せず

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

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 CMV 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。



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} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	0.520±0.258	51.1±18.4	32.4±11.5
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	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

3) <参考>外国人のデータ¹²⁾

HIV 陽性患者でサイトメガロウイルス (以下 CMV) 網膜炎発症者に本剤を最初の 3 週間は 1 回 2 錠 1 日 2 回投与、次の 1 週間は 1 回 2 錠 1 日 1 回投与とした。投与開始後第 1 及び 4 週目に血漿中濃度を測定した。投与した時の血漿中ガンシクロビル濃度の成績は下記の通りであった。なお、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それぞれ 1 及び 3% であった。

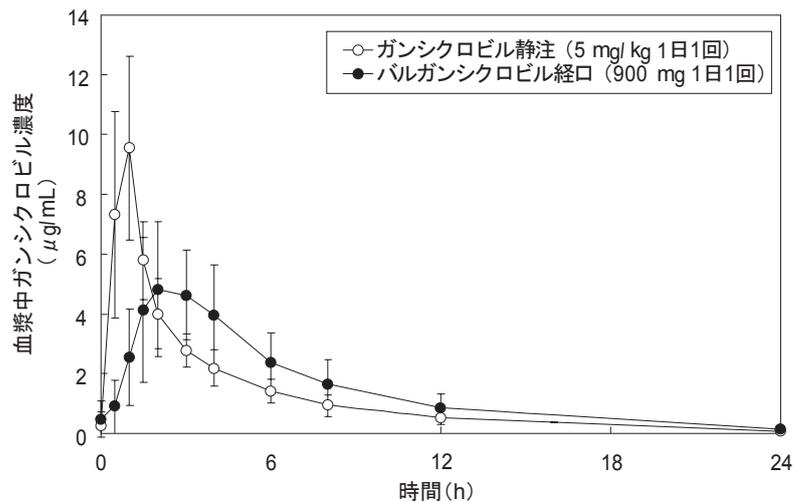
	AUC^* ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
1 週目	32.8	6.71	2.0	3.90
4 週目	34.9	5.87	2.0	4.12

* 1 週目は AUC_{0-12h} 、4 週目は AUC_{0-24h}

VII. 薬物動態に関する項目

4) 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（外国人のデータ）⁴⁾

HIV 及び CMV 陽性患者及び健康成人にバルガンシクロビル 900mg を経口投与した時、バルガンシクロビルは主に腸管壁及び肝臓で活性代謝物であるガンシクロビルに速やかに代謝された。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。



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

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）

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} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	29.1±9.7	26.5±5.9
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	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

5) 腎移植患者を対象とした成績（外国人のデータ）

腎移植患者を対象に、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²⁹⁾。

6) 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³⁰⁾

中枢神経障害を呈する症候性先天性 CMV 感染症と診断された新生児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、 $4.59 \pm 1.31 \mu\text{g/mL}$ であった。「有害事象なし」の被験者に比べて「有害事象あり」の被験者の方がやや血漿中ガンシクロビル濃度の平均値が高かった。

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服用 90 分後の血漿中ガンシクロビル濃度（投与 6 週後）

	例数	要約統計量 ($\mu\text{g/mL}$)				
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
全体	23	4.59	1.31	2.81	4.24	7.32
有害事象あり	18	4.84	1.32	2.81	5.16	7.32
有害事象なし	5	3.71	0.84	3.01	3.34	4.98

(3) 中毒域：

該当資料なし

<参考>

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。

(4) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響（外国人のデータ）³⁾

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。

バルガンシクロビルの AUC_{0-24h} と C_{\max}

投与時期	食後		空腹時	
	平均値	95%信頼区間	平均値	95%信頼区間
AUC_{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	24.8	22.3-27.6	19.0	17.1-21.1
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	6.1	5.4-6.9	5.3	4.7-6.0

対象：HIV 陽性/CMV 陽性患者 32 例（食後投与群：16 例、空腹時投与群：16 例）

方法：本剤 875mg を朝食 5 分後又は空腹時（朝食 1 時間前）にそれぞれ 1 日 1 回 3 日間経口投与し、最終投与後の血漿中ガンシクロビル濃度を測定。

2) 併用薬の影響

① 吸収過程における薬物相互作用（ラットでの成績）

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。

VII. 薬物動態に関する項目

②「VIII. 7. 相互作用」の項を参照のこと。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) 消失速度定数：

該当資料なし

(4) クリアランス：

バルガンシクロビルを経口投与した場合の腎クリアランスは、 $3.21 \pm 0.75 \text{ mL/min/kg}$ であった。

<参考>外国人のデータ

ガンシクロビルを静脈内投与した時の全身クリアランス及び腎クリアランスはそれぞれ $3.07 \pm 0.64 \text{ mL/min/kg}$ 及び $2.99 \pm 0.67 \text{ mL/min/kg}$ であり、腎クリアランスが全身クリアランスの大部分を占めていた。

(5) 分布容積：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

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 $0.680 \pm 0.161 \text{ L/kg}$ であった³¹⁾。

(6) その他：

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因：

該当資料なし

4. 吸収

バルガンシクロビルはガンシクロビルのL-バリンエステルであり、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、活性代謝物である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、バルガンシクロビルを経口投与した場合のガンシクロビルの生物学的利用率は約60%（外国人のデータ）であり、ガンシクロビルを経口投与した場合の約10倍である。なお、バルガンシクロビルの消化管吸収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。

<参考>動物でのデータ

バルガンシクロビル塩酸塩をマウス、ラット、イヌ及びサルに経口投与したとき、投与量の50～100%が消化管から吸収される。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

¹⁴C-標識したバルガンシクロビル塩酸塩を雄性有色ラットに静脈内投与した時の脳における放射能は非常に低かった。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ex vivo 試験においてガンシクロビルは主として単純拡散により胎盤を通過し、1～10 μ g/mLの濃度において胎盤通過性に飽和は認められなかった。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

骨髄移植後のCMV感染症患者2名にガンシクロビル2.5mg/kgを静脈内投与し、投与後約15分～6時間後の髄液内濃度は血液中濃度の24～67%であった³¹⁾。

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

ガンシクロビルのヒト血漿蛋白結合率は0.5～51 μ g/mLの濃度範囲において1～2%であった(平衡透析法)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

バルガンシクロビルは経口投与後、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。血漿中には主に活性代謝物ガンシクロビルとして存在し、バルガンシクロビルはわず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。¹⁴C-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。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率：

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

バルガンシクロビルの経口投与後、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。

<参考>

in vitro 試験より算出した腸管及び肝での抽出率はそれぞれ 85 及び 89%以上であった。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

血漿中には大部分が活性体（活性代謝物）であるガンシクロビルとして存在する。

7. 排泄

排泄部位及び経路

バルガンシクロビルを経口投与した時、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、主な排泄経路は糸球体濾過及び尿細管分泌による尿中排泄であった。

排泄率

該当資料なし

排泄速度

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

バルガンシクロビルを腎機能正常者に経口投与した時の腎クリアランスは $3.21 \pm 0.75 \text{ mL/min/kg}$ であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析：バルガンシクロビル投与後の血漿中ガンシクロビル濃度が約 50%に減少した。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

<参考>外国人のデータ（腎機能障害患者）⁴⁾

腎機能障害患者（クレアチンクリアランス 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（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）。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、血液透析患者（クレアチンクリアランス<10mL/min）では1日量が 450mg 未満となるので本剤（錠剤）を服用できない。

VII. 薬物動態に関する項目

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

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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ピルの投与により、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ピ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ピ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]

<解説>

- 1.1 本剤の臨床試験及び本剤の活性代謝物であるガンシクロピルの投与例に、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、骨髄抑制等が認められているので、白血球等の血液学的検査の実施が必要と考えられる。特に投与開始後に血球数の低下が始まるので、投与開始後は最低でも週1回以上、また血球数減少が患者のリスクとして重大となるような場合（白血球数、血小板数、ヘモグロビン値等が投与前から低値の患者）は週2回以上の頻度で実施することが適切と考えられる。その後は、血液学的検査値の推移を考慮して、本剤投与中は適切な頻度で検査を継続すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数 $25,000/\text{mm}^3$ 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 バルガンシクロピル、ガンシクロピル又は本剤の成分、バルガンシクロピル、ガンシクロピルと化学構造が類似する化合物（アシクロピル、バラシクロピル等）に対する過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 マリバビルを投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

<解説>

- 2.1 本剤及び本剤の活性代謝物であるガンシクロピルの投与例に重篤な好中球減少及び血小板減少が認められている。
- 2.2 本剤及び本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者では、本剤の投与により同様の過敏症が再発するおそれがある。また、本剤はガンシクロピルに代謝されるため、ガンシクロピルに対する過敏症の既往歴がある患者にも同様のことが考えられる。

さらに、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がある患者にも、本剤の投与により交叉過敏性反応を起こし、同様の過敏症が再発するおそれがある。

- 2.3 マリバビルと併用した場合に、マリバビルによるサイトメガロウイルス由来のプロテインキナーゼ（UL97）の阻害作用により、本剤の活性化又はリン酸化が阻害され、本剤の抗ウイルス作用が阻害されるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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從事させないこと。

〈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。

<解説>

〈効能共通〉

- 8.1 本剤の投与例に重篤な副作用（白血球減少、汎血球減少、骨髄抑制等）が認められている。また、本剤の作用機序は、ウイルスの DNA 鎖の複製を阻害するという静ウイルス的作用であり、殺ウイルス的作用（根治治療）ではない。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.2 本剤の移植患者を対象とした国内治験の結果、ガンシクロビル点滴静注製剤に比べて血漿中ガンシクロビル暴露量（AUC）は約 1.6 倍であった。明らかな原因は不明であるが、AUC の比が高値になる 1 つの要因として体重の影響が考えられた。本剤投与時の AUC は体重による影響をあまり受けなかったが、ガンシクロビル点滴静注製剤投与時の AUC は低体重の患者さんで減少する傾向が認められた。このため、低体重患者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には注意が必要である。
- 8.3 本剤の投与例に白血球減少、好中球減少、貧血等が認められているので、白血球等の血液学的検査の実施が必要と考える。特に投与開始後に血球数の低下が始まるので、投与開始後は最低でも週 1 回以上、また血球数減少が患者のリスクとして重大となるような場合（白血球数、血小板数、ヘモグロビン値等が投与前から低値の患者）は週 2 回以上の頻度で実施することが適切と考えられる。その後は、血液学的検査値の推移を考慮して、本剤投与中は適切な頻度で検査を継続すること。
- 8.4 本剤の投与開始後は血清クレアチニンもしくはクレアチニンクリアランスを慎重に観察し、本剤の減量あるいは中止等の適切な処置を行うこと。「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。
- 8.5 運転・機械操作等の注意力を必要とする業務行為に影響を与えるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、危険を伴う機械操作等に從事させないようにすること。

〈サイトメガロウイルス感染症〉

- 8.6 CMV 網膜炎における初期治療から維持治療への移行決定に際しては、CMV 血症の改善のみでなく、眼底所見なども考慮されると考えられる。従って、CMV 網膜炎の投与期間については、国内外のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。
- 8.7 「母子感染の予防と診療に関する研究班」ホームページ (<http://cmvtoxо.umin.jp/>) 参照。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

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/mm³ 以上 100,000/mm³ 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がある患者

精神神経系障害を悪化させるおそれがある。

<解説>

- 9.1.1 本剤の投与例に好中球減少が認められている。白血球減少の既往歴を有する患者では、本剤の投与により重篤な好中球減少が発現するおそれがある。
- 9.1.2 本剤の投与例に血小板減少が認められている。血小板数の少ない患者（100,000/mm³ 未満）では、本剤の投与により重篤な血小板減少を来すおそれがある。
- 9.1.3 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与例に精神神経系の障害が認められている。精神病、思考異常の既往歴のある患者、又は薬剤による精神病反応又は神経毒性を呈したことがある患者では、本剤の投与により症状を悪化させるおそれがある。

(2) 腎機能障害患者：

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]

<解説>

腎障害患者での投与に関しては「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の 7.2 及び「Ⅷ. 6. (7) 小児等」の 9.7.4 項を参照。

(3) 肝機能障害患者：

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。

<解説>

本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与例に肝機能障害が認められている。肝障害のある患者では、本剤の投与により肝機能を悪化させるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者：

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]

<解説>

9.4.2 男性投与中及び投与後 90 日間については、精子が精祖細胞より、細胞分裂を繰り返して精子となるには 74 日間かかるとされ、さらに通常 20 日間は体内に貯留されていると考えられている。従って、ほぼ 90 日間の避妊でバルガンシクロビルの影響を回避できるものと考えられる。

(5) 妊婦：

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、2.4、9.4.1、15.2.1、15.2.4 参照]

(6) 授乳婦：

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]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等：

<p>9.7 小児等</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>9.7.1 長期投与による発がん性及び生殖毒性の可能性の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]</p> <p>〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症以外の効能〉</p> <p>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。</p> <p>〈サイトメガロウイルス感染症の発症抑制〉</p> <p>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⁾。</p> <p>〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉</p> <p>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]</p>

(8) 高齢者：

<p>9.8 高齢者</p> <p>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]</p>

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

10.1 併用禁忌（併用しないこと）								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マリバビル（リブテンシティ） [2.3 参照]</td> <td>併用により、本剤の抗ウイルス作用が阻害されるおそれがある。</td> <td>マリバビルは、本剤の活性化又はリン酸化に必要なウイルス由来の UL97 を阻害する。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	マリバビル（リブテンシティ） [2.3 参照]	併用により、本剤の抗ウイルス作用が阻害されるおそれがある。	マリバビルは、本剤の活性化又はリン酸化に必要なウイルス由来の UL97 を阻害する。		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
マリバビル（リブテンシティ） [2.3 参照]	併用により、本剤の抗ウイルス作用が阻害されるおそれがある。	マリバビルは、本剤の活性化又はリン酸化に必要なウイルス由来の UL97 を阻害する。						

(2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジドブジン</td> <td>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ため、併用する場合は本剤又はジドブジンを減量すること。</td> <td>相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させる。</td> </tr> </tbody> </table>	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ため、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。		
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ため、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。						

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ビソクリスチン硫酸塩 ビンプラスチン硫酸塩 ドキシソルビシン塩酸塩 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状：

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)}）

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）。

(2) その他の副作用：

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	5%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
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）。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内で実施された移植後サイトメガロウイルス感染及び感染症患者を対象とした臨床試験における、初期治療期間での副作用（対象症例：38 例）

調査症例数	38		
副作用発現症例数	12		
副作用発現症例率	31.6%		
副作用の種類		発現例数	発現率 (%)
肝胆道系障害	肝機能異常	3	7.9
臨床検査	白血球数減少	2	5.3
	好中球数減少	1	2.6
血液及びリンパ系障害	汎血球減少症	2	5.3
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	2	5.3
胃腸障害	上腹部痛	1	2.6
	胃不快感	1	2.6
感染症及び寄生虫症	肺真菌症	1	2.6
代謝及び栄養障害	低蛋白血症	1	2.6
皮膚及び皮下組織障害	発疹	1	2.6

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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国内医師主導治験での副作用（対象症例：24例）

調査症例数	24		
副作用発現症例数	11		
副作用発現症例率	45.8%		
副作用の種類		発現例数	発現率 (%)
血液およびリンパ系障害	貧血	1	4.2
	好中球減少症	2	8.3
臨床検査	好中球数減少	8	33.3

国内で実施された後天性免疫不全症候群に伴うサイトメガロウイルス感染症患者を対象とした使用成績調査での副作用（再審査終了時、対象症例：211例）

調査症例数	211		
副作用発現症例数	47		
副作用発現症例率	22.3%		
副作用の種類		発現例数	発現率 (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	エイズ関連カポジ肉腫	1	0.5
血液およびリンパ系障害	貧血	6	2.8
	白血球減少症	3	1.4
	リンパ節炎	1	0.5
	好中球減少症	1	0.5
	汎血球減少症	8	3.8
	骨髄機能不全	4	1.9
内分泌障害	甲状腺機能低下症	1	0.5
代謝および栄養障害	高トリグリセリド血症	2	0.9
	高尿酸血症	1	0.5
	高脂血症	2	0.9
	2型糖尿病	1	0.5
神経系障害	脳出血	1	0.5
心臓障害	徐脈	1	0.5
胃腸障害	下痢	1	0.5
	胃潰瘍	1	0.5
	悪心	1	0.5
肝胆道系障害	肝機能異常	1	0.5
	高ビリルビン血症	1	0.5
	肝障害	3	1.4
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	2	0.9
	発疹	2	0.9
筋骨格系および結合組織障害	骨粗鬆症	1	0.5
腎および尿路障害	腎機能障害	4	1.9
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1	0.5

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類		発現例数	発現率 (%)
臨床検査	血中クレアチニン増加	1	0.5
	血中尿酸増加	1	0.5
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.5
	好中球数減少	1	0.5
	血小板数減少	1	0.5
	白血球数減少	7	3.3
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.5
	肝酵素上昇	2	0.9

国内で実施された臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症患者を対象とした使用成績調査での副作用（再審査終了時、対象症例：680例）

調査症例数	680
副作用発現症例数	158
副作用発現症例率	23.2%

副作用の種類		発現例数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症	慢性副鼻腔炎	1	0.1
	ヘルペスウイルス感染	1	0.1
	帯状疱疹	1	0.1
	シュードモナス菌性肺炎	1	0.1
	敗血症	1	0.1
	サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1	0.1
	ブドウ球菌性敗血症	1	0.1
	口腔ヘルペス	1	0.1
血液およびリンパ系障害	貧血	6	0.9
	顆粒球減少症	1	0.1
	白血球減少症	3	0.4
	好中球減少症	6	0.9
	汎血球減少症	18	2.6
	血小板減少症	7	1.0
	骨髄機能不全	1	0.1
免疫系障害	腸管移植片対宿主病	1	0.1
代謝および栄養障害	体液貯留	1	0.1
	高カリウム血症	1	0.1
	低コレステロール血症	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	2	0.3
	発声障害	1	0.1
	間質性肺疾患	1	0.1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類		発現例数	発現率 (%)
胃腸障害	上腹部痛	1	0.1
	下痢	1	0.1
	悪心	1	0.1
	急性膵炎	1	0.1
	嘔吐	1	0.1
	軟便	1	0.1
肝胆道系障害	肝機能異常	7	1.0
	肝障害	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	発疹	2	0.3
	丘疹性皮疹	1	0.1
腎および尿路障害	出血性膀胱炎	3	0.4
	腎障害	1	0.1
	尿閉	1	0.1
	腎機能障害	9	1.3
一般・全身障害および投与部位の状態	心疾患による浮腫	1	0.1
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.1
	血中クレアチニン増加	2	0.3
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.1
	血中尿酸増加	1	0.1
	ヘモグロビン減少	1	0.1
	肝機能検査異常	1	0.1
	好中球数減少	12	1.8
	血小板数減少	33	4.9
	赤血球数減少	1	0.1
	白血球数減少	71	10.4
	トランスアミナーゼ上昇	1	0.1

外国で実施された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を対象とした2つの臨床試験で報告された主な有害事象（対象症例：370例）

	有害事象	例数	発現率 (%)
血液	好中球減少	89	24.1
	貧血	81	21.9
	血小板減少	19	5.1
全身症状	発熱	97	26.2
	疲労	73	19.7
	脱水	21	5.7
	悪液質	18	4.9
	下肢浮腫	18	4.9
呼吸器	咳嗽	60	16.2
	鼻咽頭炎	36	9.7
	上気道感染	33	8.9
	呼吸困難	32	8.6
	肺炎	26	7.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	有害事象	例数	発現率 (%)
呼吸器	気管支炎	21	5.7
	ニューモシスティスカリニ肺炎	21	5.7
	湿性咳嗽	19	5.1
過敏症	そう痒	23	6.2
消化器	下痢	139	37.6
	悪心	92	24.9
	口腔カンジダ症	74	20.0
	嘔吐	74	20.0
	腹痛	48	13.0
	食欲減退	30	8.1
	上腹部痛	22	5.9
	便秘	22	5.9
	食欲不振	19	5.1
精神神経系	頭痛	68	18.4
	不眠症	51	13.8
	眩暈	34	9.2
	うつ病	33	8.9
	末梢性ニューロパシー（神経障害）	26	7.0
	異常感覚	23	6.2
皮膚	皮膚炎	66	17.8
	寝汗	25	6.8
腎臓	尿路感染	17	4.6
筋・骨格系	背痛	28	7.6
	関節痛	23	6.2
感覚器	網膜剥離	49	13.2
	副鼻腔炎	37	10.0
	霧視	21	5.7
その他	インフルエンザ	34	9.2
	体重減少	34	9.2

外国で実施された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を対象とした2つの臨床試験で報告された臨床検査値異常変動（対象症例：370例）

項目	例数	発現率* (%)
ヘモグロビン減少	48	13
血小板減少	20	6
好中球減少	81	22
AST(GOT)上昇	15	4
ALP 上昇	6	2
ALT(GPT)上昇	19	5
γ-GTP 上昇	25	7
クレアチニン上昇	1	<1

*：当該項目を測定した患者数に対する割合

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 過量投与

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。

<解説>

本剤の過量投与により骨髄抑制や腎毒性が発現される可能性があるため、過量投与にならないよう定められた投与量を固く守ることが不可欠である。

11. 適用上の注意

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、触れた場合は石鹼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、触れた場合は石鹼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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

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]

<解説>

「V. 5. (7) その他 外国で実施された臨床試験」の項参照。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

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細胞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 of 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1~10 μ g/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10 μ mol/L以上であらわれており、アシクロビル（ID₅₀≥100 μ mol/L）より強く、ビダラビン、トリフロロチミジン（ID₅₀=1~10 μ mol/L）より弱かった。

<解説>

15.2.1 「IX. 2. (3) 遺伝毒性試験」の項参照。

15.2.2 「IX. 2. (4) がん原性試験」の項参照。

15.2.3 「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験：

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	成績
一般症状及び体温に及ぼす影響 (Irwinの方法)	雄性マウス	経口	0、15、150、500 (各群6例)	一般症状：影響なし 体温：影響なし
循環動態に及ぼす影響	雌雄麻酔 イヌ	十二指腸内	0、50 (対照群：2例、 投与群：4例)	収縮期血圧：影響なし 拡張期血圧：影響なし 心拍数：影響なし 中心静脈圧：影響なし 平均肺動脈圧：影響なし 左心室内圧：影響なし 左心室拡張末期圧：影響なし LVdp/dt：影響なし 心拍出量：影響なし 一回拍出量：影響なし 大腿動脈血流量：影響なし 心電図(第二誘導)：影響なし(PR 間隔、QRS持続時間、QT間隔) 血液ガス：影響なし(pH、PCO ₂ 、PO ₂)
小腸輸送能に及ぼす影響 (炭末試験法)	雄性ラット	経口	0、15、150、500 (各群10例)	小腸輸送能：影響なし
自律神経系作動薬の 血圧反応性に及ぼす影響	雌雄麻酔 イヌ	十二指腸内	0、50 (対照群：2例、 投与群：4例)	ノルアドレナリンの 血圧上昇反応：影響なし イソプロテレノールの 血圧低下反応：影響なし アセチルコリンの 血圧低下反応：影響なし
水・電解質排泄に 及ぼす影響 (生理食塩液負荷)	雄性ラット	経口	0、15、150、500 (各群10例)	尿量 15mg/kg：影響なし 150mg/kg：5-24尿増加 500mg/kg：0-5尿及び5-24尿 増加 Na ⁺ イオン排泄量 15mg/kg：影響なし 150mg/kg：影響なし 500mg/kg：0-5尿増加、5-24尿 減少 K ⁺ イオン排泄量 15mg/kg：影響なし 150mg/kg：0-5尿増加 500mg/kg：0-5尿増加 Cl ⁻ イオン排泄量 15mg/kg：影響なし 150mg/kg：影響なし 500mg/kg：0-5尿増加

(3) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

動物種 (系統)	動物数/ 群/性	投与量 (mg/kg)	投与容量 (mL/kg)	観察期間 (日)	最小致死量 (mg/kg)
マウス (Swiss Webster)	5	0	20	14	>2,000*
		1,000	10		
		2,000	20		
イヌ (Beagle)	1	0	10	14	>1,000
		500	5		
		1,000	10		

* 2,000mg/kg 群の♀1 例が投与 7~24 時間後に原因不明死

(2) 反復投与毒性試験：

動物種 (系統)	投与経路、期間	動物数/ 群/性	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
マウス (Cr1 : CD-1 (ICR))	静脈内、14 日間	10	0、20、100	♂♀ : < 20
マウス (Cr1 : CFW (SW))	経口、4 週間 (回復 4 週間)	10+5* ¹	0、1.5、15、150、500	♂♀ : < 1.5
マウス (Cr1 : CD-1 (ICR))	経口、26 週間 (回復 4 週間)	20+10* ¹ +10* ²	0、1、10、100	♂ : < 1 ♀ : 10
ラット (HsdBrl : WH (Wistar))	経口、13 週間	10	0、2、20、200	♂♀ : 2
イヌ (Beagle)	経口、4 週間 (回復 4 週間)	3+2* ¹	0、0.15、1.5、15、50	♂♀ : 0.15
	経口、13 週間 (回復 9 週間)	3+2* ¹	0、0.2、2、20 (→10)* ³	♂ : < 0.2 ♀ : 0.2

*1. 回復試験

*2. 13 週間中間剖検試験

*3. 20mg/kg/日投与では、雌雄とも体重減少、衰弱、白血球減少等の重篤な毒性が発現したため、雌は 17-25 日目の、雄は 20-25 日目の投与を中止し、投与量を 10mg/kg/日に変更して 26 日目から投与を再開した。

前記反復投与毒性試験においてみられた変化は、不可逆性の性腺毒性（精巣萎縮、精子減少等）及び腎毒性（尿毒症等）、並びに可逆性の骨髄毒性（貧血、血小板減少、白血球減少等）及び消化管毒性（粘膜細胞壊死等）等であったが、これらの変化はガンシクロビルの毒性試験でも認められており、バルガンシクロビルに固有の新たな毒性所見はみられなかった。

上述のように、バルガンシクロビル固有の新たな毒性所見が観察されなかったこと、及びバルガンシクロビルの毒性発現の主要因が、ガンシクロビル全身曝露に基づくものであることから、バルガンシクロビルの非げっ歯類における慢性毒性試験並びに生殖発生毒性試験及びがん原性試験については、ガンシクロビルと同じ結果が得られるものと考えられ実施されていない。

IX. 非臨床試験に関する項目

なお、ガンシクロビルには、非げっ歯類（イヌ）の慢性毒性試験において精巣及び骨髄への影響が認められている。

<参考>ガンシクロビル

- ・ガンシクロビルを SW 系雌雄マウスに 15mg、45mg、135mg/kg/日、雌雄ビーグル犬に 0.4mg/kg/日～90mg/kg/日、1 ヶ月間連続静脈内投与した。
生殖器毒性（雄：精巣萎縮、精子形成能低下）、骨髄毒性（雌雄：骨髄細胞低形成）、皮膚毒性（毛嚢、表皮及び皮脂腺萎縮）などが認められた。
- ・ガンシクロビルを SW 系雄マウスに 0.1～1000mg/kg/日、雌マウスに 100～1000mg/kg/日、SD 系雌雄ラットに 0.1～5g/kg/日、雌雄ビーグル犬に 0.2～20mg/kg/日、3 ヶ月間連続経口投与した。
雄マウス 1.0mg/kg/日以下及び雌マウス 1000mg/kg/日以下の投与量以外及びビーグル犬で、静脈内投与試験と同様の変化が認められた。ラットでも生殖器、骨髄、皮膚に主な変化が認められた。

(3) 遺伝毒性試験：

実施せず。

<参考>ガンシクロビル

- ・ヒト細胞を用いた姉妹染色分体交換試験
ヒト白血球培養細胞を用い、代謝活性化でガンシクロビルが姉妹染色分体間の組み換えを誘起するかどうかを検討した。
その結果、ガンシクロビルは 250 μ g/mL～2mg/mL の濃度範囲で変異原性が認められた。
- ・マウスを用いた小核試験
1 群雌雄各 15 匹の ICR 系マウスに、ガンシクロビルの 50、150 および 500mg/kg を単回静脈内投与した。対照群（1 群雌雄各 5 匹）には薬剤とトリエチレンメラミンを各々静脈内投与した。マウスは 24、48 および 72 時間後に屠殺し、骨髄塗抹標本を作製し、多染性赤血球 1,000 個/匹について小核の有無を検討した。
その結果、小核を有する多染性赤血球の出現率は 150mg/kg 以上の投与群で対照群に比べ増加していた。
- ・マウスリンパ細胞を用いた試験
L5178Y TK +/-マウスリンパ腫培養細胞を用い、ラット肝臓の S9 分画を用い調製した S9Mix を加えた場合と加えない場合とでチミジンキナーゼ遺伝子座においてガンシクロビルが突然変異を引き起こすかどうかを検討した。
その結果、代謝活性系の非存在下で 50～500 μ g/mL の濃度範囲で、また代謝活性系の存在下で 100～400 μ g/mL の濃度範囲で変異原性が認められた。

(4) がん原性試験：

実施せず。

<参考>ガンシクロビル

マウスを用いた 18 ヶ月間反復経口投与がん原性試験（1、20、1000mg/kg/日）において、20mg/kg/日では雄の包皮腺及びハーダー腺、雌の肝臓、雌雄の前胃で、1000mg/kg/日では雄の包皮腺、雌の陰核腺、膈、乳腺、卵巣、子宮及び腸間膜リンパ節、雌雄の前胃及び肝臓で腫瘍発現頻度の増加が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験：

実施せず。

<参考>ガンシクロビル

SW系マウスの妊娠前、妊娠初期投与試験 (Seg I)、器官形成期投与試験 (Seg II)、周産期・授乳期投与試験 (Seg III) 及びウサギの器官形成期投与試験 (Seg II) を静脈内投与により検討した。Seg I における高用量 (10mg/kg) で雌雄 P₁ の生殖能の低下が認められ、また、雌生殖能 (Seg I) における高用量 (90mg/kg) の雄 F₁ で生殖器官の形成不全と全投与群の雌雄 F₁ で前胃の上皮過形成、過角化症が認められた。さらに、Seg II における高用量 (108mg/kg) においては、化骨遅延が他投与群に比べて多く認められたが、いずれの試験でも催奇形性はなかった。

ウサギの試験においては、中高用量 (20mg/kg、60mg/kg) で雌雄 F₁ に無眼球症、小眼球症、口蓋裂、腎臓と脾臓の形成不全、斑状出血及び水頭症などの催奇形性が認められた。

(6) 局所刺激性試験：

該当資料なし

<参考>ガンシクロビル

ウサギ (雄) にガンシクロビル 45mg/kg を耳介静脈に静脈単回投与し、肉眼的・病理組織的検討を行ったが、ガンシクロビルの影響は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性：

皮膚一次刺激性試験

ウサギにバルガンシクロビルの 0.5g/6cm² を半閉塞貼布し、皮膚反応 (紅斑形成、痂皮形成、浮腫形成) の肉眼観察を行ったが、皮膚反応は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：毒薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：毒薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

バリキサ[®]ドライシロップを服用する赤ちゃんの保護者のみなさまへ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

（「I. 概要に関する項目」「X III. 備考」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

なし

同効薬：

ガンシクロビル、ホスカルネットナトリウム水和物、レテルモビル

7. 国際誕生年月日

2001年3月29日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
バリキサ錠 450mg	2004年11月5日	21600AMY00142000	2004年11月19日	2004年11月25日
バリキサドライシロップ 5000mg	2018年8月22日	23000AMX00794000	2018年11月28日	2018年12月7日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加承認年月日：2009年5月20日

内容：効能又は効果追加

効能又は効果追加前	効能又は効果追加後
後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の治療	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

効能又は効果追加承認年月日：2016年8月26日

内容：効能又は効果追加、用法及び用量追加

効能又は効果追加前	効能又は効果追加後
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	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

用法及び用量追加前	用法及び用量追加後
<p><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（450mg錠2錠）を1日2回、食後に経口投与する。</p> <p><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（450mg錠2錠）を1日1回、食後に経口投与する。</p>	<p>サイトメガロウイルス感染症の場合</p> <p><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。</p> <p><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。</p> <p>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。</p>

用法及び用量追加承認年月日：2018年8月21日

内容：用法及び用量追加

用法及び用量追加前	用法及び用量追加後
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。	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 ）

X. 管理的事項に関する項目

効能又は効果追加承認年月日：2023年3月27日

内容：効能又は効果追加、用法及び用量追加

効能又は効果追加前	効能又は効果追加後
<ul style="list-style-type: none"> ○ 下記におけるサイトメガロウイルス感染症 <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	<p>〈製剤共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 下記におけるサイトメガロウイルス感染症 <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <p>〈ドライシロップ〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症

用法及び用量追加前	用法及び用量追加後
<p>〈サイトメガロウイルス感染症〉</p> <p>初期治療</p> <p>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。</p> <p>維持治療</p> <p>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。</p> <p>〈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〉</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>投与量 (mg) = 7 × 体表面積 (m²) × 推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73m²)</p>	<p>〈サイトメガロウイルス感染症〉</p> <p>初期治療</p> <p>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。</p> <p>維持治療</p> <p>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。</p> <p>〈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〉</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>投与量 (mg) = 7 × 体表面積 (m²) × 推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73m²)</p> <p>〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉</p> <p>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。</p>

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2016年6月24日

内容：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^{注)}のいずれにも該当しない

注) イ：その申請に係る効能又は効果を有すると認められないとき。

ロ：その効能又は効果に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品として使用価値がないと認められるとき。

ハ：イ又はロに掲げる場合のほか、医薬品として不適当なものとして厚生労働省令で定める場合に該当するとき。

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

下線部：再審査対象

11. 再審査期間

○ 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

10年（2004年11月5日～2014年11月4日）（終了）

○ 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症

10年（2023年3月27日～2033年3月26日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
バリキサ錠 450mg	6250025F1026	6250025F1026	116568501	620002413
バリキサドライシロップ 5000mg	6250025R1022	6250025R1022	126478401	622647801

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 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) Brown F, et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37 (2) : 167-176 (PMID: 10496303)
- 4) Czock D, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 72 (2) : 142-150 (PMID: 12189361)
- 5) Humar A, et al. : Am J Transplant. 2010 ; 10 (5) : 1228-1237 (PMID: 20353469)
- 6) Paya C, et al. : Am J Transplant. 2004 ; 4 (4) : 611-620 (PMID: 15023154)
- 7) 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）
- 8) Ichiro M, et al. : J Clin Med. 2022 ; 11 (13) : 3582 (PMID: 35806868)
- 9) David WK, et al. : N Engl J Med. 2015 ; 372 (10) : 933-943 (PMID: 25738669)
- 10) David WK, et al. : J Pediatr. 2003 ; 143 (1) : 16-25 (PMID: 12915819)
- 11) Sara EO, et al. : J Clin Virol. 2009 ; 46 (Suppl 4) : S22-S26 (PMID: 19766534)
- 12) Martin DF, et al. : N Engl J Med. 2002 ; 346 (15) : 1119-1126 (PMID: 11948271)
- 13) Lalezari J, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 ; 30 (4) : 392-400 (PMID: 12138345)
- 14) Smee DF, et al. : Mol Cell Biochem. 1985 ; 69 (1) : 75-81 (PMID: 3001505)
- 15) Mar EC, et al. : J Virol. 1985 ; 53 (3) : 776-780 (PMID: 2983088)
- 16) Ashton WT, et al. : Biochem Biophys Res Commun. 1982 ; 108 (4) : 1716-1721 (PMID: 6295389)
- 17) Freitas VR, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1985 ; 28 (2) : 240-245 (PMID: 3010840)
- 18) Plotkin SA, et al. : J Infect Dis. 1985 ; 152 (4) : 833-834 (PMID: 2995505)
- 19) Cheng YC, et al. : Proc Natl Acad Sci U S A. 1983 ; 80 (9) : 2767-2770 (PMID: 6302704)
- 20) Field AK, et al. : Proc Natl Acad Sci U S A. 1983 ; 80 (13) : 4139-4143 (PMID: 6306664)
- 21) Smith KO, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1982 ; 22 (1) : 55-61 (PMID: 6289741)
- 22) Tocci MJ, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1984 ; 25 (2) : 247-252 (PMID: 6324669)
- 23) Tatarowicz WA, et al. : J Infect Dis. 1992 ; 166 (4) : 904-907 (PMID: 1326585)
- 24) Smith IL, et al. : J Infect Dis. 1997 ; 176 (1) : 69-77 (PMID: 9207351)
- 25) Erice A, et al. : J Infect Dis. 1997 ; 175 (5) : 1087-1092 (PMID: 9129070)
- 26) Jabs DA, et al. : J Infect Dis. 2001 ; 183 (2) : 333-337 (PMID: 11120934)
- 27) Boivin G, et al. : J Infect Dis. 2001 ; 184 (12) : 1598-1602 (PMID: 11740736)
- 28) Boivin G, et al. : J Infect Dis. 2004 ; 189 (9) : 1615-1618 (PMID: 15116297)
- 29) 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）
- 30) 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 CTD2.7.2.2.1）
- 31) Fletcher C, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1986 ; 40 (3) : 281-286 (PMID: 3017630)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

バルガンシクロビル塩酸塩の経口剤は、錠剤又はドライシロップ剤が米国、EU など世界の 82 ヶ国で承認されている。(2022 年 3 月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

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

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 (m²) × 推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73m²)

〈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。

米国における発売状況

販売名	VALCYTE
会社名	Genentech USA, Inc.
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none">・ 後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス（CMV）網膜炎の治療・ ハイリスク（ドナー CMV 血清陽性／レシピエント CMV 血清陰性 [(D+/R-)]）の腎臓、心臓又は腎臓－脾臓の移植患者における CMV 感染症の予防
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none">・ CMV 網膜炎患者の治療 初期治療：バルガンシクロビルとして 900mg（450mg 錠 2 錠）を 1 日 2 回食直後に、21 日間投与する。 維持療法：初期治療の後、もしくは非活動性 CMV 網膜炎患者に対し、バルガンシクロビルとして 900mg（450mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回食直後に投与する。

用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> CMV 感染症の予防 心臓又は腎臓-膵臓移植を受けた患者に対し、バルガンシクロビルとして 900mg (450mg 錠 2 錠) 1 日 1 回、食直後に投与する。移植後 10 日以内に投薬を開始し、移植後 100 日まで継続投与する。 腎臓の移植患者における CMV 感染症の予防:バルガンシクロビルとして 900mg (450mg 錠 2 錠) 1 日 1 回、食直後に投与する。移植後 10 日以内に投薬を開始し、移植後 200 日まで継続投与する。
--------	--

DailyMed [VALCYTE-valganciclovir tablet, film coated (Genentech, Inc.)、2024 年 1 月改訂
<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=dc548ff9-e8ea-4d6e-b9b4-e31f53ac4078>>
(2024 年 8 月 28 日アクセス)]より

欧州における発売状況

販売名	VALCYTE
会社名	Neon Healthcare Ltd
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> 後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者におけるサイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎の初期治療及び維持療法 CMV 陽性ドナーから固形臓器移植を受けた CMV 陰性患者における CMV 感染症の予防
用法及び用量	<p>バルガンシクロビルは経口投与後に速やかにかつ広範囲にガンシクロビルへと代謝される。バルガンシクロビル 900mg の 1 日 2 回の経口投与は、ガンシクロビル 5mg/kg の 1 日 2 回の静脈内投与と治療効果が同等である。 成人における標準的な投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> CMV 網膜炎患者の治療 初期治療: 活動期の CMV 網膜炎患者には、バルガンシクロビル 900mg (バルサイト 450mg 錠 2 錠) 1 日 2 回、21 日間投与が推奨用量であり、できるだけ食直後に服用する。長期にわたる初期治療は骨髄毒性のリスクを増加させる可能性がある。 維持療法: 初期治療の後、もしくは非活動性 CMV 網膜炎の患者には、バルガンシクロビル 900mg (バルサイト 450mg 錠 2 錠) 1 日 1 回が推奨用量であり、できるだけ食直後に服用する。CMV 網膜炎が増悪した場合は初期治療を考慮すること。しかしウイルスの薬剤耐性の可能性に配慮する必要がある。 維持療法の期間は、この症例に基づいて決定すること。 固形臓器移植における CMV 感染症の予防: 腎臓移植を受けた患者における推奨用量は、900mg (バルサイト 450mg 錠 2 錠) 1 日 1 回である。移植後 10 日以内に投薬を開始し、移植後 100 日まで継続投与する。移植後 200 日まで継続投与できる。 腎臓以外の臓器移植を受けた患者における推奨用量は、900mg (バルサイト 450mg 錠 2 錠) 1 日 1 回である。移植後 10 日以内に投薬を開始し、移植後 100 日まで継続投与する。できるだけ食直後に錠剤を服用すること。

eMC [Valcyte 450 mg film-coated tablets (Neon Healthcare Ltd)、2022 年 11 月改訂
<<https://www.medicines.org.uk/emc/product/14226/smpe>> (2024 年 8 月 28 日アクセス)]より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、欧州製品概要 (SPC)、オーストラリア分類とは異なる。

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期間後 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]

海外情報

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書*1	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>After oral administration, valganciclovir (prodrug) is converted to ganciclovir (active drug) and, therefore, VALCYTE is expected to have reproductive toxicity effects similar to ganciclovir. In animal studies, ganciclovir caused maternal and fetal toxicity and embryo-fetal mortality in pregnant mice and rabbits as well as teratogenicity in rabbits at exposures two-times the human exposure. There are no available human data on use of VALCYTE or ganciclovir in pregnant women to establish the presence or absence of drug-associated risk. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4% and the risk of miscarriage is 15-20% of clinically recognized pregnancies. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus [see Warnings and Precautions (5.3), Use in Specific Populations (8.3)].</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i></p> <p>Most maternal CMV infections are asymptomatic or they may be associated with a self-limited mononucleosis-like syndrome. However, in immunocompromised patients (i.e., transplant patients or patients with AIDS) CMV infections may be symptomatic and may result in significant maternal morbidity and mortality. The transmission of CMV to the fetus is a result of maternal viremia and transplacental infection. Perinatal infection can also occur from exposure of the neonate to CMV shedding in the genital tract. Approximately 10% of children with congenital CMV infection are symptomatic at birth. Mortality in these infants is about 10% and approximately 50-90% of symptomatic surviving newborns experience significant morbidity, including mental retardation, sensorineural hearing loss, microcephaly, seizures, and other medical problems. The risk of congenital CMV infection resulting from primary maternal CMV infection may be higher and of greater severity than that resulting from maternal reactivation of CMV infection.</p>

出典	記載内容 (抜粋)
米国の添付文書* ¹	<p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> No data are available regarding the presence of valganciclovir (prodrug) or ganciclovir (active drug) in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Animal data indicate that ganciclovir is excreted in the milk of lactating rats. The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV. Advise nursing mothers that breastfeeding is not recommended during treatment with VALCYTE because of the potential for serious adverse events in nursing infants and because of the potential for transmission of HIV [see <i>Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1, 5.3, 5.4, 5.5), Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Pregnancy Testing</u> Females of reproductive potential should undergo pregnancy testing before initiation of VALCYTE [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>]. <u>Contraception</u> <u>Females</u> Because of the mutagenic and teratogenic potential of VALCYTE, females of reproductive potential should be advised to use effective contraception during treatment and for at least 30 days following treatment with VALCYTE [see <i>Dosage and Administration (2.6), Warnings and Precautions (5.4, 5.5), Nonclinical Toxicology (13.1)</i>]. <u>Males</u> Because of its mutagenic potential, males should be advised to use condoms during and for at least 90 days following, treatment with VALCYTE [see <i>Dosage and Administration (2.6), Warnings and Precautions (5.3, 5.5), Nonclinical Toxicology (13.1)</i>]. <u>Infertility</u> VALCYTE at the recommended doses may cause temporary or permanent female and male infertility [see <i>Warnings and Precautions (5.3), Nonclinical Toxicology (13.1)</i>]. <u>Data</u> <u>Human Data</u> In a small, open-label, non-randomized clinical study, adult male renal transplant patients receiving VALCYTE for CMV prophylaxis for up to 200 days post-transplantation were compared to an untreated control group. Patients were followed-up for six months after VALCYTE discontinuation. Among 24 evaluable patients in the VALCYTE group, the mean sperm density at the end of treatment visit decreased by 11 million/mL from baseline; whereas, among 14 evaluable patients in the control group the mean sperm density increased by 33 million/mL. However, at the follow-up visit among 20 evaluable patients in the VALCYTE group the mean sperm density was comparable to that observed among 10 evaluable patients in the untreated control group (the mean sperm density at the end of follow-up visit increased by 41 million/mL from baseline in the VALCYTE group and by 43 million/mL in the untreated group).</p>
欧州製品概要 (SPC) * ²	<p>4. Clinical particulars 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Contraception in males and females</u> As a result of the potential for reproductive toxicity and teratogenicity, women of childbearing potential must be advised to use effective contraception during and for at least 30 days after treatment. Male patients must be advised to practice barrier contraception during and for at least 90 days following treatment with valganciclovir unless it is certain that the female partner is not at risk of pregnancy (see sections 4.4 and 5.3).</p>

X II. 参考資料

出典	記載内容 (抜粋)
欧州製品概要 (SPC) *2	<p><u>Pregnancy</u> The safety of Valcyte for use in pregnant women has not been established. Its active metabolite, ganciclovir, readily diffuses across the human placenta. Based on its pharmacological mechanism of action and reproductive toxicity observed in animal studies with ganciclovir (see section 5.3) there is a theoretical risk of teratogenicity in humans. Valcyte should not be used in pregnancy unless the therapeutic benefit for the mother outweighs the potential risk of teratogenic damage to the fetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown if ganciclovir is excreted in human breast milk, but the possibility of ganciclovir being excreted in the breast milk and causing serious adverse reactions in the nursing infant cannot be discounted. Animal data indicate that ganciclovir is excreted in the milk of lactating rats. Therefore, breast-feeding must be discontinued during treatment with valganciclovir (see sections 4.3 and 5.3).</p> <p><u>Fertility</u> A small clinical study with renal transplant patients receiving Valcyte for CMV prophylaxis for up to 200 days demonstrated an impact of valganciclovir on spermatogenesis, with decreased sperm density and motility measured after treatment completion. This effect appears to be reversible and approximately six months after Valcyte discontinuation, mean sperm density and motility recovered to levels comparable to those observed in the untreated controls. In animal studies, ganciclovir impaired fertility in male and female mice and has shown to inhibit spermatogenesis and induce testicular atrophy in mice, rats and dogs at doses considered clinically relevant. Based on clinical and nonclinical studies, it is considered likely that ganciclovir (and valganciclovir) may cause temporary or permanent inhibition of human spermatogenesis (see sections 4.4 and 5.3).</p>

*1 : DailyMed [VALCYTE-valganciclovir tablet, film coated (Genentech, Inc.)、2024年1月改訂
<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=dc548ff9-e8ea-4d6e-b9b4-e31f53ac4078>> (2024年8月28日アクセス)]より

*2 : eMC [Valcyte 450 mg film-coated tablets (Neon Healthcare Ltd)、2022年11月改訂
<<https://www.medicines.org.uk/emc/product/14226/smpc>> (2024年8月28日アクセス)]より

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2024年8月)

Prescribing medicines in pregnancy database(Australian Government)

<<https://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>> (2024年8月28日アクセス) より

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書および欧州製品概要 (SPC) とは異なる。

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の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]

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書*1	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>VALCYTE for oral solution and tablets are indicated for the prevention of CMV disease in pediatric kidney transplant patients 4 months to 16 years of age and in pediatric heart transplant patients 1 month to 16 years of age at risk for developing CMV disease [see <i>Indications and Usage (1.2), Dosage and Administration (2.3)</i>].</p> <p>The use of VALCYTE for oral solution and tablets for the prevention of CMV disease in pediatric kidney transplant patients 4 months to 16 years of age is based on two single-arm, open-label, non-comparative studies in patients 4 months to 16 years of age. Study 1 was a safety and pharmacokinetic study in pediatric solid organ transplant patients (kidney, liver, heart, and kidney/pancreas). VALCYTE was administered once daily within 10 days of transplantation for a maximum of 100 days post-transplantation. Study 2 was a safety and tolerability study where VALCYTE was administered once daily within 10 days of transplantation for a maximum of 200 days post-transplantation in pediatric kidney transplant patients. The results of these studies were supported by previous demonstration of efficacy in adult patients [see <i>Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p>The use of VALCYTE for oral solution and tablets for the prevention of CMV disease in pediatric heart transplant patients 1 month to 16 years of age is based on two studies (Study 1 described above and Study 3) and was supported by previous demonstration of efficacy in adult patients [see <i>Clinical Pharmacology (12.3), Clinical Studies (14.2)</i>]. Study 3 was a pharmacokinetic and safety study of VALCYTE in pediatric heart transplant patients less than 4 months of age who received a single dose of VALCYTE oral solution on each of two consecutive days. A physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model was developed based on the available pharmacokinetic data from pediatric and adult patients to support dosing in heart transplant patients less than 1 month of age. However, due to uncertainty in model predictions for neonates, VALCYTE is not indicated for prophylaxis in this age group.</p>

出典	記載内容 (抜粋)
米国の添付文書*1	<p>The safety and efficacy of VALCYTE for oral solution and tablets have not been established in children for prevention of CMV disease in pediatric liver transplant patients, in kidney transplant patients less than 4 months of age, in heart transplant patients less than 1 month of age, in pediatric AIDS patients with CMV retinitis, and in infants with congenital CMV infection.</p> <p>A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of VALCYTE for oral solution was performed in 24 neonates with congenital CMV infection involving the central nervous system. All patients were treated for 6 weeks with a combination of intravenous ganciclovir 6 mg per kg twice daily or VALCYTE for oral solution at doses ranging from 14 mg per kg to 20 mg per kg twice daily. The pharmacokinetic results showed that in infants greater than 7 days to 3 months of age, a dose of 16 mg per kg twice daily of VALCYTE for oral solution provided ganciclovir systemic exposures (median $AUC_{0-12h}=23.6$ [range 16.8-35.5] mcg · h/mL; n=6) comparable to those obtained in infants up to 3 months of age from a 6 mg per kg dose of intravenous ganciclovir twice daily ($AUC_{0-12h}=25.3$ [range 2.4-89.7] mcg · h/mL; n=18) or to the ganciclovir systemic exposures obtained in adults from a 900 mg dose of VALCYTE tablets twice daily. However, the efficacy and safety of intravenous ganciclovir and of VALCYTE have not been established for the treatment of congenital CMV infection in infants and no similar disease occurs in adults; therefore, efficacy cannot be extrapolated from intravenous ganciclovir use in adults.</p>
欧州製品概要 (SPC) *2	<p>4. Clinical particulars 4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> Caution - Strict adherence to dosage recommendations is essential to avoid overdose (see sections 4.4 and 4.9). Valganciclovir is rapidly and extensively metabolised to ganciclovir after oral dosing. Oral valganciclovir 900 mg b.i.d. is therapeutically equivalent to intravenous ganciclovir 5 mg/kg b.i.d. Treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Valcyte in the treatment of CMV retinitis have not been established in adequate and well-controlled clinical studies in paediatric patients. Prevention of CMV disease in solid organ transplantation <i>Paediatric population</i> In paediatric solid organ transplant patients, aged from birth, who are at risk of developing CMV disease, the recommended once daily dose of Valcyte is based on body surface area (BSA) and creatinine clearance (Clcr) derived from Schwartz formula (ClcrS), and is calculated using the equation below: Paediatric Dose (mg) = 7 x BSA x ClcrS (see Mosteller BSA formula and Schwartz Creatinine Clearance formula below). If the calculated Schwartz creatinine clearance exceeds 150 mL/min/1.73m², then a maximum value of 150 mL/min/1.73m² should be used in the equation: $\text{Mostellar BSA(m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Height(cm)} \times \text{Weight(kg)}}{3600}}$ $\text{Schwartz Creatinine Clearance(ml/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Hight (cm)}}{\text{Serum Creatinine (mg/dl)}}$ where k = 0.45* for patients aged < 2 years, 0.55 for boys aged 2 to < 13 years and girls aged 2 to 16 years, and 0.7 for boys aged 13 to 16 years. Refer to adult dosing for patients older than 16 years of age. The k values provided are based on the Jaffe method of measuring serum creatinine and may require correction when enzymatic methods are used.</p>

出典	記載内容 (抜粋)
欧州製品概要 (SPC) *2	<p>*For appropriate sub-populations a lowering of k value may also be necessary (e.g. in paediatric patients with low birth weight).</p> <p>For paediatric kidney transplant patients, the recommended once daily mg dose (7 x BSA x ClcrS) should start within 10 days post-transplantation and continue until 200 days post-transplantation.</p> <p>For paediatric patients who have received a solid organ transplant other than kidney, the recommended once daily mg dose (7x BSA x ClcrS) should start within 10 days post-transplantation and continue until 100 days post-transplantation.</p> <p>All calculated doses should be rounded to the nearest 25 mg increment for the actual deliverable dose. If the calculated dose exceeds 900 mg, a maximum dose of 900 mg should be administered. The oral solution is the preferred formulation since it provides the ability to administer a dose calculated according to the formula above; however, Valcyte film-coated tablets may be used if the calculated doses are within 10% of available tablet doses, and the patient is able to swallow tablets. For example, if the calculated dose is between 405 mg and 495 mg, one 450 mg tablet may be taken.</p> <p>It is recommended to monitor serum creatinine levels regularly and consider changes in height and body weight and adapt the dose as appropriate during the prophylaxis period.</p>

*1 : DailyMed [VALCYTE-valganciclovir tablet, film coated (Genentech, Inc.)、2024年1月改訂
<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=dc548ff9-e8ea-4d6e-b9b4-e31f53ac4078>> (2024年8月28日アクセス)]より

*2 : eMC [Valcyte 450 mg film-coated tablets (Neon Healthcare Ltd)、2022年11月改訂
<<https://www.medicines.org.uk/emc/product/14226/smpc>> (2024年8月28日アクセス)]より

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当資料なし

2. その他の関連資料

RMP の追加のリスク最小化活動のための資料

- ・ 適正使用ガイド
- ・ バリキサ®ドライシロップを服用する赤ちゃんの保護者のみなさまへ

田辺三菱製薬株式会社 製品情報ホームページ：<https://medical.mt-pharma.co.jp/di/product/vlx/>