

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）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：バルガンシクロビル塩酸塩	
	販売名：バリキサ錠 450mg	
	会社名：田辺三菱製薬株式会社	
要望者名	一般社団法人 日本移植学会	
要望内容	効能・効果	臓器移植後、サイトメガロウイルス（CMV）感染の発症に対してハイリスクと考えられる症例（術前の抗 CMV 抗体検査でドナー陽性（D+）/レシピエント陰性（R-）、あるいは ALG や Alemtuzumab などの抗リンパ球抗体治療を受けた患者）に対する術後の予防投与。
	用法・用量	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。 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、クレアチニンクリアランス（CL _{cr} ：mL/min）により投与量を調整する： CL _{cr} （mL/min）投与量 ≥60 : 1 回 900mg を 1 日 1 回 40～59 : 1 回 450mg を 1 日 1 回 25～39 : 1 回 450mg を隔日（2 日に 1 回） 10～24 : 1 回 450mg を週 2 回
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	本要望の効能・効果における「臓器移植」という表現は、「造血幹細胞移植を除く臓器移植（固形臓器移植）」という意図で要望していることを、要望者に確認している。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

（1）適応疾病の重篤性についての該当性

臓器移植後、免疫抑制剤を投与され、免疫機能が低下している状態で CMV に感染した場合、致死的な重症感染症を発症する可能性があることから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、医療上の必要性の評価の基準「ア．生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

（2）医療上の有用性についての該当性

欧米では、固形臓器移植における CMV 感染症の発症抑制に対して本剤が承認されており、

欧米の診療ガイドラインでは、ハイリスクの固形臓器移植患者の CMV 感染症の発症抑制を目的として、バルガンシクロビル塩酸塩の投与が標準的な療法として推奨されている。

本邦では、臓器移植（造血幹細胞移植も含む）における CMV 感染症の治療薬としては、ホスカルネットナトリウム水和物（造血幹細胞移植のみ）（点滴静注剤）、ガンシクロビル（点滴静注剤）及びバルガンシクロビル塩酸塩（錠剤）が承認されているが、臓器移植における CMV 感染症の発症抑制を効能・効果とする薬剤は承認されていない。一方で、本邦でも「腎移植後サイトメガロウイルス感染症の診療ガイドライン 2011」¹⁾において、ハイリスクの腎移植患者の CMV 感染症の対策として、本剤の早期投与又は予防投与が推奨されており、本邦の医療環境においても、CMV 感染症の発症抑制を目的として本剤が用いられていると考えられる。

以上の理由により、検討会議は、医療上の必要性の評価の基準「ウ．欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

（１）欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国： VALCYTE tablets、VALCYTE for oral solution（Genentech USA, Inc） ²⁾	
効能・効果	成人患者 CMV 網膜炎の治療： Valcyte は後天性免疫不全症候群（AIDS）を有する患者の CMV 網膜炎の治療に適用される。 <u>CMV 感染症の予防：</u> <u>Valcyte は腎移植、心臓移植及び膵腎移植を受けたリスクの高い患者（ドナーCMV 血清反応陽性／レシピエント血清反応陰性 [D+/R-]）における CMV 感染症予防に適用される。</u> 小児患者 CMV 感染症の予防： Valcyte は腎移植（4 カ月齢～16 歳）又は心臓移植（1 カ月齢～16 歳）を受けたリスクの高い小児患者における CMV 感染症予防に適用される。
用法・用量	腎機能が正常な成人患者における推奨用量 CMV 網膜炎の治療： 導入：推奨用量は 900mg（450mg 錠 2 錠）1 日 2 回 21 日間経口投与である。 維持：導入治療後、又は非活動性 CMV 網膜炎の成人患者の場合、推奨用量は 900mg（450mg 錠 2 錠）1 日 1 回経口投与である。 <u>CMV 感染症の予防：</u> <u>心臓移植又は膵腎移植を受けた成人患者の場合、推奨用量は 900mg（450mg 錠 2 錠）1 日 1 回投与であり、移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続する。</u>

腎移植を受けた成人患者の場合、推奨用量は 900mg（450mg 錠 2 錠）
1 日 1 回投与であり、移植後 10 日以内に開始して移植 200 日後まで継続する。

小児患者における推奨用量

小児腎移植患者における CMV 感染症の予防：

腎移植を受けた生後 4 カ月～16 歳の小児患者の場合、推奨 1 日用量（ $7 \times \text{BSA} \times \text{CL}_{\text{cr}}$ ）を 1 日 1 回移植後 10 日以内に開始して移植 200 日後まで継続する。

小児心臓移植患者における CMV 感染症の予防：

心臓移植を受けた生後 1 カ月～16 歳の小児患者の場合、推奨 1 日用量（ $7 \times \text{BSA} \times \text{CL}_{\text{cr}}$ ）を 1 日 1 回移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続する。

1 日 1 回投与の推奨用量は、体表面積（BSA）及び修正 Schwartz の式による CL_{cr} に基づいて決定され、以下の式によって算出される。

小児用量（mg） $= 7 \times \text{BSA} \times \text{CL}_{\text{cr}}$ （修正 Schwartz の式による算出値）。Schwartz の式による CL_{cr} の算出値が 150mL/min/1.73m² より高値の場合は、最大値（150mL/min/1.73m²）を計算式に使用すること。修正 Schwartz の式の k 値は表 1 に示すとおり小児の年齢による。

$$\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartz CL}_{\text{cr}} \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{身長 (cm)}}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$$

表 1

k 値	小児患者年齢
0.33	1 歳未満の患者（低体重出生児）
0.45	1 歳未満の患者（適正体重出生児）
0.45	1 歳～2 歳未満の患者
0.55	2 歳～13 歳未満の男児、2 歳～16 歳の女児
0.7	13 歳～16 歳の男児

※ 上記の k 値は Jaffe 法による血清クレアチニン測定に基づくものであり、酵素法を用いる場合は補正が必要となる。

血清クレアチニン値の定期的モニタリングを行い、身長及び体重の変化を考慮に入れて予防期間中に用量を適宜調整することが望ましい。

算出した用量は全て、実際に投与可能な用量にするために最も近い 10mg 刻みの数値に四捨五入すること。用量の算出値が 900mg を超えた場合は、最大用量（900mg）を投与すること。内用液は、前記の式によって算出した用量の投与が可能であることから好ましい剤形で

	ある。しかしながら、用量の算出値が錠剤含量（450mg）から 10%以内の差であれば、錠剤を使用してもよい。例えば、用量の算出値が 405mg～495mg の場合は 450mg 錠 1 錠を投与すればよい。錠剤を処方する前に、小児患者が錠剤を飲み込めるかどうか確認すること。 腎機能障害のある成人患者における推奨用量 投薬中は血清クレアチニン値又は CL_{cr} を定期的にモニターすること。 腎機能が低下した成人患者への推奨用量を表 2 に示す。血液透析を受けている成人患者（CL_{cr}<10mL/min）については、Valcyte の推奨用量を示すことはできない。 表 2 腎機能障害のある成人患者への推奨用量 <table><tr><th colspan="3">Valcyte 450mg 錠</th></tr><tr><th>CL_{cr}[※] (mL/min)</th><th>導入用量</th><th>維持／予防用量</th></tr><tr><td>≥60</td><td>900mg 1 日 2 回</td><td>900mg 1 日 1 回</td></tr><tr><td>40～59</td><td>450mg 1 日 2 回</td><td>450mg 1 日 1 回</td></tr><tr><td>25～39</td><td>450mg 1 日 1 回</td><td>450mg 2 日毎</td></tr><tr><td>10～24</td><td>450mg 2 日毎</td><td>450mg 週 2 回</td></tr><tr><td><10（血液透析患者）</td><td>推奨されない</td><td>推奨されない</td></tr></table> ※ 成人における推定 CL_{cr} は以下の式によって血清クレアチニン値から算出する。 男性＝$\frac{(140 - \text{年齢} [\text{歳}]) \times (\text{体重} [\text{kg}])}{(72) \times (\text{血清クレアチニン値} [\text{mg/dL}])}$ 女性＝0.85×男性の CL_{cr} 腎機能障害のある小児患者への投与は、CL_{cr} が計算式の要素であることから推奨計算式に基づいて実施可能である。	Valcyte 450mg 錠			CL _{cr} [※] (mL/min)	導入用量	維持／予防用量	≥60	900mg 1 日 2 回	900mg 1 日 1 回	40～59	450mg 1 日 2 回	450mg 1 日 1 回	25～39	450mg 1 日 1 回	450mg 2 日毎	10～24	450mg 2 日毎	450mg 週 2 回	<10（血液透析患者）	推奨されない	推奨されない
Valcyte 450mg 錠																						
CL _{cr} [※] (mL/min)	導入用量	維持／予防用量																				
≥60	900mg 1 日 2 回	900mg 1 日 1 回																				
40～59	450mg 1 日 2 回	450mg 1 日 1 回																				
25～39	450mg 1 日 1 回	450mg 2 日毎																				
10～24	450mg 2 日毎	450mg 週 2 回																				
<10（血液透析患者）	推奨されない	推奨されない																				
承認年月（又は米国における開発の有無）	2003 年 9 月																					
備考	特になし																					
2）英国：Valcyte 450mg film-coated tablets（Roche Products Limited） ³⁾																						
効能・効果	Valcyte は、成人の後天性免疫不全症候群（AIDS）患者の CMV 網膜炎の導入治療及び維持治療に適用される。 <u>Valcyte は、CMV 陽性ドナーからの固形臓器移植を受けた CMV 陰性の成人及び小児（新生児～18 歳）の CMV 感染症の予防に適用される。</u>																					
用法・用量	CMV 網膜炎の治療 成人患者 CMV 網膜炎の初期治療 活動性 CMV 網膜炎の患者に対し、バルガンシクロビルとして 900mg（Valcyte 450mg 錠 2 錠）1 日 2 回 21 日間投与することが推奨される（可能な限り食事とともに服用する）。長期間の初期治療では、骨髄毒性のリスクが増加することがある。 CMV 網膜炎の維持治療 初期治療後、又は非活動性 CMV 網膜炎の患者の場合、バルガンシク																					

ロビルとして 900mg (Valcyte 450mg 錠 2 錠) 1 日 1 回投与することが推奨される（可能な限り食事とともに服用する）。網膜炎が悪化した患者では、初期治療を繰り返してもよいが、ウイルスの薬剤抵抗性のおそれがあることを考慮に入れる必要がある。

小児患者

CMV 網膜炎の治療における Valcyte の安全性及び有効性は適切な対照をおいた臨床試験で確立されていない。

固形臓器移植患者の CMV 感染症の予防

成人患者

腎移植を受けた患者の場合、推奨用量は 900mg (Valcyte 450mg 錠 2 錠) 1 日 1 回投与であり、移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続する。移植 200 日後まで予防投与を継続できる。

腎以外の固形臓器移植を受けた患者の場合、推奨用量は 900mg (Valcyte 450mg 錠 2 錠) 1 日 1 回投与であり、移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続する。

Valcyte は可能な限り食事とともに服用すること。

小児患者

CMV 感染症の発症リスクのある固形臓器移植を受けた小児患者（新生児を含む）の場合、Valcyte 1 日 1 回投与の推奨用量は、体表面積（BSA）及び Schwartz の式による CL_{cr} （CrCLS）に基づき、以下の式によって算出される。

小児用量（mg）＝ $7 \times BSA \times CrCLS$ （下の Mosteller BSA 計算式及び Schwartz の CL_{cr} 計算式を参照）。

Schwartz の式による CL_{cr} の算出値が 150mL/min/1.73m² より高値の場合は、最大値（150mL/min/1.73m²）を計算式に使用すること。

$$\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartz } CL_{cr} \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{身長 (cm)}}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$$

$k=0.45^*$ （2 歳未満の患者）、0.55（2 歳～13 歳未満の男児及び 2 歳～16 歳の女児）、0.7（13 歳～16 歳の男児）。16 歳を超える患者については成人患者の用法・用量を参照のこと。

上記の k 値は Jaffe 法による血清クレアチニン測定に基づくものであり、酵素法を用いる場合は補正が必要となる。

※ 一部の亜集団には k 値の低下が必要な場合もある（低出生体重の

小児患者など)。

腎移植を受けた小児患者の場合、推奨用量 (mg) ($7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$) の 1 日 1 回投与を移植後 10 日以内に開始して移植 200 日後まで継続する。

腎以外の固形臓器移植を受けた小児患者の場合、推奨用量 (mg) ($7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$) の 1 日 1 回投与を移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続する。

算出した用量は全て、実際に投与可能な用量にするために最も近い 25 mg 刻みの数値に四捨五入すること。算出した用量が 900mg を超えた場合は、最大用量 (900mg) を投与すること。内用液は、上記の式によって算出した用量の投与が可能であることから好ましい剤形である。しかしながら、算出された用量が錠剤用量から 10% 以内の差であり、かつ患者が錠剤を飲み込める場合は、Valcyte フィルムコーティング錠を使用してもよい。例えば、用量の算出値が 405mg～495mg の場合は 450mg 錠 1 錠を投与すればよい。

血清クレアチニン値の定期的モニタリングを行い、身長及び体重の変化を考慮に入れて予防期間中に用量を適宜調整することが望ましい。

特殊集団の用法・用量

腎障害のある患者：

血清クレアチニン値又は CL_{cr} を慎重にモニターすること。下表に示すように CL_{cr} に基づいて用量を調整する必要がある。

推定 CL_{cr} (mL/min) は以下の式によって血清クレアチニン値から算出できる。

$$\text{男性} = \frac{(140 - \text{年齢} [\text{歳}]) \times (\text{体重} [\text{kg}])}{(72) \times (0.011 \times \text{血清クレアチニン値} [\mu\text{mol/L}])}$$

$$\text{女性} = 0.85 \times \text{男性の } \text{CL}_{\text{cr}}$$

CL_{cr} (mL/min)	初期用量	維持／予防用量
≥ 60	900mg (2 錠) 1 日 2 回	900mg (2 錠) 1 日 1 回
40～59	450mg (1 錠) 1 日 2 回	450mg (1 錠) 1 日 1 回
25～39	450mg (1 錠) 1 日 1 回	450mg (1 錠) 2 日毎
10～24	450mg (1 錠) 2 日毎	450mg (1 錠) 週 2 回
< 10	推奨されない	推奨されない

血液透析を受けている患者：

血液透析を受けている患者 ($\text{CL}_{\text{cr}} < 10 \text{ mL/min}$) の推奨用量を示すことはできない。このため、これらの患者には Valcyte フィルムコーティング錠を使用すべきではない。

肝障害のある患者：

肝障害のある患者における Valcyte の安全性及び有効性については評

	価されていない。 小児患者： 固形臓器移植小児患者の用量は、身長、体重及び患者の腎機能に応じて調整する。 高齢患者： 高齢患者集団における安全性及び有効性は確立されていない。 高度の白血球数減少、好中球減少症、貧血、血小板数減少及び汎血球減少症のある患者： 治療の開始前に「特別な警告及び使用上の注意」項を参照のこと。 Valcyte を用いた治療中に血球数の顕著な減少が認められた場合は、造血成長因子を投与するか、投与を中止する又はその双方を考慮すべきである。
承認年月（又は英国における開発の有無）	2003 年 6 月
備考	特になし
3) 独国 : Valcyte® 450mg Filmtabletten (Roche Pharma AG) ⁴⁾	
効能・効果	・ AIDS 患者における CMV 網膜炎の初期治療及び維持治療 ・ <u>CMV 陽性ドナーから臓器提供を受けた CMV 陰性患者における CMV 感染症の予防</u>
用法・用量	CMV 網膜炎の治療 成人患者 CMV 網膜炎の初期治療 活動性 CMV 網膜炎の患者に対し、バルガンシクロビルとして 900mg (Valcyte 450mg 錠 2 錠) 1 日 2 回 21 日間投与することが推奨される (可能な限り食事とともに服用する)。長期間の初期治療では、骨髄毒性のリスクが増加することがある。 CMV 網膜炎の維持治療 初期治療後、又は非活動性 CMV 網膜炎の患者の場合、バルガンシクロビルとして 900mg (Valcyte 450mg 錠 2 錠) 1 日 1 回投与することが推奨される (可能な限り食事とともに服用する)。網膜炎が悪化した患者では、初期治療を繰り返してもよいが、ウイルスの薬剤抵抗性のおそれがあることを考慮に入れる必要がある。 小児患者 CMV 網膜炎の治療における Valcyte の安全性及び有効性は適切な対照をおいた臨床試験で確立されていない。

<u>固形臓器移植患者の CMV 感染症の予防</u> <u>成人患者</u> <u>腎移植を受けた患者の場合、推奨用量は 900mg (Valcyte 450mg 錠 2 錠) 1 日 1 回投与であり、移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続する。移植 200 日後まで予防投与を継続できる。</u> <u>腎以外の固形臓器移植を受けた患者の場合、推奨用量は 900mg (Valcyte 450mg 錠 2 錠) 1 日 1 回投与であり、移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続する。</u> <u>Valcyte は可能な限り食事とともに服用すること。</u> <u>小児患者</u> CMV 感染症の発症リスクのある固形臓器移植を受けた小児患者（新生児を含む）の場合、Valcyte 1 日 1 回投与の推奨用量は、体表面積（BSA）及び Schwartz の式による CL_{cr}（CrCLS）に基づき、以下の式によって算出される。 小児用量（mg）＝7×BSA×CrCLS（下の Mosteller BSA 計算式及び Schwartz の CL_{cr} 計算式を参照）。 Schwartz の式による CL_{cr} の算出値が 150mL/min/1.73m² より高値の場合は、最大値（150mL/min/1.73m²）を計算式に使用すること。 $\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}}{3600}}$ $\text{Schwartz CL}_{cr} \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{身長 (cm)}}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$ k=0.45※（2 歳未満の患者）、0.55（2 歳～13 歳未満の男児及び 2 歳～16 歳の女児）、0.7（13 歳～16 歳の男児）。16 歳を超える患者については成人患者の用法・用量を参照のこと。 上記の k 値は Jaffe 法による血清クレアチニン測定に基づくものであり、酵素法を用いる場合は補正が必要となる。 ※ 一部の亜集団には k 値の低下が必要な場合もある（低出生体重の小児患者など）。 腎移植を受けた小児患者の場合、推奨用量（mg）（7×BSA×CrCLS）の 1 日 1 回投与を移植後 10 日以内に開始して移植 200 日後まで継続する。 腎以外の固形臓器移植を受けた小児患者の場合、推奨用量（mg）（7×BSA×CrCLS）の 1 日 1 回投与を移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続する。
--

算出した用量は全て、実際に投与可能な用量にするために最も近い 25 mg 刻みの数値に四捨五入すること。算出した用量が 900mg を超えた場合は、最大用量 (900mg) を投与すること。内用液は、上記の式によって算出した用量の投与が可能であることから好ましい剤形である。しかしながら、算出された用量が錠剤用量から 10%以内の差であり、かつ患者が錠剤を飲み込める場合は、Valcyte フィルムコーティング錠を使用してもよい。例えば、用量の算出値が 405mg～495mg の場合は 450mg 錠 1 錠を投与すればよい。

血清クレアチニン値の定期的モニタリングを行い、身長及び体重の変化を考慮に入れて予防期間中に用量を適宜調整することが望ましい。

特殊集団の用法・用量

腎障害のある患者：

血清クレアチニン値又は CL_{cr} を慎重にモニターすること。下表に示すように CL_{cr} に基づいて用量を調整する必要がある。

推定 CL_{cr} (mL/min) は以下の式によって血清クレアチニン値から算出できる。

$$\text{男性} = \frac{(140 - \text{年齢 [歳]}) \times (\text{体重 [kg]})}{(72) \times (0.011 \times \text{血清クレアチニン値 } [\mu\text{mol/L}])}$$

$$\text{女性} = 0.85 \times \text{男性の } CL_{cr}$$

CL_{cr} (mL/min)	初期用量	維持／予防用量
≥ 60	900mg (2 錠) 1 日 2 回	900mg (2 錠) 1 日 1 回
40～59	450mg (1 錠) 1 日 2 回	450mg (1 錠) 1 日 1 回
25～39	450mg (1 錠) 1 日 1 回	450mg (1 錠) 2 日毎
10～24	450mg (1 錠) 2 日毎	450mg (1 錠) 週 2 回
< 10	推奨されない	推奨されない

血液透析を受けている患者：

血液透析を受けている患者 ($CL_{cr} < 10\text{mL/min}$) の推奨用量を示すことはできない。このため、これらの患者には Valcyte フィルムコーティング錠を使用すべきではない。

肝障害のある患者：

肝障害のある患者における Valcyte の安全性及び有効性については評価されていない。

小児患者：

固形臓器移植小児患者の用量は、身長、体重及び患者の腎機能に応じて調整する。

高齢患者：

高齢患者集団における安全性及び有効性は確立されていない。

	高度の白血球数減少、好中球減少症、貧血、血小板数減少及び汎血球減少症のある患者： 治療の開始前に「特別な警告及び使用上の注意」項を参照のこと。 Valcyte を用いた治療中に血球数の顕著な減少が認められた場合は、造血成長因子を投与するか、投与を中止する又はその双方を考慮すべきである。
承認年月（又は独国における開発の有無）	2003 年 6 月
備考	特になし
4) 仏国 : Rovalcyte 450mg, comprimés pelliculés (ROCHE) ⁵⁾	
効能・効果	Rovalcyte は成人の AIDS 患者における CMV 網膜炎の初期治療及び維持治療に適用される。 <u>Rovalcyte は CMV 陽性ドナーから固形臓器の移植を受けた CMV 陰性の成人及び小児（0～18 歳）における CMV 感染症の予防治療に適用される。</u>
用法・用量	CMV 網膜炎の治療 成人患者 CMV 網膜炎の初期治療 活動性 CMV 網膜炎の患者に対し、バルガンシクロビルとして 900mg（Rovalcyte 450mg 錠 2 錠）1 日 2 回 21 日間投与することが推奨される（可能な限り食事とともに服用する）。長期間の初期治療では、骨髓毒性のリスクが増加することがある。 CMV 網膜炎の維持治療 初期治療後、又は非活動性 CMV 網膜炎の患者の場合、バルガンシクロビルとして 900mg（Rovalcyte 450mg 錠 2 錠）1 日 1 回投与することが推奨される（可能な限り食事とともに服用する）。網膜炎が悪化した患者では、初期治療を繰り返してもよいが、ウイルスの薬剤抵抗性のおそれがあることを考慮に入れる必要がある。 小児患者 CMV 網膜炎の治療における Rovalcyte の安全性及び有効性は適切な対照をおいた臨床試験で確立されていない。 <u>固形臓器移植患者の CMV 感染症の予防</u> 成人患者 <u>腎移植を受けた患者の場合、推奨用量は 900mg（Rovalcyte 450mg 錠 2 錠）1 日 1 回投与であり、移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続する。移植 200 日後まで予防投与を継続できる。</u> <u>腎以外の固形臓器移植を受けた患者の場合、推奨用量は 900mg</u>

	<u>(Rovalcyte 450mg 錠 2 錠) 1 日 1 回投与であり、移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続する。</u> <u>Rovalcyte は可能な限り食事とともに服用すること。</u> 小児患者 CMV 感染症の発症リスクのある固形臓器移植を受けた小児患者（新生児を含む）の場合、Rovalcyte 1 日 1 回投与の推奨用量は、体表面積（BSA）及び Schwartz の式による CL_{cr}（CrCLS）に基づき、以下の式によって算出される。 小児用量（mg）＝7×BSA×CrCLS（下の Mosteller BSA 計算式及び Schwartz の CL_{cr} 計算式を参照）。 Schwartz の式による CL_{cr} の算出値が 150mL/min/1.73m² より高値の場合は、最大値（150mL/min/1.73m²）を計算式に使用すること。 $\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}}{3600}}$ $\text{Schwartz } CL_{cr} \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{身長 (cm)}}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$ $k=0.45^*$（2 歳未満の患者）、0.55（2 歳～13 歳未満の男児及び 2 歳～16 歳の女児）、0.7（13 歳～16 歳の男児）。16 歳を超える患者については成人患者の用法・用量を参照のこと。 上記の k 値は Jaffe 法による血清クレアチニン測定に基づくものであり、酵素法を用いる場合は補正が必要となる。 ※ 一部の亜集団には k 値の低下が必要な場合もある（低出生体重の小児患者など）。 腎移植を受けた小児患者の場合、推奨用量（mg）（7×BSA×CrCLS）の 1 日 1 回投与を移植後 10 日以内に開始して移植 200 日後まで継続する。 腎以外の固形臓器移植を受けた小児患者の場合、推奨用量（mg）（7×BSA×CrCLS）の 1 日 1 回投与を移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続する。 算出した用量は全て、実際に投与可能な用量にするために最も近い 25 mg 刻みの数値に四捨五入すること。算出した用量が 900mg を超えた場合は、最大用量（900mg）を投与すること。内用液は、上記の式によって算出した用量の投与が可能であることから好ましい剤形である。しかしながら、算出された用量が錠剤用量から 10%以内の差であり、かつ患者が錠剤を飲み込める場合は、Rovalcyte フィルムコーティング錠を使用してもよい。例えば、用量の算出値が 405mg～495mg の
--	---

場合は 450mg 錠 1 錠を投与すればよい。

血清クレアチニン値の定期的モニタリングを行い、身長及び体重の変化を考慮に入れて予防期間中に用量を適宜調整することが望ましい。

特殊集団の用法・用量

腎障害のある患者：

血清クレアチニン値又は CL_{cr} を慎重にモニターすること。下表に示すように CL_{cr} に基づいて用量を調整する必要がある。

推定 CL_{cr} (mL/min) は以下の式によって血清クレアチニン値から算出できる。

$$\text{男性} = \frac{(140 - \text{年齢 [歳]}) \times (\text{体重 [kg]})}{(72) \times (0.011 \times \text{血清クレアチニン値 } [\mu\text{mol/L}])}$$

$$\text{女性} = 0.85 \times \text{男性の } CL_{cr}$$

CL_{cr} (mL/min)	初期用量	維持／予防用量
≥ 60	900mg (2 錠) 1 日 2 回	900mg (2 錠) 1 日 1 回
40～59	450mg (1 錠) 1 日 2 回	450mg (1 錠) 1 日 1 回
25～39	450mg (1 錠) 1 日 1 回	450mg (1 錠) 2 日毎
10～24	450mg (1 錠) 2 日毎	450mg (1 錠) 週 2 回
< 10	推奨されない	推奨されない

血液透析を受けている患者：

血液透析を受けている患者 ($CL_{cr} < 10\text{mL/min}$) の推奨用量を示すことはできない。このため、これらの患者には Rovalcyte フィルムコーティング錠を使用すべきではない。

肝障害のある患者：

肝障害のある患者における Rovalcyte の安全性及び有効性については評価されていない。

小児患者：

固形臓器移植小児患者の用量は、身長、体重及び患者の腎機能に応じて調整する。

高齢患者：

高齢患者集団における安全性及び有効性は確立されていない。

高度の白血球数減少、好中球減少症、貧血、血小板数減少及び汎血球減少症のある患者：

治療の開始前に「特別な警告及び使用上の注意」項を参照のこと。

Rovalcyte を用いた治療中に血球数の顕著な減少が認められた場合は、造血成長因子を投与するか、投与を中止する又はその双方を考慮すべきである。

承認年月（又は仏国における開発の有無）	2003 年 8 月
備考	特になし
5) 加国 : VALCYTE® (Hoffmann-La Roche Limited) ⁶⁾	
効能・効果	VALCYTE（バルガンシクロビル塩酸塩）は下記の成人患者に適用される。 ・ AIDS 患者の CMV 網膜炎の治療。 ・ <u>リスクのある固形臓器移植患者における CMV 感染症の予防。この適応症は、CMV 感染症のリスクが高い心臓移植、肝移植、腎移植及び膀胱移植を受けた患者を対象とした実薬を対照とした無作為化二重盲検比較試験成績に基づくものである（ドナーCMV 血清反応陽性／レシピエント血清反応陰性 [D+/R-]（特定の固形臓器移植患者サブグループに関する情報は、「警告・使用上の注意」及び「臨床試験」の項を参照のこと））。</u>
用法・用量	腎機能が正常な成人患者における CMV 網膜炎の治療用の推奨用量 導入治療：活動性 CMV 網膜炎の患者への推奨用量は 900mg 1 日 2 回（食事とともに）21 日間投与である。導入治療を延長すると、骨髄毒性のリスクが上昇するおそれがある。 維持治療：導入治療後、又は非活動性 CMV 網膜炎の患者の場合、推奨用量は 900mg 1 日 1 回（食事とともに）投与である。網膜炎が悪化した患者には導入治療の再施行が必要な場合がある（「導入治療」の項を参照）。 <u>固形臓器移植を受けた成人患者における CMV 感染症の予防投与の推奨用量</u> <u>固形臓器移植を受けた患者の場合、推奨用量は 900mg 1 日 1 回（食事とともに）投与であり、移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続する。</u> <u>固形臓器移植を受けた患者において、CMV 感染症予防のため投与された VALCYTE の安全性及び有効性に関する移植後 6 カ月以降のデータはない。</u> 用量調整 用量の減量：腎機能障害のある患者には VALCYTE の減量が必要である。好中球減少症、貧血又は血小板減少症を有する患者にも減量を検討すること。重度の好中球減少症（ANC<500/μL）、重度の血小板減少症（血小板数<25,000/μL）又は重度の貧血（ヘモグロビン値<80g/L）

	を有する患者に VALCYTE を投与してはならない。 腎機能障害：血清クレアチニン値又は CL_{cr} を慎重にモニターすること。表 6 及び 7 に示すように、CL_{cr} に基づいて成人患者の用量調整を行う必要がある。 血液透析を受けている患者： 血液透析を受けている患者（CL_{cr}<10mL/min）には用量調整が必要であり、推奨用量を表 7 に示す。 表 6：腎機能障害のある患者に対する Valcyte 錠の用量 <table><tr><th colspan="3">Valcyte 錠</th></tr><tr><th>CL_{cr}[※] (mL/min)</th><th>導入用量</th><th>維持／CMV 感染予防</th></tr><tr><td>≥ 60</td><td>900mg 1 日 2 回</td><td>900mg 1 日 1 回</td></tr><tr><td>40～59</td><td>450mg 1 日 2 回</td><td>450mg 1 日 1 回</td></tr><tr><td>25～39</td><td>450mg 1 日 1 回</td><td>450mg 2 日毎</td></tr><tr><td>10～24</td><td>450mg 2 日毎</td><td>450mg 週 2 回</td></tr><tr><td>< 10</td><td>推奨されない</td><td>推奨されない</td></tr></table> 表 7：腎機能障害のある患者に対する Valcyte 内用液の用量 <table><tr><th colspan="3">Valcyte 錠</th></tr><tr><th>CrCl[※] (mL/min)</th><th>導入用量</th><th>維持／CMV 感染予防</th></tr><tr><td>≥ 60</td><td>900 mg 1 日 2 回</td><td>900 mg 1 日 1 回</td></tr><tr><td>40～59</td><td>450 mg 1 日 2 回</td><td>450 mg 1 日 1 回</td></tr><tr><td>25～39</td><td>450 mg 1 日 1 回</td><td>225 mg 1 日 1 回</td></tr><tr><td>10～24</td><td>225 mg 1 日 1 回</td><td>125 mg 1 日 1 回</td></tr><tr><td>< 10</td><td>200mg 週 3 回(透析後)</td><td>100mg 週 3 回(透析後)</td></tr></table> ※ CL_{cr} は以下の式によって血清クレアチニン値から算出する。 男性= $\frac{(140 - \text{年齢 [歳]}) \times (\text{体重 [kg]})}{(72) \times (0.011 \times \text{血清クレアチニン値 } [\mu\text{mol/L}])}$ 女性=0.85×男性の CL_{cr}	Valcyte 錠			CL _{cr} [※] (mL/min)	導入用量	維持／CMV 感染予防	≥ 60	900mg 1 日 2 回	900mg 1 日 1 回	40～59	450mg 1 日 2 回	450mg 1 日 1 回	25～39	450mg 1 日 1 回	450mg 2 日毎	10～24	450mg 2 日毎	450mg 週 2 回	< 10	推奨されない	推奨されない	Valcyte 錠			CrCl [※] (mL/min)	導入用量	維持／CMV 感染予防	≥ 60	900 mg 1 日 2 回	900 mg 1 日 1 回	40～59	450 mg 1 日 2 回	450 mg 1 日 1 回	25～39	450 mg 1 日 1 回	225 mg 1 日 1 回	10～24	225 mg 1 日 1 回	125 mg 1 日 1 回	< 10	200mg 週 3 回(透析後)	100mg 週 3 回(透析後)
Valcyte 錠																																											
CL _{cr} [※] (mL/min)	導入用量	維持／CMV 感染予防																																									
≥ 60	900mg 1 日 2 回	900mg 1 日 1 回																																									
40～59	450mg 1 日 2 回	450mg 1 日 1 回																																									
25～39	450mg 1 日 1 回	450mg 2 日毎																																									
10～24	450mg 2 日毎	450mg 週 2 回																																									
< 10	推奨されない	推奨されない																																									
Valcyte 錠																																											
CrCl [※] (mL/min)	導入用量	維持／CMV 感染予防																																									
≥ 60	900 mg 1 日 2 回	900 mg 1 日 1 回																																									
40～59	450 mg 1 日 2 回	450 mg 1 日 1 回																																									
25～39	450 mg 1 日 1 回	225 mg 1 日 1 回																																									
10～24	225 mg 1 日 1 回	125 mg 1 日 1 回																																									
< 10	200mg 週 3 回(透析後)	100mg 週 3 回(透析後)																																									
承認年月（又は加国における開発の有無）	2004 年 2 月																																										
備考	特になし																																										
6）豪州：VALCYTE [®] （Roche Products Pty Limited） ⁷⁾																																											
効能・効果	- VALCYTE は AIDS 患者の CMV 網膜炎の治療に使用する。 - VALCYTE は CMV 感染症のリスクのある患者の固形臓器移植後の CMV 感染及び感染症の予防に適用される。																																										
用法・用量	AIDS 患者の CMV 網膜炎の治療																																										
	導入治療																																										
	活動性 CMV 網膜炎の患者への推奨用量は 900mg 1 日 2 回、食事とともに 21 日間投与である。導入治療を延長すると、骨髄毒性のリスクが上昇するおそれがある。																																										

維持治療

導入治療後、又は非活動性 CMV 網膜炎の患者の場合、推奨用量は 900mg 1 日 1 回、食事とともに投与である。網膜炎が悪化した患者には導入治療の再施行が必要な場合がある（「導入治療」の項を参照）。

移植患者の CMV 感染症の予防腎移植

腎移植患者への推奨用量は 900mg 1 日 1 回、食事とともに投与であり、移植後 10 日以内に開始して移植 200 日後まで継続する。

腎以外の固形臓器移植

他の全ての固形臓器移植患者の場合、推奨用量は 900mg 1 日 1 回、食事とともに投与であり、移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続する。

特別な患者集団腎機能障害のある患者

血清クレアチニン値又は CL_{cr} を慎重にモニターすること。表 9 に示すように CL_{cr} に基づいて用量を調整する必要がある。

表 9 腎機能障害のある患者に対する VALCYTE 錠の用量

Valcyte 錠		
$CL_{cr}^{※}$ (mL/min)	導入用量	維持／CMV 感染予防
≥ 60	900mg 1 日 2 回	900mg 1 日 1 回
40～59	450mg 1 日 2 回	450mg 1 日 1 回
25～39	450mg 1 日 1 回	450mg 2 日毎
10～24	450mg 2 日毎	450mg 週 2 回
< 10	推奨されない	推奨されない

※ CL_{cr} は以下の式によって血清クレアチニン値から算出可能である。

$$\text{男性} = \frac{(140 - \text{年齢 [歳]}) \times (\text{体重 [kg]})}{(72) \times (0.011 \times \text{血清クレアチニン値 } [\mu\text{mol/L}])}$$

$$\text{女性} = 0.85 \times \text{男性の } CL_{cr}$$

小児患者

小児患者における VALCYTE の安全性及び有効性は適切な対照を設けた臨床試験では確立されていない。

CMV 感染症のリスクのある固形臓器移植を受けた生後 4 カ月～16 歳の小児患者の場合、Valcyte 1 日 1 回投与の推奨用量は、体表面積 (BSA) 及び修正 Schwartz の式による CL_{cr} に基づき、以下の式によって算出される。

$$\text{小児用量 (mg)} = 7 \times \text{BSA} \times CL_{cr} \text{ (Schwartz の式による算出値)}$$

	Schwartz の式による CL_{cr} の算出値が 150mL/min/1.73m^2 より高値の場合は、最大値 (150mL/min/1.73m^2) を計算式に使用すること。 $\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}}{3600}}$ $\text{Schwartz } CL_{cr} \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{身長 (cm)}}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$ $k=0.45$ (2 歳未満の患者)、0.55 (2 歳～13 歳未満の男児及び 2 歳～16 歳の女児)、0.7 (13 歳～16 歳の男児)。 用量の算出値は全て、実際に投与可能な用量にするために最も近い 25mg 刻みの数値に四捨五入すること。用量の算出値が 900mg を超えた場合は、最大用量 (900mg) を投与すること。内用液は、上記の式によって算出した用量の投与が可能であることから好ましい剤形である。しかしながら、用量の算出値が錠剤含量から 10% 以内の差であれば、錠剤を使用してもよい。例えば、用量の算出値が $405\text{mg} \sim 495\text{mg}$ の場合は 450mg 錠 1 錠を投与すればよい。 CL_{cr} 値の高い低年齢の小児においては、臨床的、血液学的モニタリングと血漿中ガンシクロビルの薬物治療モニタリングを頻回に行うことを考慮すること。
承認年月 (又は豪州における開発の有無)	2003 年 9 月
備考	特になし

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容に関して、企業により実施された海外臨床試験はない (海外ではロシュ社によって臨床試験が実施されている。詳細は 5.に記載)。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

バルガンシクロビル塩酸塩の成人における CMV 感染症の発症抑制については、欧米各国で適応が取得されており、比較試験としては、ハイリスク (D+/R-) の心臓、肝臓、腎臓、腎-脾臓及び腎-肝臓移植患者を対象とした実薬を対照とした無作為化二重盲検比較試験 (PV16000 試験) 及びハイリスク (D+/R-) の腎移植患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験 (IMPACT 試験) の 2 試験の成績が報告されている。

【検索 1】

検索方法 : PubMed

検索条件 : Efficacy, safety, valganciclovir, cytomegalovirus, solid, organ, transplant, clinical, study

検索結果 : 4 件

最終選定文献 : 1 件

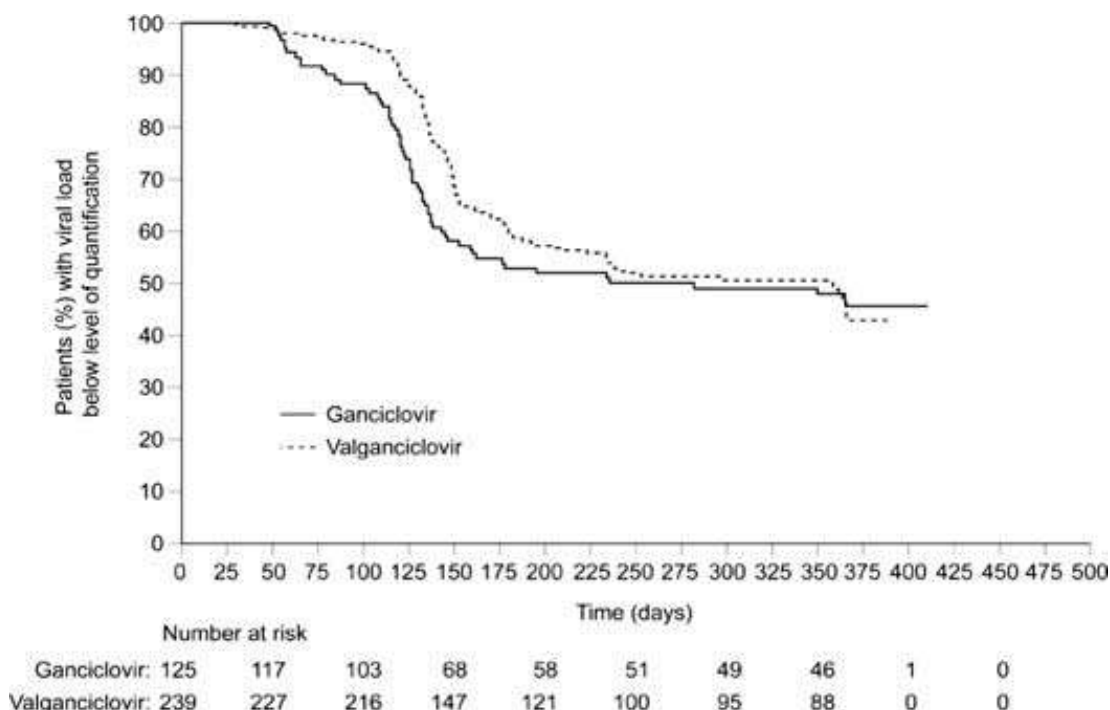
選定理由 : PV16000 試験の成績に関する文献を選定した。

1) Paya C et al, Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*, 4: 611-620, 2004⁸⁾

目的 : ハイリスク (D+/R-) の心臓、肝臓、腎臓、腎-膵臓及び腎-肝臓移植患者を対象に、ganciclovir (GCV) 経口製剤を対照とした valganciclovir (VGCV) 錠の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした無作為化二重盲検比較試験 (PV16000 試験)。

結果 : VGCV 錠 (900mg 1 日 1 回) 又は GCV 経口製剤* (1,000mg 1 日 3 回) を移植後 10 日以内に開始し、移植後 100 日まで経口投与された。無作為化され、Intention-to-treat (ITT) 集団とされた 364 例 (VGCV 群 239 例、GCV 群 125 例) において、移植後 6 カ月以内に CMV 感染症を発症した患者の割合は、VGCV 群 12.1% (29/239 例)、GCV 群 15.2% (19/125 例) であり、群間差 [95%信頼区間] は、0.034 [-0.042, 0.110] であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージンである -0.05 を上回ったことから、GCV 経口製剤に対する VGCV 錠の非劣性が検証された。また、CMV 血症の発現をイベントとした Kaplan-Meier プロット図は、下図のとおりであり、治験薬投与期間中に CMV 血症を発現した患者割合は、VGCV 群及び GCV 群でそれぞれ 2.5% 及び 10.4% であった。移植後 6 カ月間で CMV 血症を発現した患者割合は、VGCV 群及び GCV 群でそれぞれ 39.7% 及び 43.2% であった。

* 本試験の実施当時、海外では、ハイリスクの固形臓器移植患者における CMV 感染症の発症抑制に対し、GCV 経口製剤が承認されていた。なお、GCV 経口製剤は、VGCV 錠の承認に伴い、国内外で製造販売が中止されている。



安全性に関して、安全性解析対象集団とされた370例 (VGCV群244例、GCV群126例) における、治験薬投与開始から投与終了後28日目までに発現した有害事象のプロファイルは、ほぼ同様であり、多く認められた有害事象は、下痢 (VGCV群、GCV群 : 29.9%、28.6%、以下、同順)、振戦 (27.9%、25.4%)、移植片拒絶反応 (24.2%、30.2%)、頭痛 (21.7%、27.0%)

等であった。投与中止に至った有害事象の発現割合（4.9%、5.6%）、重篤な副作用の発現割合（7.0%、4.8%）は、同程度であった。白血球減少症（13.5%、7.1%）、好中球減少症（8.2%、3.2%）の発現割合はVGCV群で高かったが、これらの事象により投与中止に至った割合は、GCV群と同程度であった（2.0%、2.4%）。

【検索 2】

検索方法 : PubMed

検索条件 : valganciclovir, control, study, Roche, transplant

検索結果 : 6 件

最終選定文献 : 1 件

選定理由 : PV16000 試験及び IMPACT 試験に関連する論文は、それぞれ 2 報及び 1 報であった。IMPACT 試験に関連する報告は、長期投与時の本剤の薬物動態が検討された報告であったため、移植臓器別の薬物動態が検討された PV16000 試験に関連する論文を選定した。

2) Wiltshire H et al, Pharmacokinetic profile of ganciclovir after its oral administration and from its prodrug, valganciclovir, in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*, 44: 495-507, 2005⁹⁾

PV16000 試験において、VGCV 錠（900mg 1 日 1 回）又は GCV 経口製剤（1,000mg 1 日 3 回）を移植後 100 日まで、推定 CL_{cr} を指標に投与量を調整後、経口投与された。母集団薬物動態解析により推定された VGCV 錠投与時の、投与開始から投与 24 時間後までの血漿中 GCV 濃度－時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-24} 」）は、肝、心臓及び腎移植患者でそれぞれ 46.0、40.2 及び 48.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （平均値）であった。全症例での血漿中 GCV の AUC_{0-24} は、VGCV 錠及び GCV 経口製剤投与時では、それぞれ 46.3 及び 28.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （平均値）であり、VGCV 錠投与時は GCV 経口製剤投与時の約 1.65 倍であった。

【検索 3】

検索方法 : PubMed

検索条件 : valganciclovir, 200days, efficacy, safety

検索結果 : 5 件

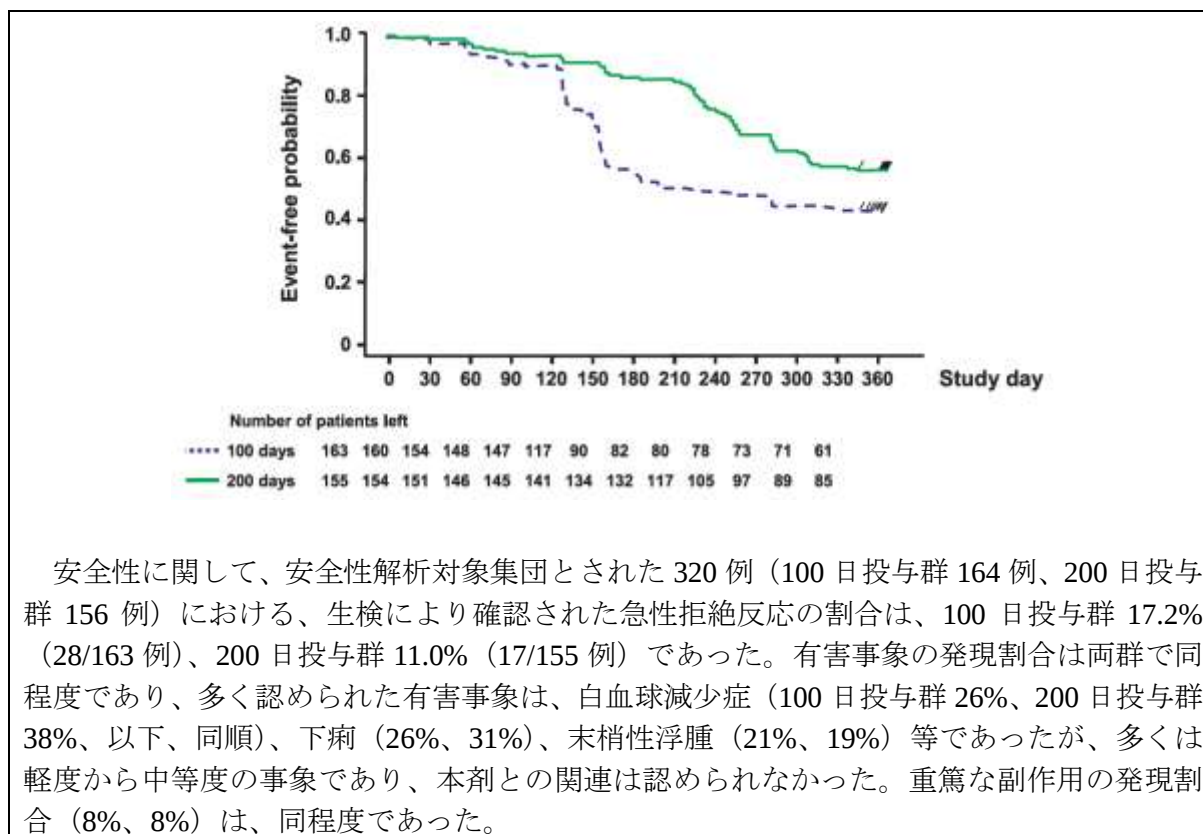
最終選定文献 : 1 件

選定理由 : 上記の検索 1 及び 2 では、IMPACT 試験の有効性及び安全性に係る報告論文は得られなかったことから、200 日投与に限定して検索し、IMPACT 試験成績が報告された 1 報を選定した。残りの 4 報は総説又は投与終了後におけるウイルス血症のモニタリングの必要性について記載された報告であり、公表論文として選定しなかった。

3) Humar A et al, The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 10: 1228-1237, 2010¹⁰⁾

目的 : ハイリスク（D+/R-）の腎移植患者を対象に、VGCV 錠（900mg 1 日 1 回）の 100 日投与と 200 日投与時の CMV 感染症の発症抑制を検討することを目的とした無作為化二重盲検比較試験（IMPACT 試験）。

結果 : 無作為化され、ITT 集団とされた 318 例（100 日投与群 163 例、200 日投与群 155 例）における移植後 12 カ月以内に CMV 感染症を発症した患者の割合は、100 日投与群 36.8%（60/163 例）、200 日投与群 16.1%（25/155 例）であり、100 日投与群と比較して 200 日投与群では、低かった。また、CMV 血症の発現をイベントとした Kaplan-Meier プロット図は、下図のとおりであった。



安全性に関して、安全性解析対象集団とされた 320 例（100 日投与群 164 例、200 日投与群 156 例）における、生検により確認された急性拒絶反応の割合は、100 日投与群 17.2%（28/163 例）、200 日投与群 11.0%（17/155 例）であった。有害事象の発現割合は両群で同程度であり、多く認められた有害事象は、白血球減少症（100 日投与群 26%、200 日投与群 38%、以下、同順）、下痢（26%、31%）、末梢性浮腫（21%、19%）等であったが、多くは軽度から中等度の事象であり、本剤との関連は認められなかった。重篤な副作用の発現割合（8%、8%）は、同程度であった。

（２）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Hodson EM et al, Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, CD033774, 2013¹¹⁾

2007 年から 2011 年までに報告された 37 の成績（4,342 例）が評価された。
VGCV を予防投与することにより、CMV 感染症の発症が抑制され、死亡率は減少する。また、有害事象に関しては、VGCV 経口投与群と GCV 静注投与群とで差異はなかった。

2) Sun HY WM and Singh N, Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: a systematic review. *Am J Transplant*, 8: 2111-2118, 2008¹²⁾

固形臓器移植患者の CMV 感染症に対する VGCV の早期投与及び予防投与**について評価された。

方法：2001 年から 2008 年までに報告された 10 試験を対象として評価された。

結果：CMV 感染症の発症に関しては、早期投与群で 2.6%、予防投与群 9.9%であった。また、予防投与群において、移植後 90 日以内の早発性感染症の発症率は、全患者で 0.8%、D+/R- 患者群で 1.2%と低かったが、90 日以降の遅発性感染症の発症率は、全患者で 8.9%、D+/R- 患者群で 17.7%に上昇した。一方、早期投与群では遅発性の感染症は認められなかった。

**早期投与及び予防投与の定義は、以下のとおりである。

早期投与（Preemptive therapy）：抗原血症検査、PCR 検査等で CMV 感染のモニタリングを行い、陽性であった場合に抗ウイルス薬を投与開始。

予防投与（Prophylactic therapy）：CMV 感染症の予防を目的として、発症リスクのある患者を対象に、移植後早期から抗ウイルス薬を一定期間継続的に投与。

(3) 成書等への標準的治療としての記載状況

<海外における成書等>

1) Peter J Morris and Stuart J Knechtle, Kidney Transplantation: Principle and Practice 6th Edition, 500-503, 2008¹³⁾

CMV 感染症の発症抑制を目的とした投与は、CMV 感染症の発症を抑えるのみならず、ヒトヘルペスウイルス (HHV) -6、HHV-7、エプスタインバーウイルス等の二次感染を防ぎ、CMV 感染症に関連して発症する拒絶反応、日和見感染等を抑制できる可能性がある (p.500～503)。

2) The AST Handbook of Transplant Infections. Wiley-Blackwell, 35-41, 2011¹⁴⁾

移植後の CMV 感染症の発症に対しハイリスク (D+/R-) である場合、抗ウイルス剤の予防投与、あるいは CMV 抗原血症法 (アンチゲネミア法) 又は CMV DNA 血症法 (PCR 法) で陽性化した時点で治療を行う早期投与のいずれかの方法が勧められる。予防投与では、VGCV 900mg/日あるいは GCV 1g 1 日 3 回を 3～6 カ月間経口投与する。

肺移植の場合、移植時レシピエントが既感染 (R+) であった場合でもハイリスクと考えられ、予防投与が勧められる。

<日本における成書等>

なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外における診療ガイドライン等>

1) 米国の診療ガイドライン

Kotton CN et al, Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*, 96: 333-360, 2013¹⁵⁾

Prevention of CMV として以下の内容が記載されている。

D+/R-症例

腎移植又は肝移植後は、予防投与又は早期投与のいずれかを行う。心臓移植又は肺移植後は、早期投与より予防投与の方が支持される。膵移植、膵島移植、小腸移植及び血管柄付複合組織移植の早期投与については、現時点までに十分な検討がなされていないが、さらにデータが蓄積されれば、早期投与より予防投与の方が望ましい可能性もある。

腎移植の患者に対しては、VGCV 経口製剤、GCV 静注、又は高用量バラシクロビルを、可能であれば 6 カ月間投与することが望ましい。

膵移植 (膵腎移植)、肝移植の患者に対しては、VGCV 経口製剤又は GCV 静注を 3～6 カ月間投与する。

膵島移植の患者に対しては、VGCV 経口製剤又は GCV 静注を 3 カ月間投与する。

心臓移植、肺移植、小腸移植及び血管柄付複合組織移植の患者に対しては、VGCV 経口製剤又は GCV 静注単独あるいは CMV 免疫グロブリンと併用する。心臓移植の患者に対しては、3～6 カ月間投与する。肺移植の患者に対しては、6～12 カ月間、小腸移植又は血管柄付複合組織移植の患者に対しては、最低 6 カ月間の投与が推奨される。

R+症例

腎移植、膵移植、肝移植、心臓移植及び膵島移植患者に対しては、3 カ月間、肺移植患者に対しては、最低 6 カ月間の予防投与を行う。強い免疫抑制状態にある患者並びに血管柄付複合組織移植及び小腸移植の患者に対しては、3～6 カ月間の予防投与を行う。

2) 英国の診療ガイドライン

Andrews PA et al, Summary of the british transplantation society guidelines for the prevention and management of CMV disease after solid organ transplantation. *Transplantation*, 92: 1181-1187, 2011¹⁶⁾

肺移植患者では、CMV 感染症の発症に対しハイリスク (D+/R-) の症例に対して、経口 VGCV 100 日～360 日間の予防投与を行う。肺移植の場合、移植時レシピエントが既感染 (R+) であった場合でもハイリスクと考えられ、100 日間の投与が推奨される。

その他の固形臓器移植に関しては、下記の予防投与又は早期投与のいずれかを行う。

腎移植 : VGCV 経口製剤 100 日～200 日間

肝移植 : VGCV 経口製剤又は GCV 静注を 100 日間

脾腎移植 : VGCV 経口製剤 100 日～200 日間

心臓移植 : GCV 静注投与及び VGCV 経口製剤 60 日間投与

移植時、レシピエントが既感染 (R+) であった場合、予防投与は行わない。

<日本における診療ガイドライン等>

腎移植後サイトメガロウイルス感染症の診療ガイドライン 2011, 編集 日本臨床腎移植学会ガイドライン作成委員会¹⁾

CMV D+/R- 症例、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) 投与症例等の CMV 感染症の発症に関するハイリスク群では、VGCV の早期投与又は予防投与が行われている。CMV D+/R- 症例では、高率に CMV 感染症が発症するため、欧米では予防投与が推奨されているが、本邦では早期投与が広く採用されている。

急性拒絶反応治療後、血液型不適合症例及び抗ドナー抗体陽性症例には VGCV の予防投与を考慮する。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

バリキサ錠 450mg (以下、「本剤」) について、本邦で、成人の臓器移植 (造血幹細胞移植も含む) における CMV 感染症の発症抑制の効能・効果に関する開発の実績はない。

本剤について、本邦では、成人の臓器移植 (造血幹細胞移植も含む) における CMV 感染症に対する効能・効果は承認されている。一方で、海外では成人、小児ともに、固形臓器移植における CMV 感染症の発症抑制の効能・効果が承認されている。

本邦において本剤の開発を開始した時点では、医療現場で CMV 感染症の発症抑制の適応も望まれていたが、適応がない場合でも、必ずしも臨床的に問題とされないと考えられたため、成人、小児ともに、CMV 感染症の発症抑制に関する本剤の開発は実施されていなかった。

しかしながら、D+/R- 等のハイリスク患者の、固形臓器移植における CMV 感染症の発症抑制を目的とした本剤投与の医療上の必要性があるため、CMV 感染症の発症抑制に関する開発が望まれている。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

1) 使用成績調査 (2009 年 5 月～2014 年 11 月)

本剤の臓器移植 (造血幹細胞移植も含む) における CMV 感染症の治療に対する適応の追加に伴い、使用成績調査 (全例調査) が実施された。2009 年 5 月 20 日の承認から 2014 年 11 月 4 日 (再審査期間満了日) までに 712 例 (造血幹細胞移植 371 例、固形臓器移植 341 例)

の調査票が回収され、安全性解析対象例数は 680 例（造血幹細胞移植 355 例、固形臓器移植 325 例）であった。このうち、CMV 感染症の発症抑制の目的で本剤が投与された症例は 34 例（造血幹細胞移植 8 例、固形臓器移植 26 例）であった。本剤が 100 日以上投与された症例は 37 例（造血幹細胞移植 5 例、固形臓器移植 32 例）であり、最大投与日数は 919 日であった。投与日数が 100 日未満の症例と 100 日以上症例における有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかった。

2) 公表文献における臨床使用実態

Nose K et al, Cytomegalovirus infection after prophylactic valganciclovir therapy post-kidney transplantation: case reports. *Transplant Proc*, 44: 296-298, 2012¹⁷⁾

2010 年 1 月から 12 月までに、生体腎移植が実施された 12 例のうち、3 例のハイリスク (D+/R-) の患者を対象に、予防投与として本剤 450mg/日が 3 カ月間投与され、予防投与を終了 1～2 カ月後、2 例で CMV 感染症、1 例で CMV 血症が確認された。

和田基 他, 生体小腸移植 2 例の経験, *今日の移植*, 18: 145-151, 2005¹⁸⁾

生体小腸移植を実施した 14 歳男児及び 27 歳女性を対象に、CMV 感染の予防投与として GCV 10mg/kg/日を 14 日間、 γ -免疫グロブリン製剤が移植後 20 週まで投与された。1 例 (14 歳男児) において、移植 5 カ月後に CMV 感染が認められたため、GCV 及び γ -免疫グロブリンによる治療を行い、CMV の陰性化が認められた。なお、2 症例において VGCV による予防投与が実施された (VGCV の開始時期、投与量、経過等は不明)。

三浦正義, 腎移植後サイトメガロウイルス感染症の対策 ハイリスク症例への予防的治療の可能性, *今日の移植*, 21: 109-115, 2008¹⁹⁾

11 例のハイリスク (D+/R-) の患者に対して、GCV 静注製剤 (2 例) 又は VGCV 経口製剤 (9 例、225～450mg/日) が、移植後約 2.5～3 カ月間、予防投与された。予防投与例を早期投与例と比較すると、CMV 感染症の発症率に差はないものの、予防投与例で CMV 感染症の発症時期が遅延する傾向が認められた。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

外国人におけるエビデンスについては、5. (1) に記載のとおりである。

本邦では、固形臓器移植患者を対象に本剤の CMV 感染症の発症抑制を検討することを目的とした臨床試験は実施されていないが、移植後 CMV 感染及び感染症患者を対象とした本剤の臨床薬理試験が実施されている (TA-9070-02 試験、2006 年 9 月～2007 年 11 月)。VGCV として 1 回 900mg (450mg 錠 2 錠) を 1 日 1 回、食後に経口投与 (腎障害のある患者及び腎機能の低下している患者は、推定 CL_{cr} による用量調整が実施された) した際の、定常状態における薬物動態パラメータ (移植の種類別) は下表のとおりであった。海外における成人の予防投与試験 (PV16000 試験) における母集団薬物動態解析⁹⁾ による AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、腎移植例で 48.2 (標準偏差 14.6)、肝移植例で 46.0 (標準偏差 16.1)、心臓移植例で 40.2 (標準偏差 11.8) であり、海外と国内で薬物動態に明らかな差異は認められなかった。

表 日本人 CMV 感染及び感染症患者を対象とした臨床薬理試験

移植臓器		AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
造血幹細胞	例数	8	8	8	8
	平均値	52.7	7.3	4.0	4.5
	標準偏差	21.9	2.3	[2.0-6.0]	0.9
肝	例数	7	7	7	6
	平均値	53.8	7.5	3.1	5.0
	標準偏差	15.6	2.6	[2.0-12.0]	1.5
腎	例数	17	17	17	15
	平均値	49.3	6.1	3.0	5.5
	標準偏差	18.7	2.7	[0.5-8.0]	1.0

C_{max}：最高血中濃度、t_{max}：最高血中濃度到達時間

a) 中央値 [範囲]

以上のように、薬物動態に民族差は認められず、本剤の薬理作用及び薬物動態-薬力学の観点を踏まえると、海外臨床試験成績に基づき、日本人における有効性の評価は可能と考える。本剤の有効性について、5. (1) に記載した PV16000 試験及び IMPACT 試験において、ハイリスク（D+/R-）の固形臓器移植患者を対象として、バルガンシクロビル塩酸塩の投与時の CMV 血症の発症抑制及び CMV 感染症の発症抑制が示されており⁸⁾、固形臓器移植患者における本剤の CMV 感染症の発症抑制は期待できると考える。

（２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

外国人におけるエビデンスについては 5. (1) に記載のとおりである。

本邦では、固形臓器移植患者を対象に本剤の CMV 感染症の発症抑制を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。長期投与に関する情報は、本剤の使用成績調査において、少数例ではあるが報告されている（再審査申請日：2015 年 2 月 3 日）。使用成績調査の安全性解析対象例数 680 例（造血幹細胞移植 355 例、固形臓器移植 325 例）のうち、本剤が 100 日以上投与された症例は 37 例（造血幹細胞移植 5 例、固形臓器移植 32 例）であった。投与日数が 100 日以上 of 症例で 2 例以上に発現した有害事象は、白血球数減少 7 例、好中球数減少、好中球減少症及び肝機能異常各 2 例であり、このうち重篤な有害事象は白血球数減少 3 例であったが、転帰はいずれも回復であった。投与日数が 100 日未満及び 100 日以上の症例の有害事象の発現割合は、それぞれ 26.2%（168/642 例）及び 35.1%（13/37 例）であり、有害事象の発現割合に大きな差異は認められていないことから、本剤長期投与時の安全性について、特段、新たな注意喚起は不要と考える。他方で、骨髓抑制や肝機能異常が認められることから、既に添付文書で注意喚起されているものの、血球数のモニタリング、肝機能障害のある患者への慎重投与等の注意喚起は、引き続き、必要と考える。

以上のように、本邦における本剤長期投与時の安全性情報は限られるものの、使用成績調査において、長期投与例で認められた有害事象は、本剤の既知の事象であったこと、CMV 感染症の発症抑制を検討することを目的とした海外臨床試験（PV16000 試験、IMPACT 試験、最大投与期間 200 日）における安全性について、既知の事象であったこと等から、CMV 感染症の発症抑制を目的として、日本人固形臓器移植患者に本剤を投与した場合に、新たな重大な安全性上の問題が認められる可能性は低いと考える。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

バルガンシクロビル塩酸塩は、米国では 2003 年 9 月に「ハイリスクの腎臓、心臓又は脾臓移植患者の CMV 感染症予防」を効能・効果として、欧州では 2003 年 6 月に「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」を効能・効果として承認されて以来、同様の効能・効果で 2015 年 11 月までに約 100 カ国で承認されている。また、欧米の診療ガイドラインでは、ハイリスクの固形臓器移植患者の CMV 感染症の発症抑制を目的として、バルガンシクロビル塩酸塩の投与が推奨されている。

本邦では、本剤について CMV 感染症の発症抑制に関する臨床試験は実施されていないものの、一定の臨床使用実態があることを確認した。また、7.（１）及び（２）から、日本人における有効性は期待でき、新たな安全性上の問題が認められる可能性は低いと考える。

以上から、検討会議は、固形臓器移植における CMV 感染症の発症抑制に対してバルガンシクロビル塩酸塩を投与した際の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（１）効能・効果について

効能・効果については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。
 予定される効能・効果

下記におけるサイトメガロウイルス感染症

- ・ 後天性免疫不全症候群
- ・ 臓器移植（造血幹細胞移植も含む）
- ・ 悪性腫瘍

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

（下線部追加）

設定根拠

海外の臨床試験成績、国内外の診療ガイドラインの記載内容、国内の臨床使用実態等を踏まえると、本剤の固形臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制に対する有効性及び安全性については、医学薬学上公知であると判断可能であり（「7.（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項を参照）、効能・効果についても、上記のとおりとすることが適切と考える。造血幹細胞移植における CMV 感染症の発症抑制については、国内の使用成績調査において一定の臨床使用実態が確認されているものの、欧米では未承認であること等より、今回は、具体的な要望の内容である造血幹細胞移植を除いた臓器移植を本剤の効能・効果の対象とすることが適切と考える。現在承認されている本剤の CMV 感染症の治療の効能・効果には造血幹細胞移植も含まれるため、適切に注意喚起を行う必要があると考える。

また、本剤は、重篤な副作用が報告されており、また、PV16000 試験⁸⁾ 及び IMPACT 試験¹⁰⁾ において、ハイリスク（D+/R-）の固形臓器移植患者を対象として、本剤の有効性及び安全性が評価されていることから、固形臓器移植患者における CMV 感染症の発症抑制を目的とした投与に際しては、CMV D+/R- のような、CMV 感染症の発症リスクが高いかどうか判断することが重要であり、ベネフィットがリスクを上回ると判断される患者にのみ投与されるべきと考えるため、投与対象に関する適切な注意喚起が必要と考える。

なお、PV16000 試験⁸⁾ における移植臓器別の CMV 感染症発症率〔肝臓移植（VGCV 群、GCV 群：19%、12%、以下、同順）、腎移植（6%、23%）、心臓移植（6%、10%）、腎-脾臓移植（0%、17%）〕より、肝臓移植患者における発症率が GCV 群より高かったこと等から、

肝臓移植患者に対する発症抑制については、米国での効能・効果に含まれていない。一方、本剤の薬理作用を勘案すると移植臓器によらず同様の有効性は期待できると考えること、薬物動態パラメータに移植臓器別で差異はないこと、欧州、カナダ等では肝臓移植患者に対する発症抑制は効能・効果に含まれていること、欧米の診療ガイドラインでは肝臓移植を含めた固形臓器移植での CMV 血症感染症の発症抑制に関する投与が推奨されていること、及び本邦での肝臓移植患者における CMV 感染症の発症抑制に対する本剤の使用実態があることから、本邦において投与対象に含めることは可能と考える。

また、要望された効能・効果に記載されている「ALG や Alemtuzumab などの抗リンパ球抗体治療を受けた患者」については、CMV 感染症の発症のハイリスク集団の例示であるため、効能・効果に含めることは適当でないと考える。

（２）用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。

予定される用法・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（450mg 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 900mg（450mg 錠 2 錠）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（450mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回、食後に経口投与する。

（下線部追加）

設定根拠

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、海外での用法・用量を日本人に対する用法・用量として設定することは可能と考える。

なお、本剤の投与期間については、IMPACT 試験成績¹⁰⁾ 及び PV16000 試験成績⁸⁾ を踏まえると、腎移植患者に対する投与期間については 200 日まで、腎臓以外の移植臓器に対する投与期間については 100 日までを目安とする旨を使用上の注意として情報提供することが適切と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（１）要望内容について現時点で国内外のエビデンス又は臨床使用実態が不足している点の有無について

なし

（２）上記（１）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

（３）その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

・関連する要望（小児）

第Ⅱ回要望（要望番号 ; II-168）で、一般社団法人 日本小児腎臓病学会から「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」の要望が提出されている。本要望については、第14回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（平成24年12月26日開催）にて「医療上の必要性が高い」と評価され、平成25年1月31日付けで開発が要請されている。公知申請が妥当と考える旨の企業見解が提出され、平成27年12月4日現在、追加で実施が必要な臨床試験等について、専門作業班にて検討中である。

11. 参考文献一覧

- 1) 日本臨床腎移植学会ガイドライン作成委員会編, 腎移植後サイトメガロウイルス感染症の診療ガイドライン2011, 日本医学館, 16-19, 2011
- 2) 米国添付文書（2015年4月改訂版）
- 3) 英国添付文書（2015年3月改訂版）
- 4) 独国添付文書（2015年4月改訂版）
- 5) 仏国添付文書（2014年8月改訂版）
- 6) 加国添付文書（2014年6月改訂版）
- 7) 豪州添付文書（2011年8月改訂版）
- 8) Paya C et al, Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*, 4: 611-620, 2004
- 9) Wiltshire H et al, Pharmacokinetic profile of ganciclovir after its oral administration and from its prodrug, valganciclovir, in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*, 44: 495-507, 2005
- 10) Humar A et al, The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 10: 1228-1237, 2010
- 11) Hodson EM et al, Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, CD033774, 2013
- 12) Sun HY WM and Singh N, Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: a systematic review. *Am J Transplant*, 8: 2111-2118, 2008
- 13) Peter J Morris and Stuart J Knechtel, Kidney Transplantation: Principle and Practice 6th Edition, 500-503, 2008
- 14) The AST Handbook of Transplant Infections. Wiley-Blackwell, 35-41, 2011
- 15) Kotton CN et al, Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*, 96: 333-360, 2013
- 16) Andrews PA et al, Summary of the British Transplantation Society Guidelines for the Prevention and Management of CMV Disease After Solid Organ Transplantation. *Transplantation*, 92: 1181-1187, 2011
- 17) Nose K et al. Cytomegalovirus infection after prophylactic valganciclovir therapy post-kidney transplantation: case reports. *Transplant Proc*, 44: 296-298, 2012
- 18) 和田基 他, 生体小腸移植2例の経験, *今日の移植*, 18: 145-151, 2005
- 19) 三浦正義, 腎移植後サイトメガロウイルス感染症の対策 ハイリスク症例への予防的治療の可能性, *今日の移植*, 21: 109-115, 2008