

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	CSL ベーリング株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-35
	成分名 (一般名)	サイトメガロウイルス免疫グロブリン
	販売名	Cytogam
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B（ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。）にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	サイトメガロウイルス陽性のドナーから移植を受けたサイトメガロウイルス陰性のレシピエントにおける、腎臓移植時のサイトメガロウイルス感染症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常、1回あたりサイトメガロウイルス免疫グロブリンとして 50～150 mg/kg 体重を静脈内投与する。年齢及び症状に応じて適宜増減する。 最大用量を用いた場合の推奨投与スケジュールは以下の通り： 腎移植 移植 72 時間以内: 150 mg/kg 移植 2 週後: 100 mg/kg 移植 4 週後: 100 mg/kg 移植 6 週後: 100 mg/kg 移植 8 週後: 100 mg/kg

		移植 12 週後: 50 mg/kg 移植 16 週後: 50 mg/kg
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)		<p>約 400 人</p> <p><推定方法></p> <p>サイトメガロウイルス (CMV) は、本邦の成人の 60~70%が既感染で抗 CMV 抗体を有すると報告されている。一方で、近年はその抗体保持率が低下していることも報告されている。臓器移植において、レシピエントの約 40%が抗 CMV 抗体陰性でドナーの約 60%が抗体陽性であるとする、全レシピエントの約 24%が抗 CMV 抗体陽性ドナーから陰性レシピエントへの移植になる。</p> <p>本邦における腎移植統計 (腎移植臨床登録集計報告 (2012) 2011 年実施症例の集計報告, 移植, 47 (6): 400-415, 2012) においても、レシピエントの 62.9%、ドナーの 64.1%が抗 CMV 抗体陽性であり、抗 CMV 抗体陽性ドナーと陰性レシピエントの組合せは 23.8%であったと考えられる。2012 年の腎移植総数が 1605 例であったことから年間 382 例が本薬剤投与対象になると考えられる。</p> <p>今後、本邦での腎移植数増加と抗 CMV 抗体陽性率の低下を考慮すると、本薬剤の投与対象例は増加することが予測される。</p>
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 対象集団の患者数が極めて少ない上、疾病の重症度が高く、また過去に海外で実施された無作為化試験の結果をふまえ、日本人医師が本剤により必要不可欠な治療が可能になると確信している状況下で患者を対象として比較試験を実施することが難しいことから、本邦においては、非常に限定的な試験のみを実施することが妥当であると考えます。	

「医療上の必要性に係る基準」への該当性（該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

CMV 感染症は、臓器移植後の最も多いウイルス感染症の一つである。移植後の免疫能低下時にウイルスが活性化することで肺炎、胃腸炎、網膜炎、肝炎等の感染症を発症し、ときに致命的状態となることがあり、移植患者においてはその生命及び移植臓器の予後に大きな影響を及ぼす。特に肺炎や腸炎を発症すると予後不良になることが知られている。

以上より、本疾病の重篤性としては、「ア、生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」にあてはまると考える。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米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
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

米国など諸外国では 20 年以上前より本剤単独あるいはガンシクロビルのような抗ウイルス剤と共にサイトメガロウイルス感染症の発症抑制の目的で使用されている。種々の比較試験において、高力価 CMV 抗体免疫グロブリンの効果は確認されており、患者の生存率改善への寄与が報告されている。特に抗 CMV 抗体陽性のドナーから移植を受けた抗 CMV 抗体陰性のレシピエントといった CMV 感染に対してハイリスクな患者に使用されている。

本邦においてはガンシクロビル等の抗ウイルス剤による治療が行われているが、骨髄抑制、腎障害やガンシクロビル耐性株の出現等の重篤な副作用対策に苦慮しており、抗ウイルス剤の減量や早期離脱を図るためにも、高力価 CMV 抗体免疫グロブリンの早期導入が期待されている。最近の検討でも、Patel SJ ら (J Transplant. 2014; 2014: 342319) によると、ガンシクロビル抵抗性 CMV 感染症と診断したハイリスク (D+/R-) 腎移植患者 4 名に対し、低用量 (1-2 mg/kg) のシドフォビルと Cytogam (100 mg/kg) を 2 週に 1 回静脈内投与したところ、良好な効果が得られたという報告がある。

以上より、要薬の医療上の有用性としては、「ウ、欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境等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」にあてはまると考える。

備考	
----	--

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		
	米国	販売名 (企業名)	Cytogam (CSL Behring LLC)
		効能・効果	腎臓、肺、肝臓、脾臓、心臓移植時のサイトメガロウイルス感染症予防
	用法・用量	<u>通常、1回あたりサイトメガロウイルス免疫グロブリンとして最大 150 mg/kg 体重を静脈内投与する。</u> 腎臓以外の移植についてはガンシクロビルの併用を考慮すること。 <u>最大用量を用いた場合の推奨投与スケジュールは以下の通り：</u> 腎移植 移植 72 時間以内: 150 mg/kg 移植 2 週後: 100 mg/kg 移植 4 週後: 100 mg/kg 移植 6 週後: 100 mg/kg 移植 8 週後: 100 mg/kg 移植 12 週後: 50 mg/kg 移植 16 週後: 50 mg/kg 肝、脾、肺、心移植時 移植 72 時間以内: 150 mg/kg 移植 2 週後: 150 mg/kg 移植 4 週後: 150 mg/kg 移植 6 週後: 150 mg/kg 移植 8 週後: 150 mg/kg 移植 12 週後: 100 mg/kg 移植 16 週後: 100 mg/kg	
	備考		
英国	販売名 (企業名)	承認なし	

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
独国	販売名（企業名）	Cytogam としては承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
仏国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名（企業名）	Cytogam (CSL Behring Canada, Inc.)	
	効能・効果	<u>腎臓移植時のサイトメガロウイルス感染症軽減</u>	
	用法・用量	<u>通常、1 回あたりサイトメガロウイルス免疫グロブリンとして最大 150 mg/kg 体重を静脈内投与する。</u> <u>最大用量を用いた場合の推奨投与スケジュールは以下の通り：</u> <u>腎移植</u> <u>移植 72 時間以内: 150 mg/kg</u> <u>移植 2 週後: 100 mg/kg</u> <u>移植 4 週後: 100 mg/kg</u> <u>移植 6 週後: 100 mg/kg</u> <u>移植 8 週後: 100 mg/kg</u> <u>移植 12 週後: 50 mg/kg</u> <u>移植 16 週後: 50 mg/kg</u>	
	備考		
豪国	販売名（企業名）	Cytogam としては承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

欧米等 6 か国での標準的使用状況
 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての
 み、該当国にチェックし、
 該当国の標準的使用内容を記載する。)

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

[欧米等 6 か国での標準的使用内容]

欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライン名
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)
	ガイドラインの根拠論文
	備考
英国	ガイドライン名
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)
	ガイドラインの根拠論文
	備考
独国	ガイドライン名
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)
	ガイドラインの根拠論文
	備考
仏国	ガイドライン名
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)
	用法・用量

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

以下に学会より提出された要望書中に掲載されていない報告を補足する。

<海外における臨床試験等>

- 1) Patel SJ, et al. Resolution of Mild Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Disease with Reduced-Dose Cidofovir and CMV-Hyperimmune Globulin. J Transplant. Volume 2014, Article ID 342319, 5 pages.

ガンシクロビルやバルガンシクロビルは CMV 感染症の予防及び治療に効果的であるが、ガンシクロビル耐性の CMV (GCV-R CMV) の発生は重症の CMV 感染症の進行や死亡のリスクの上昇に対し非常に問題である。GCV-R CMV に対し

ではシドフォビルと、それに引き続くホスカルネットによる治療が推奨されているが、シドフォビルやホスカルネットは腎毒性が強く、1-2回の投与で30-60%の患者が腎障害を起こす。そこで本報告では低用量のシドフォビルと高力価 CMV 抗体免疫グロブリンを用いて腎移植後の GCV-R CMV 感染症の治療を行った。

患者は CMV 陽性ドナーから腎臓を移植された CMV 陰性レシピエント 4 例で、シドフォビルは 1-2 mg/kg を 500-1,000 mL の生理食塩水に溶かして静脈内投与し、高力価 CMV 抗体免疫グロブリン 100 mg/kg を 2 週間ごとに投与した。治療終了後、全例で腎機能は正常で、急性拒絶もみられなかった。

以上より、GCV-R CMV による軽度の CMV 感染症に対し、低用量のシドフォビルと高力価 CMV 抗体免疫グロブリンによる治療は安全で有効である。

2) Martin M. Prophylactic cytomegalovirus management strategies. *Transplant Proc*, 27 (5 Suppl 1): 23-7, 1995.

移植時の CMV 感染に対する予防的治療における抗ウイルス剤と高力価 CMV 抗体免疫グロブリンについての併用療法の有用性について述べられている。特に高力価 CMV 抗体免疫グロブリンの使用は、ハイリスク・レシピエントにおいて重度の CMV 感染症予防に寄与していることが示されている。併用投与（高力価 CMV 抗体免疫グロブリン+抗ウイルス薬）による CMV 感染症の予防は、移植後 3 か月間、あるいは拒絶予防のための治療後 6 週間を行うべきであるとされている。

3) Basadonna G, et al. Incidence of infection and acute rejection after cytomegalovirus immune globulin prophylaxis in renal transplantation. *Transplant Proc*, 26 (5 Suppl 1): 52-3, 1994.

CMV 感染予防療法において高力価 CMV 抗体免疫グロブリン投与群 14 例と他の予防法を行ったコントロール群（アシクロビルまたは予防なし、ヒストリカル・コントロール）15 例を比較している。症例は腎移植患者だけでなく、膺腎同時移植も含まれている。

CMV 感染症の発症件数は高力価 CMV 抗体免疫グロブリン投与群投与群(4 例)と比してコントロール群 (12 例) で有意に高かった ($p=0.04$)。

また急性拒絶についても比較しており、高力価 CMV 抗体免疫グロブリン投与群投与群 (1 例) と比してコントロール群 (8 例) で有意に高かった ($p=0.02$)。

<日本における臨床試験等※>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 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（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

要望効能・効果について、1) 対象患者：サイトメガロウイルス陽性のドナーから移植を受けたサイトメガロウイルス陰性のレシピエント（以下 D+/R-と記載）、2) 象とする移植：腎臓移植、3) 対象疾患：サイトメガロウイルス感染症 の3点から検討した。

1) 対象患者

学会要望の「医療上の必要性」の記載のとおり、「D+/R-」は移植におけるハイリスク集団であり、本邦でのアンメット・ニーズがあるものと理解している。

一方、海外において米国及び加国における承認薬剤は当社の製剤であり、「D+/R-」の適用はそれぞれの承認範囲内であることを確認した。

2) 対象とする移植

「腎臓移植」は、当社薬剤の米国及び加国における承認でカバーしていることを確認した。

3) 対象疾患

学会要望は、CMV 感染症の予防、CMV 感染症の早期治療（CMV 血症の治療）及び CMV 感染症に対する治療のすべてに関するものであると理解する。

当社製剤の承認範囲は、効能・効果の記載は国によって若干異なるものの、実質的に予防から治療までをカバーする内容となっている。

実際に、承認国では CMV 感染に対する予防投与が定着している。学会要望に記載されている D+/R-の臓器移植や、血液型不適合移植等のように強い免疫抑制剤が必要となるハイリスク患者において、高力価 CMV 抗体免疫グロブリンの予防投与の有用性がガイドラインや文献報告に記載されている。一方、治療に関しても、高力価 CMV 抗体免疫グロブリンは標準的治療法として複数の教科書等に記載されている。

近年本邦においても、抗 CMV 抗体保有率が低下してきていることが報告されている。また移植の多様化により免疫学的ハイリスク患者が移植を受けるケースも増加している。そのような症例に対し予防から治療までをカバーする薬剤として、本邦でも高力価 CMV 抗体免疫グロブリンが要望されていると考える。したがって対象疾患として「サイトメガロウイルス感染症」は妥当であると判断する。

以上の 3 点から総合的に判断し、要望効能・効果は妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

要望された用法・用量は、米国及び加国で承認を受けている Cytogam の用法・用量である。この用量は、体重による調整可能な設定となっていること、また一般的に免疫グロブリンの薬物動態に関する人種差は報告されていないことから、この海外での用法・用量は日本にも適用可能と考える。

したがって、要望用法・用量は妥当であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

要望された薬剤は、CMV に対する受動免疫を期待して投与される薬剤であり、CMV 抗体（－）のレシピエントにとっては、CMV による日和見感染を防ぐために必須の薬剤であると考ええる。

本邦では、抗ウイルス剤の使用に際して、重篤な副作用が考慮され、添付文書によれば、ガンシクロビルは CMV 感染症が確定診断されたか臨床的に強く疑われる患者しか投与できず、またバルガンシクロビルも CMV 感染が確認された患者しか投与することができないとされている。一方、要望薬剤は、移植患者で特に配慮が必要な副作用（骨髄抑制等）は認められないことから、CMV 抗体（－）のレシピエントにとって、「抗ウイルス剤よりが投与できない段階から投与開始できる薬剤」と位置付けることができる。

一方、要望薬剤は抗ウイルス剤とどちらか一方を選択して使用する性質の薬剤ではなく、抗ウイルス剤との併用が可能な薬剤であると考ええる。実際に、併用することで

良好な結果を示している報告も複数確認される。また、要望書中にあるように、要望製剤の使用により、抗ウイルス剤の減量や早期離脱についても寄与できるものと考え

る。
本邦において移植の種類は、血液型不適合移植や抗ドナーHLA 抗体陽性レシピエントへの移植等多様化しており、免疫状態の低下による感染が致命的となるケースも増えてきている。日本臨床腎移植学会ガイドライン作成委員会編集の「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」に「高力価 CMV 抗体免疫グロブリン」に関する記載があることから、要望製剤は抗ウイルス剤と並び臨床的位置づけが高いものであり、ひいては移植成績の向上やレシピエントの QOL 向上への貢献が期待されているものと考え

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

海外での使用実績や報告、ガイドラインへの記載等から、要望製剤の有効性及び安全性については広く確認されていると考える。

現時点で国内使用例の報告がないことから、今後、本邦において日本人患者での使用経験を収集する試験が必要と考える。なお、要望対象の患者数（年間約 400 例）及び疾患の重篤性を考慮すると、統計的有意性を検証する比較試験の実施は不可能と考える。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

1. Patel SJ, Kuten SA, Knight RJ, Hong DM, Gaber AO. Resolution of Mild Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Disease with Reduced-Dose Cidofovir and CMV-Hyperimmune Globulin. J Transplant. Volume 2014, Article ID 342319, 5 pages.
2. Martin M. Prophylactic cytomegalovirus management strategies. Transplant Proc, 27 (5 Suppl 1): 23-7, 1995.
3. Basadonna G, Feria A, Perez R, Klein H, Sturges M, Colquhoun S. Incidence of infection and acute rejection after cytomegalovirus immune globulin prophylaxis in renal transplantation. Transplant Proc, 26 (5 Suppl 1): 52-3, 1994.