

(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	II -89
	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	サイトガム (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"/> 適応外薬
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。)	臓器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。)	<p>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50～150mg/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。</p> <p>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：</p> <p>腎移植</p> <p>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</p> <p>肝、脾、肺、心移植時</p> <p>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</p>

	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)
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 <u>困難</u> とする場合、その <u>特段</u> の理由)	
「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。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) サイトメガロウイルス感染症は、臓器移植後の最も多いウイルス感染症の一つである。特に臓器移植後等の免疫低下状態においては、しばしばウイルスが活性化する。これにより肺炎、胃腸炎、網膜炎、肝炎等の感染症を発症すると致命的状態となることもある。 以上より本疾病の重篤性としては、「ア 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」にあてはまると考える。	
	<p>2. 医療上の有用性</p> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 現在、本邦においてはガンシクロビルに代表される抗ウイルス剤での対症	

	<p>療法を行っているが、骨髄抑制、腎障害、薬剤耐性ウイルスの発生などの重篤な副作用が問題となっている。</p> <p>臓器移植数は年々増加しており、法律改正により移植の種類も多様化している。また免疫抑制剤の効果が増強される一方で、日和見感染が致命的疾患になるケースも見られる。</p> <p>要望薬は、承認国において本剤単独あるいは抗ウイルス剤と共に感染症の発症抑制の目的で使用されており、その効果は既に公知であると考え。</p> <p>要望薬は、本邦においても骨髄抑制や腎障害等の重篤な副作用が起こりうる抗ウイルス剤の減量、並びに早期離脱に加えて薬剤耐性ウイルスの発生低下に寄与するものと考え。さらには患者の生存率改善に与える影響も大きいものと考え。</p> <p>以上より、要望薬の医療上の有用性は、「ウ、欧米等において標準的療法に位置付けられており、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。</p>
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

<p>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。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
米国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	

		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
	豪国	販売名（企業名）		
		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>

オランダのエルゼビアサービスが運営する EMBASE を用いて検索した（2012年2月13日現在）。また、検索期間は2012年までのものとした。

<海外における臨床試験等>

(抗ウイルス剤との併用について)

<日本における臨床試験等>

1)

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

(治療に関する報告のみ追記)

1) Reec EC.et.al. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. Ann. Intern. Med. 1988 109 (783-792)

サイトメガロウイルス（CMV）免疫グロブリンとガンシクロビルの併用が骨髄移植後のCMV肺炎の患者に有効であるか判断するため、CMV肺炎と診断された患者25名に対しガンシクロビルとCMV免疫グロブリンを併用した。

生存は13名(25名中、52%)であり、これまでの抗ウイルス療法の生存率(13/89 15%)に比べ著しく生存率が改善されたとしている(P<0.001)。

2) Snyderman DR. Cytomegalovirus Immunoglobulins in the Prevention and Treatment

of Cytomegalovirus Disease. Rev Infect Dis 1990 12 Suppl 7: S839-48

CMV 感染症のうち、特に骨髄移植後の CMV 肺炎の治療に CMV 免疫グロブリンとガンシクロビルの併用が有効であるか評価した。骨髄移植後の CMV 肺炎治療に CMV 免疫グロブリン及びガンシクロビルを併用した 4 報の報告全てにおいて生存率の上昇率が認められた。また、再発率も 4 報中 3 報が 0%であった。これらのことから、骨髄移植後の CMV 肺炎の治療には CMV 免疫グロブリン及びガンシクロビルの併用は有効であることが示唆された。

3) M.J.George, et.al. Use of Ganciclovir Plus Cytomegalovirus Immune Globulin to Treat CMV Pneumonia in Orthotopic Liver Transplant Recipients. Transplantation proceedings, 1993 25:22-24

目的：肝臓移植後の CMV 肺炎治療に CMV 免疫グロブリン及びガンシクロビルの併用が有効であるか検討した。

方法：CMV 肺炎と診断された患者を、CMV 免疫グロブリン(平均投与量 21.8g)及びガンシクロビル(145mg/kg(±79))併用群 9 名と、ガンシクロビル(150mg/kg(±48))単独投与群 6 名に分け、30 日後および 1 年後の死亡率を比較した。

結果：30 日死亡率は併用群 2/9 (22%)に対し単独群で 2/6 (33%)であり、1 年後死亡率は併用群で 4/9 (44%)に対し単独群で 5/9 (83%)であった。これらの結果より、併用群において死亡率の改善が認められた。

結論：CMV 免疫グロブリンとガンシクロビルの併用は CMV 肺炎の治療に有効かつ安全に使用できるとしている。さらにガンシクロビルの用量を抑えることができ、ガンシクロビル耐性ウイルス発生のリスクを少なくすることが可能であると示唆されている。

4) Fishman J.A. et. al. Infection in organ-transplant recipients. New England Journal of Medicine 1998 338:24 (1741-1751)

CMV 感染症の治療として、重篤な症例や再発例についてはガンシクロビルの投与に加えて CMV 免疫グロブリンの投与をすることもあるとの記載があり。

5) Zamora M.R. Cytomegalovirus and lung transplantation. American Journal of Transplantation 2004 4:8 (1219-1226)

CMV disease の標準的治療は、ガンシクロビル (5mg/kg, 2 回/日, 2-4 週間) を投与することが知られている。しかし Duncan らは、ガンシクロビル単独療法においては CMV 合併症を抑えることができないと述べており、多くの施設において腎臓移植レシピエントに対しガンシクロビルと CMV 免疫グロブリンの併用療法が採用されている。

実際、骨髄移植後の CMV 肺炎患者にガンシクロビルと CMV 免疫グロブリンの併用は、免疫抑制状態の患者の侵襲性疾患に対し高い有効性が示されているとしている。

(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>

(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・効果については、サイトメガロウイルス（CMV）感染及び感染症に対する予防と治療の両方に関するものであると理解している。

承認国ではCMV感染における予防投与が定着している。学会要望書にも記載があるように、CMV陽性のドナーからCMV陰性のレシピエントへの臓器移植や、ABO不適合移植等の移植の多様化によるより強い免疫抑制剤の使用といったような、CMV感染に対するハイリスク患者に対してのCMV免疫グロブリンの予防投与についてガイドラインや報告に記載がされている。これらのことから要望薬は移植後の予防投与としてCMV diseaseの頻度及び重症度の低下を期待して投与するものとする。

予防に関するエビデンスについては、学会要望書に記載されているもので妥当であるとする。特に学会要望書中13頁(2)の10)のBonaro NらのMeta-analysisにおいては、CMV免疫グロブリンがtotal survivalの改善、CMV diseaseとCMV関連死の減少に寄与することを示唆したものである。

また、CMV肺炎などの感染症が重症化した場合の投与については、特にハイリスク症例において抗ウイルス剤と共に使用されることが期待されている。

CMV感染症に対する治療に関する記載があるものとして、学会要望書中の14頁「Kidney Transplantation Principle and Practice Peter J. Morris and Stuart J, Knechtle. Saunders Elsevier」などの他、本要望書の(2)1)、2)、3)、4)、5)などがある。

以上より、要望効能・効果は妥当であるとする。

学会要望書にもあるように多くの臓器移植に対して使用実績があり、その効果については既に公知であるとする。

<要望用法・用量について>

承認国におけるCMV感染における要望薬の用量は、要望書に記載のある通りFDAが承

認している推奨投与が主に用いられている。本邦においてもこれに基づくものになると考える。

また治療に関しても、学会要望書14頁に記載のある通り「Kidney Transplantation Principle and Practice Peter J. Morris and Stuart J. Knechtle. Saunders Elsevier.」中に「サイトメガロウイルス感染症の組織浸潤性感染症の治療として、ガンシクロビルの投与でもウイルス量の低下がゆっくりの場合、サイトメガロウイルス免疫グロブリン投与（150mg/kg/dose, every 3-4 weeks）が有効」と記載がある。

用法においては、ハイリスクな患者の場合は抗ウイルス剤が併用されるものが多いと考える。しかしながら、抗ウイルス剤による骨髄抑制等の副作用や抗ウイルス剤に対する耐性を示す患者については、抗ウイルス剤の減量または本要望薬の単独投与などを考慮すべきものとする。

抗ウイルス剤との併用に関するエビデンスとしては、学会要望書9頁の「(2) Peer-reviewed journalの総説、メタ・アナリシス等の報告状況」中の5)、6)、7)、9)などがある。

また単独投与に関するエビデンスとしては、学会要望書8頁の「海外における臨床試験等」中の1)、2)などがある。

以上より、要望用法・用量は妥当であるとする。

尚、最終的な本邦における本剤の用法用量については、本邦における使用経験を踏まえて最終的に判断することが適切であるとする。

<臨床的位置づけについて>

承認国ではCMV感染における予防投与が定着しており、抗ウイルス剤と並んで必要な治療法とされている。ガイドラインへの記載もされていることから、要望薬は移植後のCMVに対する予防投与としてCMV感染のリスク、CMV diseaseの頻度及び重症度の低下が期待されるものとして既に臨床的位置づけが確立されているものとする。

またCMV感染症におけるハイリスク症例については、抗ウイルス剤と共に併用することで有効であるとする報告がある。

要望書中にもあるように、抗ウイルス剤においてはその効果の一方、骨髄抑制や腎障害などの副作用だけでなく耐性についても危惧されている。このことより、要望薬は抗ウイルス剤の減量や早期離脱について寄与するものとする。

これらより、本剤は抗ウイルス剤との併用で用いられるケースの他に、患者の状態によっては単独投与で使用されるケースもあるとする。

本邦において移植の種類は、ABO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」に記載があることから、要望薬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、移植成績の向上やレシピエントのQOL向上に貢献できるものとする。

尚、最終的な本邦における本剤の位置づけは、日本人に対する使用経験を踏まえて最終

的に判断することが適切であると考え。

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等から、本剤の有効性については既に公知であると考え。
安全性については日本人に対する使用経験が必要であると考え。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

追加報告のみ追記する。

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

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

1) Reec EC.et.al. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. Ann. Intern. Med. 1988 109 (783-792)

2) Snyderman DR. Cytomegalovirus Immunoglobulins in the Prevention and Treatment of Cytomegalovirus Disease. Rev Infect Dis 1990 12 Suppl 7: S839-48

3) M.J.George, et.al. Use of Ganciclovir Plus Cytomegalovirus Immune Globulin to Treat CMV Pneumonia in Orthotopic Liver Transplant Recipients. Transplantation proceedings, 1993 25:22-24

4) Fishman J.A. et. al. Infection in organ-transplant recipients. New England Journal of Medicine 1998 338:24 (1741-1751)

5) Zamora M.R. Cytomegalovirus and lung transplantation. American Journal of Transplantation 2004 4:8 (1219-1226)

また、既に提出されている要望書中からの引用は以下の通り。

臓器移植時のサイトメガロウイルス感染症に対しての新規導入要望書より

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

1) Snyderman D.R.et. al. Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal-transplant recipients. New England Journal of Medicine 1987 317:17 (1049-1054)

2) Snyderman D.R.et. al. Cytomegalovirus immune globulin prophylaxis in liver transplantation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Annals of Internal Medicine 1993 119:10 (984-991)

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

5) Snyderman D.R. et. al. Use of combination cytomegalovirus immune globulin plus ganciclovir for prophylaxis in CMV-seronegative liver transplant recipients of a CMV-seropositive donor organ: A multicenter, open-label study. *Transplantation Proceedings* 2001 33:4 (2571-2575)

6) Zamora M.R. et. al. Following universal prophylaxis with intravenous ganciclovir and cytomegalovirus immune globulin, valganciclovir is safe and effective for prevention of CMV infection following lung transplantation. *American Journal of Transplantation* 2004 4:10 (1635-1642)

7) Bonaros N.E. et. al. Comparison of combined prophylaxis of cytomegalovirus hyperimmune globulin plus ganciclovir versus cytomegalovirus hyperimmune globulin alone in high-risk heart transplant recipients. *Transplantation* 2004 77:6 (890-897)

9) Ruttman E. et. al. Combined CMV prophylaxis improves outcome and reduces the risk for Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after lung transplantation. *Transplantation* 2006 81:10 (1415-1420)

10) Bonaros N. et. al. CMV-hyperimmune globulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: A meta-analysis. *Clinical Transplantation* 2008 22:1 (89-97)

(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>

2) *Kidney Transplantation Principle and Practice* Peter J. Morris and Stuart J. Knechtle. Saunders Elsevier.