

(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	グラクソ・スミスクライン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-14
	成分名 (一般名)	アシクロビル
	販売名	ゾビラックス錠 200 ゾビラックス錠 400 ゾビラックス顆粒 40%
	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 type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" 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。)	免疫機能の低下した患者（骨髄移植後など）における単純疱疹、帯状疱疹の発症抑制
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1回 200mg、1日 4回
	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 type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 海外においては免疫機能の低下した患者における帯状疱疹の発症抑制については承認されていない。また、海外ガイドラインでは水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) 抗体陽性の同種造血幹細胞移植患者において、本剤 1回 400mg、1日 2回の 1年間の予防投与 (GVHD、	

	<p>免疫抑制的治療下では1年以上)が推奨されているものの、その根拠となる論文において投与期間および用法・用量に一貫性が認められない。</p> <p>本邦においても使用経験はあるものの、無作為化比較試験などの高いエビデンスレベルの臨床試験は実施されておらず、一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されていることが確認できていない。</p> <p>一方、単純疱疹の発症抑制については、「造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス (HSV) 感染症の発症抑制」が本邦においても既承認である。</p> <p>また、本要望においては HSV および VZV 感染症の発症抑制に対して1回 200mg、1日4回での用法・用量が示されているが、本用法・用量、および海外ガイドラインの用法・用量のいずれも本剤の国内の既承認適応「造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症の発症抑制」の用法・用量(1回 200mg、1日5回)と一致していない。</p> <p>なお、社会保険診療報酬支払基金の第9次審査情報提供事例(平成23年9月26日提供分)によると、原則としてアシクロビルを「造血幹細胞移植時の管理」および「ボルテゾミブ使用時の管理」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認めることが通知されたため、要望された効能・効果に対して保険診療下での使用は可能であるものとする。</p>
<p>「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>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>造血細胞移植後などの免疫抑制患者では単純疱疹、帯状疱疹の発症リスクが高く、帯状疱疹発症後の神経痛は患者の日常生活に著しい影響を及ぼす。また内臓播種型になった場合、生命の危険がある。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><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</p>

	<p>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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>要望された効能・効果のうち単純疱疹の発症抑制についてのみ、英国、独国および仏国において承認されている。</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 checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input 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を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	Zovirax (GlaxoSmithKline)
		効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 初発および再発性器ヘルペスを含む単純疱疹の治療 2. 免疫機能が正常な患者における単純疱疹の発症抑制 3. <u>免疫機能の低下した患者における単純疱疹の発症抑制</u> 4. 水痘、帯状疱疹の治療
		用法・用量	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1回 200mg、1日 5回 (4時間毎)、5日間 2. 1回 200mg、1日 4回または1回 400mg、1日 2回 3. <u>1回 200mg (400mg まで増量可)、1日 4回、ハイリスク期間により予防投与期間を決定する</u> 4. 1回 800mg、1日 5回、7日間
備考			
独国	販売名 (企業名)	Zovirax 400mg Filmtabletten	

			(GlaxoSmithKline)
		効能・効果	1. 帯状疱疹（帯状ヘルペス） 2. <u>防御機能が著しく低下している患者の感染リスクが高い期間、例えば臓器移植後などの重症単純疱疹感染の予防</u>
		用法・用量	1. <u>1回 800mg、1日 5回（4時間毎）</u> 2. <u>1回 400mg、1日 4回（6時間毎）</u>
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	Zovirax 200mg (GlaxoSmithKline)
		効能・効果	1. <u>免疫機能低下患者における単純ヘルペスウイルス感染の予防</u> 2. 免疫機能正常患者： ① 皮膚又は粘膜感染 ② 性器ヘルペス再発の治療 ③ 単純ヘルペスウイルス感染の予防 ④ 角膜上皮炎、角膜実質炎および角膜ぶどう膜炎 ⑤ 眼科手術 ⑥ 単純ヘルペス性眼感染の治療
		用法・用量	1. <u>ヘルペス予防が望ましい免疫機能低下期間を通じて1回 200mg、1日 4回</u> 2. ① 1回 200mg、1日 5回、5～10日間 ② 1回 200mg、1日 5回、5日間 ③ 1回 400mg、1日 2回 ④ 1回 400mg、1日 2回 ⑤ 1回 400mg、1日 2回 ⑥ 1回 400mg、1日 5回
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
欧米等6か国での標準	<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>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。)</p>	〔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

<海外における臨床試験等>

European Conference on Infections in Leukemia のガイドライン¹⁾に、造血幹細胞移植患者における VZV 再活性化の予防に対して、アシクロビルを予防的に投与するいくつかの報告がある。以下にその報告を示す。

1) Ljungman P et al (Bone Marrow Transplant, 1986 年)²⁾ : ガイドラインの引用文献番号 127

42 例の骨髄移植患者を対象に、アシクロビルを 6 ヶ月予防投与する無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。アシクロビルは骨髄移植 5 日前から移植後 5 週までは 250 mg/m² を 1 日 2 回静脈内投与し、それ以降は 400 mg を 1 日 2 回経口投与し、骨髄移植後 6 ヶ月まで継続した。骨髄移植後 6 ヶ月間では、アシクロビル投与群はプラセボ投与群に比して HSV および VZV 感染症の発症頻度が低かった ($P<0.05$)。予防投与中止後の 6 ヶ月間では、HSV の再活性化の頻度はアシクロビル投与群 (1/13) およびプラセボ投与群 (1/13) とともに低かった。骨髄移植後 1 年間でみると、アシクロビル投与群における HSV の再活性化の頻度は著しく低かった ($P<0.05$)。骨髄移植後 3、6 および 12 ヶ月時点での HSV 特異的リンパ球増殖反応もまた、アシクロビル投与群で低かった ($P<0.05$)。しかしながら、VZV 感染症はアシクロビルの予防投与中止後より頻繁に再発を認めた。したがって、骨髄移植後 1 年間における VZV 感染症の発生数には相違がなかった。骨髄移植後 6 ヶ月時点での VZV 特異的リンパ球増殖反応は、アシクロビル投与群でのみ著しく低かった ($P<0.05$)。

2) Perren TJ et al (Am J Med, 1988 年)³⁾ : ガイドラインの引用文献番号 128

82 例の同種骨髄移植を実施する白血病患者をアシクロビル投与群 (1 回 5 mg/kg 1 日 3 回を 23 日間の静脈内投与後、1 回 800 mg 1 日 4 回を 6 ヶ月間の経口投与) またはプラセボ投与群のいずれかに割り付けた。6 ヶ月の投与期間中、アシクロビル投与群では VZV 感染症を発症した患者はいなかった ($P=0.006$)。投与終了後 6 ヶ月の追跡期間における VZV 感染症の発症は、アシクロビル投与群で 6 例、プラセボ投与群で 2 例であった。骨髄移植前の VZV 抗体の有無は、本試験組入れ時に制限しなかった。アシクロビルの経口投与は、投与期間中の VZV 感染症を抑制することが証明された。

3) Boeckh M et al (Blood, 2006 年)⁴⁾ : ガイドラインの引用文献番号 129

77 例の VZV 再活性化リスクを有する同種造血幹細胞移植患者をアシク

ロビル 1 回 800 mg 1 日 2 回投与群、またはプラセボ投与群のいずれかに割付けた。投与期間は、経口投与可能と判断されてから (Day30~100)、移植後 1 年までとした。移植後 1 年間の VZV 感染症発症頻度を主要評価項目とし、アシクロビルは VZV 感染症発症頻度を有意に減少させた (HR, 0.16 ; 95% CI, 0.035-0.74 ; $P=0.006$)。投与後の観察期間においては、有意差を示さなかった (移植後 2 年 : HR, 0.52 ; 95% CI, 0.21-1.3 ; 移植後 5 年 : HR, 0.76 ; 95% CI, 0.36-1.6)。VZV 特異的 T 細胞免疫反応、HSV 感染症、CMV 感染症、慢性 GVHD および全生存率においては、両群における有意差は示されなかった。アシクロビルは造血幹細胞移植後 1 年間における VZV 感染症発症を有効かつ安全に予防することが示された。

4) Erard V et al (Blood, 2007 年)⁵⁾ : ガイドラインの引用文献番号 81

1996 年から 2003 年にかけてフレッドハッチンソンがん研究センターにて造血幹細胞移植を受けた VZV 抗体陽性患者を対象に、1 年間のアシクロビルの予防投与が投与中止後の VZV 再活性化に及ぼす影響を評価した。コホート 1 (n=932、1996 年 1 月~1998 年 11 月に移植実施) : VZV 感染症の予防を目的としたアシクロビルの投与は未実施。ただし、HSV 抗体陽性患者に対しては、アシクロビル 250 mg/m² 1 日 2 回を移植実施 7 日前から生着および粘膜炎の回復を認めるまで静脈内投与した。コホート 2 (n=1117、1998 年 11 月~2002 年 5 月に移植実施) : VZV 感染症に対する予防投与として、アシクロビル 250 mg/m² 静脈内投与後、アシクロビル 800 mg 1 日 2 回経口投与またはバラシクロビル 500 mg 1 日 2 回経口投与を移植後 1 年間実施した。コホート 3 (n=586、2002 年 5 月~2003 年 12 月に移植実施) : コホート 2 と同じ投与計画にて、移植後 1 年間または免疫抑制剤の投与中止後 6 ヶ月のどちらか遅い方まで実施した。

1 年間の予防投与は、VZV の再活性化を著しく減少させた ($P<0.001$)。免疫抑制剤の継続が必要な同種造血幹細胞移植患者において 1 年を超えて予防投与を実施した場合においても VZV 感染症の発症を減少させたが ($P=0.01$)、2 年目における VZV 感染症の発症率は 6.1%であった。したがって、アシクロビルまたはバラシクロビルの 1 年間の予防投与は、投与中止後においても持続性の点から有益となることが示された。長期に渡って VZV 感染症を効果的に予防するには、ワクチンなどの追加投与が必要と考えられる。

以上のように、造血幹細胞移植後の免疫抑制状態にある患者に対してアシクロビルを投与することは VZV 感染症の発症抑制に有効であることが示された。一方で、その投与期間および用法・用量については一貫性を認めず、投与終了後に VZV 感染症に対するリバウンドを生じる報告もあった。

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) European Conference on Infections in Leukemia の Guidelines に移植後 1 年間は Aciclovir の予防が必要であると記載がある。

Styczynski J et al (Bone Marrow Transplantation, 2009 年)¹⁾

造血幹細胞移植患者における VZV 再活性化の予防に対して、アシクロビルを予防的に投与するいくつかのレトロスペクティブ試験の報告がある。さらに、3つのプロスペクティブな無作為化二重盲検プラセボ対照試験がある。このうち2つの試験では、造血幹細胞移植後6ヵ月間アシクロビルを経口投与した。アシクロビルの投与期間中、VZV 感染症の発症は予防されたが、予防投与中止後には発症が頻繁に認められた^{2),3)}。もう1つの試験では、造血幹細胞移植後1年間のアシクロビル投与で VZV 感染症の発症を著しく抑制した。しかしながら、造血幹細胞移植後2年では VZV の再活性化に統計学的な有意差は認められず、免疫抑制状態にある患者において VZV 感染症の発症を認めた⁴⁾。免疫抑制剤を使用している同種造血幹細胞移植患者においては、1年間を超えての予防投与の継続が VZV 感染症の発症をさらに抑制した⁵⁾。したがって、VZV 抗体陽性の同種造血幹細胞移植患者に対しては、アシクロビル 1 回 400mg、1 日 2 回（小児においては 20 mg/kg、1 日 2 回）の1年間の予防投与を推奨する。GVHD 及び免疫抑制剤による治療下では1年以上の予防投与を推奨する。自家造血幹細胞移植患者における予防投与については議論の余地がある。

(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>

1) 海外においては、無作為化比較試験のエビデンスに基づいてガイドラインで本剤の使用が推奨されているものの、免疫機能の低下した患者における带状疱疹の発症抑制については効能・効果としては承認されていない。また、本邦においても使用経験はあるものの、無作為化比較試験などの高いエビデンスレベルの臨床試験は実施されていない。アシクロビル投与中の HSV、VZV 感染症の発症抑制効果は高いため現場では広く使われている実態はあるが、投与終了後のリバウンドの問題があり、その使い方には諸説ある。したがって、一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されていることが確認できていない。

一方、「造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症の発症抑制」については既に本邦にて本剤での適応が取得されており、さらにはバラシクロビルでの開発にも着手していることから、新たな開発の必要性はないものと考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 本要望では HSV および VZV 感染症の発症抑制に対して 1 回 200mg、1 日 4 回での用法・用量が示されている。一方、海外ガイドラインでは、本剤 1 回 400mg、1 日 2 回の 1 年間投与（GVHD、免疫抑制的治療下ではそれ以上）が推奨されている¹⁾。しかしながら、これらの用法・用量はいずれも本剤の国内の既承認適応「造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症の発症抑制」の用法・用量（1 回 200mg、1 日 5 回）と一致していない。

<臨床的位置づけについて>

1) 要望された効能・効果「免疫機能の低下した患者（骨髄移植後など）における単純疱疹、带状疱疹の発症抑制」のうち、単純疱疹の発症抑制については国内外で本剤の適応があるが、带状疱疹の発症抑制については海外でも適応はない。しかしながら、海外ガイドラインにおいては無作為化比較試験をエビデンスとして本剤の使用が推奨されており、ガイドラインに従って使用されている実態がある。

本邦においても、社会保険診療報酬支払基金の第 9 次審査情報提供事例（平成 23 年 9 月 26 日提供分）によると、原則としてアシクロビルを「造血幹細胞移植時の管理」および「ボルテゾミブ使用時の管理」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認めることが通知されたため、要望された効能・効果に対して保険診療下での使用は可能であるものと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 該当なし

5. 備考

<その他>

1) 特記事項なし

6. 参考文献一覧

- 1) Styczynski J et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:757-70.
- 2) Ljungman P et al. Long-term acyclovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients and lymphocyte proliferation responses to herpes virus antigens in vitro. *Bone Marrow Transplant* 1986;1:185–192.
- 3) Perren TJ et al. Prevention of herpes zoster in patients by long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med* 1988;85:99–101.
- 4) Boeckh M et al. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 2006;107:1800–1805.
- 5) Erard V et al. One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood* 2007;110:3071–3077.