

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本造血細胞移植学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	2 位 (全 14 薬剤 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	アシクロビル
	販売名	ゴビラックス
	会社名	グラクソ・スミスクライン
	国内関連学会	日本血液学会、日本小児血液学会、日本リンパ網内系学会 (選定理由) 同種造血幹細胞移植に関連した学会であるため。
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・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 (要望する用法・用量について記載する。)	1回 200 mg、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)
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input 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	

<p>該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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 欧米等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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 英国において承認されている。</p>
<p>備考</p>	

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>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p>																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)<u>に下線</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Zovirax(GlaxoSmithKline)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>1. 初発型性器ヘルペスの治療 2. 再発型性器ヘルペスの長期抑制療法 3. 再発型性器ヘルペスの間欠的治療 4. 帯状疱疹の治療 5. 水痘の治療</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>1. 1回 200 mg、1日 5回、10日間 2. 1回 400 mg、1日 2回または1回 200 mg、1日 3~5回 3. 1回 200 mg、1日 5回、5日間 4. 1回 800 mg、1日 5回、7~10日間 5. 1回 20 mg/kg、1日 4回 5日間</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Zovirax(GlaxoSmithKline)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>1. 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</td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>			米国	販売名 (企業名)	Zovirax(GlaxoSmithKline)	効能・効果	1. 初発型性器ヘルペスの治療 2. 再発型性器ヘルペスの長期抑制療法 3. 再発型性器ヘルペスの間欠的治療 4. 帯状疱疹の治療 5. 水痘の治療	用法・用量	1. 1回 200 mg、1日 5回、10日間 2. 1回 400 mg、1日 2回または1回 200 mg、1日 3~5回 3. 1回 200 mg、1日 5回、5日間 4. 1回 800 mg、1日 5回、7~10日間 5. 1回 20 mg/kg、1日 4回 5日間	備考		英国	販売名 (企業名)	Zovirax(GlaxoSmithKline)	効能・効果
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>																		
米国	販売名 (企業名)	Zovirax(GlaxoSmithKline)																
	効能・効果	1. 初発型性器ヘルペスの治療 2. 再発型性器ヘルペスの長期抑制療法 3. 再発型性器ヘルペスの間欠的治療 4. 帯状疱疹の治療 5. 水痘の治療																
	用法・用量	1. 1回 200 mg、1日 5回、10日間 2. 1回 400 mg、1日 2回または1回 200 mg、1日 3~5回 3. 1回 200 mg、1日 5回、5日間 4. 1回 800 mg、1日 5回、7~10日間 5. 1回 20 mg/kg、1日 4回 5日間																
	備考																	
英国	販売名 (企業名)	Zovirax(GlaxoSmithKline)																
	効能・効果	1. 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																

		<p>疹の発症世構成</p> <p>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></p> <p>4. 水痘、帯状疱疹の治療</p>
	用法・用量	<p>1. 1回 200 mg、1日 5回(4時間毎)、5日間</p> <p>2. 1回 200 mg、1日 4回または1回 400 mg、1日 2回</p> <p>3. <u>1回 200 mg(400 mg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></p> <p>4. 1回 800 mg、1日 5回、7日間</p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	Zovirax(GlaxoSmithKline)
	効能・効果	詳細問合せ中
	用法・用量	詳細問合せ中
	備考	
仏国	販売名（企業名）	Zovirax(GlaxoSmithKline)
	効能・効果	詳細問合せ中
	用法・用量	詳細問合せ中
	備考	
加国	販売名（企業名）	Zovirax(GlaxoSmithKline)
	効能・効果	<p>1. 初発型性器ヘルペスの治療</p> <p>2. 再発型性器ヘルペスの長期抑制療法</p> <p>3. 再発型性器ヘルペスの間欠的治療</p> <p>4. 帯状疱疹の治療</p> <p>5. 水痘の治療</p>
	用法・用量	<p>1. 1回 200 mg、1日 5回、10日間</p> <p>2. 1回 400 mg、1日 2回または1回 200 mg、1日 3～5回</p> <p>3. 1回 200 mg、1日 5回、5日間</p> <p>4. 1回 800 mg、1日 5回、7～10日間</p> <p>5. 1回 20 mg/kg、1日 4回 5日間</p>
	備考	
豪国	販売名（企業名）	Zovirax(GlaxoSmithKline)
	効能・効果	<p>1. 初発の性器ヘルペス</p> <p>2. 性器ヘルペスの再発予防</p> <p>3. 再発の性器ヘルペス</p> <p>4. 帯状疱疹</p> <p>5. HIV患者</p>

	<p>用法・用量</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 200m g、起きている間は毎4時間、1日5錠、10日間 2. 200m g、1日3回、6か月間まで 3. 200m g、起きている間毎4時間、1日5回、5日間 4. 800m g、1日5回、夜間を除いてほぼ毎4時間、7日間（眼部は7～10日間） 5. 800m g、1日4回、ほぼ毎6時間 																														
	<p>備考</p>																															
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（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</u> <u>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。）</u></p>	<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> <p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p> <table border="1" data-bbox="405 752 1382 2047"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="405 752 1382 801">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）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="405 801 507 1323" rowspan="5">米国</td> <td data-bbox="507 801 715 898">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="715 801 1382 898"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 898 715 1039">効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）</td> <td data-bbox="715 898 1382 1039"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1039 715 1180">用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）</td> <td data-bbox="715 1039 1382 1180"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1180 715 1274">ガイドライン の根拠論文</td> <td data-bbox="715 1180 1382 1274"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1274 715 1323">備考</td> <td data-bbox="715 1274 1382 1323"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1323 507 1845" rowspan="5">英国</td> <td data-bbox="507 1323 715 1420">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="715 1323 1382 1420"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1420 715 1561">効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）</td> <td data-bbox="715 1420 1382 1561"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1561 715 1702">用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）</td> <td data-bbox="715 1561 1382 1702"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1702 715 1796">ガイドライン の根拠論文</td> <td data-bbox="715 1702 1382 1796"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1796 715 1845">備考</td> <td data-bbox="715 1796 1382 1845"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1845 507 2047" rowspan="2">独国</td> <td data-bbox="507 1845 715 1942">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="715 1845 1382 1942"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1942 715 2047">効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ</td> <td data-bbox="715 1942 1382 2047"></td> </tr> </tbody> </table>		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	
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>

1) PubMed 検索式;herpes zoster acyclovir prophylaxis transplantation

<海外における臨床試験等>

- 1) Kim DH et al, Clinical efficacy of prophylactic strategy of long-term low-dose acyclovir for Varicella-Zoster virus infection after allogenic peripheral blood stem cell transplantation. Clin Transplant,2008 Nov-Dec;22(6):770
- 2) Steer CB et al. Varicella zoster infection after allogenic bone marrow transplantation:incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovi. Bone Marrow Transplant,2000;25:657
- 3) Selby PJ et al. The prophylactic role of intravenouw and long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. Br J cancer 1989;59:434

<日本における臨床試験等>

- 1) Kanda Y et al, Long-term low-dose acyclovir against varicella zoster virus reactivation after allogenic hematopoietic stem cell transplantation, Bone Marrow Transplant.,2001,Oct;28(7):689
- 2) Asano-Mori Y et al, Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogenic hematopoietic stem cell transplantation. Am J Hematol.,2008 Jun;83(6):472
- 3) Aoki T et al, Efficacy of continuous,daily,oral,ultra-low-dose 200 mg

acyclovir to prevent herpes zoster events among bortezomib-treated patients:a report from retrospective study. Jpn J Clin Oncol,2011 Jul;41(7):876

(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) Thomas' Hematopoietic cell transplantation 4th edition によると p1402 に Aciclovir による varicella zoster virus の予防効果の記載がある。

<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。

<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>

1) 海外、日本の複数の論文で報告されており、移植後前後の使用は保険適応であることから安全性は確立している。長期投与の必要性も報告があり、移植以外の免疫抑制患者に対する予防投与の適応は妥当と考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 海外の文献では 1600~3200 mg の投与量であるが、日本では 200 mg の報告があり、英国での用量である 800 mg が妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 造血細胞移植の 1 週間前から移植後 35 日までは Acyclovir の予防投与は保険適応であるが、免疫抑制状態の患者は VZV 感染のリスクがあり、Acyclovir

の予防投与の必要性がある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

1) 見込み

同種および自家造血幹細胞移植、年間計約 4500 例（日本造血細胞移植学会報告より）

6. 参考文献一覧

1) Thomas' Hematopoietic cell transplantation 4th edition

2) J Zaia et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation, Bone Marrow transplant 2009;44:471

3) Kim DH et al, Clinical efficacy of prophylactic strategy of long-term low-dose acyclovir for Varicella-Zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Clin Transplant, 2008 Nov-Dec;22(6):770

4) Steer CB et al. Varicella zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose acyclovir and ganciclovir. Bone Marrow Transplant, 2000;25:657

5) Selby PJ et al. The prophylactic role of intravenous and long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. Br J cancer 1989;59:434

6) Kanda Y et al, Long-term low-dose acyclovir against varicella zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Bone Marrow Transplant., 2001, Oct;28(7):689

7) Asano-Mori Y et al, Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Am J Hematol., 2008 Jun;83(6):472

8) Aoki T et al, Efficacy of continuous, daily, oral, ultra-low-dose 200 mg acyclovir to prevent herpes zoster events among bortezomib-treated patients: a report from retrospective study. Jpn J Clin Oncol, 2011 Jul;41(7):876

9) Thomson KJ et al, The effect of low-dose acyclovir on reactivation of varicella zoster virus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation, 2005;35:1055

