

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（案）

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 小児（固形臓器）移植後のサイトメガロウイルス感染予防

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 450 mg	
	会社名：田辺三菱製薬株式会社	
要望者名	一般社団法人 小児腎臓病学会	
要望内容	効能・効果	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
	用法・用量	<p>下記の体表面積（BSA）と修正クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）を元に計算した用量を1日1回投与する。</p> <p style="text-align: center;">投与量（mg） = 7 × BSA × CL_{cr}</p> <p>なお、CL_{cr}は以下の式により算出し、k値は、以下のとおりとする。</p> $BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}}{3600}}$ $CL_{cr} (mL/min/1.73 m^2) = \frac{k \times \text{身長 (cm)}}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$ <p>0.45; 2才未満 0.55; 男児2才～13才未満、女児2才～16才 0.7; 男児13才～16才</p>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	小児への投与に適した剤形の開発
備考	開発企業により、ドライシロップ剤の開発が進められている。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての妥当性</p> <p>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サイトメガロウイルス（以下、「CMV」）に感染すると、症状が重くなる傾向にあり、死亡することもあるとされているため、「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、適応疾病の重篤性の評価の基準「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。</p>
--

(2) 医療上の有用性についての該当性

臓器移植（造血幹細胞移植含む）における CMV 感染症の治療薬としては、ガンシクロビル（点滴静注剤。以下、「GCV」）及びそのプロドラッグであるバルガンシクロビル塩酸塩（錠剤。以下、「VGCV」）が承認されているが、いずれも小児に対する適応は承認されていない。また、両薬剤の添付文書には、CMV 感染予防の使用目的に対する安全性は確立されていないと記載されている。よって、国内で平成 24 年 12 月 26 日時点*において承認されている固形臓器移植後の CMV 感染予防薬は、成人小児ともないことから、検討会議は、医療上の有用性の評価の基準「ア．既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。

*第 14 回検討会議開催時点。成人については、VGCV（錠剤）が「臓器移植（造血幹細胞移植を除く）における CMV 感染症の発症抑制」を効能又は効果として、平成 28 年 8 月に承認された。

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） ¹⁾	
効能・効果	<p>成人患者</p> <p>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。</p> <p>CMV 感染症の予防： VALCYTE は腎臓移植、心臓移植及び膵臓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 CMV 血清反応陰性 [D+/R-]）における CMV 感染症予防に適用される。</p> <p>小児患者</p> <p>CMV 感染症の予防： VALCYTE は腎臓移植（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（ドナーCMV 血清反応陽性／レシピエント CMV 血清反応陰性 [D+/R-]）における CMV 感染症予防に適用される。</p>
用法・用量	<p>腎機能が正常な成人患者</p> <p>CMV 網膜炎の治療： 導入：推奨用量は 900 mg（450 mg 錠 2 錠）を 1 日 2 回、21 日間経口投与する。 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 900 mg（450 mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>CMV 感染症の予防： 心臓又は膵臓移植を受けた成人患者の場合、推奨用量は 900 mg（450 mg 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。 腎臓移植を受けた成人患者の場合、推奨用量は 900 mg（450 m 錠 2 錠）を 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。</p>

小児患者

小児腎臓移植患者における CMV 感染症の予防：

推奨用量を 1 日 1 回、移植後 10 日以内に開始して移植 200 日後まで継続投与する。

小児心臓移植患者における CMV 感染症の予防：

推奨用量を 1 日 1 回、移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続投与する。

推奨用量は、BSA 及び修正 Schwartz の式による CL_{cr} に基づき、以下の式により算出される。

$$\text{推奨用量 (mg)} = 7 \times \text{BSA} \times \text{修正 Schwartz の式による } CL_{cr}$$

Schwartz の式による CL_{cr} の算出値が $150 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ より高値の場合は、 $150 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ を用いて算出する。Schwartz の式に用いる k 値は、下表に従うものとする。

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

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

表 小児患者の年齢に基づく k 値*

k 値	小児患者の年齢
0.33	妊娠期間に対して出生時体重が低値の 1 歳未満の乳児
0.45	妊娠期間に対して出生時体重が正常な 1 歳未満の乳児
0.45	1 歳～2 歳未満の児
0.55	2 歳～13 歳未満の男児 2 歳～16 歳未満の女児
0.7	13 歳～16 歳の男児

*表中の k 値は Jaffe 法による血清クレアチニン値を用いる場合のものであり、酵素法による血清クレアチニン値を用いる場合は適宜補正すること。

定期的に血清クレアチニン値を測定し、身長・体重の変化を考慮して予防投与期間中の用量を適宜調節すること。

用量の算出値は、四捨五入して 10 mg 刻みの用量として投与すること。用量の算出値が 900 mg を超えた場合は、 900 mg を投与すること。小児には VALCYTE 経口服液剤を投与することが望ましいが、用量の算出値が錠剤用量から 10% 以内の差であれば VALCYTE 錠を投与してもよい。例えば、用量の算出値が $405 \sim 495 \text{ mg}$ の場合は 450 mg 錠 1 錠を投与すればよい。VALCYTE 錠を処方する場合、事前に、小児患者が錠剤を飲み込めるか確認すること。なお、上記の推奨 1 日用量は腎機能障害のある小児患者にも適用可能である。

腎機能障害のある成人患者

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は表のとおり。血液透析を受けている患者 ($CL_{cr} 10 \text{ mL/min}$ 未満) には、VALCYTE

の投与は推奨されない。

表 腎機能障害のある成人患者への推奨用量

Valcyte 450 mg 錠		
CL _{cr} * (mL/min)	導入用量	維持/予防用量
60 以上	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	450 mg 2 日毎
10~24	450 mg 2 日毎	450 mg 週 2 回
10 未満 (血液透析患者)	推奨されない	推奨されない

*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。

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

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

承認年月 (または米国における開発の有無)

2009 年 8 月

備考

特になし

2) 英国: Valcyte 450mg film-coated tablets、Valcyte 50 mg/mL Powder for Oral Solution (Roche Products Limited) ²⁾

効能・効果

Valcyte は成人の AIDS 患者における CMV 網膜炎の導入治療及び維持治療に適用される。

Valcyte は CMV 陽性ドナーから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) における CMV 感染症の予防に適用される。

用法・用量

CMV 網膜炎の治療

成人患者

CMV 網膜炎の導入治療:

活動性 CMV 網膜炎患者への推奨用量は 900 mg (450 mg 錠 2 錠) 1 日 2 回、21 日間投与であり、可能な限り食事とともに服用する。長期間の導入治療では、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:

導入治療後の患者又は非活動性 CMV 網膜炎患者への推奨用量は 900 mg (450 mg 錠 2 錠) 1 日 1 回投与であり、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、導入治療を繰り返してもよいが、ウイルスの薬剤耐性化のおそれがあることを考慮する必要がある。維持治療における投与期間は、患者毎に決定される必要がある。

小児患者

小児 CMV 網膜炎患者の治療における、Valcyte の安全性及び有効性は確立されていない。

固形臓器移植患者の CMV 感染症の予防

成人患者

腎臓移植患者への推奨用量は 900 mg (450 mg 錠 2 錠) 1 日 1 回投与であり、移植後 10 日以内に開始し、移植 100 日後まで継続する。必要に応じて移植 200 日後まで継続してもよい。可能な限り食事とともに服用する。

腎臓以外の固形臓器移植を受けた患者への推奨用量は 900 mg (450 mg 錠 2 錠) 1 日 1 回投与であり、移植後 10 日以内に開始し、移植 100 日後まで継続する。可能な限り食事とともに服用する。

小児患者

CMV 感染症発現の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) における Valcyte の推奨用量は、BSA 及び Schwartz 式により推定した CL_{cr} に基づき、以下の式により算出される。

$$\text{推奨用量 (mg)} = 7 \times \text{BSA} \times \text{CL}_{\text{cr}}$$

(以下の Mosteller BSA 計算式及び Schwartz CL_{cr} 計算式を参照)

Schwartz の式による CL_{cr} の算出値が 150 mL/min/1.73 m² より高値の場合は、150 mL/min/1.73 m² を用いて算出する。

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

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

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・用量を参照すること。

k 値は Jaffe 法による血清クレアチニン値を用いる場合のものであり、酵素法による血清クレアチニン値を用いる場合は適宜補正すること。

*一部の集団には、より小さい k 値を用いた用量の算出が必要なこともある (低出生体重児等)。

小児腎臓移植患者の場合、推奨用量を、1 日 1 回、移植後 10 日以内に開始して移植 200 日後まで継続投与する。

腎臓以外の固形臓器移植を受けた小児患者の場合、推奨用量を 1 日 1 回、移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続投与する。

ただし、算出した用量は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 900 mg を超えた場合は、900 mg を投与すること。上記の式によって算出した用量を投与する場合、経口液剤を用いることが好

	<p>ましいが、算出した用量が入手可能な錠剤用量から 10%以内の差であり、患者が錠剤を飲み込むことができる場合には、Valcyte フィルムコーティング錠を使用してもよい。例えば、算出用量が 405～495 mg の場合は 450 mg 錠 1 錠を投与する。</p> <p>定期的に血清クレアチニン値をモニターし、身長及び体重の変化を考慮して予防投与期間中の用量を適宜調節することが推奨される。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	2014 年 7 月
備考	特になし
3) 独国：Valcyte® 450 mg Filmtabletten (Roche Pharma AG) ³⁾	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または独国における開発の有無）	英国と同じ
備考	相互認証審査方式での承認のため同上
4) 仏国：ROVALCYTE 450 mg, comprimé pelliculé (Roche) ⁴⁾	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または仏国における開発の有無）	2014 年 9 月
備考	相互認証方式での承認のため同上
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	CMV 感染症のリスクのある小児固形臓器移植後の CMV 感染予防の効能・効果については承認されていない。（2017 年 7 月現在）
備考	
6) 豪州：VALCYTE (Roche Products Pty Limited) ⁵⁾	
効能・効果	<p>Valcyte は成人の AIDS 患者における CMV 網膜炎の治療に適用される。</p> <p>Valcyte は固形臓器移植を受けたリスクのある成人及び小児患者における CMV 感染症の予防に適用される。</p>
用法・用量	<p>CMV 網膜炎の治療</p> <p>成人患者 導入治療： 活動性 CMV 網膜炎患者への推奨用量は 900 mg、1 日 2 回 21 日間投与であり、食事とともに服用すること。導入治療が長期にわたると、骨髄毒性リスクが増大する可能性がある。</p> <p>維持治療： 導入治療後の患者又は非活動性 CMV 網膜炎患者への推奨用量は 900 mg、1 日 1 回投与であり、食事とともに服用する。網膜</p>

炎が悪化した患者では、導入治療を再施行することができる。

小児患者

小児 CMV 網膜炎患者の治療における、Valcyte の安全性及び有効性は確立されていない。

臓器移植患者における CMV 感染症の予防

成人患者

腎臓移植患者での推奨用量は、900 mg 1 日 1 回食後経口投与であり、移植後 10 日以内に開始し、移植 200 日後まで継続する。腎以外の固形臓器移植患者での推奨用量は、900 mg 1 日 1 回食後経口投与であり、移植後 10 日以内に開始し、移植 100 日後まで継続する。

小児患者

CMV 感染症発現のリスクがある固形臓器移植を受けた小児患者（小児心臓移植患者では 4 週齢以上及び小児腎臓移植患者では 4 カ月齢以上）における Valcyte の推奨用量は、BSA 及び Schwartz 式により推定した CL_{cr} に基づき、以下の式によって算出される。

$$\text{推奨用量 (mg)} = 7 \times \text{BSA} \times \text{CL}_{\text{cr}}$$

（以下の Mosteller BSA 計算式及び Schwartz CL_{cr} 計算式を参照）

Schwartz の式による CL_{cr} の算出値が 150 mL/min/1.73 m² より高値の場合は、150 mL/min/1.73 m² を用いて算出する。

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

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

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。

k 値は Jaffe 法による血清クレアチニン値を用いる場合のものであり、酵素法による血清クレアチニン値を用いる場合は適宜補正すること。

*一部の集団には、より小さい k 値を用いた用量の算出が必要なこともある。

小児腎臓移植患者の場合、推奨用量を 1 日 1 回、移植後 10 日以内に開始して移植 200 日後まで継続投与する。

腎臓以外の固形臓器移植を受けた小児患者の場合、推奨用量を 1 日 1 回、移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続投与する。

ただし、算出した用量は実際に投与可能な用量にするために最

	<p>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 900 mg を超えた場合は、900 mg を投与すること。上記の式によって算出した用量を投与する場合、経口液剤を用いることが望ましいが、算出した用量が入手可能な錠剤用量から 10% 以内の差であり、患者が錠剤を飲み込むことができる場合には、Valcyte 錠を使用してもよい。例えば、算出用量が 405～495 mg の場合は 450 mg 錠 1 錠を投与する。</p> <p>定期的に血清クレアチニン値をモニターし、身長及び体重の変化を考慮して予防投与期間中の用量を適宜調節することが推奨される。</p>
承認年月（または豪州における開発の有無）	2015 年 9 月承認
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 F. Hoffmann-La Roche 社が臨床試験を実施。詳細は「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」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

要望内容に係る公表文献について、以下の条件で検索を行った（平成 29 年 5 月 22 日時点）。

【検索 1】

検索方法：PubMed

検索条件：(("valganciclovir"[Supplementary Concept] OR "valganciclovir"[All Fields]) AND ("prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields]) AND ("pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])) AND (("clinical study"[Publication Type] OR "clinical studies as topic"[MeSH Terms] OR "clinical study"[All Fields]) OR ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields]))

検索結果：10 件

最終選定文献：3 件

選定理由：小児における VGCV の薬物動態試験に係る文献 2 報、小児における VGCV を移植後 200 日まで予防投与した際の安全性を検討した臨床試験に係る文献 1 報を選定した。

【検索 2】

検索方法：医中誌 Web Document Delivery Service

検索条件："Valganciclovir" and "小児" and "サイトメガロウイルス" and "移植" and "予防"

検索結果：9 件

最終選定文献：0 件

選定理由：臨床試験に係る報告はなかった。

<海外における臨床試験等>

1) Pescovitz MD, et al. Pharmacokinetics of oral valganciclovir solution and intravenous

ganciclovir in pediatric renal and liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010; 12: 195-203.⁶⁾

小児の腎臓移植患者を対象とした WP16296 試験及び小児の肝臓移植患者を対象とした WP16303 試験が実施された。これら 2 試験の成績より小児に VGCV 520 mg 投与時の GCV の絶対的バイオアベイラビリティ及び最高血中濃度（以下、「C_{max}」）は 44%～71% 及び 5～7 mg/L であり、成人の固形臓器移植患者に VGCV 900 mg 投与時のバイオアベイラビリティ及び C_{max}（61% 及び 5～6 mg/L）と同程度であった。これら 2 試験の概要は以下のとおり。

試験名	WP16296 試験																		
試験実施施設	米国 6 施設																		
目的	小児の腎臓移植患者における GCV のプロドラッグである VGCV の薬物動態及び安全性の検討																		
試験方法	非盲検非対照試験																		
投与期間及び用法・用量	<p>GCV 又は VGCV を 1 日 1 回（以下、「QD」）4 日間投与する。投与計画は以下のとおり。</p> <p>投与初日及び 2 日目：GCV 200 mg×BSA（静注） 投与 3 日目：VGCV 260 mg×BSA（経口） 投与 4 日目：VGCV 520 mg×BSA（経口）</p> <p>BSA は、以下の式により算出する。</p> $BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}}{3600}}$ <p>また、CL_{cr} に基づき、下表に従い用量調節を行う。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CL_{cr} (mL/min/1.73m²)</th> <th>用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>70 以上</td> <td>投与量×1.00</td> </tr> <tr> <td>50 以上 69 以下</td> <td>投与量×0.50</td> </tr> <tr> <td>40 以上 49 以下</td> <td>投与量×0.25</td> </tr> <tr> <td>40 未満</td> <td>投与しない</td> </tr> </tbody> </table> <p>なお、CL_{cr} は以下の式により算出し、k 値は下表に従うものとする。</p> $CL_{cr} (mL/min/1.73 m^2) = \frac{k \times \text{身長 (cm)}}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>k 値</th> <th>小児患者年齢</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.45</td> <td>2 歳未満の患者</td> </tr> <tr> <td>0.55</td> <td>2 歳～12 歳の男児、2 歳～16 歳の女児</td> </tr> <tr> <td>0.7</td> <td>13 歳～16 歳の男児</td> </tr> </tbody> </table>	CL _{cr} (mL/min/1.73m ²)	用量調節	70 以上	投与量×1.00	50 以上 69 以下	投与量×0.50	40 以上 49 以下	投与量×0.25	40 未満	投与しない	k 値	小児患者年齢	0.45	2 歳未満の患者	0.55	2 歳～12 歳の男児、2 歳～16 歳の女児	0.7	13 歳～16 歳の男児
CL _{cr} (mL/min/1.73m ²)	用量調節																		
70 以上	投与量×1.00																		
50 以上 69 以下	投与量×0.50																		
40 以上 49 以下	投与量×0.25																		
40 未満	投与しない																		
k 値	小児患者年齢																		
0.45	2 歳未満の患者																		
0.55	2 歳～12 歳の男児、2 歳～16 歳の女児																		
0.7	13 歳～16 歳の男児																		
被験者数	26 例																		
選択・除外基準	<p>【選択基準】</p> <p>以下の基準を全て満たす生後 3 カ月から 16 歳の腎臓移植患者 好中球：1,000 /μL 超 血小板：25,000 /μL 超 ヘモグロビン：8.0 g/dL 超 CL_{cr}：45 mL/min/1.73 m² 超</p> <p>【除外基準】</p> <p>以下のいずれかに該当する患者 ・アシクロビル、GCV 又はバラシクロビルに対して、アレルギー等の副作用の既往</p>																		

- ・重度の下痢又は吸収障害あり
- ・ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超

【結果】

本試験において、5 歳以下 5 例、6 歳～11 歳 7 例及び 12 歳～16 歳 14 例の計 26 例の患者が組み入れられた。なお、2 例（12 及び 13 歳）で CL_{cr} に基づく用量調節が行われた。

1) 薬物動態

本試験から得られた血漿中 GCV 濃度データに基づき母集団薬物動態解析が実施された。母集団薬物動態解析モデルを用いたシミュレーションにより推定された GCV 200 mg/m² 及び VGCV 520 mg/m² 投与時の GCV の投与後 24 時間までの血中濃度－時間曲線下面積（以下、「AUC₀₋₂₄」）及び C_{max} は下表のとおりであった。いずれの年齢層においても、GCV 200 mg/m² 投与時と VGCV 520 mg/m² 投与時で GCV の曝露量に大きな差は認められなかった。5 歳以下の集団では他の年齢層よりも曝露量が低い傾向が認められた。

表 GCV 又は VGCV 投与時の GCV の薬物動態パラメータ

年齢層	GCV (200 mg/m ²)			VGCV (520 mg/m ²)		
	0-5歳	6-11歳	12-16歳	0-5歳	6-11歳	12-16歳
例数	4	7	14	4	7	14
C _{max} (mg/L)	10.2 [9.17 - 12.3]	9.03 [6.79 - 11.3]	9.40 [3.51 - 25.3]	5.10 [4.20 - 8.50]	6.01 [3.37 - 9.08]	5.40 [3.56 - 7.92]
AUC ₀₋₂₄ (mg·h/L)	22.2 [17.1 - 27.1]	37.9 [15.8 - 43.6]	38.6 [21.0 - 89.3]	22.2 [16.2 - 24.5]	43.8 [14.5-55.1]	39.9 [21.0 - 70.6]

中央値 [範囲]

なお、 CL_{cr} に基づく用量調節を行った 2 例について、1 例（13 歳）は GCV (200 mg/m²) を 25%減量及び VGCV (520 mg/m²) を 50%減量して投与され、AUC₀₋₂₄ はそれぞれ、22.96 及び 58.35 mg·h/L であった。もう 1 例（12 歳）は GCV (200 mg/m²) を 50%減量して投与され、AUC₀₋₂₄ は 57.36 mg·h/L であった。

2) 安全性

有害事象は、GCV 投与時 50% (13/26 例)、VGCV 投与時 32% (8/26 例) に認められた。このうち、被験薬との関連ありと判定された有害事象は GCV 投与時に 1 例（血小板減少症 1 件）、VGCV 投与時 3 例（頭痛 2 件、嘔気、嘔吐各 1 件）であった。重度の有害事象は 4 件認められ、うち 1 件（敗血症）は VGCV 投与中に認められ、他の 3 件は後観察期間中に認められた。また、重篤な有害事象が 6 件認められたが、いずれも被験薬との関連ありとは判断されなかった。

試験名	WP16303 試験
試験実施施設	米国 3 施設
目的	小児の肝臓移植患者における GCV のプロドラッグである VGCV の薬物動態及び安全性の検討
試験方法	非盲検非対照試験
投与期間及び用法・用量	GCV 又は VGCV を 1 日 2 回 14 日間投与する。投与計画は以下のとおり。なお、個々の患者の投与量及び腎機能 (CL_{cr}) による用量調節の方法は、WP16296 試験と同一である。 投与初日から 12 日目：GCV 200 mg/m ² （静注） 投与 13 日目及び 14 日目：VGCV 520 mg/m ² （経口）
被験者数	20 例
選択・除外基準	【選択基準】

	以下の基準を全て満たす生後3か月から16歳の肝臓移植患者 好中球：1,000 / μ L 超 血小板：25,000 / μ L 超 ヘモグロビン：8.0 g/dL 超 CL _{cr} ：45 mL/min/1.73 m ² 超 【除外基準】 以下のいずれかに該当する患者 ・アシクロビル、GCV 又はバラシクロビルに対して、アレルギー等の副作用の既往 ・重度の下痢又は吸収障害あり ・移植片に対する拒絶反応あり
--	---

【結果】

本試験において5歳以下15例、6歳～11歳2例及び12歳～16歳3例の計20例の患者が組み入れられた。

① 薬物動態

本試験から得られた血漿中 GCV 濃度データに基づく母集団薬物動態解析が実施された。母集団薬物動態解析モデルを用いたシミュレーションにより推定された GCV 200 mg/m² 及び VGCV 520 mg/m² 投与時の GCV の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} は下表のとおりであった。いずれの年齢層においても、GCV 200 mg/m² 投与時と VGCV 520 mg/m² 投与時で GCV の曝露量に大きな差は認められなかった。また、年齢と曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

表 GCV 又は VGCV 投与時の GCV の薬物動態パラメータ

年齢層	GCV (200 mg/m ²)			VGCV (520 mg/m ²)		
	0-5歳	6-11歳	12-16歳	0-5歳	6-11歳	12-16歳 (3例)
例数	13	2	3	13	2	3
C _{max} (mg/L)	12.2 [9.17 - 15]	9.29 [4.73 - 13.9]	11.8 [11.6 - 12.4]	5.51 [2.72 - 7.18]	5.29 [3.79 - 6.79]	6.9 [5.59 - 7.04]
AUC ₀₋₂₄ (mg·h/L)	24.3 [14.1 - 38.9]	35.2 [27.1 - 43.2]	23.4 [19.2 - 25.8]	23.4 [11.8 - 40.6]	46.8 [35.2 - 58.4]	25.8 [25 - 30.9]

中央値 [範囲]

② 安全性

有害事象は、GCV 投与時 90% (18/20 例)、VGCV 投与時 10% (2/20 例) に認められた。このうち、被験薬との関連が否定されなかった事象は GCV 投与時の 3 例 (発疹、貧血/腎障害、嘔吐、下痢/肝酵素上昇各 1 例) であった。重度の有害事象は GCV 投与時 22 件に認められ、うち 2 件 (いずれも処置後出血) が生命に影響を及ぼす事象であった。また、重篤な有害事象は GCV 投与時 14 件に認められ、うち 2 件 (嘔吐及び肝酵素上昇) が被験薬との関連ありと判断された。

2) Vaudry W, et al. Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2009; 9: 636-43.⁷⁾

試験名	WV16726 試験
目的	小児の固形臓器移植患者における GCV のプロドラッグである VGCV の薬物動態及び安全性の検討
試験方法	非盲検非対照試験

投与期間及び用法・用量	<p>以下の式により算出した用量を QD 経口投与で移植 1~2 日後から開始して最大移植 100 日後まで継続する。ただし、1 回投与量は 900 mg を超えないこととする。</p> $\text{用量 (mg)} = 7 \times \text{BSA} \times \text{CL}_{\text{cr}}$ <p>なお、計算に用いる BSA 及び CL_{cr} は以下の式により算出し、k 値は下表に従うものとする。</p> $\text{BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}}{3600}}$ $\text{CL}_{\text{cr}} \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{身長 (cm)}}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$ <table border="1" data-bbox="651 683 1189 801"> <tr> <th>k 値</th> <th>小児患者年齢</th> </tr> <tr> <td>0.45</td> <td>2 歳未満の患者</td> </tr> <tr> <td>0.55</td> <td>2 歳~12 歳の男児、2 歳~16 歳の女児</td> </tr> <tr> <td>0.7</td> <td>13 歳~16 歳の男児</td> </tr> </table>	k 値	小児患者年齢	0.45	2 歳未満の患者	0.55	2 歳~12 歳の男児、2 歳~16 歳の女児	0.7	13 歳~16 歳の男児
k 値	小児患者年齢								
0.45	2 歳未満の患者								
0.55	2 歳~12 歳の男児、2 歳~16 歳の女児								
0.7	13 歳~16 歳の男児								
被験者数	63 例								
選択・除外基準	<p>【選択基準】 生後 3 カ月から 16 歳の固形臓器移植患者（少なくともドナー又はレシピエントのいずれかが CMV 血清反応陽性）で、以下の基準を全て満たす。 好中球：1,300 /μL 超 血小板：40,000 /μL 超 ヘモグロビン：8.0 g/dL 超 CL_{cr}：35 mL/min/1.73 m^2 超</p> <p>【除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アシクロビル、GCV 又はバラシクロビルに対して、アレルギー等の副作用の既往 ・重度の下痢又は吸収障害あり ・ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超 								

【結果】

① 薬物動態

本試験における移植臓器別の GCV の AUC_{0-24} 及び C_{max} は下表のとおりであった。小児の固形臓器移植患者に BSA 及び CL_{cr} により補正した用量を投与した際の GCV の曝露量に、患者の年齢、体格、腎機能及び移植臓器は影響を及ぼさないことが示唆された。

表 移植臓器別 VGCV 投与時における GCV の薬物動態パラメータ

年齢層		2 歳以下	3 歳以上 12 歳未満	12 歳以上
腎臓 (33 例)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	65.2 \pm 16.6	55.0 \pm 11.9	50.0 \pm 11.6
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	10.0 \pm 0.04	8.74 \pm 2.47	7.85 \pm 2.10
肝臓 (17 例)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	69.4 \pm 35.4	58.4 \pm 6.18	35.6 \pm 2.76
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	11.7 \pm 3.59	9.35 \pm 2.33	5.55 \pm 1.34
心臓 (12 例)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	56.3 \pm 23.2	60.0 \pm 19.3	61.2 \pm 26.0
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	8.22 \pm 2.44	12.5 \pm 1.02	9.50 \pm 3.34

平均値 \pm 標準偏差

② 安全性

有害事象は94% (59/63例) に400件認められ、このうち、370件が軽度から中等度であり、被験薬との関連が否定されなかった有害事象(副作用)は29件であった。最も高頻度に認められた副作用は「胃腸障害」並びに「血液およびリンパ系障害」であった。本試験において、12例に日和見感染が認められた。このうち6例は投与期間中に認められ、内訳は口腔カンジダ症2例、腹腔内カンジダ症1例、口腔ヘルペス1例、サイトメガロウイルス2例(CMV抗原血症1例及びCMV検査陽性1例)であった。抗原陽性であったCMV感染症1例が、被験薬との関連ありと判定された。

投与期間中及び移植後26週において認められた重篤な有害事象は、それぞれ27例50件及び32例66件であり、2歳以上12歳未満及び12歳以上16歳以下の患児(38%及び32%)と比較して2歳未満の患児(65%)で発現割合が高かったが、重篤な有害事象の種類は患者の年齢層により大きな違いはなかった。最も頻度の高かった重篤な有害事象は感染症(9例)及び胃腸障害(7例)であった。被験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象は5例7件であり、内訳は血液学的臨床検査値異常5件、CMV抗原血症、下痢各1件であった。血液学的臨床検査値異常の内訳はトランスアミナーゼ上昇2件(いずれも肝臓移植)、貧血1件(腎臓移植)、好中球減少症及び発熱性好中球減少症各1件(腎臓移植)であった。

3) Varela-Fascineto G, et al. Tolerability of up to 200 days of prophylaxis with valganciclovir oral solution and/or film-coated tablets in pediatric kidney transplant recipients at risk of cytomegalovirus disease. *Pediatr Transplant.* 2017; 21: e12833⁸⁾

Clinicaltrials.gov 登録番号	NCT01376804								
目的	小児の腎臓移植患者における、移植後200日までVGCVを予防投与した際の安全性の検討								
試験方法	非盲検非対照試験								
投与期間及び用法・用量	<p>以下の式により算出した用量をQD経口投与で移植10日後までに開始して移植200日後まで継続する。ただし、1回投与量は900mgを超えないこととする。</p> $\text{用量 (mg)} = 7 \times \text{BSA} \times \text{CL}_{\text{cr}}$ <p>なお、計算に用いるBSA及びCL_{cr}は以下の式により算出し、k値は下表に従うものとする。</p> $\text{BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}}{3600}}$ $\text{CL}_{\text{cr}} \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{身長 (cm)}}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$ <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th>k値</th> <th>小児患者年齢</th> </tr> <tr> <td>0.45</td> <td>2歳未満の患者</td> </tr> <tr> <td>0.55</td> <td>2歳～12歳の男児、2歳～16歳の女児</td> </tr> <tr> <td>0.7</td> <td>13歳～16歳の男児</td> </tr> </table>	k値	小児患者年齢	0.45	2歳未満の患者	0.55	2歳～12歳の男児、2歳～16歳の女児	0.7	13歳～16歳の男児
k値	小児患者年齢								
0.45	2歳未満の患者								
0.55	2歳～12歳の男児、2歳～16歳の女児								
0.7	13歳～16歳の男児								
被験者数	57例								
選択・除外基準	【選択基準】 生後4カ月から16歳の腎臓移植患者で、CMV感染症の発症リス								

	<p>クが高く、以下の基準を全て満たす者。</p> <p>好中球：1,300 /μL 超 血小板：40,000 /μL 超 ヘモグロビン：8.0 g/dL 超 CL_{cr}：15 mL/min 超</p> <p>【除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アシクロビル、GCV、VGCV 又はバラシクロビルに対して、アレルギー等の副作用の既往 ・重度の下痢あり ・ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超
--	---

【結果】

57例が登録され、56例にVGCV予防投与を行い、このうち49例が移植後200日までの予防投与及び移植後52週までの後観察を完了した。有害事象は100%（56/56例）に認められ、主な事象は、上気道感染症33.9%（19例）、尿路感染33.9%（19例）、下痢32.1%（18例）、白血球減少25.0%（14例）、好中球減少23.2%（13例）及び頭痛21.4%（12例）であった。移植後101～228日における有害事象の発現状況は、1～100日に対して低い傾向であった。副作用は48.2%（27/56例）でVGCV投与中に報告され、そのうち主なものは、白血球減少21.4%（12例）、好中球減少19.6%（11例）、貧血7.1%（4例）及び振戦5.4%（3例）であった。重篤な副作用の発現は16.1%（9/56例）であり、有害事象により中止に至った症例は6例であった。

本試験において、ウイルス血症が17.9%（10/56例）に認められ、CMV感染症は認められなかった。このうち、1例で抵抗性突然変異（UL97遺伝子のL595F変異）が検出された。また、生検で確認された急性拒絶反応は10.7%（6/56例）に認められたが、移植片損失又は死亡に至った症例はなかった。

<日本における臨床試験等>

下田直彦 他. 小児腎移植におけるバルガンシクロビル予防投与の検討. 日本小児腎不全学会雑誌. 2010; 30: 286-8.⁹⁾

国内で腎臓移植を施行された1～14歳の小児6例において、VGCVの薬物動態及びCMV感染症予防に対する有効性が検討された。本研究において、1例（症例1）は15 mg/kg/日、3例（症例2～4）は7×BSA×24時間 CL_{cr}/日、体重が30 kg以上であった2例（症例5及び6）は450 mg/body/日としてVGCVを用量で投与された。各症例における投与量、血清クレアチニン、24時間 CL_{cr}及びGCVの曝露量（AUC）は下表のとおりであった。

表 症例別 VGCV 投与量、腎機能及び GCV 曝露量

	測定日* (日)	投与量		血清 クレアチニン	24 時間 CL _{cr}	GCV の AUC
		mg	mg/m ²			
症例 1	28	180	391.3	0.2	—	20.5
症例 2	29	180	310.3	0.2	73.6	0
	71	150	254.2	0.3	—	0
	187	800	1311.5	0.3	67.6	95.1
症例 3	85	150	263.2	0.8	59.6	40.8
症例 4	37	250	337.8	0.6	89.7	34.8
	170	200	253.2	0.6	114.7	20.2
症例 5	13	450	351.6	腹膜透析継続		425.5
	31	450 †	346.2	2.4	17.2	129.3
症例 6	65	450 †	343.5	1.6	45.0	49.7

*移植後の日数

†隔日投与

本研究において、CMV感染症を発症した症例は、肝機能障害によりVGCV投与を

中止した症例 1 と VGCV 減量に伴い AUC が 20.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ に低下した症例 4 のみであった。GCV の AUC が 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 以上の場合は CMV 感染症を発症した症例は認められなかった。

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

- 1) Kotton CN. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6: 711-21.¹⁰⁾

小児の臓器移植で生じる問題の多くは成人の場合と類似している。一般に、この小規模の患者集団ではデータが不足している傾向がある。小児臓器移植患者は CMV に対する免疫がないことが多いため、初感染のリスクが高い。小児移植における CMV 感染症予防戦略は複数存在する。予防投与の最適な期間は不明である。小児肺移植患者を対象とした研究から、GCV の 12 週間予防投与は CMV 血症の予防に安全かつ有効で実現性が高いことが明らかになった。現在、VGCV (50 mg/mL) の液剤が小児用製剤として海外では承認されており、生後 4 カ月から 16 歳までの小児患者への投与が容易となっている。小児における VGCV の至適用量の決定は困難である。2009 年の Vaudry et al. の報告では、mg 単位で用量を求める式 ($7 \times \text{BSA} \times \text{CL}_{\text{cr}}$) が採用された。Vaudry et al. は、この式を用いて算出された用量で投与すると、成人で安全性及び有効性が確立されている GCV の曝露量が得られると報告している。

- 2) Martin JM and Danziger-Isakov LA. Cytomegalovirus risk, prevention, and management in pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2011; 15: 229-36.¹¹⁾

CMV は臓器移植を施行された小児の疾病及び死亡の重要な原因である。患者はドナーとレシピエントの CMV 血清反応に基づいて様々なレベルの CMV 感染症リスクがあることが知られており、CMV 血清陽性ドナーから臓器提供を受けた CMV 血清陰性レシピエントが最もリスクが高い。CMV 感染症の発症抑制には GCV 及び VGCV の予防投与が用いられる。また、近年、短期間の予防投与と先制治療を組み合わせた手法が CMV 感染症の発症抑制の代替法として登場した。しかしながら、この手法の最適な検査スケジュール、抗ウイルス薬の投与期間及び用量、あるいは免疫グロブリン療法の役割に関するコンセンサスは得られていない。これらの患者における CMV 感染の予防及び治療の最適な戦略を明らかにするには、複数の小児臓器移植センターでの無作為化臨床試験を実施する必要がある。

(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>
該当なし

<日本における教科書等>
該当なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) 海外のガイドライン

Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Åsberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013; 96: 333-60.¹²⁾

一般に、成人及び小児における CMV 感染症予防の指針となる原則は同様であり、ドナーとレシピエントの CMV 血清反応に基づくリスク分類によって決定される。また、4 カ月齢以上の小児用量は以下の式により算出する。ただし、1 日投与量は 900 mg を超えないこととする。

$$\text{用量 (mg)} = 7 \times \text{BSA} \times \text{CL}_{\text{cr}}$$

なお、計算に用いる BSA 及び CL_{cr} は以下の式により算出し、 k 値は下表に従うものとする。ただし、 CL_{cr} が 150 mL/min/1.73 m² を超える場合は CL_{cr} は 150 mL/min/1.73 m² として計算する。

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

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

k 値	小児患者年齢
0.45	2 歳未満の患者
0.55	2 歳～12 歳の男児、2 歳～16 歳の女児
0.7	13 歳～16 歳の男児

移植片の種類及びリスク分類別の推奨レジメンは下表のとおり。

表 移植片の種類及びリスク分類別の推奨レジメン

移植臓器	CMV 血清反応	リスク	推奨レジメン
小腸以外	D-/R-	最小	経過観察
腎臓	R+	小	・ウイルス量を観察しながら GCV IV 又は VGCV 2～4 週間投与
	D+/R-	中～高	・ウイルス量を観察しながら GCV IV 又は VGCV 2～4 週間投与 ・GCV IV 又は VGCV 3～6 カ月投与
肝臓	R+	中	・ウイルス量を観察しながら GCV IV 又は VGCV 2 週間投与
	D+/R-	中～高	・ウイルス量を観察しながら GCV IV 又は VGCV 2 週間投与 ・GCV 又は VGCV 3～4 カ月投与
心臓	R+	中～高	・ウイルス量を観察しながら GCV IV 又は VGCV 2～4 週間投与 ・GCV 又は VGCV 3 カ月投与
	D+/R-	高	・ウイルス量を観察しながら GCV IV 又は VGCV 4 週間投与 ・GCV IV 又は VGCV 3 カ月投与
肺	R+又は D+/R-	高	・GCV IV 又は VGCV 3～6 カ月投与
小腸	D-/R-	小	・ウイルス量を観察しながら GCV IV 又は VGCV 2 週間投与 ・ウイルス量の観察のみ
	R+	高	・ウイルス量を観察しながら GCV IV 又は VGCV 2 週間投与 ・GCV IV 又は VGCV 3～12 カ月投与 (必要に応じて CMV 免疫グロブリンを併用する)
	D+/R-	高	・GCV IV 又は VGCV 及び CMV 免疫グロブリン 3～12 カ月投与

D：ドナー
R：レシピエント
IV：静脈内投与

2) Cincinnati children's hospital medical center の診療ガイドライン

Evidence-based care guideline for cytomegalovirus prevention following solid organ transplantation. 2001 Jun 7 (revised 2007 Jul 6, 2013 Sep 30).¹³⁾

- ・CMV 感染症の主なリスク因子はドナー及びレシピエントの CMV 血清反応及び移植後の経過時間である。中でも CMV 血清反応陽性ドナーから移植を受けた CMV 血清反応陰性レシピエントで CMV 感染症のリスクが高い。
- ・固形臓器移植患者における CMV 感染症の予防レジメンは、移植臓器の種類及び患者のリスク分類により決められる。

移植臓器	血清反応	リスク	推奨レジメン
腎臓	D-/R-	小	予防投与：なし 観察：臨床症状のみ
	R+ D+/R-	中～高	予防投与：VGCV 3～6 カ月投与 観察：臨床症状のみ
肝臓	D-/R-	小	予防投与：GCV IV QD 投与後、アシクロビル経口投与に切り替え、移植後 120 日目まで投与 観察：移植後 2 週おきに 3 カ月間、その後 1 カ月おきに 9 カ月間全血 CMV DNA を測定
	R+ D+/R-	中～高	予防投与：GCV IV QD 投与後、VGCV 経口投与に切り替え、移植後 120 日目まで投与 観察：移植後 2 週おきに 3 カ月間、その後 1 カ月おきに 9 カ月間全血 CMV DNA を測定
心臓	D-/R-	小	予防投与：なし 観察：移植後 2 週おきに 3 カ月間、その後 1 カ月おきに 9 カ月間全血 CMV DNA を測定
	R+ D+/R-	中～高	予防投与：GCV IV QD 投与後、VGCV 経口投与に切り替え、移植後 6 カ月まで投与する。 観察：移植後 2 週おきに 12 カ月間全血 CMV DNA を測定
肺	D-/R-	小	予防投与：なし 観察：移植後 2 週おきに 3 カ月間、その後 1 カ月おきに 9 カ月間全血 CMV DNA を測定
	R+ D+/R-	高	予防投与：GCV IV QD 投与後、VGCV 経口投与に切り替え、移植後 12 カ月まで投与する。 観察：移植後 2 週おきに 12 カ月間全血 CMV DNA を測定
小腸	D-/R-	小	予防投与：GCV IV QD 8 週間投与 観察：移植後 2 週おきに 6 カ月間、その後は 1 カ月おきに全血 CMV DNA を測定
	R+ D+/R-	高	予防投与：GCV IV QD 8 週間投与 VGCV 経口投与に切り替え抗ウイルス投与開始後 6 カ月まで投与 観察：移植後 2 週おきに 8 カ月間、その後 1 カ月おきに全血 CMV DNA を測定

D：ドナー
R：レシピエント
IV：静脈内投与

・患者の年齢ごとの推奨 1 日用量は下表のとおり。

表 小児における推奨用量

年齢	VGCV	GCV
6 カ月齢未満	14～16 mg/kg	5 mg/kg
6 カ月齢以上 3 歳未満	7×BSA×GFR [*] mg	
3 歳以上 18 歳未満	7×BSA×GFR [*] mg ただし、900 mg を上限とする。	
18 歳以上	900 mg	

*GFR は以下の式に従うこととする。

6 カ月齢以上 1 歳未満：GFR=77.239×血清シスタチン C 濃度^{-1.2623} (mg/mL)

1 歳以上：GFR=0.413×身長 (cm) /血清クレアチニン (mg/dL)

<日本におけるガイドライン等>

該当なし

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

国内開発なし

（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

<使用成績調査>

バリキサ錠 450 mg の臓器移植における CMV 感染症に関する使用成績調査におい

て、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）までに収集された固形臓器移植患児（15歳未満）は27例であった（腎臓3例、肝臓21例、肺1例、小腸1例、肝臓+脾・脾島+小腸1例）。年齢分布は1歳未満5例、1歳以上2歳未満5例、2歳以上15歳未満17例であった。移植日から投与開始日までの日数は5～1,698日で、総投与日数は3～396日であった。ハイリスクに該当するドナー（+）/レシピエント（-）例は11/27例であった。また、予防目的で投与された症例は4/27例であった。副作用は11.1%（3/27例、4件）に認められ、内訳は好中球数減少2件、肝機能異常及び白血球数減少各1件であった。これらの事象は成人でも認められており、小児に特有の副作用は認められなかった。

<臨床使用実態>

下田直彦 他. 小児腎移植におけるバルガンシクロビル予防投与の検討. 日本小児腎不全学会雑誌. 2010; 30: 286-8.⁹⁾

上記「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本臨床研究報告において、固形臓器移植を施行した6例の小児にVGCVが予防投与され、このうち3例は、要望の用法・用量（7×BSA×24時間CL_{cr}/日）で投与された。

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. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載のとおりである。

本邦では、小児における固形臓器移植患者を対象にVGCV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感染及び感染症の成人患者を対象としたVGCV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（腎障害又は腎機能低下を有する患者は、推定CL_{cr}により用量調節）した際の、定常状態におけるGCVの薬物動態パラメータ（移植臓器別）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によるAUC₀₋₂₄（平均値±標準偏差）は、腎臓移植例で48.2±14.6µg・h/mL、肝臓移植例で46.0±16.1µg・h/mL、心臓移植例で40.2±11.8µg・h/mLであり、成人患者における薬物動態に明らかな民族差は認められなかった。

表 日本人CMV感染及び感染症患者（成人）を対象とした臨床薬理試験（GCVの薬物動態パラメータ）

移植臓器	例数	AUC ₀₋₂₄ (µg・h/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
造血幹細胞	8	52.7 ± 21.9	7.3 ± 2.3	4.0 [2.0-6.0]	4.5 ± 0.9
肝	7	53.8 ± 15.6	7.5 ± 2.6	3.1 [2.0-12.0]	5.0 ± 1.5
腎	17	49.3 ± 18.7	6.1 ± 2.7	3.0 [0.5-8.0]	5.5 ± 1.0

平均値 ± 標準偏差、t_{max}：最高血中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

a) 中央値 [範囲]、b) 6例、c) 15例

小児を対象とした海外WP16296試験（腎臓移植）及び海外WP16303試験（肝臓移植）では、BSAに基づき投与量が設定され、CL_{cr}の区分に応じた用量調節が行われた。両試験におけるAUCの推定値は、他の年齢層に比べて5歳以下の小児で低かった。この結果から、小児の固形臓器移植患者を対象としたWV16726試験では、BSA及びCL_{cr}（連続値）に基づくVGCVの投与量が設定された。WV16726試験におけるAUCの推定値は年齢、体格及び移植臓器によらず同程度であり、成人にVGCV 900mg経口投与した際の曝露量（腎臓移植患者：48µg・h/mL、心臓移植患者：40µg・h/mL、肝臓移植患者：46µg・h/mL）と同程度であることが確認された。

表 移植臓器別 VGCV 投与時における、GCV の薬物動態 (再掲)

年齢層		2 歳以下	3 歳以上 12 歳未満	12 歳以上
腎臓 (33 例)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	(2 例) 65.2 ± 16.6	(12 例) 55.0 ± 11.9	(19 例) 50.0 ± 11.6
	C _{max} (μg/mL)	10.0 ± 0.04	8.74 ± 2.47	7.85 ± 2.10
肝臓 (17 例)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	(9 例) 69.4 ± 35.4	(6 例) 58.4 ± 6.18	(2 例) 35.6 ± 2.76
	C _{max} (μg/mL)	11.7 ± 3.59	9.35 ± 2.33	5.55 ± 1.34
心臓 (12 例)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	(6 例) 56.3 ± 23.2	(2 例) 60.0 ± 19.3	(4 例) 61.2 ± 26.0
	C _{max} (μg/mL)	8.22 ± 2.44	12.5 ± 1.02	9.50 ± 3.34

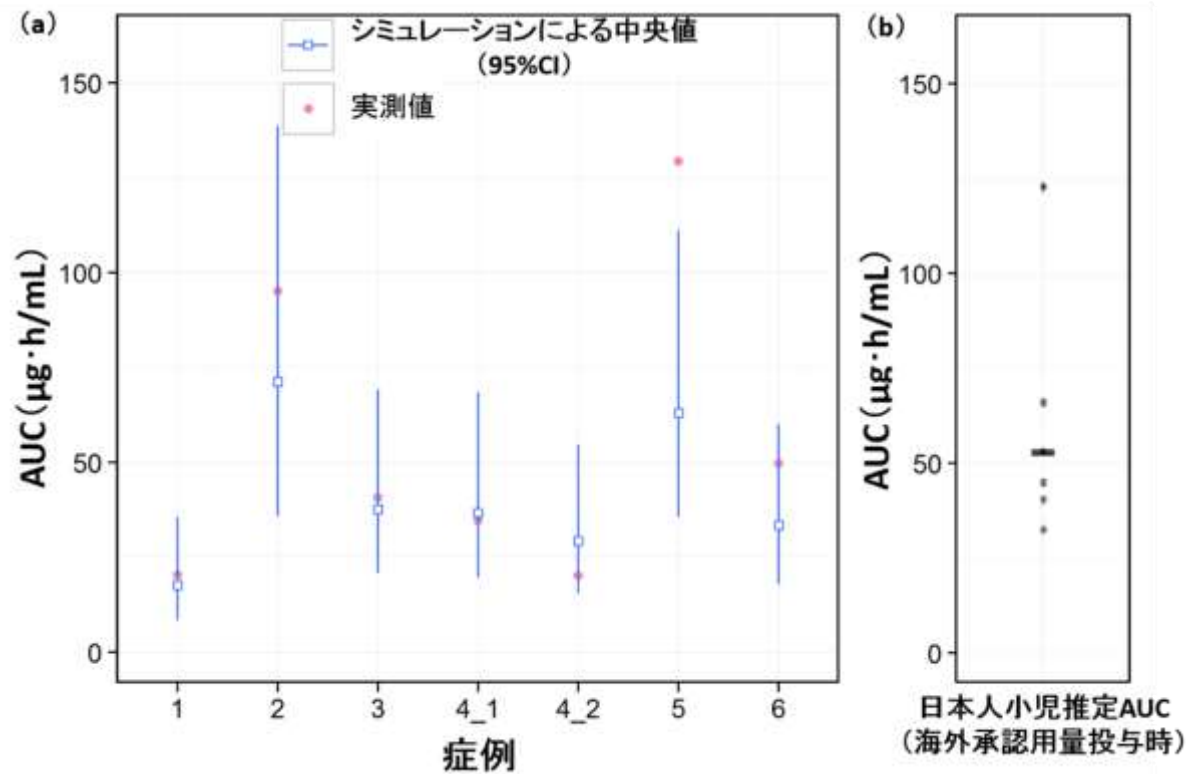
平均値 ± 標準偏差

日本人小児における VGCV の薬物動態は下田らにより報告⁹⁾されている。例数は限られているものの、開発企業はこの臨床研究で提示されている薬物動態データを用い、小児用量換算式を適用した場合の薬物動態について検討した。

海外小児移植患者で実施した母集団薬物動態解析の最終モデルを用いて、国内小児患者に対して、1 症例当たり 1,000 回のモンテカルロシミュレーションにより仮想パラメータを発生させ、血漿中 GCV 濃度を予測し、得られた血漿中濃度推移より台形法にて AUC₀₋₂₄ を算出した。なお、投与量は論文に従い、実際に投与された投与量を症例毎に当てはめた。その結果、症例 5 を除いて、実測値は予測値の 95% 信頼区間に含まれた (図. (a))。症例 5 は急性尿細管壊死による移植後腎機能回復の遅延が生じたため、移植後 1 カ月にわたり腹膜透析の継続を行った症例であった。

また、これら 6 症例の投与量を海外承認用量 ($7 \times \text{BSA} \times \text{CL}_{\text{cr}}$) に補正した際の AUC の中央値 (範囲) は 53.0 (32.7~123.0) μg·h/mL であり、WV16726 試験における外国人小児の AUC の範囲に含まれていた (図. (b))。

図 (a) 日本人小児に VGCV 投与時の AUC (実測値及び母集団薬物動態解析モデルによる予測値)
(b) 日本人小児に VGCV 投与時の AUC 推定値 (海外承認用量に換算)



以上より検討会議は、日本人小児患者に海外の承認用量 ($7 \times \text{BSA} \times \text{CL}_{\text{cr}}$) を投与した場合においても、外国人小児と同程度の曝露量が得られると考えられること、当該

用量は外国人小児において、成人に VGCV 900 mg 経口投与時と同等の曝露量が得られることが確認されていること及び国内外で成人の薬物動態に明らかな民族差は認められていないことから、日本人小児においても当該用量で VGCV を投与することで、一定の有効性が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. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載のとおりである。

本邦では、小児の固形臓器移植患者を対象に VGCV の予防投与を検討する臨床試験は実施されていないが、「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」に記載のとおり、バリキサ錠 450 mg の臓器移植における CMV 感染症に関する使用成績調査で収集された小児患者 27 例の安全性プロファイルは、成人患者と明らかな差異は認められなかった。

また、国内における文献及び学会抄録を検索したところ、5 報の安全性情報を含む報告があり、小児肝臓移植患者に先制治療を行った 1 報¹⁴⁾では、肝臓移植を施行し、術後に血中 CMV 抗原陽性となり、GCV もしくは VGCV を投与された 64 名を対象としている。その際の有害事象及び副作用について、未知の事象は報告されていない。他はいずれも個別症例であった。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外において承認用量を小児に投与した際の安全性プロファイル及び曝露量は、成人への 900 mg 投与時と明らかな差異は認められておらず、本邦における使用成績調査及び文献報告においても小児に特有の安全性上の懸念は示されていない。また、「(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」に記載のとおり、成人において VGCV の薬物動態に明らかな民族差は認められておらず、小児においても明らかな民族差が生じる可能性は低いと考えられたこと、海外において成人（900 mg 投与時）と小児（ $7 \times \text{BSA} \times \text{CL}_{\text{cr}}$ 投与時）で曝露量が同程度となることが確認されていることから、日本人小児に海外承認用量を投与した場合でも、新たな安全性上の問題が認められる可能性は低い。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

VGCV は、欧米において「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載した海外臨床試験（WV16726 試験、WP16296 試験及び WP16303 試験）の成績に基づき、固形臓器移植患者の CMV 感染症発症抑制の効能・効果に対する小児の用法・用量（ $7 \times \text{BSA} \times \text{CL}_{\text{cr}}$ ）が承認されている。当該用法・用量は、WP16296 試験及び WP16303 試験で得られた知見に基づき設定され、WV16726 試験において、移植臓器、腎機能、体格等によらず、成人で有効性及び安全性が確認されている VGCV 900 mg 投与時と同程度の GCV の曝露量（AUC）が得られることが確認されている。また、成人において、VGCV 投与時の薬物動態に明らかな民族差はなく、下田らにより報告された、日本人小児における VGCV 投与時の薬物動態のデータより、小児においても明らかな民族差はないと考えられることから、海外の小児に対する承認用法・用量を日本人小児に適用することは可能と考える。

以上より、検討会議は、要望内容は医学薬学上、公知であると判断した。

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

バリキサ錠は、平成 28 年 8 月に成人に対する「臓器移植（造血幹細胞移植を除く）における CMV 感染症の発症抑制」の効能・効果が承認された。本要望内容は、当該効能・効果に係る小児適応に対する要望であることから、効能・効果を変更する必要はないと判断した。

（２）用法・用量について

バリキサ錠 450 mg における用法・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。

【用法・用量】

サイトメガロウイルス感染症の場合

<初期治療>

通常、成人にはバルガンシクロビルとして 1 回 900 mg を 1 日 2 回、食後に投与する。

<維持治療>

通常、成人にはバルガンシクロビルとして 1 回 900 mg を 1 日 1 回、食後に投与する。

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の場合

通常、成人にはバルガンシクロビルとして 1 回 900 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。

通常、小児にはバルガンシクロビルとして次式により算出した投与量を 1 日 1 回、食後に経口投与する。ただし、1 日用量として 900 mg を超えないこと。推定糸球体ろ過量が 150 より高値の場合は 150 を用いること。

$$\text{投与量 (mg)} = 7 \times \text{体表面積 (m}^2\text{)} \times \text{推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73 m}^2\text{)}$$

(下線部追加)

【設定根拠】

検討会議は、「7. 公知申請の妥当性について」の項に記載のとおり、成人において、VGCV の薬物動態に明らかな民族差は認められておらず、小児においても明らかな民族差は生じないと考えられること、及び海外の小児に対する承認用法・用量投与時の GCV の曝露量は、成人に VGCV を 900 mg 投与した場合と同程度の曝露量が得られることを確認した。

海外承認用法・用量において、CL_{cr} は Jaffe 法により測定されたクレアチニン値を用いる Schwartz 式が使用されている。一方、本邦ではクレアチニン値は主に酵素法で測定され、また、本邦では Schwartz 式とは異なる日本人小児に最適化された計算式の使用が推奨されている¹⁵⁾。更に、本邦では、年齢、体格により血清シスタチン C を用いた推定糸球体ろ過量の算出式等も用いられている¹⁵⁾。また、BSA については、海外承認用法・用量では Mostellar 式が用いられているが、本邦ではこの他に、藤本式、Du Bois 式等が使用されている。検討会議は、このような本邦の医療環境を考慮し、用法・用量における CL_{cr} 及び BSA について計算式を限定せず、CL_{cr} は「推定糸球体ろ過量」、BSA は「体表面積」と表記することが適切と考える。なお、国内外で用いられる「推定糸球体ろ過量」及び「体表面積」の式の違いにより算出される用量の異同を検討した結果、低年齢の小児において、血清シスタチン C を用いた推定糸球体ろ過量の算出式を用いた場合に海外承認用法・用量に記載されている算出式を用いた場合よりも高い傾向が認められたこと等から、本剤を投与する際には、副作用の発

現状等を考慮して、必要に応じて投与量を調節するよう注意喚起することが適切と考える。

また、低出生体重児では臨床試験における投与経験はない旨を小児等への投与の項に記載して注意喚起を行うことが適切と判断した。

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また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

小児の用法・用量での投与には用量調節が可能な製剤が必要となるため、開発企業によりドライシロップ剤の開発が進められている。

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書 (2017年6月改訂版)
- 2) 英国添付文書 (2017年10月改訂版)
- 3) 独国添付文書 (2015年3月改訂版)
- 4) 仏国添付文書 (2017年10月改訂版)
- 5) 豪州添付文書 (2017年5月改訂版)
- 6) Pescovitz MD, et al. Pharmacokinetics of oral valganciclovir solution and intravenous ganciclovir in pediatric renal and liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010; 12: 195-203.
- 7) Vaudry W, et al. Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9: 636-43.
- 8) Varela-Fascinetto G, et al. Tolerability of up to 200 days of prophylaxis with valganciclovir oral solution and/or filmcoated tablets in pediatric kidney transplant recipients at risk of cytomegalovirus disease. *Pediatr Transplant.* 2017; 21: e12833
- 9) 下田直彦 他. 小児腎移植におけるバルガンシクロビル予防投与の検討. *日本小児腎不全学会雑誌.* 2010; 30: 286-8.
- 10) Kotton CN. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6: 711-21.
- 11) Martin JM, Danziger-Isakov LA. Cytomegalovirus risk, prevention, and management in pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2011; 15: 229-36.
- 12) Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Åsberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013; 96: 333-60.
- 13) Evidence-based care guideline for cytomegalovirus prevention following solid organ transplantation. 2001 Jun 7 (revised 2007 Jul 6, 2013 Sep 30). Cincinnati Children's Hospital Medical Center - Hospital/Medical Center.

(<http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/cmvm.htm>)

- 14) 齋藤順平 他. 小児肝移植後サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の pre-emptive therapy における CMV 抗原陰性化日数に与える影響因子の検討. 日本病院薬剤師会雑誌. 2016; 52: 401-5.
- 15) 小児慢性腎臓病 (小児 CKD) 診断時の腎機能評価の手引き. 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 先天性腎尿路異常を中心とした小児慢性腎臓病の自然史の解明と早期診断・腎不全進行抑制の治療法の確立班