

(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

<p>要望者 (該当するものに チェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本移植学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>3位 (全5要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>サイトメガロウイルス免疫グロブリン</p>
	<p>販売名</p>	<p>サイトガム (Cytogam)</p>
	<p>会社名</p>	<p>CSL ベーリング (CSL Behring)</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本臨床腎移植学会 (選定理由) 日本臨床腎移植学会は、腎移植に関する国内最大の学術団体であり、腎移植を行う施設が本学会に所属している。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものに チェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・)</p>	<p>サイトメガロウイルス陽性のドナーから移植</p>

	効果について記載する。）	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 (要望する用法・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 <b>50～150mg/kg</b> 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>
	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 <u>400 人</u>  &lt;推定方法&gt;  サイトメガロウイルス感染症に関する疫学的調査では、本邦の成人の <b>60～70%</b> が既感染で <b>CMV</b> 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。レシピエントの約 <b>40%</b> が抗 <b>CMV</b> 抗体陰性で、ドナーの約 <b>60%</b> が抗体陽性であるとするると全レシピエントの約 <b>24%</b> が <b>CMV</b> 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 (移植臨床登録集計(2012)2011 年実施本邦における集計報告、移植：47(6);400-415,2012)でも、レシピエントの <b>62.9%</b>、ドナーの <b>64.1%</b> が <b>CMV</b> 抗体陽性であり、<b>CMV</b> 抗体陽性ドナーと陰性レシピエントの組み合わせは <b>23.8%</b> 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。今後、本邦での腎移植数増加と抗サイトメガロウイルス抗体獲得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>	
国内の承認内容 (適応外)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 該当しない	

薬のみ)	
<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、該当すると考え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 checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</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 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)  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。  サイトメガロウイルスは、通常は多くの健常人が不顕性感染者として保持しているウイルスであるが、臓器移植後等の免疫低下状態、すなわち易感染性宿主においては、しばしばウイルスが活性化する。その結果、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およ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 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> <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><input checked="" type="checkbox"/> 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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)  昨今の臓器移植に関する医療技術の進歩、医療環境の整備及び免疫抑制剤の改良により、臓器移植数は年々増加している。しかしながら、免疫抑制剤の効果が増強される一方で、移植患者（レシピエント）の高齢化や合併症を有したハイリスク症例の増加、血液型不適合腎移植の増加によってレシピエントの状態は以前より免疫状態が低下している患者の割合が増えてきている。加えて、腎移植数の全体の増加に伴い、日和見感染が致命的疾患になる患者の絶対数も年々増えている。  現在、実地医療の場においてはサイトメガロウイルス感染症をアンチゲネミア法によって早期診断を行い、免疫抑制剤量の減量・適正化と共にガンシクロビル等の抗ウイルス剤を使用して対症療法を行っている。</p>

	<p>一方で、抗ウイルス剤には骨髄抑制、腎障害などの重篤な副作用が発生することがあり、且つガンシクロビル耐性株の出現も問題となっている。</p> <p>サイトメガロウイルス免疫グロブリン（Cytogam）は、移植患者における受動免疫を期待して投与される薬剤であり、米国では 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、サイトメガロウイルス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などの感染に対してハイリスクな患者に使用されている。</p> <p>本邦においてはガンシクロビル等の抗ウイルス剤は承認されているが、実地医療の場では、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、サイトメガロウイルス免疫グロブリンの早期導入が期待されている。</p> <p>以上より、要望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	

## 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 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 checked="" 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>							
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="502 1624 758 1668">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="758 1624 1385 1668">Cytogam (CSL Behring)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1668 758 1769">効能・効果</td> <td data-bbox="758 1668 1385 1769">腎臓、肺、肝臓、膵臓、心臓移植時のサイトメガロウイルス感染症予防</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1769 758 2002">用法・用量</td> <td data-bbox="758 1769 1385 2002">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。</td> </tr> </table>	販売名（企業名）	Cytogam (CSL Behring)	効能・効果	腎臓、肺、肝臓、膵臓、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	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。
販売名（企業名）	Cytogam (CSL Behring)							
効能・効果	腎臓、肺、肝臓、膵臓、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	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>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  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、膵、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</p>
	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）	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)
	効能・効果	腎臓移植時のサイトメガロウイルス感染症予防
	用法・用量	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

			<p>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</p> <p>移植 2 週後: 100 mg/kg</p> <p>移植 4 週後: 100 mg/kg</p> <p>移植 6 週後: 100 mg/kg</p> <p>移植 8 週後: 100 mg/kg</p> <p>移植 12 週後: 50 mg/kg</p> <p>移植 16 週後: 50 mg/kg</p>
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	CMV Immunoglobulin-VF (CSL Biotherapies)
		効能・効果	<p>1、<u>腎移植</u>及び骨髄移植時のサイトメガロウイルス感染の予防</p> <p>2、サイトメガロウイルス感染の治療</p>
		用法・用量	<p>1、CMV 感染の予防</p> <p>通常、体重 60 kg で 1 バイアル、体重 61-120 kg で 2 バイアルを目安とし、移植日の 4 日前、2 日前と移植後 2 ヶ月間週に 1 回投与する。</p> <p>2、CMV 感染の治療</p> <p>通常 体重 30 kg までで 1 バイアル、体重 31-60 kg で 2 バイアル、体重 61-90 kg で 3 バイアル、体重 91-120 kg で 4 バイアルを目安とし、臨床症状が改善するまで投与する。</p>
		備考	
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況</p> <p>（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</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		
	〔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）	

記載する。)		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 (または効能・ 効果に関連のあ 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（2013年10月9日）。また、検索期間は”All Years”とした。

key word : “cytogam” Results : 1616

上記の報告を踏まえて文献抽出を行った。

<海外における臨床試験等>

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)

目的：腎移植レシピエントでサイトメガロウイルス（CMV）免疫グロブリン



の CMV 予防効果について検討した。

方法：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 59 例について、CMV 免疫グロブリン投与群と無治療群を前向き無作為コントロール試験で比較検討した。

結果：ウイルス学的に確認された CMV 関連症状の発症率が、無治療群が 35 例（60%）に対し、CMV 免疫グロブリン投与群が 24 例（21%）であった（ $P<0.01$ ）。また、顕著な白血球減少症が無治療群の 37%に対し、CMV 免疫グロブリン投与群が 4%であった（ $P<0.01$ ）。真菌または寄生虫の重感染において無治療群の 20%に対し、CMV 免疫投与群では見られなかった（ $P=0.05$ ）。重篤な CMV 疾患は無治療群が 46%に対し、CMV 免疫グロブリン投与群で 13%に減少した。また、CMV 肺炎が併発したものでは無治療群が 17%、CMV 免疫投与群が 4%であった。

以上より、CMV 免疫グロブリンが CMV 感染症に対しハイリスクであるレシピエントに対し効果的であることを示唆している。

2) Snyderman D.R. et. al. Final analysis of primary cytomegalovirus disease prevention in renal transplant recipients with a cytomegalovirus-immune globulin: Comparison of the randomized and open-label trials. Transplantation Proceedings 1991 23:1 II (1357-1360)

腎移植時において CMV 感染はしばしば問題となる。特に CMV 陽性ドナーより移植を受けた CMV 陰性レシピエントでは重篤な CMV disease を引き起こすリスクが最も高いとしている。また、CMV 免疫グロブリンの primary CMV disease の予防効果は、約 50%リスクを提言することが示唆されている。

Open-label で CMV 免疫グロブリンを投与した 36 例を、この報告以前の randomized trial（既出の 1）の文献）と合わせて検討したところ、ウイルス学的に確認された CMV 関連症状の発症率が対照群で 60%であったのに対し、投与群で 36%に減少した。

また安全性の面では 5.2%の副作用があったが、安全に使用する事ができたとしている。

<日本における臨床試験等\* >

該当なし

※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) Lautenschlager I et. al. Hyperimmune globulin therapy of clinical CMV disease in renal allograft recipients. Transplantation Proceedings 1989 21:1

## II (2087-2088)

22 人の 24 episode において CMV disease 患者への使用経験を示している。24 例中 23 例で解熱作用があるなどの効果を示唆している。CMV 免疫グロブリンは腎移植を行った患者の severe な CMV 感染症を control するのに有用であると結論づけている。

2) Dickinson B.I. et. al. Studies evaluating high-dose acyclovir, intravenous immune globulin, and cytomegalovirus hyperimmune globulin for prophylaxis against cytomegalovirus in kidney transplant recipients. *Annals of Pharmacotherapy* 1996 30:12 (1452-1464)

移植後の CMV に対する予防的治療について review されている。CMV 免疫グロブリンは CMV 感染症の予防に有用であることが示唆されている。

3) Sivasai K.S.R. et. al. Cytomegalovirus immune globulin intravenous (human) administration modulates immune response to alloantigens in sensitized renal transplant candidates. *Clinical and Experimental Immunology* 2000 119:3 (559-565)

CMV 免疫グロブリンを脱感作で使用した際の効果について言及した文献であるが、文中に CMV 免疫グロブリンが graft survival や患者の生存率を改善させるなどの効果について記載されている。

4) Snyderman D.R. Historical overview of the use of cytomegalovirus hyperimmune globulin in organ transplantation. *Transplant Infectious Disease* 2001 3:SUPPL. 2 (6-13)

臓器移植において、サイトメガロウイルス (CMV) 免疫グロブリンは単独あるいはガンシクロビルとの併用により、CMV 関連の症候群と真菌又は寄生虫の重感染のリスクを減少させ、さらに graft survival を延長させることを示している。また CMV 感染症も減少させ生存率改善に寄与したとしている。

5) 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)

目的：臓器移植患者に対してサイトメガロウイルス (CMV) 免疫グロブリンが、CMV 感染、CMV 感染症及び中期成績生存率についてメタ解析を行った

方法：2006年までの臓器移植患者においてCMV免疫グロブリンでCMV予防を行った前向き無作為化試験について、Medline、EMBASE、コクラン・データベースで検索、解析した。

結果：11の無作為化試験（698症例）に関して解析した。CMV免疫グロブリンを投与した結果、total survivalにおけるCMV免疫グロブリンの効果が[RR (95% confidence interval; CI): 0.67 (0.47-0.95)]、CMV関連による生存率が[RR (95% CI): 0.45 (0.24-0.84)]であった。CMV diseaseはCMV免疫グロブリンを投与した症例で著しく減少した[RR (95% CI): 0.697 (0.57-0.85)]。結論：臓器移植患者にたいするCMV免疫グロブリンの予防投与は、total survivalを改善し、CMV diseaseとCMV関連死の減少に寄与することを示唆している。

6) Renoult E. et. al. Prevention of CMV disease in pediatric kidney transplant recipients: Evaluation of pp67 NASBA-based pre-emptive ganciclovir therapy combined with CMV hyperimmune globulin prophylaxis in high-risk patients. *Pediatric Transplantation* 2008 12:4 (420-425)

小児腎移植において、CMV陽性ドナーより移植をうけたCMV陰性レシピエントのハイリスク群に対してCMV免疫グロブリンを使用したところ、CMV disease発生率が下がることが示されている。本研究のプロトコールにおいて、CMV陽性ドナーより移植をうけたCMV陰性レシピエントのハイリスク群に対してCMV免疫グロブリンを投与することとしている。またそれらの患者の内、CMV免疫グロブリン投与がcompleteしなかった患者についてCMV血症とCMV diseaseを発症した点について着目している。これらにより、ハイリスク症例に対してはCMV免疫グロブリンを予防的に用いることで効果があることを示唆している。

7) McGillicuddy J.W. et. al. Can preemptive cytomegalovirus monitoring be as effective as universal prophylaxis when implemented as the standard of care in patients at moderate risk? *Transplantation* 2010 89:10 (1218-1223)

CMV感染症に対して予防的治療を行う群と、感染検査のみを行う群とでコストを比較した文献。その中で、重症のCMV感染症の患者に対してはCMV免疫グロブリンを投与していることが記載されている

8) Toussaint N.D. et. al. Low-dose valaciclovir and cytomegalovirus immunoglobulin to prevent cytomegalovirus disease in high-risk renal transplant recipients. *Nephrology* 2011 16:1 (113-117)

目的：サイトメガロウイルス（CMV）陽性のドナーから移植を受けた腎臓移植レシピエントにおいて、low-dose valganciclovir（3カ月）とCMV免疫グロブリンの投与についてその有効性を評価した。

方法：2000年10月から2004年11月の間に移植を受けた患者について、CMV disease等についてretrospectiveに評価した。

結果：移植を受けた203名の内、46名はCMV陽性ドナーより移植を受けたCMV陰性レシピエントであり（D+/R-群）、CMVの予防投与を行った。203名の内21名（10.3%）は4年間の調査期間中CMV diseaseを発症した。D+/R-群でプロトコール通りの治療を行った40名で評価したところ、CMV diseaseの発症率は6カ月間で2名（5%）、4年で4名（10%）であった。

結論：CMV陽性のドナーから移植を受けた腎臓移植レシピエントにおいて、low-dose valganciclovirとCMV免疫グロブリンの投与はCMV diseaseの予防に効果的であることを示唆している。

### （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) Primer on Transplantation. Third edition edited by Donald Hricik. Wiley-Blackwell

- ① ウイルス感染症の部分で、サイトメガロウイルス感染症予防に関する記載で、ganciclovir or valganciclovirと共に、CMV hyperimmune globulinも効果ありと記載(P66)。
- ② Ganciclovir-resistant CMVに対して、leflunomideが最近有効とされているが、この場合CMV hyperimmune globulinも併用されると記載(P66)

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

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）が有効と記載あり(P502)。

#### <日本における教科書等>

臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症 編集 高橋公太

日本医学館

P74. 腎移植におけるCMV感染症

CMVに対する治療

CMV高力価 $\gamma$ -globulin

受動免疫で、中和抗体により症状を軽くする可能性がある。と記載。

#### (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) 米国でのガイドライン

Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients. American Journal of Transplantation 2009; 9(Suppl 4):s78-s86.

サイトメガロウイルス免疫グロブリンのサイトメガロウイルス感染症予防効果についてはいくつかの研究で検証がなされている。また、すべてのサイトメガロウイルス感染症にサイトメガロウイルス免疫グロブリンが有効かどうかの確証はないが、肺炎やその他の重症なサイトメガロウイルス感染症には考慮される。

(ガイドラインの根拠論文)

Syndman DR, Werner BG, Dougherty NN et al. Cytomegalovirus immune globulin prophylaxis in liver transplantation. A randomized double-blind, placebo-control trial. Ann Intern Med 1993; 119:984-991.

Syndman DR, Falagas ME, Avery 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-labeled study. Transplant Proc 2001; 33: 2571-2575.

##### 2) カナダのガイドライン

Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplantation Final Report. American Journal of Transplantation. 2005;5:216-227.

肺・心肺移植におけるサイトメガロウイルス感染症予防 (P225) について記載あり。

(ガイドラインの根拠論文)

Reinke P, Fietze E, Ode-Hakim S et al. Late acute renal allograft rejection and symptomless cytomegalovirus infection. Lancet 1994; 344:1737-1738.

##### 3) International consensus guidelines

Kotton C.N. et. al International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. Transplantation 2010 89:7 (779-795)

PREVENTION OF CMV の Prophylaxis Strategy として

When used for prophylaxis, the usual dose of valganciclovir is 900 mg a day,

versus treatment dose which is 900 mg twice daily; both should be adjusted for renal function. There are limited data to support the use of CMV immunoglobulin for prophylaxis when appropriate antivirals are given. However, some centers use these products in conjunction with antiviral therapy, especially for thoracic transplant recipients (III).

の記載あり。

#### PEDIATRIC ISSUES IN CMV MANAGEMENT の Prevention of Pediatric CMV Disease として

CMV immunoglobulin is sometimes used with antivirals for the prevention of CMV infection and disease after pediatric organ transplantation. Evidence is often extrapolated from data derived from adult populations. A recently published meta-analysis of randomized trials demonstrated a beneficial effect of prophylactic CMV immunoglobulin on total survival and prevention of CMV-associated death in SOT recipients except kidney transplant recipients. The occurrence of CMV disease was significantly less in all recipients receiving prophylactic CMV immunoglobulin, but it had no effect on CMV-infections and clinically relevant rejections.

None of these trials compared the efficacy of CMV immunoglobulin with ganciclovir or valganciclovir. Limited published data address the potential benefit of the addition of CMV immunoglobulin to ganciclovir in the prevention of CMV. In one pediatric study that primarily targeted Epstein-Barr virus, the addition of CMV immunoglobulin to 2 weeks of IV ganciclovir did not seem to have a significant impact on the development of CMV disease, although there was a trend toward a higher 2-year CMV disease-free rate in Rchildren. In another randomized trial that also targeted Epstein-Barr virus, CMV infection (but not disease) developed in 18.8% of pediatric patients receiving ganciclovir alone and 5.6% in those given ganciclovir with CMV immunoglobulin; this difference was not statistically significant. Despite the lack of available data, many pediatric centers currently use CMV immunoglobulin as part of their CMV preventive strategies. This is evidenced by a recent survey of eight pediatric lung transplant programs that indicated that 50% use CMV immunoglobulin as a part of a CMV prevention strategy that also includes the use of ganciclovir (150). Overall, there are no large randomized trials that show CMV immunoglobulin is of benefit when standard antiviral prophylaxis is used.

の記載あり。

<日本におけるガイドライン等>

はじめに より抜粋

日本における CMV 感染の診断の基本は、抗原血症法（アンチゲネミア法）であり、海外で行われている DNA 血症法（PCR 法）とは異なること、腎移植患者への CMV 感染における予防投与方法（prophylactic therapy）は海外では定着しているが、日本では早期投与方法（preemptive therapy）が主体であること、抗 CMV 抗体陰性腎移植患者への対応法、CMV に対する経口治療薬である VGCV の投与方法についても海外と異なる対処が要求されている。また、現段階において日本では保険未収載であるが、海外においては高力価 CMV 抗体免疫グロブリンが予防や治療で使用されており、CMV disease の頻度および重症度の低下を認めるとされている。

との記載あり。

GUIDE 4 腎移植後 CMV 感染症の治療薬 ■ 免疫グロブリン製剤 より抜粋

● 本邦では重症化した場合に、静注用ヒト免疫グロブリンを投与するケースがあるが、肺炎などの重症感染症には補助療法として考慮すべきである [推奨グレード C1]。

● 高力価 CMV 抗体免疫グロブリンについて、腎移植の CMV D+/R- 症例において高力価 CMV 抗体免疫グロブリン投与の効果を検討した報告では、高力価 CMV 抗体免疫グロブリンの予防投与によって CMV disease の頻度および重症度の低下を認めたと報告されている (12~14) [推奨グレード C1]。

● 投与方法は移植後 72 時間以内に 150mg/kg, 2, 4, 6, 8 週後に 100mg/kg, 12, 16 週後に 50mg/kg とされている。

● 現在、本邦では保険適用となっていないが、必要な治療と考えられる。

● 一方で、最近の GCV/VGCV のような強力な抗ウイルス薬が使用可能になってからの報告は少なく、CMV 肺炎等の重症な臓器浸潤 CMV disease 時の治療や GCV-resistant CMV disease の治療において、抗ウイルス薬との併用の効果については不明である。

(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

該当なし

(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>

“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”とした。

特に、サイトメガロウイルス（CMV）陽性のドナーから移植を受けた CMV 陰性のレシピエントにおいて、CMV 感染リスクが高いとされる。よって、上記患者を対照とした。

#### <要望用法・用量について>

“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。”とした。

米国において推奨されている下記スケジュールを参照とし、患者の症状に応じて投与スケジュールを考慮することが望ましいと考える。

参考（米国の添付文書より引用）

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

#### <臨床的位置づけについて>

腎移植のサイトメガロウイルス（CMV）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で CMV 免疫グロブリンの効果を検討した報告において、CMV disease 発生の低下や感染症の重症度の軽減を認めている。また抗ウイルス剤においては、その効果の一方で、骨髄抑制や腎障害や耐性についても報告されている。

本邦での腎移植数増加と抗サイトメガロウイルス抗体獲得率の低下を考慮すると、本薬剤の投与対象となるハイリスク症例は増加することが予測される。

欧米では既に 20 年以上前からハイリスク症例を中心に多くの患者で使用されており、多くの報告においてハイリスク症例に対して CMV 免疫グロブリンを使用することの記載がある。このことより本剤は古くから多くの移植医中心に広く認知されている製剤である。

これらの事から、要望薬は有効性、安全性の面からも本邦への早期導入が強く望まれるものと考ええる。

また本剤の第 2 回の要望について、本剤の「医療上の有用性についての該当



性」評価中に「近年の海外メタアナリシスにおいて有効性が確立していない」とされていたが、移植臓器や患者の CMV 感染に関するリスクも様々である中で評価されているものであり、本邦においては更なる評価が必要である。

これらのことより、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判断することが適切であると考ええる。

#### 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、本剤の有効性及び安全性については既に公知であると考えるが、ごく少数の日本人に対する使用経験は必要であると考え

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

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. Final analysis of primary cytomegalovirus disease prevention in renal transplant recipients with a cytomegalovirus-immune globulin: Comparison of the randomized and open-label trials. *Transplantation Proceedings* 1991 23:1 II (1357-1360)

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

1) Lautenschlager I et. Al. Hyperimmune globulin therapy of clinical CMV disease in renal allograft recipients. *Transplantation Proceedings* 1989 21:1 II (2087-2088)

2) Dickinson B.I. et. al. Studies evaluating high-dose acyclovir, intravenous immune globulin, and cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prophylaxis against cytomegalovirus in kidney transplant recipients. *Annals of Pharmacotherapy* 1996 30:12 (1452-1464)

3) Sivasai K.S.R. et. al. Cytomegalovirus immune globulin intravenous (human) administration modulates immune response to alloantigens in sensitized renal transplant candidates. *Clinical and Experimental Immunology* 2000 119:3 (559-565)

4) Snyderman D.R. Historical overview of the use of cytomegalovirus

hyperimmune globulin in organ transplantation. *Transplant Infectious Disease* 2001 3:SUPPL. 2 (6-13)

5) 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)

6) Renoult E. et. al. Prevention of CMV disease in pediatric kidney transplant recipients: Evaluation of pp67 NASBA-based pre-emptive ganciclovir therapy combined with CMV hyperimmune globulin prophylaxis in high-risk patients. *Pediatric Transplantation* 2008 12:4 (420-425)

7) McGillicuddy J.W. et. al. Can preemptive cytomegalovirus monitoring be as effective as universal prophylaxis when implemented as the standard of care in patients at moderate risk? *Transplantation* 2010 89:10 (1218-1223)

8) Toussaint N.D. et. al. Low-dose valaciclovir and cytomegalovirus immunoglobulin to prevent cytomegalovirus disease in high-risk renal transplant recipients. *Nephrology* 2011 16:1 (113-117)

<海外における教科書等>

1) *Primer on Transplantation*. Third edition edited by Donald Hricik. Wiley-Blackwell

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

<日本における教科書等>

臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症 編集 高橋公太 日本医学館

(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) *Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients*. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(Suppl 4):s78-s86.

2) *Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplantation Final Report*. *American Journal of Transplantation*. 2005;5:216-227.

3) *International consensus guidelines*. Kotton C.N. et. al *International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation*. *Transplantation* 2010 89:7 (779-795)

<日本におけるガイドライン等>

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 編集 日本臨床腎移植学会ガイドライン作成委員会