

(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>5 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>バルガンシクロビル</p>
	<p>販売名</p>	<p>バリキサ 450mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>田辺三菱製薬</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。 日本肝臓移植研究会 (選定理由) 本申請の対象臓器である肝臓の移植を専ら扱う学会であるため。</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 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 type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" 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 checked="" 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・効果について記載する。)</p>	<p>臓器移植後、サイトメガロウイルス (CMV) 感染の発症に対してハイリスクと考えられる症例 (術前の抗 CMV 抗体検査でドナー陽性 (D+) /レシピエント陰性 (R-)、あるいは ALG や Alemuzmab などの抗リンパ球抗体治療を受けた患者) に対する術後の予防投与。</p>										
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>通常、成人にはバルガンシクロビルとして 1 回 900mg (450mg 錠 2 錠) を 1 日 2 回、食後に経口投与する。</p> <p>腎障害のある患者、腎機能の低下している患者では、消失半減期が延長されるので、クレアチニンクリアランス (CCr: mL/min) により投与量を調整する：</p> <table border="0"> <tr> <td>CCr (ml/min)</td> <td>投与量</td> </tr> <tr> <td>≥ 60:</td> <td>1 回 900mg を 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>40～59 :</td> <td>1 回 450mg を 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>25～39:</td> <td>1 回 450mg を 1 日 1 回</td> </tr> <tr> <td>10～24:</td> <td>1 回 450mg を隔日 (2 日に 1 回)</td> </tr> </table>	CCr (ml/min)	投与量	≥ 60:	1 回 900mg を 1 日 2 回	40～59 :	1 回 450mg を 1 日 2 回	25～39:	1 回 450mg を 1 日 1 回	10～24:	1 回 450mg を隔日 (2 日に 1 回)
CCr (ml/min)	投与量											
≥ 60:	1 回 900mg を 1 日 2 回											
40～59 :	1 回 450mg を 1 日 2 回											
25～39:	1 回 450mg を 1 日 1 回											
10～24:	1 回 450mg を隔日 (2 日に 1 回)											
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) すでに要望が出されていて、検討中である。</p>										
<p>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>	<p>約 <u>500～600 人</u> <推定方法> 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 60～70% が既感染で CMV 抗体を有すると報告されている。レシピエントの約 40% が抗 CMV 抗体陰性で、ドナーの約 60% が抗体陽性であるとする全レシピエントの約 24% が CMV 抗体陽性ドナーから陰性レシピエントへの移植になる。実際、本邦における腎移植統計(移植 47(6);400-415,2012)によれば、レシピエントの 62.9%, ドナーの 64.1% が CMV 抗体陽性であり、CMV 抗体陽性ドナーと陰性レシピエントの組み合わせは 23.8% であったとされている。一方、5歳以下の小児では CMV の抗体陰性率は 70% 程度、10歳台の小児でも 50% 程度であり、小児では移植後の CMV 感染に対してハイリスクな症例が多い。</p> <p>2011 年の移植症例登録報告によれば、腎移植総数は 1601 例、肝移植数 447 例、心移植 30 例、肺移植 51 例であり、個々から計算した場合、年間 500～600 例が本薬剤投与対象になると予想される。</p>											

<p>国内の承認内容（適応外薬のみ）</p>	<p>（効能・効果及び用法・用量を記載する） 下記におけるサイトメガロウイルス感染症の治療 後天性免疫不全症候群 臓器移植（造血幹細胞移植を含む） 悪性腫瘍</p> <p><初期治療>通常，成人にはバルガンシクロビルとして1回900mg（450mg錠2錠）を1日2回，食後に経口投与する。 <維持治療>通常，成人にはバルガンシクロビルとして1回900mg（450mg錠2錠）を1日1回，食後に経口投与する。</p> <p>腎障害のある患者，腎機能の低下している患者では，消失半減期が延長されるので，クレアチニンクリアランス(CCr: mL/min)により投与量を調整する。</p> <p>CCr (ml/min) 投与量（初期治療） ≥60: 1回900mgを1日2回 40～59:1回450mgを1日2回 25～39:1回450mgを1日1回 10～24:1回450mgを隔日（2日に1回）</p> <p>CCr (ml/min) 投与量（維持治療） ≥60: 1回900mgを1日1回 40～59:1回450mgを1日1回 25～39:1回450mgを隔日（2日1回） 10～24:1回450mgを週2回</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、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 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）</p> <p>サイトメガロウイルス(CMV)感染は、臓器移植後の最も重要な感染症の一つである。CMVはヒトヘルペスウイルスに属し、広い臓器親和性を有することから、さまざまな臓器に持続感染し、慢性的あるいは潜伏感染のかたちで終生、体内に存在する。したがって、臓器移植の際には、移植臓器とともにレシピエントに伝搬し、あるいは元々レシピエントの体内に潜伏していたウイルスが強い免疫抑制状態下に再活性化することが知られている。</p> <p>CMV感染は、時に肺炎、胃腸炎、肝炎、網膜炎などの臓器組織障害を起し致死的な重症感染症に発展することがある。さらに、ホス</p>

トの免疫系を強く抑制することでP Cariniiや真菌などの2次感染を惹起したり、逆に拒絶反応を引き起こす間接的効果もあることから、速やかな感染治療が必要である。

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。

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

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

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

(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。

CMV 感染症の 25%以上は移植後 30 日以内、その他の症例は 3 ヶ月以内に発生していることから、本邦では移植後 3 ヶ月以内は定期的に CMV 抗原血症法（アンチゲネミア法）により感染をモニタリングし、ウイルスの活動性を確認し次第、免疫抑制剤量の減量・適正化とともにガンシクロビル等の抗ウイルス剤を使用して治療を開始する早期投与方法を選択している施設が多い。

一方、欧米では、移植後 CMV 感染の発症に関してハイリスクと考えられる患者（術前の抗 CMV 抗体検査でドナー陽性（D+）/レシピエント陰性（R-）、あるいは ALG や Alemuzmab などの抗リンパ球抗体治療を受けた患者）に対しては、術後一定期間（3-6 カ月）予防投与が推奨されている。予防投与方法は、CMV 感染の発症防止に対して有効であり、入院期間を短縮できることから医療経済的にも有用であることが示されている。

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づけられており、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。

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 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に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	VALCYTE (Roche Laboratories Inc.)
		効能・効果	後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者における CMV 網膜炎の初期治療および維持治療。CMV 陽性ドナーから固形臓器移植を受けた CMV 陰性患者における CMV 感染症の予防
		用法・用量	固形臓器移植における CMV 感染症の予防：臓器移植を受けた患者における推奨投与量は、900mg (バルサイト 450mg 錠 2 錠) 1 日 1 回。移植後 10 日以内に投与を開始し、移植後 100 日まで継続投与する。できるだけ食直後に錠剤を服用すること。
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	VALCYTE (Roche Products Limited)
		効能・効果	後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者における CMV 網膜炎の初期治療および維持治療。CMV 陽性ドナーから固形臓器移植を受けた CMV 陰性患者における CMV 感染症の予防。
		用法・用量	固形臓器移植における CMV 感染症の予防：臓器移植を受けた患者における推奨投与量は、900mg (バルサイト 450mg 錠 2 錠) 1 日 1 回。移植後 10 日以内に投与を開始し、移植後 100 日まで継続投与する。できるだけ食直後に錠剤を服用すること。
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	VALCYTE (Roche Products Limited)
		効能・効果	後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者における CMV 網膜炎の初期治療および維持治療。CMV 陽性ドナーから固形臓器移植を受けた CMV 陰性患者における CMV 感染症の予防。
		用法・用量	固形臓器移植における CMV 感染症の予防：

			臓器移植を受けた患者における推奨投与量は、900mg（バルサイト 450mg 錠 2 錠）1 日 1 回。移植後 10 日以内に投与を開始し、移植後 100 日まで継続投与する。できるだけ食直後に錠剤を服用すること。
		備考	
仏国	販売名（企業名）	VALCYTE (Roche Products Limited)	
	効能・効果	後天性免疫不全症候群（エイズ）患者における CMV 網膜炎の初期治療および維持治療。CMV 陽性ドナーから固形臓器移植を受けた CMV 陰性患者における CMV 感染症の予防。	
	用法・用量	固形臓器移植における CMV 感染症の予防：臓器移植を受けた患者における推奨投与量は、900mg（バルサイト 450mg 錠 2 錠）1 日 1 回。移植後 10 日以内に投与を開始し、移植後 100 日まで継続投与する。できるだけ食直後に錠剤を服用すること。	
	備考		
加国	販売名（企業名）	VALCYTE (Roche Laboratories Inc.)	
	効能・効果	後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス（CMV）網膜炎の治療。 ハイリスク（ドナーCMV 血清陽性／レシピエント CMV 血清陰性[(D+/R-)]の腎臓、心臓、または腎臓-膵臓の移植患者における CMV 感染症の予防。	
	用法・用量	正常腎機能を有する CMV 網膜炎患者の治療 腎臓・心臓または膵臓移植患者における CMV 感染症の予防： バルガンシクロビルとして 900mg（450mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回、食直後に投与する。 移植後 10 日以内に投与を開始し、移植後 100 日まで継続投与する。	
	備考		
豪国	販売名（企業名）	VALCYTE (Roche Laboratories Inc.)	
	効能・効果	後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス（CMV）網膜炎の治療。 ハイリスク（ドナーCMV 血清陽性／レシピ	

		エント CMV 血清陰性[(D+/R-)]の腎臓、心臓、または腎臓-膵臓の移植患者における CMV 感染症の予防。
	用法・用量	正常腎機能を有する CMV 網膜炎患者の治療 腎臓・心臓または膵臓移植患者における CMV 感染症の予防： バルガンシクロビルとして 900mg (450mg 錠 2 錠) を 1 日 1 回、食直後に投与する。 移植後 10 日以内に投与を開始し、移植後 100 日まで継続投与する。
	備考	

<p>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。)</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 か国での標準的使用内容]</p>		
	<p>欧米各国での標準使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		
	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	(4) 学会又は組織等の診療ガイドライン参照
	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		(4) 学会又は組織等の診療ガイドライン参照	
独国	ガイドライ ン名	不明	

		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	不明
		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	不明
		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	不明
		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) US National Library of Medicine, National Institute of Health による PubMed を用いて検索した（2013年12月20日）。検索期間は”All Years”とした。

key word : “valganciclovir” ”solid organ transplantation” Results : 133

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) Asberg A.et. al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplantation. Am J Transplantation 2007;7 (2106-2113)

対象と方法：固形臓器移植 321 例（73.8%が腎移植後）を対象として、移植後の CMV 感染治療におけるバルガンシクロビル（経口投与）とガンシクロビル（静注投与）の有効性を比較検討した。

結果：両軍の治療功奏率は、治療開始後 21 日目、および 49 日目でバルガンシクロビル群 77.4%、85.4%、ガンシクロビル群 80.3%、84.1%で、両群に有意な差はなかった。

2) Khoury JA, S.G., Bohl DL, Schuessler RM, et al ;Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. Am J Transplantation, 6: 2134-2143,2006

腎移植患者 98 例を対象として 2 群に分け、バルガンシクロビルの予防投与方法（prophylactic）と早期投与方法（preemptive）の有効性、コストなどについて検討した。移植後 100 日以内に CMV DNA 血症を認めた割合に関しては、予防投与群 29%(14/49)で、早期投与群 59%(29/49)に対し有意な差があったが、予防投与群では 100 日以降の遅発性 CMV DNA 血症を 24%(11/49)に認めた。顕性感染の発症に関しては両群間に差はなかった。全体のコストに関しても、両群間に差はなかった。

3) Humar A, K.D., Preiksaitis J, et al, A trial of valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus prevention in lung transplant recipients. Am J Transplant, 5:

1462-1468, 2005

肺移植におけるバルガンシクロビル(ValGC)の予防投与の有用性を前向きに検討した。予防投与群ではバルガンシクロビル 900mg を1日1回、12週間投与し、ガンシクロビル(GC)投与群をコントロールとして比較検討した。CMV血症の発症頻度はValGC群40%(16/40)、GC群45%(18/40)、CMV病の発症に関してもValGC群20%(8/40)、GC群17.5%(7/40)で両群間に差はなかった。

<日本における臨床試験等* >

1) 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) Hodson EM et.al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2013 CD033774

2007年から2011年に発表された37のスタディ(患者数4342)を分析した。バルガンシクロビルの予防投与はCMV感染の発症を抑え、死亡率を有意に減少させる。有効率、有害事象に関しては、経口バルガンシクロビルとガンシクロビル静注投与群に差はない。投与期間に関しては、3ヶ月間の投与に比べ期間を延長した群の方が有意にCMV感染の発症を抑制する。

2) Sun HY, W.M., Singh N., Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: a systematic review. Am J Transplant, 8: 2111-2118, 2008..

目的: 臓器移植患者のサイトメガロウイルス(CMV)感染に対するバルガンシクロビルの早期投与方法と予防投与方法について解析を行った

方法: 2001年から2008年までの報告された10スタディを解析した。

結果: CMV病の発症に関しては、早期投与群で2.6%、予防投与群9.9%であった。移植後90日以内の発症は、全患者の0.8%、R-/D+患者群でも1.2%、と低かったが、90日以降の遅発性感染は全患者8.9%、R-/D+患者群では17.7%に上昇した。一方、早期投与群では遅発性感染は認められなかった。

(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) 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に対する予防的治療は、CMV感染の発症を抑えるのみならず、HHV-6, HHV-7,あるいはEBVなどの2次感染を防ぎ、CMV感染に関連して発症する拒絶反応を抑制できる可能性がある(P502)。

2) The AST Handbook of Transplant Infections. 14 Cytomegalovirus

移植後の CMV 感染発症に対しハイリスク(D+/R-)である場合、抗ウイルス剤の予防的投与あるいは CMV 抗原血症法(アンチゲネミア法)あるいは CMV DNA 血症法(PCR 法)で陽性化した時点で治療を行う早期投与法のいずれかの方法が勧められる。予防投与法では、経口バルガンシクロビル 900mg/日あるいは経口ガンシクロビル 1g 1日3回を3-6ヶ月間投与する。

肺移植の場合、移植時レシピエントが既感染(R+)であった場合でもハイリスクと考えられ、予防投与が勧められる

<日本における教科書等>

1) 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) 米国でのガイドライン

Kotton CN, e.a., International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation*, **89**: 779-795, 2010.

移植後の CMV 感染発症に対しハイリスク(D+/R-)症例では、早期投与法より予防投与法の方が有利である。

腎移植、脾移植(脾腎移植)、肝移植の患者に対しては、経口バルガンシクロビルあるいは経口/静注ガンシクロビルを3~6ヶ月間投与する。心移植、肺移植、小腸移植の患者に対しては、経口バルガンシクロビルあるいは経口/静注ガンシクロビル±サイトメガロウイルス免疫グロブリンを使用する。

肺移植、小腸移植の患者に対しては、最低6ヶ月の予防投与が勧められる。

(ガイドラインの根拠論文)

①Humar A, L.Y., Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, Abramowicz D, Jardine AG, Voulgari AT, Ives J, Hauser IA, Peeters P., The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, **10**, 1228-1237, 2010.

②Paya C, H.A., et al, Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*, 611, 2004.

2) 英国のガイドライン

Andrews PA, E.V., Newstead C., Summary of the british transplantation society guidelines for the prevention and management of CMV disease after solid organ transplantation. *Transplantation*, **92**: 1181-1187, 2011.

肺移植患者では、CMV ハイリスク(D+/R-)の症例に対して、経口バルガンシクロビル

100 日～360 日間の予防投与を行う。肺移植の場合、移植時レシipientが既感染 (R+)であった場合でもハイリスクと考えられ、100 日間の予防投与が勧められる

その他の臓器移植に関しては、下記の予防投与方法あるいは早期投与方法のいずれかを行う。

腎移植：経口バルガンシクロビル 100 日～200 日間

肝移植：経口バルガンシクロビルまたはガンシクロビル静注を 100 日間

膵腎移植：経口バルガンシクロビル 100 日～200 日間

心移植：ガンシクロビル静注投与＋経口バルガンシクロビル 60 日間投与

移植時、レシipientが既感染 (R+)であった場合、予防投与は行わない。

(ガイドラインの根拠論文)

①Humar A, K.D., Preiksaitis J, et al, A trial of valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus prevention in lung transplant recipients. Am J Transplant, **5**: 1462-1468, 2005.

②Humar A, L.Y., Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, Abramowicz D, Jardine AG, Voulgari AT, Ives J, Hauser IA, Peeters P., The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. Am J Transplant, **10**, 1228-1237, 2010.

<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

CMV D+/R-やATG 投与群など CMV 感染発症に関する高リスク群では、早期投与だけではなく予防投与が行われている。

CMV D+/R-では、高率に CMV 感染症が発症するので予防投与方法が欧米では推奨されているが、我が国ではあまり行われていない(p19)。

予防投与方法

急性拒絶反応治療後、血液型不適合症例、抗ドナー抗体陽性症例には予防投与を考慮する。今後、本邦でも保険適応となる必要がある。

(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

該当なし

成人)

(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、固形臓器移植（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、心肺移植、膵移植、膵腎移植、小腸移植）時のサイトメガロウイルス感染症の予防”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>

“バルガンシクロビルとして 900mg（450mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回、食直後に投与する。

小児に対しては、1 日投与量 520mg/m²（BSA） 1 日 2 回、食直後に投与する。移植後 10 日以内に投与を開始し、移植後 100 日まで継続投与する。

<臨床的位置づけについて>

臓器移植後の CMV 感染症は、時に肺炎、胃腸炎、肝炎、網膜炎などの臓器組織障害を起し致死的な重症感染症に発展することがある。さらに、ホストの免疫系を強く抑制することで HHV-6, HHV-7,あるいは EBV などの 2 次感染を惹起したり、逆に拒絶反応を引き起こす間接的効果もあることから、速やかな感染治療が必要である。

CMV D+/R-の高リスク症例では、高率に CMV 感染症が発症するので、欧米ではバルガンシクロビルの予防投与方法が推奨されている。

有効性、安全性の面からも本邦での適応拡大が強く望まれるものとする。

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するが、ごく少数の日本人に対する使用経験は必要であるとする。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

(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) Asberg A.et. al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous

ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplantation. Am J Transplantation 2007;7 (2106-2113)

2) Khoury JA, S.G., Bohl DL, Schuessler RM, et al ;Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. Am J Transplantation, 6: 2134-2143,2006

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

1) Hodson EM et.al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2013 CD033774

2) Sun HY, W.M., Singh N., Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: a systematic review. Am J Transplant, 8: 2111-2118, 2008.

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

2) The AST Handbook of Transplant Infections. 14 Cytomegalovirus

<日本における教科書等>

(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) Kotton CN, e.a., International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. Transplantation, **89**: 779-795, 2010.

2) Andrews PA, E.V., Newstead C., Summary of the british transplantation society guidelines for the prevention and management of CMV disease after solid organ transplantation. Transplantation, **92**: 1181-1187, 2011.

<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