

(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	田辺三菱製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-54
	成分名 (一般名)	バルガンシクロビル塩酸塩
	販売名	バリキサ錠 450mg
	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 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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
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。)	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。
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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。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： CCr (ml/min) 投与量 ≥60: 1 回 900mg を 1 日 2 回

		<p>40～59：1回450mgを1日2回</p> <p>25～39：1回450mgを1日1回</p> <p>10～24：1回450mgを隔日（2日に1回）</p>
	<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500～600人 ＜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。 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>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 （<input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中 ）</p> <p><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 ）</p> <p>（特記事項等）</p>	
<p>企業としての開発</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>（開発が困難とする場合、その特段の理由）</p>	

の 意 思	
「 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>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□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>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</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命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 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」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□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>□エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p>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。</p> <p>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</p>

	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>以上より、要望薬の医療上の有用性としては、「ウ」にあてはまると考える。</p>
備考	<p>関連する要望（小児）：</p> <p>第 II 回要望（要望番号：II-168）で、小児腎臓病学会から「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」の要望が提出されている。当該要望については第 14 回検討会議（平成 24 年 12 月 26 日開催）にて「医療上の必要性が高い」と評価され、平成 25 年 1 月 31 日付けで開発が要請されている。公知申請が妥当と考える旨の企業見解を提出し、現在、WG にて詳細に検討中である。</p>

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</p> <p>（該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）</p>	<p>■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■豪州</p>	
	<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>	<p>販売名（企業名） Valcyte F.C. Tablets (450mg) (Genentech USA, Inc.)</p> <p>効能・効果</p> <p>成人患者 サイトメガロウイルス（CMV）網膜炎の治療： Valcyte 錠は後天性免疫不全症候群（AIDS）を有する患者の CMV 網膜炎の治療に適応される。</p> <p><u>CMV 感染症の予防：</u> <u>Valcyte 錠は腎移植、心臓移植および膵腎移植を受けたリスクの高い患者（ドナーCMV血清反応陽性／レシピエント血清反応陰性 [D+/R-]）における CMV 感染症予防に適応される。</u></p>

		<p>小児患者</p> <p>CMV 感染症の予防： Valcyte 内用液および Valcyte 錠は腎移植または心臓移植を受けたリスクの高い小児患者（4 ヶ月齢～16 歳）における CMV 感染症予防に適応される。</p> <p>使用の制限 Valcyte 錠は肝移植を受けた成人患者および小児患者には適応されない。</p> <p>以下の場合、Valcyte の安全性および有効性は確立されていない</p> <ul style="list-style-type: none"> ・適応症に含まれている臓器移植以外の固形臓器移植を受けた患者の CMV 感染症予防。 ・4 ヶ月齢未満の固形臓器移植を受けた小児患者における CMV 感染症予防 	
	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）1 日 2 回 21 日間投与である。 維持：導入治療後、または非活動性 CMV 網膜炎の成人患者の場合、推奨用量は 900 mg（450 mg 錠 2 錠）1 日 1 回投与である。</p> <p><u>CMV 感染症の予防：</u> <u>心臓移植または腎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。</u> <u>腎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 200 日後まで継続する。</u></p> <p>小児患者 CMV 感染症の予防：腎移植または心臓移植</p>

			<p>を受けた生後 4 ヶ月～16 歳の小児患者の場合、移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続する。Valcyte 1 日 1 回投与の推奨用量は、体表面積 (BSA) および修正 Schwartz の式によるクレアチンクリアランス (CrCl) に基づいて決定され、以下の式によって算出される。</p> <p>小児用量 (mg) = 7 × BSA × CrCl (修正 Schwartz の式による算出値)。Schwartz の式によるクレアチンクリアランスの算出値が 150 mL/min/1.73m² より高値の場合は、最大値 (150 mL/min/1.73m²) を計算式に使用すること。</p> <p>Mosteller BSA (m²) =</p> $\sqrt{\frac{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}}{3600}}$ <p>Schwartz クレアチンクリアランス (mL/min/1.73m²) =</p> $\frac{k \times \text{身長 (cm)}}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$ <p>k =</p> <ul style="list-style-type: none"> 0.45 (生後 4 ヶ月～1 歳未満の患者) 0.45 (1 歳～2 歳未満の患者) (k 値は標準的な値 0.55 ではなく 0.45 であることに注意) 0.55 (2 歳～13 歳未満の男児および 2 歳～16 歳の女児) 0.7 (13 歳～16 歳の男児) <p>用量の算出値はすべて、実際に投与可能な用量にするために最も近い 25 mg 刻みの数値に丸めること。用量の算出値が 900 mg を超えた場合は、最高用量 (900 mg) を投与すること。Valcyte 内用液は、上記の式によって算出した用量の投与が可能であることから</p>
--	--	--	---

好ましい剤型である。しかし、用量の算出値が錠剤含量（450 mg）から 10%以内の差であれば、Valcyte 錠を使用してもよい。たとえば、用量の算出値が 405 mg～495 mg の場合は 450 mg 錠 1 錠を投与すればよい。

腎機能障害

腎機能が低下した成人患者への推奨用量を表 1 に示す。血液透析を受けている成人患者（CrCl<10 mL/min）については、Valcyte の推奨用量を示すことはできない。

表 1

腎機能障害のある成人患者への推奨用量

Valcyte 450 mg 錠		
CrCl* (mL/min)	導入用量	維持／予防用量
≥ 60	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（血液透析患者）	（推奨されない）	（推奨されない）

*推定クレアチンクリアランスは以下の式によって血清クレアチニン値から算出する。

男性の CrCl=

$$\frac{(140 - \text{年齢 [歳]}) \times (\text{体重 [kg]})}{(72) \times (0.011 \times \text{血清クレアチニン値 } [\mu\text{mol/L]})}$$

女性の CrCl=0.85×男性の CrCl

腎機能障害のある小児患者への投与は、CrCl が計算式の要素であることから推奨計算式に基づいて実施可能である。

		備考	
	英国	販売名（企業名）	Valcyte 450mg (Roche Products Limited)
		効能・効果	<p>Valcyte は、成人の後天性免疫不全症候群（AIDS）患者のサイトメガロウイルス（CMV）網膜炎の導入治療および維持治療に適応される。</p> <p><u>Valcyte は、CMV 陽性ドナーからの固形臓器移植を受けた CMV 陰性の成人および小児（新生児～18 歳）の CMV 感染症の予防に適応される。</u></p>
		用法・用量	<p>サイトメガロウイルス（CMV）網膜炎の治療</p> <p>成人患者</p> <p>CMV 網膜炎の導入治療</p> <p>活動性 CMV 網膜炎の患者への推奨用量はバルガンシクロビル 900 mg（Valcyte 450 mg 錠 2 錠）1 日 2 回 21 日間投与である（可能な限り食事とともに服用する）。</p> <p>CMV 網膜炎の維持治療</p> <p>導入治療後、または非活動性 CMV 網膜炎の患者の場合、推奨用量はバルガンシクロビル 900 mg（Valcyte 450 mg 錠 2 錠）1 日 1 回投与である（可能な限り食事とともに服用する）。</p> <p>小児患者</p> <p>CMV 網膜炎の治療における Valcyte の安全性および有効性は適切な対照をおいた臨床試験で確立されていない。</p> <p><u>固形臓器移植患者の CMV 感染症の予防</u></p> <p><u>成人患者</u></p> <p><u>腎移植を受けた患者の場合、推奨用量は 900 mg（Valcyte 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。移植 200 日後まで予防投与を継続できる。</u></p>

腎以外の固形臓器移植を受けた患者の場合、推奨用量は 900 mg (Valcyte 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。錠剤は可能な限り食事とともに服用すること。

小児患者

CMV 感染症の発症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)の場合、Valcyte 1 日 1 回投与の推奨用量は、体表面積 (BSA) および Schwartz の式 (CrCLS) によるクレアチンクリアランス (CrCl) に基づき以下の式によって算出される。

小児用量 (mg) = $7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$ (下の Mosteller BSA 計算式および Schwartz クレアチンクリアランス計算式を参照)。

Schwartz の式によるクレアチンクリアランスの算出値が 150 mL/min/1.73m² より高値の場合は、最大値 (150 mL/min/1.73m²) を計算式に使用すること。

Mosteller BSA (m²) =

$$\sqrt{\frac{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}}{3600}}$$

Schwartz クレアチンクリアランス (mL/min/1.73m²) =

$$\frac{k \times \text{身長 (cm)}}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$$

k=0.45* (2 歳未満の患者)、0.55 (2 歳～13 歳未満の男児および 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。

		<p>上記の k 値は Jaffe による血清クレアチニン測定法に基づくものであり、酵素法を用いる場合は補正が必要となる。</p> <p>*一部の亜集団には k 値の低下が必要な場合もある（低出生体重の小児患者など）。</p> <p>腎移植を受けた小児患者の場合、推奨用量（mg）（$7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$）の 1 日 1 回投与を移植後 10 日以内に開始して移植 200 日後まで継続する。</p> <p>腎以外の固形臓器移植を受けた小児患者の場合、推奨用量（mg）（$7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$）の 1 日 1 回投与を移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続する。</p> <p>用量の算出値はすべて、実際に投与可能な用量にするために最も近い 25 mg 刻みの数値に丸めること。用量の算出値が 900 mg を超えた場合は、最高用量（900 mg）を投与すること。内用液は、上記の式によって算出した用量の投与が可能であることから好ましい剤形である。しかし、用量の算出値が錠剤用量から 10% 以内の差であり、かつ患者が錠剤を飲み込める場合は、Valcyte フィルムコーティング錠を使用してもよい。たとえば、用量の算出値が 405 mg～495 mg の場合は 450 mg 錠 1 錠を投与すればよい。</p> <p>血清クレアチニン値の定期的モニタリングを行い、身長および体重の変化を考慮に入れて予防期間中に用量を適宜調整することが望ましい。</p> <p>特殊集団の用法・用量 腎障害のある患者： 血清クレアチニン値またはクレアチニンクリアランスを慎重にモニターすること。下表に示すようにクレアチニンクリアランスに基づいて用量を調整する必要がある。</p>
--	--	--

		<p>推定クレアチンクリアランス (ml/min) は以下の式によって血清クレアチニン値から算出できる。</p> <p>男性の CrCl =</p> $\frac{(140 - \text{年齢 [歳]}) \times (\text{体重 [kg]})}{(72) \times (0.011 \times \text{血清クレアチニン値 } [\mu\text{mol/L]})}$ <p>女性の CrCl = 0.85 × 男性の CrCl</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CrCl (mL/min)</th> <th>導入用量</th> <th>維持／予防用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 60</td> <td>900 mg (2錠) 1日2回</td> <td>900 mg (2錠) 1日1回</td> </tr> <tr> <td>40～59</td> <td>450 mg (1錠) 1日2回</td> <td>450 mg (1錠) 1日1回</td> </tr> <tr> <td>25～39</td> <td>450 mg (1錠) 1日1回</td> <td>450 mg (1錠) 2日毎</td> </tr> <tr> <td>10～24</td> <td>450 mg (1錠) 2日毎</td> <td>450 mg (1錠) 週2回</td> </tr> <tr> <td>< 10</td> <td>推奨されない</td> <td>推奨されない</td> </tr> </tbody> </table> <p>血液透析を受けている患者： 血液透析を受けている患者 (CrCl < 10 mL/min) への推奨用量を示すことはできない。そのため、これらの患者には Valcyte フィルムコーティング錠を使用すべきではない。</p> <p>肝障害のある患者： 肝障害のある患者における Valcyte 錠の安全性および有効性は評価されていない。</p>	CrCl (mL/min)	導入用量	維持／予防用量	≥ 60	900 mg (2錠) 1日2回	900 mg (2錠) 1日1回	40～59	450 mg (1錠) 1日2回	450 mg (1錠) 1日1回	25～39	450 mg (1錠) 1日1回	450 mg (1錠) 2日毎	10～24	450 mg (1錠) 2日毎	450 mg (1錠) 週2回	< 10	推奨されない	推奨されない
CrCl (mL/min)	導入用量	維持／予防用量																		
≥ 60	900 mg (2錠) 1日2回	900 mg (2錠) 1日1回																		
40～59	450 mg (1錠) 1日2回	450 mg (1錠) 1日1回																		
25～39	450 mg (1錠) 1日1回	450 mg (1錠) 2日毎																		
10～24	450 mg (1錠) 2日毎	450 mg (1錠) 週2回																		
< 10	推奨されない	推奨されない																		
	備考																			
独国	販売名 (企業名)	Valcyte 450mg (Roche Pharma AG)																		
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者におけるサイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎の初期治療および維持治療 CMV 陽性ドナーから臓器提供を受けた 																		

			<u>CMV 陰性患者における CMV 感染症の予防</u>
		用法・用量	<p>CMV 網膜炎の初期治療： 900mg を 1 日 2 回×21 日間、食事とともに服用する。</p> <p>CMV 網膜炎の維持治療： 900mg を 1 日 1 回、食事とともに服用する。 網膜炎が悪化した場合には、初期治療を繰り返してもよい。但し、薬剤耐性の可能性についても考慮すること。</p> <p><u>臓器提供を受けた患者における CMV 感染症の予防：</u> <u>バルガンシクロビルとして 900mg を 1 日 1 回、食事とともに服用する。</u></p>
		備考	Rote Liste
仏国		販売名（企業名）	ROVALCYTE 450mg (Roche)
		効能・効果	<p>Rovalcyte は成人の後天性免疫不全症候群（AIDS）患者におけるサイトメガロウイルス（CMV）網膜炎の初期治療および維持治療に適応される。</p> <p><u>Rovalcyte は CMV 陽性ドナーから固形臓器の移植を受けた CMV 陰性の成人および小児（0～18 歳）における CMV 感染症の予防治療に適応される。</u></p>
		用法・用量	<p>サイトメガロウイルス（CMV）網膜炎の治療</p> <p>成人患者 CMV 網膜炎の初期治療 活動性 CMV 網膜炎患者に対し、バルガンシクロビルとして 900mg（Rovalcyte 450mg 錠を 2 錠）を 1 日 2 回、21 日間投与することが推奨される。錠剤はできるだけ食事とともに服用する必要がある。</p> <p>CMV 網膜炎の維持治療 初期治療の後、または非活動性 CMV 網膜炎を来した患者に対し、バルガンシクロビルと</p>

			<p>して 900mg (Rovalcyte 450mg 錠を 2 錠) を 1 日 1 回投与することが推奨される。錠剤はできるだけ食事とともに服用する必要がある。</p> <p>小児患者 CMV 網膜炎の治療における Rovalcyte の安全性および有効性は適切な対照をおいた臨床試験で確立されていない。</p> <p><u>固形臓器移植による CMV 感染症の予防治療</u> <u>成人患者</u> <u>腎移植を受けた患者に対し、バルガンシクロビルとして 900mg (Rovalcyte 450mg 錠を 2 錠) を 1 日 1 回投与することが推奨され、投与は移植後 10 日以内に開始し 100 日後まで継続する必要がある。</u> <u>予防投与は移植から 200 日後まで継続することができる。</u></p> <p><u>腎臓以外の固形臓器の移植を受けた患者に対し、バルガンシクロビルとして 900mg (Rovalcyte 450mg 錠を 2 錠) を 1 日 1 回投与することが推奨され、投与は移植から 10 日以内に開始し 100 日後まで継続する必要がある。</u> <u>可能な限り、本剤は食事中に服用する必要がある。</u></p> <p>小児患者 出生後すぐに固形臓器の移植を受け、CMV 感染症を発現するリスクの高い小児については、下記の公式に従い、体表面積 (BSA) および Schwartz の式 (ClCrS) で求めたクレアチニンクリアランス (ClCr) から独自の Rovalcyte 1 日推奨用量を算出する：</p> <p>小児に対する用量 (mg) = $7 \times \text{BSA} \times \text{ClCrS}$ (Mosteller の体表面積の計算式および Schwartz のクレアチニンクリアランス計算</p>
--	--	--	---

			<p>式は下記を参照のこと)。</p> <p>Schwartz の式に従って求めたクレアチニンクリアランスが 150 mL/min/1.73m² を超える場合、公式では最大値の 150 mL/min/1.73m² を使用する必要がある：</p> <p>Mosteller BSA (m²) =</p> $\sqrt{\frac{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}}{3600}}$ <p>Schwartz クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m²) =</p> $\frac{k \times \text{身長 (cm)}}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$ <p>式中、k は 2 歳未満の患者では 0.45*、2 歳以上 13 歳未満の男児および 2 歳以上 16 歳以下の女児では 0.55、13 歳以上 16 歳以下の男児では 0.7 とする。16 歳を超える患者は成人の用量を参照する。</p> <p>k の値は、Jaffe の血清クレアチニン測定法に基づくものであり、酵素法を使用した場合は修正を要することがある。</p> <p>*特定の集団に対しても、k 値の減算を要することがある (出生児低体重の小児など)。</p> <p>腎移植を受けた小児に対しては、独自の推奨 1 日用量 (7×BSA×ClCr [mg]) の投与を移植から 10 日以内に開始し、移植から 200 日後まで継続する必要がある。</p> <p>腎臓以外の固形臓器の移植を受けた小児に対しては、独自の推奨 1 日用量 (7×BSA×ClCr [mg]) の投与を移植から 10 日以内に開始し、移植から 100 日後まで継続する必要がある。</p> <p>算出された用量はすべて 25mg 単位で丸め、</p>
--	--	--	---

実際に投与可能な用量に近づける必要がある。算出された用量が 900mg を超える場合は、最高用量の 900mg を投与する必要がある。内用液は上記の計算式に従って算出された用量を投与できるという意味において推奨される剤型ではある。ただし、算出された用量が、錠剤で利用可能な用量の±10%以内に収まっており、患者が錠剤を嚥下できる場合には、Rovalcyte 錠を使用することができる。たとえば、算出された用量が 405～495mg であった場合、450mg 錠 1 錠を投与してよい。予防期間においては、血清クレアチニン濃度は定期的に測定し、身長および体重の変動を考慮に入れ、それによって用量を調節することが推奨される。

特殊患者における用法・用量

腎不全患者：

血清クレアチニン濃度またはクレアチニンクリアランスを慎重に監視する必要がある。用量は、下表に示す通り、クレアチニンクリアランスに基づいて調節する必要がある。

以下の計算式を用いて、血清クレアチニン濃度からクレアチニンクリアランス (mL/min) の推定値を求める：

男性の CrCl=

$$\frac{(140 - \text{年齢 [歳]}) \times (\text{体重 [kg]})}{(72) \times (0.011 \times \text{血清クレアチニン値 } [\mu\text{mol/L]})}$$

女性の CrCl=0.85×男性の CrCl

Rovalcyte 450 mg 錠		
CrCl* (mL/min)	導入用量	維持／予防用量
=60	900 mg (2 錠) を 1 日 2 回	900 mg 1 日 1 回

			<table border="1"> <tr> <td>40～59</td> <td>450 mg (1錠)を1 日2回</td> <td>450 mg 1日1回</td> </tr> <tr> <td>25～39</td> <td>450 mg (1錠)を 1日1回</td> <td>450 mg 2日毎</td> </tr> <tr> <td>10～24</td> <td>450 mg (1錠)を 2日毎</td> <td>450 mg 週2回</td> </tr> <tr> <td><10</td> <td>投与は推奨 されない</td> <td>投与は推奨さ れない</td> </tr> </table> <p>血液透析患者： 血液透析を受けている患者（ClCr <10mL/min）には、用量を推奨することが できない。したがって、Rovalcyte 450mg 錠を これらの患者に使用してはならない。</p> <p>肝不全患者： Rovalcyte 錠の安全性および有効性は肝不全 患者で評価されていない。</p> <p>小児患者： 固形臓器移植を受けた小児に対する投与用 量は、患者の腎機能、身長および体重に基 づいて決定する。</p>	40～59	450 mg (1錠)を1 日2回	450 mg 1日1回	25～39	450 mg (1錠)を 1日1回	450 mg 2日毎	10～24	450 mg (1錠)を 2日毎	450 mg 週2回	<10	投与は推奨 されない	投与は推奨さ れない
40～59	450 mg (1錠)を1 日2回	450 mg 1日1回													
25～39	450 mg (1錠)を 1日1回	450 mg 2日毎													
10～24	450 mg (1錠)を 2日毎	450 mg 週2回													
<10	投与は推奨 されない	投与は推奨さ れない													
	備考														
加国	販売名（企業名）	Valcyte 450mg (Hoffmann-La Roche Limited)													
	効能・効果	<p>VALCYTE（バルガンシクロビル塩酸塩）は 下記の成人患者に適応される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 後天性免疫不全症候群（AIDS）患者のサ イトメガロウイルス（CMV）網膜炎の治 療。 ・ <u>リスクのある固形臓器移植患者におけ るサイトメガロウイルス（CMV）感染症 の予防。この適応症は、CMV 感染症の リスクが高い心臓移植、肝移植、腎移植 および膵腎移植を受けた患者を対象と</u> 													

			<p><u>した二重盲検ダブルダミー実薬対照試験に基づくものである（ドナーCMV血清反応陽性／レシピエント血清反応陰性[D+/R-]（特定の固形臓器移植患者サブグループに関する情報は、「警告・使用上の注意」および「臨床試験」の項を参照のこと））。</u></p>
		<p>用法・用量</p>	<p>腎機能が正常な成人患者における CMV 網膜炎の治療用の推奨用量</p> <p>導入治療：活動性 CMV 網膜炎の患者への推奨用量は 900 mg 1 日 2 回（食事とともに）21 日間投与である。導入治療を延長すると、骨髄毒性のリスクが上昇するおそれがある（「警告・使用上の注意：血液学的毒性」の項を参照）。</p> <p>維持治療：導入治療後、または非活動性 CMV 網膜炎の患者の場合、推奨用量は 900 mg 1 日 1 回（食事とともに）投与である。網膜炎が悪化した患者には導入治療の再施行が必要な場合がある（「導入治療」の項を参照）。</p> <p><u>固形臓器移植を受けた成人患者における CMV 感染症の予防投与の推奨用量</u></p> <p><u>固形臓器移植を受けた患者の場合、推奨用量は 900 mg 1 日 1 回（食事とともに）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。</u></p> <p><u>固形臓器移植を受けた患者において、CMV 感染症予防のため投与された VALCYTE の安全性および有効性に関する移植後 6 ヶ月以降のデータはない。</u></p> <p>用量調整</p> <p>用量の減量：腎機能障害のある患者には</p>

VALCYTE の減量が必要である（「腎機能障害」の項を参照）。好中球減少症、貧血および／または血小板減少症を有する患者にも減量を検討すること（「副作用」の項を参照）。重度の好中球減少症（ANC<500/ μ L）、重度の血小板減少症（血小板数<25,000/ μ L）または重度の貧血（ヘモグロビン値<80 g/L）を有する患者に VALCYTE を投与してはならない。

腎機能障害：血清クレアチニン値またはクレアチニンクリアランスを慎重にモニターすること。表 6 および 7 に示すようにクレアチニンクリアランスに基づいて成人患者の用量調整を行う必要がある。

血液透析を受けている患者：
血液透析を受けている患者（CrCl<10 mL/min）には用量調整が必要であり、推奨用量を表 7 に示す。

表 6：腎機能障害のある患者に対する Valcyte 錠の用量

Valcyte 錠		
CrCl* (mL/min)	導入用量	維持／CMV 感染予防
≥ 60	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	推奨され ない	推奨されない

*クレアチニンクリアランスは以下の式によって血清クレアチニン値から算出する。

		<p>男性の CrCl=</p> $\frac{(140 - \text{年齢 [歳]}) \times (\text{体重 [kg]})}{(72) \times (0.011 \times \text{血清クレアチニン値 } [\mu\text{mol/L]})}$ <p>女性の CrCl=0.85×男性の CrCl</p>
	備考	
豪国	販売名（企業名）	Valcyte F.C. Tablets 450mg (Roche Products Pty Limited)
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> VALCYTE は後天性免疫不全症候群（AIDS）患者のサイトメガロウイルス（CMV）網膜炎の治療に使用する。 <u>VALCYTE は CMV 感染症のリスクのある患者の固形臓器移植後の CMV 感染および感染症の予防に適応される。</u>
	用法・用量	<p>AIDS 患者の CMV 網膜炎の治療</p> <p>導入治療 活動性 CMV 網膜炎の患者への推奨用量は 900 mg 1 日 2 回、食事とともに 21 日間投与である。導入治療を延長すると、骨髄毒性のリスクが上昇するおそれがある（「使用上の注意：血液学的毒性」の項を参照）。</p> <p>維持治療 導入治療後、または非活動性 CMV 網膜炎の患者の場合、推奨用量は 900 mg 1 日 1 回、食事とともに投与である。網膜炎が悪化した患者には導入治療の再施行が必要な場合がある（「導入治療」の項を参照）。</p> <p><u>移植患者の CMV 感染症の予防</u></p> <p><u>腎移植</u> <u>腎移植患者への推奨用量は 900 mg 1 日 1 回、食事とともに投与であり、移植後 10 日以内に開始して移植 200 日後まで継続する。</u></p> <p><u>腎以外の固形臓器移植</u></p>

他のすべての固形臓器移植患者の場合、推奨用量は 900 mg 1 日 1 回、食事とともに投与であり、移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで継続する。

特別な患者集団

腎機能障害のある患者

血清クレアチニン値またはクレアチンクリアランスを慎重にモニターすること。表 9 に示すようにクレアチンクリアランスに基づいて用量を調整する必要がある。

表 9 腎機能障害のある患者に対する VALCYTE 錠の用量

Valcyte 錠		
CrCl* (mL/min)	導入用量	維持 / CMV 感染予防
≥ 60	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	推奨され ない	推奨されない

*クレアチンクリアランスは以下の式によって血清クレアチニン値から算出可能である。

男性の CrCl =

$$\frac{(140 - \text{年齢 [歳]}) \times (\text{体重 [kg]})}{(72) \times (0.011 \times \text{血清クレアチニン値 } [\mu\text{mol/L]})}$$

女性の CrCl = 0.85 × 男性の CrCl

小児患者

		<p>小児患者における VALCYTE の安全性および有効性は適切な対照を設けた臨床試験では確立されていない。</p> <p>CMV 感染症のリスクのある固形臓器移植を受けた生後 4 ヶ月～16 歳の小児患者の場合、Valcyte 1 日 1 回投与の推奨用量は、体表面積 (BSA) および修正 Schwartz の式によるクレアチニンクリアランス (CrCl) に基づき、以下の式によって算出される。</p> <p>小児用量 (mg) = 7 × BSA × CrCl (Schwartz の式による算出値)</p> <p>Schwartz の式によるクレアチニンクリアランスの算出値が 150 mL/min/1.73m² より高値の場合は、最大値 (150 mL/min/1.73m²) を計算式に使用すること。</p> <p>Mosteller BSA (m²) =</p> $\sqrt{\frac{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}}{3600}}$ <p>Schwartz クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m²) =</p> $\frac{k \times \text{身長 (cm)}}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$ <p>k=0.45 (2 歳未満の患者)、0.55 (2 歳～13 歳未満の男児および 2 歳～16 歳の女児)、0.7 (13 歳～16 歳の男児)。</p> <p>用量の算出値はすべて、実際に投与可能な用量にするために最も近い 25 mg 刻みの数値に丸めること。用量の算出値が 900 mg を超えた場合は、最高用量 (900 mg) を投与すること。内用液は、上記の式によって算出した</p>
--	--	---

			用量の投与が可能であることから好ましい剤形である。しかし、用量の算出値が錠剤含量から 10%以内の差であれば、Valcyte 錠を使用してもよい。たとえば、用量の算出値が 405 mg～495 mg の場合は 450 mg 錠 1 錠を投与すればよい。	
		備考		
<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、</u> <u>該当国の標準的使用内容を記載する。)</u></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)		
		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>

・本剤の海外開発会社である Roche 社において、主要な試験として実施された PV16000 試験に関する文献を示す。また、腎移植患者で投与期間延長検討した検証試験（IMPACT 試験）についても文献を示す。

<海外における臨床試験等>

- 1) Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2004 Apr;4(4):611-20. (米国ガイドラインの引用文献 83)

high-risk(D+/R-)の心臓、肝臓、腎臓、腎-膵臓、腎-肝臓移植患者を対象に、経口 ganciclovir を対照とした valganciclovir の相対的な臨床効果、安全性および PK を検討した二重盲検実薬対照試験（PV16000 試験）。370 名を対象とし、valganciclovir 錠（900 mg once daily）又は ganciclovir カプセル（1000 mg t.i.d.）を移植後 100 日まで経口投与し、両群間の移植後 6 ヶ月以内における CMV 感染症を発症した割合の差（移植臓器別で層調整した推定値）は 0.034（95%CI 値：-0.042～0.110）であり、CMV 感染症の発症予防が ganciclovir カプセルに劣らないことが確認された。

- 2) Wiltshire H, Hirankarn S, Farrell C, Paya C, Pescovitz MD, Humar A, et al. Pharmacokinetic profile of ganciclovir after its oral administration and from its prodrug, valganciclovir, in solid organ transplant recipients. Clin Pharmacokinet. 2005;44(5):495-507.

上記の PV16000 試験において、valganciclovir 錠（900 mg once daily）又は ganciclovir カプセル（1000 mg t.i.d.）を移植後 100 日まで、推定 Ccr を指標に投与量を調節して経口投与した。母集団薬物動態解析により推

定された valganciclovir 錠投与時の血漿中 ganciclovir の AUC_{0-24hr} は肝、心及び腎移植患者でそれぞれ 46.0、40.2、48.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ (平均値) であり、移植別での差は認められなかった。全症例での血漿中 ganciclovir の AUC_{0-24hr} は valganciclovir 錠及び ganciclovir カプセル投与時ではそれぞれ 46.3、28.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ (平均値) であり、valganciclovir 錠投与時は ganciclovir カプセル投与時の約 1.65 倍であった。

- 3) Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2010 May;10(5):1228-37. (米国ガイドラインの引用文献 88 に相当、英国ガイドラインの引用文献 14)

high-risk(D+/R-)の腎臓移植患者を対象に、valganciclovir 錠 (900 mg、1日1回) の 100 日投与と 200 日投与における CMV 感染症の予防効果を検討した二重盲検プラセボ対照比較試験 (IMPACT 試験)。326 名を割付けし、移植後 12 ヶ月までの CMV 感染症発症率は、100 日投与群に比べ 200 日投与群で低かった (16.1% vs. 36.8%; $p < 0.0001$)。CMV 血症についても 200 日投与群で有意に低かった (37.4% vs. 50.9%; $p = 0.015$ at month 12)。生検により確認された急性拒絶反応の頻度については、群間で有意差は認められなかった (11% vs. 17%, respectively, $p = 0.114$)。有害事象の発現頻度は両群で同程度であり、多くは軽度から中等度の事象であり、study medication との関連はなかった。

※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)

(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)

<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）から（5）を踏まえると、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公知であり、日本人にも外挿可能と考えられることから、要望された効能・効果は妥当と考える。ただし、「ALG や Alemuzmab などの抗リンパ球抗体治療を受けた患者」については、CMV 感染症発症のハイリスク集団となるものの、海外でも適切な対照をおいた臨床試験が行われておらず、欧米等 6 ヶ国いずれの承認内容にも含まれていないことから、適応対象に含めるか否かは検討が必要と考える。

<要望用法・用量について>

成人に対する推奨用量は、「900mg を 1 日 1 回」が適切であると考え（要望されている用法・用量には「900mg を 1 日 2 回」と記載されているが、「1 日 1 回」の誤記と思われる）。投与期間については海外でエビデンスが得られ推奨されている投与期間である「腎移植では移植後 10 日以内に開始して移植 200 日後まで」、「腎以外の固形臓器移植では移植後 10 日以内に開始して移植 100 日後まで」が適切であると考え。

小児患者における固形臓器移植後の CMV 感染症の予防の用量については、備考に示したとおり第 II 回要望（要望番号；II-168）として別途検討されている。

<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こ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、標準的療法に位置づけられているが、本邦では固形臓器移植後の CMV 感染症予防薬が存在せず、医療上の必要性は高い。国内外の医療環境の違い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ことから、本剤での適応拡大が望まれる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

上記のとおり、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公知であり、日本人にも外挿可能と考える。

「臓器移植ファクトブック 2014」によれば、2013年の腎移植数は1586例であり、肝移植数は408例である。対象患者数が限られており、治験を実施する場合は、さらにその中でCMV感染症の発症リスクの高い患者を選定することになる。また、予防投与におけるCMV感染症の発症頻度を評価することを考えた場合には、少数例での有効性の検出は不可能である。

以上を踏まえた場合、移植患者を対象として予防投与の効能効果を取得するための治験実施は難しいと考える。

5. 備考

<その他>

・関連する要望（小児）

第II回要望（要望番号；II-168）で、小児腎臓病学会から「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」の要望が提出されている。当該要望については第14回検討会議（平成24年12月26日開催）にて「医療上の必要性が高い」と評価され、平成25年1月31日付けで開発が要請されている。公知申請が妥当と考える旨の企業見解を提出し、現在、WGにて詳細に検討中である。

6. 参考文献一覧

(1) 無作為化比較試験、薬物動態等に係る公表文献としての報告状況

- 1) Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004 Apr;4(4):611-20.
- 2) Wiltshire H, Hirankarn S, Farrell C, Paya C, Pescovitz MD, Humar A, et al. Pharmacokinetic profile of ganciclovir after its oral administration and from its prodrug, valganciclovir, in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(5):495-507.
- 3) Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010 May;10(5):1228-37.