

(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	II-168
	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 checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
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。)	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 (要望された用法・用量について記載する。)	<p>・ <u>下記のBSA(体表面積)と修正クレアチニンクリアランスを元に計算した用量を1日1回投与する。</u></p> <p>小児用量 (mg) = $7 \times \text{BSA} \times \text{CrCl}$ <u>(下記、シュワルツ式を利用)</u></p> <p>・ <u>Mosteller BSA</u> $= \sqrt{\text{身長 (cm)} \times \text{体重(kg)} / 3600}$</p> <p>・ <u>シュワルツ CrCl (ml/min./1.73m²)</u> $= k \times \text{身長 (cm)} / \text{血清 Cr (mg/dL)}$</p> <p>・ <u>k値は、</u> <u>0.45; 2才未満</u> <u>0.55; 男児2才～13才未満、</u> <u>女児2才～16才</u> <u>0.7; 男児13才～16才</u></p>
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <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 (特記事項等)
企業としての開発 の意思	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 開発の意思については、「医療上の必要性に係る基準への該当性」欄に記載した点についての判断が難しいため、成人の効能との関係についての検討会議の結論を確認後に回答したいと考えます。
「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。)	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 成人において、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に感染すると、症状が重くなりがちで、死亡することもあるとされています。これは小児において差異を生じるとは考え難いため、生命に重大な影響がある疾患と考えます。 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 本薬は国内では成人の治療投与が承認されています。一方海外では成人、小児ともに腎移植患者のCMV感染治療投与の承認はなく、予防投与のみが承認されています。 今回小児腎臓病学会から成人では承認のない予防適応が要望されました。過去に本剤の成人での開発に際して、国内の移植領域の専門医からは、治療投与の適応が望まれており、予防適応は無くても問題ないとの意見を聴取しています。これらを踏まえ、小児予防投与の医療上の必要性については成人の効能との関係を考慮する必要があると考えます。 (6) 要望の妥当性欄を参照)
備考	

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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		豪国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	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)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライン名		効能・効果 (または効能・効果に関連)																																																		
	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)																																																									

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。)		のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連 のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連 のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連 のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連 のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連 のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連 のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連 のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連の ある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連 のある記載箇所)		

	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

(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>

医療上の必要性について記載したとおり、本薬は国内では成人の治療投与が承認されています。一方海外では成人、小児ともに腎移植患者のCMV感染治療投与の承認はなく、予防投与のみが承認されています。

今回小児腎臓病学会から成人では承認のない予防適応が要望されましたが、過去に本剤の成人での開発に際して、国内の移植領域の専門医からは、治療投与の適応が望まれており、予防適応は無くても問題ないとの意見を聴取しています。

以上から、小児の予防治療の必要性については成人の効能との関係を踏まえて、検討会議の結論を待ちたいと考えます。

<要望用法・用量について>

小児を対象とした用量調整については、要望書に記載のとおり海外で検討されています。また、成人においては薬物動態に明らかな人種差が認められていません。一方投与期間については、国内では予防投与の適応はないため、長期間の投与は想定されていませんが、海外の予防投与では「移植後 100 日」とされています。用法用量は効能効果に依存するため、本投与期間の適切性については効能効果の判断を待ちたいと考えます。

<臨床的位置づけについて>

要望書に記載の通り、「CMV 感染症を発症するリスクの高い小児の固形臓器移植（腎移植、心移植）患者」において、予防的な投与が望まれる背景は理解できるものの、本剤には骨髄抑制、発がん性、生殖毒性等のリスクがあり、成人での予防適応を持たない状況下で、小児における予防投与に関してリスクを上回るベネフィットがあると判断できるかは不明です。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

「臓器移植ファクトブック 2010」によれば、2009 年の腎移植数は 1312 例であり、そのうち 0～9 歳が 30 例（うち生体腎 29 例）、10～19 歳が 54 例（うち生体腎が 46 例）となっています。対象患者数は限られており、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ります。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と考えます。以上を踏まえた場合、小児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ます。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)