

(別添様式)

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>6 位 (全 8 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>・ (選定理由)</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 <input type="checkbox"/> 適応外薬</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>臓器移植時のサイトメガロウイルス感染症</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、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> <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： 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> <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>
	<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)</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</p> <p>(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とされる。</p> <p>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。</p> <p>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</p>	

	<p>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)</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以前より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>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。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1990年代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。</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。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<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		
	[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を下線)		
	米国	販売名 (企業名)	Cytogam (CSL Behring)
		効能・効果	<u>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</u>
		用法・用量	<u>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。</u> 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： 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 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
		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	<u>腎臓移植時のサイトメガロウイルス感染症予防</u>
		用法・用量	<u>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。</u> 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： 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
		備考	
豪国	販売名（企業名）	CMV Immunoglobulin-VF (CSL Biotherapies)	
	効能・効果	<u>1、腎移植及び骨髄移植時のサイトメガロウイルス感染の予防</u> <u>2、サイトメガロウイルス感染の治療</u>	
	用法・用量	<u>1、CMV 感染の予防</u> <u>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。</u> <u>2、CMV 感染の治療</u> <u>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</u>	

			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。
		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		
	[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>

オランダのエルゼビアサービスが運営する EMBASE 及び米国の国立衛生研究所の文献データベース Pub Med を用いて検索した（2011年8月30日）。また、検索期間は2011年までのものとした。

key word : "cytomegalovirus" AND "cytogam" Result : 200

さらに

Limits "controlled clinical trial" Result : 18

Limits "meta analysis" Result : 1

Limits "randomized controlled trial" Result 9

Limits "systematic review" Result 1

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における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 陽性のドナーから腎臓を移植された CMV 血清陰性患者 59 例を CMV 免疫

グロブリン投与群と無治療群を対照群として割り付け検討した。

結果：ウイルス学的に確認された CMV 関連症状の発症率が、対照群が 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対照群の 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対照群の 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 疾患は対照群が 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対照群が 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 感染症のリスクの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. Cytomegalovirus immune globulin prophylaxis in liver transplantation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1993 119:10 (984-991)

目的：肝移植レシピエントにおける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：無作為化、二重盲検、プラセボ比較試験であり、4 施設、141 名のレシピエントを CMV 免疫グロブリン投与群 (69 名) とプラセボ (1% アルブミン) 対照群 (72 名) に割り付けた。CMV 免疫グロブリンの投与は 150 mg/kg を移植 72 時間以内とその後 2、4、6、8 週間後に投与し、100 mg/kg を 12、16 週間後に投与した。

結果：重篤な CMV 感染症を伴う合併症について対照群が 26% に対し CMV 免疫グロブリン投与群が 12% であった ($P=0.02$)。また、2 つ以上の臓器の CMV 疾患を含む重篤な CMV 関連疾患、CMV 肺炎、または CMV 関連の侵襲的真菌感染の発症率は、対照群が 18% であったのに対し CMV 免疫グロブリン投与群が 7% であった ($P=0.04$)。

結論：以上より CMV 免疫グロブリンは重篤な CMV 関連疾患を減少させることが示唆された。

<日本における臨床試験等>

該当なし

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

1) 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。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 (既出の海外における臨床試験等でしめた 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。

2) Falagas M.E. et. al. Cytomegalovirus immune globulin (CMVIG) prophylaxis is associated with increased survival after orthotopic liver transplantation. *Clinical Transplantation* 1997 11:5 I (432-437)

肝移植後のサイトメガロウイルス(CMV)免疫グロブリンの CMV 予防効果と long-term survival の効果について評価した。

CMV 免疫グロブリン投与群 (90 名) とプラセボ対照群 (72 名) を評価した結果、初年の CMV 予防効果が投与群が 86%に対し対照群が 72%であった (P=0.029)。また、long-term survival は投与群が 68%で対照群が 55%であった (P=0.055)。

CMV 免疫グロブリンは肝臓移植のレシピエントにおいて、重篤な CMV 合併症を低下させることが示唆された。

3) 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。

4) Tzakis A.G. Cytomegalovirus prophylaxis with ganciclovir and cytomegalovirus immune globulin in liver and intestinal transplantation. *Transplant Infectious Disease* 2001 3:SUPPL. 2 (35-39)

サイトメガロウイルス (CMV) 免疫グロブリンとガンシクロビルの併用療法は、肝臓移植及び小腸移植時において CMV 感染リスクを減少させ、さらに生存率を改善することを示唆している。

5) Snyderman D.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-label study. *Transplantation Proceedings* 2001 33:4 (2571-2575)

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 CMV High-risk

肝臓移植レシピエントにおいて、ガンシクロビルとサイトメガロ（CMV）免疫グロブリンの併用療法の CMV disease の効果について prospective、multicenter、open-label で評価した。

方法：39名の併用群と以前筆者が行った47名のプラセボ又はCMV免疫グロブリンの単剤群とで比較した。

結果：CMV disease は単剤群で50%であったのに対し併用群は28%であった（ $P=0.009$ ）。またCMV infection は単剤群で75%であったのに対し併用群では51%であった（ $P=0.001$ ）。また、重篤なCMV関連 disease は単剤群で28%であったのに対して併用群で5%であった（ $P=0.006$ ）。

これらのことよりCMV High-risk 肝臓移植レシピエントにおいて、ガンシクロビルとサイトメガロ（CMV）免疫グロブリンの併用療法はCMV disease の予防や重篤化を減少させることが示唆された。

6) Zamora M.R. et. al. Following universal prophylaxis with intravenous ganciclovir and cytomegalovirus immune globulin, valganciclovir is safe and effective for prevention of CMV infection following lung transplantation. American Journal of Transplantation 2004 4:10 (1635-1642)

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肺移植レシピエントにおいてガンシクロビルとCMV免疫グロブリン、バルガンシクロビルのCMVの予防効果について評価した。

ガンシクロビル（5mg/kg/日）とCMV免疫グロブリンを投与した後、バルガンシクロビル（450mgを1日2回）を投与した群（90名）とhistoricalに集積したHigh-doseアシクロビル投与群（140名）とを比較した。

バルガンシクロビル投与群はアシクロビル投与群と比較してCMV感染症の割合が有意に低かった（2.2% vs. 20%; $P<0.0001$ ）。

リスクの高い肺移植レシピエントにとって、ガンシクロビルとCMV免疫グロブリン、そしてバルガンシクロビルを組み合わせたCMV予防法は安全かつ有効な方法であることを示唆している。

7) Bonaros N.E. et. al. Comparison of combined prophylaxis of cytomegalovirus hyperimmune globulin plus ganciclovir versus cytomegalovirus hyperimmune globulin alone in high-risk heart transplant recipients. Transplantation 2004 77:6 (890-897)

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心臓移植レシピエントにおける、サイトメガロウイルス（CMV）免疫グロブリンとガンシクロビルの併用についての有効性をretrospectiveに評価した。

方法：CMV免疫グロブリン単剤群（96名）とCMV免疫グロブリン+ガンシクロビル併用群（111名）とを比較した。

結果 : overall survival は差がなかった。CMV 関連死が単剤群で 4 例あったが併用群では見られなかった (P=0.0326)。CMV disease は単剤群で 32.29%に対し併用群で 11.71%であった (P=0.0003)。CMV infection は単剤群で 53.12%、併用群で 65.77%と差は見られなかったが、移植心冠動脈病変 (CAV) は単剤群で 7.29%、併用群で 0.9% (P=0.0157) であり、overall infection は単剤群で 70.83%、併用群で 62.16% (P=0.03) であった。

結論 : CMV 免疫グロブリンとガンシクロビルの併用は CMV 関連死、CMV 感染症の低下に寄与することが示唆された。このことより、CMV 陽性のドナーから移植を受けた high-risk な心臓移植レシピエントにおいて推奨されるとしている。

8) Yamani M.H.et. al. The impact of CytoGam on cardiac transplant recipients with moderate hypogammaglobulinemia: A randomized single-center study. Journal of Heart and Lung Transplantation 2005 24:11 (1766-1769)

目的 : 低ガンマグロブリン血症の心臓移植レシピエントにおける、サイトメガロウイルス (CMV) 免疫グロブリンの効果を評価した。

方法 : 23 人の中程度の低ガンマグロブリン血症 (IgG : 350-50mg/dl) を Cytogam 投与群 (13 名) とプラセボ対照群 (10 名) とに randomized に割り付け評価した。

結果 : CMV infection は投与群で 15.4%に対して対照群で 60%であった (P=0.039)。

結論 : Cytogam の preemptive な投与は、中程度の低ガンマグロブリン血症のレシピエントにおいて CMV infection を低下させることを示唆した。

9) Ruttman E. et. al. Combined CMV prophylaxis improves outcome and reduces the risk for Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after lung transplantation. Transplantation 2006 81:10 (1415-1420)

目的 : 肺移植レシピエントにおける、ガンシクロビルとサイトメガロウイルス (CMV) 免疫グロブリンを組み合わせた治療法の CMV の予防効果について評価した。

方法 : CMV 陽性のドナーより移植をうけた High-risk なレシピエント (68 名) において、ガンシクロビルと CMV 免疫グロブリンの併用群 (38 名) とガンシクロビル単剤投与した対照群 (30 名) とを比較した。

結果 : 対照群で 5 名が CMV 合併症で死亡し (16.7%, P=0.014)、15 名が CMV 肺炎、3 名が CMV syndrome を発症した。また CMV disease において併用群が 5 名 (13.2%) であったのに対し、対照群で 13 名 (43.3%) であった (P=0.007)。さらにレシピエントの生存率も有意に併用群が優れていた (P=0.01)。1 年間の CMV 無病率は併用群で 71.5%であったのに対し、対照群で 52.1%であった (P=0.027)。3 年間の閉塞性細気管支炎症候群 (BOS) 無病率は併用群が 82%であったのに対し、対照群で 54.3%であった (P=0.024)。

結論 : CMV High-risk なレシピエントにおいて CMV 免疫グロブリンの投与は効果的であることに加え、また BOS のリスクを減らすことにも寄与したことを示唆した。

10) 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。

11) 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 valaciclovir（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 月の間に移植をうけた患者について、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：low-dose valaciclovir 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が示唆された。

（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>

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)

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>

(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) 国際的ガイドライン

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 (II).

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>

相川 厚. 腎移植後のサイトメガロウイルス (CMV) 感染症の診断と治療 - 日本臨床腎移

植学会“腎移植後サイトメガロ感染症ガイドライン” 医学のあゆみ 237 (5) 2011 より

CMV 感染症の治療

2. 治療薬

①高力価 CMV 抗体免疫グロブリン

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 免疫グロブリンの予防投与によって CMV disease 発生の低下や感染症の重症度の軽減を認めたと報告されている (エビデンスレベル II、III、IV a)。現在、わが国では保険適応となっていないが、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剤が使用可能になってからの報告は少なく、CMV 肺炎などの重症な臓器浸潤 CMV disease 時の治療や GCV 耐性 CMV disease の治療において抗ウイルス剤との併用の効果については不明である。わが国では重症化した場合の治療としてガンマグロブリンとして 1 日目 5g、2 日目 2.5g~5g、3 日目 2.5g~5g を静注して投与する施設が多いが、その臨床効果については不明である。

5. 予防投与方法 (prophylactic therapy)

CMV 感染の有無にかかわらず、予防を目的として投与する。3~6 カ月の継続投与が必要となる (推奨グレード C2)。VGCV の長期投与により白血球減少、腎機能障害などの副作用には注意する必要がある。また、耐性化や CMV の晩期発生 (late-onset CMV disease) の問題も報告されている (それぞれエビデンスレベル II、I、II)。D+/R-症例では高率に CMV 感染症が発症するので、予防投与が欧米では推奨されているが、わが国ではあまり行われていない (推奨グレード C)。

わが国では予防投与終了後のウイルスモニタリングは退院後も綿密に行うことができるため、腎移植後または拒絶反応治療後より VGCV450 mg/day で最長でも 30 日間の投与継続で可能と考える。ただし、投与終了後 12 週間は 1~2 週間毎にアンチゲネミア法による検査が勧められる (それぞれエビデンスレベル II、I、II、推奨グレード C1)。

高力価 CMV 抗体免疫グロブリンの予防的投与は D+/R-症例において CMV disease の発生を低下する (エビデンスレベル II、III、IVa、推奨グレード B)。

との記載がある。

(参考) 臓器移植ではないが、本邦におけるサイトメガロウイルス (CMV) 感染症に対する CMV 免疫グロブリンに関する記載があるガイドラインとして、造血細胞移植学会の“造血細胞移植ガイドライン—サイトメガロウイルス感染症—”中の関連項目について記載する。

VI. CMV 感染および CMV 感染症の予防対策

4. CMV 免疫グロブリンの投与

- ・CMV 感染症の発症予防に、受動免疫を期待して CMV 免疫グロブリンを投与する。

- ・免疫グロブリンの投与によって、急性 GVHD の重症度や敗血症の頻度の低下が認められている。

VII. CMV 感染症の治療

1. 治療の対象

- ・CMV 感染と CMV 感染症を区別することが重要で、CMV 感染症を治療の対象とする。

2. 治療の実際

- ・CMV 感染症と診断されれば、ただちにガンシクロビルを投与する。
- ・CMV 感染症の中でも、CMV 肺炎の場合には CMV 免疫グロブリンを併用する。
- ・治療効果の判定や治療期間の決定には、臨床所見と CMV 抗原血症検査（陽性細胞数）が有用である

との記載がある。

(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

(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 >

“臓器移植時のサイトメガロウイルス感染症”とした。

臓器移植においては免疫抑制剤の効果が強くなる一方で、移植患者（レシピエント）での免疫低下状態も増強されている。このことよりサイトメガロウイルスによる日和見感染が致命的疾患になることが懸念されている。

< 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。

投与スケジュールに関しては患者の症状に応じて対応することが望ましいと考えるが、米国における要望薬の添付文書で推奨されている下記スケジュールを参照とした。

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

肝、脾、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

<臨床的位置づけについて>

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。このことより抗ウイルス剤に加え要望薬を組み合わせることで、様々な症例に対応することが可能となる。

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望まれるものと考えられる。

尚、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最終的に判断することが適切であると考えられる。

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、安全性については既に公知であると考えられる。

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. Cytomegalovirus immune globulin prophylaxis in liver transplantation: A

randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1993 119:10 (984-991)

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

1) 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) Falagas M.E. et. al. Cytomegalovirus immune globulin (CMVIG) prophylaxis is associated with increased survival after orthotopic liver transplantation. *Clinical Transplantation* 1997 11:5 I (432-437)

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

4) Tzakis A.G. Cytomegalovirus prophylaxis with ganciclovir and cytomegalovirus immune globulin in liver and intestinal transplantation. *Transplant Infectious Disease* 2001 3:SUPPL. 2 (35-39)

5) Snyderman D.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-label study. *Transplantation Proceedings* 2001 33:4 (2571-2575)

6) Zamora M.R. et. al. Following universal prophylaxis with intravenous ganciclovir and cytomegalovirus immune globulin, valganciclovir is safe and effective for prevention of CMV infection following lung transplantation. *American Journal of Transplantation* 2004 4:10 (1635-1642)

7) Bonaros N.E. et. al. Comparison of combined prophylaxis of cytomegalovirus hyperimmune globulin plus ganciclovir versus cytomegalovirus hyperimmune globulin alone in high-risk heart transplant recipients. *Transplantation* 2004 77:6 (890-897)

8) Yamani M.H. et. al. The impact of CytoGam on cardiac transplant recipients with moderate hypogammaglobulinemia: A randomized single-center study. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005 24:11 (1766-1769)

9) Ruttman E. et. al. Combined CMV prophylaxis improves outcome and reduces the risk for Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after lung transplantation. *Transplantation* 2006 81:10 (1415-1420)

10) 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)

11) 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)

(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

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.

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

(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) 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>

相川 厚. 腎移植後のサイトメガロウイルス (CMV) 感染症の診断と治療 - 日本臨床腎移植学会 “腎移植後サイトメガロ感染症ガイドライン” 医学のあゆみ 237 (5) 2011 (参考)

造血細胞移植学会 “造血細胞移植ガイドラインーサイトメガロウイルス感染症 - ”