

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本造血細胞移植学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	5 位 (全 14 薬剤 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	シドフォビア
	販売名	ビスタイド
	会社名	Gilead
	国内関連学会	日本血液学会、日本小児血液学会、日本リンパ網内系学会 (選定理由) 造血細胞移植担当医の多くが所属しているため
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	未承認薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	造血細胞移植後のアデノウイルス感染症、BK 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。)	1 mg/kg
	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)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input 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	

<p>(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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>アデノウイルス感染症／BK ウイルス感染症は、造血細胞移植後の日和見感染症ですが、生着不全を含む白血球減少期や重症移植片対宿主病に対する免疫抑制剤大量投与時期に好発し、生命に危険を及ぼす重大な合併症です。</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>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><input type="checkbox"/> 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>現在、国内では、アデノウイルス感染症・BK ウイルス感染症に対して有効な抗ウイルス剤がなく、両ウイルスによる重篤な出血性膀胱炎・血球貪食症候群・ウイルス血症を併発した場合、致死的となることがあります。</p>
<p>備考</p>	

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><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)<u>に下線</u></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="1">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</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) <u>に下線</u>		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)	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>																																	
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。)	<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	造血細胞移植患者におけるアデノウイルス治療のガイドライン	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	造血細胞移植後のアデノウイルス感染症	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1 mg/kg を週 3 回 (または 5 mg/kg を週 1 回)	
	ガイドラインの根拠論文	Lindemans CA, Leen AM, Boelens JJ. How I treat adenovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. Blood 2010;116:5476-5485	
	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) 2011年9月にPubMedで英文論文を検索しました。症例数が多くて成人に投与された臨床試験を選定しました。

<海外における臨床試験等>

- 1) Bone Marrow Transplant 2003;31:481-486 では、29名の移植後患者の probable あるいは definite アデノウイルス感染症に対して、5 mg/kg を週1回で2~3回投与(以後は隔週で1回)し、69%でアデノウイルス消失、31%に腎障害を認めました。
- 2) Haematologica 2007;92:1254-1257 では15人の成人を含む26人の移植後患者の播種性アデノウイルス感染症に対して5 mg/kg 週1回か1 mg/kg 週3回投与し、24%にウイルス消失を認めました。
- 3) Transplant Infect Dis 2006;9:108-113 では、11人の移植後侵襲性アデノウイルス感染症患者に対して5 mg/kg 週1回か1 mg/kg 隔日投与し、腎障害は18%にしか認められませんでした。死亡した6例ではADV感染症が死因に直結しており、まだまだ cidofovir でADVの制御が十分出来ているとは言いがたい。

<日本における臨床試験等>

- 1) Bone Marrow Transplant 2004;34:909-914 では、16例の移植後患者のアデノウイルス出血性膀胱炎に対して1 mg/kg を週3回で3週間投与し、86%で

尿中アデノウイルス消失、71%に臨床症状の改善が得られ、懸念された腎障害も50%の症例では認めませんでした。

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

1) How I treat adenovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. Blood 2010;116:5476-5485 : 本邦からの1論文を含め14論文をreviewして、造血細胞移植後のアデノウイルス感染症に対して、cidofovir 使用に関するガイドラインを提唱している。

(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)

<日本における教科書等>

1) みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 (医薬ジャーナル社 2008) : アデノウイルス感染症の治療の箇所、「抗ウイルス剤として、ビダラビン、リバビリン、や cidofovir が試みられている。」と記載されている。

2) ガイドラインパースペクティブ造血幹細胞移植 (医薬ジャーナル社 2009) : アデノウイルスの治療の箇所、「現在、ADV の治療薬として有効性が報告されているのはリバビリン (静注用) と cidofovir である。」と記載されている。

(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) 米国で推奨されている効能・効果を踏襲しました。

<要望用法・用量について>

1) 本邦からの既報でもそうだったように、米国で推奨されている効能・効果を踏襲しました。

<臨床的位置づけについて>

1) 代替薬がありませんので、第1選択薬に該当します。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本邦での使用症例が少ないことから、副作用と有効性を検証すべく **phase II** 試験が望ましいと思います。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Lindemans CA, Leen AM, Boelens JJ. How I treat adenovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. Blood 2010;116:5476-5485
- 2) Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, et al. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 2003;31:481-486
- 3) Nagafuji K, Aoki K, Henzan H, et al. Cidofovir for treating adenovirus hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2004;34:909-914
- 4) Robin M, Marque-Juillet S, Scieux C, et al. Disseminated adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcome. Haematologica 2007;92:1254-1257
- 5) Symeonidis N, Jakubowski A, Pierre-Louis S, et al. Invasive adenovirus infections in T-cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: high mortality in the era of cidofovir. Transplant Infect Dis 2006;9:108-113