

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; 小児腎臓病学会 )</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>第5位 (全6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塩酸塩</p>
	<p>販売名</p>	<p>バリキサ錠 450mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>田辺三菱製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>小児腎臓病学会 (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 type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" 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>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</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する.)</p>	<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><b>小児用量 (mg) = 7 × BSA × CrCl</b> (下記、シュワルツ式を利用)</p> <p>・ <u>Mosteller BSA</u> = <math>\sqrt{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)} / 3600}</math></p> <p>・ <u>シュワルツ CrCl (ml/min./1.73m<sup>2</sup>)</u> = <math>k \times \text{身長 (cm)} / \text{血清 Cr (mg/dL)}</math></p>

		<p>・ k 値は、  <u>0.45; 2才未満</u>  <u>0.55; 男児2才～13才未満、          女児2才～16才</u>  <u>0.7; 男児13才～16才</u></p>
	<p>備 考          (該当する場合は          チェックする.)</p>	<p><input checked="" 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>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CMV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おり、これは小児も同様である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" 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 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>(1) 固形臓器移植後患者におけるサイトメガロウイルス感染症について</p> <p>近年免疫抑制薬の進歩により、腎臓および肝臓など固形臓器移植後の生存率および生着率は上昇している。</p> <p>一方で免疫抑制強化の結果、ウイルス感染症や腫瘍発生が移植後の問題となって来ている。その中でもサイトメガロウイルス感染は頻度も高く、小児固形臓器移植において重要課題である。移植前にサイトメガロウイルス既感染であることが多い成人レシピエントと異なり、小児レシピエントは、移植前にサイトメガロウイルス未感染であることが多い。ドナーの大部分はサイトメガロウイルス既感染者であるため、移植後早期から小児レシピエントにサイトメガロウイルス感染が発症し、抗ウイルス薬 (ガンシクロビル) の投与が必要となる。レシピエントが既感染の場合でも、免疫抑制薬投与により潜伏していたサイトメガロウイルスが再</p>	

<p>活性化し、感染症を発症することが多い。</p> <p>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、重症化して死亡することもあるとされている。また、早期診断、早期治療がされない場合、発熱、間質性肺炎、腸炎、肝炎、網膜炎、脳炎などを発症する可能性があり、免疫抑制薬の減量も必要となることから、結果として生着率にも影響を及ぼすこととなる。さらにウイルス感染に対する治療期間を含めると、移植にともなう入院期間も長くなってしまいう問題がある。</p> <p>(2) 国内で承認されているサイトメガロウイルス感染予防治療薬とその問題点について</p> <p>臓器移植（造血幹細胞移植も含む）におけるサイトメガロウイルス感染症の治療薬としては、ガンシクロビル（点滴静注薬）、バルガンシクロビル塩酸塩（錠剤）が承認されているが、いずれも小児に対する適応は承認されていない。また、両薬剤の添付文書には、サイトメガロウイルス感染予防の使用目的に対する安全性は確立されていないと記載されている。よって国内で現在承認されている固形臓器移植後のサイトメガロウイルス感染予防治療薬は、成人小児ともない。</p> <p>本邦では移植（固形臓器）後の小児に対して、サイトメガロウイルス感染症の治療または予防目的に、ガンシクロビル（点滴静注薬）、バルガンシクロビル塩酸塩（錠剤）が適正な用法・用量が設定されないまま、適応外使用されているのが現状である。ガンシクロビル（点滴静注薬）は、ルート確保が必要で入院治療となり、小児への負担が大きい。要望医薬品バルガンシクロビル塩酸塩（錠剤）は、経口投与のため、在宅治療も可能である。しかしながら低年齢児では錠剤を内服できないため、小児に適した剤形の検討が必要である。</p> <p>(3) 要望医薬品について</p> <p>要望医薬品バルガンシクロビルは、ガンシクロビルのプロドラッグであり、経口投与されたのち、腸管及び肝臓のエステラーゼにより速やかにガンシクロビルに変換される。作用機序はガンシクロビルと同じであるが、経口投与されたバルガンシクロビルのバイオアベイラビリティは、経口投与されたガンシクロビルの約 10 倍と報告されている。要望医薬品バルガンシクロビルは、米国で、「ハイリスクの腎臓、または心臓移植患者のサイトメガロウイルス感染予防」の効能・効果で、豪州では、「サイトメガロウイルス感染症のリスクのある固形臓器移植患者における移植後のサイトメガロウイルス感染および感染症予防」の効能・効果</p>
--

	<p>で、成人だけでなく小児においても承認されている。</p> <p>バルガンシクロビル塩酸塩の小児固形臓器移植患者を対象として海外で実施されたオープンラベル試験により、安全性および薬物動態が評価されている。</p> <p>以上より、本邦における小児固形臓器移植時の抗サイトメガロウイルス薬予防投与の承認を望む。</p> <p>(4) 医療上の有用性の判断基準への該当性について                  以上より、要望医薬品バルガンシクロビル塩酸塩は、医療上の有用性の判断基準「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると考える。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<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										
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 米国では、2010 年 8 月改訂の PI (prescribing information) に小児用量について承認記載されている。</li> <li>・ 欧州では小児適応なし。2013 年 5 月までに小児適応の治験が終了される旨、EMA の EMA/193382/2011 (2011 年 4 月 8 日発出) の文書に記載されている。</li> <li>・ 加国での小児適応なし。</li> <li>・ 豪州では、小児の効能・効果として明確な記載はなし。用法・用量欄に、小児における有効性・安全性は確立していないと記載の上、小児の用量調節方法の記載あり。また使用上の注意に、小児の有効性、安全性は確立していないこと、発がん性や精子形成阻害のリスクがあるため、小児に対してはリスクベネフィットを熟慮の上、ベネフィットが上回ると判断される場合にのみ限定して投薬することの記載あり。</li> </ul>										
	米国	<table border="1"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="513 1774 1375 1816">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1816 762 1861">販売名 (企業名)</td> <td colspan="2" data-bbox="762 1816 1375 1861">Valcyte (Hoffmann-La Roche Inc.)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1861 762 1998">効能・効果</td> <td colspan="2" data-bbox="762 1861 1375 1998">                     &lt;成人患者&gt;                     <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者でのサイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎</li> </ul> </td> </tr> </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)			販売名 (企業名)	Valcyte (Hoffmann-La Roche Inc.)		効能・効果	<成人患者> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者でのサイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎</li> </ul>
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)											
販売名 (企業名)	Valcyte (Hoffmann-La Roche Inc.)										
効能・効果	<成人患者> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者でのサイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎</li> </ul>										

			<p>の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>ハイリスクの腎臓、心臓、または腎臓－ 膵臓移植患者でのサイトメガロウイルス 感染予防.</u></li> </ul> <p><u>&lt;小児患者&gt;</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>ハイリスクの腎臓、または心臓移植患者の サイトメガロウイルス感染予防</u></li> </ul> <p><u>&lt;使用制限&gt;</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>成人または小児の肝臓移植患者のいずれ においても本剤の適応はない.</u></li> <li>・ <u>本剤は下記記載に関する有効性と安全性 は確立されていない.</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>－ <u>示されている以外の固形臓器移植で のサイトメガロウイルス感染の予防.</u></li> <li>－ <u>4ヶ月未満の固形臓器移植患者への サイトメガロウイルス感染予防.</u></li> <li>－ <u>先天的なサイトメガロウイルス感染 への治療.</u></li> </ul> </li> </ul> <p>(2010年8月改訂のPI (prescribing information に記載)</p>
		<p>用法・用量</p>	<p><u>&lt;成人用量&gt;</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>サイトメガロウイルス網膜炎の治療；</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>－ <u>初期；900mg（450mg錠を2錠）を1 日2回、21日間投与.</u></li> <li>－ <u>維持期；900mg（450mg錠を2錠）を 1日1回投与.</u></li> </ul> </li> <li>・ <u>心臓または腎臓－膵臓移植患者のサイ トメガロウイルス感染予防；</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>－ <u>900mg（450mg錠を2錠）を1日1回 移植後10日以内から100日まで投与.</u></li> </ul> </li> <li>・ <u>腎臓移植患者のサイトメガロウイルス感 染予防；</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>－ <u>900mg（450mg錠を2錠）を1日1回 移植後10日以内から200日まで投与.</u></li> </ul> </li> </ul> <p><u>&lt;小児用量&gt;</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>腎臓または心臓移植患者で4ヶ月から16 歳までのサイトメガロウイルス感染予防</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>－ <u>移植後10日から100日までは1日1</u></li> </ul> </li> </ul>

		<p><u>回用量アルゴリズムに基づいた用量を投与（クレアチンクリアランスの計算は修正シュワルツ式を小児1歳から2歳未満には使用する）</u></p> <p><u>&lt;小児用量の計算&gt;</u>  <u>移植後10日以内に投与を開始し、最大で移植後100日までのあいだ、下記のBSA（体表面積）と修正クレアチ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><u>小児用量（mg） = 7 × BSA × CrCl</u>  <u>（下記、シュワルツ式を利用）</u></p> <p><u>・ Mosteller BSA</u>  <u>≡ √ &lt;身長（cm） × 体重(kg)/3600 &gt;</u></p> <p><u>・ シュワルツ CrCl (ml/min./1.73m<sup>2</sup>)</u>  <u>≡ k × 身長（cm） / 血清 Cr（mg/dL）</u></p> <p><u>・ k 値は、</u>  <u>0.45; 4ヶ月～1才未満</u>  <u>0.45; 1才～2才未満（k値は通常の0.55ではなく0.45を使用する）</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	2010年8月改訂のPI(prescribing information)に記載.
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）	承認なし

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	Valcyte（Roche Products Pty Limited）
		効能・効果	<p>*小児の記載なし</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 後天性免疫不全症候群（エイズ）患者でのサイトメガロウイルス（CMV）網膜炎の治療</li> <li>・ サイトメガロウイルス（CMV）感染症のリスクのある固形臓器移植患者における移植後のサイトメガロウイルス感染および感染症予防.</li> </ul>
	用法・用量	<p>&lt;成人用量&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ サイトメガロウイルス網膜炎の治療； <ul style="list-style-type: none"> <li>－初期：推奨用量は 900mg を 1 日 2 回、21 日間食事と共に投与する．長期にわたる初期投与は骨髄毒性のリスクを上昇させる可能性がある．</li> <li>－維持期：初期治療に引き続き、900mg を 1 日 1 回、食事と共に投与する．状態が悪化した場合は初期治療を繰り返す．</li> </ul> </li> <li>・ 移植患者のサイトメガロウイルス感染症予防； 腎臓移植患者； <ul style="list-style-type: none"> <li>－900mg を 1 日 1 回、移植後 10 日以内から 200 日後まで食事と共に投与する．</li> </ul> 腎臓以外の移植患者； <ul style="list-style-type: none"> <li>－900mg を 1 日 1 回、移植後 10 日以内から 100 日後まで食事と共に投与する．</li> </ul> </li> </ul> <p>&lt;小児用量&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>小児患者では臨床試験における安全性及び有効性は確立されていない．</u></li> <li>・ <u>4ヶ月から 16 歳の固形臓器移植患者で、</u></li> </ul>	

		<p>サイトメガロウイルス感染症のリスクがある場合には、下記の <b>BSA</b> (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。</p> <p><b>小児用量 (mg) = 7 × BSA × CrCl</b> (下記、シュワルツ式を利用)</p> <p>・ <b>Mosteller BSA</b> = <math>\sqrt{\text{身長 (cm)} \times \text{体重(kg)}/3600}</math></p> <p>・ <b>シュワルツ CrCl (ml/min./1.73m<sup>2</sup>)</b> = <math>k \times \text{身長 (cm)} / \text{血清 Cr (mg/dL)}</math></p> <p>・ k 値は、 0.45; 2 才未満 0.55; 男児 2 才～13 才未満、 女児 2 才～16 才 0.7; 男児 13 才～16 才</p>									
	備考		<p>使用上の注意： 小児患者の臨床試験における安全性及び有効性は確立されていない。小児における <b>VALCYTE</b> の使用は特に注意を要する。 <b>VALCYTE</b> はがん原性の可能性が考えられる。発がんの可能性は成人より乳幼児、小児のほうが高い。<b>VALCYTE</b> は一時的あるいは永続的な精子形成阻害のリスクがある。このため男性不妊症を引き起こす可能性がある。小児に対しては主治医がリスクベネフィットを熟慮の上、ベネフィットが上回ると判断される場合にのみ限定して投薬すること。</p>								
<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>	<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" data-bbox="403 1680 1396 2049"> <thead> <tr> <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に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>用法・用量 (または用法・</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に下線)		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・
欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)											
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>

1) 海外における臨床試験成績等は、実際に開発を実施した Roche 社より今回要望書を記載するにあたり文献およびデータを入手した。

<海外における臨床試験等>

WV16726 試験：生後 4 ヶ月から 16 才までの小児 63 名の固形臓器移植患者でオープンラベル試験を実施（内訳；腎臓 33 名、肝臓 17 名、心臓 12 名、腎/肝臓 1 名）。薬物動態と安全性を評価する試験として実施。

腎機能と体表面積で補正した小児投与量では、成人投与量（900mg/日）に匹敵するガンシクロビル暴露量（AUC）、安全性、有効性を得た。

AUC は、移植のタイプや年齢で違いはなかった。

1)

背景情報（n=63）

Male, n (%)	34 (54)
Age groups, n (%)	
≤2 years	17 (27)
> 2 to 12< years	21 (33)
12-16 years	2 (40)
Median age [range], years	9.0 [0-16]
Median weight [range], kg	26.0 [5.2-91]
Median height [range], cm	127.0 [60-175]
Race, n (%)	
Caucasian	51 (81)
Black	1 (2)
Oriental	2 (3)
Other	9 (14)
Transplant type, n (%)	
Kidney	33 (52)
Liver	17 (27)
Heart	12 (19)
Kidney and liver	1 (2)
Cytomegalovirus status, n (%)	
D+/R-	25 (40)
D+/R+	24 (38)
D-/R+	12 (19)
D-/R-	2 (3)

Mean (SD) Pharmacokinetics of Ganciclovir in Pediatric Patients by Age

PK Parameter		Age Group (Years)		
		≤2 (n=2)	>2 - <12 (n=12)	≥12 (n=19)
Kidney (N=33)	AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL)	65.2 (16.6)	55.0 (11.9)	50.0 (11.6)
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	10.0 (0.04)	8.74 (2.47)	7.85 (2.10)
	t <sub>1/2</sub> (h)	3.10 (0.59)	4.40 (1.41)	5.67 (1.06)
Liver (N=17)	AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL)	69.4 (35.4)	58.4 (6.18)	35.6 (2.76)
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	11.7 (3.59)	9.35 (2.33)	5.55 (1.34)
	t <sub>1/2</sub> (h)	2.72 (1.32)	3.61 (0.80)	4.50 (0.25)
Heart (N=12)	AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL)	56.3 (23.2)	60.0 (19. )	61.2 (26.0)
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	8.22 (2.44)	12.5 (1.02)	9.50 (3.34)
	t <sub>1/2</sub> (h)	3.60 (1.73)	2.62 (0.65)	5.05 (0.70)

AUC 以外の PK パラメータは Roche 社よりデータ入手。

Most commonly reported on-treatment adverse events

All	Treatment-
-----	------------

Adverse events	events	Related events
	N (%)	N (%)
Diarrhea (下痢)	20 (32)	6 (10)
Pyrexia (発熱)	15 (24)	0
Upper respiratory tract infection (上気道感染症)	14 (22)	0
Hypertension (高血圧)	14 (22)	2 (3)
Vomiting (嘔吐)	13 (21)	2 (3)
Anemia (貧血)	9 (14)	2 (3)
Neutropenia (好中球減少症)	8 (13)	3 (5)
Nausea (悪心)	7 (11)	3 (5)
Constipation (便秘)	7 (11)	0
Transplant rejection (移植片拒絶)	6 (10)	0

【参考文献 1】

Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients.

Vaudry W, Ettenger R, Jara P, Varela-Fascinetto G, Bouw MR, Ives J, Walker R; Valcyte WV16726 Study Group.

Am J Transplant. 2009 Mar;9(3):636-43.

2) WP16296 試験 (Renal study) 及び WP16303 試験 (Liver study) :

小児の腎移植患者 (26 名) 及び肝移植患者 (20 名) を対象に Oral valganciclovir solution と intravenous ganciclovir の薬物動態を評価するオープンラベル試験を実施.

背景情報 (n=63)

V riable	Renal study (n=26)	Liver study (n=20)
Male, n (%)	17 (65.4)	11 (55)
Race, n (%)		
Caucasian	13 (50)	18 (90)
Black	5 (19.2)	2 (10)
Oriental	-	-
Other	8 (31)	-
Median age [range], years	12 [1-16]	2 [0-16]
Median weight [range], kg	32.4 [10.6-81.6]	11.9 [5.7-56.9]
Median height [range], cm	137.0 [74.0-185.0]	82.5 [59-175]
Mean estimated CrCL [SD], mL/min	109.9 [43.6]	153.4 [75.3]
CMV status, n (%)		
D+/R-	16 (62)	4 (20)
D+/R+	6 (23)	6 (30)
D-/R+	2 (8)	2 (10)
D-/R-	2 (8)	8 (40)
EBV status, n (%)		
D+/R-		5 (25)
D+/R+		6 (30)
D-/R+		2 (10)
D-/R-		6 (30)
D <sub>ND</sub> /R+		1 (5)

Pharmacokinetic parameters of ganciclovir in pediatric renal or liver transplant recipients						
Age group	Intravenous ganciclovir (200 mg/m <sup>2</sup> )			Oral valganciclovir (520 mg/m <sup>2</sup> )		
	0-5 years	6-11 years	12-16 years	0-5 years	6-11 years	12-16 years
Renal study	n=4	n=7	n=14	n=4	n=7	n=14
AUC <sub>0-24</sub> (mg·h/L)	22.18 (17.13-27.1)	37.86 (15.78-43.59)	38.58 (21.01-89.29)	22.22 (16.15-24.52)	43.78 (14.45-55.07)	39.88 (20.95-70.64)
C <sub>max</sub> (mg/mL)	10.19 (9.17-12.29)	9.03 (6.79-11.28)	9.40 (3.51-25.26)	5.10 (4.20-8.50)	6.01 (3.37-9.08)	5.40 (3.56-7.92)
Renal study	n=13	n=2	n=3	n=13	n=2	n=3
AUC <sub>0-24</sub> (mg·h/L)	24.3 (14.1-38.9)	35.2 (27.1-43.2)	23.4 (19.2-25.8)	23.4 (11.8-40.6)	46.8 (35.2-58.4)	25.8 (25-30.9)
C <sub>max</sub> (mg/mL)	12.2 (9.17-15)	9.29 (4.73-13.9)	11.8 (11.6-12.4)	5.51 (2.72-7.18)	5.29 (3.79-6.79)	6.9 (5.59-7.04)

【参考文献 2】

Pharmacokinetics of oral valganciclovir solution and intravenous ganciclovir in pediatric renal and liver transplant recipients.

Pescovitz MD, Ettenger RB, Strife CF, Sherbotie JR, Thomas SE, McDiarmid S, Bartosh S, Ives J, Bouw MR, Bucuvalas J.

Transpl Infect Dis. 2010 Jun;12(3):195-203.

<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) 【参考文献 3】

Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation.

Camille N. Kotton

Nat Rev Nephrol. 2010 Dec;6(12):711-21.

参考文献 1 と参考文献 5 を引用し、小児の固形臓器移植と CMV に関して下記の記載がされています。

「小児の臓器移植で生じる問題の多くは成人の場合と類似している。一般に、この小規模の患者集団ではデータが不足している傾向がある。小児臓器移植患者は成人より CMV に対する免疫がないことが多いため、初感染のリスクが高い。様々な小児移植プログラムにおける予防戦略には顕著な変動が存在する。予防療法の最適な期間は不明である。小児肺移植患者を対象とした研究から、ガンシクロビルの 12 週間予防投与は CMV ウイルス血症の予防に安全かつ有効で実現性が高い方法であることが明らかになった。バルガンシクロビル (50 mg/ml) の液剤は現在では小児用に承認されており、生後 4 ヶ月から 16 歳までの小児患者への投与が容易になる。小児におけるバルガンシクロビルの至適用量の決定は困難である。2009 年に発表された論文では、mg 単位で用量を求める以下の式が採用された： $7 \times \text{体表面積} \times \text{クレアチニンクリアランス}$  (Schwartz 法によって算出)。この論文では、この式を用いて用量を計算すれば

成人で安全性および有効性が確立されているレベルのガンシクロビル曝露が得られると結論している。」

2) 【参考文献 4】

Cytomegalovirus risk, prevention, and management in pediatric solid organ transplantation.

Judith M. Martin, Lara A. Danziger-Isakov

Pediatr Transplant. 2011 May;15(3):229-36.

Abstract を以下に記載します。

「サイトメガロウイルス (CMV) は臓器移植を受けた小児の疾患および死亡の重要な原因である。患者はドナーとレシピエントの血清状態に基づいて様々なレベルの CMV 疾患リスクがあることが知られており、CMV 血清陽性ドナーから臓器提供を受けた CMV 血清陰性レシピエントが最もリスクが高い。ガンシクロビルおよび/または経口バルガンシクロビルによる予防は CMV 感染の予防戦略として適切である。予防と早期投与方法をつないだハイブリッド戦略が CMV 疾患の予防のための代替法として登場した。しかし、最適な検査スケジュール、抗ウイルス薬の投与期間および用量、あるいは免疫グロブリン療法の役割に関する合意は得られていない。本稿では、小児臓器移植患者における CMV 感染および疾患の予防および治療に関する最新の文献および推奨事項を精査する。これらの患者における CMV 感染の予防および治療の最適な戦略を明らかにするには、複数の小児臓器移植センターで多施設無作為化臨床試験を実施する必要がある。」

(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>

該当なし

<日本における教科書等>

該当なし

(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) 【参考文献 5】

International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. (Transplantation. 2010 Apr 15;89(7): 779-95)

上記ガイドラインにおいて、「小児科医グループは、既存のガイドラインを考慮に入れて小児と成人に共通の問題を取り上げた。」と記載されており、基本的な治療

の方針に成人と小児で大きな違いはないとされています。小児に関する項ではありませんが、早期治療（Preemptive therapy）と予防投与（Antiviral Prophylaxis）のメリット・デメリットが下記のように纏められています。

表 3. 予防投与法と早期投与法の既知のベネフィットおよび限界の比較

項目	予防投与	早期投与
CMV 疾患	+++	+++
遅発性 CMV 疾患	++	-
CMV 再燃／治療無効	++	++
日和見感染の減少	+++	+
移植片生着の改善	++	-
拒絶の予防	++	-
生存率	++	-
他のウイルス	+	-
移植後リンパ腫	+	-
カポジ肉腫	+	-
安全性	++	+++
ロジスティクスの簡便化	+++	+
薬剤コストの低下	+	+++
モニタリングコストの低下	+++	+
耐性 CMV	++	+

CMV：サイトメガロウイルス、+：使いやすさとエビデンスの強さ、  
+++：最強のエビデンスまたはアプローチの優位性、-：エビデンスが存在しない

点滴静注ガンシクロビルや経口バルガンシクロビルの小児における Preemptive therapy は実施されているものの、その成績についての明確なデータは示されていない。一般的には点滴静注ガンシクロビルによる治療実績が多い。Prophylaxis に関しては、より一般的（more commonly）に実施されており、点滴静注ガンシクロビルと経口バルガンシクロビルはいずれも使用されている。経口ガンシクロビルの Prophylaxis については下記のような記載がされている。

「バルガンシクロビルは成人 SOT レシピエントにおける CMV 感染の予防のための有用な選択肢として登場し、小児患者における新しいデータは製剤および薬物動態に関する問題に対処するうえで有用である。このような状況では、意図せず低レベルになる可能性やガンシクロビル耐性が生じるリスクがあることから、小児 SOT レシピエントにおけるバルガンシクロビルの有効性に関するデータがまだ必要である。バルガンシクロビルの長期使用は小児を対象とした無作為化試験の主題ではなかったが、16 歳以上の患者では評価が行われている。吸収の間

題は腸移植患者では特に問題であると考えられる。バルガンシクロビルの使用は簡便性によって IV 経路より長期にわたる可能性が高い。動物における高用量での既知の発がん性および小児における長期ガンシクロビル療法の未知の影響を考慮すると、これは理論的に問題となる (Product Monograph Cytovene; Genentech, 旧 Hoffmann-La-Roche Limited, Basel, Switzerland)。」

また、小児における予防投与については、「一般に、成人における予防の指針となる原則は小児と同様であり、CMV ドナーとレシピエントの血清状態によって決定される。」と記載されており、下図のような regimen が推奨されている。

表 4. 小児における CMV 予防のための推奨レジメン

リスクカテゴリー	推奨レジメン (用量は本文を参照)	代替レジメン (用量は本文を参照)
低 (R+腎移植)	IV ガンシクロビル 2 週間 →PO バルガンシクロビル <sup>a</sup> 10 週間	IV ガンシクロビル 12 週間 一部の施設では 2~4 週間の 予防投与を採用
中 (R+肝移植 <sup>b</sup> および 心臓移植)	IV ガンシクロビル 12 週間	IV ガンシクロビル 2 週間→ PO バルガンシクロビル <sup>a</sup> 10 週間
高 (全 D+R-移植および R+肺移植および小腸移植 <sup>c</sup> )	IV ガンシクロビル 12 週間	一部の施設では 2~4 週間の 予防投与を採用、一部の施設 では 6 ヶ月までの長期予防 投与を採用

中リスクおよび高リスクのレシピエントに CMV 免疫グロブリンを推奨する専門家もいるが、CMV 免疫グロブリンがガンシクロビルまたはバルガンシクロビルの単独療法より優れていることを示した無作為化試験はない。使用する場合は、D+R-小腸、肺および心臓移植患者に投与されることが多い。上記のレジメンは絶対的な作用期間を表すものではない。

CMV D-R-患者は CMV 疾患のリスク (<5%) が低いので除外する。

<sup>a</sup> 小児が経口薬を服用できることを前提としている。そうでなければ IV ガンシクロビルが基本選択肢である。

<sup>b</sup> R+肝移植患者を低リスク群に分類する専門家もいる。

<sup>c</sup> R+小腸移植患者を中リスク群に分類する専門家もいる。

CMV : サイトメガロウイルス、IV : 静脈内、PO : 経口

## 2) 【参考文献 6】

Evidence-based care guideline for cytomegalovirus prophylaxis following solid organ transplants. 2001 Jun 7 (revised 2007 July 6).

Cincinnati Children's Hospital Medical Center - Hospital/Medical Center.

(<http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/cmvm.htm>)

ガイドライン自体は 2001 年に作成され、2007 年にリバイスされており、**valganciclovir** の適応が反映されていません。しかし、**Alternative Regimens** として **valganciclovir** が記載されており、成人の用量に相当するとされる小児への換算式が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

該当なし

(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) 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>

1) 以下の理由から、要望効能・効果は「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」と記載した。

➤ 米国、豪州で承認されている効能・効果が「ハイリスクの腎臓、または心臓移植患者のサイトメガロウイルス感染予防」となっていること

<要望用法・用量について>

1) 要望者は本邦でも米国、豪州と同様に本剤が使用できることを要望する。よって要望用法・用量は、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 回投与とする（ただし、国内成人承認用量 900mg を最大用量とする）。

2)

$$\text{小児用量 (mg)} = 7 \times \text{BSA} \times \text{CrCl}$$

(下記、シュワルツ式を利用)

$$\bullet \text{ Mosteller BSA} = \sqrt{\text{身長 (cm)} \times \text{体重(kg)} / 3600}$$

$$\bullet \text{ シュワルツ CrCl (ml/min./1.73m}^2\text{)} = k \times \text{身長 (cm)} / \text{血清 Cr (mg/dL)}$$

$$\bullet k \text{ 値は、} 0.45; 2 \text{ 才未満 } 0.55; \text{ 男児 } 2 \text{ 才} \sim 13 \text{ 才未満、女児 } 2 \text{ 才} \sim 16 \text{ 才}$$

$$0.7; \text{ 男児 } 13 \text{ 才} \sim 16 \text{ 才}$$

しかしながら、本邦における最終的な本剤の用法・用量については、実施される日本人小児患者の臨床試験（薬物動態試験）成績等を踏まえて決定することが望ましい。

2) また本邦には Oral solution が存在しないため、現時点では錠剤を内服できない小児患者さんについては検討できない。

3) 小児臓器移植（特に肝移植、腎移植）は低年齢で行われるため、国内に存在する剤形（錠剤）の他、米国、豪州で承認されている Oral solution 等の剤形が臨床開発されることが望まれる。

#### <臨床的位置づけについて>

1) 小児レシピエントは、移植前にサイトメガロウイルス未感染であることが多く、小児レシピエントのドナーの大部分はサイトメガロウイルス既感染者であるため、移植後早期から小児レシピエントはサイトメガロウイルス感染を発症し、抗ウイルス薬（ガンシクロビル）の投与が必要となる。一方成人レシピエントでは、移植前にサイトメガロウイルス既感染であることが多く、移植後のサイトメガロウイルス感染が問題となることは少ない。

要望医薬品バルガンシクロビルは、米国、豪州では、固形臓器移植の小児レシピエントに対するサイトメガロウイルス感染予防の効能効果で承認されている。海外小児固形臓器移植の小児レシピエントを対象とした臨床試験により、安全性および薬物動態が評価されており、本邦小児患者においても有用であると考えられる。本邦には固形臓器移植の小児レシピエントに対するサイトメガロウイルス感染予防の効能効果で承認されている薬剤はなく、要望医薬品バルガンシクロビルが国内小児患者に対して利用可能となることが望まれる。

なお、本邦における要望医薬品バルガンシクロビルの位置づけは、実施される日本人患者対象の臨床試験等を踏まえて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

1) 「臓器移植ファクトブック 2010」によれば、本邦における 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）となっている。本邦における固形臓器移植の小児レシピエント患者数が多くないことより、大規模な試験を実施することは難しいと考えるが、日本人小児患者における要望医薬品バルガンシクロビルのデータがほとんどないことから、日本人小児患者における有効性、安全性と薬物動態が検討できるような臨床試験の実施が必要と考える。米国、豪州小児患者での承認時の臨床試験成績と本邦で実施される臨床試験成績とを比較できるように、米国、豪州承認時の臨床試験プロトコルを参考にして、本邦での臨床試験プロトコルを計画することが適切であると考えられる。

2) 要望医薬品バルガンシクロビルの開発対象については、米国、豪州と同じであることが望ましいが、本邦には米国、豪州で承認されている Oral solution が存在しないことから、現時点では、錠剤を内服できかつ、一定以上の体重を有する小児患者に対して、臨床開発を行うことが望ましいと考える。本邦で実施される臨床試験成績を踏まえて、錠剤を内服できないような低年齢小児患者のための剤形開発が行われ、小児全体で本剤の利用が可能となることが望まれる。

--

## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) Vaudry W, Ettenger R, Jara P, Varela-Fascinetto G, Bouw MR, Ives J, Walker R; Valcyte WV16726 Study Group. Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 Mar;9(3):636-43.
- 2) Pescovitz MD, Ettenger RB, Strife CF, Sherbotie JR, Thomas SE, McDiarmid S, Bartosh S, Ives J, Bouw MR, Bucuvalas J. Pharmacokinetics of oral valganciclovir solution and intravenous ganciclovir in pediatric renal and liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010 Jun;12(3):195-203.
- 3) Kotton CN. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Dec;6(12):711-21.
- 4) Martin JM, Danziger-Isakov LA. Cytomegalovirus risk, prevention, and management in pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2011 May;15(3):229-36.
- 5) Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, Allen U, Humar A; Transplantation Society International CMV Consensus Group. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation.* 2010 Apr 15;89(7):779-95.
- 6) Evidence-based care guideline for cytomegalovirus prophylaxis following solid organ transplants. 2001 Jun 7 (revised 2007 July 6).  
Cincinnati Children's Hospital Medical Center - Hospital/Medical Center.  
(<http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/cmvm.htm>)