

(別添様式1)

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<br/>(該当するものにチェックする。)</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> 学会<br/>(学会名 ; 日本小児血液・がん学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体<br/>(患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人<br/>(氏名 ; )</p> |   |
| <p>優先順位</p>                     | <p>6 位 (全 9 要望中)</p>  |   |
| <p>要望する医薬品</p>                  | <p>成分名<br/>(一般名)</p>  | <p>ボルテゾミブ</p>   |
|                                 | <p>販売名</p>  | <p>ベルケイド®注射用 3mg</p>  |
|                                 | <p>会社名</p>  | <p>ヤンセンファーマ株式会社</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<br/>(該当するものにチェックする。)</p>  | <p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> |

|                                       |   |   |
|---------------------------------------|---|---|
| 要望内容                                  | <b>効能・効果</b><br>(要望する効能・効果について記載する。)  | 再発又は難治性の小児急性リンパ性白血病   |
|                                       | <b>用法・用量</b><br>(要望する用法・用量について記載する。)  | 既承認内容 (1. 未治療の多発性骨髄腫、2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫) に加え、<br>3. 再発又は難治性の小児急性リンパ性白血病<br>通常、ボルテゾミブとして 1.3mg/m <sup>2</sup> (体表面積) 1日1回、週2回静脈内投与又は皮下投与する。<br>なお、患者の状態により適宜減量する。 |
|                                       | <b>備考</b><br>(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<br>(特記事項等)<br>ステロイド、ビンクリスチン、L-アスパラギナーゼ、アントラサイクリン系薬剤との併用での多剤併用療法での承認を要望   |
| 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。) | 約 <u>35</u> 人<br><推定方法><br>日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)による第一再発小児急性リンパ性白血病(ALL)に対するリスク別臨床研究・前方視的観察研究(ALL-R08-I; 2009年6月登録開始～2013年10月登録終了)において直近1年間に登録された症例数は28例で、そのほとんどが今回の対象となるような早期再発例および移植後再発例であった。また本邦にて一年間に発症する小児ALL患者5～600例のうち、1%とされる初期治療に反応が乏しいいわゆる寛解導入不応例を加えて、約35例とした。   |   |
| 国内の承認内容 (適応外薬のみ)                      | (効能・効果及び用法・用量を記載する)<br><b>効能又は効果／用法及び用量</b><br>多発性骨髄腫<br><br><b>用法及び用量</b><br>1. 未治療の多発性骨髄腫<br>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして 1.3mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を1、4、8、11、22、25、29、32日目に静脈内投与又は皮下投与し、10日間休薬 (33～42日目) する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与又は皮下投与し、13日間休薬 (30～42日目) する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。<br><br>2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 |   |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を週2回、2週間(1、4、8、11日目)静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬(12~21日目)する。この3週間で1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。</p> <p>8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)静脈内投与又は皮下投与した後、13日間休薬(23~35日目)する。この5週間で1サイクルとし、投与を繰り返す。</p>  |
| <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性<br/>(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>本薬剤の適応となる再発又は難治性の小児急性リンパ性白血病は既存の薬剤および治療法に抵抗性でこのままでは寛解・治癒の望めないような非常に予後不良な致死的な転帰をたどる疾患であり、疾患の重篤性はア「生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)」に該当すると考えた。</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 checked="" 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>米国 Therapeutic Advances in Childhood Leukemia (TACL)における、小児再発難治性 ALL に対して行われた、ボルテゾミブ、デキサメサゾン、ビンクリスチン、ドキソルビシン、および Peg アスパラギナーゼの併用療法を施行した第1相試験において9例中7例(78%)が、引き続いて行われた第2相試験においては22例中16例(73%)が骨髄寛解に入り、ボルテゾミブを中心とした併用療法の極めて高い有効性が報告されている。</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<br/>(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>いずれの国においても承認なし</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></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<br/>(欧米等 6 か</p>                | <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> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p>   |  |                             |  |    |           |  |       |  |       |  |    |  |    |           |  |       |  |       |  |    |  |    |           |  |       |  |       |  |    |  |    |           |  |       |  |       |  |    |  |    |           |  |       |  |       |  |    |  |    |           |  |       |  |       |  |    |  |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p>国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての、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>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）</p>  |  |
|   | 米国  | <p>ガイドライン名</p> <p>米国の National Cancer Institute による PDQ® (Physician Data Query)</p>  |
|   |   | <p>効能・効果<br/>（または効能・効果に関連のある記載箇所）</p> <p>Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®) Treatment of Relapsed Childhood ALL</p>   |
|   |   | <p>用法・用量<br/>（または用法・用量に関連のある記載箇所）</p> <p><b>Standard Treatment Options for First Bone Marrow Relapse of Childhood ALL</b></p> <p>Standard treatment options for first bone marrow relapse include the following:</p> <p>1.Reinduction chemotherapy.</p> <p>2.Postreinduction therapy for patients achieving a CR2.</p> <p>Reinduction chemotherapy（中略）</p> <p>Evidence (chemotherapy):</p> <p>1. A COG study…</p> <p>2. A United Kingdom–based randomized trial…</p> <p>3. Investigators from the ALL-REZ BFM group…</p> <p>4. The combination of clofarabine…</p> <p><u>5. The combination of <b>bortezomib</b> plus vincristine, dexamethasone, peg-asparaginase, and doxorubicin was reported to induce complete response (with or without platelet recovery) in 80% of multiply relapsed patients with B-precursor ALL.[35][Level of evidence: 3iiiDiv].</u></p> |
|   | <p>ガイドラインの根拠論文</p> <p>Messinger Y H ら、Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia &amp; Lymphoma (TACL) Study. Blood 120:285 (2012).</p> |  |

|        |  |                               |   |
|--------|--|-------------------------------|---|
|        |  | 備考                            | <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page8#Section_1356">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page8#Section_1356</a> |
| 英国     |  | ガイドライン名                       |   |
|        |  | 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） |   |
|        |  | 用法・用量<br>（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<br>国 |  | ガイドライン名                       |   |
|        |  | 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） |   |
|        |  | 用法・用量<br>（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      |  | ガイド                           |   |

|  |    |                               |  |
|--|----|-------------------------------|--|
|  | 国  | ライン名                          |  |
|  |    | 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） |  |
|  |    | 用法・用量<br>（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<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） |  |
|  |    | 用法・用量<br>（または効能・効果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<br>効能・効<br>果に関連<br>のある記<br>載箇所)              |  |
|  | 用法・用<br>量<br>(または<br>用法・用<br>量に関連<br>のある記<br>載箇所) |  |
|  | ガイドラ<br>インの根<br>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>

PubMed を用いて、2013 年 12 月 13 日に「bortezomib, acute lymphoblastic leukemia」をキーワードとして検索した結果、42 報の文献が検索された。さらに「bortezomib, acute lymphoblastic leukemia, relapsed, pediatric or bortezomib, acute lymphoblastic leukemia, relapsed, children」として、検索を絞ったところ、5 報の文献が選択された。これらの中から、下記小児を対象とした臨床試験報告である 3 論文を選択した。いずれも、学術的知名度の高い雑誌の精査を受け、科学的な裏付けがなされた論文である。また日本における小児再発難治 ALL に対するボルテゾミブ併用化学療法についての後方視的解析の学会発表を一題とりあげている。

<海外における臨床試験等>

#### 1) Horton ら、Clinical Cancer Reserch 13(5):1516(2007)

- 対象患者：難治再発性の小児急性リンパ性白血病(ALL) 9 例および小児急性骨髄性白血病(AML) 3 例の計 12 例。
- 目的：小児再発難治白血病症例に対するボルテゾミブの最大耐用量(Maximum-tolerated dose;MTD)、容量制限毒性(Dose-limiting toxicity;DLT)、薬物動態(Pharmacokinetics;PK)および薬理作用を決定するための第一相臨床試験
- 方法：1.3mg/m<sup>2</sup>および 1.7mg/m<sup>2</sup>のボルテゾミブを週 2 回、2 週連続で単剤投与し 1 週間休薬する。投与第 1 サイクルにおけるボルテゾミブの PK と NF-κ B 活性を評価した。
- 結果：12 例のうち 7 例では急激な病状の進行やコントロール不能な感染

症により完全な評価が行えなかった。1.7mg/m<sup>2</sup>投与群の2例でDLTが出現、1例はグレード3の錯乱、もう1例はグレード4の発熱性好中球減少(グレード4の低血圧とグレード3のクレアチニン上昇を伴う)であった。1.3mg/m<sup>2</sup>投与群におけるPKはクリアランス：11m L/hour/ m<sup>2</sup>、中央コンパートメントの分布容積：6.7 L/ m<sup>2</sup>、半減期：12.6時間であった。NF-κB活性は5例で測定され、内2例ではボルテゾミブ投与後に一過性に上昇し、その後24時間で1/6～1/4に低下していることが確認された。

- 結論：小児白血病症例に対する週2回・2週連続投与・1週休薬での推奨投与量は1.3mg/m<sup>2</sup>である。ボルテゾミブによるNF-κB活性阻害は確認されたが、対象症例への単剤での治療効果には乏しかった。

## 2) Messinger ら、Pediatric Blood Cancer 55(2):254(2010)

- 対象患者：小児再発難治 ALL10例(B前駆細胞型9例、T細胞型1例)。内、5例が骨髄での第1再発、5例が第2再発。
- 目的：小児再発難治 ALL 症例に対する4剤を併用したボルテゾミブの最大耐用量(Maximum-tolerated dose;MTD)、容量制限毒性(Dose-limiting toxicity;DLT)を決定するための第一相臨床試験
- 方法：ボルテゾミブを中心にビンクリスチン・デキサメタゾン・PEG アスパラギナーゼ・ドキシソルビシンの4剤を加えた多剤併用寛解導入療法を行った。ボルテゾミブはday1, 4, 8, 11に投与され、投与量は1.0mg/m<sup>2</sup>(level 1)、1.3mg/m<sup>2</sup>(level 2)の2段階に設定された。
- 結果：4例が1.0mg/m<sup>2</sup>(level 1)で参加し、3例でDLTを認めず(1例はデキサメタゾンを中断したため評価不能。6例が次の1.3mg/m<sup>2</sup>(level 2)に参加した。内、1例でDLT(ボルテゾミブ初回投与後にGrade4の低リン血症、Grade3の横紋筋融解に加えて悪寒・疼痛・血圧低下・意識消失がみられ、以後のボルテゾミブを中止し、Grade4の低リン血症以外は改善した)を認めたが、以後の5例ではDLTは見られず第II相臨床試験におけるrecommended phase 2 dose (RP2D)は1.3mg/m<sup>2</sup>とした。その他本レジメンに伴う毒性は想定内であった。2例に軽度の末梢神経障害(Grade1~2)を認めた。9例中6例で完全寛解(67%)、1例で骨髄寛解に中枢神経非寛解であった。
- 結論：ボルテゾミブ1.3mg/m<sup>2</sup>と4剤併用の化学療法は小児再発 ALL 症例に対して有効であり毒性も許容範囲内であった。同量、同レジメンでの第二相試験に進むこととした。

## 3) Messinger ら、Blood 120(2):285(2012)

- 対象患者：前治療として2~3レジメンを施行しいずれも不応だった小児再発 ALL22例(B前駆細胞型20例、T細胞型2例)。
- 目的：上記2)において報告された第一相臨床試験に引き続き、小児再発難

治 ALL 症例に対する 4 剤を併用したボルテゾミブの有効性および安全性を評価するための第二相臨床試験

- 方法：ボルテゾミブを中心にビンクリスチン・デキサメタゾン・PEG アスパラギナーゼ・ドキシソルビシンの 4 剤を加えた多剤併用寛解導入療法を行った。
- 結果：毒性は、Grade3 の末梢神経障害が 2 例(9%)。3 例で細菌感染症による死亡があったため、以後バンコマイシン+レボフロキサシン+ボリコナゾールによる予防投与を行ったところ以後の 6 例では感染による死亡は認めなかった。14 例で完全寛解を達成し 2 例で血小板回復遅延を伴う完全寛解、あわせて 73%の奏効率であった。B 前駆細胞型群でみると 20 例中 16 例(80%)の奏効率とさらに良好で、逆に T 細胞型 2 例はどちらも不応性であった。
- 結論：ボルテゾミブ 1.3mg/m<sup>2</sup> と 4 剤併用の化学療法は小児再発難治 ALL 症例に対して非常に有効である。予防的抗生物質投与が治療関連死亡を減らす可能性がある。

<日本における臨床試験等※>

日本における小児白血病に対するボルテゾミブを用いた臨床試験の報告は認めなかったが、第 55 回日本小児血液・がん学会学術総会（2013 年 11 月 29 日～12 月 1 日；福岡）において、望月らが「本邦におけるボルテゾミブ併用化学療法を行った小児再発難治性急性リンパ性白血病 24 例の後方視的検討」という報告を行っている。それによると、本邦においてもボルテゾミブ併用化学療法による治療経験は集積されつつあること、上記報告よりも複数回再発例や移植後再発例を多く含むにも関わらず、既存の治療成績に比して大きな成績向上が認められることが報告されている。（文献 4）

- 対象と方法：日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)全施設へのアンケート調査を行い、小児再発難治性 ALL に対する BZM 投与経験があり調査協力可と回答を得た 18 施設 24 例に調査票を送付、回収し解析を行った。
- 結果：症例は第 1 再発 11 例(内、移植後再発 4 例)、第 2 再発以降 12 例(内、移植後再発 8 例)、第 1 寛解 1 例。年齢中央値 10.2 歳(1-21)、男:女=1:1、B 細胞型 14 例、T 細胞型 5 例、乳児 ALL3 例、Ph 陽性 1 例、Mixed-Lineage1 例。全症例 DEX +BZM +VCR (or VDS) +DOX (or THP-ADR or DNR)+L-Asp の 5 剤をベースとした、もしくはどれか 1 剤を省略した併用化学療法が行われた。血球回復は白血球数 1000/ $\mu$ L 以上中央値 33 日 (15-39)、好中球数 500/ $\mu$ L 以上中央値 33 日(19-42)、血小板 7.5 万/ $\mu$ L 以上中央値 32 日 (19-68)。非血液毒性は感染症が中心で、肺障害は 2 例、末梢神経障害は 4 例に認められた。寛解導入率は 36.4%(2 クールまでで 43.5%)、PR も含めた奏効率は 63.6%だった。再発回数と転帰は関連しなかったが、移

植後再発群で不良、また薬剤を省略せず 5 剤併用した群で良好であった。

- 結語：ほぼ全例既存の治療に不応の難治例であるにも関わらず反応は良好であった。有害事象も概ね許容範囲内だが孤発例で重篤な例もあること、また骨髄抑制が長期で感染症には十分な注意が必要であると考えられた。ボルテゾミブ併用化学療法は小児再発難治性 ALL に対する有望な選択肢であり、早期の適応拡大が望まれる。

※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

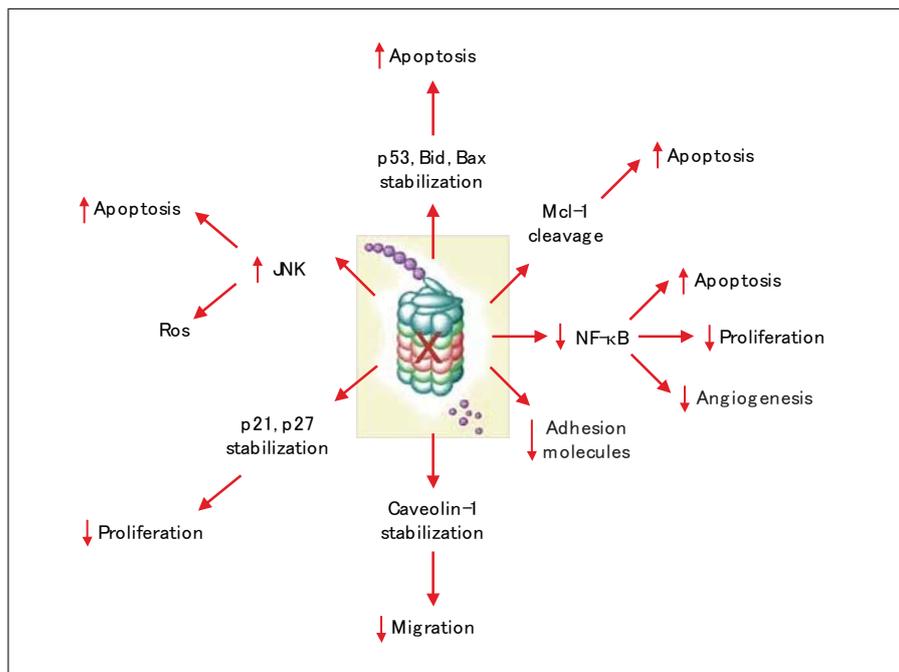
Du ら、Recent Advancements of Bortezomib in Acute Lymphocytic Leukemia Treatment: Acta Haematol;129:207(2013)

- 序論：

急性リンパ性白血病(ALL)の生存率は特に小児においては劇的な改善を遂げてきているが、従来の治療に対して不応性の難治再発患者においては依然としてその予後は極めて不良であり、新規治療のオプションの開発が急務であるとされている。近年、デオキシヌクレオチドアナログ（クラファラビン、ネララビン）やモノクローナル抗体（alemtuzumab や epratuzumab）そしてプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブと再発 ALL に対するいくつかの新規治療の臨床試験が進んでいる。

- プロテアソーム阻害剤；ボルテゾミブ：

ボルテゾミブ(ベルケイド、PS-341)は新規および再発難治性多発性骨髄腫と再発難治性マンترول細胞リンパ腫に対して米国 FDA により認可された最初のプロテアソーム阻害剤である。その抗腫瘍効果のメカニズムは完全には分かっていないが、複数の機序が関与しているとされている。鍵となるタンパクおよびシグナル伝達経路の要約を以下図 1(Fig.1)に示す。



Color version available online

**Fig. 1.** The intracellular pathways and proteins affected by proteasome inhibition with bortezomib. Ros = Reactive oxygen species; JNK = c-Jun N-terminal kinase.

これまで行われた臨床試験において高頻度に認められたボルテゾミブの副作用は、無力症（倦怠感、虚弱および不快感など）、消化器症状（悪心、下痢、嘔吐および便秘）、血小板減少、末梢神経障害、発熱および精神障害である。一般的にボルテゾミブと他の化学療法薬との併用療法ではそれぞれの薬剤と同様の忍容性が認められ、予期せぬ有害事象は認められなかった。

ボルテゾミブと他化学療法薬との併用療法は多発性骨髄腫やマントル細胞リンパ腫にのみならず、白血病に対しても新たな治療戦略となっている。Attarらは急性骨髄性白血病(AML)に対するボルテゾミブとイダルビシン、シタラビンの併用療法を行った第一相試験において、その忍容性を示した。最近ボルテゾミブとバルプロ酸(ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤)との併用療法のAMLに対して今後に期待の持てるような *in vitro* での有効性が報告された。加えて、the Therapeutic Advances in Childhood Leukemia(TACL)による第一相、第二相試験により ALL に対するボルテゾミブ併用化学療法の有効性と安全性が示されている。これらの知見によりボルテゾミブ併用化学療法の忍容性と臨床的効果が示され、今後更なる立証が必要と考えられている。

● **ALL に対するボルテゾミブ：**

ALL に対するボルテゾミブの効果が最初に報告されたのは複数再発をした小児例であった。同種骨髄移植後を含めた 5 回の再発でデキサメタゾンや標準的な白血病治療薬に耐性で、かつ白血病細胞での NF-κB 活性上昇

が認められていた。デキサメタゾンに引き続きボルテゾミブを 4 回投与 (day1,4,8,11)したところ、CT 上認められていた多発性の髄外腫瘍が明らかに縮小していたとのことだった。以後続いた急性白血病に対するボルテゾミブ単剤投与による他の臨床研究では成人でも小児でも有効性を認めるものはなかった。ボルテゾミブの抗白血病効果は他剤との併用化学療法でよりはっきりと現れる可能性がある。前述の TACL コンソーシアムによる第一相臨床試験においてボルテゾミブとビンクリスチン、デキサメタゾン、PEG アスパラギナーゼおよびドキシソルビシンの併用療法により小児再発 ALL 二貫じゃに対する有効性と安全性が報告され、同レジメンによる第二相試験へと引き継がれた。最近、Lancet らによりボルテゾミブとファルネシル基転移酵素阻害薬である tipifarnib の併用療法による第一相薬力学臨床試験の結果が報告され、進行性のハイリスク白血病患者に対する忍容性とますますの効果が示されている。

● **T-ALL における Notch1-NF $\kappa$ B シグナル経路の阻害作用：**

NF- $\kappa$ B の制御異常が多くの腫瘍、固形腫瘍および造血器腫瘍の双方で認められることは非常に重要で、Kordes らは小児 ALL 患児 42 例中 39 例に NF- $\kappa$ B の活性化を認めたと報告、また Guzman らは AML 幹細胞も NF- $\kappa$ B の活性化を発現していると報告している。これらから白血病細胞および白血病幹細胞の生存に NF- $\kappa$ B が非常に重要な役割を果たしていることが示唆される。加えて、治療抵抗性の再発 T-ALL 患者に対してボルテゾミブ併用化学療法を行い第 2 寛解を達成した症例の NF- $\kappa$ B-DNA 間結合活性が著明に低下したとの報告があり、また小児 T-ALL 症例のサンプルを用いた *in vitro* でのボルテゾミブとの感受性試験でも有効性が示された報告があること、また T-ALL において活性化している Notch1 のシグナル伝達経路がいくつかのメカニズムによって NF- $\kappa$ B の転写機能を増強していること、などからボルテゾミブは T-ALL に対しても非常に魅力的な選択肢となり得る。特にボルテゾミブと Notch1 阻害剤との併用療法が有効であるかもしれない。

● **Ph 陽性 ALL 患者の FoxO3 の発現修復：**

Ph 陽性 ALL における BCR-ABL キメラ遺伝子が NF- $\kappa$ B を含めた含めたいくつかのシグナル伝達経路を活性化し白血病化の重要な要因となっていることはよく知られていることである。最近の研究で FoxO(Forkhead Box, class O)機能の阻害が造血器腫瘍発症の重要なイベントとなることが明らかとなった。そのサブクラスである FoxO3a 転写因子機能の細胞周期の停止やアポトーシスへの関与が cyclinD1 や TRAIL などの転写制御遺伝子を通して行われることもわかった。Jagani らによると BCR-ABL 陽性患者 (CML および Ph 陽性 ALL) からのサンプルを用いた *in vitro* および *in vivo* マウスモデルの検討でボルテゾミブにより FoxO3 が明らかに下方制御され発現の正常化が認められたとのことであった。

● **JNK シグナル伝達経路の活性化：**

プロテアソーム阻害剤を含むいくつかの新薬は the Jun N-terminal kinase(JNK)経路などの分裂促進因子プロテインキナーゼ経路の活性化を通してアポトーシスを誘導する。ボルテゾミブは JNK の活性化を強く惹起し細胞死を引き起こすことが報告されており、他の化学療法薬との併用が有効な治療戦略となる根拠の一つとなり得る。

● **結語：**

ボルテゾミブを用いた ALL に対する臨床研究はまだ多くはないものの、再発難治症例に対する新たな有力な治療オプションであることは明かである。単剤投与よりも他剤（従来の治療薬および標的薬いずれとも）と併用投与を行う方がより効果的である可能性が高い。in vitro および in vivo 両面での今後の更なる研究が ALL に対する新規薬剤としてのボルテゾミブの作用機序の解明に必要である。また ALL 患者に対するボルテゾミブを用いた更なる臨床研究の集積が必須である。

(文献 5)

(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) 記載なし

<日本における教科書等>

1) 記載なし

(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) 米国の National Cancer Institute による PDQ® (Physician Data Query)の Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®) Treatment of Relapsed Childhood ALL に以下が記されている。

**Standard Treatment Options for First Bone Marrow Relapse of Childhood ALL**

Standard treatment options for first bone marrow relapse include the following:

1.Reinduction chemotherapy.

2.Postreinduction therapy for patients achieving a CR2.

Reinduction chemotherapy (中略)

Evidence (chemotherapy):

1. A COG study…

2. A United Kingdom–based randomized trial…

3. Investigators from the ALL-REZ BFM group…

4. The combination of clofarabine…

5. The combination of bortezomib plus vincristine, dexamethasone, peg-asparaginase, and doxorubicin was reported to induce complete response (with or without platelet recovery) in 80% of multiply relapsed patients with B-precursor ALL.[35][Level of evidence: 3iiiDiv].

[http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page8#Section\\_1356](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page8#Section_1356)

<日本におけるガイドライン等>

1) 記載なし

(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)

(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>

本剤は、前述のように極めて治療不応性の小児再発難治性 ALL 治療において国内で承認済みの薬剤の中で最も高い効果が証明されている薬剤である。また米国および欧州における再発 ALL を対象とした大規模な臨床試験でも本剤の併用が採用されており、今後世界的な再発・難治性の小児 ALL に対する第一選択薬として使用されるようになることが確実視されている。

<要望用法・用量について>

成人の多発性骨髄腫において国内外で広く用いられており、また前述の小児例に対する臨床試験においても安全性・有効性が証明されている 1.3mg/m<sup>2</sup>での1日1回、週2回投与（静注および皮下注）を適用することが妥当である。また、これまでの報告から単剤では有効性に乏しい反面、他化学療法剤との併用でその効果が著しく向上し、かつ治療関連毒性も許容範囲内であることから、本邦における用法も NCI-PDQ ガイドラインに記載されている通り他剤との併用投与が妥当である。

<臨床的位置づけについて>

前述の米国 TACL での第一相・第二相試験での有効性安全性が高く評価されたことで欧米において小児再発難治性 ALL に対する標準的治療薬になりつつあるにも関わらず、また国内で成人の多発性骨髄腫に対する投与経験は非常に多く集積されているにも関わらず、小児再発難治性 ALL への適応拡大が未だ検討されていないために、再発・難治性の小児 ALL 患者の多くは再度寛解を得ることなく不幸な転帰に至っているのが現状である。現時点で本薬剤の適応拡

大を行うことで、いわゆるドラッグラグを回避し、広く本邦の再発難治性 ALL の子ども達に利益をもたらさうと考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本薬の単剤での ALL への有効性は明らかでない。多剤併用療法での有効性の検証には既存の治療とそれに本薬を追加した治療との比較試験が必要である。しかし、国内対象症例数は極めて少なく、国内での検証試験の実行可能性はない。適切なヒストリカルコントロールとの比較試験、または国際共同試験などでの比較試験が必要である。

#### 5. 備考

<その他>

1) 小児のみの要望となります。

#### 6. 参考文献一覧

1. Horton T M ら、A phase 1 study of the proteasome inhibitor bortezomib in pediatric patients with refractory leukemia: a Children's Oncology Group study. Clin Cancer Res 13:1516 (2007).
2. Messinger Y ら、Phase I study of bortezomib combined with chemotherapy in children with relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): a report from the therapeutic advances in childhood leukemia (TACL) consortium. Pediatr Blood Cancer 55:254 (2010).
3. Messinger Y H ら、Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. Blood 120:285 (2012).
4. 望月ら、本邦におけるボルテゾミブ併用化学療法を行った小児再発難治性難治性急性リンパ性白血病 24 例の後方視的検討:第 55 回日本小児血液・がん学会学術総会 (2013 年 11 月 29 日~12 月 1 日 ; 福岡) 会議録より抜粋.
5. Du ら、Recent advancements of bortezomib in acute lymphocytic leukemia treatment. Acta Haematol 129:207 (2013).