

(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	グラクソ・スミスクライン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-165
	成分名 (一般名)	バラシクロビル塩酸塩
	販売名	バルトレックス錠 500 バルトレックス顆粒 50%
	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。)	多発性骨髄腫に対するプロテアソーム阻害剤投与時における水痘・帯状疱疹ウイルス感染症の発症抑制
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1回 500mg、1日 3回
	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 checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 要望された「多発性骨髄腫に対するプロテアソーム阻害剤投与時における水痘・帯状疱疹ウイルス感染症の発症抑制」の効能・効果について、海外にも本剤の適応はないため、海外ガイドラインでの記載を確認した。	

	<p>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology “Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections” version 2.2011¹⁾によると、ボルテゾミブ投与時の帯状疱疹ウイルス（VZV）の発症抑制として本剤が推奨されているが、そのエビデンスレベルは2A (lower evidence)であった。また、その用法・用量（500 mg 1日3回）についても根拠となる引用文献はない。同様に、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology “Multiple Myeloma” version 1.2012²⁾においても、ボルテゾミブ投与時のVZV発症抑制について本剤が推奨されているが、この場合も2A (lower evidence)であった。また、用法・用量についての明確な記載がない。</p> <p>バラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルについても確認したところ、そのエビデンスレベルは同様に低く、この場合も用法・用量について明確な記載がない。</p> <p>以上より、海外において本適応は承認されておらず、また海外ガイドラインにおいて推奨されてはいるものの、その明確な用法・用量の設定根拠がなく、一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されていることが確認できていない。</p> <p>なお、アシクロビル経口剤については、社会保険診療報酬支払基金の第9次審査情報提供事例（平成23年9月26日提供分）によると、原則として「ボルテゾミブ使用時の管理」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認めることが通知されている。</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、分類し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 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>多発性骨髄腫患者は、液性免疫不全と細胞性免疫不全を伴っており、帯状疱疹を合併しやすいことが知られている。加えて、我が国でも2006年にプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブ（ベルケイド）が承認され、骨髄腫患者の生命予後は改善したものの、ボルテゾミブ投与時の水痘・帯状疱疹ウイルスの活性化が大きな問題となっている。再発・難治性骨髄腫患者を対象としたボルテゾミブ単剤療法とデキサメタゾン大量療法のランダム化第III相試験（APEX試験）における帯状疱疹の合併率は13%(42/331例) vs 5%(15/332例)と有意に(P=0.0002)とボルテゾミブ群で高頻度であった³⁾。水痘・帯状疱疹ウイルス以外のヘルペスウイルス感染症には有意差は</p>

なかった。また移植非適応の未治療骨髄腫患者を対象とした MP+ボルテゾミブ(MPB)療法と MP 療法のランダム化第 III 相試験 (VISTA 試験)においても帯状疱疹の合併率は 13% vs 4%と明らかにボルテゾミブ併用群で高頻度であった⁴⁾。ただし、抗ウイルス剤の予防内服が実施された患者においては帯状疱疹の合併は 3%にとどまっていたことが報告されている。さらに韓国からの後方視的解析においては、ボルテゾミブ投与を受けた患者の 22.3%(63/282 例)において投与開始後 3 サイクル以内に帯状疱疹の合併を認めており、ボルテゾミブ非使用時の合併率 11%(31/282 例)に比較して約 2 倍の水痘・帯状疱疹ウイルスの活性化が起こることが報告されている⁵⁾。ボルテゾミブ投与患者においては、約半数に感覚性末梢神経障害が生じることが報告されており、神経障害性疼痛を合併することも多い。このような状況での帯状疱疹合併は神経障害性疼痛症状を増悪させ患者の生活の質を著しく低下させている。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
 - 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
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

欧米各国においては、ボルテゾミブ投与時には抗ウイルス剤の予防投与が推奨されており米国の NCCN ガイドラインにも記載されている¹⁾。米国の Northwestern 大学においては、125 名のボルテゾミブ投与患者に対してアシクロビル 400 mg/日 (80%を超える患者で選択)、アシクロビル 200 mg/日、バラシクロビル 250~500 mg/日、またはファムシクロビル 500 mg/日 (20%未満の患者で後 3 者の何れかの薬剤を選択) の予防投与が実施された⁶⁾。その結果、全体でボルテゾミブ投与が 4150 週間 (80 人年) であったにも関わらず帯状疱疹の合併は皆無であったことが報告されている。同様にチェコグループは、ボルテゾミブ投与時に抗ウイルス剤の予防投与が未実施であった骨髄腫患者 11 名中 4 名 (36%) に帯状疱疹を合併したが、1 日量 1200 mg/日・分 3 (32 名) または 400 mg/日 (55 名) のアシクロビル予防投与群においては 1 名も帯状疱疹の合併を認めなかったことを報告している⁷⁾。

	しかしながら、エビデンスレベルは低く、要望された効能・効果に対して明確な用法・用量の設定根拠はない。
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

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 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)	
		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 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		
	[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	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology “Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections” version 2.2011 ¹⁾ “Multiple Myeloma” version 1.2012 ²⁾
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	ボルテゾミブ投与時の VZV 感染症の予防
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	500mg 1日3回
		ガイドラインの根拠論文	ボルテゾミブ (プロテアソーム阻害薬) は、VZV 再活性化のリスクを高める ^{3),8)~10)} 。アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビルによる予防は有用で、このような状況下で考慮されるべき ^{6),7)} 。
		備考	
	英国	ガイドライン名	Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	ボルテゾミブ投与時の VZV 感染症の予防
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	推奨用量は記載されておらず
		ガイドラインの根拠論文	Br J Haematol 154: 32-75, 2011¹¹⁾
		備考	アシクロビルについては記載があるが、バラシクロビルについては推奨されていないため、削除。
	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>

1) 造血器腫瘍患者における「造血幹細胞移植（HSCT）時の HSV 感染症の発症抑制」は別途グラクソ・スミスクライン社が開発中であるが、今回の要望は、造血器腫瘍患者に対して HSCT 以外の治療（化学療法）を施行した患者における水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）感染症の発症予防である。現時点においてこのウイルス感染症が問題となる患者層は、強力な免疫抑制状態にありかつボルテゾミブを代表とするプロテアソーム阻害剤を投与された多発性骨髄腫の患者であり、この患者層において高率に VZV 感染症が発症するところが今回の要望の発端である。現在、第二世代のプロテアソーム阻害剤の臨床治験も実施されており、同様の VZV 感染症の発症が予測されるため、近い将来発症抑制が必要とされる患者層が拡大される見込みである。

以上より要望する効能・効果の「多発性骨髄腫に対するプロテアソーム阻害剤投与時における水痘・帯状疱疹ウイルス感染症の発症抑制」は、海外において承認されておらず、また海外ガイドラインにおいて推奨されてはいるものの、その明確な用法・用量の設定根拠はない。

<要望用法・用量について>

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology “Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections” version 2.2011¹⁾によると、ボルテゾミブ投与時の VZV 発症抑制として本剤が推奨されているが、そのエビデンスレベルは 2A (lower evidence)であった。また、その用法・用量（500 mg 1日3回）についても根拠となる引用文献はない。同様に、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology “Multiple Myeloma” version 1.2012²⁾においても、ボルテゾミブ投与時の VZV 発症抑制について本剤が推奨されているが、この場合も 2A (lower evidence)であった。また、用法・用量についての明確な記載がない。

バラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルについても確認したところ、そのエビデンスレベルは同様に低く、この場合も用法・用量について明確な記載がない。

以上より、海外において本適応は承認されておらず、また海外ガイドラインにおいて推奨されてはいるものの、その明確な用法・用量の設定根拠がなく、一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されていることが確認で

きなかった。

<臨床的位置づけについて>

1) 要望された「多発性骨髄腫に対するプロテアソーム阻害剤投与時における水痘・帯状疱疹ウイルス感染症の発症抑制」については海外でも本剤の適応はない。しかしながら、海外では設定根拠が十分ではないものの、ガイドラインに従って使用されている実態がある。本邦においてもアシクロビル経口剤については、社会保険診療報酬支払基金の第9次審査情報提供事例（平成23年9月26日提供分）によると、原則として「ボルテゾミブ使用時の管理」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認めることが通知されている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 該当なし

5. 備考

<その他>

1) 特記事項なし

6. 参考文献一覧

- 1) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 2.2011.
- 2) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 1.2012.
- 3) Chanan-Khan A et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. J Clin Oncol 2008;26:4784-4790
- 4) San Miguel JF et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. N Engl J Med 2008;359:906-917.
- 5) Kim SJ et al. Low-dose Acyclovir is Effective for Prevention of Herpes Zoster in Myeloma Patients Treated with Bortezomib: A Report from the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP) Retrospective Study. Jpn J Clin Oncol 2011;41:353-357.
- 6) Vickrey E et al. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. Cancer 2009;115:229-232.
- 7) Pour L et al Varicella-zoster virus prophylaxis with low0dose acyclovir

in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:151-153.

- 8) Reece DE et al. Phase I~II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:4777-4783.
- 9) Tong Y et al. The high incidence of varicella herpes zoster with the use of bertezomib in 10 patients. *Am J Hematol* 2007;82:403-404.
- 10) Varettoni M et al. Late onset of bertezomib-associated cutaneous reaction following herpes zoster. *Ann Hematol* 2007;86:301-302.