

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 checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本血液学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	3 位 (全 7 要望中)	
要望する医薬品	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%
	会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	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 (要望する効能・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 (要望する用法・用量について記載する。)	500mg 1日3回
	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 (該当す	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 (致命的な疾患) <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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)	

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。

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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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

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

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。その結果、

	<p>全体でボルテゾミブ投与が 4150 週間（80 人年）であったにもかか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<sup>6)</sup>。</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 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>																																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="408 887 504 936"></th> <th colspan="2" data-bbox="504 887 1377 936">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所の下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 936 504 1128" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="504 936 759 981">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="759 936 1377 981">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 981 759 1025">効能・効果</td> <td data-bbox="759 981 1377 1025"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1025 759 1070">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1025 1377 1070"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1070 759 1128">備考</td> <td data-bbox="759 1070 1377 1128"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1128 504 1321" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="504 1128 759 1173">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="759 1128 1377 1173">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1173 759 1218">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1173 1377 1218"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1218 759 1263">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1218 1377 1263"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1263 759 1321">備考</td> <td data-bbox="759 1263 1377 1321"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1321 504 1514" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="504 1321 759 1366">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="759 1321 1377 1366">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1366 759 1411">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1366 1377 1411"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1411 759 1456">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1411 1377 1456"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1456 759 1514">備考</td> <td data-bbox="759 1456 1377 1514"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1514 504 1706" rowspan="4">仏国</td> <td data-bbox="504 1514 759 1559">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="759 1514 1377 1559">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1559 759 1603">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1559 1377 1603"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1603 759 1648">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1603 1377 1648"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1648 759 1706">備考</td> <td data-bbox="759 1648 1377 1706"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1706 504 1899" rowspan="4">加国</td> <td data-bbox="504 1706 759 1751">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="759 1706 1377 1751">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1751 759 1796">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1751 1377 1796"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1796 759 1841">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1796 1377 1841"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1841 759 1899">備考</td> <td data-bbox="759 1841 1377 1899"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1899 504 2020" rowspan="3">豪国</td> <td data-bbox="504 1899 759 1944">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="759 1899 1377 1944">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1944 759 1989">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1944 1377 1989"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1989 759 2020">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1989 1377 2020"></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の下線）		米国	販売名（企業名）	承認なし	効能・効果		用法・用量		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）	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		豪国	販売名（企業名）	承認なし	効能・効果		用法・用量	
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所の下線）																																																						
米国	販売名（企業名）	承認なし																																																					
	効能・効果																																																						
	用法・用量																																																						
	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）	承認なし																																																					
	効能・効果																																																						
	用法・用量																																																						
	備考																																																						
豪国	販売名（企業名）	承認なし																																																					
	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 checked="" 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 <sup>4)</sup> “Multiple Myeloma” version 1.2012 <sup>7)</sup>
		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 <sup>1),8)-10)</sup> 。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 <sup>5),6)</sup> 。
		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, 2011 <sup>11)</sup>
		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>

海外の報告については **Pub-Med** を、国内報告については医中誌を用いて以下の式により検索し、その内本報告書の主旨に沿う報告を選択した。

<Pub-Med 検索式>

**Bortezomib and (VZV or Varicella-zoster virus)**

**Bortezomib and (Valaciclovir or Valacyclovir or Aciclovir or Acyclovir)**

<医中誌検索式>

**ボルテゾミブ and (バラシクロビル or アシクロビル)**

ボルテゾミブ等のプロテアソーム阻害剤が登場してまだ日が浅いため、プロテアソーム阻害剤による治療に伴う水痘・帯状疱疹ウイルス感染症の発症予防に関する公表論文はまだそれほど多くはない。そのため、本要望書ではバラシクロビルを対象としているが、その活性代謝物であるアシクロビルにまで対象を広げて検索した。

以下に報告毎にその要約を示す。アシクロビルに関しては **400mg 1日1回**(もしくは **200mg 1日1~3回**) で、ボルテゾミブを投与している間併用するという比較的少量を長期間投与するという報告が主流であると考えられるが、バラシクロビルに関しては **250** または **500mg 1日1回** という記載が **1報** にあるのみであった。

<海外における臨床試験等>

1) **Chanan-Khan A.ら (J Clin Oncol, 2008年)<sup>1)</sup>**

再発型多発性骨髄腫患者 (**663例**) に対するボルテゾミブ投与と水痘・帯状疱疹ウイルス再活性化との関連について、ボルテゾミブ単独群 (**331例**) と高

用量デキサメタゾン群（332例）との比較により検討した（APEX試験）。

その結果、ボルテゾミブ投与により水痘・帯状疱疹ウイルス再活性化が有意に高率に発症することが示された（ボルテゾミブ群：13%、デキサメタゾン群：5%）。このことから、本論文では「ボルテゾミブで治療される多発性骨髄腫患者にはアシクロビルによるウイルス予防投与が有効であると考えられる。」と考察している。

## 2) San Miguel JF ら（NEJM, 2008年）<sup>2)</sup>

多発性骨髄腫患者（682例）に対するメルファランとプレドニソン併用療法にボルテゾミブを追加投与した場合としない場合の有効性を比較検討した。

その結果、原疾患の進行はボルテゾミブ追加投与群で有意に遅延させた（追加投与群：24.0ヶ月、非追加投与群：16.6ヶ月、ハザード比0.48; P<0.001）。また、complete response率も有意に高かった（追加投与群：30%、非追加投与群：4%、P<0.001）。本報告では、有害事象の項に「帯状疱疹（グレードにかかわらず）が追加投与群（13%）で非追加投与群（4%）より高率に発現した」と記載されているが、「追加投与群で抗ウイルス剤による予防投与によりその頻度は3%に減少した」とされている（薬剤名、投与量等は不明）。

## 3) Vickrey E. ら（Cancer, 2009年）<sup>5)</sup>

ボルテゾミブ投与を受けた骨髄腫患者に対するアシクロビルの帯状疱疹発症の予防効果を、レトロスペクティブに調査した。ボルテゾミブ単独またはボルテゾミブ+コルチコステロイド併用療法を受けた骨髄腫患者125例を対象とした。このうち、104例は骨髄腫の再発または再燃による治療例であり、21例は新規発症例であった。骨髄腫に対する治療に加え、アシクロビル400mg/日（101例）、アシクロビル200mg/日（血清クレアチニン値が2mg/dLを超える患者15例）、バラシクロビル250~500mg/日（7例）またはファミシクロビル500mg/日（2例）のいずれかによる予防投与を行った。ボルテゾミブによる投与は標準的な3週間レジメン（Day1、4、8、11に投与）または週1回投与とした。

ボルテゾミブの投与期間は、1~164週（中央値：16週）であり、全曝露期間は4150週間（80患者・年）であった。偶発的な未服薬を除いて、患者自身の申告による抗ウイルス薬の服薬コンプライアンスは100%であった。その結果、観察期間中に帯状疱疹が認められた症例は無かった。また、アシクロビル、バラシクロビルまたはファミシクロビルに起因する有害事象は認められなかった。

アシクロビル（または適切な代替薬）の投与は、ボルテゾミブ投与を受ける骨髄腫患者に対して帯状疱疹の予防効果を示した。

## 4) Pour L ら（Clin Lymphoma Myeloma. 2009）<sup>6)</sup>

ボルテゾミブ投与を受けている多発性骨髄腫患者において、帯状疱疹ウイル

スの再活性化は重要な合併症として一般に認識されており、その発現頻度は10%-60%と報告されている。そこで、このような患者層におけるアシクロビルの予防効果を検討した。

再発型多発性骨髄腫患者 96 例に対しボルテゾミブ 1.3 mg/m<sup>2</sup> を 1, 4, 8 および 11 日に投与しこれを 21 日サイクルで繰り返した。当初、VZV に対する予防措置はとられなかったが、VZV 再活性化の頻度が高かったため、アシクロビルの予防投与が採用された。VZV に対する予防措置がとられなかった 11 例ではボルテゾミブ治療中に 4 例 (36%) に帯状疱疹が発症したのに対し、アシクロビル 400mg 1 日 3 回の投与を受けた 32 例およびアシクロビル 400mg 1 日 1 回の減量投与を受けた 55 例では VZV の再活性化は全く認められなかった。

以上より、アシクロビル 400mg 1 日 1 回の減量投与は VZV の再活性化予防に十分な投与量であると考えられる。

#### 5) Kim SJ.ら (Jpn J Clin Oncol, 2011 年)<sup>3)</sup>

ボルテゾミブ投与を受けている骨髄腫患者において、アシクロビルによる帯状疱疹の予防は必須である。アシクロビルの最少有効量は定められていないものの、400mg の 1 日 1 回投与が有効であるとされる。そこで、ボルテゾミブを含む化学療法を行っている再発性又は難治性骨髄腫患者 80 例 (平均年齢 61 歳) のうち、アシクロビル 400mg (61 例) 又は 200mg (19 例) の 1 日 1 回投与を行っている韓国人患者を対象とし、レトロスペクティブ調査を行った。

80 例中 7 例 (8.75%) に帯状疱疹の発症が認められたが、そのうち 2 例はアシクロビル 400mg 1 日 1 回に限られた期間 (1~4 サイクル) のみ投与されていた。また、他の 5 例は 200mg 1 日 1 回投与であった。つまり、ボルテゾミブの最終投与サイクルまでアシクロビル 400mg 1 日 1 回を投与していた患者に帯状疱疹発症例はなかった。なお、アシクロビルの投与に関連した有害事象発現例は認められなかった。

したがって、ボルテゾミブ投与期間中にアシクロビル 400mg 1 日 1 回を投与することは、病状や化学療法の種類に関わらず、帯状疱疹の予防に有効であることが示された。

#### <日本における臨床試験等>

##### 1) 長谷川佳美ら (臨床血液, 2009)<sup>12)</sup>

ボルテゾミブは多発性骨髄腫に対する高い有効性が数多く報告されているが、帯状疱疹の発症率が高頻度 (13%) であることも報告されている。新潟県立がんセンター新潟病院ではボルテゾミブ使用時はデキサメタゾンとの併用療法を行っており、これまでに 30 例中 6 例 (20%) に帯状疱疹が発症した。今回、帯状疱疹の合併について後方視的調査を行ったが、年齢、全身症状、自家造血幹細胞移植歴および前治療歴は関連因子とはなりえず、6 例の発症はすべてアシクロビルの投与を行っていない時期に見られていた。アブストラクトでは「ア



シクロビルの予防投与が必要と考えられるが、至適投与用量、投与期間に関しては今後の検討が必要である。」と記載されているが、考察では「当院では服薬コンプライアンスを考慮し、アシクロビル 200mg 1 日 3 回を標準量と設定した。」と記載されている。

2) Aoki T ら (Jpn J Clin Oncol, 2011 年) <sup>13)</sup>

带状疱疹はボルテゾミブを含むレジメで治療する多発性骨髄腫患者において、最も一般的な感染症である。いくつかの臨床試験においてアシクロビルによる予防投与が带状疱疹の発症を減少させることが報告されているが、至適投与量や予防期間などは明確でない。今回、アシクロビル 200mg/日の有効性を評価することを目的として検討を行った。対象は、一宮市立市民病院にて多発性骨髄腫の再発あるいは再燃に対してボルテゾミブを投与されている患者で、レトロスペクティブにアシクロビル 200mg1 日 1 回の予防効果を評価した。33 例中 6 例でボルテゾミブ投与中に带状疱疹を発症したが、アシクロビル予防投与を受けていた 19 例では带状疱疹の発症は見られなかった。

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

1) 木村俊一、神田善伸 (血液内科、2011) <sup>14)</sup>

「血液腫瘍患者の診療と水痘・带状疱疹ウイルス感染：現状と対策」という総説の「2. ボルテゾミブ」という項で以下のように記載されている。

選択的、可逆的なプロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブの再発・難治性あるいは未治療骨髄腫に対する優れた治療成績が示されたが <sup>2),15)</sup>、ボルテゾミブ投与に伴う合併症として、带状疱疹の発症が増加することが指摘された。ボルテゾミブが T 細胞を抑制することで細胞性免疫能を低下させることが、そのメカニズムとして推測されるが、全容は解明されていない <sup>16)</sup>。

APEX 試験では、大量デキサメタゾン投与群での带状疱疹発症率が 5%であったのに対して、ボルテゾミブ投与群では 13%と高頻度にみられた (P=0.0002)<sup>1)</sup>。同じように、VISTA 試験ではメルファランとプレドニゾンでの治療を受けた患者群での発症率が 4%であったのに対して、それらにボルテゾミブを加えた患者群では 13%であった。しかし、ボルテゾミブ群で抗ウイルス薬の予防投与を受けた患者では発症率が 4%に抑えられた <sup>2)</sup>。また、スペインから報告された未治療骨髄腫の高齢者を対象としたボルテゾミブを含む化学療法第 I/III 相試験において、最初の 38 名のうち 13%で带状疱疹が発症したのに対し、抗ウイルス薬の予防投与を開始したその後の 30 名では 7%に減少した <sup>17)</sup>。

これらの結果を受けて、ボルテゾミブでの治療中には抗ウイルス薬の予防内服が推奨されるようになった。当初はアシクロビル 1,200mg/日 (400mg 1 日 3

回内服)の投与が行われることが主流であったが<sup>1)</sup>、その後の研究で、アシクロビル 200~400mg/日の低用量でも同等の予防効果が報告された<sup>3),5),6)</sup>。

一方で、带状疱疹が発症後の抗ウイルス薬投与でも対処できることが多いこと、また、骨髄種患者がベースに腎機能障害を有することが多く、長期間にわたる抗ウイルス薬投与による重篤な腎障害や神経障害の報告もあることから、一律にアシクロビルを予防投与すべきかどうかについては議論のあるところである<sup>18)</sup>。しかし、いったん発症した場合の予定治療の遅れ、疼痛による QOL の低下などを考えると、ボルテゾミブ治療中はアシクロビル 200~400mg/日の予防内服を行うのは有力な方法であると考えられる(ただし、本邦では保険適用外)。□

### (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) Cecil Medicine 23rd edition、Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition、Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th edition には記載なし。免疫低下時の VZV 発症抑制としては、Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th edition に造血幹細胞移植時の抗ウイルス薬による発症抑制について言及されている<sup>19)</sup>。

The Washington Manual of Medical Therapeutics 33rd edition にも記載はなかった。

<日本における教科書等>

1) 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) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology "Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections" version 2.2011<sup>4)</sup>において、「ボルテゾミブ投与時の VZV 感染症の予防」への使用が VACV500mg 1日3回で推奨されている。根拠として、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<sup>1),8)~10)</sup>ことがあげられており、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<sup>5),6)</sup>とされている。投与期間については明確な記載はないが、alemtuzumab 治療を行っている CLL 患者においては、治療終了2ヵ月後、あるいは CD4 陽性細胞数が 200/mcL を超える、いずれかのより遅く起こる事象までの間、抗ウイルス薬の予防投与が推奨される<sup>20),21)</sup>との記載がある。"Multiple Myeloma" version 1.2012 にもボルテゾミブ投与時の VZV 感染症の予防のため、抗ウイルス薬を予防投与するとの記載がある<sup>7)</sup>。

また、英国血液学会（British Society for Haematology）による **Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011** においては、ボルテゾミブ投与時に **VZV** 感染症の頻度が増加することから、アシクロビルの予防投与が推奨されている<sup>11)</sup>。

<日本におけるガイドライン等>

1) 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) 本効能にかかる本邦での臨床試験成績はない。

臨床使用実態については、適応外使用ではあるものの、ボルテゾミブ投与中に帯状疱疹を合併されて著しい苦痛を訴えられる骨髄腫患者さんの診療を経験した多くの医師が、ボルテゾミブを投与する多発性骨髄腫患者ほぼ全例に対して抗ウイルス剤（アシクロビルまたはバラシクロビル）による予防投与を行っているのが実態である。

(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・効果を「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」とすることは妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 前述した国内外の報告等を見ても、アシクロビルにしてもバラシクロビルにしても、今回要望する効能・効果に対する適切な用法・用量が明確になっているとは言えない状況であると考えられる。今回要望するバラシクロビルに関しては、**NCCN** ガイドラインでは **500 mg** を 1 日 3 回という用法・用量が推奨されているが、これよりも低用量 (**250/500mg/日**) で有効との報告もみられた。

一方、アシクロビルに関しては 400mg 1 日 1 回（もしくは 200mg 1 日 1～3 回）という報告が主流であった。経口吸収性の悪いアシクロビルのこれらの用法・用量をバラシクロビルに換算すると 250～500mg 1 日 1～2 回に相当すると考えられるが、アシクロビルの一部の報告ではこの用法・用量で完全に発症を抑制できていないものも散見された。これらを考慮すると、NCCN ガイドラインの推奨用量は若干高用量ではあると思われるものの、完全に発症を抑制するという効果を期待するという観点およびバラシクロビルの確立された安全性を考慮した場合には妥当であると考えられた。ただし、腎機能低下患者における安全性等を考慮した場合には、「適宜減量する」等の注意を付けて NCCN ガイドラインよりも低用量での使用も可能とすることも必要と思われる。

<臨床的位置づけについて>

1) 要望している効能・効果としては唯一の承認となるため、対象となる患者における VZV 感染症の発症抑制において第一選択となる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) NCCN ガイドラインが推奨している用法・用量を用いた場合、アシクロビルの報告から類推すると有効性の観点からは十分な効果が得られる用量であると考えられる。また、バラシクロビルの安全性については 1000mg 1 日 3 回の投与まですでに確立しており、500mg 1 日 3 回の投与では新たな安全性の懸念も生じないため、あらたな臨床試験は特に必要ない。

#### 5. 備考

<その他>

#### 6. 参考文献一覧

- 1) 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
- 2) San Miguel JF et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. N Engl J Med 2008;359:906-917.
- 3) 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.
- 4) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in

- Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 2.2011.
- 5) 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.
  - 6) Pour L et al. Varicella-zoster virus prophylaxis with low-dose acyclovir in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:151-153.
  - 7) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 1.2012.
  - 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 bortezomib in 10 patients. *Am J Hematol* 2007;82:403-404.
  - 10) Varettoni M et al. Late onset of bortezomib-associated cutaneous reaction following herpes zoster. *Ann Hematol* 2007;86:301-302.
  - 11) Bird JM et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Hematol* 2011;154:32-75.
  - 12) 長谷川佳美ら. ボルテゾミブ・デキサメタゾン併用療法時の帯状疱疹発症とアシクロビル予防投与の有用性. *臨床血液* 2009;50:488-494.
  - 13) Aoki T et al. Efficacy of Continuous, Daily, Oral, Ultra-low-dose 200 mg Acyclovir to Prevent Herpes Zoster Events Among Bortezomib-treated Patients: A Report From Retrospective Study. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:876-881.
  - 14) 木村俊一ら. 血液腫瘍患者の診療と水痘・帯状疱疹ウイルス感染：現状と対策. *血液内科* 2011;62:581-587.
  - 15) Richardson PG et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110:3557-3560.
  - 16) Blanco B et al. Bortezomib induces selective depletion of alloreactive T lymphocytes and decreases the production of Th1 cytokines. *Blood* 2006;107:3575-3583.
  - 17) Mateos MV et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006;108:2165-2172.
  - 18) Dasanu CA et al. Prophylactic antivirals may be helpful in prevention of varicella-zoster virus reactivation in myeloma, but are they safe? *J Oncol Pharm Pract* 2010;16:266-268,

- 19) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7<sup>th</sup> edition. p.3829.
- 20) Keating M et al. Management guidelines for use of alemtuzumab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Clin Lymphoma 2004;4:220-227.
- 21) Genzyme Corporation. Prescribing Information. Campath (alemtuzumab) Injection for Intravenous Use. Dambridge, MA: Genzyme Corporation; 2009.