

(別添様式)

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 8 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ボルテゾミブ
	販売名	ベルケイド注射用 3m g
	会社名	ヤンセンファーマ株式会社
	国内関連学会	・ 日本臨床腎移植学会 (選定理由) 日本臨床腎移植学会は、腎移植に関する国内最大の学術団体であり、腎移植を行う施設が本学会に所属している。
要望内容	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
	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	1. 臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m ² (体表面積)を週2回、4回静脈内に投与する。本剤は最低72時間空けて投与すること。1回投与量及び投与回数は抗体価により適宜増減する。
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)	

<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 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 checked="" 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>末期腎不全患者に対する唯一の根治的治療方法として確立された腎移植は、本邦において2009年1年間に1312件実施され、年々増加している。しかしながら、脳死下での臓器提供が進まない本邦においては、献腎移植を受けることができた患者はわずか189件(14.4%)であり、大半は生体腎移植である(1123件:85.6%)¹⁾。最近は、夫婦間などの非血縁間での移植も増加傾向にある。</p> <p>近年、強力な新規免疫抑制剤の登場により短期の移植腎成績は着実に向上している。現在の腎移植の免疫抑制療法は、バシリキシマブによる抗体導入療法を行い、1) タクロリムスやシクロスポリンといったカルシニューリン阻害剤(CNI)、2) ミコフェノール酸モフェチル(MMF)やミゾリビンといった代謝拮抗剤、3) ステロイドの3種類の維持免疫抑制療法が標準的に施行されているが、急性拒絶反応の発症率は20%以下、5年生存率、生着率はそれぞれ95%、90%まで改善している。一方、急性拒絶反応は依然として腎移植後の重篤なイベントであり、特に、既存抗体が原因と考えられる抗体関連型拒絶反応は、従来の治療のみでは完全に抑制することが難しく、移植後早期の移植腎喪失の主因の一つである^{2,3)}。このような拒絶反応は、輸血や術前治療、妊娠などによる前感作(抗HLA抗体あるいは非HLA抗体などの出現)が原因と考えられるが、通常の前感作(リンパ球クロスマッチ検査(補体依存性細胞障害性テスト)では検出されないことも多い。</p> <p>したがって、抗体関連型拒絶反応の有効な治療法の確立は、限られたドナーからの腎移植を成功させるために必要不可欠である。</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><input checked="" 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>抗体関連型拒絶反応は、術前治療や輸血、妊娠などによる前感作(抗HLA抗体あるいは非HLA抗体などの出現)が原因と考えられ、移植腎の血管内皮に発現しているHLA class I、class II分子あるいは非HLA抗原と反応して、移植後早期より強い拒絶反応を引き起こす。</p>
---	--

	<p>現行の治療法としては、ガンマグロブリンの大量投与（IVIG）あるいは B 細胞の表面マーカーである抗 CD20 抗体（（リツキシマブ）を血漿交換と組み合わせて用いられることが多いが、活性化された B 細胞（形質細胞）は CD20 を発現していないことから、その有用性に着いては異論が多い。</p> <p>ベルケイドは抗体を産生する形質細胞に作用する薬剤であることから、治療困難であった抗体関連型拒絶反応の抑制に有効ではないかと推測されている。また、ベルケイドは T 細胞も制御する（アポトーシスや MHC クラス I 抗原の表出削減、抗原提示細胞の抑制など）ことが報告されており、抗体関連型拒絶反応だけでなく、細胞性拒絶反応にも効果がある可能性も考えられている。</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 （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></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>承認なし</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>承認なし</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>承認なし</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>承認なし</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>加国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>承認なし</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）	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
	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）	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	記載なし
		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	文献5) Everly M.J , et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. Transplantation 2008, 86(12)1754-1761. 文献7) Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. Transplantation 2010; 89(3): 277-84. 文献8) Perry D.K et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. Am J Transplant 2009 ,9(1)201-209 文献10) Lonze BE, Dagher NN, Simpkins CE, et al. The fate of anti-HLA antibody among renal transplantation recipients treated with bortezomib. Clin Transpl 2009: 377-84. 文献12) Flechner S.M. et al. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection	

		<p>after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. <i>Transplantation</i> 2010 90(12)1486-1492</p> <p>文献 25) Woodle E.S. et al. Proteasome inhibitor treatment of antibody-mediated allograft rejection. <i>Current Opinion in Organ Transplantation</i> 2011 16(4)434-438</p> <p>文献 27) Lucas J.G et al. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an update. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 2011 12(4)579-592</p>
英国	ガイドライン名	<p>Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation (2011) :引用文献番号 4)</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>ガイドライン記載内容 (12ページ)</p> <p>There has been recent interest in the use of the drug bortezomib to reduce antibody production. This agent, originally developed as a treatment for multiple myeloma, is a proteasome inhibitor that targets plasma cells. Initial reports of its use are encouraging, though it does have significant toxicity including neuropathy, and its routine use cannot be recommended before randomised trials have taken place (22-4).</p> <p>ガイドライン記載内容 (17ページ)</p> <p>1.3 Treatment of Antibody-Mediated Rejection</p> <p>There are no trial data that allow firm recommendations to be made for the treatment of acute antibody-mediated rejection. The most commonly reported treatments are combinations of high dose steroids, IVIg, plasmapheresis and cellular depleting therapy, such as polyclonal anti-thymocyte globulin. It is recommended that units performing AiT have protocols for the treatment of rejection that include these treatments. Rituximab, eculizumab (50), bortezomib (22-4) and splenectomy (79) have also been used with successful outcomes in the published cases.</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	なし

		ガイドラインの根拠論文	<p>22)Sberro-Soussan R, Zuber J, Suberbielle-Boissel C, et al. Bortezomib as the sole post renal transplantation desensitization agent does not decrease donor-specific anti-HLA antibodies. Am J Transplant 2010; 10(3): 681-6.</p> <p>23) Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. Transplantation 2010; 89(3): 277-84.</p> <p>24) Lonze BE, Dagher NN, Simpkins CE, et al. The fate of anti-HLA antibody among renal transplantation recipients treated with bortezomib. Clin Transpl 2009: 377-84.</p>
		備考	
	独国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	不明
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	不明
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	不明
		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)	不明
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	文献 9) Sberro-Soussan R, Zuber J, Suberbielle-Boissel C, et al. Bortezomib as the sole post renal transplantation desensitization agent does not decrease donor-specific anti-HLA antibodies. Am

			J Transplant 2010; 10(3): 681-6.
	加国	ガイドライ ン名	不明
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	不明
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	不明
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	不明
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	不明
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	不明
		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) Pub Med を用い「臓器移植」関連の文献を検索した結果(～2011年)。

- key word : (1) 「Bortezomib」 + 「Transplant」 → Result : 700
- key word : (1) + 「Renal (or Kidney)」 →Result : 86(90)
- key word : (1) + 「Heart」 →Result : 18
- key word : (1) + 「Pancreas」 →Result : 9

- key word : 「Bortezomib」 + 「Rejection」 → Result : 75
- key word : 「Bortezomib」 + 「Rejection」 + 「Lung」 → Result : 5
- key word : 「Bortezomib」 + 「Antibody-mediated or AMR」 → Result : 90
- key word : 「Bortezomib」 + 「AMR」 + 「Review」 → Result : 518
- key word : 「Bortezomib」 + 「Antibody-mediated」 + 「consensus」 + 「Heart」 →Result : 26

このヒット文献の中には無作為化比較試験を含め頑健性の高い前向き臨床試験の報告は存在しなかった。従って 2008 年～2011 年に報告されたボルテゾミブの移植領域における臨床使用報告として「臓器移植における抗体関連型拒絶反応を発現した症例への投与報告」及び「ボルテゾミブを用いた脱感作療法の症例集積研究」を抽出し以下に示すこととする。

<臓器移植における抗体関連型拒絶反応を発現した症例への投与報告>

- 5) Everly M.J , et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. Transplantation 2008, 86(12)1754-1761. **(腎移植4例、腎/膵移植2例)**

背景：移植および自己免疫疾患で現在行なわれている抗体液性療法の標的は、成熟した抗体産生形質細胞ではない。ボルテゾミブは、形質細胞由来腫瘍である多発性骨髄腫の治療薬として米国食品医薬品局に承認された初めてのプロテアソーム阻害剤である。今回、拒絶反応を抑制する方法として形質細胞標的療法(ボルテゾミブ)を行なった最初の臨床経験を報告する。方法：移植レシピエント6例における抗体性拒絶反応(AMR)と急性細胞性拒絶反応(ACR)の混合出現例8件で、ボルテゾミブを適応内用量で投与した。患者のモニタリングでは、ドナー特異的抗ヒト白血球抗原抗体(DSA)濃度を連続的に測定し、同種移植片の生検を繰り返した。結果：AMRとACRが同時に出現した腎移植患者6例にボルテゾミブを投与した。それぞれの患者では、ボルテゾミブ療法によって(1)拒絶反応が迅速に消失し、(2)DSA濃度が長期にわたって著しく低下し、(3)腎同種移植片機能が改善し、(4)拒絶反応の再発が5ヶ月以上抑制された。さらに、免疫優勢DSA(iDSA)(即ち、最高濃度の抗ドナーヒト白血球抗原抗体)濃度は14日以内に50%超低下し、大幅な低下が最長5ヶ月間維持された。各患者において1つ以上のDSAが低濃度で現れ(非iDSA)、また検出不能な濃度まで低下した。ボルテゾミブに関連した毒性(胃腸毒性、血小板減少症、錯感覚)はすべて一過性であった。結論：ボルテゾミブ療法は(1) 最小限の毒性でAMRおよびACRの有効な治療を提供し、(2) iDSAおよび非iDSA濃度の低下を維持する。ボルテゾミブは、形質細胞を標的とし、ヒトにおける活性を有する最初の抗体液性療法である。

- 6) Everly M.J, et al. Proteasome inhibition reduces donor-specific antibody levels.

Transplant Proc.2009; 41(1)105-107. (腎移植3例、腎/脾移植2例)

背景:抗体関連型拒絶反応(AMR)に対する現在の治療(静脈内免疫グロブリン、アフエレーシス、リツキシマブ、ポリクローナル抗体)は、主に抗体を産生するB細胞、すなわち形質細胞を標的としていない。ボルテゾミブを用いた形質細胞標的化治療に関する最初の臨床経験の予備結果を報告する。ボルテゾミブは、形質細胞腫瘍(多発性骨髄腫)の治療用に、米国食品医薬品局の承認を受けている。方法:急性細胞拒絶反応(ACR)とAMRのエピソードを併発した腎移植患者(Banff'97分類、2005年更新版)に、標準的用法用量(1.3mg/m²、4回)のボルテゾミブを投与した。ドナー特異的抗HLA抗体(DSA)の連続同定(Luminex/Labscreenビーズ法)によってモニタリングを行い、蛍光強度を可溶性蛍光色素分子等量(MESF)に変換することによって定量化した。結果:患者5例にボルテゾミブを投与した。全患者がACRも併発していた。ボルテゾミブ投与により、各患者のACRおよびAMRが迅速に軽減された。全患者のDSAレベルが有意に低下した(フォローアップが短期間であった1例を除く)。ボルテゾミブに関連して観察された毒性は、グレード3の一過性血小板減少症(1例)、軽度～中等度の悪心、嘔吐、および/または下痢(5例中3例)であった。日和見感染は観察されなかった。結論:ボルテゾミブ投与は、DSAレベルを効果的に低下させ、長期的に抑制する。これらの予備的結果は、移植レシピエントにおけるプロテアソーム阻害は、HLA抗体レベルを低下させる効果的手段であることを示すものである。

- 7) Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. Transplantation 2010; 89(3): 277-84. (腎移植2例)
(英国ガイドラインの引用文献番号23)

背景:抗体介在性拒絶反応(AMR)中のドナー特異的抗ヒト白血球抗原抗体(DSA)の迅速かつ完全な除去は、既存の抗液性療法ではほとんど達成されない。プロテアソーム阻害剤ベース療法は、治療抵抗性 AMR の治療に有効であることは明らかとなっているが、AMR に対する一次療法としての使用は提起されていない。著者らが AMR に対する一次治療としてプロテアソーム阻害を初めて用いた経験について述べる。方法: Banff 基準で AMR と診断した成人腎移植レシピエントに、一次療法としてボルテゾミブベースレジメンを施行した。ボルテゾミブ療法は、毎回ボルテゾミブを投与する直前に行なった血漿交換 1 パック毎に施行し、リツキシマブは初回ボルテゾミブ用量とともに単回投与した(375mg/m²)。DSA は、Luminex プラットフォーム上の単抗原ビーズで定量化した。結果: 患者 2 例に、移植後 2 週間以内に起こった急性 AMR に対するボルテゾミブベース療法を施行した。診断時に、尿細管周囲あるいは糸球体の毛細血管の高い DSA レベルと C4d 染色陽性がみられた。いずれの患者も、ボルテゾミブベース療法から 14 日以内に AMR が速やかに消失し、検出可能な DSA が除去された。AMR 診断から 5 および 6 ヶ月目の腎機能は依然として非常に良好で、尿中蛋白排泄も正常である。1 例では、初回ボルテゾミブ療法から 2 ヶ月後に DSA(新規ヒト白血球抗原特異性 2 種を含む)が繰り返し上昇したが、C4d 沈着あるいは AMR を示す組織学的所見はなかった。ボルテゾミブを再投与すると、DSA が迅速かつ完全に長期間にわたり除去された。結論: プロテアソーム阻害剤ベースの併用

療法は、腎移植レシピエントの早期急性 AMR において DSA を迅速に除去する有力な手段となる。

8) Perry D.K et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. Am J Transplant 2009 ,9(1)201-209 (腎移植2例)

ヒト白血球抗原(HLA)に対する正常形質細胞(PC)の抗体産生は移植成功の大きな障害である。ヒト骨髄由来PCにおいて、PCに活性をもつ可能性のある4試薬(リツキシマブ、ポリクローナルウサギ抗胸腺細胞グロブリン[rATG]、静脈内免疫グロブリン[IVIG]、プロテアソーム阻害薬ボルテゾミブ)のアポトーシス誘導能およびその後のIgG分泌阻害能を *in vitro* で試験した。IVIG、リツキシマブ、rATGはアポトーシスを誘導せず、リツキシマブ、rATGは抗体産生を阻止しなかった。それに対しボルテゾミブは*in vitro*でPCにアポトーシスをもたらし、抗HLAおよび抗破傷風IgG分泌を阻害した。同種腎移植後の液性拒絶によりボルテゾミブを投与された患者2例は*in vivo*で骨髄PCを一時的に減少させ、アロ抗体の特異性を持続的に変化させた。総IgGレベルは不変であった。以上、PCの寿命にプロテアソーム活性は重要であり、その阻害は*in vivo*での抗体産生の新しい制御手法になる可能性がある。

9) Sberro-Soussan R, Zuber J, Suberbielle-Boissel C, et al. Bortezomib as the sole post renal transplantation desensitization agent does not decrease donor-specific anti-HLA antibodies. Am J Transplant 2010; 10(3): 681-6. (腎移植4例) (英国ガイドラインの引用文献番号22)

要旨:腎移植後のドナー特異的抗HLA抗体(DSA)の持続は抗体媒介の移植片損傷と関連し、慢性液性拒絶反応への進展および移植片の生存低下を予測する。主たる抗体産生細胞である形質細胞を標的にするプロテアソーム阻害薬ボルテゾミブの投与は、脱感作戦略として有望である可能性がある。本研究では、DSA持続(>2000[平均蛍光強度]MFI)の抗体媒介亜急性拒絶反応を呈した腎移植レシピエント4例を対象に、*in vivo*でボルテゾミブ(1.3mg/m²×4回、1サイクル)の単一の脱感作療法としての有効性を評価した。ボルテゾミブはすべての患者で投与後150日以内にDSAMFIを有意に低下させなかった。また投与後も抗ウイルス(HBV、VZV、HSV)抗体価は安定し続け、長寿命形質細胞に対する効果の欠如が示唆された。結論として、ボルテゾミブ単剤の1サイクル投与は、今回検討した期間では増感した腎移植レシピエントのDSAを減少させない。今後、比較対照群が十分に吟味されたプロスペクティブ無作為化試験でこの新規脱感作薬を適切に評価する必要がある。

10) Lonze BE, Dagher NN, Simpkins CE, et al. The fate of anti-HLA antibody among renal transplantation recipients treated with bortezomib. Clin Transpl 2009: 377-84. (英国ガイドラインの引用文献番号24)

各種臨床状況下においてボルテゾミブ投与を行った腎移植患者4症例を報告した。症例1(53歳男性)は形質細胞腫/移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)、症例2(50歳女性)は単クローン性 λ 鎖グロブリン血症に対して投与、症例3(43歳女性)は脱感作化、症例4(48歳男性)は3回目の腎移植における抗体介在性拒絶反応(AMR)に対して従来の抗拒絶反応療法に無効後のレスキュー療法としてボルテゾミブ投与を行った。症例1ではリツキシマブ、プラズマフェレシス、免疫グロブリンG静注(IVIg)と併用でボルテゾミブを2Cy(11日間に1.3mg/m²の4回投与を1Cy)施行、リツキシマブ投与後のプラズマフェレシス施行では抗体強度に迅速な影響はほとんどみられなかったが、プラズマフェレシスと併用でのボルテゾミブ療法2Cy施行後に抗体強度は最も大きく低下した。症例2ではボルテゾミブ療法を3コース施行(2、3コースは胃腸症状のため1mg/m²に減量)、さらに持続性 λ 鎖グロブリン血症に対して維持療法としてボルテゾミブの週療法を継続したが、プラズマフェレシスと併用においてボルテゾミブ投与はDSAに対してほとんど効果を示さなかった。症例3はIVIg、リツキシマブによる脱感作化に無効後にプラズマフェレシスと併用でボルテゾミブを2.5Cy施行、抗HLA抗体価の低下を認め移植可能となった。症例4はプラズマフェレシス抵抗性の持続性AMRに対するサルベージ療法としてボルテゾミブを2Cy施行したが効果を認めなかった。ボルテゾミブは全般に忍容性良好であったが、症例3は可逆性の神経因性疼痛、症例4は肺炎、症例2はカテーテル由来敗血症、尿路感染症、侵襲性真菌皮膚感染症を発症した。症例2ではリツキシマブ併用でのプラズマフェレシスが長期間行われており、これら薬剤の使用がボルテゾミブ自身の有効性の厳密な評価を妨げている可能性があり、今後、大規模対照試験において臓器移植におけるボルテゾミブの適用可能性を検討する必要がある。

11) Djamali A, Djamali A, Muth B.L, Torrealba J, Bloom D, Miller K.M, Lorentzen D, Sollinger H.W, Pirsch J.D, Mezrich J.D, et al. Bortezomib as a rescue therapy for hyperacute and multi-drug resistant mixed acute rejection after kidney transplantation. *Clinical transplants*, 2009:485-490 (腎移植2例)

超急性、多剤耐性抗体介在性の拒絶反応に対し、ボルテゾミブが奏効した2例の症例報告。症例1は34歳男性で、腎不全、拒絶反応のため3度の腎移植歴があった。移植手術中、超急性拒絶反応が発現し、DPB1*0401抗体価は上昇していた。抗胸腺細胞グロブリン、リツキシマブ、血漿交換、IVIgを施行したが、拒絶反応は改善しなかった。ボルテゾミブ1.3mg/m²を第3、6、10、13日目に静脈内投与した。第6日目、尿量が増加し、第8日目にクレアチニンは低下し、尿量はさらに増加した。DPB1*0401の蛍光強度(MFI)は10021で安定し、カットオフ値は243であった。第19日目、血清クレアチニン値は1.6mg/dLであり、血漿交換、IVIg、ミコフェノール酸、タクロリムス、プレドニゾロンを継続した。3カ月後、傍尿細管毛細血管びまん性C4d染色の傍尿細管毛細血管炎の持続を確認し、ステロイドを投与した。移植から約5ヵ月後、クレアチニンは2mg/dLであり、MFIは6000まで低下した。症例2は37歳男性で、1型糖尿病性腎症、臍移植の既往があり、高感作状態であった。移植後1日目に出血があり、第3日目に低血圧、心筋梗塞、無尿となった。

DQA1*0505は上昇し、第8日目の検査所見は重症拒絶反応を示した。抗胸腺細胞グロブリン、血漿交換、IVIgを施行したが、改善しなかった。生検にて混合型拒絶反応を認めた。ボルテゾミブ1.3mg/m²を16、20、25、29日目に投与した。尿量は徐々に改善し、第25日目にはクレアチニンは4.7mg/dl、尿量は1075mL/日となり、透析は必要なくなった。第32日目にはクレアチニン値は2.4mg/dLとなり、DQA1*0505は低下した。移植から数ヶ月後クレアチニンは1.4mg/dL、尿蛋白/クレアチニン比は0.49となったが、DQA1*0505は高値(9011MFI)を持続した。

12) Flechner S.M. et al. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. *Transplantation* 2010 90(12)1486-1492 (腎移植20例)

腎移植患者20例(男12例、女8例;21-69歳)の抗体介在性拒絶反応(AMR)に対してボルテゾミブ投与を行った。腎単独移植が16例、腎/膵移植が3例、腎/肝移植が1例で、移植から平均19.8ヶ月後にAMRと診断され治療が行われた。コルチコステロイドを静注後、2週間を1サイクルとしてday1、4、8、11にプラズマフェレシスとボルテゾミブ1.3mg/m²投与を行い、その後免疫グロブリン0.5mg/kg静注を4回施行した。ボルテゾミブ投与開始時、移植腎糸球体症を4例、巣状分節性糸球体硬化症を5例、膜増殖性糸球体腎炎、血栓性微小血管症を各1例に認め、各11例、18例にクラスI、クラスIIのde novo DSAが検出された。結果、最も優勢なDSAのMESF/MFI値のピークからナディアまでの平均低下率は55±22%、優勢なDSAのピークからナディアまでの絶対平均差は68171MESFであった。しかし、治療後にDSAが非検出レベルとなったのは2例のみで、12例では2ヶ月後にはMESF/MFI値はナディアから上昇した。平均フォローアップ9.8ヶ月において患者生存率は100%、グラフト生存率は85%であった。治療は全般に忍容性良好であったが、多くの患者に疲労、胃腸症状、体液貯留、血小板減少がみられた。最終フォローアップ時の推定糸球体ろ過率は41.9±16.8mL/分であったが、AMR前のベースライン時の腎機能まで回復したのは25%のみで、多くの患者で蛋白尿を認め、尿中蛋白/クレアチニン比は0.5以上が41%、1.0以上が18%であった。以上、ボルテゾミブを含むレジメンはAMRに活性であることが明らかとなっているが、有意な腎機能不全(血清クレアチニン<3mg/dL)、蛋白尿(<1g/日)の発症前に最も有効であると思われる。今後、対照試験において、長期治療期間や再治療スケジュールなどAMR治療におけるボルテゾミブの至適使用法について検討すべきである。

13) Govil A. et al. Bortezomib-based treatment of antibody mediated rejection in pancreas allograft recipients. *Clinical transplants* 2009, 443-453 (膵移植7例)

抗体関連型拒絶反応(AMR)を生じた同種膵移植レシピエント7例(8エピソード)に対するボルテゾミブ(BOR)による治療経験を報告した。7例(男2例女5例、移植時33.6±5.1歳)のうち膵腎同時移植が4例、腎移植後膵移植が3例、拒絶反応までの期間は<9カ月が5件、36-74カ月が3件、平均24.5±28.4カ月、3件がコンプライアンス不良による拒絶反応であった。ドナー特異的抗体(DSA)は症例1がDQ6、2がDP3、3が

A23/B65/DR13/DR52/DQ5/B35/DQ6、4が拒絶エピソード2回でA1とA1/B8/DR52/DQ2、5がA1/Cw5/B55/DQ7、6がB8、7がA24/B44/B49/B50/DR17/DQ2/DQ7であり、平均3.4種、エピソードの半数で抗DQ抗体が認められた。免疫優性DSA(iDSA)は全例特異的であり、移植臓が移植腎よりも液性反応の大きいことが示唆された。治療後の追跡期間4.7±5.2カ月で、14日目までに5件がiDSAの≥50%低下、2件が75%の低下を得た。iDSAの平均蛍光強度は治療前5,980±2,970、治療後最低値2,796±2,371、最低値までの平均期間は16.6±17.8日であった。長期追跡で一部の患者がDSAのリバウンドを示した。2例が移植腎、1例が移植臓を喪失し、腎生着率71%、臓生着率86%、患者生存率100%であった。ほとんどの患者が治療後に組織学的改善を示し、4例は生検にて拒絶反応の完全消失を認めた。また移植臓機能の改善は有意であり、血清アミラーゼおよびリパーゼ値も大きく改善した。毒性については、ベースラインで末梢神経障害を有した2例は治療による悪化はなかった。CTCAEのgrade4貧血が25%、grade3血小板減少が13%、grade2下痢±悪心嘔吐が13%に認められたが、すべて一時的かつ非消耗性であった。悪性疾患や日和見感染はみられなかった。血液毒性による投与計画の修正は2例のみであった。本報告は臓移植レシピエントのAMRに対する形質細胞標的療法の初めての報告であり、BORはDSAを低下させ、移植臓の組織所見および機能を改善し、忍容性は良好であった。

14) Stuckey L.J.et al. Acute rejection in a highly sensitized lung transplant recipient with pre-formed donor-directed anti-HLA class II antibodies: role of bortezomib therapy. Clinical transplants 2009,471-474 (肺移植1例)

肺移植再施行後、ドナー特異的抗体(DSA)の上昇により、抗体関連拒絶反応が発現した、抗HLAクラスII抗体高感作例の報告。症例は62歳、女性。2回の肺移植施行と、間質性肺炎の既往があった。肺移植の適応だが、移植前のパネル反応性抗体(PRA)が、HLAクラスI抗原65%、クラスII抗原57%と高値であった。憩室出血のため輸血を施行したところ、PRA値が、HLAクラスI抗原98%、クラスII抗原71%に上昇したため、脱感作を行い、クラスI抗原79%、クラスII抗原42%まで低下した。肺移植施行後6日目、肺動脈圧が上昇し、酸素吸入が必要となった。胸部X線所見で両側肺泡の不透過がみられ、多菌性肺炎と診断した。術後14日目に、気道内圧が上昇し、胸部X線所見で硬化増悪を認め、人工呼吸器を必要としたため、DSA検査を行った。その結果、DR8、A29、DR7、B58の高値が確認された。術後18日目に血漿交換、免疫グロブリン静注を開始した。術後22日目にボルテゾミブ(1.3mg/m²×4回)の投与を開始したが、血小板減少症が発現したため、3回までの投与となった。その他のボルテゾミブの副作用として、難治性嘔気を認めた。ボルテゾミブ2回投与後の術後31日目、A29、B58、DR7はわずかに低下し、DR8はわずかに上昇した。術後38、46、54、65、80日目に行った検査では、全ての日でDSAの低下が見られた。これに伴い臨床的にも改善し、術後75日目には人工呼吸が不必要となった。

15) Eckman P.M. . et al. Bortezomib for refractory antibody-mediated cardiac allograft rejection. Clinical transplants2009 475-478. (心移植1例)

心移植後の難治性抗体関連拒絶反応に対し、ボルテゾミブが奏効した1例の報告。症例は

65歳、女性。家族性心筋症のため、2004年に心移植を施行した。2009年に再発性心不全が発現、ドナー特異的抗体(DSA:B35、DQ2、DQ6)の大幅な上昇、C4d染色びまん性陽性を認め、抗体関連拒絶反応と診断した。ステロイド、サイモグロブリン、血漿交換、リツキシマブを施行したが、改善しなかった。駆出率20-25%、左室壁厚は1.4cmとなり、DSA高値が持続したため、ボルテゾミブ投与を開始した。初回サイクルは、血漿交換(1.5血漿容量)を併用し、ボルテゾミブ1.3mg/m²を第1、4、7、10日目に投与した。ボルテゾミブ投与直前にメチルプレドニゾロンを第1、4日目は100mg、第7、10日目は50mg静脈内投与し、第14、15、16日目に血漿交換を施行した。タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルの投与は継続した。ボルテゾミブの忍容性は良好であった。ボルテゾミブによると思われる一過性の頭痛、羞明が第8、11日目に発現した。第15日目に血小板減少症が発現したが、第20日目には回復した。神経毒性はみられなかった。投与前の破傷風抗体値は0.29IU/mLであったが、ボルテゾミブ投与後18日目の測定値に変化はみられなかった。駆出率は50-55%に改善、左室壁厚は1.1cmに低下した。ボルテゾミブ投与後18日目にはC3d、C4d免疫染色において回復がみられた。DSA値はボルテゾミブ投与後30日目には投与前より減少した。B35、DQ2は低下し、DQB*0201は上昇、DQB*0602は低下した。PRAクラスIIは39%から9%に減少した。心不全は改善したが、拘束型流入が持続、利尿薬投与の必要が持続した。

<臓器移植後に DSA (抗ドナーHLA 抗体) が発現した症例への投与報告>

16) Idica A. et al. Elimination of post-transplant donor-specific HLA antibodies with bortezomib. Clinical transplants 2008, 229-239)

プロテアソーム阻害剤として作用する薬剤であるボルテゾミブの、腎臓同種移植患者からドナー特異的抗体を取り除く能力によって、抗体産生形質細胞に対する標的療法が可能となることを明らかにする。患者13例中10例(77%)に一次ドナー特異的HLA抗体(DSA)の減少がみられ、残る3例では一次DSAの平均蛍光強度(MFI)が劇的に低下した。ボルテゾミブは、同種移植レシピエントのドナー特異的抗体を処理する有望な治療法である。長期的有用性および合併症の可能性は、未だ不明である。プロスペクティブ試験は、オハイオ州シンシナティのシンシナティ大学、ミネソタ州ロチェスターのメイヨークリニック、インド・アーメダバードのIKDRC-ITSで実施中である。

17) Trivedi H.L et al. Abrogation of anti-HLA antibodies via proteasome inhibition. Transplantation 2009,87(10)1555-1561

背景: 自己抗体介在疾患(全身性エリテマトーデスなど)や同種抗体(移植時)に対する現行の治療は効果が小さい。治療によって、未感作B細胞と形質芽球を除去し、抗体濃度を一過性に低下させるが、長寿命抗体産生形質細胞に対する効果は低い。移植では、形質細胞がヒト白血球抗原(HLA)、すなわち低い同種移植片生着率の原因となる抗原に対する抗体を産生する。今回、長期同種生着率を改善するため、移植(拒絶反応を除く)において、抗HLA抗体を排除する目的で、形質細胞除去治療薬ボルテゾミブを用いた初めての臨床経

験を報告する。方法：抗HLA同種抗体を持つ患者11例にボルテゾミブを投与した。全患者に対し、抗体の除去を促進し、ボルテゾミブの効果を判定するために血漿交換を行なった。抗HLA抗体濃度を、Luminexプラットフォーム上の単一抗原ビーズで毎週連続的に測定した。結果：ボルテゾミブの投与は、ドナー特異的抗体(DSA)、非DSA、双方の濃度の大幅な低下を誘発した。11例中8例では、DSAに対する抗体であった。抗体出現までの平均期間は、移植後2ヶ月であった。投与開始から22日以内(中央値)に、患者11例中9例の抗体濃度が平均蛍光強度1000未満に低下した。除去に成功しなかった患者2例はいずれもピーク平均蛍光強度が10,000を超えていた。投与後約4ヶ月間の平均フォローアップ期間で、全患者の移植片機能が安定する。ボルテゾミブによる一過性の軽度副作用は、消化管毒性、血小板減少症、錯感覚の形でみられた。結論：ボルテゾミブ療法は、抗HLA抗体を効率的に排除する。したがって、プロテアソーム阻害剤による抗体の除去は、移植のための新たな治療戦略となり、自己免疫関連疾患に有効である可能性がある。

<腎移植前に投与した報告>

18) Wahrmann M et al. Effect of the proteasome inhibitor bortezomib on humoral immunity in two presensitized renal transplant candidates. *Transplantation* 2010(11)1385-1390

腎移植に拒絶反応で失敗し、腎移植待機中である補体依存性細胞障害(CDC)-パネル反応性抗体(PRA)の反応性が高い2症例(症例1:男性65歳、症例2:女性41歳)を対象に、ボルテゾミブを用いた脱感作療法(ボルテゾミブ1.3mg/m²、4-3カ月間隔で2サイクル実施、2サイクル目にはデキサメタゾン20mgを追加)を行い、効果を検討した。CDC-RPA反応性は、症例1では治療前87%から6カ月後80%に、症例2では治療前37%から6カ月後13%に低下した。同定した抗HLA反応性は、症例1で74種、症例2で22種であった。抗HLA抗体の全体の反応性は、症例1では治療前1907±707MFI(mean fluorescence intensity)、7カ月後1145±455MFIで低下したが、症例2では治療前895±392MFI、6カ月後706±348MFIで変化なかった。抗HLA抗体全体のC4d固定能力は、症例1では治療前352±48MFI、7カ月後132±92MFI、症例2では治療前141±32MFI、7カ月後61±22MFIであり、両症例で50%以上低下した。しかし、C4d固定能力のある抗HLA反応性の種類は、症例1では治療前74種中59種、7カ月後77種中57種、症例2では治療前22種中10種、7カ月後22種中9種であり、変化がなかった。ABO式血液型については、症例1(O型)では、抗A1型および抗B型抗体の抗体価が1段階減少したが、症例2(B型)では、抗A1型抗体の抗体価に変化はなかった。以上の結果から、ボルテゾミブは血液中の抗HLA抗体および抗血液型抗体に対し適度の効果があることが示唆された。

19) Diwan T.S. et al. The impact of proteasome inhibition on alloantibody-producing plasma cells in vivo. *Transplantation* 2011 91(5)536-541.

ドナー特異的同種抗体産生形質細胞(DSA-PC)は従来の免疫抑制薬に抵抗性を示す。生体ドナーに対するベースライン時のB細胞フローサイトメトリークロスマッチ

(BFXM)>450で、DSA値が非常に高く、血漿交換療法(PE)のみでは成功裏に移植が行えないと予想される感作化腎同種移植候補患者8例を対象にDSA-PCに及ぼすプロテアソーム阻害薬ボルテゾミブによる移植前単独療法の影響とDSA-PC除去がPEによるDSA除去の有効性を増強するか検討した。4例には2週間かけてボルテゾミブ1.3mg/m²を4回投与(1サイクル)、4例には約3ヵ月かけてボルテゾミブを4サイクル(16回)投与した。結果、骨髄中のDSA-PC値はボルテゾミブ投与前の16.7±14.5/mLからボルテゾミブ投与後では6.2±3.6/mLと低下したが(P=0.048)、DSA-PC数は患者間で差がみられ(6-48.9/mL)、血清中同種抗体値と相関せず、骨髄から分離した単核細胞数、総PC数もボルテゾミブ投与後に減少したが有意ではなく、ボルテゾミブのみでは血清中DSA値は低下しなかった。一方、PEを併用した5例ではPE単独の既往対照群8例に比べてDSAの低下がより大きく、BFXMチャネルシフトの平均低下はPE単独群の95.4±72.2に比しボルテゾミブ併用群では272.6±92.1であった(P=0.008)。移植を施行した2例に対して各12、18ヵ月間フォローアップを行った。いずれも移植腎は機能し拒絶反応を認めず、最新フォローアップ時の血清中クレアチニン値は各1.0、1.7mg/dLであった。1例はDSAが持続しC4D陽性を認めているが、他の1例はDSAを認めず、CD4陽性徴候を認めていない。以上、ボルテゾミブはDSA-PCを除去し、感作化腎移植レシピエントにおけるPEによるDSA除去を増強する可能性が示唆された。

<海外における学会報告：症例報告>

2010年 American transplant congress において報告されたボルテゾミブに関連する発表は24件であった。このうち抗体関連型拒絶反応への臨床使用報告(症例集積研究)は17件であったが、いずれも抗体価の変化を測定することでボルテゾミブの薬効を評価する小規模単アーム探索研究報告であった。またボルテゾミブ単独ではなく他の治療法と組み合わせる臨床効果を得やすい使用方法の探索検討がなされ始めていることも特徴といえる。

<日本における学会報告：症例報告>

20) 三浦正義ら. ボルテゾミブにより急性抗体関連型拒絶反応から救済し得た1例. 第43回日本臨床腎移植学会プログラム・抄録集 2010. 144

近年のリツキシマブを含む治療により ABO 不適合腎移植の成績は向上しているが、急性抗体関連型拒絶反応 (AMR) は依然として問題である。今回我々は ABO 不適合腎移植後の治療不応性 AMR からプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブによる救済した1例を報告する。症例は14歳男性、低形成腎による末期腎不全に対してA型ミスマッチの父をドナーとして生体腎移植を施行した。移植後7日目に AMR を発症し、抗 A 抗体価は1倍から128倍に上昇した。腎生検でも著明な間質出血を伴う AMR type II を認め、ステロイドパルス療法、1日2回の血漿交換、リツキシマブ投与、ガンマグロブリン療法を行ったが、抗 A 抗体価の抑制ができず、移植腎機能障害が進展した。倫理委員会審査の後、ボルテゾミブ 1.3mg/m²を4回投与した。初回投与後より抗 A 抗体価は血漿交換により速やかに低下し、血漿交換を離脱できた。移植腎に障害は残存したものの AMR からは回復した。ボルテゾミブによる有害事象は現在のところ認めていない。

21)長浜正彦ら.治療抵抗性の急性抗体関連型拒絶反応に対してボルテゾミブが奏功した
1例. 第46回 日本移植学会総会 (2010.10.20-22) : 移植 2010. 45(臨増)307

【緒言】急性抗体関連型拒絶反応 (AMR) に対する治療法は、未だに確立された効果的なものがない。多発性骨髄腫への化学治療薬であるボルテゾミブは形質細胞をターゲットとしているが、この薬剤を AMR に使用した例は世界的に見ても希少である。今回、バージニア州立大学で、治療抵抗性の AMR を呈した 2 症例に対し、ボルテゾミブによる治療を試み、1 例に奏功したので報告する。【症例 1】56 歳の男性、献腎移植後の DGF、AMR に対して免疫グロブリン療法 (IVIg) と血漿交換 (PP) を施行した。治療後も DGF の改善無く、フローサイトメトリッククロスマッチ (FCXM) 陽性のため、ボルテゾミブを投与した (1.3mg/m²、4 回投与)。治療後、腎機能の改善と共に抗ドナー抗体 (DSA) (A24、B32、B65) の減少が認められた。【症例 2】44 歳の女性、献腎移植後 6 ヶ月で腎機能が悪化し、AMR の診断に対して IVIg と PP を施行した。治療後も AMR の改善無く、FCXM 陽性のため、同様にボルテゾミブを投与した。治療後、著明な DSA (B44、DR15、DR4) の減少は見られたものの、腎機能の回復は認められず、維持透析導入となった。【考察】形質細胞をターゲットとしたボルテゾミブは AMR に対して有効な治療法と成り得る。治療抵抗性の症例に対しては、複数回投与も含めた治療プロトコールの作成、症例の蓄積が必要である

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

1) Pub Med を用い「臓器移植」関連の文献を検索した結果 (～2011 年)。

- key word : (1) 「Bortezomib」 + 「Transplant」 → Result : 700
- key word : (1) + 「Renal (or Kidney)」 → Result : 86(90)
- key word : (1) + 「Heart」 → Result : 18
- key word : (1) + 「Pancreas」 → Result : 9
- key word : 「Bortezomib」 + 「Rejection」 → Result : 75
- key word : 「Bortezomib」 + 「Rejection」 + 「Lung」 → Result : 5
- key word : 「Bortezomib」 + 「Antibody-mediated or AMR」 → Result : 90
- key word : 「Bortezomib」 + 「AMR」 + 「Review」 → Result : 518
- key word : 「Bortezomib」 + 「Antibody-mediated」 + 「consensus」 + 「Heart」 → Result : 26

この検索によりヒット文献から 2009 年～2011 年に発行された総説のうち「ボルテゾミブ作用機序総説」、「医学専門家のコンセンサスレポート又はレビュー」を抽出し以下にその概略を示す。

<ボルテゾミブの作用機序>

- 22) 田崎正行ら, 新薬展望 2010 第三部 治療における最近の新薬の位置づけ<薬効別>
 -新薬の広場- 免疫抑制薬. 医薬ジャーナル 2010 46(Suppl 1)356-364

臓器移植で用いられる免疫抑制薬において、CD25 や CD20 を標的とするバシリキシマブやリツキシマブなどがわが国でも使用されるようになり、移植臓器の生着率が向上しただけでなく、より困難な移植も可能になってきている。さらに最近、特定の分子やシグナルを標的とした免疫抑制薬の開発が進み、bortezomib が治療困難であった抗体関連型の拒絶反応に、また、anti-thymocyte globulin がステロイド抵抗性の拒絶反応などに効果があると考えられている。ベルケイドは抗体を産生する形質細胞に作用する薬剤であることから、治療困難であった抗体関連型拒絶反応の抑制に有効ではないかと推測されています。また、ベルケイドはT細胞も制御する(アポトーシスやMHCクラスI抗原の表出削減、抗原提示細胞の抑制など)ことが報告されており、抗体関連型拒絶反応だけでなく、細胞性拒絶反応にも効果がある可能性が考えられている。

- 23) Anne Lemy et al. Bortezomib: a new player in pre- and post-transplant desensitization?
 Nephrol Dial Transplant 2010 25: 3480-3489

腎移植において急性抗体関連拒絶反応の治療や抗HLA抗体の除去を目的として様々脱感作戦略が検討されている。しかしながらその戦略が成功することは限定的であり、完全ではない。多発性骨髄腫治療において広く使用されているボルテゾミブは26Sプロテアソーム阻害薬であり、これは脱感作療法として大変有望な薬剤である。ここではその作用メカニズム(引用文献22参照)と初期の臨床使用例をレビューする。結論としては、その作用メカニズムと初期の臨床使用成績から急性抗体関連拒絶反応の治療や抗HLA抗体の除去に対して有効な可能性が高いと言える。しかしながら現段階では治療における明らかな有効性証明と、治療サイクル及びその他脱感作療法との組み合わせは不明確であり今後は多施設共同臨床試験の実施が必要である。

<レビュー：臓器移植>

- 24) Everly M.J. et al. A summary of bortezomib use in transplantation across 29 centers.
 Clinical transplants 2009 323-337.) (全臓器)

29医療施設で行われた腎移植、心移植、肺移植、膵移植、多臓器、造血移植後の拒絶反応に対してボルテゾミブを含む治療法が行われた73症例を提示し、その有効性・安全性について概説。現在、ボルテゾミブは急性・慢性拒絶反応の治療、脱感作化の改善において重要な役割を果たしており、急性拒絶反応よりも脱感作化、慢性拒絶反応に対する効果は低かったものの高い成功率が得られた。ボルテゾミブは併用レジメンにおいても良好な安全性プロフィールを示しているが、ボルテゾミブ投与後の移植患者において血小板減少、胃腸障害、末梢ニューロパシーなどの副作用が報告されており、さらにサイトメガロウイルス、EBウイルス、BKウイルスのウイルス再活性化に対する安全性は明らかとなっていないことから注意が必要である。

25) Woodle E.S. et al. Proteasome inhibitor treatment of antibody-mediated allograft rejection. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2011 16(4)434-438 (全臓器)

体臓器移植レシピエントにみられる抗体介在性拒絶反応(AMR)の治療に対するプロテアソーム阻害薬ボルテゾミブの最新の基礎科学研究、臨床成績について概説。ボルテゾミブは腎移植における一次療法、救済療法として有効である。早期 AMR と後期 AMR はボルテゾミブ療法に対する反応が異なり、長期に確立した体液性同種反応は早期 de-novo 反応に比しボルテゾミブに対する反応が低い、これは主にニッチに存在する長期生存形質細胞による影響であると考えられる。ボルテゾミブ療法は日和見感染症の発現率が低く、小児期の予防接種による抗体価を顕著に低下させない。また心移植、肺移植レシピエントにおける重度 AMR の可逆化にも有効で、AMR とドナー特異的抗体(DSA)レベルを長期に抑制することを示すエビデンスが増加している。

26) Everly J.J. et al. Proteasome inhibition for antibody-mediated rejection. *Current opinion in organ transplantation* 2009 14(6)662-666. (全臓器)

レビューの目的:本レビューの目的は、プロテアソーム阻害における生化学および生理学を説明し、臓器移植に対するプロテアソーム阻害剤治療を用いた最近の研究について考察することである。最近の所見:従来の抗液性治療によって抗体産生の原因である形質細胞が減少することはない。プロテアソーム阻害によって、動物モデルおよびヒト移植レシピエントにおける形質転換および非形質転換細胞が減少する。ボルテゾミブは腎臓移植レシピエントに対する抗体関連型拒絶反応の治療に効果を示す、**first-in-class** のプロテアソーム阻害剤である。今回の経験では、ボルテゾミブは組織変化を改善し、ドナー特異的抗 HLA 抗体値を低下させた。また近年の経験から、拒絶反応がない場合にもボルテゾミブがドナー特異的抗ヒト白血球抗原抗体を減少させることが明らかになった。最後に、ボルテゾミブの治療により形質細胞を産生するヒト白血球抗原特異的抗体が減少するエビデンスが認められた。概要:プロテアソーム阻害により複雑な一連の生化学的事象が誘発され、その結果、多数の細胞集団および特に形質細胞に対して多様な効果を示した。初期の臨床研究結果から、ボルテゾミブは抗体関連型拒絶反応および急性細胞性拒絶反応の治療に有効で、ドナー特異的抗ヒト白血球抗原抗体を減少させる、または除去するエビデンスが示された。移植レシピエントにおけるプロテアソーム阻害の役割を正確に定義するために、慎重に設計された臨床試験が必要である。

27) Lucas J.G et al. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2011 12(4)579-592 (腎移植)

腎移植時の急性抗体関連型拒絶反応(AMR)について述べた総説。AMR は、通常の拒絶反応抑性療法に対する反応性に乏しく、細胞性拒絶反応に比べて予後が不良である。通常療法は、抗体産生の主要源である成熟形質細胞に対する作用が限定的であることが知られているが、最近、プロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブや、抗 C5 抗体製剤であるエクリズマブによる治療効果が注目されている。ボルテゾミブは、拒絶反応の急速な改善、

ドナー特異的抗体(DSA)の抗体価の低下、移植腎機能の改善が報告され、エクリズマブは、高 DSA 抗体価を有する腎移植患者における AMR の改善と予防効果が報告されている。

28) Kobashigawa J. et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. Journal of heart and lung transplantation 2011 30:3(252-269) (心臓移植)

心臓移植に関与する世界 67 の心臓移植センターから 83 名の医師が集まり Antibody-mediated rejection(AMR)について議論を行いコンセンサスをまとめたものである。事前の調査において 5406 の移植例で AMR と診断されたのは 6% (324 例) このうちボルテゾミブが使用された症例は初回治療 7%、二次治療 8%であった (254 ページ table.1)。問題点として AMR の診断基準が明確でないことが挙げられていた。ボルテゾミブに関する記述は 261 ページ、Section XI で取り上げられているが、IVIg、リツキシマブ、プラズマアフェレーシスに対して抵抗性の AMR に対してボルテゾミブは脱感作に対して有効性ある可能性に言及している。しかしながら脱感作療法におけるボルテゾミブの最適な使用法は明確ではなく、またこれらを明確にする精度の高い臨床試験の実施による証明が望まれると述べている。

(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>

なし

<日本における教科書等>

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>

英国移植学会のガイドライン

Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation (2011) : British Transplantation Society

<日本におけるガイドライン等>

1) 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) 本邦での臨床試験は実施していない。

2) 臨床使用実態

今回の要望を行うにあたり、本邦における腎移植実施施設での適応外使用症例の情報を製造販売企業であるヤンセンファーマ株式会社に問い合わせた。

その結果、使用施設数 6 施設、腎移植 8 例において使用されたことが確認され、その使用の目的は 1 : 移植後の抗体関連型拒絶反応の治療で使用 : 6 例、2 : 移植前の減感作での使用 : 2 例であった。またボルテゾミブの投与量は $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ で 3 回投与 2 例、4 回投与 5 例、5 回投与 1 例であった。

(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 >

腎移植患者における抗体関連型拒絶反応の抑制

< 要望用法・用量について >

1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を週 2 回、4 回静脈内に投与する。

< 臨床的位置づけについて >

急性拒絶反応を惹起した患者の 25% に抗 HLA class I 抗体を認めたとする報告もあり、腎移植後の急性拒絶反応の治療として早期より本剤を用いた治療を行うべきである。臓器提供が少なく、腎移植を受ける機会が極めて限定されている腎不全患者にとって、腎移植の長期成績の改善と透析療法からの離脱は切実な願いであり、医療経済、医療行政の観点からも臨床的効果は大きい。これらの事から、要望薬は有効性、安全性の面からも本邦への早期導入が望まれるものと考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) ボルテゾミブによる脱感作療法及び抗体関連型拒絶反応の治療は、海外において保険収載はされていないが、2 つの臨床第 II 相試験が進行中のみである。

* NCT00722722: The impact of Velcade (TM) on antibody secreting cell in sensitized renal allograft candidate.

* NCT01408797: Clonal deletion on living-relative donor kidney transplantation (DAWN)

また FDA により 2011 年 6 月に開催された「FDA antibody-mediated rejection workshop (引用文献 25)」において、腎移植における Acute antibody-mediated rejection (AMR) や Chronic antibody-mediated rejection (CAMR) の現在の治療アプローチ (予防や治療) コンセンサスがまとめられ、最終的にこれらの治療法の効果を検証する臨床試験の実施の必要性が結論として採択されていた。また特にエンドポイントを含めた臨

床試験のデザインについては今後も継続的に協議が必要であることが述べられている。現時点では腎移植における標準臨床試験エンドポイントはグラフトサバイバルと考えられている。ただし脱感作できたかどうかという臨床検査値は薬効を確かめる上で重要なエンドポイントと考えられ、現状では Donor-specific anti-HLA antibody (DSA) を臨床ベネフィット推定の代替えエンドポイントとして位置付けている。ただし測定タイミングや検査値の変動レベルについては検討の余地があるとも述べている。また、他の選択肢として生検試料中の炎症性細胞の有無、C4d 沈着の有無、内皮の正常化、transplant glomerulopathy の有無等が候補として挙げられている。

2) 治験を実施する場合

- ・本要望の対象患者数は、おおよそ生体腎 991 例、献上腎 210 例（臓器移植ファストブック 2009 より引用）と推定され、本療法は希少疾病用医薬品に該当すると考える。
- ・患者数が極めて少ないことより、大規模な試験の実施は不可能であり使用経験的な試験が妥当である。
- ・臨床試験の有効性のエンドポイントは、移植後に抗体関連型拒絶反応を発症した症例のエントリーを行い、ボルテゾミブ投与前後で脱感作できたかどうかという臨床検査値の評価を行う。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 臓器移植ファクトブック 2010、日本移植学会 (<http://www.asas.or.jp/jst/pdf/fact2010.pdf>)
- 2) Park MS, Terasaki PI, Lau M, Iwaki Y. Sensitization after transplantation. Clin Transpl. 1987;393-7.
- 3) Harmer AW, Koffman CG, Heads AJ, Vaughan RW. Sensitization to HLA antigens occurs in 95% of primary renal transplant rejections. Transplant Proc. 1995;27(1):666-7.
- 4) Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation (2011)
- 5) Everly M.J, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. Transplantation 2008, 86(12)1754-1761.
- 6) Everly M.J, et al. Proteasome inhibition reduces donor-specific antibody levels. Transplant Proc.2009; 41(1)105-107.
- 7) Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. Transplantation 2010; 89(3): 277-84.

- 8) S Perry D.K et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. Am J Transplant 2009 ,9(1)201-209.
- 9) Sberro-Soussan R, Zuber J, Suberbielle-Boissel C, et al. Bortezomib as the sole post renal transplantation desensitization agent does not decrease donor-specific anti-HLA antibodies. Am J Transplant 2010; 10(3): 681-6.
- 10) Lonze BE, Dagher NN, Simpkins CE, et al. The fate of anti-HLA antibody among renal transplantation recipients treated with bortezomib. Clin Transpl 2009: 377-84.
- 11) Djamali A,Djamali A, Muth B.L,Torrealba J, Bloom D, Miller K.M, Lorentzen D, Sollinger H.W, Pirsch J.D, Mezhich J.D, et al. Bortezomib as a rescue therapy for hyperacute and multi-drug resistant mixed acute rejection after kidney transplantation. Clinical transplants, 2009:485-490
- 12) Flechner S.M. et al. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. Transplantation 2010 90(12)1486-1492
- 13) Govil A. et al. Bortezomib-based treatment of antibody mediated rejection in pancreas allograft recipients. Clinical transplants 2009, 443-453
- 14) Stuckey L.J.et al. Acute rejection in a highly sensitized lung transplant recipient with pre-formed donor-directed anti-HLA class II antibodies: role of bortezomib therapy Clinical transplants 2009,471-474
- 15) Eckman P.M. . et al. Bortezomib for refractory antibody-mediated cardiac allograft rejection. Clinical transplants2009 475-478.
- 16) Idica A. et al. Elimination of post-transplant donor-specific HLA antibodies with bortezomib. Clinical transplants 2008, 229-239)
- 17) Trivedi H.L Abrogation of anti-HLA antibodies via proteasome inhibition. Transplantation 2009,87(10)1555-1561
- 18) Wahrmann M et al. Effect of the proteasome inhibitor bortezomib on humoral immunity in two presensitized renal transplant candidates. Transplantation 2010(11)1385-1390
- 19) Diwan T.S. et al. The impact of proteasome inhibition on alloantibody-producing plasma cells in vivo. Transplantation 2011 91(5)536-541.
- 20) 三浦正義ら. ボルテゾミブにより急性抗体関連型拒絶反応から救済し得た1例. 第43回日本臨床腎移植学会プログラム・抄録集2010. 144

- 2 1) 長浜正彦ら. 治療抵抗性の急性抗体関連型拒絶反応に対してボルテゾミブが奏功した1例. 第46回 日本移植学会総会 (2010.10.20-22): 移植2010. 45(臨増)307
- 2 2) 田崎正行ら, 新薬展望2010 第Ⅲ部 治療における最近の新薬の位置づけ<薬効別> -新薬の広場- 免疫抑制薬. 医薬ジャーナル2010 46(Suppl 1)356-364
- 2 3) Anne Lemy et al. Bortezomib: a new player in pre- and post-transplant desensitization? Nephrol Dial Transplant 2010 25: 3480-3489
- 2 4) Everly M.J. et al. A summary of bortezomib use in transplantation across 29 centers. Clinical transplants 2009 323-337.)
- 2 5) Woodle E.S. et al. Proteasome inhibitor treatment of antibody-mediated allograft rejection. Current Opinion in Organ Transplantation 2011 16(4)434-438
- 2 6) Everly J.J. et al. Proteasome inhibition for antibody-mediated rejection. Current opinion in organ transplantation 2009 14(6)662-666.
- 2 7) Lucas J.G et al. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an update. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2011 12(4)579-592
- 2 8) Kobashigawa J. et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. Journal of heart and lung transplantation 2011 30:3(252-269)
- 2 9) Archdeacon. P. et al. Summary of FDA antibody-mediated rejection workshop. Annual Journal of Transplantation 2011; 11:896-906.