

(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

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; 日本造血細胞移植学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	13 位 (全 14 薬剤 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
	会社名	ヤンセン ファーマ株式会社
	国内関連学会	日本血液学会、日本小児血液学会、日本リンパ網内系学会 (選定理由) 同種造血幹細胞移植に関連した学会であるため。
	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  <div style="text-align: center;">適応外薬</div>
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、 <u>HLA 抗体保有患者に対する同種造血幹細胞移植における拒絶予防</u>
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	ボルテゾミブ 1.3mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を週 2 回、2 週間 (1、4、8、11 日目) 静脈内に投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、必要に応じて投与を繰り返す。
	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	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" 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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>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>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 同種造血幹細胞移植後の拒絶は、白血球低値による感染症の併発により致命的となる可能性が非常に高いため。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>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>備考</p>	

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>	<p><input type="checkbox"/> 米国   <input type="checkbox"/> 英国   <input type="checkbox"/> 独国   <input type="checkbox"/> 仏国   <input type="checkbox"/> 加国   <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</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="2">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> </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	
	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		
	<p>欧米等6か国での標準的使用状況  <u>（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。）</u></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		
		〔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	標準的使用なし	
		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		
英国		ガイドライ ン名	標準的使用なし	
		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			
独国	ガイドライ ン名	標準的使用なし		
	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	
	仏国	ガイドライン名	標準的使用なし
		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	
	加国	ガイドライン名	標準的使用なし
		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	
豪州	ガイドライン名	標準的使用なし	
	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	

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) PubMedにてHLA抗体保有患者に対する同種造血幹細胞移植における拒絶予防としてボルテゾミブが使用された文献について検索した。

<海外における臨床試験等>

1) なし

<日本における臨床試験等>

1) 前向き試験の結果は無いが、造血幹細胞移植におけるHLA抗体の臨床的意義を検討した後方視的研究において、HLA抗体保有症例に対してボルテゾミブを投与した症例が含まれている。この症例では、ボルテゾミブの投与は2回だけであり、効果を判定するには不十分であるが、HLA抗体は軽度低下したことが報告されている。

Yoshihara, S., E. Maruya, et al. (2011). "Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT." Bone Marrow Transplant, in press.

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

1) なし

(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) なし

<日本における教科書等>

1) 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) なし

<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) なし

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) HLA 抗体保有症例における拒絶リスクは、特に腎移植の領域においては確立されている。腎移植領域においては、HLA 抗体保有患者における拒絶の治療としてボルテゾミブの有効性を示唆する研究論文は、PubMed でと 41 文献検索される。その内、2 つの参考文献を引用する。HLA クラス I に対する抗体が存在する場合、移植前にランダムドナーからの血小板輸注を行うことで、抗体を吸収できる可能性があるが、HLA クラス II に対する抗体では吸収できず、血漿交換を行っても、効果は一時的である。したがって、移植前にレシピエントの形質細胞のアポトーシスを誘導し、抗体産生を抑制することが期待される本剤の臨床試験が、是非必要と考える。HLA 抗体保有患者に対する造血幹細胞移植の症例数は限られており、通常の薬剤のような臨床試験を行うことは困難と考えられるため、上記の知見に基づいて本要望を行うものである。

<要望用法・用量について>

1) 多発性骨髄腫に対して承認されている用法・用量とした。

<臨床的位置づけについて>

1) 造血幹細胞移植を予定している HLA 抗体保有患者に対して標準的に使用される可能性がある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本薬剤は日本移植学会より腎移植の症例に対する適応外承認も要望されて

いる。日本移植学会と共同し、腎移植領域での臨床試験も参考に検討する。

## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

1) Yoshihara, S, Maruya, E, et al. (2011). "Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT." Bone Marrow Transplant, in press.

2) Raghavan R, Jeroudi A, Achkar K, et al. Bortezomib in kidney transplantation. J Transplant. 2010;2010. pii: 698594.

3) Jordan SC, Reinsmoen N, Peng A, et al. Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection. Pediatr Nephrol. 2010; 25:2035-45