

(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	ブリストル・マイヤーズ株式会社													
要望された医薬品	要望番号	II-213												
	成分名 (一般名)	ベラタセプト												
	販売名	NUROJIX												
	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 checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input 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。)	腎移植を受けた成人患者における拒絶反応の抑制												
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	<p>体重 (kg) に応じた用量を投与すること。用法用量を表に示す。</p> <p>表 腎移植患者における belatacept の投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>初回投与</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>移植の日、移植術前 (Day1)</td> <td>10mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Day5, 14, 28</td> <td>10mg/kg</td> </tr> <tr> <td>移植後 8 週及 12 週後</td> <td>10mg/kg</td> </tr> <tr> <th>維持用量</th> <th>用量</th> </tr> <tr> <td>移植後 16 週後、以降 4 週毎</td> <td>5mg/kg</td> </tr> </tbody> </table>	初回投与	用量	移植の日、移植術前 (Day1)	10mg/kg	Day5, 14, 28	10mg/kg	移植後 8 週及 12 週後	10mg/kg	維持用量	用量	移植後 16 週後、以降 4 週毎	5mg/kg
	初回投与	用量												
移植の日、移植術前 (Day1)	10mg/kg													
Day5, 14, 28	10mg/kg													
移植後 8 週及 12 週後	10mg/kg													
維持用量	用量													
移植後 16 週後、以降 4 週毎	5mg/kg													
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)													
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)  移植治療領域における開発には高い専門性が必要な上、販売後も安全性確保等、販売体制の確立が重要となる。しかしながら、弊社に													

	<p>において本領域での開発・販売経験は皆無であり、日本での開発・販売体制を確立してそのノウハウを構築することは、莫大な投資と時間を要する。そのため、専門性の欠如および本投資の大きさを考慮すると、弊社による開発・販売は困難であると過去に判断している。そのため、現在、国内での開発・販売の提携先を検討中である。</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 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><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>現在の腎移植の免疫抑制療法は、バシリキシマブやリツキシマブといった抗体導入療法を行い、1) タクロシ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るようになり、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%、10年生存率、生着率はそれぞれ92%、72%まで改善している。しかし、拒絶反応を抑制するとともに、CNI やステロイドの副作用として発生する腎機能低下、慢性移植腎障害 (CAN)、心血管系イベントによる Death with functioning graft を減少させることが、さらなる腎移植成績の向上には必須とされている。</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 checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>急性拒絶反応は、Tリンパ球が活性化されることによりおこる。メカニズムのなかで、抗原提示細胞 (APC) と Tリンパ球のシグナル伝達3経路のうち、いずれかを阻害すると拒絶反応が起こらなくなる。Belatacept は従来の免疫抑制薬と異なり、APC 上のレセプターである CD80/86 を強力に阻害することによってシグナル2の伝達を阻止し、Tリンパ球の活性化を抑制、拒絶反応の抑制する画期的な薬剤である。米国の第3相 RCT (BENEFIT study、BENEFIT-EXT study) によって、Belatacept 高用量群がシクロスポリン通常群と比較して、拒絶反応を同程度に抑制しながら</p>

	も、移植腎機能を良好に保ち、高脂血症を軽減して心血管系イベントを減少させることが証明され、2 年生着率の向上と安全性が報告されており、米国および欧州において 2011 年 6 月に承認されている。
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に下線）	
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。)

米国    英国    独国    仏国    加国    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
	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
	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
	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	

	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) 要望効能・効果「腎移植を受けた成人患者における拒絶反応の抑制」は欧

米で承認されている効能・効果と同様であり、本邦における本剤の効能・効果として適切と考える。

<要望用法・用量について>

1) 要望用法・用量(下表)は欧米で承認されている用法・用量と同様であり、本邦における本剤の用法・用量として適切と考える。

表 腎移植患者における belatacept の投与量

初回投与	用量
移植の日、移植術前 (Day1)	10mg/kg
Day5,14,28	10mg/kg
移植後 8 週及 12 週後	10mg/kg
維持用量	用量
移植後 16 週後、以降 4 週毎	5mg/kg

<臨床的位置づけについて>

腎移植を受けた成人患者における拒絶反応の抑制治療において、Belatacept は既承認のタクロシ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) と同程度の生存率及び移植臓器の生着率を示し、腎機能低下等の CNI によるリスクを軽減することが期待される。

よって、Belatacept は本治療における新たな選択肢になりうると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本剤は海外にて二重盲検、ランダム化コントロール試験の実施によりその有効性及び安全性が検証されており、欧米では 2011 年 6 月に腎移植時の拒絶反応の抑制に対する効能にて承認を取得して、現在実地臨床下にて投与されている。本剤と類似構造を有するものとして、アバタセプトがあり、アバタセプトの点滴静注製剤は関節リウマチの治療薬として 2010 年 7 月に日本で承認されている。本剤は CD80/CD86 結合ドメインのアミノ酸がアバタセプトとは 2 残基異なり、霊長類の CD86 に対する結合力がアバタセプトと比較して有意に強く、強力な生物活性を有するものである。アバタセプト点滴静注製剤はブリッジングにより海外臨床試験成績を外挿することにより承認されており、その用法・用量は国内外で同じであることから、本剤も海外と同じ用法・用量で同様の有効性及び安全性が期待される。また本剤の有用性から 1 日も早く使用可能とする必要があることも考慮する必要がある。以上により、国内臨床試験の実施なく本邦での承認を取得し得るものと考えられる。

#### 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

1)