

(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	8位 (全8要望中)													
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	belatacept												
	販売名	NUROJIX												
	会社名	ブリストル・マイヤーズ 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。												
	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 (要望する効能・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 (要望する用法・用量について記載する。)	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。 表 腎移植患者における belatacept の投与量 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">初回投与</th> <th style="text-align: center;">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 style="text-align: center;">維持用量</th> <th style="text-align: center;">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)													

<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>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>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、拒絶反応を同等に抑制しながらも、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、FDAによって認可されている。</p>
<p>備考</p>	

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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" 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) NUROJIX (Bristol-Myers Squibb Company) 効能・効果 NUROJIX (belatacept) は選択的 T 細胞共刺激遮断薬であり、腎移植を受けた成人患者における拒絶反応の予防を適応とする。 NUROJIX はバシリキシマブ導入、ミコフェノール酸モフェチル及びコルチコステロイド剤と併用投与すること。 用法・用量 中枢神経系 (CNS)、進行性多巣性白質脳症 (PML) 及び重度の CNS 感染を含む移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) のリスクが増大するため、 NUROJIX を推奨用量より高用量あるいは高頻度で投与しないこと。 NUROJIX は点滴静脈内投与のみで投与すること。 NUROJIX 投与前に前投薬は不要である。 表 1 に示す用量で投与すること。 ・ NUROJIX の全投与量は移植時の体重に応じて決定し、体重が 10%以上変化していなければ治療コースの間は投与量を変更しないこと。 ・ NUROJIX は溶解液と添付のシリコーンフリーディスポーザブルシリンジを用いて正確に用量調整するため、12.5mg 毎に区切った用量を投与すること。均等な用量区分は 0, 12.5, 25, 37.5, 50, 62.5, 75, 87.5 及び 100 である。 例: 64 kg の患者 用量は 10 mg / kg で、計算された投与量は 64 kg × 10 mg/kg = 640 mg 12.5mg で区切った場合、640mg 前後の用量は 637.5mg と 650mg である。 640mg に最も近い用量は 637.5mg であり、実際の投与量は 637.5mg とすべきである。 表 1 腎移植患者における NUROJIX の投与量 ^{a,b} <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">初回投与</th> <th style="text-align: center;">用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Day1 (移植の日、移植術前) と Day5 (Day1 投与後約 96 時間)</td> <td style="text-align: center;">10mg/kg</td> </tr> <tr> <td>移植後 2 週及 4 週後</td> <td style="text-align: center;">10mg/kg</td> </tr> <tr> <td>移植後 8 週及 12 週後</td> <td style="text-align: center;">10mg/kg</td> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">維持用量</th> <th style="text-align: center;">用量</th> </tr> <tr> <td>移植後 16 週後、以降 4 週毎 (前後 3 日以内)</td> <td style="text-align: center;">5mg/kg</td> </tr> </tbody> </table>	初回投与	用量	Day1 (移植の日、移植術前) と Day5 (Day1 投与後約 96 時間)	10mg/kg	移植後 2 週及 4 週後	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 (前後 3 日以内)
初回投与	用量												
Day1 (移植の日、移植術前) と Day5 (Day1 投与後約 96 時間)	10mg/kg												
移植後 2 週及 4 週後	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 (前後 3 日以内)	5mg/kg												

		指示を参照：均等な用量区分は 0, 12.5, 25, 37.5, 50, 62.5, 75, 87.5 及び 100 である)												
	備考	本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジを用いて調製する。												
英国	販売名（企業名）	NUROJIX (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG)												
	効能・効果	NUROJIX は コルチコステロイド剤とミコフェノール酸との併用において、腎移植を受けた成人患者における拒絶反応の予防を適応とする（5.1 腎機能に関するデータの項参照）。ベラタセプト投与計画の導入治療として、インターロイキン(IL)-2 受容体拮抗薬の追加投与を推奨する。												
	用法・用量	<p>処方と治療の管理は、免疫抑制療法と腎移植患者の管理経験のある専門医が実施すること。</p> <p>Belatacept はパネル反応性抗体（PRA）価が 30%以上（しばしば、より強力な免疫抑制が必要とされる）の患者に対する試験は行っていない。これらの患者に対しては、免疫抑制の総負荷が大きくなるため、代替療法を熟慮した上で belatacept の投与を行うこと（4.4 参照）。</p> <p><u>成人</u> 体重（kg）に応じた用量を投与すること。用法用量を表 1 に示す。</p> <p>表 1 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> <p>投与量の詳細な計算は 6.6 項を参照すること belatacept 投与前に前投薬は不要である。 臨床試験で belatacept の投与反応が報告されている。belatacept 投与によるアナフィラキシーは報告されていない。重篤なアレルギーやアナフィラキシー性反応が見られた場合は、直ちに belatacept の投与を中止し適切な処置を行うこと。belatacept 投与中のモニタリングは不要である。 臨床試験では、体重が 10%以上変化していなければ belatacept の投与量を変更していない。</p> <p><u>高齢者</u> 投与量調節は不要である。（5.1、5.2 参照）</p> <p><u>腎障害</u> 腎障害患者、透析患者における投与量調節は不要である。</p> <p><u>肝障害</u> 腎移植プロトコールにおいて、肝障害患者の試験は行われていないため、肝障害患者における belatacept の用量変更は推奨できない。</p> <p><u>小児</u> 0~18 歳の患者群における安全性及び有効性</p>	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													

			は確立されていない。データがない。	
	備考		本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジを用いて調製する。	
	独国	販売名（企業名）	NUROJIX (BRISTOL-MYERS SQUIBB)	
		効能・効果	英国と同じ	
		用法・用量	英国と同じ	
		備考	英国と同じ	
	仏国	販売名（企業名）	NUROJIX (BRISTOL-MYERS SQUIBB)	
		効能・効果	英国と同じ	
		用法・用量	英国と同じ	
		備考	英国と同じ	
	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 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		
		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	
		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) 海外文献の検索は米国国立医学図書館の Medline data base を対象に、下記の検索式を用いて行った。検索期間は 1996 年～2011 年とし、無作為化比較試験に関する公表論文を調査した。

検索式 1 : belatacept\$.mp. (77 件)

検索式 2 : (BMS-224818 or BMS224818 or LEA-29Y or LEA29Y).mp. or 06808-37-9.rn. (20 件)

検索式 3 : 1 or 2 (90 件)

検索式 4 : limit 3 to randomized controlled trial (10 件)

2) 国内文献については、医中誌データベースを対象に、下記の検索式を用いて行った。検索期間は 1983 年～2011 年 9 月 1 日更新分とし、無作為化比較試験に関する公表論文を調査した。

検索式 1 : belatacept/AL or BMS-224818/AL or BMS224818/AL or
LEA-29Y/AL or LEA29Y/AL (6 件)

検索式 2 : #1 and RD=ランダム化比較試験 (0 件)

さらに JMEDPlus も対象とし、1981 年以降の 5,952,638 件 (最新レンジ :
201122) から、下記の検索式を用いて無作為化比較試験に関する公表論文
を調査した。

検索式 3 : belatacept or BMS-224818 or BMS224818 or LEA-29Y or
LEA29Y or belatacept/TIEN or BMS-224818/TIEN or
BMS224818/TIEN or LEA-29Y/TIEN or LEA29Y/TIEN (3
件)

<海外における臨床試験等>

1) 上記検索結果より得られた文献のうち、主要な文献を以下示す。

- ① Vincenti, F. et al. A phase III study of belatacept-based
immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant
recipients (BENEFIT study). Am. J. Transplant. 10, 535–546 (2010)

<要約> BENEFIT study は多施設で実施された 3 年間のランダム化実薬対
照並行群間比較の第 III 相試験であり、腎移植後の腎機能保護及び長期予後の
改善について belatacept とカルシニューリン阻害剤 (CNI) が比較検討され
た。本試験では生体腎移植または献腎移植 (予定低温虚血時間 24 時間以内)
を受けた成人腎移植患者 666 名 (割り付け時 686 名) を対象に本剤の more
intensive (MI : 高用量) または less intensive (LI : 低用量) の投与法が
cyclosporine (CsA) と比較された。全症例の 58% は生体腎移植であった。
また、いずれの患者にも basiliximab、mycophenolate mofetil、corticosteroid
が併用投与された。移植後 12 ヶ月での主要評価項目は、患者生存 / 移植腎
生着率、複合的腎機能障害評価 (移植 12 ヶ月後の mGFR < 60 mL/min/1.73m²
の患者比率または移植 3 ~ 12 ヶ月における mGFR が 10 mL/min/1.73m² 以上
低下した患者比率) 並びに急性拒絶反応の発現率であった。

移植後 12 ヶ月での belatacept 両群の患者生存 / 移植腎生着率は CsA 群と同
等であった (MI ; 95%、LI ; 97%、CsA ; 93%)。複合的腎機能障害評価で
は CsA 群の 78% に対し、MI 群で 55%、LI 群で 54% であり (MI/LI vs CsA :
p < 0.001)、mGFR では CsA 群の 50 mL/min に対し MI 群で 65 mL/min、LI
群で 63 mL/min であり (MI/LI vs CsA : p < 0.001)、belatacept 群の腎機能は
CsA 群に比して優れていた。急性拒絶反応の発現率 (MI 群 22%、LI 群 17%、
CsA 群 7%) と程度は belatacept 投与群でより高かった。

安全性に関しては全般的に各群同程度であったが、移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）は belatacept 投与群でより一般的に認められた。belatacept では早期における急性拒絶反応の発現率は高かったが、移植 1 年後の時点では、CsA 群に比較して、腎機能は優れており、患者生存／移植腎生着率は同等であった。

② Durrbach, A. et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am. J. Transplant.* 10, 547–557 (2010)

<要約> BENEFIT-EXT study は多施設で実施された 3 年間の第Ⅲ相ランダム化比較の試験であり、腎移植後の腎機能保護及び長期予後の改善について belatacept とカルシニューリン阻害剤（CNI）が比較検討された。本試験ではドナーの選択基準が以下のように拡大された（ECD:extended criteria donor）：

60 歳以上のドナー

50 歳以上で次の 2 つ以上のリスクを有するドナー

脳血管事故、高血圧、血清クレアチニン値>1.5mg/dL

予定低温虚血時間 24 時間以上

心臓死後の献腎

上記基準による成人 ECD 腎移植患者 543 名(割り付け時 578 名)を対象に本剤の more intensive (MI : 高用量) または less intensive (LI : 低用量) の投与法が cyclosporine (CsA) と比較された。いずれの患者にも basiliximab、mycophenolate mofetil、corticosteroid が併用投与された。移植後 12 ヶ月での主要評価項目は、患者生存／移植腎生着率、複合的腎機能障害評価（移植 12 ヶ月後の mGFR<60mL/min/1.73m² の患者比率または移植 3～12 ヶ月における mGFR が 10mL/min/1.73m² 以上低下した患者比率）であった。移植後 12 ヶ月での belatacept 両群の患者生存／移植腎生着率は CsA 群と同等であった（MI ; 86%、LI ; 89%、CsA ; 85%）。複合的腎機能障害評価では CsA 群の 85% に対し、MI 群で 71% (p<0.06 vs CsA)、LI 群で 77% (p<0.06 vs CsA) であり、機能低下の患者数は belatacept 投与群で低かった。平均 mGFR は belatacept 群の方が CsA 群よりも 4～7 ml/min 高かった（MI vs CsA: p<0.008、LI vs CsA: p<0.1039）。全体的な心血管/代謝系プロファイルは CsA 群に比較して、belatacept 群の方が良好であった。急性拒絶反応の発現率は MI 群 18%、LI 群 18%、CsA 群 14% であり、群間で類似していた。感染および悪性腫瘍の総発現率も群間で類似していたが、移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）は belatacept 投与群でより多くみられた。

CsA 投与の患者に比較し、belatacept 投与を受けた ECD 腎移植患者では、患者生存／移植腎生着率は同等で、より良好な腎機能を維持しており、PTLD

の増加が認められたものの、心血管/代謝系プロファイルの改善が認められた。

- ③ Vanrenterghem Y. et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation*. 91, 976-983 (2011).

<要約>腎移植を受けた患者で移植臓器が機能しているにもかかわらず死亡する最も共通の原因である心血管死は特に CNI で認められる。選択的共刺激阻害薬である belatacept では現行の免疫抑制剤よりも心血管/代謝系リスクに対してより良好なプロファイルを示すと思われる。腎移植患者において belatacept ベースの治療法 (MI および LI) を CsA と比較検討した 2 つの第Ⅲ相試験 (BENEFIT および BENEFIT-EXT 試験) から心血管および代謝系に関するエンドポイントを移植後 12 ヶ月の時点で評価した。これらの試験では副次的評価項目として、血圧および血清脂質の変化、移植後の新規の糖尿病の発現 (NODAT) 頻度を含んでいた。2 つの試験で 1209 例がランダムに割りつけられ、腎移植が実施された。

移植後 12 ヶ月の時点において、両試験を通じて belatacept (MI 群および LI 群) の方が CsA 群に比べて平均収縮期血圧が 6~9mmHg、平均拡張期血圧が 3~4mmHg 低かった。また belatacept 群 (MI 群/LI 群) では CsA 群に比べて、Non-HDL コレステロール (各試験 $p<0.01$:vs CsA)、血清トリグリセリド (各試験 $p<0.02$:vs CsA) および NODAT の頻度 (全試験 $p<0.05$:vs CsA) が低かった。すなわち、belatacept は CsA に比較して血圧および血清脂質を低下させ、NODAT の頻度を減少させ、心血管/代謝系リスクに対してより良好なプロファイルを示した。全体的なプロファイルは引き続き 3 年間の臨床試験で確認される。

- ④ Rostaing L. et al. Switching from calcineurin inhibitor-based regimens to a belatacept-based regimen in renal transplant recipients: a randomized phase II study. *Clin J Am Soc Nephrol* 6, 430-439 (2011)

<要約>本試験は腎移植患者におけるランダム化オープンラベル第Ⅱ相試験であり、移植腎が安定して機能しており、CNI ベースの治療 (CsA または tacrolimus) を受けている患者が対象とされた。移植後 6 ヶ月以上、36 ヶ月以内の患者が belatacept (投与変更) 群 (84 例) または CNI (投与継続) 群 (89 例) にランダムに割りつけられた。その他の免疫抑制剤 (azathioprin、MMF/MPA、sirolimus、corticosteroid) はそのまま投与が継続された。主要評価項目は 12 ヶ月後における cGFR (計算値) の基準値からの変化とされた。

12 ヶ月後の cGFR の基準値からの平均変化量は CNI 投与群に比べて belatacept 群の方が高かった。belatacept 群では 6 カ月以内に 6 例で急性拒絶反応が発現したが、いずれも移植臓器の機能不全なしに回復した。12 ヶ月後までに CNI 群では移植臓器が機能していたにもかかわらず 1 例が死亡したが、belatacept 群では移植臓器の機能不全はみられなかった。全体的な安全性のプロファイルについては両群で類似していた。本成績から、症状が安定している腎移植患者において、CsA ベースあるいは tacrolimus ベースの治療法から belatacept ベースの治療法への安全で実行可能な治療変更方法が明らかになり、これにより現在 CNI で治療されている患者の腎機能の改善が可能と考えられる。

⑤ Vincenti F. et al. Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 21, 1587-1596 (2010)

<要約>腎移植患者における急性拒絶反応の抑制および腎機能の保護について、belatacept と CsA を比較した 1 年間の第 II 相試験から長期延長試験に移行した belatacept 群 102 例中の 78 例および CsA 群 26 例中 16 例の長期安全性と有効性の成績が報告されている。

5 年間 belatacept を投与された患者の GFR は安定しており、患者死亡/移植片機能損失あるいは急性拒絶反応の発現率は低かった。重篤な感染症の発現頻度は belatacept 群 16%、CsA 群 27%、腫瘍の発生は各群 12%に認められた。PTLD は belatacept 群では認められず、CsA 群ではフォローアップ期間中に 1 例が認められた。重篤な消化管障害は belatacept 群でより高頻度 (belatacept 群 12%、CsA 群 8%) に認められ、重篤な心障害は CsA 群でより高頻度 (belatacept 群 2%、CsA 群 12%) に認められた。薬物動態の解析では投与期間中 belatacept への一貫した曝露を示し、CD86 受容体の飽和度は belatacept を 4 週ごとに投与された患者 (74%) の方が 8 週ごとに投与された患者 (56%) よりも高かった。

本試験結果から belatacept の静脈内投与は高い患者継続率、安定した腎機能、予測可能な薬物動態、5 年以上にわたる良好な安全性が示された。

<日本における臨床試験等>

- 1) 医中誌データベースおよび JMEDPlus を検索した結果、日本では腎移植後の成人患者における拒絶反応の予防を対象にした belatacept の臨床試験行われておらず、無作為化比較試験に関する公表論文は見つからなかった。

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

1) 海外文献の検索は米国国立医学図書館の Medline data base を対象に、下記の検索式を用いて行った。検索期間は 1996 年～2011 年とし、メタアナリシスに関する公表論文を調査した。

検索式 1 : belatacept\$.mp. (77 件)

検索式 2 : (BMS-224818 or BMS224818 or LEA-29Y or LEA29Y).mp. or 06808-37-9.rn. (20 件)

検索式 3 : 1 or 2 (90 件)

検索式 4 : limit 3 to meta analysis (0 件)

検索式 5 : meta analysis\$.mp. or exp Meta-Analysis/ (44758 件)

検索式 6 : 3 and 5 (1 件)

上記検索結果より以下の文献 1 報が抽出された。

- ① Grinyo JM and Cruzado JM. Mycophenolate mofetil and calcineurin-inhibitor reduction: recent progress. American Journal of Transplantation. 9, 2447-2452 (2009)

<要約>ミコフェノール酸モフェチル (MMF) はカルシニューリン阻害剤 (CNI) との併用で急性拒絶反応の発現率低下に大きく寄与してきた。MMF が有する免疫抑制効果の強さから当初は MMF が CNI 関連の腎毒性を低減/抑制に有用と考えられていた。MMF ベースの免疫抑制の誘導や維持において CNI を選択的に回避することは急性および慢性拒絶反応のリスクを上昇させる結果となった。何らかの推奨を指示するためにはより多くのデータが必要ではあるが、最近のメタアナリシスでは MMF が投与されている進行性の腎機能障害を持った患者では CNI 排除がより良好な成績と関連することを示唆している。これまでのところ、MMF とともにできるだけ減量した CNI を用いる保守的なアプローチが腎機能の改善や拒絶反応のリスクの低減に関連し、リスク/ベネフィットの適切なバランスをもたらしている。しかしながら、MMF は belatacept との併用により CNI を使用しない免疫抑制の導入や維持のための道を開くかもしれない。それまでの間、新しいモニタリングツールによる免疫学的なリスク評価が CNI 使用を減らす治療戦略実行の必須条件と考えられる。

また、上記同様の手順にて臨床系コアジャーナルのうちから総説に関する文献を検索した。

検索式 1 : belatacept\$.mp. (77 件)

検索式 2 : (BMS-224818 or BMS224818 or LEA-29Y or LEA29Y).mp. or 06808-37-9.rn. (20 件)

検索式 3 : 1 or 2 (90 件)

検索式 4 : limit 3 to ("core clinical journals (aim)" and "review") (1 件)

上記検索結果より以下の文献 1 報が抽出された。

- ② Vincenti F. Costimulation blockade in autoimmunity and transplantation. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 121, 299-306 (2008)

<要約> 共刺激受容体を介するシグナル伝達は T 細胞活性化の制御に重要な経路となっている。選択的な共刺激阻害剤である abatacept は抗原提示細胞上の CD80 分子および CD86 分子に結合し、T 細胞上の CD28 分子への信号伝達を遮断する。Abatacept は中等度から重度の関節リウマチの治療を適応として承認されている。腎移植患者で第Ⅲ相試験が進められている belatacept (LEA29Y) は CD86 への結合性が abatacept よりも強くなるように合理的にデザインされ、臓器移植時に必要とされる、より強力な免疫抑制作用を有している。本総説では、自己免疫疾患と臓器移植における両剤に関連した非臨床試験と最近の臨床における知見を要約したものである。いずれの薬剤も CD28 を介する共刺激経路を阻害するが、自己免疫疾患には abatacept、臓器移植には belatacept というようにそれぞれの疾患の状態に応じて使い分けがされている。

(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>

- 1) 現時点で belatacept について記載されている教科書はない。

<日本における教科書等>

- 1) 現時点で belatacept について記載されている教科書はない。

(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) 現時点で belatacept について記載されている診療ガイドラインはない。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 現時点で belatacept について記載されている診療ガイドラインはない。

(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) 本邦における belatacept の臨床試験は実施されておらず、臨床使用実態も報告されていない。

(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) 腎移植を受けた成人患者における拒絶反応の抑制

<要望用法・用量について>

1) 体重 (kg) に応じた用法用量を表に示す。

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>

1) 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、拒絶反応を同等に抑制しながらも、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、FDA によって認可されている。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) 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済みであり、欧米においては既に、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、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する。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

Randomized controlled trial

- 1) Vincenti, F. et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am. J. Transplant.* 10, 535–546 (2010)
- 2) Durrbach, A. et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am. J. Transplant.* 10, 547–557 (2010)
- 3) Vanrenterghem Y. et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation.* 91, 976-983 (2011).
- 4) Rostaing L. et al. Switching from calcineurin inhibitor-based regimens to a belatacept-based regimen in renal transplant recipients: a randomized phase II study. *Clin J Am Soc Nephrol* 6, 430-439 (2011)
- 5) Vincenti F. et al. Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 21, 1587-1596 (2010)
- 6) Ferguson R. et al. Immunosuppression with belatacept-based, corticosteroid-avoiding regimens in de novo kidney transplant recipients. *Am J. Transplant.* 11, 66-76 (2011)
- 7) Furuzawa-Carballeda J. et al. High levels of IDO-expressing CD16+ peripheral cells, and Tregs in graft biopsies from kidney transplant recipients under belatacept treatment. *Transplantation Proceedings.* 42, 3489-3496 (2010)
- 8) Bluestone JA. et al. The effect of costimulatory and interleukin 2 receptor blockade on regulatory T cells in renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 8, 2086-2096 (2008)
- 9) Vincenti F. et al. Costimulation blockade with belatacept in renal

- transplantation. New England Journal of Medicine.353, 770-81 (2005)
- 10) Moreland LW. et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. Arthritis & Rheumatism.46 1470-1479 (2002)

メタ・アナリシス、総説等

- 1) Grinyo JM and Cruzado JM. Mycophenolate mofetil and calcineurin-inhibitor reduction: recent progress. American Journal of Transplantation. 9, 2447-2452 (2009)
- 2) Vincenti F. Costimulation blockade in autoimmunity and transplantation. Journal of Allergy & Clinical Immunology. 121, 299-306 (2008)
- 3) 尾本和也、他：【臓器移植の新時代】研究の新しい展開 免疫抑制剤の新しい動向：医学のあゆみ 237 巻 5 号 544-548(2011)
- 4) 菅原寧彦：【新薬展望 2011】治療における最近の新薬の位置付け<薬効別> 新薬の広場 免疫抑制剤：医薬ジャーナル 47 巻増刊 369-375(2011)
- 5) 田崎正行、他：【新薬展望 2010】治療における最近の新薬の位置付け<薬効別> 新薬の広場 免疫抑制薬：医薬ジャーナル 46 巻増刊 356-364(2010)
- 6) 柴垣有吾：【移植腎長期生着のリスクファクター】免疫抑制療法の調整によるメタボリック症候群のマネジメント：今日の移植 23 巻 1 号 84-89(2010)
- 7) 力石辰也：腎移植に用いられる免疫抑制剤：聖マリアンナ医科大学雑誌 37 巻 2 号 87-97(2009)
- 8) 小林英司：【移植医療の課題と展望】免疫抑制療法の展望：Medical Science Digest33 巻 5 号 831-833(2007)