

い、統計学的優位性を議論しうるできるだけ少ない動物数を実験に供した。

### C. 研究結果およびD. 考察

1) *in vitro*のステロイド感受性解析により、6種類のTh cloneは、DEXにより細胞増殖反応が抑制されるsteroid sensitive (SS) clone 3クローン (BF7, T6-2, T6-10) と抑制されない steroid resistant (SR) clone 3クローン (T5-1, T6-4, T6-7) とに分類された。サイトカイン産生は、SR cloneのほうがIC<sub>50</sub>値が高いものの、抑制された (図1)。

2) Th clone 移入、抗原チャレンジによる、T細胞依存性喘息モデルをDEX投与で治療することによって、SS clone を移入されたマウスでは、BALF 好酸球浸潤およびメサコリンに対する気道過敏性亢進が有意に抑制された。SR clone を移入された喘息マウスでは、1個のSR clone, T5-1 移入モデルのみ、好酸球浸潤が30%抑制されたものの、残りの2 clone では全く抑制されなかった (図2)。

なお、移入したクローンの IL-5 産生レベルとBALF 好酸球浸潤、気道過敏性亢進の程度の間には高い相関関係が認められた (図3)。

T細胞移入喘息モデルにおける個体レベルのステロイド感受性は、移入されるTh cloneの*in vitro*におけるステロイド感受性によって規定されることが明らかになった。

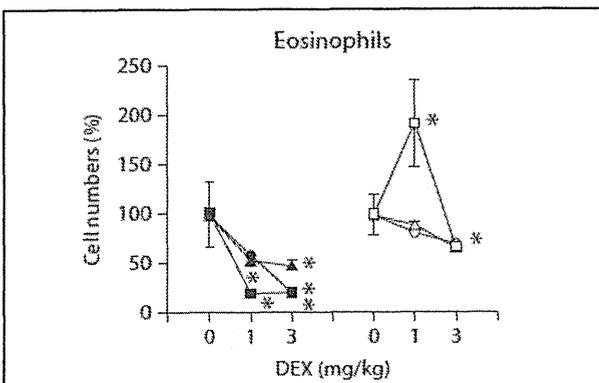


図2. ステロイド感受性および抵抗性クローン移入マウスにおける抗原誘発気道内好酸球浸潤に対するDEXの効果クローンBF7 (●), T6-2 (▲), T6-10 (■), T5-1 (○), T6-4 (△)およびT6-7 (□)をマウスに移入し、24時間後に抗原チャレンジを行った。DEX (0, 1および3 mg/kg)は抗原チャレンジ30分前と24時間後の2回、皮下投与した。抗原チャレンジの48時間後にBALを行い、BALF中の好酸球数を計数した。DEXの効果ははDEX非添加のコントロール値に対するパーセンテージで示した (N = 5-13)。\* p < 0.05 (コントロールとの比較)。

### E. 結論

治療抵抗性の重症喘息における有効な治療薬の出現が待たれて久しい。本モデルにより、T細胞レベルのステロイド抵抗性および、個体レベルでのステロイド抵抗性喘息、感受性喘息モデルのメカニズムが解明され、治療薬の評価が可能になる。

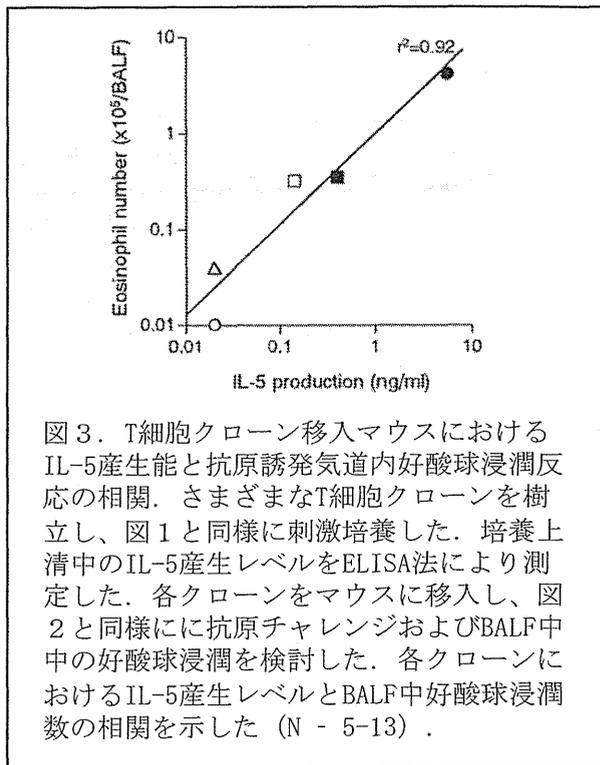


図3. T細胞クローン移入マウスにおけるIL-5産生能と抗原誘発気道内好酸球浸潤反応の相関。さまざまなT細胞クローンを樹立し、図1と同様に刺激培養した。培養上清中のIL-5産生レベルをELISA法により測定した。各クローンをマウスに移入し、図2と同様に抗原チャレンジおよびBALF中の好酸球浸潤を検討した。各クローンにおけるIL-5産生レベルとBALF中好酸球浸潤数の相関を示した (N = 5-13)。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- Saeki M, Nishimura T, Mori A, Kaminuma O, Hiroi T. Antigen-induced mixed and separated inflammation in murine upper and lower airways. *Allergol Int*, in press.
- Nishimura T, Saeki M, Motoi Y, Kitamura N, Mori A, Kaminuma O, Hiroi T. Selective suppression of Th2 cell-mediated lung eosinophilic inflammation by anti-major facilitator super family domain containing 10 monoclonal antibody. *Allergol Int*, in press.
- Shibahara K, Nakajima-Adachi H, Kaminuma O, Hiroi T, Mori A, Hachimura S. Food allergen-induced IgE response mouse model created by injection of *in vitro* differentiated

Th2 cell culture and oral antigen intake. *Biosci Microb Food Health*, 31:41-46, 2014.

4. Ohtomo T, Nakao C, Sumiya M, Kaminuma O, Abe A, Mori A, Inaba N, Kato T, Yamada J. Identification of Acyl-CoA Thioesterase in Mouse Mesenteric Lymph Nodes. *Biol Pharm Bull*, 36:866-871, 2013.

5. Kouyama S, Otomo-Abe A, Kitamura N, Kaminuma O, Mori A. A contraction assay system using primary cultured mouse bronchial smooth muscle cells. *Int Arch Allergy Immunol*, 161:S93-97, 2013.

6. Nishimura T, Saeki M, Kaminuma O, Matsuoka K, Yonekawa H, Mori A, Hiroi T. Existence of antigen-specific IgE is not sufficient for allergic nasal eosinophil infiltration in mice. *Int Arch Allergy Immunol*, 161:S125-128, 2013.

7. Saeki M, Nishimura T, Kaminuma O, Mori A, Hiroi T. Oral immunotherapy for allergic diseases using transgenic rice seeds: current state and future prospects. *Int Arch Allergy Immunol*, 161:S164-169, 2013.

8. Wakasa Y, Takagi H, Hirose S, Yang L, Saeki M, Nishimura T, Kaminuma O, Hiroi T, Takaiwa F. Oral immunotherapy with transgenic rice seed containing destructed Japanese cedar pollen allergens, Cry j 1 and Cry j 2, against Japanese cedar pollinosis. *Plant Biotech J*, 11:66-76, 2013.

9. 神沼 修, 渡邊 伸昌, 後藤 穰, 中谷 明弘, 廣井 隆親. 特集 スギ・ヒノキ花粉症 X. スギ花粉症免疫療法の治療効果に連動したバイオマーカー. *アレルギー・免疫*. 21: 94-101, 2013.

## 2. 学会発表

1. 平出 恵利華, 足立 はるよ, 北村 紀子, 上滝 隆太郎, 武山 純, 佐伯 真弓, 西村 友枝, 神沼 修, 廣井 隆親, 八村敏志. TCRトランスジェニックマウスを用いた食物アレルギーモデルにおけるTh2型皮膚炎の解析. 日本農芸化学会2014年度大会 (東京), 2014. 3. 27-30.

2. 新しい花粉症モデル: マウスにおけるT細胞依

存性鼻粘膜過敏性亢進反応. 神沼 修, 西村 友枝, 佐伯 真弓, 松岡 邦枝, 米川 博通, 後藤 穰, 大久保 公裕, 森 晶夫, 廣井 隆親. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会, *アレルギー* 62:1251 (東京), イブニングシンポジウム “東京都花粉症プロジェクト”, 2013. 11. 28.

3. Watanabe N, Kitamura N, Mori A, Kaminuma O. Antigen-specific iTreg cells augment Th17-mediated inflammatory response in a CTLA-4-dependent fashion. 第42回日本免疫学会学術集会, Proceedings of the Japanese Society for Immunology, 42:154 (幕張), 2013. 12. 12.

4. 中谷 明弘, 後藤 穰, 大久保 公裕, 神沼 修, 廣井 隆親. 遺伝子のコピー数と発現量の網羅的情報に基づくスギ花粉舌下免疫療法のゲノミックな背景の検討. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会, *アレルギー* 62:1252 (東京), イブニングシンポジウム “東京都花粉症プロジェクト”, 2013. 11. 28.

5. 湯澤 仁, 神沼 修, 後藤 穰, 大久保 公裕, 森 晶夫, 廣井 隆親. スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療効果と血中抗体価の関係. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会, *アレルギー* 62:1304 (東京), 2013. 11. 30.

6. 西村 友枝, 佐伯真弓, 松岡 邦枝, 米川 博通, 森 晶夫, 後藤 穰, 大久保 公裕, 神沼 修, 廣井 隆親. マウスアレルギー性鼻炎モデルにおけるIgE-肥満細胞系およびT細胞の関与. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会, *アレルギー* 62:1315 (東京), 2013. 11. 28.

7. 佐伯 真弓, 西村 友枝, 渡辺 伸昌, 森 晶夫, 神沼 修, 廣井 隆親. TGF- $\beta$ 誘導性T細胞サブセットのアレルギー性気道炎症における役割. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会, *アレルギー* 62:1353 (東京), 2013. 11. 28.

8. Kaminuma O, Kitamura N, Nemoto S, Tatsumi H, Mori A, Hiroi T. Differential contribution of calcineurin-binding regions among NFAT family members. 第86回日本生化学会大会, Late-breaking Abstracts: 2LBA-036 (横浜), 2013. 9. 12.

9. Adoptive transfer of Th clones confer late-phase asthmatic response in mice. Mori A,

Kouyama S, Yamaguchi M, Iijima Y, Itoh J, Saito N, Minami T, Watarai K, Mitsui C, Oshikata C, Tanimoto H, Fukutomi Y, Sekiya K, Tsuburai T, Taniguchi M, Maeda Y, Ohtomo M, Hasegawa M, Akiyama K, Ohtomo T, Kaminuma O. European Academy of Allergy and Clinical Immunology & World Allergy Organization Congress 2013 (Milan, Italy), 2013. 6. 23.

10. 西村 友枝、佐伯 真弓、本井 祐二、北村 紀子、形山 和史、三好 浩之、市川 仁、森 晶夫、神沼 修、廣井 隆親. アレルギー性好酸球性炎症の発症におけるmajor facilitator super family domain containing 10 (Mfsd10) の役割. アレルギー・好酸球研究会2013, プログラム/抄録 p16 (東京)、2013. 6. 15.

11. 佐伯 真弓、西村 友枝、神沼 修、森 晶夫、廣井 隆親. アレルギー性鼻炎における鼻粘膜過敏性亢進に対するT細胞の関与. アレルギー・好酸球研究会2013, プログラム/抄録 p22 (東京)、2013. 6. 15.

12. Kaminuma O, Kitamura N, Mori A, Hiroi T. Identification of signaling molecules responsible for IL-2-mediated cytokine expression in human T cells. Immunology 2013 AAI Annual Meeting (Honolulu, Hawaii), 2013. 5. 6. J Immunol, 190, 184. 33:P6343, 2013.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

6. 治験実施計画書（案）、  
諸手順書（案）

治験実施計画書（案）

治験成分：アバタセプト

治験依頼者：XXXX

治験実施計画書番号：XXXX

重症喘息患者におけるアバタセプトの  
ステロイド感受性回復作用を検討する  
医師主導型非盲検オープン臨床試験

作成日： 2014年3月XX日

版数： Draft Version0.1

治験依頼者： XXXX

秘密保持について

本治験実施計画書に含まれる情報は XXXX が提供している機密情報です。本情報は本治験の直接の関係者（治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験薬管理者および治験審査委員会等）に限り提供しています。治験に参加される患者から同意をいただく等、治験の実施上必要な場合を除き、XXXX の事前の承認なしに、本治験と関係のない第三者に本情報を開示することはできません。また、本治験の成績の一部または全体を学会、雑誌等外部に公表する場合には、事前に XXXX の承認が必要となります。



## 1. 治験の概要

治験計画書番号	XXXX
治験の標題	重症喘息患者におけるアバタセプトのステロイド感受性回復作用を検討する 医師主導型非盲検オープン探索試験
治験調整医師	独立行政法人国病院機構相模原病院 臨床研究センター 森 晶夫
治験責任医師及び 治験実施医療機関	独立行政法人国病院機構相模原病院 呼吸器内科・アレルギー内科 森 晶夫、 九州大学付属病院 呼吸器科 松元 幸一郎 岡山大学付属病院 呼吸器・アレルギー内科 谷本 安 独立行政法人国病院機構東京病院 アレルギー科 小林 信之
治験期間	2014年●月～ (症例組入れ期間：2014年●月～)
開発段階	第Ⅱ相
治験の目的	[主要目的] ステロイド抵抗性を示す重症喘息患者を対象に、アバタセプト（オレンシア® 点滴静注用）によるステロイド感受性回復作用を、「臨床的に有意な喘息増悪」 の回数を指標として評価する。 [副次的目的] First in asthma のため、安全性を確認する。喘息治療の効果判定に関連する 呼吸機能検査値（1秒量、ピークフロー）、喀痰中好酸球比率、呼気NO濃度、 サイトカイン産生および増殖反応、喘息コントロール質問票（ACQ、AQLQ） などを指標に、中・軽症喘息患者とステロイド抵抗性を示す重症喘息患者の 異質性を検討する。さらに、アトピー型と非アトピー型の重症喘息患者の異 質性を検討する。
評価項目	[主要評価項目] ● 「臨床的に有意な喘息増悪」の回数 [副次的評価項目] ● 喘息治療の効果判定に関連する PEF、FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、V <sub>25</sub> 、V <sub>50</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> （スパイロメーター）などの呼吸機能検査値 ● 喀痰中好酸球比率、呼気NO濃度 ● 喘息日誌、レスキュー薬（短時間作用型β <sub>2</sub> 刺激薬）の使用回数 ● 喘息コントロール質問票（ACQ、AQLQ）のスコア [探索的評価項目] ● 末梢血 T 細胞のステロイド感受性 ● サイトカイン産生および増殖反応 [安全性評価項目] ● 有害事象、臨床検査値、理学的所見、バイタルサイン
被験者数	30例

対象患者	<p>[選択基準]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 文書による同意取得が可能な 18 歳～75 歳の患者</li> <li>● 喘息ガイドラインに示す吸入ステロイド薬を高用量使用中でコントロール不良な、専門医によって重症喘息と診断された患者</li> <li>● 「臨床的に有意な喘息増悪の回数」が過去 1 年以内に 3 回以上、もしくは過去 6 か月以内に 2 回以上を記録した患者</li> <li>● 治験開始前 3 か月以上、喘息管理の治療薬としてベクロメタゾン<math>\geq 800\mu\text{g}/\text{日}</math>（あるいは相当量）の吸入ステロイド薬を使用しており、さらに 1 剤（経口ステロイド、<math>\beta_2</math> 刺激薬、徐放性テオフィリン薬、ロイコトリエン拮抗薬/トロンボキササン A<sub>2</sub>、オマリズマブなど）以上を使用している患者。ただし、レスキュー薬としての短時間作用型 <math>\beta_2</math> 刺激薬は除く。</li> <li>● run-in 期間において、以下のいずれかに該当する患者；             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 喀痰中好酸球比率 3%以上、</li> <li>2) 呼気 NO 濃度 50 ppb 以上、</li> <li>3) 末梢血中好酸球数 <math>3 \times 10^9/\text{L}</math> 以上、</li> <li>4) 吸入ステロイド使用量の 25%以下の減量で速やかに悪化する</li> </ol> </li> <li>● アトピー型患者の場合は、CAP-RAST 法、MAST 法、皮膚テスト等で通年性吸入性抗原に対して陽性を示す。</li> <li>● 非アトピー型患者の場合は、CAP-RAST 法、MAST 法、皮膚テスト等で通年性吸入性抗原に対してアレルゲンが特定できない。</li> <li>● 試験期間中にスパイロメーターによる測定が可能で、喘息日誌が記入できる患者</li> </ul> <p>[除外基準]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 専門医によって中・軽症喘息と診断された患者</li> <li>● アバタセプト製剤（オレンシア®）に対して過敏症の患者</li> <li>● 重篤な感染症の患者</li> <li>● 乾癬の患者</li> <li>● 妊婦、産婦、授乳婦</li> </ul>									
治験薬	<p>アバタセプト（オレンシア®点滴静注用）。</p> <p>1 バイアル中アバタセプト（遺伝子組換え）として 250mg を含有。</p>									
用量及び投与方法	<p>[被験薬]</p> <p>通常、成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を 1 回の投与量とし点滴静注する。</p> <p>初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で投与を行う。</p> <table border="1" data-bbox="479 1838 1346 1979"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th> <th>投与量</th> <th>バイアル数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60kg 未満</td> <td>500mg</td> <td>2 バイアル</td> </tr> <tr> <td>60kg 以上 100kg 以下</td> <td>750mg</td> <td>3 バイアル</td> </tr> </tbody> </table>	患者の体重	投与量	バイアル数	60kg 未満	500mg	2 バイアル	60kg 以上 100kg 以下	750mg	3 バイアル
患者の体重	投与量	バイアル数								
60kg 未満	500mg	2 バイアル								
60kg 以上 100kg 以下	750mg	3 バイアル								

	100kg を超える	1g	4 バイアル
	<p>[基礎薬] 治験開始前から使用していた喘息管理の治療薬を、用法用量を変えずに継続投与する。</p>		
治験期間	<p>run-in 期間： 2 週間（基礎薬のみ） 治験薬投与期間： 52 週間（基礎薬にアバタセプトを併用） follow up 観察期間： 4 週間（基礎薬のみ）</p>		
評価方法	<p>[主要評価項目] ● 「臨床的に有意な喘息増悪」の回数を治験開始前と比較する</p> <p>[副次的評価項目] ● 喘息治療の効果判定に関連する PEF、FVC、FEV<sub>1.0</sub>、V<sub>25</sub>、V<sub>50</sub>、FEF<sub>25-75%</sub>（スパイロメーター）などの呼吸機能検査値の経時変化を図示し、ベースラインからの変化度を ANOVA にて解析する。 ● 喀痰中好酸球比率、呼気 NO 濃度の経時変化を図示し、ベースラインからの変化度を ANOVA にて解析する。 ● 1 ヶ月あたりのレスキュー薬（短時間作用型 <math>\beta_2</math> 刺激薬）の使用回数を図示し、ベースラインからの変化度を ANOVA にて解析する。 ● 喘息コントロール質問票（ACQ、AQLQ）のスコアの経時変化を図示し、ベースラインからの変化度を ANOVA にて解析する。</p> <p>なお、ANOVA による解析で有意（<math>P &lt; 0.05</math>）であった場合は、適切な方法で多重比較を行う。</p> <p>[探索的評価項目] ● 末梢血 T 細胞のステロイド感受性の経時変化を図示し、考察する。 ● サイトカイン産生および増殖反応の経時変化を図示し、考察する。</p> <p>[安全性評価項目] 有害事象：事象別、重症度別、因果関係別に発現頻度を一覧表にまとめる。 臨床検査値：ベースラインと投与終了時の記述統計量を示し、ベースラインからの変化度を対応のある t 検定で解析する。また、正異判定に基づくシフト表を作成する。 理学的所見、バイタルサイン：記述的に考察する。</p>		

## 2. 目次

1. 治験の概要	2
2. 目次	5
3. 略号一覧	9
4. 諸言	10
4.1. 発見の経緯、外国における開発ならびに使用状況	10
4.2. 重症喘息への適用	10
5. 倫理	13
5.1. 治験審査委員会	13
5.2. 治験の倫理的実施	13
5.3. 被験者への説明及び同意	13
6. 健康被害の補償	13
7. 治験責任医師及び治験実施のための組織	14
8. 治験の目的	14
9. 評価項目	14
9.1. 主要評価項目	14
9.2. 副次的評価項目	14
9.3. 探索的評価項目	14
9.4. 安全性評価項目	15
10. 治験の計画	15
10.1. 治験の全般的デザイン及び計画	15
10.1.1. 治験の全般的デザイン及び計画	15
10.1.2. 治験の概要	15
10.1.3. 治験のスケジュール	16
10.2. 予定実施期間	16
10.3. 治験対象集団の選択	16
10.3.1. 選択基準	16
10.3.2. 除外基準	17
10.4. 同意の取得	17
10.5. 被験者の治療又は評価の打ち切り	17
10.5.1. 中止基準（被験者レベル）	17
10.5.2. 副作用情報等の提供及び治験全体の中止	18
10.6. 症例登録	18
10.7. 観察・検査項目及びスケジュール	19
10.7.1. 被験者背景	22
10.7.2. 喘息の病態確認	22
10.7.3. 喘息の前治療歴	22
10.7.4. ベースラインの評価	22

10.7.5.	喘息日誌 .....	22
10.7.6.	治験薬（アバタセプト） .....	22
10.7.7.	「臨床的に有意な喘息増悪」の回数.....	22
10.7.8.	呼吸機能検査 .....	22
10.7.9.	喀痰中好酸球比率、呼気 NO 濃度 .....	23
10.7.10.	喘息コントロール質問票（ACQ、AQLQ） .....	23
10.7.11.	末梢血 T 細胞のステロイド感受性.....	23
10.7.12.	サイトカイン産生および増殖反応 .....	23
10.7.13.	臨床検査（安全性） .....	23
10.7.14.	理学的所見（安全性） .....	24
10.7.15.	バイタルサイン（安全性） .....	24
10.7.16.	心電図（安全性） .....	24
10.8.	実施手順.....	24
10.8.1.	run-in 期間（Visit 1：-Day 15~-Day 1） .....	24
10.8.2.	治験薬投与期間（Visit 2~Visit 16） .....	24
10.8.2.1.	Visit 2（Day 1） .....	24
10.8.2.2.	Visit 3（第 2 週） .....	25
10.8.2.3.	Visit 4（第 4 週） .....	25
10.8.2.4.	Visit 5（第 8 週） .....	25
10.8.2.5.	Visit 6（第 12 週） .....	26
10.8.2.6.	Visit 7（第 16 週） .....	26
10.8.2.7.	Visit 8（第 20 週） .....	26
10.8.2.8.	Visit 9（第 24 週） .....	26
10.8.2.9.	Visit 10（第 28 週） .....	27
10.8.2.10.	Visit 11（第 32 週） .....	27
10.8.2.11.	Visit 12（第 36 週） .....	27
10.8.2.12.	Visit 13（第 40 週） .....	27
10.8.2.13.	Visit 14（第 44 週） .....	28
10.8.2.14.	Visit 15（第 48 週） .....	28
10.8.3.	follow up 観察期間（Visit 16~Visit 17） .....	28
10.8.3.1.	Visit 16（第 52 週：治験薬投与期間終了） .....	28
10.8.3.2.	Visit 17（第 56 週：follow up 観察期間終了） .....	29
10.8.4.	中止・脱落時（治験薬投与期間中の中止の場合） .....	29
10.9.	治験薬.....	29
10.9.1.	剤形及び含量等 .....	29
10.9.2.	注射剤の調製法 .....	30
10.9.3.	投与方法 .....	30
10.9.4.	治験薬の管理 .....	31
10.10.	基礎薬.....	31

10.10.1.	併用禁止薬.....	31
10.10.1.1.	喘息発作時.....	31
10.10.1.2.	常時.....	31
11.	治験の計画.....	33
11.1.	有効性の評価項目.....	33
11.1.1.	主要評価項目.....	33
11.1.2.	副次的評価項目.....	33
11.1.3.	探索的評価項目.....	33
11.1.4.	投薬状況の評価.....	33
11.2.	安全性の評価項目.....	33
12.	有害事象.....	34
12.1.	有害事象 (AE) の定義.....	34
12.2.	重篤な有害事象 (SAE) の定義.....	34
12.3.	死亡、その他重篤な有害事象の報告.....	34
12.4.	有害事象の記録.....	34
12.5.	有害事象の追跡調査.....	35
13.	統計解析.....	36
13.1.	症例の取扱い及びデータの採否.....	36
13.2.	解析対象集団.....	36
13.3.	統計解析の方法.....	36
13.3.1.	一般的原則.....	36
13.3.2.	人口統計学的及びベースラインの特性.....	37
13.3.3.	有効性評価.....	37
13.3.3.1.	主要評価項目.....	37
13.3.3.2.	副次的評価項目.....	37
13.3.3.3.	探索的評価項目.....	37
13.3.4.	安全性評価.....	38
13.3.4.1.	有害事象.....	38
13.3.4.2.	臨床検査値.....	38
13.3.4.3.	バイタルサイン.....	38
13.4.	症例数の設定.....	38
14.	個人情報の保護.....	39
15.	治験の品質管理および品質保証.....	39
15.1.	プロトコールの遵守.....	39
15.2.	モニタリング.....	39
15.3.	原資料の閲覧.....	39
16.	治験実施計画書の改訂.....	39
17.	記録の作成.....	39
17.1.	症例報告書 (CRF) の作成及び提出.....	39

17.2.	症例報告書記入上の注意 .....	40
17.3.	症例報告書の修正 .....	40
18.	原資料等 .....	40
18.1.	原資料等の直接閲覧 .....	40
19.	記録の保管 .....	41
19.1.	治験実施医療機関 .....	41
19.2.	治験依頼者 .....	41
20.	金銭の支払い及び保険 .....	41
20.1.	治験協力費 .....	41
20.2.	保険 .....	41
21.	公表に関する取り決め .....	41
22.	引用文献 .....	エラー! ブックマークが定義されていません。

### 表の目次

表 4-1	重症喘息患者と軽症喘息患者での吸入ステロイド使用前後の末梢血 T 細胞の活動性 .....	11
表 9-1	検査・観察及びスケジュール表 .....	20
表 9-2	アバタセプトの投与量及び必要なバイアル数 .....	30
表 11-1	有害事象の重症度 .....	35
表 11-2	治験薬との因果関係 .....	35

### 図の目次

図 4-1	ステロイド依存性重症喘息の臨床像 .....	11
図 9-1	治験スケジュールの概略 .....	16
図 9-2	オレンシア®点滴静注用 250mg 製剤と専用シリンジ .....	30

## 3. 略号一覧

注：本文が固定した後に作成・整備します。

略語	定義（英語）	定義（日本語）
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
AUC	Area under the concentration-time curve	血清中濃度曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
CRP	C-reactive protein	C 反応蛋白
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
EMA	European Medicinal Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Conference of Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ITT	Intent to treat	---
IV	Intravenous	静脈内の、点滴静脈内投与
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SC	Subcutaneous, subcutaneously	皮下（注射）
SD	Standard deviation	標準偏差
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

## 4. 諸言

### 4.1. 発見の経緯、外国における開発ならびに使用状況

オレンシア点滴静注用 250mg の有効成分であるアバタセプト（遺伝子組換え）は、米国ブリストル・マイヤーズスクイブ社により開発された ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) の細胞外ドメインとヒト IgG1 の Fc ドメイン（ヒンジ-CH2-CH3 ドメイン）より構成された遺伝子組換え可溶性融合タンパク質である。

アバタセプトは免疫応答において、抗原提示細胞表面の CD80 及び CD86 に特異的に結合することで、T 細胞の活性化に必要な CD80/86 と CD28 の相互作用による共刺激シグナルを選択的かつ抑制的に調節する新規作用機序により、アレルギー症状、身体機能、健康関連の生活の質の改善作用を発揮する。

海外では、1995 年に臨床開発を開始し、関節リウマチ治療薬として 2005 年 12 月 23 日に米国で最初に承認され、欧州では中央審査方式により 2007 年 5 月 21 日に承認された。2013 年 2 月現在、アバタセプトは世界 50 ヶ国以上で承認されている。日本では、関節リウマチ治療薬として 2010 年 7 月 23 日に承認を取得した。

なお、新剤形としてオレンシア®皮下注 125mg シリンジ 1mL が米国で 2011 年 7 月 29 日に最初に承認され、欧州では 2012 年 10 月 4 日に承認された。本邦においては 2013 年 6 月 28 日に承認を取得した。2013 年 3 月現在、アバタセプト皮下注製剤は世界 9 ヶ国で承認されている。

### 4.2. 重症喘息への適用

喘息患者は全国で約 400 万人と言われており、その内成人患者は約 150 万人程度と推定される。喘息患者のおよそ 10%（40 万人うち成人患者は約 15 万人）では、現在の標準治療薬である吸入ステロイドの高用量と long-acting  $\beta$ 2 agonist を併用してもコントロール不良な重症喘息患者である。医療経済的にはこの重症喘息患者での治療費が喘息治療費全体の 50%以上を占めている。特に、経口ステロイド薬を常時使用するステロイド依存性の重症喘息患者は、喘息死の予備軍とも位置づけられ、必ずしも近年の治療成績向上の恩恵には浴していない。

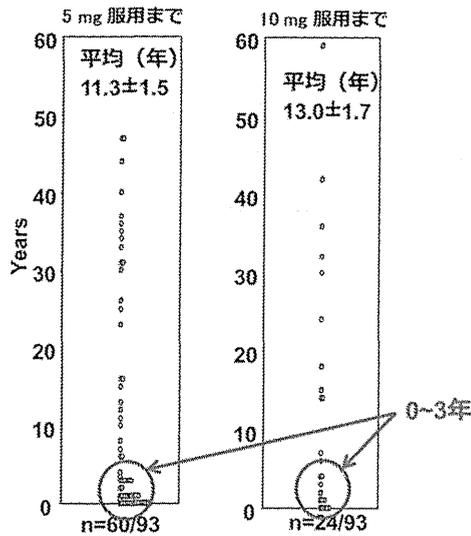
これまで、喘息の重症・難治化の要因は早期介入の失敗によって長年の間に気管支での高度のリモデリングが蓄積された結果と認識されてきた。しかし、森ら<sup>1</sup>の報告によると、重症喘息の 2/3 が喘息発症 0～3 年以内というごく初期にステロイド依存状態に陥っており、重症喘息の 50%～60%（約 5 万～8 万人）での機序は発症時から通常の喘息と異なっていることが示唆された、としている（図 4-1）。

さらに、わが国のステロイド依存性喘息は、その 90%以上が成人発症であり、70%が IgE 抗体の認められない非アトピー型喘息が占めていることから、これらの重症喘息患者での気道閉塞は通常のアレルギー発現機序である IgE-マスト細胞-ヒスタミン経路を経ずに発現していることを示唆している。森ら<sup>1</sup>は、高用量吸入ステロイド+経口ステロイド使用中の重症喘息患者と軽症喘息患者での吸入ステロイド使用前後の末梢血 T 細胞での活動性を比較している（表 4-1）。

軽症喘息患者では吸入ステロイドを使用すると、アレルギー反応の沈静化が起こり、%FEV<sub>1</sub>の

<sup>1</sup> 研究代表者 森 晶夫、厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）総合研究報告書、重症・難治性喘息の病因・病態の解明に関する研究、2012、P.38 – 55

改善が見られているが、一方、重症喘息患者では吸入ステロイドの使用にも係わらず、パラメータの値は使用前後で殆ど変らなかった。このことから、重症喘息患者での喘息発症機序は軽～中等症喘息患者のものとは異なっていると考えられる。



プレドニソロン換算 5 mg 以上を連日服用するステロイド依存性重症喘息症例の平均年齢は 62 歳と年長者が多く、発症年齢では成人発症が圧倒的に多い。発症からステロイド依存までの期間は、平均 11 年であるが、0～3 年以内の症例が 3 分の 2 を占めていた。

図 4-1 ステロイド依存性重症喘息の臨床像

表 4-1 重症喘息患者と軽症喘息患者での吸入ステロイド使用前後の末梢血 T 細胞の活動性

	重症喘息患者		軽症喘息患者	
	After ICS	Before ICS	Before ICS	After ICS
N	11			10
Age	58.4 ± 6.4			45.9 ± 6.0
M/F	6/5			6/4
アトピー性/非アトピー性	2/9			7/3
%FEV <sub>1</sub>	52.7 ± 8.4	74.7 ± 4.4	74.7 ± 4.4	84.7 ± 4.4
Eosinophil (/mL)	189.7 ± 39.4	548.0 ± 162.3	548.0 ± 162.3	492.7 ± 135.7
Ach PC <sub>20</sub> (g/mL)	567 ± 264.4	9332 ± 3205	9332 ± 3205	
-----				
Cytokine 産生* (pg/mL)				
IL-5	46.5 ± 16.4	46.1 ± 11.8	46.1 ± 11.8	4.4 ± 2.0
IL-2	2029 ± 489	4954 ± 522	4954 ± 522	3132 ± 824
IL-4	196.9 ± 41.9	403.8 ± 117.7	403.8 ± 117.7	227.4 ± 53.4

\* Peripheral blood mononuclear cells (2 x 10<sup>6</sup>/well) were stimulated with PMA (20 nM) plus ionomycin (1 M) for 24 hrs. Cytokine concentration in the supernatants was determined by specific ELISAs.

森ら<sup>1)</sup>の動物モデルでの報告によると、発症後短期間に重症化し、ステロイド抵抗性を示す重症喘息では T 細胞レベルでのステロイド抵抗性が発現しており、そのステロイド抵抗性は T 細胞の共刺激とサイトカインによって誘導される、としている。従って、T 細胞の活性化に必要な CD80/86 と CD28 の相互作用による共刺激シグナルを選択的かつ抑制的に調節するアバタセプトの重症喘息に対する作用を臨床にて検討することとした。

## 5. 倫理

### 5.1. 治験審査委員会

本治験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（Good clinical practice, GCP）に従い、治験審査委員会（IRB）により倫理的及び科学的観点からその実施の妥当性について審査され、承認された後に実施する。

### 5.2. 治験の倫理的実施

本治験はヘルシンキ宣言（人間を対象とする医学研究の倫理的原則）、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 の規定、GCP 並びに IRB で承認された治験実施計画書を遵守して実施する。治験依頼者は、治験責任医師に治験薬及び治験実施計画書等に関する十分な情報を提供するとともに、本治験が GCP を遵守して実施されていることを確認する。

### 5.3. 被験者への説明及び同意

治験責任（分担）医師は、被験者が本治験に参加する前に、GCP に従い治験の内容、その他の治験に関する事項を文書で適切に説明し、被験者本人の自由意思により文書で同意を得る。説明文書及び同意文書はあらかじめ IRB にて承認されたものを使用する。治験責任（分担）医師は同意文書を保存し、またその写しを被験者に交付する。

治験責任（分担）医師は、治験に継続して参加するかどうかについて被験者の意思に影響を与えるものと認める情報を入手した場合には、直ちに当該情報を被験者に提供し、これを文書により記録するとともに、被験者が治験に継続して参加するかどうかを確認しなければならない。

## 6. 健康被害の補償

被験者に本治験への参加に起因する健康被害が生じた場合、その事象が実施医療機関又は被験者の故意、実施医療機関又は被験者の重大な過失、機会原因<sup>注1</sup>、第三者<sup>注2</sup>の違法行為又は不履行による場合を除き、治験依頼者は、本治験の参加に関連して被験者に生じた健康被害の治療に要する費用その他の損失を補償する。治験責任医師等は、同意説明時に、被験者への補償内容説明文書を提供する。治験依頼者は、保険などの措置を講じるとともに、別途定める健康被害の補償措置に関する手順書に基づき、補償する。

注 1：治験中でなくとも起きたであろう偶発的な事故原因

注 2：治験依頼者、実施医療機関（治験責任医師をはじめとする治験スタッフを含む）及び被験者を除く。

### 【補償の対象】

本治験と因果関係が否定できない健康被害（身体的損害）

但し、治験参加（治験薬に限定しない）と健康被害との因果関係が否定された場合や、期待される有効性が得られなかったことによる健康被害は補償されない。また、正当な理由なく治験実施計画書を遵守しなかった等、被験者に故意または重大な過失があることが証明された場合も健康被害は、補償されないか、または減額となる場合がある。

また、健康被害が治験実施医療機関、治験責任医師等または被験者の故意または重大な過失によ

り発生した健康被害は、補償されないか、または減額となる場合がある。

#### 【補償の範囲】

- 健康保険などからの給付を除く被験者の自己負担分（医療費が高額療養費制度に基づく自己負担限度額を超える場合には、その金額を上限とする）
- 後遺障害の補償：死亡または後遺障害 2 級までを補償する。

## 7. 治験責任医師及び治験実施のための組織

本治験の実施体制及び役割は別紙 1 にて提供する。なお、別紙 1 は治験依頼者が随時更新し、必要に応じ実施医療機関に提供する。

## 8. 治験の目的

### (1) 主要目的

ステロイド抵抗性を示す重症喘息患者を対象に、アバタセプト（オレンシア®点滴静注用）によるステロイド感受性回復作用を、「臨床的に有意な喘息増悪」の回数を指標として評価する。

### (2) 副次的目的

喘息治療の効果判定に関連する呼吸機能検査値、サイトカイン産生および増殖反応、喘息コントロール質問票（ACQ、AQLQ）などを指標に、中・軽症喘息患者とステロイド抵抗性を示す重症喘息患者の異質性を検討する。

さらに、アトピー型と非アトピー型の重症喘息患者の異質性を探索的に検討する。

## 9. 評価項目

### 9.1. 主要評価項目

試験期間中に記録された「臨床的に有意な喘息増悪」の回数を、本試験開始前（1年あるいは6か月間）と比較する。

### 9.2. 副次的評価項目

- (1) 喘息治療の効果判定に関連する PEF、FVC、FEV<sub>1.0</sub>、V<sub>25</sub>、V<sub>50</sub>、FEF<sub>25-75%</sub>（スパイロメーター）などの呼吸機能検査値を run-in 期間あるいは follow up 観察期間と比較する。
- (2) 喀痰中好酸球比率、呼気 NO 濃度を run-in 期間あるいは follow up 観察期間と比較する。
- (3) 喘息日誌、レスキュー薬（短時間作用型  $\beta_2$  刺激薬）の使用回数を run-in 期間あるいは follow up 観察期間と比較する。
- (4) 喘息コントロール質問票（ACQ、AQLQ）のスコアを run-in 期間あるいは follow up 観察期間と比較する。

### 9.3. 探索的評価項目

- (1) 末梢血 T 細胞のステロイド感受性を run-in 期間あるいは follow up 観察期間と比較する。
- (2) サイトカイン産生および増殖反応を run-in 期間あるいは follow up 観察期間と比較する。

#### 9.4. 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、理学的所見、バイタルサイン

### 10. 治験の計画

#### 10.1. 治験の全般的デザイン及び計画

##### 10.1.1. 治験の全般的デザイン及び計画

本治験は、重症喘息患者を対象とする非盲検、多施設共同、単群、医師主導型臨床試験で、合計 30 例の被験者を組み入れる予定である。

##### 10.1.2. 治験の概要

本治験は、既承認の関節リウマチ薬アバタセプトを重症喘息患者に投与した時のステロイド感受性回復作用を評価する、医師主導型オープン試験である。本治験は、被験者のベースラインを評価する run-in 期間、アバタセプトを投与する治験薬投与期間、ならびにアバタセプト投与終了後の follow up を行う follow up 観察期間の 3 つの期間から構成される。

対象は、喘息ガイドラインに示す吸入ステロイド薬を高用量使用中でコントロール不良な、専門医によって重症喘息と診断され、「臨床的に有意な喘息増悪の回数」が過去 1 年以内に 3 回以上、もしくは過去 6 か月以内に 2 回以上を記録した患者とする。

治験への参加が適格と判断された被験者に、アバタセプト（オレンシア®点滴静注用）を初回投与後の 2 週目及び 4 週目に投与し、以後 4 週間の間隔で 52 週間、点滴静注を行う。治験責任（分担）医師は、被験者の同意を取得した後に基礎薬<sup>注 3</sup>のみを投与する 2 週間の run-in 期間を設け、本期間中にベースラインの評価を行う。run-in 期間の終了時（Day 1）にアバタセプトを 30 分かけて点滴静注する。以後、治験責任（分担）医師は、4 週（28 日）ごとに 52 週まで被験者の評価を行う（治験薬投与期間）。48 週目のアバタセプト投与終了後の 52 週目に治験薬投与終了時の評価を行い、引き続き基礎薬のみを投与する 4 週間の follow up 観察期間を開始する。follow up 観察期間終了時に、治験責任（分担）医師は、被験者の最終評価を行う。

注 3：治験開始前から使用していた喘息管理の治療薬のことで、治験期間中は用法用量を変えずに継続投与する。