

- model and its treatment by blocking costimulatory signal. World Immunoe Regulation meeting IX (Davos) 2015/3/18-21
12. 渡井健太郎、関谷潔史、谷口正実、三井千尋、福原正憲、南 崇史、林 浩昭、谷本英則、押方智也子、伊藤 潤、釣木澤尚美、福富友馬、粒来崇博、森 晶夫、秋山一男：20 代発症喘息における喫煙歴と呼吸機能・気道過敏性の関係、第 54 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会誌 vol.3 (増刊号) : 141、2014. 4. 25-27 (大阪)
  13. 伊藤 潤、谷口正実、粒来崇博、渡井健太郎、林浩昭、南 崇史、三井千尋、谷本英則、押方智也子、関谷潔史、釣木澤尚美、福富友馬、原田紀宏、前田裕二、森 晶夫、熱田 了、高橋和久、秋山一男：喘息患者における 7-8 年後の呼気一酸化窒素と呼吸機能の変化、第 54 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会誌 vol.3 (増刊号) : 177、2014. 4. 25-27 (大阪)
  14. 福原正憲、粒来崇博、釣木澤尚美、渡井健太郎、三井千尋、南 崇史、林 浩昭、谷本英則、伊藤潤、押方智也子、関谷潔史、福富友馬、前田裕二、森 晶夫、谷口正実、長谷川眞紀、秋山一男：呼気 NO およびモストグラフを用いた気道過敏性の予測、第 54 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会誌 vol.3 (増刊号) : 178、2014. 4. 25-27 (大阪)
  15. 関谷潔史、谷口正実、渡井健太郎、南 崇史、林浩昭、谷本英則、押方智也子、伊藤 潤、釣木澤尚美、福富友馬、粒来崇博、森 晶夫、秋山一男：若年成人喘息においてペット飼育が肺機能に与える影響、第 54 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会誌 vol.3 (増刊号) : 213、2014. 4. 25-27 (大阪)
  16. 林 浩昭、谷口正実、三井千尋、福富友馬、谷本英則、押方智也子、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：アスピリン喘息と喫煙は関連するか、第 54 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会誌 vol.3 (増刊号) : 215、2014. 4. 25-27 (大阪)
  17. 森 晶夫、神山 智、大友暁美、大友隆之、山口美也子、飯島 葉、渡井健太郎、福原正憲、林 浩昭、南 崇史、三井千尋、伊藤 潤、押方智也子、谷本英則、福富友馬、関谷潔史、粒来崇博、大友守、前田裕二、谷口正実、長谷川眞紀、秋山一男、神沼 修：サイトカインからみた喘息の重症化要因、第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム 2 「喘息の重症難治化要因」、アレルギー 63 (3,4) : 370、2014. 5. 9-11 (京都)
  18. 関谷潔史、谷口正実、渡井健太郎、南 崇史、林浩昭、谷本英則、押方智也子、伊藤 潤、釣木澤尚美、福富友馬、粒来崇博、森 晶夫、秋山一男：遷延性及び慢性咳嗽患者における境界域 FeNO 症例の検討、第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 63 (3,4) : 505、2014. 5. 9-11 (京都)
  19. 西村友枝、佐伯真弓、森 晶夫、後藤 穰、大久保公裕、神沼 修、廣井隆親：マウスにおける抗原誘発鼻粘膜過敏性亢進反応に対する抗アレルギー薬の作用、第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 63 (3,4) : 545、2014. 5. 9-11 (京都)
  20. 南 崇史、福富友馬、谷口正実、齋藤明美、安枝浩、石井豊太、渡井健太郎、三井千尋、福原正憲、林 浩昭、谷本英則、押方智也子、伊藤 潤、釣木澤尚美、関谷潔史、粒来崇博、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：成人発症大豆アレルギー患者における臨床症状の季節性変動、第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 63 (3,4) : 548、2014. 5. 9-11 (京都)
  21. 林 浩昭、粒来崇博、渡井健太郎、三井千尋、福原正憲、南 崇史、谷本英則、福富友馬、押方智也子、伊藤 潤、関谷潔史、釣木澤尚美、前田裕二、森 晶夫、谷口正実、長谷川眞紀、秋山一男：気管支喘息症状と強制オシレーション法 (FOT) - 気管支喘息症状を有するが閉塞性障害を認めない症例の検討 -、第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 63 (3,4) : 566、2014. 5. 9-11 (京都)
  22. 三井千尋、小野恵美子、梶原景一、渡井健太郎、林 浩昭、福富友馬、伊藤 潤、関谷潔史、粒来崇博、東 憲孝、三田晴久、森 晶夫、秋山一男、谷口正実：アスピリン喘息におけるアスピリン誘発反応では血小板活性マーカーは上昇しない、第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 63 (3,4) : 592、2014. 5. 9-11 (京都)
  23. 伊藤 潤、粒来崇博、谷口正実、渡井健太郎、福原正憲、林 浩昭、南 崇史、三井千尋、押方智也子、関谷潔史、釣木澤尚美、福富友馬、原田紀宏、前田裕二、森 晶夫、熱田 了、高橋和久、秋山一男：アスピリン負荷試験における呼気一酸化窒素濃度・鼻腔内一酸化窒素濃度測定の有用性の検討、第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大

- 会、アレルギー 63 (3, 4) : 592、2014. 5. 9-11 (京都)
24. 渡井健太郎、関谷潔史、谷口正実、三井千尋、福原正憲、南 崇史、林 浩昭、谷本英則、押方智也子、伊藤 潤、釣木澤尚美、福富友馬、粒来崇博、森 晶夫、秋山一男：若年発症喘息における短期喫煙が呼吸機能へ及ぼす影響、第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 63 (3, 4) : 621、2014. 5. 9-11 (京都)
25. 渡井健太郎、関谷潔史、谷口正実、木下ありさ、三井千尋、南 崇史、林 浩昭、谷本英則、押方智也子、伊藤 潤、釣木澤尚美、福富友馬、粒来崇博、森 晶夫、秋山一男：若年成人発症喘息における短期喫煙が呼吸機能へ及ぼす影響、国際喘息学会日本・北アジア部会 The 24th Congress of Interasma Japan / North Asia プログラム・抄録集 p. 81、2014. 7. 18-19 (名古屋)
26. 林 浩昭、谷口正実、三井千尋、福富友馬、渡井健太郎、斎藤奈津美、木下ありさ、押方智也子、伊藤 潤、釣木澤尚美、関谷潔史、粒来崇博、前田裕二、森 晶夫、秋山一男：アスピリン喘息と喫煙歴は関連するか、国際喘息学会日本・北アジア部会 The 24th Congress of Interasma Japan / North Asia プログラム・抄録集 p. 82、2014. 7. 18-19 (名古屋)
27. 三井千尋、小野恵美子、梶原景一、渡井健太郎、木下ありさ、林 浩昭、福富友馬、関谷潔史、粒来崇博、森 晶夫、秋山一男、谷口正実：Is there any basophil activation in peripheral blood in AERD patients?、国際喘息学会日本・北アジア部会 The 24th Congress of Interasma Japan / North Asia プログラム・抄録集 p. 82、2014. 7. 18-19 (名古屋)
28. 木下ありさ、伊藤 潤、粒来崇博、谷口正実、渡井健太郎、林 浩昭、押方智也子、関谷潔史、釣木澤尚美、福富友馬、森 晶夫、熱田 了、高橋和久、本間 栄、秋山一男：治療下でありながら呼気一酸化窒素高値が持続する喘息患者における予後の検討、国際喘息学会日本・北アジア部会 The 24th Congress of Interasma Japan / North Asia プログラム・抄録集 p. 86、2014. 7. 18-19 (名古屋)
29. 関谷潔史、谷口正実、粒来崇博、斎藤奈津美、渡井健太郎、木下ありさ、三井千尋、林 浩昭、押方智也子、釣木澤尚美、福富友馬、森 晶夫、秋山一男：遷延性及び慢性咳嗽患者における境界域 FeNO に関する検討、国際喘息学会日本・北アジア部会 The 24th Congress of Interasma Japan / North Asia プログラム・抄録集 p. 87、2014. 7. 18-19 (名古屋)
30. 森 晶夫：重症喘息 Phenotype と Endotype、第 34 回六甲カンファレンス「気管支喘息とその周辺—最近の話題—」、2010. 7. 31 (京都)
31. 森 晶夫：気道炎症と喘息の新規治療薬について、第 8 回相模原臨床アレルギーセミナー、2014. 8. 1 (横浜)
32. 佐伯真弓、西村友枝、渡辺信昌、森 晶夫、神沼 修、廣井隆親：Th9 細胞による気道過敏性亢進における好酸球の役割、アレルギー・好酸球研究会 2014、アレルギー・好酸球研究会 2014 プログラム/抄録 p. 32、2014. 10. 4 (東京)
33. 西村友枝、佐伯真弓、北村紀子、大津 浩、森 晶夫、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ヒスタミンの関与、アレルギー・好酸球研究会 2014、アレルギー・好酸球研究会 2014 プログラム/抄録 p. 37、2014. 10. 4 (東京)
- H. 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

## 重症喘息を対象としたオレンシア®の適応拡大をめざした医師主導治験

研究分担者 小林信之 (国立病院機構東京病院統括診療部長)

### 研究協力者

庄司俊輔 (国立病院機構東京病院副院長)

大島信治 (国立病院機構東京病院アレルギー科医長)

田下浩之 (国立病院機構東京病院アレルギー科医長)

### 研究要旨

ガイドラインの普及と治療薬の進歩により、喘息全般の治療水準は向上したが、重症の喘息症例では、入手可能な治療薬をすべて使用してもなお不十分な治療効果、極めて不満足なQOLに悩まされている。治療抵抗性を特徴とする重症喘息機序の解明と新規治療法の開発は喘息研究分野に残された最大の課題である。医療経済面では、約1～2割の重症者に対する支出が喘息全体の過半を占める。我々は、わが国の重症喘息の大部分が成人発症の非アトピー型喘息で、発症後短期間に重症化し、ステロイド抵抗性を特徴とすることを見出した。T細胞レベルのステロイド抵抗性は、costimulatory signal (共刺激) とサイトカインによって誘導される。そこで、ステロイド抵抗性制御による重症喘息治療薬開発をめざして、まず培養細胞系 (*in vitro*) およびT細胞移入喘息モデル (*in vivo*) で、ステロイド抵抗性の解析・治療モデルを樹立し、CTLA4-Ig (abatacept、オレンシア®) によるステロイド感受性回復効果を証明した。

本研究では、これらの前臨床研究の成果を受けて、抗リウマチ薬として認可されているオレンシア®の重症喘息を対象とした適応拡大を目指して、医師主導治験を実施する。平成25年度には、2次募集課題として採択され、まず日本アレルギー学会からの推薦を要請し、日本医師会治験促進センター治験候補薬リストに掲載された。CRO委託先を選定の上、班会議で治験プロトコルを策定、GCP準拠書類の作成を進め、平成26年3月にはPMDA戦略相談(対面助言)の申し込みを行った。平成26年度には、4月PMDA戦略相談(対面助言)を実施、その後数回の書面審査、照会を経て、8月に対面助言終了に到った。これを受けて、治験実施計画書、治験薬概要書、その他の治験関連文書を固定し、治験実施4施設のIRBへの治験申請を行った。東京病院では11月に承認が得られた。12月には自ら治験を行う者の一人として厚生労働大臣への治験届出を行った。平成27年2月に治験組織全体のキックオフミーティングを開催した。その後、施設の治験説明会を開催し、エントリー開始に到った。運用面では、治験薬管理担当薬剤師との協議の上で、非盲検薬剤師を設置し、実薬およびプラセボの調剤業務システムを立ち上げた。CRCとの協議の上、CROに委託する情報共有システム(SYNCLIP)、昭和大学研究推進室に委託する症例登録システム、データ入力システム(EDC)を立ち上げ、運用を開始した。2月中に南岡山医療センターにおいて、1症例目のエントリーに到った。

今年度の本研究班の成果として、重症喘息に対する世界初のcostimulatory signalをターゲットとする治療介入試験が、本研究班の4名の研究代表者、研究分担者を自ら治験を実施する者とする医師主導治験として実施に到った。今後の治験スケジュールとしては、エントリー期間は6月まで、12月の観察期間終了、平成28年1～3月データ解析、結果報告を予定している。

## A. 研究目的

我々は、わが国の重症喘息の大部分が成人発症の非アトピー型喘息で、発症後短期間に重症化し、ステロイド抵抗性を特徴とすることを見出している。T細胞レベルのステロイド抵抗性は、costimulatory signal（共刺激）とサイトカインによって誘導される。本研究では、これらの前臨床研究の成果を受けて、抗リウマチ薬として認可されているオレンシア®の重症喘息を対象とした適応拡大を目指して、医師主導治験を実施する。まず初年度には、日本医師会治験促進センター治験候補薬リスト掲載申請、独立行政法人医薬基盤研究所創薬支援戦略室の創薬ナビ申し込みを行った。また、GCP 準拠文書作成を開始し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）戦略相談（個別面談）を受けた。今年度は、PMDA 対面助言を継続し、その後、各施設での IRB 審査、承認を得た上で、厚生労働大臣への治験申請を経て、症例エントリーへと進む。

## B. 方法

1) 治験実施計画書、治験薬概要書、その他の治験関連文書からなる GCP 準拠書類を作成した。研究代表者らにおいて初年度中に申請を行っていた PMDA 事前相談を 4 月に受けた。書面・対面審査での相談内容、指摘事項については、その都度、研究代表者、分担者、協力者間で協議し、治験プロトコルの細部につき整理したうえで、PMDA からの指摘事項に関して、書面での応答を行った。研究代表者が、8 月に戦略相談（対面助言）に臨み、終了した。

2) PMDA 戦略相談（対面助言）終了を受けて、班会議（医師主導治験の全体ミーティング）に参加し、治験実施計画書、治験薬概要書、その他の治験関連文書を討議した。

3) CRO 委託先のエイツーヘルスケア社スタッフのサポートを得て、施設内の治験申請手続き、GCP 準拠文書、手順書の作成を進めた。

4) 当施設における治験申請を行い、IRB 審査を受けた。

5) 東京病院アレルギー科および呼吸器内科外来に通院中の喘息患者データベースを作成した。

### （倫理面への配慮）

倫理面の配慮として、患者を対象とする調査、検査において、また、ヒト由来の細胞、組織等の試料を用

いる場合には、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、わが国のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）、疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）を遵守した。インフォームドコンセントを徹底するとともに、症例はコード化し、プライバシーの保護に万全を期した。実施に先立って研究者の施設における倫理委員会の承認を得たうえで、倫理規定に従って実施した。

## C. 結果および D. 考察

1) 研究代表者において、前年度から引き続き PMDA 個別面談、対面助言を実施した。その間、治験プロトコル、指摘を受けた諸事項に関して、研究代表者、分担者、協力者間で協議し、治験実施計画書を修正した。

2) PMDA 戦略相談（対面助言）終了を受けて、治験実施施設全体のミーティング（班会議を兼ねる）に参加し、治験実施計画書、治験薬概要書、その他の治験関連文書をファイナライズ（固定）した（治験実施計画書および治験薬概要書、各手順書を参照）。

3) 当施設の治験薬管理担当薬剤師と協議を進め、非盲検薬剤師による、実薬およびプラセボの調剤業務システムを立ち上げた。同時に、各施設の CRC との協議の上、CRO に委託する情報共有システム（SYNCLIP）、昭和大学研究推進室に委託する症例登録システム、データ入力システム（EDC）を立ち上げ、運用開始した。

4) 当院では 2014 年 11 月 26 日に IRB 承認が得られた。12 月中に自ら治験を行う者として厚生労働大臣への治験申請を行った。2015 年 2 月の治験組織全体キックオフミーティングに当院から治験責任医師、治験主任薬剤師、CRC が参加し、本治験の実際的な諸問題について討議した。

5) 2015 年 3 月、当院での治験分担医師、治験協力者を対象とした治験説明会を実施し、エントリーを開始した。

## E. 結論

重症喘息に対する CTLA4-Ig（Abatacept、オレンシア®）の適応拡大をめざした医師主導治験において、GCP 準拠書類、文書の作成および院内の実施体制の整

備、申請を行った。重症喘息に対する世界初の costimulatory signal をターゲットとする治療介入試験が、本研究班の4名の研究代表者、研究分担者を自ら治験を実施する者とする医師主導治験として実施に到った。

#### F. 健康危機情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hang NT, Matsushita I, Shimbo T, Hong LT, Tam DB, Lien LT, Thuong PH, Cuong VC, Hijikata M, Kobayashi N, Sakurada S, Higuchi K, Harada N, Endo H, Keicho N. Association between tuberculosis recurrence and interferon- $\gamma$  response during treatment. *J Infect.* 69(6):616-26, 2014.
2. Hojo M, Mizutani T, Iikura M, Hirano S, Kobayashi N, Sugiyama H. Asthma control can be maintained after fixed-dose, budesonide/formoterol combination inhaler therapy is stepped down from medium to low dose. *Allergol Int.* 62(1):91-8, 2013.
3. Iikura M, Yi S, Ichimura Y, Hori A, Izumi S, Sugiyama H, Kudo K, Mizoue T, Kobayashi N. Effect of lifestyle on asthma control in Japanese patients: importance of periodical exercise and raw vegetable diet. *PLoS One* 8(7): e68290, 2013.
4. Pitabut N, Sakurada S, Tanaka T, Ridruechai C, Tanuma J, Aoki T, Kantipong P, Piyaworawong S, Kobayashi N, Dhepakson P, Yanai H, Yamada N, Oka S, Okada M, Khusmith S, Keicho N. Potential function of granulysin, other related effector molecules and lymphocyte subsets in patients with TB and HIV/TB coinfection. *Int J Med Sci.* 10(8):1003-14, 2013.

5. Kato-Miyazawa M, Miyoshi-Akiyama T, Kanno Y, Takasaki J, Kirikae T, Kobayashi N. Genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis isolates from foreign-born and Japan-born residents in Tokyo. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Oct 13. pii: S1198-743X(14)00049-4. doi: 10.1016/j.cmi.2014.09.013. [Epub ahead of print]
6. Kowada A, Takasaki J, Kobayashi N. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay for systematic tuberculosis screening of healthcare workers in low-incidence countries. *J Hosp Infect.* 89(2):99-108, 2015.
7. Watanabe S, Hirano S, Mine S, Yoshida A, Motoi T, Ishii S, Naka G, Takeda Y, Igari T, Sugiyama H, Kobayashi N. A Case of Endobronchial NUT Midline Carcinoma with Intraluminal Growth. *Anticancer Res.* 35(3):1607-12, 2015.

##### 2. 学会発表

1. Kobayashi N, Kato M, Miyoshi-Akiyama T, Takasaki J, Okada M, Kirikae T. Tuberculosis among foreign-born persons in Japan: whole genome sequencing analysis of Mycobacterium tuberculosis isolates from residents in Tokyo. 45<sup>th</sup> Union World Congress on Lung Health, Barcelona, Spain, Nov 1, 2014.

#### H. 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

## 重症喘息を対象としたオレンシア®の適応拡大をめざした医師主導治験

研究分担者 谷本 安 (独) 国立病院機構南岡山医療センター臨床研究部長)

### 研究協力者

宗田 良 (独) 国立病院機構南岡山医療センター院長) 木村 五郎 (同第一診療部長)  
河田典子 (同呼吸器・アレルギー内科医長) 平野 淳 (同消化器内科医長)  
濱田 昇 (同呼吸器・アレルギー内科医員) 小野勝一郎 (同呼吸器・アレルギー内科医員)  
宮原信明 (岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科講師)

### 研究要旨

ガイドラインの普及と治療薬の進歩により、喘息全般の治療水準は向上したが、重症の喘息症例では、入手可能な治療薬をすべて使用してもなお不十分な治療効果、極めて不満足なQOLに悩まされている。治療抵抗性を特徴とする重症喘息機序の解明と新規治療法の開発は喘息研究分野に残された最大の課題である。医療経済面では、約1～2割の重症者に対する支出が喘息全体の過半を占める。我々は、わが国の重症喘息の大部分が成人発症の非アトピー型喘息で、発症後短期間に重症化し、ステロイド抵抗性を特徴とすることを見出した。T細胞レベルのステロイド抵抗性は、costimulatory signal (共刺激) とサイトカインによって誘導される。そこで、ステロイド抵抗性制御による重症喘息治療薬開発をめざして、まず培養細胞系 (*in vitro*) およびT細胞移入喘息モデル (*in vivo*) で、ステロイド抵抗性の解析・治療モデルを樹立し、CTLA4-Ig (abatacept、オレンシア®) によるステロイド感受性回復効果を証明した。本研究では、これらの前臨床研究の成果を受けて、抗リウマチ薬として認可されているオレンシア®の重症喘息を対象とした適応拡大を目指して、医師主導治験を実施する。平成25年度には、2次募集課題として採択され、まず日本アレルギー学会からの推薦を要請し、日本医師会治験促進センター治験候補薬リストに掲載された。CRO委託先を選定の上、班会議で治験プロトコルを策定、GCP準拠書類の作成を進め、平成26年3月にはPMDA戦略相談(対面助言)の申し込みを行った。平成26年度には、4月PMDA戦略相談(対面助言)を実施、その後数回の書面審査、照会を経て、8月に対面助言終了に到った。これを受けて、治験実施計画書、治験薬概要書、その他の治験関連文書を固定し、治験実施4施設のIRBへの治験申請を行った。南岡山医療センターでは10月に承認が得られた。12月には自ら治験を行う者の一人として厚生労働大臣への治験届出を行った。平成27年2月に治験組織全体のキックオフミーティングを開催した。その後、施設の治験説明会を開催し、エントリー開始に到った。運用面では、治験薬管理担当薬剤師との協議の上で、非盲検薬剤師を設置し、実薬およびプラセボの調剤業務システムを立ち上げた。CRCとの協議の上、CROに委託する情報共有システム(SYNCLIP)、昭和大学研究推進室に委託する症例登録システム、データ入力システム(EDC)を立ち上げ、運用を開始した。2月中に南岡山医療センターにおいて、1症例目のエントリーに到った。

今年度の本研究班の成果として、重症喘息に対する世界初のcostimulatory signalをターゲットとする治療介入試験が、本研究班の4名の研究代表者、研究分担者を自ら治験を実施する者とする医師主導治験として実施に到った。今後の治験スケジュールとしては、エントリー期間は6月まで、12月の観察期間終了、平成28年1～3月データ解析、結果報告を予定している。

## A. 研究目的

我々は、わが国の重症喘息の大部分が成人発症の非アトピー型喘息で、発症後短期間に重症化し、ステロイド抵抗性を特徴とすることを見出している。T細胞レベルのステロイド抵抗性は、costimulatory signal（共刺激）とサイトカインによって誘導される。本研究では、これらの前臨床研究の成果を受けて、抗リウマチ薬として認可されているオレンシア®の重症喘息を対象とした適応拡大を目指して、医師主導治験を実施する。まず初年度には、日本医師会治験促進センター治験候補薬リスト掲載申請、独立行政法人医薬基盤研究所創薬支援戦略室の創薬ナビ申し込みを行った。また、GCP 準拠文書作成を開始し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）戦略相談（個別面談）を受けた。今年度は、PMDA 対面助言を継続し、その後、各施設での IRB 審査、承認を得た上で、厚生労働大臣への治験申請を経て、症例エントリーへと進む。

## B. 方法

1) 治験実施計画書、治験薬概要書、その他の治験関連文書からなる GCP 準拠書類を作成した。研究代表者らにおいて初年度中に申請を行っていた PMDA 事前相談を4月に受けた。書面・対面審査での相談内容、指摘事項については、その都度、研究代表者、分担者、協力者間で協議し、治験プロトコルの細部につき整理したうえで、PMDA からの指摘事項に関して、書面での応答を行った。研究代表者が、8月に戦略相談（対面助言）に臨み、終了した。

2) PMDA 戦略相談（対面助言）終了を受けて、班会議（医師主導治験の全体ミーティング）に参加し、治験実施計画書、治験薬概要書、その他の治験関連文書を討議した。

3) CRO 委託先のエイソーヘルスケア社スタッフのサポートを得て、施設内の治験申請手続き、GCP 準拠文書、手順書の作成を進めた。

4) 当施設における治験申請を行い、IRB 審査を受けた。

5) 喘息通院患者のデータベースを作成した。

### （倫理面への配慮）

倫理面の配慮として、患者を対象とする調査、検査において、また、ヒト由来の細胞、組織等の試料を用いる場合には、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、

わが国のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）を遵守した。インフォームドコンセントを徹底するとともに、症例はコード化し、プライバシーの保護に万全を期した。実施に先立って研究者の施設における倫理委員会の承認を得たうえで、倫理規定に従って実施した。実験動物を使用する場合、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）及び研究者の施設における動物実験に関する倫理規定を遵守した。実験間のばらつきを考慮した上で、統計学的有意性を議論しうる最小例数を算出し、その使用数を決定し、動物を保定、施術および致死させる場合は、最も苦痛を与えない方法を事前に検討した。

## C. 結果およびD. 考察

1) 研究代表者において、前年度から引き続き PMDA 個別面談、対面助言を実施した。その間、治験プロトコル、指摘を受けた諸事項に関して、研究代表者、分担者、協力者間で協議し、治験実施計画書を修正した。

2) PMDA 戦略相談（対面助言）終了を受けて、治験実施施設全体のミーティング（班会議を兼ねる）に参加し、治験実施計画書、治験薬概要書、その他の治験関連文書をファイナライズ（固定）した（治験実施計画書および治験薬概要書、各手順書を参照）。

3) 当施設の治験薬管理担当薬剤師と協議を進め、非盲検薬剤師による、実薬およびプラセボの調剤業務システムを立ち上げた。同時に、各施設の CRC との協議の上、CRO に委託する情報共有システム（SYNCLIP）、昭和大学研究推進室に委託する症例登録システム、データ入力システム（EDC）を立ち上げ、運用開始した。

4) 当院では2014年10月20日に IRB 承認が得られた。12月中に自ら治験を行う者として厚生労働大臣への治験申請を行った。2月の治験組織全体キックオフミーティングに当院から治験責任医師、治験主任薬剤師、CRC が参加し、本治験の実際的な諸問題について討議した。

5) 3月当院での治験分担医師、治験協力者を対象とし

た治験説明会を実施し、エントリー開始した。

## E. 結論

重症喘息に対する CTLA4-Ig (Abatacept、オレンシア®) の適応拡大をめざした医師主導治験において、GCP 準拠書類、文書の作成および院内の実施体制の整備、申請を行った。重症喘息に対する世界初の costimulatory signal をターゲットとする治療介入試験が、本研究班の4名の研究代表者、研究分担者を自ら治験を実施する者とする医師主導治験として実施に到った。

## F. 健康危機情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Asano T, Fujii N, Niiya D, Nishimori H, Fujii K, Matsuoka K, Ichimura K, Hamada T, Kondo E, Maeda Y, Tanimoto Y, Shinagawa K, Tanimoto M. Complete resolution of steroid-resistant organizing pneumonia associated with myelodysplastic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *SpringerPlus* 3: 3, 2014.
- Ikeda G, Miyahara N, Koga H, Fuchimoto Y, Waseda K, Kurimoto E, Taniguchi A, Tanimoto Y, Kataoka M, Tanimoto M, Kanehiro A. Effect of a cysteinyl leukotriene receptor antagonist on experimental emphysema and asthma combined with emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 50: 18-29, 2014.
- Morichika D, Miyahara N, Hotta K, Okamoto Y, Minami D, Irie M, Tanimoto Y, Kanehiro A, Tanimoto M, Kiura K. Invasive mucinous adenocarcinoma mimicking organizing pneumonia associated with *Mycobacterium fortuitum* infection. *Intern Med* 53: 2795-9, 2014.
- 谷本 安, 宗田 良. 吸入療法の意義を理解しよう. *Apo Talk* 38: 12-3, 2014.
- 谷本 安. 慢性呼吸器疾患 (COPD, 気管支拡張症, 陳旧性肺結核等) の気道感染症治療ガイドライン. *岡山医誌* 126: 151-3, 2014

- 谷本 安. 解説 肺泡出血症候群の診断と治療. *呼吸器内科* 25: 367-71, 2014.

### 2. 学会発表

- 谷本 安, 高橋秀治, 石賀充典, 難波史代, 田中寿明, 小野勝一郎, 濱田 昇, 河田典子, 木村五郎, 木浦勝行, 片岡幹男, 谷本光音, 宗田 良. 成人喘息における鼻炎・副鼻腔炎の合併に関する臨床的検討 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 (大阪), 2014
- 田中玲子, 石尾みどり, 吉田恭子, 田邊康之, 山根隆志, 谷本 安. 国際共同治験の多様化にともなう業務の見直し～事務助手, CRC に参戦! ～ 第 14 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 (浜松), 2014
- 谷本 安, 石賀充典, 難波史代, 田中寿明, 高橋秀治, 小野勝一郎, 濱田 昇, 河田典子, 木村五郎, 木浦勝行, 菅谷揚子, 河合元子, 宗田 良. 成人気管支喘息に合併する鼻炎の臨床的検討—高齢者と非高齢者との比較— 第 68 回国立病院総合医学会 (横浜), 2014
- 山内康広, 片岡靖雄, 曾根弘喜, 出羽裕太郎, 丸山康徳, 小山麻希子, 石賀充典, 谷本 安, 河田典子. 動作改善の必要性を感じていない慢性呼吸不全患者への呼吸リハビリテーション—個人的背景に着目した 1 症例—第 68 回国立病院総合医学会 (横浜), 2014

## H. 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

## 重症喘息を対象としたオレンシア®の適応拡大をめざした医師主導治験

### 研究分担者

松元 幸一郎（九州大学病院呼吸器科 講師）

### 研究協力者

中西 洋一（九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設教授）

福山 聡（同助教）

榎津 愛実（同医員）

関 七重（同大学院生）

藤内 研（同大学院生）

田村 健太郎（同大学院生）

### 研究要旨

ガイドラインの普及と治療薬の進歩により、喘息全般の治療水準は向上したが、重症の喘息症例では、入手可能な治療薬をすべて使用してもなお不十分な治療効果、極めて不満足なQOLに悩まされている。治療抵抗性を特徴とする重症喘息機序の解明と新規治療法の開発は喘息研究分野に残された最大の課題である。医療経済面では、約1～2割の重症者に対する支出が喘息全体の過半を占める。我々は、わが国の重症喘息の大部分が成人発症の非アトピー型喘息で、発症後短期間に重症化し、ステロイド抵抗性を特徴とすることを見出した。T細胞レベルのステロイド抵抗性は、costimulatory signal（共刺激）とサイトカインによって誘導される。そこで、ステロイド抵抗性制御による重症喘息治療薬開発をめざして、まず培養細胞系（*in vitro*）およびT細胞移入喘息モデル（*in vivo*）で、ステロイド抵抗性の解析・治療モデルを樹立し、CTLA4-Ig（abatacept、オレンシア®）によるステロイド感受性回復効果を証明した。

本研究では、これらの前臨床研究の成果を受けて、抗リウマチ薬として認可されているオレンシア®の重症喘息を対象とした適応拡大を目指して、医師主導治験を実施する。平成25年度には、2次募集課題として採択され、まず日本アレルギー学会からの推薦を要請し、日本医師会治験促進センター治験候補薬リストに掲載された。CRO委託先を選定の上、班会議で治験プロトコルを策定、GCP準拠書類の作成を進め、平成26年3月にはPMDA戦略相談（対面助言）の申し込みを行った。平成26年度には、4月PMDA戦略相談（対面助言）を実施、その後数回の書面審査、照会を経て、8月に対面助言終了に到った。これを受けて、治験実施計画書、治験薬概要書、その他の治験関連文書を固定し、治験実施4施設のIRBへの治験申請を行った。九州大学では1月26日に承認が得られた。12月には自ら治験を行う者の一人として厚生労働大臣への治験届出を行った。平成27年2月に治験組織全体のキックオフミーティングを開催した。その後、施設の治験説明会を開催し、エントリー開始に到った。運用面では、治験薬管理担当薬剤師との協議の上で、非盲検薬剤師を設置し、実薬およびプラセボの調剤業務システムを立ち上げた。CRCとの協議の上、CROに委託する情報共有システム（SYNCLIP）、昭和大学研究推進室に委託する症例登録システム、データ入力システム（EDC）を立ち上げ、運用を開始した。2月中に南岡山医療センターにおいて、1症例目のエントリーに到った。

今年度の本研究班の成果として、重症喘息に対する世界初のcostimulatory signalをターゲットとする治療介入試験が、本研究班の4名の研究代表者、研究分担者を自ら治験を実施する者とする医師主導治験として実施に到った。今後の治験スケジュールとしては、エントリー期間は6月まで、12月の観察期間終了、平成28年1～3月データ解析、結果報告を予定している。

## A. 研究目的

我々は、わが国の重症喘息の大部分が成人発症の非アトピー型喘息で、発症後短期間に重症化し、ステロイド抵抗性を特徴とすることを見出している。T細胞レベルのステロイド抵抗性は、costimulatory signal（共刺激）とサイトカインによって誘導される。本研究では、これらの前臨床研究の成果を受けて、抗リウマチ薬として認可されているオレンシア®の重症喘息を対象とした適応拡大を目指して、医師主導治験を実施する。まず初年度には、日本医師会治験促進センター治験候補薬リスト掲載申請、独立行政法人医薬基盤研究所創薬支援戦略室の創薬ナビ申し込みを行った。また、GCP 準拠文書作成を開始し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）戦略相談（個別面談）を受けた。今年度は、PMDA 対面助言を継続し、その後、各施設での IRB 審査、承認を得た上で、厚生労働大臣への治験申請を経て、症例エントリーへと進む。

## B. 方法

- 1) 治験実施計画書、治験薬概要書、その他の治験関連文書からなる GCP 準拠書類を作成した。研究代表者らにおいて初年度中に申請を行っていた PMDA 事前相談を4月に受けた。書面・対面審査での相談内容、指摘事項については、その都度、研究代表者、分担者、協力者間で協議し、治験プロトコルの細部につき整理したうえで、PMDA からの指摘事項に関して、書面での応答を行った。研究代表者が、8月に戦略相談（対面助言）に臨み、終了した。
- 2) PMDA 戦略相談（対面助言）終了を受けて、班会議（医師主導治験の全体ミーティング）に参加し、治験実施計画書、治験薬概要書、その他の治験関連文書を討議した。
- 3) CRO 委託先のエイソーヘルスケア社スタッフのサポートを得て、施設内の治験申請手続き、GCP 準拠文書、手順書の作成を進めた。
- 4) 当施設における治験申請を行い、IRB 審査を受けた。
- 5) 喘息通院患者のデータベースを作成した。

### （倫理面への配慮）

倫理面の配慮として、患者を対象とする調査、検査において、また、ヒト由来の細胞、組織等の試料を用いる場合には、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、

わが国のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）を遵守した。インフォームドコンセントを徹底するとともに、症例はコード化し、プライバシーの保護に万全を期した。実施に先立って研究者の施設における倫理委員会の承認を得たうえで、倫理規定に従って実施した。実験動物を使用する場合、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）及び研究者の施設における動物実験に関する倫理規定を遵守した。実験間のばらつきを考慮した上で、統計学的有意性を議論しうる最小例数を算出し、その使用数を決定し、動物を保定、施術および致死させる場合は、最も苦痛を与えない方法を事前に検討した。

## C. 結果およびD. 考察

- 1) 研究代表者において、前年度から引き続き PMDA 個別面談、対面助言を実施した。その間、治験プロトコル、指摘を受けた諸事項に関して、研究代表者、分担者、協力者間で協議し、治験実施計画書を修正した。
- 2) PMDA 戦略相談（対面助言）終了を受けて、治験実施施設全体のミーティング（班会議を兼ねる）に参加し、治験実施計画書、治験薬概要書、その他の治験関連文書をファイナライズ（固定）した（治験実施計画書および治験薬概要書、各手順書を参照）。
- 3) 当施設の治験薬管理担当薬剤師と協議を進め、非盲検薬剤師による、実薬およびプラセボの調剤業務システムを立ち上げた。同時に、各施設の CRC との協議の上、CRO に委託する情報共有システム（SYNCLIP）、昭和大学研究推進室に委託する症例登録システム、データ入力システム（EDC）を立ち上げ、運用開始した。
- 4) 当院では2015年1月26日に IRB 承認が得られた。12月中に自ら治験を行う者として厚生労働大臣への治験申請を行った。2月の治験組織全体キックオフミーティングに当院から治験責任医師が参加し、本治験の実際的な諸問題について討議した。
- 5) 3月当院での治験分担医師、治験協力者を対象とした治験説明会を実施し、エントリー開始した。

## E. 結論

重症喘息に対する CTLA4-Ig (Abatacept、オレンシア®) の適応拡大をめざした医師主導治験において、GCP 準拠書類、文書の作成および院内の実施体制の整備、申請を行った。重症喘息に対する世界初の costimulatory signal をターゲットとする治療介入試験が、本研究班の4名の研究代表者、研究分担者を自ら治験を実施する者とする医師主導治験として実施に到った。

## F. 健康危機情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Matsumoto K, Seki N, Fukuyama S, Moriwaki A, Kan-o K, Matsunaga Y, Noda N, Yoshida M, Koto H, Takata S, Nakanishi Y, Kiyohara Y, Inoue H. Prevalence of asthma with airflow limitation, COPD, and COPD with variable airflow limitation in older subjects in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Respir Investig*. 53:22-29, 2015
2. Asai-Tajiri Y, Matsumoto K, Fukuyama S, Kan-o, K, Nakano T, Tonai K, Ohno T, Azuma M, Inoue H, Nakanishi Y. Small interfering RNA against CD86 during allergen challenge blocks experimental allergic asthma. *Respir Res* 15: 132, 2014.
3. Azuma K, Ota K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Harada T, Matsumoto K, Takayama K, Takamori S, Kage M, Hoshino T, Nakanishi Y, Okamoto I. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 25: 1935-1940, 2014
4. Matsumoto K, Inoue H. Viral infections in asthma and COPD (Review). *Respir Investig* 52: 92-100, 2014
5. Kan-o K, Matsumoto K, Inoue H, Fukuyama S, Asai Y, Watanabe W, Kurokawa M, Araya J, Kuwano K, Nakanishi Y. Corticosteroids plus long-acting beta2 agonist prevent double-stranded RNA-induced upregulation of B7-H1 on airway epithelium. *Int Arch Allergy Immunol* 160: 27-36, 2013.
6. Noda N, Matsumoto K, Fukuyama S, Asai Y, Kitajima H, Seki N, Matsunaga Y, Kan-O K, Moriwaki A, Morimoto K, Inoue H, Nakanishi Y. Cigarette smoke impairs phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages

via inhibition of the histone deacetylase/Rac/CD9 pathways. *Int Immunol*. 25: 643-650, 2013.

7. Kan-o K, Matsumoto K, Tajiri-Asai Y, Fukuyama S, Hamano S, Seki N, Nakanishi Y, Inoue H. PI3K-delta mediates double-stranded RNA-induced upregulation of B7-H1 in BEAS-2B airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 435: 195-201, 2013.
8. Matsunaga Y, Fukuyama S, Okuno T, Sasaki F, Matsunobu T, Asai Y, Matsumoto K, Saeki K, Oike M, Sadamura Y, Machida K, Nakanishi Y, Kubo M, Yokomizo T, Inoue H. Leukotrine B4 receptor BLT2 negatively regulates allergic airway eosinophilia. *FASEB J*. 27: 3306-3314, 2013.
9. Matsumoto K, Aizawa H, Fukuyama S, Yoshida M, Komori M, Takata S, Koto H, Inoue H. Low-dose salbutamol suppresses airway responsiveness to histamine but not to methacholine in subjects with asthma. *Respir Invest*. 51: 158-165, 2013.
10. Kan-o K, Matsunaga Y, Fukuyama S, Moriwaki A, Hirai-Kitajime H, Yokomizo T, Aritake K, Urade Y, Nakanishi Y, Inoue H, Matsumoto K. Mast cells contribute to double-stranded RNA-induced augmentation of airway eosinophilia in a murine model of asthma. *Respir Res*. 14: 18, 2013.
11. Yoshida M, Nakano T, Fukuyama S, Matsumoto T, Eguchi M, Moriwaki A, Takata S, Machida K, Kanaya A, Matsumoto K, Nakanishi Y, Inoue H. Effects of tiotropium on lung function in severe asthmatics with or without emphysematous changes. *Pulm Pharm Ther*. 26: 159-166, 2013.
12. Kan-o K, Matsumoto K, Inoue H, Fukuyama S, Asai Y, Watanabe W, Kurokawa M, Araya J, Kuwano K, Nakanishi Y. Corticosteroids plus long-acting beta2 agoists prevent double-stranded RNA-induced upregulation of B7-H1 on airway epithelium. *Int Arch Allergy Immunol*. 160: 27-36, 2013.

### 2. 学会発表

なし

## H. 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

重症喘息を対象としたCTLA4-Ig（Abatacept、オレンシア®）の適応拡大  
をめざした医師主導治験および非臨床研究

研究分担者 神沼 修(東京都医学総合研究所主任研究員)

研究協力者

佐伯真弓(同研究所研究員)

西村友枝(同研究所研究員)

北村紀子(同研究所研究員)

廣井隆親(同研究所副参事研究員)

研究要旨

T 細胞レベルのステロイド抵抗性が難治性喘息の特徴であり、そのメカニズム解明が重要であるが、それが可能なモデル実験系はない。本年度は、ステロイド抵抗性獲得に関わる要因を解明するため、明確に分化した Th1, Th2, Th9 および Th17 細胞を用いて *in vitro* におけるステロイド抵抗性の比較を行うと共に、それぞれのサブセットに依存した実験喘息モデルを確立し、ステロイド抵抗性に関する検討を行った。DO11.10/RAG2<sup>-/-</sup>マウスより卵白アルブミン (OVA) 特異的 Th1, Th2, Th9, Th17 細胞を樹立した。それらのサイトカイン産生パターンを確認した後、*in vitro* のステロイド感受性を解析した結果、Th1 および Th17 は、Th2 および Th9 に比しステロイド感受性が低いことが明らかとなった。サイトカイン産生および炎症細胞浸潤のプロファイルが異なるにも関わらず、樹立したいずれの Th サブセットを移入したマウスにおいても、抗原チャレンジによって気道過敏性の亢進がみられたことから、T 細胞依存性の気道過敏性亢進発症に対し、ある種の炎症細胞が単独で機能している可能性は低いことが示唆された。各 Th 細胞移入マウスにおける炎症細胞浸潤および気道過敏性亢進に対する、ステロイドの作用検討を開始した。

T 細胞の反応性に対するステロイド感受性は、少なくとも *in vitro* では各サブセット間で異なることが明らかになった。またその結果が気道過敏性亢進に反映される可能性は高く、今後さらに解析を進めると共に、それらに対する CTLA4-Ig の効果を検討する計画である。

A. 研究目的

T 細胞レベルのステロイド抵抗性が難治性喘息の特徴であることが明らかになっている。ステロイド抵抗性のメカニズム解明は、難治性喘息の治療介入に向けた突破口として重要課題である。転写因子、細胞レベルの知見は比較的豊富であるが、個体レベルでステロイド抵抗性喘息の解析が可能なモデルの報告は未だ世界的にもみられない。そこで、*in vitro*、*in vivo* の両レベルでステロイド感受性・抵抗性を詳細に解析すると同時に、治療介入に向けた評価系として活用することをめざして、ステロイド抵抗性喘息モデルの樹立と解析を試みた。前年度、クローン化 T 細胞移入によるステロイド抵抗性マウス実験喘息モデルを確立し、CTLA4-Ig の効果を *in vivo* で解析することに成功した。本年度は、ステロイド抵抗性獲得に関わる要因を解明するため、明確に分化した Th1, Th2, Th9 および Th17 細胞を用い、*in vitro* におけるステロイド抵抗性の比較を行うと共に、それぞれのサブセットに依存した実験喘息モデルを確立し、ステロイド抵抗性に関する検討を行うこととした。

B. 研究方法

1) 既報に従い (Kaminuma O. et al. Clin Exp Allergy 42:315, 2012)、DO11.10/RAG2<sup>-/-</sup>マウスの末梢リンパ節よりリンパ球を回収、*in vitro* で抗原刺激を行った。その際、各 Th サブセットの分化に必要なサイトカインおよび抗サイトカイン抗体を添加することにより、OVA 特異的 Th1, Th2, Th9, Th17 細胞を樹立した。各 Th サブセットの分化状況は、*in vitro* において PMA + Ionomycin で再刺激し、産生されるサイトカインパターンを、細胞内染色および ELISA 法で解析することにより確認した。*In vitro* のステロイド感受性は、各 Th 細胞を抗原提示細胞、OVA、デキサメサゾン (DEX) とともに 96 well culture plate にて培養し、72 時間後に Non-radioactive cell proliferation assay kit を用いて細胞増殖反応を計測することにより評価した。各サブセットに依存した実験喘息モデルを製作するため、 $2 \times 10^7$  個の各 Th 細胞を無処置 Balb/c マウスに尾静脈より注入し、翌日 OVA を経気道的にチャレンジした。72 時間後、Flexivent にてメサコリン気道反応性を測定、気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い、細胞数、分画を測定した。

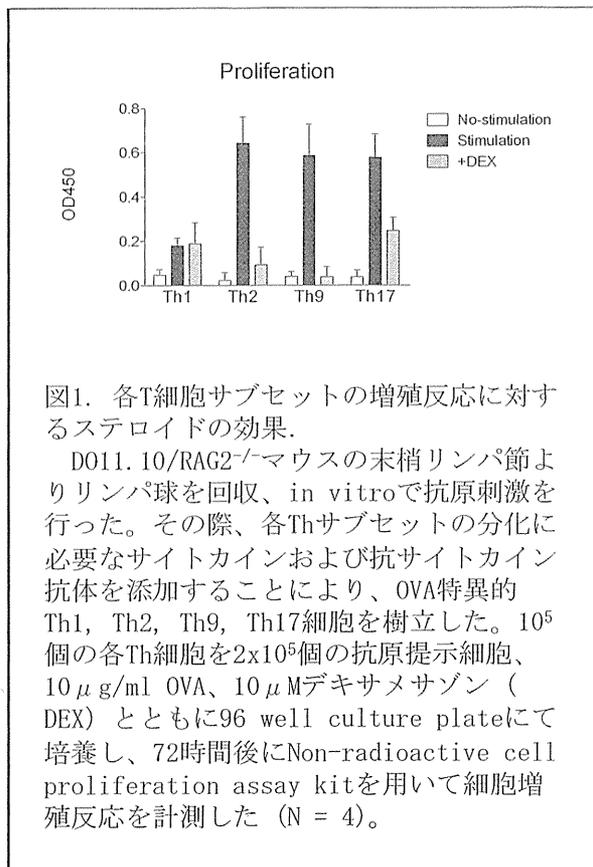


図1. 各T細胞サブセットの増殖反応に対するステロイドの効果。

D011.10/RAG2<sup>-/-</sup>マウスの末梢リンパ節よりリンパ球を回収、*in vitro*で抗原刺激を行った。その際、各Thサブセットの分化に必要なサイトカインおよび抗サイトカイン抗体を添加することにより、OVA特異的Th1, Th2, Th9, Th17細胞を樹立した。10<sup>5</sup>個の各Th細胞を2x10<sup>5</sup>個の抗原提示細胞、10 μg/ml OVA、10 μMデキサメサゾン (DEX) とともに96 well culture plateにて培養し、72時間後にNon-radioactive cell proliferation assay kitを用いて細胞増殖反応を計測した (N = 4)。

(倫理面への配慮)

実験は、動物実験に関する倫理規定を遵守して行い、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) サイトカイン産生パターンを検討した結果、各サブセットに明確に分化した抗原特異的T細胞が得られることが確認できた。それらを用いて *in vitro* のステロイド感受性を解析した結果、Th2およびTh9細胞はDEXにより細胞増殖反応が強く抑制されたのに対し、Th17細胞に対するDEXの抑制作用は比較的弱かった。またTh1細胞は、他のサブセットに比べて弱い増殖反応を示したが、それはDEXの添加により抑制されないことが明らかとなった。

2) 樹立したいずれのThサブセットを移入したマウスにおいても、抗原チャレンジによって気道過敏性の亢進がみられたが、その誘導能はTh1およびTh2細胞に比べ、Th9およびTh17細胞で強い傾向がみられた。またTh2細胞移入マウスでは強い気道内好酸球浸潤が認められたのに対し、Th1およびTh17細胞では好中球の浸潤が優位であり、Th9細胞移入マウスでは好酸球および好中球両者の浸潤が認められた。またリンパ球の浸潤も、Th1, Th2およびTh9細胞で誘導されたが、Th17細胞移入マウスでは殆どその浸潤はみられなかった。このことから、T細胞

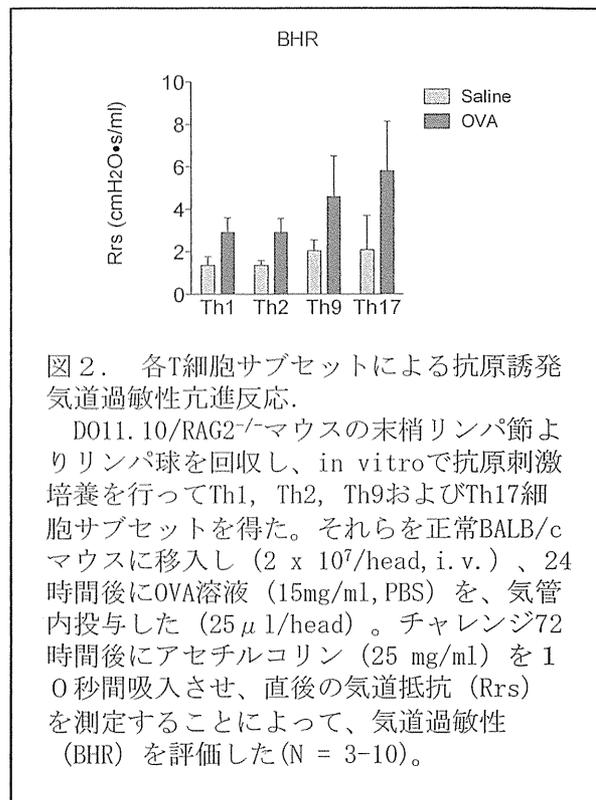


図2. 各T細胞サブセットによる抗原誘発気道過敏性亢進反応。

D011.10/RAG2<sup>-/-</sup>マウスの末梢リンパ節よりリンパ球を回収し、*in vitro*で抗原刺激培養を行ってTh1, Th2, Th9およびTh17細胞サブセットを得た。それらを正常BALB/cマウスに移入し (2 x 10<sup>7</sup>/head, i. v.)、24時間後にOVA溶液 (15mg/ml, PBS) を、気管内投与した (25 μl/head)。チャレンジ72時間後にアセチルコリン (25 mg/ml) を10秒間吸入させ、直後の気道抵抗 (Rrs) を測定することによって、気道過敏性 (BHR) を評価した (N = 3-10)。

移入マウスにおける気道過敏性亢進の発症に対し、好酸球または好中球が単独で機能している可能性は低いことが示唆された。各Th細胞移入マウスにおける炎症細胞浸潤および気道過敏性亢進に対する、ステロイドの作用検討を開始した。

以上の結果から、T細胞の反応性に対するステロイド感受性は、各サブセット間で異なることが明らかになった。

E. 結論

T細胞サブセット間の比較により、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、CTLA4-Igの評価が可能になる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Nishimura T, Saeki M, Ohtsu H, Mori A, Kaminuma O, Hiroi T. Role of Histamine and Histamine Receptors in T cell function. *Allergol Int*, in press.
- Nishimura T, Saeki M, Kaminuma O, Takaiwa F, Hiroi T. Transgenic plants for allergen-specific immunotherapy. *World J Immunol*, 4:141-148, 2014.
- Mori D, Watanabe N, Kaminuma O, Murata T, Hiroi T, Ozaki H, Hori M. IL-17A induced hypo-contraction of intestinal smooth muscle via induction of iNOS in muscularis macrophages. *J Pharmacol Sci*, 125:394-405, 2014.

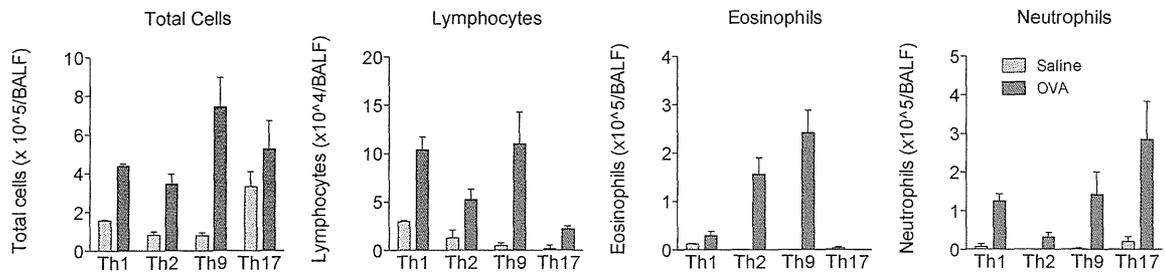


図3. 各T細胞サブセットによる抗原誘発気道内炎症細胞浸潤反応。

DO11.10/RAG2<sup>-/-</sup>マウスの末梢リンパ節よりリンパ球を回収し、*in vitro*で抗原刺激培養を行ってTh1, Th2, Th9およびTh17細胞サブセットを得た。それらを正常BALB/cマウスに移入し(2 x 10<sup>7</sup>/head, *i. v.*)、24時間後にOVA溶液(15mg/ml, PBS)を、気管内投与した(25 μl/head)。チャレンジ72時間後に気管支肺胞洗浄を行い、BALF中の炎症細胞数を計数した(N = 3-10)。

- Saeki M, Nishimura T, Mori A, Kaminuma O, Hiroi T. Antigen-induced mixed and separated inflammation in murine upper and lower airway s. *Allergol Int*, 63:S59-61, 2014.
- 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*, 63:S29-35, 2014.
- 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 Micro b Food Health*, 31:41-46, 2014.
- 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, 2014.

## 2. 学会発表

- 神沼 修. 免疫療法の治療効果を予見するバイオマーカーセット. 第88回日本薬理学会年会(名古屋)、ワークショップ6“疾患バイオマーカー研究の新展開”、2015. 3. 20.
- Mori A, Kouyama S, Yamaguchi M, Iijima Y, Ohtomo A, Ohtomo T, Itoh J, Hayashi H, Watarai K, Mitsui C, Oshikata C, Fukutomi Y, Sekiya K, Tsuburai T, Maeda Y, Ohtomo M, Taniguchi M, Akiyama K, Kaminuma O. Development and treatment of steroid resistant asthma model by adoptive transfer of murine helper t cell clones. WAO International Scientific Conference 2014 (Rio de Janeiro, Brazil), 2014.12.6-9.
- Kaminuma O, Kitamura N, Hiroi T. Diversity of nuclear factor of activated T cells in vertebrate organisms. 第87回日本生化学会大会(京都)、2014.10.17.
- 西村 友枝、佐伯 真弓、北村 紀子、大津 浩、森 晶夫、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ヒスタミンの関与. *アレルギー*

- 好酸球研究会2014(東京)、2014.10.4.
- 佐伯 真弓、西村 友枝、渡邊 伸昌、森 晶夫、神沼 修、廣井 隆親. Th9細胞による気道過敏性亢進における好酸球の役割. *アレルギー・好酸球研究会2014(東京)*、2014.10.4.
- 森 晶夫、神山 智、大友 暁美、大友 隆之、山口 美也子、飯島 葉、渡井 健太郎、福原 正憲、林 浩昭、南 崇史、三井 千尋、伊藤 潤、押方 智也子、谷本 英則、福富 友馬、関谷 潔史、粒来 崇博、大友 守、前田 裕二、谷口 正実、長谷川 真紀、秋山 一男、神沼 修. サイトカインからみた喘息の重症化要因. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会(京都)、シンポジウム2“喘息の重症難治化要因”、2014.5.9.
- 西村 友枝、佐伯 真弓、森 晶夫、後藤 穰、大久保 公裕、神沼 修、廣井 隆親. マウスにおける抗原誘発鼻粘膜過敏性亢進反応に対する抗アレルギー薬の作用. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会(京都)、2014.5.9.
- Kaminuma O, Kitamura N, Mori A, Hiroi T. Selective down-regulation of IL-2-mediated cytokine expression in human T cells by protein phosphatase 1 inhibitors. *EXPERIMENTAL BIOLOGY 2014 (San Diego)*, 2014.4.30.
- 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.
- Mori A, Kouyama S, Yamaguchi M, Iijima Y, Itoh J, Hayashi H, 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, Kaminuma O. Establishment and treatment of a steroid resistant asthma model by adoptive transfer of helper T cell clones. 2014 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual meeting (San Diego), 2014.3.2.

(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

III. 治験実施計画書、  
治験薬概要書、  
手順書等

治験成分：アバタセプト

治験実施計画書番号：ABA-SA-001

治験調整医師：森 晶夫

(独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター先端技術開発研究部長)

## 治験実施計画書

### 治療抵抗性重症喘息におけるアバタセプトの有効性を検討する 探索的比較試験

#### —多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験—

#### 自ら治験を実施する者

森 晶夫	独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 先端技術開発研究部長
松元 幸一郎	九州大学病院 呼吸器科 講師
谷本 安	独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター 臨床研究部長
小林 信之	独立行政法人国立病院機構東京病院 統括診療部長

#### 治験調整医師

独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床研究センター  
先端技術開発研究部長 森 晶夫

作成日： 2015年 3月 16日

版数： Version 4.0.0

#### 秘密保持について

本治験実施計画書に含まれる情報は「治験調整医師」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、「治験調整医師」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、「治験調整医師」の承認が必要となります。



## 1. 治験の概要

治験計画書番号	ABA-SA-001
治験の標題	治療抵抗性重症喘息におけるアバタセプトの有効性を検討する 探索的比較試験 －多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験－
治験調整医師	独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 先端技術開発研究部長 森 晶夫
治験責任医師 及び治験実施 医療機関	独立行政法人国立病院機構相模原病院 アレルギー科・呼吸器内科 森 晶夫 九州大学病院 呼吸器科 松元 幸一郎 独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター 呼吸器・アレルギー内科 谷本 安 独立行政法人国立病院機構東京病院 アレルギー科・呼吸器内科 小林 信之
実施予定期間	2015年1月～2016年1月 (症例組入れ期間：2015年1月～2015年6月)
開発段階	第Ⅱ相
治験の目的	[主要目的] 治療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 250mg）による有効性を、呼吸機能検査値（1秒量）を指標として評価する。 [副次目的] 安全性を確認する。また、喘息治療の効果判定に関連する臨床的に有意な喘息増悪、 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）などを指標に、重症喘息患者に対するアバタセプトの臨床効果を検討する。
評価項目	[主要評価項目] 1) 喘息治療の効果判定に関連する呼吸機能検査値（FEV <sub>1</sub> ） [副次評価項目] 1) 喘息治療の効果判定に関連する $\dot{V}_{25}$ 、 $\dot{V}_{50}$ 、FEF <sub>25-75%</sub> 、PEF、FVC の呼吸機能検査値 2) 臨床的に有意な喘息増悪 3) 末梢血 T 細胞のサイトカイン産生および増殖反応（可能な施設） 4) レスキュー薬（短時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬）の使用回数（喘息日誌） 5) 起床時 PEF 値（喘息日誌） 6) 喘息コントロール質問票（ACQ）のスコア [安全性評価項目] 1) 有害事象
被験者数	30 例 (アバタセプト群：15 例、プラセボ群：15 例)

対象患者	<p>[選択基準]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 文書による同意取得が可能な 20 歳以上の患者</li> <li>2) 専門医によって重症喘息と診断され、喘息予防・管理ガイドライン 2012<sup>4</sup> または「各吸入ステロイド薬の投与用量の目安 (ABA-SA-001 版) (別紙 4)」に示す吸入ステロイド薬 (ICS) を高用量使用中にもかかわらずコントロール不良な患者 (下表参照)</li> <li>3) 「臨床的に有意な喘息増悪の回数」が過去 1 年以内に 2 回以上、もしくは過去 6 か月以内に 1 回以上記録されている患者 ※「臨床的に有意な喘息増悪」は、経口ステロイド薬の 3 日間以上の使用、または予定外受診、あるいは入院をいう。</li> <li>4) 前観察期間において、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%以上または定性判定型で(1+)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 過去 1 年以内に <math>3 \times 10^8/L</math> 以上または前観察期間において <math>1.5 \times 10^8/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>5) 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 800 <math>\mu g</math>/日 (あるいは相当量) 以上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、長時間作用型 <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 <math>A_2</math> 阻害薬など) 以上の併用薬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 (SABA) は除く。なお、経口ステロイド剤はプレドニゾロン換算で 1 日 10mg を超えないものとする。</li> <li>6) 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> </ol>
------	---

<コントロール状態の評価 (喘息予防・管理ガイドライン 2012<sup>4</sup>) >

	コントロール良好 (すべての項目が該当)	コントロール不十分 (いずれかの項目が該当)	コントロール不良
喘息症状 (日中および夜間)	なし	週 1 回以上	コントロール不十分 の項目が 3 つ以上 当てはまる
発作治療薬の使用	なし	週 1 回以上	
運動を含む活動制限	なし	あり	
呼吸機能 <sup>a)</sup> (FEV <sub>1</sub> および PEF)	予測値あるいは自己最高 値の 80%以上	予測値あるいは 自己最高値の 80%未満	
PEF の日 (週) 内変動 <sup>b)</sup>	20%未満	20%以上	月に 1 回以上*
増悪 (予定外受診、 救急受診、入院)	なし	年に 1 回以上	

\* 増悪が月に 1 回以上あれば他の項目が該当しなくともコントロール不良と評価する。

a) 予測値、自己最高値それぞれ 80%を規準とした変動を評価する。

b) PEF の日内変動もしくは週内変動、いずれであっても 20%の変動を評価する。