

対象患者	<p>[除外基準]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) アバタセプト製剤 (オレンシア®点滴静注用 250mg) の投与歴を有する患者 2) 関節リウマチに罹患している患者 3) 喘息以外の呼吸器疾患を有する患者: COPD、間質性肺炎など 4) 悪性腫瘍を合併しているもしくは5年以内に既往がある患者 5) その他、臨床的に重大な心血管系疾患、神経学的疾患、精神医学的疾患、腎臓疾患、肝臓疾患*、免疫学的疾患、内分泌系疾患、血液学的疾患を有する患者 <p>*: スクリーニング検査 (HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV) にていずれか一つでも陽性の患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 6) 活動性の感染症 (結核 (疑いを含む)、肺炎)、乾癬の患者 7) 妊婦、産婦、授乳婦、あるいは治験中に妊娠を希望する患者 8) 3ヵ月以内に生ワクチンを接種した患者。治験薬投与中および投与終了 (中止) 後3ヵ月以内に生ワクチンの接種を予定している患者 9) 3ヵ月以内にオマリズマブ製剤 (ゾレア®) を投与した患者 10) 過去2年以内にアルコールもしくは薬物依存症の既往を有するか、またはその疑いがある患者 11) 3ヵ月以内に他の臨床試験 (治験、臨床研究) に参加した患者、および現在参加中の患者 12) その他、治験責任医師が不相当と判断した患者 												
治験薬	<p>アバタセプト (オレンシア®点滴静注用 250mg)</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 プラセボ (生理食塩液)</p> <p>有効成分を含まない 100 mL の生理食塩液 (非盲検担当者が調製)</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="420 1503 1290 1686"> <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> <tr> <td>100kg を超える</td> <td>1g</td> <td>4 バイアル</td> </tr> </tbody> </table> <p>[対照薬]</p> <p>1回の投与量として 100 mL の生理食塩液を点滴静注する。</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> <p>[基礎薬]</p> <p>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>	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
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>治験期間 (実施時期)</p>	<p>前観察期間： 2 週間 (基礎薬のみ) 治験薬投与期間： 24 週間 (基礎薬にアバタセプトもしくはプラセボを併用) 後観察期間： 4 週間 (基礎薬のみ)</p>
<p>評価方法</p>	<p>[主要評価項目] 1) FEV₁ の治験薬投与前後の差 (以下、前後の差) の平均値と 95%信頼区間をそれぞれの群で求め、さらにその 2 群間の差の 95%信頼区間を求める。あわせて参考として前後の差を 2 群間で順位和検定を用いて比較する。</p> <p>[副次評価項目] 1) FEV₁ 変化率、\dot{V}_{25}、\dot{V}_{50}、FEF_{25-75%}、PEF、FVC などその他の呼吸機能検査値の前後の差と変化率について 95%信頼区間を算出し、2 群間で比較する。 2) 「臨床的に有意な喘息増悪」の回数を 2 群間で比較する (「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、または救急外来受診、あるいは入院をいう。) 3) 末梢血 T 細胞のサイトカイン産生および増殖反応の経時変化を図示し、ステロイド感受性の回復効果に関して 2 群間で比較考察する。 4) 1 ヶ月あたりのレスキュー薬 (短時間作用型 β_2 刺激薬 : SABA) の使用回数を 2 群間で比較する。 5) ベースラインからの起床時 PEF 変化率を 2 群間で比較する。 6) 喘息コントロール質問票 (ACQ) のスコアの経時変化を図示し、2 群間で比較する。</p> <p>[主たる解析対象集団] 有効性についての主たる解析対象集団は、「治験実施計画書を遵守して治験が実施された症例による解析対象集団」(Per protocol set : PPS)とする。</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 検定等で解析する。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.....	34
2. 目次	38
3. 略号一覧	42
4. 諸言	44
4.1. 発見の経緯、外国における開発ならびに使用状況	44
4.2. 重症喘息への適用	44
5. 倫理	47
5.1. 治験審査委員会	47
5.2. 治験の倫理的実施	47
5.3. 被験者への説明及び同意	47
6. 健康被害の補償	47
7. 治験責任医師及び治験実施のための組織	47
8. 治験の目的.....	48
8.1. 主要目的	48
8.2. 副次目的	48
9. 評価項目	48
9.1. 主要評価項目	48
9.2. 副次評価項目	48
9.3. 安全性評価項目	48
10. 治験の計画	49
10.1. 治験の全般的デザイン及び計画.....	49
10.1.1. 治験の全般的デザイン及び計画	49
10.1.2. 治験の概要.....	49
10.1.3. 治験のスケジュール	49
10.2. 実施予定期間	50
10.3. 治験対象集団の選択.....	50
10.3.1. 選択基準	50
10.3.2. 除外基準	51
10.4. 同意の取得	52
10.5. 治験の中止及びその取扱い	52
10.5.1. 中止基準	52
10.5.2. 副作用情報等の提供及び治験全体の中止	53
10.6. 盲検化の方法	53
10.7. 症例のランダム割付け	54
10.8. 症例登録.....	54
10.9. 観察・検査項目及びスケジュール	55
10.9.1. 被験者背景.....	57
10.9.2. 喘息の病態確認	57
10.9.3. 喘息の前治療歴	57
10.9.4. ベースラインの評価	57

10.9.5.	レスキュー薬の使用回数、起床時 PEF 値 (喘息日誌)	57
10.9.6.	治験薬	57
10.9.6.1.	アバタセプト (被験薬)	57
10.9.6.2.	プラセボ (対照薬)	57
10.9.7.	「臨床的に有意な喘息増悪」の回数	57
10.9.8.	呼吸機能検査	58
10.9.9.	喘息コントロール質問票 (ACQ)	58
10.9.10.	末梢血 T 細胞のサイトカイン産生および増殖反応とステロイド感受性の評価	58
10.9.11.	臨床検査	58
10.9.12.	免疫グロブリン	59
10.9.13.	身長、体重、胸部 X 線検査、及び 12 誘導心電図	59
10.9.14.	血圧、脈拍	59
10.10.	実施手順	59
10.10.1.	前観察期間 (Visit 1~投与前日)	59
10.10.1.1.	前観察期開始日 (Visit 1 : -2 週)	59
10.10.1.2.	前観察期間 (Visit 1~投与前日)	60
10.10.2.	治験薬投与期間 (Visit 2~Visit 9)	60
10.10.2.1.	投与開始日 (Visit 2)	60
10.10.2.2.	Visit 3 (第 2 週)	60
10.10.2.3.	Visit 4 (第 4 週)	60
10.10.2.4.	Visit 5 (第 8 週)	61
10.10.2.5.	Visit 6 (第 12 週)	61
10.10.2.6.	Visit 7 (第 16 週)	61
10.10.2.7.	Visit 8 (第 20 週 : 治験薬最終投与)	61
10.10.2.8.	Visit 9 (第 24 週 : 治験薬投与終了)	62
10.10.3.	後観察期間 (Visit 9~Visit 10)	62
10.10.3.1.	Visit 10 (第 28 週 : 後観察期間終了)	62
10.10.4.	中止・脱落時 (治験薬投与期間中の中止の場合)	62
10.11.	治験薬	63
10.11.1.	アバタセプト (被験薬)	63
10.11.1.1.	アバタセプトの剤形及び含量等	63
10.11.1.2.	アバタセプトの注射剤の調製法	63
10.11.2.	プラセボ (対照薬)	64
10.11.3.	治験薬の投与方法	64
10.11.4.	治験薬の管理	65
10.12.	基礎薬	65
10.12.1.	併用禁止薬	65
11.	治験の評価	67
11.1.	有効性の評価項目	67
11.1.1.	主要評価項目	67
11.1.2.	副次評価項目	67
11.2.	安全性の評価項目	67
12.	有害事象	68

12.1.	有害事象 (AE) の定義.....	68
12.2.	重篤な有害事象 (SAE) の定義	68
12.3.	死亡、その他重篤な有害事象の報告	68
12.4.	有害事象の記録.....	68
12.5.	有害事象の追跡調査.....	69
12.6.	喘息の増悪 (発作) 発生時の対応	69
13.	統計解析.....	70
13.1.	症例の取扱い及びデータの採否.....	70
13.2.	解析対象集団	70
13.3.	統計解析の方法.....	71
13.3.1.	一般的原則.....	71
13.3.2.	人口統計学的及びベースラインの特性	71
13.3.3.	有効性評価.....	71
13.3.3.1.	主要評価項目	71
13.3.3.2.	副次評価項目	71
13.3.4.	安全性評価.....	71
13.3.4.1.	有害事象	72
13.3.4.2.	バイタルサイン	72
13.4.	症例数の設定	72
14.	個人情報の保護.....	73
15.	治験の品質管理および品質保証.....	73
15.1.	治験実施計画書の遵守	73
15.2.	モニタリング	73
15.3.	原資料の閲覧	73
16.	治験実施計画書の改訂	73
17.	記録の作成	73
17.1.	症例報告書の作成及び提出.....	74
17.2.	症例報告書記入上の注意	74
17.3.	症例報告書の修正	74
18.	原資料等.....	74
18.1.	原資料等の直接閲覧.....	74
19.	記録の保管	75
19.1.	治験実施医療機関	75
19.2.	自ら治験を実施する者	75
20.	金銭の支払い及び保険	75
20.1.	治験協力費	75
20.2.	保険	75
21.	公表に関する取り決め	75
22.	引用文献.....	76
23.	添付資料 / 別紙.....	77

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	45
表 10-1	コントロール状態の評価 (喘息予防・管理ガイドライン 2012 ⁴)	51
表 10-2	検査・観察及びスケジュール表	55
表 10-3	アバタセプトの投与量及び必要なバイアル数	63
表 10-4	併用禁止薬・併用注意薬	66
表 12-1	有害事象の重症度	69
表 12-2	治験薬との因果関係	69

図の目次

図 4-1	ステロイド依存性重症喘息の臨床像	45
図 10-1	治験スケジュールの概略	50
図 10-2	オレンシア®点滴静注用 250mg 製剤と専用シリンジ	64

3.略号一覧

略語	定義 (英語)	定義 (日本語)
Ach	acetylcholine	アセチルコリン
ACQ	Asthma Control Questionnaire	喘息コントロール質問票
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
AE	Adverse event	有害事象
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AUC	Area under the concentration-time curve	血清中濃度曲線下面積
CAP-RAST	capsulated hydrophilic carrier polymer-radioallergosorbent test	CAP-RAST 法 特異的 IgE 抗体を測定する方法の1つ
CD XX	Cluster of Differentiation XX	CDXX 抗原
CI	Confidence interval	信頼区間
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Antigen-4	ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4
CRF	Case report form	症例報告書
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
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEV ₁	forced expiratory volume 1.0 (sec)	努力肺活量測定のための最初の 1 秒間の努力呼気量
%FEV ₁	forced expiratory volume 1.0 (sec) %	年齢、体重から計算した正常者の努力肺活量測定のための最初の 1 秒間の努力呼気量を 100%としたときの、割合。 正常値は 71%以上。
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
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
IL X	Interleukin X	インターロイキン X
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IRB	institutional review board	治験審査委員会
ITT	Intent to treat	---
IV	Intravenous	静脈内の、点滴静脈内投与
LABA	long-acting β_2 agonist	長時間作用型 β_2 刺激薬

略語	定義 (英語)	定義 (日本語)
MAST	multiple antigen simultaneous test	MAST 法 特異的 IgE 抗体を測定する検査の 1 つ
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド系抗炎症薬
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per protocol set	有効性の解析対象集団
PMA	Phorbol myristate acetate	ホルボールミリスチン酸アセテート
PT	Preferred term	基本語 (MedDRA)
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SABA	Short-acting β_2 agonist	短時間作用型 β_2 刺激薬
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SC	Subcutaneous, subcutaneously	皮下 (注射)
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類 (MedDRA)
SOP	Standard operational procedure	標準業務手順 (書)
SRL	SRL Inc.	株式会社エスアールエル
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 CD80/86 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 カ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。

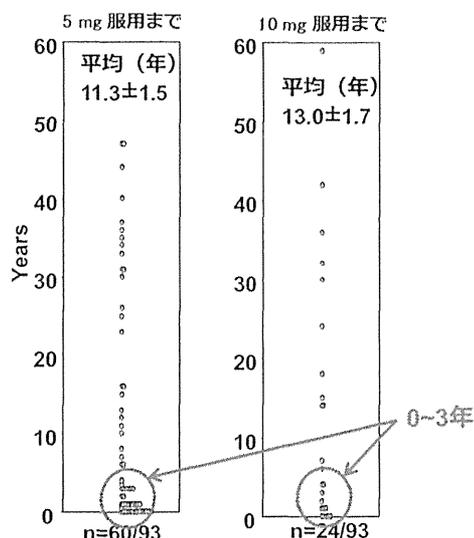
なお、新剤形としてオレンシア®皮下注 125mg シリンジ 1mL が米国で 2011 年 7 月 29 日に承認され、欧州では 2012 年 10 月 4 日に承認された。本邦においては 2013 年 6 月 28 日に承認を取得した。2013 年 3 月現在、アバタセプト皮下注製剤は世界 9 カ国で承認されている。

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^{1,2}、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 (ICS) の高用量と長時間作用型 β_2 刺激薬 (long-acting β_2 agonist, LABA) 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³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では、その 90%以上の患者が成人発症であり、70%の患者が IgE 抗体の認められない非アトピー型喘息で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-ケミカルメディエータ経路とは異なる機序で発現していることが示唆されている。森ら³は、軽症喘息患者と高用量 ICS + 経口ステロイド使用中の重症喘息患者での ICS 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末梢血 T 細胞の IL-5 産生に代表されるアレルギー性炎症の速やかな沈静化が起こり、呼吸機能 (%FEV₁) の改善が見られている。一方、ステロイド依存性の重症喘息患者では、高用量吸入ステロイドの使用にも係わらず、末梢血 T 細胞の IL-5 産生は高止まりしていた。このことから、重症喘息患者では、軽～中等症喘息患者とは異なって、T 細胞のステロイド感受性が低下し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、その内訳は 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	
	ICS + PSL	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 ₁	52.7 ± 8.4	74.7 ± 4.4	84.7 ± 4.4
Eosinophil (/mL)	189.7 ± 39.4	548.0 ± 162.3	492.7 ± 135.7
Ach PC ₂₀ (g/mL)	567 ± 264.4	9332 ± 3205	

Cytokine 産生* (pg/mL)			
IL-5	46.5 ± 16.4	46.1 ± 11.8	4.4 ± 2.0
IL-2	2029 ± 489	4954 ± 522	3132 ± 824
IL-4	196.9 ± 41.9	403.8 ± 117.7	227.4 ± 53.4

* 末梢血単核球 (2 x 10⁶/well) を、PMA (20 nM) + ionomycin (1 μM) で 24 時間刺激し、上清のサイトカイン IL-5、IL-2、IL-4 を特異的 ELISA で測定した。

森らの細胞レベルでの研究によると、重症喘息に特徴的な T 細胞レベルでのステロイド抵抗性は T 細胞に対する共刺激シグナルとサイトカインによって誘導される、ことが明らかにされている。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は、培養系 (*in vitro*) において、T 細胞のステロイド感受性を回復せしめた。

次いで、森らの前臨床研究において、ステロイド抵抗性を示す重症喘息モデルが作成され³、アバタセプトのステロイド感受性回復効果、好酸球性炎症治療効果が証明された(投稿前データ)。そこで、ステロイド抵抗性を特徴とする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 並びに治験審査委員会で承認された治験実施計画書を遵守して実施する。治験調整医師は、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治験審査委員会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。

また、治験責任医師は、説明文書を改訂する必要があると認められる情報を入手した場合には、速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、治験審査委員会の承認を得る。

なお、説明文書を改訂した場合には、その都度、治験期間中の被験者に対して改訂した説明文書を用いて改めて説明し、治験への参加の継続について被験者から自由意思による同意を文書により得る。

6. 健康被害の補償

本治験への参加に起因して被験者に健康被害が生じた場合、治験責任／分担医師は、治療その他必要な措置を講ずる。また、被験者から健康被害への対応を求められた場合、速やかに自ら治験を実施する者及び治験調整医師／事務局に連絡する。自ら治験を実施する者及び治験調整医師は、治験に関連して被験者に生じた健康被害のために手順書を定め、健康被害に備えるために必要な保険に加入する。自ら治験を実施する者及び治験調整医師は、被験者の健康被害に対し、その治療に要する費用のうち、健康保険などからの給付を除く被験者の自己負担分を負担する。また、後遺障害などの補償責任が生じた場合は医薬品副作用被害救済制度給付を目安として補償する。

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 は治験調整医師が随時更新し、必要に応じ実施医療機関に提供する。

8. 治験の目的

8.1. 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。

8.2. 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。

9. 評価項目

9.1. 主要評価項目

FEV₁ の治験薬投与前後の差（以下、前後の差）の平均値と 95%信頼区間をそれぞれの群で求め、さらにその 2 群間の差の 95%信頼区間を求める。あわせて参考として前後の差を 2 群間で順位和検定を用いて比較する。

9.2. 副次評価項目

- 1) FEV₁ 変化率、 \dot{V}_{25} 、 \dot{V}_{50} 、FEF_{25-75%}、PEF、FVC などその他の呼吸機能検査値の前後の差と変化率について 95%信頼区間を算出し、2 群間で比較する。
- 2) 「臨床的に有意な喘息増悪」の回数を 2 群間で比較する。
（「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、または救急外来受診、あるいは入院をいう。）
- 3) 末梢血 T 細胞のサイトカイン産生および増殖反応の経時変化を図示し、ステロイド感受性の回復効果に関して 2 群間で比較考察する。
- 4) 1 ヶ月あたりのレスキュー薬（短時間作用型 β_2 刺激薬：SABA）の使用回数を 2 群間で比較する。
- 5) ベースラインからの起床時 PEF 変化率を 2 群間で比較する。
- 6) 喘息コントロール質問票（ACQ）のスコアの経時変化を図示し、2 群間で比較する。

9.3. 安全性評価項目

有害事象とする。ただし、バイタルサイン、臨床検査、心電図の異常については医学的に意義がある場合のみ有害事象として記録する。

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多施設共同、二重盲検、プラセボ対照比較試験で、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有効性を評価する、多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験である。本治験は、被験者のベースラインを評価する前観察期間（2週間）、アバタセプトもしくはプラセボを盲検下にて投与する治験薬投与期間（24週間）、ならびに治験薬投与終了後の後観察を行う後観察期間（4週間）の3つの期間から構成される。

対象は、専門医によって重症喘息と診断され、喘息ガイドラインに示すICSを高用量使用中でコントロール不良な、「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をアバタセプト投与あるいはプラセボ投与のいずれかに1:1の割合でランダムに割付け、アバタセプト（オレンシア®点滴静注用250mg）もしくはプラセボ（非盲検担当者が調製した生理食塩液）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24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^{注1}のみを投与する2週間の前観察期間を設け、本期間中にベースラインの評価を行う。前観察期間の終了時にアバタセプトもしくはプラセボを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24週まで被験者の評価を行う（治験薬投与期間）。20週目の治験薬投与終了後の24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週間の後観察期間を開始する。後観察期間終了時に、治験責任/分担医師は、被験者の最終評価を行う。

注1：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。

10.1.3. 治験のスケジュール

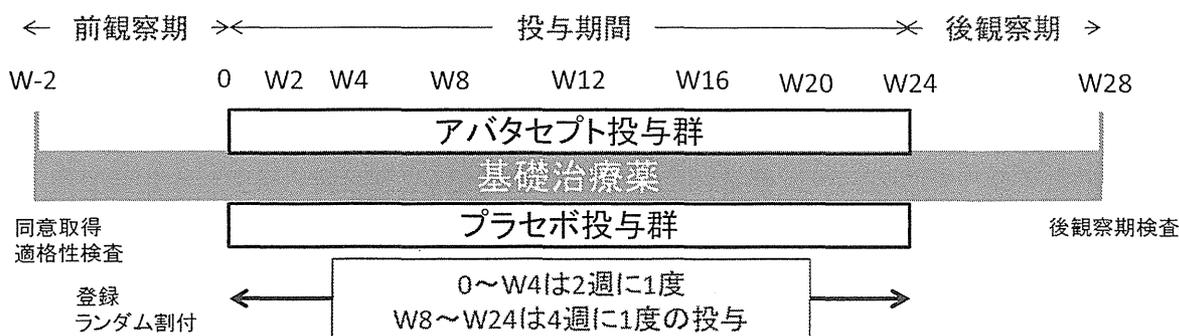


図 10-1 治験スケジュールの概略

10.2. 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)

10.3. 治験対象集団の選択

10.3.1. 選択基準

次に示す項目のすべてを満たす患者を被験者として選択する。

- 1) 文書による同意取得が可能な 20 歳以上の患者
- 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 2012⁴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 ICS を高用量使用中にもかかわらずコントロール不良な喘息患者 (表 10-1)
- 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 回以上を記録した患者
※「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。
- 4) 前観察期間において、以下のいずれかに該当する患者；
 - (1) 喀痰中好酸球比率 3%以上または定性判定型で(1+)以上
 - (2) 呼気 NO 濃度 50 ppb 以上
 - (3) 末梢血中好酸球数 過去 1 年以内に $3 \times 10^8/L$ 以上または前観察期間において $1.5 \times 10^8/L$ 以上
 - (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
- 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 μ g/日 (あるいは相当量) 以上の ICS 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 β_2 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_2 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 β_2 刺激薬 (SABA) は除く。なお、経口ステロイド剤はプレドニゾン換算で 1 日 10mg を超えないものとする。
- 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

【選択基準の設定根拠】

- 1) 被験者本人が同意する能力を有する 20 歳以上を設定した。また、該当する被験者候補に高齢者が多いので上限をあえて設定しなかった。
- 2)～5) 本治験対象と考えられる治療抵抗性重症喘息の患者を組み入れるために設定した。
- 6) 本剤の有効性を適切に評価するために設定した。

表 10-1 コントロール状態の評価 (喘息予防・管理ガイドライン 2012⁴⁾)

	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 ^{a)} (FEV ₁ 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 ^{b)}	20%未満	20%以上	
増悪 (予定外受診、救急受診、入院)	なし	年に 1 回以上	月に 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。

10.3.2. 除外基準

次に示す項目のうち、いずれか 1 項目でも該当する患者は被験者から除外する。

- 1) アバタセプト製剤 (オレンシア®点滴静注用 250mg) の投与歴を有する患者
- 2) 関節リウマチに罹患している患者
- 3) 喘息以外の呼吸器疾患を有する患者: COPD、間質性肺炎など
- 4) 悪性腫瘍を合併しているもしくは 5 年以内に既往がある患者
- 5) その他、臨床的に重大な心血管系疾患、神経学的疾患、精神医学的疾患、腎臓疾患、肝臓疾患*、免疫学的疾患、内分泌系疾患、血液学的疾患を有する患者
*: スクリーニング検査 (HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV) にていずれか一つでも陽性の患者
- 6) 活動性の感染症 (結核 (疑いを含む)、肺炎)、乾癬の患者
- 7) 妊婦、産婦、授乳婦、あるいは治験中に妊娠を希望する患者
- 8) 3 ヶ月以内に生ワクチンを接種した患者。治験薬投与中および投与終了 (中止) 後 3 ヶ月以内に生ワクチンの接種を予定している患者
- 9) 3 ヶ月以内にオマリズマブ製剤 (ゾレア®) を投与した患者
- 10) 過去 2 年以内にアルコールもしくは薬物依存症の既往を有するか、またはその疑いがある患者
- 11) 3 ヶ月以内に他の臨床試験 (治験、臨床研究) に参加した患者および現在参加中の患者
- 12) その他、治験責任医師が不相当と判断した患者

【除外基準の設定根拠】

- 1)～11) 被験者の安全性を配慮し設定した。また、オレンシア®点滴静注用 250mg の重症喘息に対する薬効評価に影響を与える恐れがあるため。
- 3)～8) オレンシア®点滴静注用 250mg の慎重投与症例のため。
- 12) 本治験に適切な被験者を組み入れるため設定した。

10.4. 同意の取得

登録に先立ち、治験責任/分担医師は説明文書を被験者に渡し、治験の内容を詳しく説明するとともに十分に考える時間と質問の機会を与え、被験者が治験の内容をよく理解したことを確認した上で、治験への参加について同意を得る。

同意文書には、治験責任/分担医師および被験者本人の両者が署名または記名・押印し、各自同意日を記入する。また、治験協力が補足的な説明を行った場合には同様に署名または記名・押印し、日付を記入する。

治験責任/分担医師は署名された同意書の原本を保管し、同意書の写しおよび説明文書を被験者本人に渡す。

治験参加の同意を得た後、被験者の意思に影響を与えるものと認める情報を治験調整医師、自ら治験を実施する者または治験責任医師が新たに入手した場合には、直ちに当該情報を被験者に提供し、被験者が継続して治験に参加するか否かを確認する。また、このことを文書により記録する。この際、治験責任医師が説明文書を改訂する必要があると認めた場合は、速やかに説明文書を改訂し、治験審査委員会の承認を得る。

なお、説明文書を改訂した場合には、その都度、治験期間中の被験者に対して改訂した説明文書を用いて改めて説明し、治験への参加の継続について被験者から自由意思による同意を文書により得る。なお、その他、同意取得方法、同意取得時の留意事項は、初回時と同様とする。

10.5. 治験の中止及びその取扱い

10.5.1. 中止基準

治験責任/分担医師は、被験者に治験を完了することの重要性を十分に説明するが、いずれの被験者も本治験への参加を、いつでも、理由の如何に拘わらず、不利益を受けることなく中止することができる。また、患者として何も強制されることはなく、医学上の必要性に応じて他の最善の治療を受けることができる。

治験責任/分担医師は、以下に該当する場合には被験者の治験を中止し、症例報告書 (Case report form, CRF) の中止欄に中止日及び中止理由を記録する。なお、有害事象の発現による中止の場合は、CRF の有害事象欄に詳細を記録する。治験責任/分担医師は有害事象で治験を中止した被験者に関して、その病状に対して被験者が適切な治療を受けていることを確認する。

中止基準 (中止理由) は以下の通りとする。

- 1) 有害事象－有害事象のため治験の中止が医学的に必要であると治験責任医師等が判断した場合。ただし、被験者の訴えのみによる場合は、「被験者の意思」とする。
- 2) 被験者の意思－同意の撤回、転居、日程上の不都合等。
- 3) 治験実施計画書違反－治験実施計画書からの重大な逸脱 (組み入れ違反、用法用量不遵守、

併用療法違反) 等。

- 4) 追跡不能—電話 (少なくとも 2 回) と手紙により連絡が取れない場合 (必ずこれらの記録を残すこと)。
- 5) その他—上記以外の場合 (除外基準に抵触する状況になった) 等。ただし、除外基準に抵触する状況が有害事象の場合は、「有害事象」とする。

治験薬投与期間中に治験を中止した被験者は、規定された中止日のすべての観察及び検査を実施する。後観察期間中に治験を中止した被験者は、規定された 28 週目のすべての観察及び検査、評価を実施する。

10.5.2. 副作用情報等の提供及び治験全体の中止

治験調整医師は、治験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項、その他の治験を適正に行うために必要な情報を得た場合は、速やかに実施医療機関の長に当該情報を提供する。また、必要に応じて、治験実施計画書及び治験薬概要書等を改訂する。

治験の途中で治験全体を中止 (一時的な中断も含む) せざるを得ない理由が生じた場合、治験調整医師は自ら治験を実施する者等と協議し、中止及び中止後の方策を決定する。自ら治験を実施する者は速やかに治験中止及びその理由を実施医療機関の長に文書により通知し、実施医療機関の長はその旨を治験審査委員会に文書により通知する。自ら治験を実施する者が、本治験への参加の継続について被験者の意思に影響を与えるような情報等を入手した場合には、被験者にこれらの情報を提供する。

自ら治験を実施する者が所属する治験実施施設での治験を自ら中止したときは、実施医療機関の長に速やかにその旨及びその理由を文書により報告し、実施医療機関の長は治験審査委員会に文書により通知する。

なお、治験全体の中止後も、治験責任医師等は未回復の有害事象については当該有害事象が消失する又は治験開始時点の状態に回復するあるいは不可逆的・永続的な事象と判断されるまで追跡調査を実施する。

10.6. 盲検化の方法

本治験は治験薬の調剤に係るスタッフ (非盲検担当者) を除いた二重盲検プラセボ対照比較試験である。処方の確認及び調剤に係るスタッフは治験実施計画書で規定された治験データの収集には関与しない。治験責任/分担医師、CRC など治験データの収集に関与する者は治験期間を通じて盲検下に置かれる。

本治験ではプラセボとして市販の生理食塩液を用いるが、調製されたアバタセプトは外観が同じ生理食塩液に添加され点滴静注されるため、二重盲検が保たれる。

患者から同意を取得した後、登録センターに登録すると薬剤番号が治験責任/分担医師および非盲検担当者に伝えられる。治験責任/分担医師はその番号を処方する。非盲検担当者にはあらかじめ作成した薬剤割付表が配付されており、処方された薬剤番号と一致する治験薬 (アバタセプトあるいは生理食塩液) を調製する。

薬剤割付表は治験薬割付責任者 (臨床薬理アドバイザー) が作成し、各施設の非盲検担当者に封筒に入れて配付し、薬剤割付表の写しを保管する。非盲検担当者は、予め配付された薬剤割付

表の内容が治験責任/分担医師及び治験スタッフに知られないようにし、開鍵（キーオープン）が行われるまで厳重に保管する。

治験薬割付責任者は薬剤割付表（写）を、治験調整医師/事務局はエマージェンシーキーコードを開鍵時まで厳重に保管する。治験調整医師/事務局はエマージェンシーキーコードをあらかじめ定められた手順以外では開封しない。治験薬割付責任者は開鍵前に、薬剤割付表（写）及び未開封のエマージェンシーキーコードが密封されていることを確認し、記録に残す。

10.7. 症例のランダム割付け

被験者は前観察期間中に、アバタセプト投与群、プラセボ投与群のいずれかに割り付けられる。症例のランダム割付けは医療機関をブロックとしたブロック割付けとし、アバタセプト：プラセボ＝1：1の割合で SAS® (Version9.3) を用いて薬剤割付表を作成し、シード (seed) を記録する。症例登録センターは治験責任/分担医師より入手した症例登録票をもとに登録の可否を判定し、「適格」と判定された症例について、薬剤割付表に基づいて割り付けを行い、治験責任/分担医師、治験調整医師/事務局および非盲検担当者に連絡する。

10.8. 症例登録

被験者の同意が得られたならば、速やかに前観察期間（2週間）を開始し、当該期間中に以下の手順にて症例登録を行う。

- 1) 治験責任/分担医師は、治験参加の同意を取得した被験者に被験者識別コードを付番し、適格性判定に必要な前観察期間の検査及び評価を実施する。
- 2) 治験責任/分担医師は、前観察期間の検査の結果、すべての選択基準を満たし、かつすべての除外基準に抵触しないことが確認できた被験者について、「症例登録票」に必要事項を記入し、FAX で送信する。
- 3) 症例登録センターは、「症例登録票」をもとに、登録の可否を判定する。本試験の対象として「適格」と判定された症例について、アバタセプトの投与量を計算し、投与量（バイアル数）と薬剤番号（○組△番）を記載した「登録確認票」を治験責任/分担医師、治験調整医師/事務局、及び非盲検担当者へ FAX にて送信する。
- 4) 登録症例数が目標症例数に達した場合、治験調整医師は、各自ら治験を実施する者等に目標症例数に達した旨を連絡する。
- 5) 治験責任/分担医師は、目標症例数に達した旨の連絡を受けた後、新たな同意の取得及び被験者の登録を行わないこととする。

症例登録センターの連絡先と受付時間： 昭和大学研究推進室（担当：逸見（へんみ）） 住所：〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8 電話番号：03-3784-8863（直通） FAX 番号：03-3784-8267 受付時間：午前 9 時～午後 5 時 土・日曜祭日は除く

10.9. 観察・検査項目及びスケジュール

本治験の観察・検査項目及びスケジュールは以下の通りとする。

表 10-2 検査・観察及びスケジュール表

	前観察 期間	治験薬投与期間								後観察 期間
来院	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10
Week	W-2	0	W2	W4	W8	W12	W16	W20	W24/ 中止時	W28
許容範囲 (日)		±3	±3	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7
同意の取得	○									
ベースラインの評価*1	○									
被験者の登録*2	↔									
治験薬の投与*3		○	○	○	○	○	○	○		
基礎薬の投与*4	↔									
診察・聴診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
身長	○									
体重	○	○	○	○	○	○	○	○		
血圧・脈拍	○	○		○		○			○	○
呼吸機能検査*5	○	○		○		○			○	
喀痰中好酸球比率*6	△									
呼気 NO 濃度*6	△									
喘息増悪回数	↔									
臨床検査										
血液学的検査*7	○	○		○		○			○	○
血液生化学検査*8	○	○		○		○			○	○
尿検査*9	○	○		○		○			○	○
免疫グロブリン*10	○					○			○	
肝炎スクリーニング検査*11	○									
結核に関する検査*12	○									
胸部 X 線検査	○								○	
12 誘導心電図	○								○	
喘息コントロール 質問票 (ACQ)	○	○		○		○			○	
レスキュー薬使用回数*13	○	○		○		○			○	○
ピークフローメーターによる 起床時 PEF 値*13	○	○		○		○			○	○
末梢血 T 細胞のサイ トカイン産生および 増殖反応*14	▲								▲	
有害事象*15	↔									