

○：必須項目、△：必要に応じて実施、▲：可能な施設のみ実施

- *1：被験者背景、過去1年間（ないしは6か月間）の「臨床的に有意な喘息増悪」の回数の記録、呼吸機能検査、喀痰中好酸球比率、呼気NO濃度、本治験用喘息日誌記録開始、喘息コントロール質問票記入
- *2：10.8 症例登録参照
- *3：指定投与量全量を30分かけて点滴静注する。
- *4：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。
- *5：FEV₁、 \dot{V}_{25} 、 \dot{V}_{50} 、FEF_{25-75%}、PEF、FVC（スパイロメーター）など
- *6：10.3.1 選択基準-4.において、必要に応じて行う。
- *7：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）
- *8：AST、ALT、 γ -GTP、ALP、LDH、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、総タンパク、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、血糖、HbA1c†、CK、Na、K、Cl
†：V1、V6、V9（又は中止時）のみ実施
- *9：尿たんぱく、尿ケトン体、尿潜血、尿ウロビリノーゲン
- *10：IgG、IgA、IgM、IgE
- *11：HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV
- *12：結核に関する十分な問診に加え、インターフェロン γ 遊離試験を行い、結核感染の有無を確認する。（結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、本試験の対象としないこと）
- *13：各施設で通常診療で用いている日誌からの情報を収集する。
- *14：可能な施設のみ実施する
- *15：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。

10.9.1. 被験者背景

同意取得日 (Visit 1) に被験者の生年月日、性別、既往歴・合併症、喘息の病態、喘息の発症要因 (アトピー型の場合はアレルギー、非アトピー型)、基礎薬剤及び喘息の前治療歴、喫煙歴を確認する。

10.9.2. 喘息の病態確認

前観察期間において、以下のいずれかに該当することを確認する

- 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

10.9.3. 喘息の前治療歴

現在投与中の喘息管理の基礎治療薬の使用期間、用法・用量、薬剤名、などを調査する。

10.9.4. ベースラインの評価

前観察期間中に、過去 1 年間 (ないしは 6 か月間) の「臨床的に有意な喘息増悪」の回数の記録、呼吸機能検査 (FEV₁、 \dot{V}_{25} 、 \dot{V}_{50} 、FEF_{25-75%}、PEF、FVC (スパイロメーター))、喘息コントロール質問票記入などを検査・確認する。

10.9.5. レスキュー薬の使用回数、起床時 PEF 値 (喘息日誌)

治験期間中のレスキュー薬 (短時間作用型 β_2 刺激薬) の使用回数とピークフローメーターによる起床時 PEF 値は、通常診療にて用いている喘息日誌から情報を収集する。なお、ピークフローメーターによる PEF 値は指定 Visit (Visit 1、Visit 2、Visit 4、Visit 6、Visit 9 または中止時、Visit 10) の朝 (起床時) の実測値を確認する。

10.9.6. 治験薬

10.9.6.1. アバタセプト (被験薬)

原則として、アバタセプト (オレンシア®点滴静注用 250mg) を、指定 Visit (Visit 2~Visit 8) 時に院内にて点滴静注する。アバタセプトの用法・用量はオレンシア®点滴静注用 250mg の添付文書 (別紙 2) の記載に従う。

10.9.6.2. プラセボ (対照薬)

原則として、非盲検担当者が調製したプラセボ (生理食塩液) を、指定 Visit (Visit 2~Visit 8) 時に院内にて点滴静注する。

10.9.7. 「臨床的に有意な喘息増悪」の回数

同意取得時 (Visit 1) 時、被験者より「臨床的に有意な喘息増悪」の回数を聞き取り、過去 1 年以内に 2 回以上、もしくは過去 6 か月以内に 1 回以上経験したことを確認する。さらに、治験期間を通して、診察時に本治験中の状況を聞き取る。

10.9.8. 呼吸機能検査

呼吸機能検査は、同意取得日 (Visit 1)、投与開始日 (Visit 2)、4 週目 (Visit 4)、12 週目 (Visit 6)、及び 24 週目 (Visit 9) 又は中止時に実施する。具体的な検査項目は、本治験の主要評価項目である FEV₁に加えて \dot{V}_{25} 、 \dot{V}_{50} 、FEF_{25-75%}、PEF、FVC (スパイロメーター) とするが、可能な限り治験期間を通して、同一の項目を測定する様にする。

10.9.9. 喘息コントロール質問票 (ACQ)

喘息コントロール質問票 (ACQ) による病状のスコアを、同意取得日 (Visit 1)、投与開始日 (Visit 2)、4 週目 (Visit 4)、12 週目 (Visit 6)、及び 24 週目 (Visit 9) 又は中止時に評価する。

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

可能な施設において被験者から末梢血 T 細胞を、同意取得日 (Visit 1) 及び 24 週目 (Visit 9)、又は中止時に採取する。採取した末梢血 T 細胞のサイトカイン産生を、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において測定する。

PMA (20 nM) + ionomycin (1 µM)を加えて、24 時間培養し、上清をハーベストする。サイトカイン産生の評価には、上清中の IL-2、IL-4、IL-5、IL-9、IL-13、IFN-γをそれぞれ特異的サンドイッチ ELISA 法にて測定する。

リンパ球の増殖反応は 10⁵ 個の細胞を刺激後 6 日間培養した後、16 時間 ³H-Thymidine パルスにて測定する。

10.9.11. 臨床検査

臨床検査は、同意取得日 (Visit 1)、投与開始日 (Visit 2)、4 週目 (Visit 4)、12 週目 (Visit 6)、24 週目 (Visit 9) 又は中止時、及び 28 週目 (Visit 10) に実施する。具体的な検査項目は以下のとおりとする。本治験における臨床検査は株式会社エスアールエル (以下 SRL) が実施し、基準値は SRL のものを用いる。

- 血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画 (好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球)
- 血液生化学検査：AST、ALT、γ-GTP、ALP、LDH、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、総タンパク、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、血糖、HbA1c†、CK、Na、K、Cl
 - †：HbA1c は同意取得日 (Visit 1)、12 週目 (Visit 6)、24 週目 (Visit 9) 又は中止時のみ測定
- 尿検査：尿たんぱく、尿ケトン体、尿潜血、尿ウロビリノーゲン
- スクリーニング時のみ：HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV、インターフェロンγ遊離試験

臨床検査値が異常値となった場合、治験薬 (アバタセプト) との因果関係の有無にかかわらず、以下の基準を参考にして、有害事象か否か判断する。

- a. 診断のための追加検査が必要となった場合
- b. 薬物による治療又は外科的治療が必要となった場合
- c. 随伴する症状と関連が認められた場合
- d. 治験薬の投与を中止又は休薬した場合

有害事象と判断された場合には、12.4 有害事象の記録に従って情報を収集する。

なお、治験実施計画書で規定された検査を実施後、検査エラー及び溶血等で検査結果が得られなかった場合は欠測値として扱うが、治験実施計画書からの逸脱とは扱わない。

10.9.12. 免疫グロブリン

以下の項目の免疫グロブリン検査は、同意取得日 (Visit 1)、12 週目 (Visit 6)、24 週目 (Visit 9) 又は中止時に実施する。

- 免疫グロブリン : IgG、IgA、IgM、IgE

10.9.13. 身長、体重、胸部 X 線検査、及び 12 誘導心電図

同意取得日 (Visit 1) に被験者の身長、体重を計測し、胸部レントゲン撮影及び 12 誘導心電図検査を行い、これをベースラインとする。なお、体重は、治験薬投与日に測定する。また、胸部レントゲン撮影及び 12 誘導心電図検査は、24 週目 (Visit 9) 又は中止時に実施する。

10.9.14. 血圧、脈拍

血圧、脈拍を、同意取得日 (Visit 1)、投与開始日 (Visit 2)、4 週目 (Visit 4)、12 週目 (Visit 6)、24 週目 (Visit 9) 又は中止時、及び 28 週目 (Visit 10) に測定する。

10.10. 実施手順

各期間、Visit 時に以下の項目を実施する。

10.10.1. 前観察期間 (Visit 1～投与前日)

10.10.1.1. 前観察期開始日 (Visit 1 : -2 週)

- 同意説明及び文書による同意取得
- 説明文書及び同意文書の写しの交付
- 被験者識別コードの付番。スクリーニング名簿への記載
- 観察・検査
 - 被験者背景の確認 : 生年月日、性別、既往歴・合併症、喘息の病態、喘息の発症要因 (アトピー性、非アトピー性)、基礎療法及び喘息の前治療歴、喫煙歴
 - 診察 : 問診 (「臨床的に有意な喘息増悪」の回数など) 及び聴診
 - 喘息状態の重症度判定
 - 身長・体重の計測
 - 呼吸機能検査、(必要に応じて) 喀痰中好酸球比率及び呼気 NO 濃度の測定
 - 臨床検査 (肝炎スクリーニング検査含む) 及び免疫グロブリン測定のための採血・採尿
 - 結核に関する十分な問診に加え、インターフェロン γ 遊離試験のための採血 (結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、本試験の対象としない)
 - 胸部レントゲン撮影、バイタルサイン (血圧・脈拍)、12 誘導心電図検査
 - 喘息コントロール質問票 (ACQ) の実施
 - 前観察期開始前 1 ヶ月間のレスキュー薬の使用回数
 - 前観察期開始日 (Visit 1) 朝 (起床時) の PEF 値
 - 末梢血 T 細胞のサイトカイン産生および増殖反応測定のための採血
- 次回来院日 (アバタセプト初回投与日) の決定

10.10.1.2. 前観察期間 (Visit 1～投与前日)

- 前観察期間開始日に実施したすべての検査の結果の確認
- 選択基準/除外基準に従い、本治験への組み入れの適格性の確認
- 被験者の登録
- 「登録確認票」の入手
- 割付結果 (投与群、薬剤番号、投与量) の確認と処方

10.10.2. 治験薬投与期間 (Visit 2～Visit 9)

10.10.2.1. 投与開始日 (Visit 2)

- 本治験への組み入れの適格性の最終確認 (この際、不適格と判定された場合は、不適格例として登録センターに連絡し、治験を中止する。)
- Visit 1 以降の有害事象の有無の確認 (有害事象が無かった場合もその旨を記録する)。
- Visit 1 以降の「臨床的に有意な喘息増悪」の有無及び回数の確認
- Visit 1 以降の「基礎薬」の変更及び調節の有無の確認
- Visit 1 以降の喘息状態及びレスキュー薬の使用回数、PEF 値等の確認 (喘息日誌から)
- 問診及び「表 10-2 検査・観察及びスケジュール表」に規定された検査の実施
- 喘息コントロール質問票 (ACQ) の実施
- 処方した薬剤番号 (○組△番) と非盲検担当者が調製した治験薬の薬剤番号 (○組△番) を確認し、治験薬の全量を 30 分かけて被験者に点滴静注
- 治験薬投与後の安全性を確認
- 次回来院日の確認、予約

10.10.2.2. Visit 3 (第 2 週)

- 前回 Visit からの有害事象の有無の確認 (有害事象が無かった場合もその旨を記録する)。
- 前回 Visit からの「臨床的に有意な喘息増悪」の有無及び回数の確認
- 前回 Visit からの「基礎薬」の変更及び調節の有無の確認
- 診察：問診及び聴診
- 体重計測
- 治験薬の全量を 30 分かけて被験者に点滴静注
- 治験薬投与後の安全性を確認
- 次回来院日の確認、予約

10.10.2.3. Visit 4 (第 4 週)

- 前回 Visit からの有害事象の有無の確認 (有害事象が無かった場合もその旨を記録する)。
- 前回 Visit からの「臨床的に有意な喘息増悪」の有無及び回数の確認
- 前回 Visit からの「基礎薬」の変更及び調節の有無の確認
- 前回 Visit からの喘息状態及びレスキュー薬の使用回数、PEF 値等の確認 (喘息日誌から)
- 診察：問診及び聴診
- 体重計測
- 「表 10-2 検査・観察及びスケジュール表」に規定された検査

- 喘息コントロール質問票 (ACQ) の実施
- 治験薬の全量を 30 分かけて被験者に点滴静注
- 治験薬投与後の安全性を確認
- 次回来院日の確認、予約

10.10.2.4. Visit 5 (第 8 週)

- 前回 Visit からの有害事象の有無の確認 (有害事象が無かった場合もその旨を記録する)。
- 前回 Visit からの「臨床的に有意な喘息増悪」の有無及び回数の確認
- 前回 Visit からの「基礎薬」の変更及び調節の有無の確認
- 診察：問診及び聴診
- 体重計測
- 治験薬の全量を 30 分かけて被験者に点滴静注
- 治験薬投与後の安全性を確認
- 次回来院日の確認、予約

10.10.2.5. Visit 6 (第 12 週)

- 前回 Visit からの有害事象の有無の確認 (有害事象が無かった場合もその旨を記録する)。
- 前回 Visit からの「臨床的に有意な喘息増悪」の有無及び回数の確認
- 前回 Visit からの「基礎薬」の変更及び調節の有無の確認
- 前回 Visit からの喘息状態及びレスキュー薬の使用回数、PEF 値等の確認 (喘息日誌から)
- 診察：問診及び聴診
- 体重計測
- 「表 10-2 検査・観察及びスケジュール表」に規定された検査
- 喘息コントロール質問票 (ACQ) の実施
- 治験薬の全量を 30 分かけて被験者に点滴静注
- 治験薬投与後の安全性を確認
- 次回来院日の確認、予約

10.10.2.6. Visit 7 (第 16 週)

- 前回 Visit からの有害事象の有無の確認 (有害事象が無かった場合もその旨を記録する)。
- 前回 Visit からの「臨床的に有意な喘息増悪」の有無及び回数の確認
- 前回 Visit からの「基礎薬」の変更及び調節の有無の確認
- 診察：問診及び聴診
- 体重計測
- 治験薬の全量を 30 分かけて被験者に点滴静注
- 治験薬投与後の安全性を確認
- 次回来院日の確認、予約

10.10.2.7. Visit 8 (第 20 週：治験薬最終投与)

- 前回 Visit からの有害事象の有無の確認 (有害事象が無かった場合もその旨を記録する)。
- 前回 Visit からの「臨床的に有意な喘息増悪」の有無及び回数の確認
- 前回 Visit からの「基礎薬」の変更及び調節の有無の確認

- 診察：問診及び聴診
- 体重計測
- 治験薬の全量を 30 分かけて被験者に点滴静注
- 治験薬投与後の安全性を確認
- 次回来院日の確認、予約

10.10.2.8. Visit 9（第 24 週：治験薬投与終了）

- 前回 Visit からの有害事象の有無の確認（有害事象が無かった場合もその旨を記録する）。
- 前回 Visit からの「臨床的に有意な喘息増悪」の有無及び回数の確認
- 前回 Visit からの「基礎薬」の変更及び調節の有無の確認
- 前回 Visit からの喘息状態及びレスキュー薬の使用回数、PEF 値等の確認（喘息日誌から）
- 診察：問診及び聴診
- 「表 10-2 検査・観察及びスケジュール表」に規定された検査
- 喘息コントロール質問票（ACQ）の実施
- 次回来院日の確認、予約

10.10.3. 後観察期間（Visit 9～Visit 10）

10.10.3.1. Visit 10（第 28 週：後観察期間終了）

- 前回 Visit からの有害事象の有無の確認（有害事象が無かった場合もその旨を記録する）。
- 前回 Visit からの「臨床的に有意な喘息増悪」の有無及び回数の確認
- 前回 Visit からの「基礎薬」の変更及び調節の有無の確認
- 前回 Visit からの喘息状態及びレスキュー薬の使用回数、PEF 値等の確認（喘息日誌から）
- 診察：問診及び聴診
- 「表 10-2 検査・観察及びスケジュール表」に規定された検査
- 有害事象が持続している場合は、原則として下記の状態まで追跡調査を行う。
 - 有害事象の回復もしくは軽快
 - 後遺障害を伴う場合にはその症状の固定

10.10.4. 中止・脱落時（治験薬投与期間中の中止の場合）

- 中止・脱落理由の確認
- 前回 Visit からの有害事象の有無の確認（有害事象が無かった場合もその旨を記録する）。
- 前回 Visit からの「臨床的に有意な喘息増悪」の有無及び回数の確認
- 前回 Visit からの「基礎薬」の変更及び調節の有無の確認
- 前回 Visit からの喘息状態及びレスキュー薬の使用回数、PEF 値等の確認（喘息日誌から）
- 診察：問診及び聴診
- 「表 10-2 検査・観察及びスケジュール表」に規定された検査
- 喘息コントロール質問票（ACQ）の実施
- 有害事象が持続している場合は、原則として下記の状態まで追跡調査を行う。
 - 有害事象の回復もしくは軽快
 - 後遺障害を伴う場合にはその症状の固定

10.11. 治験薬

基礎薬（喘息管理のための治療薬）は被験者ごとにその内容が異なるため治験薬としないが、治験期間中はベースライン時の用法・用量を変えずに継続投与すること。

本治験での被験薬はアバタセプト（オレンシア®点滴静注用 250mg）、対照薬はプラセボ（生理食塩液）とし、割付に従いそのいずれかを投与する。なお、被験者に投与する点滴静注液は、予め指定された非盲検担当者が調製する。

10.11.1. アバタセプト（被験薬）

10.11.1.1. アバタセプトの剤形及び含量等

剤形及び含量: オレンシア®点滴静注用 250mg は、用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤で、1 バイアル中にアバタセプト（遺伝子組換え）として 250mg を含有する。

添加物: マルトース水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、等張化剤及び pH 調節剤を含有する。

10.11.1.2. アバタセプトの注射剤の調製法

1) 投与量及び必要なバイアル数は表 10-3 のとおりとする。なお、体重としては直近の測定値を用いる。

表 10-3 アバタセプトの投与量及び必要なバイアル数

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

2) オレンシア®点滴静注用 250mg 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プレイザブルシリンジ及び 18~21G の注射針を用いて、本剤 1 バイアル当たり 10mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）で溶解し、溶解後速やかに総液量約 100mL となるように日局生理食塩液で希釈する。本作業は指定された非盲検担当者が行うこと。

注意: 本薬剤をシリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製した場合、本剤成分のアバタセプトとシリコーン油との相互作用により蛋白凝集が起り、浮遊物が生じることがある。よって、本薬剤を調製する際には、オレンシア®点滴静注用 250mg に添付されているシリコーン油を塗布していない専用のシリンジ以外は使用しないこと。(図 10-2)



図 10-2 オレンシア®点滴静注用 250mg 製剤と専用シリンジ

10.11.2. プラセボ（対照薬）

本治験では、治験責任/分担医師及び治験スタッフから独立した非盲検担当者を配置し、非盲検担当者が被験者に投与する点滴静注液を調製する。

非盲検担当者は、薬剤割付表で指定された治験薬がプラセボ（生理食塩液）であった場合、希釈液にアバタセプトを添加せずに総液量約 100mL となるように日局生理食塩液を増減する。非盲検担当者は、調製した点滴静注液を盲検下で治験責任/分担医師に渡し、治験責任/分担医師はその点滴静注液を被験者に投与する。

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様にし、關鍵（キーオープン）が行われるまで厳重に保管する。

10.11.3. 治験薬の投与方法

治験責任/分担医師は、非盲検担当者から渡された点滴静注液を被験者に投与する。

- 1) オレンシア®点滴静注用 250mg の希釈液もしくはプラセボ（生理食塩液）の全量（100 mL）を 30 分かけて点滴静注する。
- 2) 治験薬は、無菌・ピロジェンフリーで蛋白結合性の低い 0.2 ～ 1.2 ミクロンのメンブレンフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- 3) 治験薬は、独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

【投与量・投与方法の設定根拠】

被験薬であるオレンシア®点滴静注用 250mg は、関節リウマチ治療薬として 2010 年 7 月 23 日に承認を取得している。本治験では、承認された投与量・投与方法を採用している。

オレンシア®点滴静注用 250mg の承認された用法・用量

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。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こと。

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	750 mg	3 バイアル
100kg を超える	1g	4 バイアル

10.11.4. 治験薬の管理

治験薬であるオレンシア®点滴静注用 250mg 及びプラセボ（生理食塩液）は、各実施施設で治験薬の保存条件に従い適切に保管する。治験薬管理責任者は非盲検担当者を設置し、治験薬処方後、治験薬の調製、治験管理表の作成・保管をこれに行わせる。

10.12. 基礎薬

基礎薬とは、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、さらに 1 剤（経口ステロイド、 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、トロンボキサン A₂ 阻害薬など）以上の併用薬とする。ただし、レスキユー薬としての SABA は除く。

なお、最近 3 か月以内に上記の基礎薬の種類や用法用量を変更した患者は不適格とし、本治験から除外する。

また、治験薬投与期間中は治験開始前から使用している基礎薬の種類や用法・用量の変更は行わず、継続投与する。

10.12.1. 併用禁止薬

併用禁止薬・併用注意薬は表 10-4 のとおりとする。

ただし、有害事象に対する対症療法としての使用は、被験者の安全性確保のため有害事象の程度により医師の判断とする。

表 10-4 併用禁止薬・併用注意薬一覧

種類	分類	理由	禁止・注意期間
1)気道分泌抑制	鎮痛薬（麻薬性）	気道分泌を妨げる	喘息発作時
	鎮咳薬（麻薬性）	気道分泌を妨げる	喘息発作時
	抗ヒスタミン剤	抗コリン作用による喀痰の粘稠化・去痰困難を起こすことがあり、喘息の悪化させる	喘息発作時
2)プロスタグランジン（PG）合成阻害を有する薬剤*	非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs） ※外用薬含む	・アスピリン喘息の発作を誘発するため	同意取得から Visit 9 の検査終了まで
	感冒薬（NSAIDs）	・アスピリン喘息の発作誘発	同意取得から Visit 9 の検査終了まで
3)副交感神経刺激	自律神経薬	気管支喘息の症状を悪化させる	同意取得から Visit 9 の検査終了まで
4)交感神経遮断**	降圧薬・抗不整脈薬（β遮断薬）	気管支平滑筋収縮作用により喘息の症状を誘発・悪化させる	同意取得から Visit 9 の検査終了まで
	緑内障治療薬（β遮断薬）	気管支平滑筋収縮作用により喘息の症状を誘発・悪化させる	同意取得から Visit 9 の検査終了まで
5)その他	抗 TNF 製剤	安全性が確立されていない	同意取得から Visit 9 の検査終了まで
	カルシニューリン阻害薬	安全性が確立されていない	同意取得から Visit 9 の検査終了まで

*：アスピリン喘息対象の場合は併用禁止とする。気管支喘息に対しては併用注意（慎重投与）とする。

**：β1 選択性薬剤は併用注意（慎重投与）とする。

11. 治験の評価

評価は、治験期間を通して原則として同じ治験責任/分担医師が実施する。

11.1. 有効性の評価項目

11.1.1. 主要評価項目

本治験での有効性の主要評価項目は、喘息治療の効果判定に関連する呼吸機能検査値 (FEV₁) とする。

11.1.2. 副次評価項目

本治験での有効性の副次評価項目は、以下に示すものとする。

- 1) 呼吸機能検査： \dot{V}_{25} 、 \dot{V}_{50} 、FEF_{25-75%}、PEF、FVC (スパイロメーター) など
- 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 (可能な施設のみ)
- 4) レスキュー薬 (SABA) の使用回数 (喘息日誌)
- 5) ピークフローメーターによる起床時 PEF 値 (喘息日誌)
- 6) 喘息コントロール質問票 (ACQ) のスコア

ここで、「臨床的に有意な喘息増悪」と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、喘息発作による入院のいずれかに該当すること。

また、客観的裏付けとして、可能な限り

- 1) ピークフロー値の症例毎の安定値以下への低下
- 2) 連続する 3 日間のうち 2 日以上で発作治療薬の 50%以上の増量
- 3) 連続する 3 日間のうち 2 日以上で夜間覚醒

の 3 項目のうち 1 項目以上にあてはまることを確認することが望ましい。

11.2. 安全性の評価項目

本治験での安全性の評価項目は、有害事象の有無及び種類と程度により評価する。このとき、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。

12. 有害事象

12.1. 有害事象 (AE) の定義

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（バイタルサインの変化及び臨床検査値異常を含む）をいい、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

12.2. 重篤な有害事象 (SAE) の定義

重篤な有害事象とは、治験薬が投与された（投与量にかかわらず）際に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち、以下の事象をいう。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの（治験開始前から計画していた手術・入院、検査目的のみの入院、医学的には問題ないが被験者の希望により検査を追加したことによる入院の延長、被験者の都合による入院の延長は除く）
- 4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常を来すもの
- 6) 臨床的に重要と判断されるもの（被験者が危険にさらされたり、医学的介入を施さないと上記 1)～5) の事象が発現する、と医師が判断した場合）

12.3. 死亡、その他重篤な有害事象の報告

治験責任医師は、治験期間中に重篤な有害事象が発生した場合、当該有害事象の発生を知りえてから 24 時間以内に、実施医療機関の長及び自ら治験を実施する者に連絡（第 1 報）しなければならない。また、重篤な有害事象の詳細情報等を発生から 3 日以内に文書にて自ら治験を実施する者に報告する。

自ら治験を実施する者は、関連規制法規及び標準業務手順書（Standard operating procedures ,SOP）等に従い、重篤な有害事象の内容を規制当局に報告する責務を負う。

12.4. 有害事象の記録

本治験の治験期間（同意取得：スクリーニング時～後観察期間終了：Visit10）に発現したすべての有害事象について、以下の情報を収集する。

- 有害事象名：臨床検査値異常を有害事象とする場合も含め、診断がつく場合には、診断名で記載する。ただし、診断がつかない場合は、症状、徴候又は臨床検査値異常名とする。
- 重症度（事象の程度）：「表 12-1 有害事象の重症度」参照
- 重篤度（被験者の状態）：重篤・非重篤
- 発現時期：発現日・消失日
- 転帰：回復・未回復、判定日
- 処置：あり・なし（処置ありの場合：投与中止、休薬、併用薬・併用療法変更）
- 治験薬（アバタセプトもしくはプラセボ）との因果関係：「表 12-2 治験薬との因果関係」参照

なお、対処療法を行った場合、薬剤名、用法・用量、併用療法開始日及び併用療法終了日の情報を収集する。

表 12-1 有害事象の重症度

軽度	容易に耐えられ、日常生活に支障をきたさない
中等度	日常生活に支障をきたす
重度	日常生活を送ることができない

表 12-2 治験薬との因果関係

なし	治験薬投与との合理的な理由がない
あり	治験薬投与との合理的な理由がある
不明	上記分類に当てはまらない

注: 「あり・なし」に分類する場合、「不明」は「あり」に含める。

なお、治験薬との因果関係のある有害事象の集計に際しては「不明」を「あり」に含める。

因果関係「なし」の場合は、治験薬との因果関係なしの理由を以下の内容から選択する。

- 1) 治験薬の薬理作用から推定不可能
- 2) 当該治験薬と同じ有効成分を含有する薬剤に同様の報告がない
- 3) 治験薬の投与中止、中断又は休薬により軽減もしくは消失しない
- 4) その他

なお、因果関係「なし」の理由が「その他」の場合は、理由の詳細を記録すること。

12.5. 有害事象の追跡調査

有害事象が発生した場合、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いずれか遅い方まで追跡調査を実施する。

12.6. 喘息の増悪（発作）発生時の対応

11.1.2 に示す「臨床的に有意な喘息の増悪」が発現した場合、治験責任/分担医師は喘息予防・管理ガイドライン 2012⁴の「急性増悪（発作）への対応（成人）」に従い、適切な治療を行う。

治験責任/分担医師は安全性の観点から治験の継続の可否を十分に検討する。なお、喘息の増悪は対象疾患に関連するものであり、12.2 重篤な有害事象 (SAE) の定義に合致する場合を除き、有害事象として記録しない。

治験責任/分担医師は、自宅にて発作が発現し、予め処方されたレスキュー薬にて改善した場合は、患者日誌にレスキュー薬の使用についての記載を行うよう、被験者に指導する。

13. 統計解析

本項に記載された解析項目及び解析方法の詳細は、別途作成する統計解析計画書に記載し、規定する。

13.1. 症例の取扱い及びデータの採否

治験調整医師は、全症例の症例報告書の固定後、以下の方法に従って症例の取扱いを決定する。

- 治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、治験薬投与が完了した場合、完全例として取扱う。
- 適格例として登録された後に、組み入れ違反もしくは不適格であることが判明した場合は不適格例として取扱う。
- 治験実施計画書からの重大な逸脱（例えば、併用療法違反等の本治験の結果に重大な影響を与える可能性のある逸脱）がある場合、逸脱例として取扱う。
- 治験薬投与期間中に治験責任医師等の判断又は被験者の意思により治験を中止した場合、治験薬投与期間中の中止例もしくは脱落例として取扱う。
- 後観察期間中に治験責任医師等の判断又は被験者の意思により治験を中止した場合、後観察期間中の中止例もしくは脱落例として取扱う。

また、検査、観察の欠測及び実施日のずれなど、治験実施計画書からの逸脱が発生した場合、該当するデータの採否を検討し、決定する。

なお、症例の取扱い及びデータの採否を決定する際、必要に応じて治験責任医師らと協議する。

13.2. 解析対象集団

有効性の解析対象集団は、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（「有効性の解析対象集団」：Per protocol set, PPS）とし、安全性の解析対象集団は、安全性解析対象集団（Safety analysis set, SAS）とする。

解析対象集団の定義を以下に示す。

1) 最大の解析対象集団（FAS）

登録された症例のうち、重大な GCP 不遵守（契約違反、同意未取得など）がなく、対象疾患の喘息患者であることが確認され、主要評価項目が得られた症例の集団を FAS とする。

2) 有効性の解析対象集団（PPS）

FAS のうち、有効性評価に重大な影響を及ぼす選択基準の逸脱、除外基準の抵触及びその他の治験実施計画書からの逸脱が確認された症例を除く集団を PPS とする。なお、軽微な抵触・逸脱の症例は除かないこととし、最終的な扱いは、盲検下での症例検討委員会にて決定する。

3) 安全性解析対象集団（SAS）

登録された症例のうち、重大な GCP 不遵守がなく、治験薬が一度でも投与された症例の集団を SAS とする。

13.3. 統計解析の方法

13.3.1. 一般的原則

解析は、全症例の CRF を固定し、症例の取扱い及びデータの採否が決定した後に実施する。区間推定の信頼係数は両側 95%とする。また、評価項目に係る検定の有意水準は両側 5%とする。なお、検定はあくまでも結果の解釈を補助するものとし、参考として P 値を示すものとする。

13.3.2. 人口統計学的及びベースラインの特性

SAS,FAS 及び PPS を解析対象集団として、被験者の人口統計学的及びベースラインの特性を投与群別に集計する。名義尺度及び順序分類尺度の項目は頻度集計を行い、計量値は基本統計量を算出する。

13.3.3. 有効性評価

有効性評価の主たる解析対象集団は PPS とする。また、参考として、FAS を解析対象とした解析も行う。

13.3.3.1. 主要評価項目

投与群別の喘息治療の効果判定に関連する呼吸機能検査値 (FEV₁) を、治験薬投与期間終了時 (24 週目 : Visit 9) とベースラインからの変化 (治験薬投与前後の差 : 以下、前後の差) を投与群間で比較する。それぞれの群の 95%信頼区間を求め、あわせて 2 群の差の 95%信頼区間も求める。参考として実施する統計解析手法は順位和検定を用いる。さらに、必要に応じて、箱ひげ図等で前後の差を表示する。

13.3.3.2. 副次評価項目

- 1) 呼吸機能検査 : \dot{V}_{25} 、 \dot{V}_{50} 、FEF_{25-75%}、PEF、FVC (スパイロメーター) の前後の差、変化率
- 2) 臨床的に有意な喘息増悪の回数
- 3) 末梢血 T 細胞のサイトカイン産生および増殖反応
- 4) レスキュー薬 (SABA) の使用回数
- 5) ピークフローメーターによる起床時 PEF 値
- 6) 喘息コントロール質問票 (スコア)

Visit 1 (スクリーニング時) と Visit 2 (投与開始日) の値の平均をベースライン値[#]とし、Visit 10 (follow up 観察期間終了時) までの規定 Visit 時にて投与群間を比較する。統計解析手法の詳細は、別途解析計画書に記載する。

必要に応じて、箱ひげ図等で経時変化を表示する。

[#] : ベースライン値として Visit 1 (スクリーニング時) あるいは Visit 2 (投与開始日) のいずれかしかデータがない場合は、そのデータをベースライン値とする。

13.3.4. 安全性評価

安全性評価の解析は、SAS を対象とする。

13.3.4.1. 有害事象

治験薬投与期間及び後観察期間中に発現した有害事象は、発現件数、発現例数及び発現率とその95%信頼区間を算出する。

また、有害事象は有害事象名、重症度、重篤度、治験薬との因果関係、発現日、転帰、転帰日及び処置の有無等を要約し、一覧に示す。なお、症状は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA-J Ver. 17.0) の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で読み替えたものを集約する。

登録症例で前観察期間中に発現した有害事象は、有害事象名、重症度、重篤度、発現日、転帰、転帰日、処置の有無を一覧に表記する。なお、前観察期間中はアバタセプトを投与していないので、治験薬との因果関係は「なし」とする。

13.3.4.2. バイタルサイン

治験薬群ごとに、各検査時点での基本統計量を算出する。また、平均値±標準偏差の経時的推移を図示する。

心電図に関しては、異常の認められた症例に関して、その概略を記述する。

13.4. 症例数の設定

成人の重症喘息患者として30例 (アバタセプト群：15例、プラセボ群：15例)。

【設定根拠】

本治験では、アバタセプトを初めて成人の重症喘息患者に投与するため、アバタセプトの喘息パラメータに対する作用を推定できる過去のデータがない。そのため、実施可能性を考慮して30例と設定した。

なお、今後の臨床試験の設計に必要な情報を得るためには小規模であってもプラセボを対照とした比較試験が必要と考え、プラセボ投与例群を15例、アバタセプト投与群を15例とした。ただし、アバタセプトのプラセボ製剤が入手できないため、非盲検担当者を配置して被験者に投与する点滴静注液を非盲検にて調製させ、評価者である治験医師及び被験者を盲検状態とする。

14. 個人情報の保護

本治験の関係者は被験者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払う。ここで、被験者の個人情報とは、診察、検査などにより実施医療機関が知りうるすべての被験者情報をいう。

被験者の同定は、登録時に発行される被験者識別コードを用いて行う。被験者の匿名性を維持するため、治験責任医師は、被験者識別コードによって症例を特定する。治験責任医師等は、被験者を特定しうる資料を機密事項として厳重に管理する。

15. 治験の品質管理および品質保証

15.1. 治験実施計画書の遵守

治験責任医師等は、被験者の緊急の危険回避のために行う処置等を除き、事前の治験審査委員会の承認を得る前に、治験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

被験者の安全性に影響を及ぼす事項もしくはこの治験の科学的品質に影響を与える事項（治験デザイン、投与量、評価基準、症例数、登録基準等）を変更する場合は、事前に治験実施計画書の改訂を要する。改訂された治験実施計画書は、事前に治験審査委員会の承認を得る必要がある。

治験責任医師等は、被験者の緊急の危険回避等の止むを得ない理由の場合は、事前の治験審査委員会の承認を得ることなく治験実施計画書を逸脱あるいは変更することができる。その際、治験責任医師等は、直ちに医療機関の長および治験調整医師に報告するとともに、速やかに治験審査委員会に書面を以って通知する。加えて、治験責任医師等は、治験実施計画書からのすべて逸脱の内容について、記録を残す。

15.2. モニタリング

自ら治験を実施する者は本治験が本治験実施計画書および GCP 省令を遵守して実施されていることを確認するため、モニタリングを実施する。

15.3. 原資料の閲覧

実施医療機関は、自ら治験を実施する者（治験調整医師）、監査担当者、治験審査委員会または規制当局の求めに応じて、原資料等のすべての治験関連記録を直接閲覧に供する義務を有する。

16. 治験実施計画書の改訂

治験実施中に治験実施計画書の規定を変更する必要があるが生じた場合、治験調整医師は、他の自ら治験を実施する者と協議しその要否を判断する。変更が必要と判断された場合、治験調整医師は、この変更内容を反映して治験実施計画書を改訂する。治験実施計画書を改訂する場合（特に被験者のリスク又は負担を増加させる可能性のある場合）は、実施医療機関等の治験審査委員会によりその妥当性について審査され、承認されなければならない。

17. 記録の作成

本試験では、EDC を用いて CRF をもとに作成されたデータベースに症例を登録し、記録とその管理を行う。データベースへの被験者情報の入力から、データの入力とその管理、データ等の

出力については、詳細な手順書を別途用意する。

17.1. 症例報告書の作成及び提出

- 1) 治験責任／分担医師は、被験者からの同意取得後、速やかにデータベースにその被験者情報の入力を行う。
- 2) 治験責任／分担医師は、被験者の観察毎に、データベースにその被験者情報の入力を行う。
- 3) 治験協力者が EDC を用いてデータ入力の補助を行う場合は、治験協力者は原資料内に記載されている内容を変更することなく、記載されている通りにデータの入力を行う。
- 4) 治験が終了し被験者の全てのデータ入力完了後、治験責任医師はその内容を確認する。
- 5) 治験責任医師は、被験者の全てのデータ確認後、データベース上で電子署名を行うことで症例報告書を確定し、治験調整医師にデータを提出したものとす。
- 6) 各施設の治験責任医師は、自施設の被験者のデータを電子媒体（CD など）で治験調整医師から受け取る。
- 7) 治験責任医師は、治験調整医師から電子媒体で受け取ったデータが、電子署名を行った提出時のデータと同じであることを確認する。
- 8) 治験責任医師は、受け取ったデータの確認後、自施設にてデータを保管する。

17.2. 症例報告書記入上の注意

データベースへの入力は、入力マニュアルに従って行う。また、「記入漏れ」を区別できない空欄には、その理由（実施せず等）又は”！”マークを入力する。

17.3. 症例報告書の修正

データベースの修正が必要な場合は、データベースを修正する際にその理由を記載し、修正履歴とともにデータベース内に記録を残す。

18. 原資料等

原資料とは、CRF 等に記入されたデータの元となるデータ（原データ）が記録されている文書等の記録類（例えば、診療記録、検査記録、被験者の同意文書、喘息日誌、処方記録、レントゲン写真、その他の記録媒体）のことをいう。CRF 以外では要求されず、かつ診療情報、診療録に記載の必要がないと判断されたものは、CRF に記載されたデータを原データとし CRF そのものを原資料とする。

実施医療機関は、原資料、治験実施計画書、治験薬概要書、治験中に発生した新たな安全性情報、治験審査委員会に関する記録、契約書、治験薬管理記録等を含む本治験に係るすべての記録類を適切に保存、管理しなければならない。特に、被験者が本治験に組み入れられた事実に関する原資料中の記録は必ず保管すること。

18.1. 原資料等の直接閲覧

実施医療機関は、モニタリング、監査、治験審査委員会又は規制当局による調査に協力する。また、その際、原資料、治験実施計画書、治験薬概要書、治験中に発生した新たな安全性情報、治験審査委員会に関する記録、契約書、治験薬管理記録等を含む本治験に係るすべての記録類を直接閲覧に供する義務を有する。

19. 記録の保管

19.1. 治験実施医療機関

原資料、治験実施計画書、治験薬概要書、治験中に発生した新たな安全性情報、治験審査委員会に関する記録、契約書等を含む本治験に係るすべての記録類は、実施医療機関の長が定めた記録保存責任者が、以下のうちいずれか遅い日まで保管する。

- 1) 当該被験薬に係る追加適応承認日（開発を中止した旨の連絡を受けた場合には、通知を受けた日から3年が経過した日）
- 2) 治験の中止又は終了後3年が経過した日

19.2. 自ら治験を実施する者

CRF、治験実施計画書、治験薬概要書、治験中に発生した新たな安全性情報、治験審査委員会に関する記録、契約書、総括報告書等を含む本治験に係るすべての記録類は、自ら治験を実施する者が定めた記録保存責任者が規定の時期まで保管する。また、自ら治験を実施する者は被験薬の追加適応承認取得、開発の中止等を速やかに実施医療機関に文書で連絡する。

20. 金銭の支払い及び保険

20.1. 治験協力費

治験に参加された場合の交通費等の負担軽減費（治験協力費）については、実施医療機関の規定に従う。

20.2. 保険

自ら治験を実施する者は、治験に係る被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な処置を講じる。

21. 公表に関する取り決め

自ら治験を実施する者から実施医療機関等に提供されるすべての情報、並びに本治験の実施により得られたすべての情報は、自ら治験を実施する者に帰属する秘密情報であり、知的所有権により保護される。これらの秘密情報は、当該治験に関連する目的に限定して当該治験の関係者のみに限定して提供されるものであり、自ら治験を実施する者（治験調整医師が代表）の文書による承諾なしに第三者に開示することはできない。