

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月中旬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. 健康危惧情報

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-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. 45th 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