

## 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) 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. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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

6. 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

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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