

平成28年度 委託研究開発成果報告書

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 殿

(契約者)

機関名 : 学校法人慈恵大学

所属 役職 : 理事長

氏 名 : 栗原 敏

(公印不要)

上記研究開発に関する成果の報告書を委託研究開発契約書第17条の規定に基づき別添の通り提出します。

※ P7の補足資料(作成上の留意事項、1.公表に関して)をご確認ください。

I. **基本情報(公開)** ※AMEDのHPでの公開情報となります。

事業名 : (日本語) 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野

(英語) Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology
(Research on Allergic Diseases and Immunology)

研究開発課題名 : (日本語) 乳幼児喘息に対するフルチカゾン間欠吸入と連日吸入の増悪抑制効果に関する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

(英語) Daily versus intermittent inhaled fluticasone in toddlers with recurrent wheezing:
Multicenter, double-blind, randomized controlled study (DIFTO study)

研究開発担当者 (日本語) 東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科 教授 勝沼俊雄

所属 役職 氏名 : (英語) The Jikei University Daisan Hospital, Professor, Toshio Katsunuma

実施期間 : 平成26年4月1日 ~ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語)

開発課題名 : (英語)

分担研究 (日本語) 乳幼児喘息に対するフルチカゾン間欠吸入と連日吸入の増悪抑制効果に関する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験：有用性評価
開発課題名： (英語) Daily versus intermittent inhaled fluticasone in toddlers with recurrent wheezing: Multicenter, double-blind, randomized controlled study (DIFTO study) : Evaluation of effectiveness

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構三重病院 院長 藤澤隆夫
所属 役職 氏名： (英語) Takao Fujisawa, Director, National Mie Hospital

分担研究 (日本語) 乳幼児喘息に対するフルチカゾン間欠吸入と連日吸入の増悪抑制効果に関する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験：安全性評価
開発課題名： (英語) Daily versus intermittent inhaled fluticasone in toddlers with recurrent wheezing: Multicenter, double-blind, randomized controlled study (DIFTO study) : Evaluation of safety

研究開発分担者 (日本語) 獨協医科大学 小児科 教授 吉原重美
所属 役職 氏名： (英語) Shigemi Yoshihara, Professor, Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University

分担研究 (日本語) 乳幼児喘息に対するフルチカゾン間欠吸入と連日吸入の増悪抑制効果に関する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験：臨床薬理的検討・実施体制助言
開発課題名： (英語) Daily versus intermittent inhaled fluticasone in toddlers with recurrent wheezing: Multicenter, double-blind, randomized controlled study (DIFTO study) : Evaluation and support from a view of clinical pharmacology

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療センター開発企画部 開発企画主幹 中村秀文
所属 役職 氏名： (英語) Hidefumi Nakamura, Department of Development Strategy, National Center for Child Health and Development

II. 成果の概要（総括研究報告：公開）

・ 研究開発代表者による報告の場合

和文と英文の両方を作成してください。

勝沼俊雄教授（東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科）、藤澤隆夫院長（国立病院機構三重病院）、吉原重美教授（独協医大小児科）、中村秀文主幹（国立成育医療センター開発企画部）は、乳幼児喘息患者を対象にフルチカゾン（Fluticasone propionate; FP）間欠吸入の増悪抑制効果に関して連日吸入を対照としたランダム化比較試験を実施した。

近年、喘息症状の増悪が予見される状況でのみ吸入ステロイド（Inhaled corticosteroids; ICS）を投与する間欠吸入という新しい治療概念が注目されている。軽症喘息に対して ICS 間欠吸入は、従来の標準治療である連日吸入と同程度の有効性が示唆されている。しかし最新のシステマティックレビューは、両者の同等性を確立するには根拠不十分と論結している。勝沼らは、喘息素因が強い 12～59 ヶ月の軽症持続型喘息児を対象（目標人数 500 人）に、多施設で二重盲検ランダム化並行群間比較試験を行ってきた（間欠吸入群：プラセボ吸入一日 2 回。感冒症状出現時等に FP 吸入。連日吸入群：FP 吸入一日 2 回。感冒症状出現時等にプラセボ吸入）。本研究は 48 週間の介入試験であり、主要評価項目は増悪発生率（人年）比である。当初計画では計 3 年で研究を終える予定であったが、3 年終了時点での登録者は 82 人（達成率 16%）で終了となった。今後は寄附金により研究を遂行する予定である。

Dr. Katsunuma, Dr. Fujisawa, Dr. Yoshihara and Dr. Nakamura has been conducted a multi-centered, double-blind, randomized controlled trial to clarify the effect of intermittent use of inhaled corticosteroids (ICS) in the long-term management of children with recurrent wheezing. Recently, intermittent use of ICS has been shown as a new strategy of long-term management for preschool children with recurrent wheezing. And it is suggested that intermittent use of ICS has the effectiveness which is equivalent to daily low-dose ICS. However, the recent systematic review concluded that there was low quality evidence that intermittent and daily ICS strategies were similarly effective in the long-term management of asthma. Professor Katsunuma et al. conducted a double-blind, randomized controlled trial at over 100 hospitals in Japan. Patients are randomized to one of two treatment groups and followed for 48 weeks [A. Daily ICS (Fluticasone twice daily) and with matched placebo during upper respiratory tract infection (URTI) for 7days. B. Intermittent fluticasone for 7 days during URTI and daily placebo]. They enrolled children 12-59 months of age with positive asthma predictive index. The primary outcome is the rate of exacerbations requiring systemic corticosteroids. Although the final target number for enrollment is 500, it has not completed at the end of March in 2017 (82 children has been enrolled). DIFTO study will be continued based on donation in future.

・ 研究開発分担者による報告の場合

以下に研究開発代表者名（機関名・所属・氏名）を記載してください。

研究開発代表者： _____ 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表（公開）

（1）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

※著者名、タイトル、掲載誌名、発表年、巻、号、頁を発行日順に記載してください。また、研究開発担当者には下線を引いてください。

（記入例 1）栄目戸太郎，栄目戸花子，栄目戸研太．△△に関する研究．〇〇紙．2015，111，2222-33．

（記入例 2）AMED T，AMED H，AMED K．Research for △△．Journal of 〇〇．2015，111，2222-33．

- 1.
- 2.
- 3.

（2）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

※発表題目、口頭・ポスター発表の別、発表者氏名、発表した場所、発表した時期、国内・外の別を記載してください。また、研究開発担当者には下線を引いてください。

（記入例）△△について，口頭，栄目戸太郎，栄目戸花子，××フォーラム，2016/11/11，国内．

- 1.
- 2.
- 3.

（3）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

※発表した演題等、発表者氏名、発表した場所、発表した時期、国内・外の別を記載してください。また、研究開発担当者には下線を引いてください。

（記入例）△△について，栄目戸太郎，××シンポジウム，2016/11/11，国内．

- 1.
- 2.
- 3.

『「国民との科学・技術対話」の推進について(基本的取組方針)』(平成 22 年 6 月 19 日科学技術政策担当大臣、総合科学技術会議有識者議員)において、「研究活動の内容や成果を社会・国民に対して分かりやすく説明する、未来への希望を抱かせる心の通った双方向コミュニケーション活動」を「国民との科学・技術対話」と位置づけています。1 件あたり年間 3,000 万円以上の公的研究費の配分を受ける場合には、「国民との科学・技術対話」への積極的な取組みが求められています。詳しくは以下をご参照ください。

<http://www8.cao.go.jp/cstp/output/20100619taiwa.pdf>

公開情報（続き）となります

（4）特許出願

※特許出願番号の公開を希望する場合のみ、以下の例を参考にして、特許出願番号を記載してください。
なお、対象となるのは、当該年度の研究開発成果に係る特許出願です。

※特許出願は、原則、特許出願の日から 1 年 6 ヶ月間公開されないことにご注意ください。

※特許出願が共同出願である場合又は貴学以外が出願人である場合は、他の出願人全員に特許出願番号の公開の可否について必ずご確認ください。

（記入例 1） 特願 2016-△△△△△△号

（記入例 2） US 10/△△△△△△

出願国によって表記が異なりますので、出願国に応じて以下のように記載してください。

日本：特願 2016-△△△△△△号	ドイツ：DE 10 2016 △△△ △△△
国際出願：PCT/JP2016/△△△△△△	韓国：KR 10-2016-△△△△△△△
米国：US 10/△△△△△△	フランス：FR 16△△△△△
欧州：EP16△△△△△△	イギリス：UK16△△△△△

以下（非公開）は、非公開情報となります（*）

（*原則公開しませんが、内容の一部を公開する必要が生じた場合等、別途ご相談の上、ご了解後に公開させて頂く場合があります）

IV. 成果の概要（非公開）

* II の総括研究報告の内容以外で、非公開とする成果の概要を記載してください。

(1) 研究開発成果の概要

(2) 研究開発項目の実施状況及びマイルストーンの達成状況

(研究開発計画書の II.2. 担当別 研究開発概要に対応)

2. 研究開発の主なスケジュール（ロードマップ）														
研究開発項目 ・マイルストーン	担当者 氏名	第1年度(2014年度)				第2年度(2015年度)				第3年度(2016年度)				達成率
		1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	
1. 研究体制確立 ・体制確立 ・プロトコル作成（含 IRB 審査）	勝沼 吉原 藤澤 中村		←→											100% 100%
2. 研究資材作製 ・ダブル・ダミー ・説明 DVD ・症例ファイル（CRF 含 む） ・CRF・各種手順書 ・電子喘息日誌	勝沼		←→											100% 100% 100% 100%
			←→											
						←→								
						←→								
3. 研究推進 ・参加施設拡充	勝沼 藤澤 吉原		←→											100%
4. 臨床研究保険 ・保険料設定	勝沼					←→								100%
5. 登録 ・対象患者登録	全員												←→	16% (27%)
6. 介入 ・48 週間の治療介 入	勝沼 吉原 藤澤 中村												←→	8% (13%)

非公開情報（続き）となります

（3）データベース等の整備関連

【 該当： 有 ・ 無 】

※成果としてのデータベース等の整備があれば、データベース名、公開の有無と所在場所（URL）を記載してください。

（記入例）〇〇と△△の機能関係のデータベース（専門データベース名）、有、URL：<http://www.~>

- 1.
- 2.
- 3.

（4）特許出願

【 該当： 有 ・ 無 】

※「有」を選択した場合は、以下の例を参考に、当該年度の研究開発成果に係る特許出願に関する情報を、Ⅲ.（4）に記載の特許出願を含めてすべて記載してください。また、特許出願等に関する事後調査の窓口となる担当者（特許出願等の管理する担当者等）も記載してください。

1. 特許出願について

※出願番号、出願日、発明の名称、出願人名の順に記載してください。

No	出願番号	出願日	発明の名称	出願人名
例	特願 2016-012345 号（※1）	2016.10.23	映像装置	国立大学法人医療大学（※2）
例	PCT/JP2016/012345（※1）	2016.10.05	化合物の製造方法	国立大学法人医療大学（※2）
1				
2				
3				
4				

（例※1）必ず出願番号を記載してください（桁数、ハイフン-スラッシュにご注意ください）。

出願国によって表記が異なりますので、出願国に応じて以下のように記載してください。

日本：特願 2016-△△△△△△号	ドイツ：DE 10 2016 △△△ △△△
国際出願：PCT/JP2016/△△△△△△	韓国：KR 10-2016-△△△△△△△△
米国：US 10/△△△△△△	フランス：FR 16△△△△△△
欧州：EP16△△△△△△	イギリス：UK16△△△△△△

（※2）出願人が複数の場合は、すべての機関等を記載してください。

2. 特許出願等に関する事後調査の窓口となる担当者（特許出願等の管理する担当者等）

所属・役職名、氏名	
Email アドレス	
電話番号	

非公開情報（続き）となります

V. 活動（班会議・運営委員会等の活動等）

班会議開催（登録促進につき議論）：5月14日

VI. 実施体制

【計画様式1 付属資料1】研究開発参加者リストの通り

作成上の留意事項

1. 公表に関して

- (1) 提出締切り時点（事業年度終了6 1日後）の情報として、毎年度当機構ホームページ上に公開されます。知的財産関連の情報等公開に適さない内容が含まれていないか十分ご注意ください。
- (2) 委託研究開発成果報告書（報告様式4）を提出した時点で、公表について承諾したものとします。
- (3) 研究成果の公表により、特許権を取得できない、ノウハウとして秘匿すべき事項（例えば、製造条件の詳細）が第三者に知られる、研究開発において第三者に先を越されるといった事態が起こり得ます。特に、創薬研究については、化合物情報(有効成分)、生物活性情報と治療対象疾患の情報から第三者が容易に研究内容を把握できてしまうため、次のように、化合物情報と生物活性情報（治療対象疾患）のいずれかを公表しないといった工夫をすることが必要です。公表資料に記載する事項については、各研究機関の知的財産担当者等と相談することをお勧めします。

例1. ある化合物の生物活性が新規である場合

× 課題名：A B 1 2（名称から化学構造式が明らか）のY Zキナーゼ阻害活性

○ 課題名：化合物XのY Zキナーゼ阻害活性

→ 公表資料においては、例えば、化合物情報の具体的な開示を避ける。

例2. 標的（Y Zキナーゼ）が抗がん剤のターゲットとして新規である場合

× 課題名：化合物Xを有効成分とするY Zキナーゼ阻害剤－新規機序による抗がん剤の開発

○ 課題名：化合物Xを有効成分とする新規抗がん剤の開発

→ 公表資料においては、Y Zキナーゼが抗がん剤の新規ターゲットとなることは、できる限り開示しない。化合物Xの具体的な開示も避ける。

2. 総括研究報告に関して

- (1) 研究開発代表者は、分担研究者の分も含め、課題全体についての成果の概要を総括研究報告として作成してください。
- (2) **和文と英文、両方の作成が必要**となります。当該年度の研究成果が明らかになるように、図表は含めず、それぞれ**1枚程度、文字の大きさは、10～12ポイント程度**としてください。
- (3) 研究開発期間最終年度の場合、研究開発代表者は、分担者分を含む、初年度から最終年度までの全研究開発期間における活動総括概要を作成してください。
- (4) 和文と英文の作成例は以下の通り。

和文

○○○○教授（○○大学 大学院○○研究科）、○○ ○○ チームリーダー（○○株式会社）らのグループとともに、○○○○受容体X型（XXX）遺伝子変異による○系統疾患の疾患特異的○○○細胞モデルおよび疾患マウスモデルにおいて、○血症治療薬である○○に○の成長を回復させる効果があることを見出した。

○系統疾患の一つである○○症（○○と略）と○○症（○○と略）は○○の遺伝子変異で起こり、成長○○の異常により○○と○○障害を示す、現在は有効な治療薬がない疾患である。○○グループは、患者の○○○細胞から○○細胞を分化誘導して○○組織を形成し、○○○細胞による○系統疾患モデルを構築した。また、この細胞モデルを用いて、○○が○○の治療に有効である可能性を示した。

英文

XXX mutations in the XX growth factor receptor X gene (XXXX) result in XXXX, such as XXX (XXX). The lack of disease models using human cells has identification of a clinically effective treatment for these diseases. Here we show that XXX treatment can XXX models and a mouse model of XXX. We converted XXX and XXX patients into XXX. The differentiation of XXX and XXX resulted in the formation of XXX . We found that XXXXX... These results suggest that...