

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：重症喘息を対象とした CTLA4-Ig (Abatacept、オレンシア®) の適応拡大をめざした医師主導治験および非臨床研究
2. 研究開発代表者： 森 晶夫 (独立行政法人国立病院機構相模原病院)
3. 研究開発の成果

われわれは、森が研究代表者を務めた厚生労働科学研究 (平成12～23年度) の成果として、わが国の重症喘息の大部分は非アトピー型で、短期間にステロイド依存に陥る、ステロイド抵抗性を特徴とするタイプが半数以上を占めることを明らかにした。T細胞レベルのステロイド抵抗性は、共刺激とサイトカインによって誘導される。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、T細胞のステロイド抵抗性にに基づいた、ステロイド抵抗性喘息モデルを世界に先駆けて樹立し、CTLA4-Ig (abatacept、オレンシア®) が *in vitro*、*in vivo*においてステロイド感受性を改善する効果を見出した。そこで、現時点では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た医師主導治験を計画、立案、実施してきた。まず平成25年度の2次募集課題として採択され、直ちに日本アレルギー学会より推薦を得て、日本医師会治験促進センター治験候補薬リストに申請した結果、掲載された。その上でPMDA戦略相談 (事前面談) に臨んだ。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 (第2年度) には、PMDA戦略相談 (対面助言) を継続し、書面審査を経て、8月に対面助言終了に到った。これを受けて、治験実施4施設のIRBへの治験申請を行い、10月、11月には、3施設 (国立病院機構南岡山医療センター、相模原病院、東京病院) から承認を得た。平成27年1月に九州大学AROの承認が得られた。厚生労働大臣への治験届出を行った後、医師主導治験参加施設全体のキックオフミーティングを開催した。2月には各施設個別のミーティング開催のうえ、エントリーを開始した。平成27年度の本研究課題の実施内容としては、前年度2月に開始した症例エントリーを継続し、さらに投薬期間、後観察期間へと進化した。全施設での同意取得は34例 (計画では30例) 、規準を満たしたエントリーが23例であった。9月にエントリー期間を終了、平成28年3月末に投薬期間を終了した。平成28年3月末時点では、15例で後観察期間を含む全治験期間が終了した。業務内容としては、前年度より引き続き、症例スクリーニング、選択、同意取得、割付、検査、治験薬投与、経過観察、データ登録、喘息増悪 (副次評価項目の一つ) 対応に加え、プロトコル、Q&Aの整備、院内・院外ネットワークの実施上での課題整理、対策、治験総括報告書の作成準備、モニタリング等を行った。当初は、平成28年3月末を以て本課題を終了することを目標にエントリー期間を5ヶ月と短く設定しすぎていたこと、PMDAの指摘に従って二重盲検試験に変更した結果症例数を増やしたことを理由として、一定の症例数を確保した上で、本医師主導治験の質を向上する目的に、AMEDの許可を得てエントリー期間を3ヶ月間延長した。そのために、平成28年4月に後観察期間終了、4～6月データ固定、解析、結果報告をスケジュールしている。

本課題に関する非臨床研究としては、われわれが独自に樹立したT細胞クローン移入によるステロイド抵抗性喘息モデルを活用し、CTLA4-Igの効果、用量、作用機序、投与経路等について基礎的な解析を進めるとともに、CD86、CD80 siRNA気道投与、低分子化合物によるステロイド抵抗性克服モデル治療について解析することで、CTLA4-Ig経気道投与 (吸入薬) 、より安価な次世代治療薬の可能性を示した。

ステロイド抵抗性克服による医学的恩恵は単に喘息分野に留まらず、重症のアトピー性皮膚炎、花粉症など他の難治性炎症疾患分野にも大きなインパクトを与えることが期待される。

4. その他

- 1) 学会誌・雑誌等における論文 7件
- 2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表 21件
- 3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み 2件
- 4) 特許出願 なし