

(説明書)

「重症気管支喘息患者の生物学的製剤の有効性を予測するバイオマーカーの探索研究へのご協力（ご参加）について」

1. 研究の名称

重症気管支喘息患者の生物学的製剤の有効性を予測するバイオマーカーの探索

2. 研究機関の名称及び研究責任者の氏名

研究責任医師

(国研) 国立成育医療研究センター研究所 免疫アレルギー・感染研究部 松本健治

研究分担医師

(独立行政法人(以下、(独))) 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター・アレルギー性疾患研究部 気管支喘息研究室 関谷 潔史

(国立大学法人(以下、(国学))) 富山大学学術研究部医学系 小児科 高崎 麻美

(国研) 国立国際医療研究センター 第五呼吸器内科 飯倉 元保

(国学) 鹿児島大学 学術研究院医歯学域医学系 呼吸器内科学 井上 博雅

(大学法人(以下、(学))) 近畿大学 医学部内科学教室 呼吸器・アレルギー内科部門 岩永 賢司

(国学) 高知大学 教育研究部医療学系臨床医学部門 小児思春期医学 大石 拓

(国学) 高知大学 教育研究部医療学系臨床医学部門 血液・呼吸器内科 大西 広志

(国学) 福井大学 医学系部門医学領域 小児科学 大嶋 勇成

(学) 東海大学医学部医学科内科学系 呼吸器内科学 小熊 剛

(学) 慈恵大学 東京慈恵会医科大学 小児科学講座 勝沼 俊雄

大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター 小児科 亀田 誠

(国学) 大分大学医学部 小児科 是松 聖悟

(学) 日本大学医学部 呼吸器内科学 権 寧博

藤田医科大学医学部 小児科 近藤 康人

昭和大学 呼吸器・アレルギー内科 相良 博典

東京女子医科大学 呼吸器内科学講座 多賀谷 悦子

(国学) 群馬大学大学院医学系研究科 小児科 滝沢 琢己

埼玉医科大学病院 小児科 徳山 研一

(学) 帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー学 長瀬 洋之

東京都立小児総合医療センター からだの専門診療部(内科系)アレルギー科 成田 雅美

名古屋市立大学 大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学 新実 彰男

(学) 東海大学医学部専門診療学系小児科学 望月 博之

(国学) 山口大学 大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座 長谷川 俊史

(国学) 群馬大学 大学院保健学研究科リハビリテーション学 久田 剛志

(国学) 筑波大学 医学医療系 呼吸器内科 檜澤 伸之

国立病院機構三重病院 藤澤 隆夫

あいち小児保健医療総合センター アレルギー科 松井 照明

(国学) 京都大学 大学院医学研究科呼吸器内科学 松本 久子

(学) 獨協学園 獨協医科大学 小児科学 吉原 重美

研究協力医師

(国研) 国立成育医療研究センター研究所 免疫アレルギー・感染研究部アレルギー研究室 森田英明

3. 研究の目的及び意義

気管支喘息は反復する気道の攣縮（ひゅーひゅー、ぜいぜいが生じます）と気道過敏性の亢進（少しの刺激によって発作が誘発されやすくなります）を特徴とする気道の慢性炎症性疾患です。肺に好酸球やリンパ球といった細胞が集まって活性化したり、抗原となるダニやほこりを吸い込んでマスト細胞が活性化することで、これらの症状が引き起こされると考えられています。しかし、症状としては同じ喘息発作であっても、風邪をきっかけに起こる発作と、ダニを吸い込んで起こる発作では、活性化する細胞が違うことが明らかにされてきており、喘息発作の仕組みは患者さんごとに違うと考えられています。

気管支喘息の治療の中心は、抗原が明らかな場合には抗原を避けることと、タバコや煙などを避けること、そして適切な治療薬を吸入あるいは内服することです。肺の炎症を鎮めるためにはステロイド剤の吸入が広く行われていますが、こうした治療だけでは症状が押さえきれない、治療抵抗性の患者さん（重症気管支喘息と呼びます）が、全体の約 1 割程度いると考えられています。

近年、こうした重症気管支喘息の患者さんには、肺でのマスト細胞や好酸球、リンパ球などの活性化を直接阻止する抗体医薬品（生物学的製剤と呼びます）が使われるようになってきました。生物学的製剤は抗体ですのでその標的となる分子は非常に限られており、それぞれ異なっている患者さんの喘息発作の仕組みに合わせて 4 種類の中から一つを選んで注射をすることになっています。そうした仕組みを予測する因子をバイオマーカーと呼び、現在 IgE 抗体の量、喀痰中（血液中）の好酸球の数、呼気中の一酸化窒素濃度をバイオマーカーとして使っております。

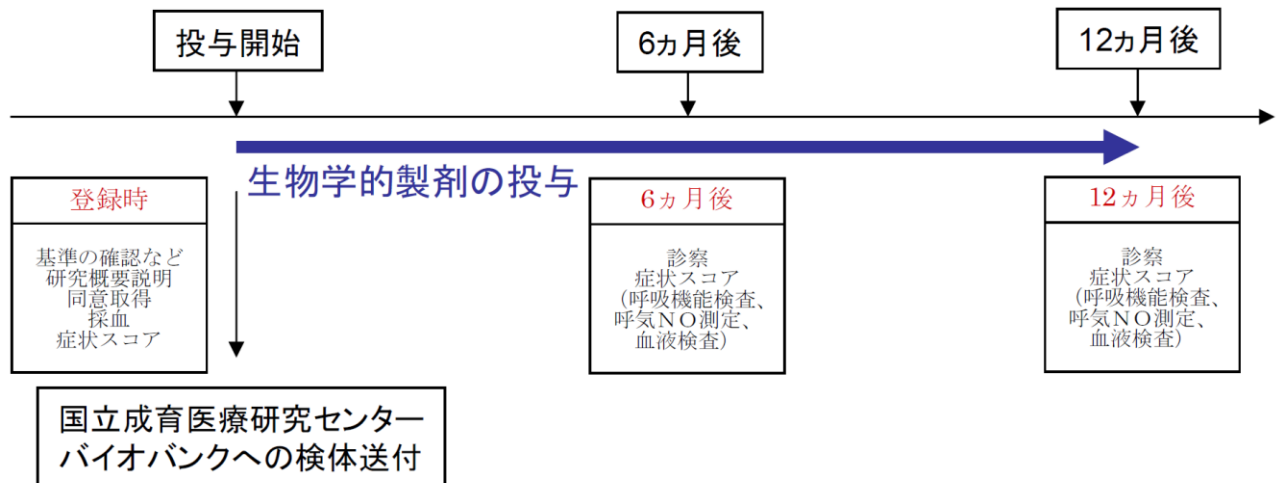
昨年、最初に認可された生物学的製剤であるゾレア（抗 IgE 抗体）の市販後調査の結果が報告されました。ゾレアは血液中の IgE 抗体と結合してマスト細胞の活性化を防ぐ抗体ですので、血液中の IgE 抗体が多い患者さんを選んで投与されてきたのですが、実際には約 6 割程度の患者さんにしか有効ではなかったという内容でした。このことは、IgE 抗体の量だけでは、せつかく生物学的製剤を使っても無駄になる可能性がある患者さんが存在することを意味しています。

この研究では、重症気管支喘息と診断され、生物学的製剤の投与を開始する方を対象として、生物学的製剤を 12 ヶ月使った後でその製剤で本当に喘息症状が良くなったかどうかを判定し、その判定結果を予め予測するバイオマーカーを新たに探すことを目的にしています。

4. 研究の方法及び期間

※研究期間：倫理審査委員会承認後から 2025 年 3 月 31 日迄。ただし、解析に十分な数の患者さんの参加が得られない場合には、研究期間を延長する可能性があります。その場合には、国立国際医療研究センターの倫理委員会の承認を得てから延長を行います。

それまでの期間であれば、お問い合わせに対し責任をもってお答えいたします。



※研究方法：この研究では、重症気管支喘息と診断され、生物学的製剤の投与を開始する方を対象として、生物学的製剤の開始前の採血の時に、血液を約 3 ml 余分に採取して、それを国立成育医療研究センターのバイオバンクに送って保管します。

患者さんには生物学的製剤を 6 ヶ月、12 ヶ月使った後で、その製剤で本当に喘息症状が良くなったかどうかを判定し、その判定結果を国立成育医療研究センターのデータセンターに連絡します。

これとは別に、国立成育医療研究センターの免疫アレルギー・感染研究部では、患者さんの肺の状態を試験管内で作り出して、その状況で増えてくる分子を網羅的に探すなどの方法で、バイオマーカーの候補となる分子を選び出します。そして、それらの分子の発現量を、生物学的製剤が有効であった患者さんと無効であった患者さんの、治療開始前の血液中で測定して比較し、治療の有効性を予め予測するバイオマーカーを新たに探し出してゆきます。

※研究への参加に同意いただいた場合は、

①開始時

喘息の状態を患者さん自身で判定するテストを受けていただきます。

また、呼吸機能の検査をします。

採血によるアレルギーの検査を行います。以上は通常診療の範囲内で、この研究への参加にかかわらず行う検査です。この研究では、採血時に約 3 ml の血液を余分に頂きます。この量の血液を採取することは健康や気管支喘息には全く影響がありません。

②6ヵ月後

喘息の状態を患者さん自身で判定するテストを受けていただきます。

また、呼吸機能の検査をします。

採血によるアレルギーの検査を行います。以上は通常診療の範囲内で、この研究への参加にかかわらず行う検査です。

③12ヵ月後

喘息の状態を患者さん自身で判定するテストを受けていただきます。

また、呼吸機能の検査をします。

採血によるアレルギーの検査を行います。以上は通常診療の範囲内で、この研究への参加にかかわらず行う検査です。研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む。

5. 研究対象者として選定された理由

重症気管支喘息の患者さんに生物学的製剤を投与する際には、患者さんの肺で起こっている状態を様々な角度から推測して、4種類の製剤から一つを選びます。そうした推測を助けてくれる指標であるバイオマーカーを新たに探し出すことによって、より患者さん個人々々に合った生物学的製剤の選択が簡単にできるだけでなく、無効な治療を減らすことに繋がると考えています。そのために、生物学的製剤を投与する前の段階の患者さんに研究への協力をお願いしています。

対象者：重症気管支喘息と診断され、生物学的製剤の投与を開始する方

選択基準：

- ① 20歳以上。
- ② 通常の治療（喘息予防・管理ガイドライン 2018 における治療ステップ 3 に該当）では気管支喘息症状のコントロールが不十分な者。
- ③ 本人もしくは保護者から研究参加の同意が得られている者。
- ④ 生物学的製剤を新たに開始する者。

除外基準：

- ① 生物学的製剤の投与が適切ではないと考えられる者。
- ② 明らかな免疫不全を合併していると判断した者。
- ③ 研究参加時に明らかな感染症に罹患している者。
- ④ 肝疾患・精神疾患・発達障害・心疾患・血友病・糖尿病・自己免疫疾患を有する者。
- ⑤ その他、重篤な疾患の合併等、責任医師が不相当と判断した者。

6. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

本研究に参加された場合のメリットはありません。一方、通常診療以外の検査は行いませんので、デメリットもありません。この研究の参加する際に 3 ml の血液を余分にいただきますが、この量の血液の採取は健康には全く影響しません。

7. 同意の撤回権

※一旦同意書を提出した方が、途中で、やめたくなった場合、いつでも同意を撤回する事が出来ます。また、同意を撤回してもその後の治療には影響はありません。

8. 不同意又は同意撤回の取扱い

※研究に参加するかどうかは、どうぞあなた自身のご意思でお決め下さい。この説明文書を読んだ後で参加に同意しなくても今後の治療に一切影響はありません。一旦同意書を提出した方が、途中で、やめたくなり、同意を撤回してもその後の治療にも影響はありません。撤回を希望される場合は診察担当医師か下記の連絡先までご連絡ください。ただし、研究終了後に結果を統計学的処理しデータを解析した後での撤回は、物理的に不可能となりますのでご了承下さい。

9. 研究に関する情報公開の方法

本研究の成果は学会や論文等で発表して社会に還元致します。その場合でも、研究に参加してくださった方々の名前等の個人情報をお知らせすることはありません。研究成果は、知財として成育

医療研究センターおよび国立相模原病院に帰属するものとする。

1 0. 研究計画書等の入手又は閲覧の方法

※本研究の計画書の一部はご希望される研究参加者の皆様には開示致します。研究責任者の国立国際医療研究センター呼吸器内科 飯倉元保までご連絡ください。連絡先は下に記載してあります。

1 1. 個人情報等の取扱い

※プライバシーの保護に関しては十分に配慮しますので、個人を特定できる情報が病院外部に漏れることはありません。研究中は、個人情報（研究参加者の氏名、生年月日、その他）の保護のために必要な措置（これを『匿名化』といいます）を行い、外部に出すことはありません。本研究で得られた検査結果は匿名化して扱われ、個人が特定されないように厳重に保護・管理いたします。研究結果は公的な学会、医学雑誌などに発表される予定です。もちろんその際には患者様の名前など個人情報が公表されることはありません。

1 2. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

保管：外来で担当医が研究 ID を付与して対応表を作成し、個人情報を削除（匿名化）した診療情報と血清のみを成育医療研究センターに送付します。診療情報の送付はパスワードをかけて E-mail で行います。成育内では、診療情報は、研究所 9 階 9-15 室のインターネットとは切り離れたコンピュータでパスワードロックをかけた状態で保管します。

血清は、凍結して送付され、成育バイオバンクに寄託されます。バイオバンクでは、本研究におけるバイオマーカー検索用の部分と余剰分を分注して管理致します。

廃棄：バイオバンクに寄託されるため、資料および検体は研究期間終了後も破棄しません。但し、研究期間終了後は対応表を破棄致します。

1 3. 研究の資金源等、利益相反等に関する状況

※この研究は、研究に参加したために特別な費用負担はありません。定期的に診察を受けていただくかなくてはなりません、その際に必要な検査や診療は通常の保険診療になります。

この研究にかかる費用は、令和2年度国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）の「重症気管支喘息患者の生物学的製剤の有効性を予測するバイオマーカーの探索」（研究代表者：国立成育医療研究センター免疫アレルギー・感染研究部部长 松本健治）により支払われます。

※この研究に関わる全ての研究者は、公正に研究を遂行します。もし本研究に関連して利害関係にある場合は各研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反の開示を行い、利益相反委員会の承認を得た上で研究に参加します。

1 4. 研究対象者等からの相談への対応

※本調査に関してご不明な点がありましたら診察担当医師にお尋ねいただくか以下の連絡先までご連絡ください。

研究責任者 国立国際医療研究センター呼吸器内科 飯倉元保

電話 (03)3202-7181 (内線 4365) (午前 9 時から午後 5 時、土日祝日を除く)

- 1 5. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容負担軽減のため、3000 円分の Quo カードをお渡し致します。定期的に診察を受けていただかなくてはなりません、その際に必要な検査や診療は通常の保険診療になります。
- 1 6. 未承認（医薬・機器）の研究に関する事項
※該当しません。
- 1 7. 未承認（医薬・機器）の研究実施後における医療の提供について
※該当しません。
- 1 8. 遺伝的特徴等に関する取り扱い
※該当しません。
- 1 9. 健康被害に対する補償の有無等
※該当しません。
- 2 0. 将来研究に用いられる試料・情報について
※ ご記入いただいた調査票は、データ化し統計処理を行った後、速やかに破棄させていただきます。血液は国立成育医療研究センターバイオバンクに保管され、研究全体が終了（2025 年 3 月末）後は、他機関への譲渡も含め、バイオバンク運営協議会および倫理委員会の承認する様々な研究に使用させていただきます。その際には新たな同意の取得は行いません。
- 2 1. モニタリング及び監査
※該当しません