

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 抗菌薬 3 剤併用による難治性潰瘍性大腸炎の治療
2. 研究開発代表者： 桂田 武彦（北海道大学病院 光学医療診療部）
3. 研究開発の成果

### <研究目的>

中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者に対する抗菌薬併用療法の有効性及び安全性について比較検討するために、他施設共同での医師主導治験を実施する。また、探索的研究として被験者の腸内細菌の遺伝子解析を実施し、腸内細菌叢の変化と治験薬の有効性・安全性との関連について検討する。さらに、本治験薬の作用機序を解明するために、病態動物を用いた非臨床実験を並行して実施する。

### <研究方法および結果>

#### 1) 治験実施計画書（プロトコール）作成

PMDA との事前面談および対面助言を受けて、班会議に諮りながら治験プロトコール案を作成し、北海道大学病院の IRB 審査申請を行った。北海道大学病院での IRB 承認後に、各分担施設で IRB 申請を行い、承認を得る予定である。

#### 2) 全体の治験実施体制構築

北海道大学病院では治験開始に備え、早期に DM、モニター、CRC など研究支援体制を整え、治験割付システム及び電子症例登録システムの構築、同意説明文書、評価方法のマニュアル、各種手順書の作成を実施した。モニタリングに関しては、施設数および症例数が多いことから、中央モニタリングおよびリスクベースドモニタリングの手法を取り入れた。

本治験は、抗菌薬 3 剤（メトロニダゾール、アモキシシリン、テトラサイクリン）併用群、2 剤併用群、単剤使用群とプラセボ投与群の 4 群で、1 群 53 例、合計 212 例を比較する。そのため、治験薬は、プラセボを含む 4 群を各 240 例分ずつ製造中であり、北海道大学病院治験薬管理室で一括管理し、治験開始の際に各分担施設に配送する予定である。

#### 3) 治験実施施設における準備

全国 16 施設での治験実施となるため、事前に各施設における対象患者数、施設要件、治験支援体制等の情報を収集し、各施設の目標症例数を決定した。各分担施設では、治験支援体制の構築および、採取した腸液を保管する冷凍庫の配置等の準備を行った。

#### 4) 腸内細菌叢の網羅的解析の準備

解析担当施設である杏林大学にて、検体採取法の決定のための予備検討を実施した。腸液と腸管洗浄液中の腸内細菌の種類を比較した結果、本研究に用いる検体は腸液採取が適していることがわかり、手順書作成に反映させた。

#### 5) 動物実験を含む基礎的実験の実施

病態動物を用いた本治験薬の有効性評価のために、ラットを用いてデキストラン硫酸ナトリウム誘発腸炎モデルを確立し、治験薬の投与を実施した。今回設定した用量の治験薬の経口投与方法では、動物に飲水障害が生じ、治験薬投与の効果の判定が難しいことが明らかになった。

### <考察・今後の課題>

治験開始の準備がほぼ整ったので、次年度は全分担施設で速やかに IRB 承認を取得し、治験を開始する。治験の際に収集された腸液は解析担当施設（杏林大学）で一括保管し、順次、DNA を調製して腸内細菌の遺伝子解析を実施していく予定である。また、動物を用いた治験薬の有効性の評価については、治験薬の用量および投与方法を検討して、確実に評価ができる実験系を確立する。