

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) 抗菌薬3剤併用による難治性潰瘍性大腸炎の治療
(英語) Treatment with three antibiotics combination for refractory ulcerative colitis.

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人北海道大学 北海道大学病院 光学医療診療部
所属 役職 氏名： 助教 桂田 武彦
(英語) Hokkaido University Hospital, Endoscopy, Assistant Professor, Takehiko Katsurada

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 臨床治験のシステム構築、データマネジメント、モニタリング、統計解析、プロジェクト進捗管理

開発課題名①： (英語) System construction of clinical trial, Data management, Monitoring, Statistical analysis, Project management

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 臨床研究開発センター 教授 佐藤 典宏
所属 役職 氏名： (英語) Hokkaido University Hospital, Clinical Research and Medical Innovation Center, Professor, Norihiro Sato

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 臨床研究開発センター 特任講師 中井 祥二
所属 役職 氏名： (英語) Hokkaido University Hospital, Clinical Research and Medical Innovation Center, Designated Lecturer, Shoji Nakai

分担研究 (日本語) プロジェクトの総合推進と医師主導治験の実施
開発課題名②： (英語) Project promotion/management and carrying out clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 東京慈恵会医科大学附属柏病院 消化器・肝臓内科 教授 大草 敏史
所属 役職 氏名 : (英語) The Jikei University School of Medicine Kashiwa Hospital, Division
of Gastroenterology and Hepatology, Professor, Toshifumi Ohkusa

分担研究 (日本語) 医師主導治験実施
開発課題名③ : (英語) Carrying out clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 東京慈恵会医科大学附属柏病院 消化器・肝臓内科 講師 内山 幹
所属 役職 氏名 : (英語) The Jikei University School of Medicine Kashiwa Hospital, Division
of Gastroenterology and Hepatology, Lecturer, Kan Uchiyama

研究開発分担者 (日本語) 東京慈恵会医科大学附属病院 消化器・肝臓内科 教授 猿田 雅之
所属 役職 氏名 : (英語) The Jikei University School of Medicine,
Division of Gastroenterology and Hepatology,
Professor, Masayuki Saruta

研究開発分担者 (日本語) 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 講師 有廣 誠二
所属 役職 氏名 : (英語) The Jikei University School of Medicine Katsushika Medical Center,
Division of Gastroenterology and Hepatology,
Lecturer, Seiji Arihiro

研究開発分担者 (日本語) 東京慈恵会医科大学附属第三病院 講師 小林 裕彦
所属 役職 氏名 : (英語) The Jikei University School of Medicine Third Hospital, Division of
Gastroenterology and Hepatology, Lecturer, Hirohiko Kobayashi

研究開発分担者 (日本語) 国立国際医療研究センター病院 室長 小早川 雅男
所属 役職 氏名 : (英語) Center Hospital of the National Center for Global Health and
Medicine, Clinical Trial Management Section,
Director, Masao Kobayakawa

研究開発分担者 (日本語) 日本大学医学部附属板橋病院臨床研究推進センター 教授 加藤 公敏
所属 役職 氏名 : (英語) Nihon University Itabashi hospital, Division of Research Planning
and Development, Professor, Kimitoshi Kato

研究開発分担者 (日本語) 横浜市立大学附属病院 肝胆膵消化器病学 教授 中島 淳
所属 役職 氏名 : (英語) Yokohama City University School of Medicine,
Department of Gastroenterology and Hepatology,
Professor, Atsushi Nakajima

研究開発分担者 (日本語) 筑波大学医学部附属病院 光学医療診療部 教授 溝上 裕士
所属 役職 氏名 : (英語) University of Tsukuba Hospital, Endoscopic Center,
Professor, Yuji Mizokami

研究開発分担者 (日本語) 東京医科大学茨城医療センター 消化器内科 准教授 岩本 淳一
所属 役職 氏名 : (英語) Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center, Department of
Internal Medicine, Division of Gastroenterology,
Associate Professor, Junichi Iwamoto

研究開発分担者 (日本語) 東海大学医学部付属八王子病院 教授 白井 孝之
所属 役職 氏名 : (英語) Tokai University Hachioji Hospital,
Department of Gastroenterology,
Professor, Takayuki Shirai

研究開発分担者 (日本語) 順天堂大学医学部附属順天堂医院 消化器内科 准教授 澁谷 智義
所属 役職 氏名 : (英語) Juntendo University School of Medicine, Department of
Gastroenterology, Associate Professor, Tomoyoshi Shibuya

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構函館病院 消化器科 部長 間部 克裕
所属 役職 氏名 : (英語) Hakodate National Hospital, Division of Gastroenterology,
Director, Katsuhiko Mabe

研究開発分担者 (日本語) 札幌東徳洲会病院 副院長 前本 篤男
所属 役職 氏名 : (英語) Sapporo Higashi Tokushukai Hospital,
Deputy Director, Atsuo Maemoto

研究開発分担者 (日本語) 札幌医科大学附属病院 教授 仲瀬 裕志
所属 役職 氏名 : (英語) Sapporo Medical University School of Medicine, Department of
Gastroenterology, Rheumatology and Clinical Immunology,
Professor, Hiroshi Nakase

研究開発分担者 (日本語) 札幌厚生病院 副院長 本谷 聡
所属 役職 氏名 : (英語) Sapporo-Kosei General Hospital, Deputy Director, Satoshi Motoya

分担研究 (日本語) 医師主導治験実施および抗体測定
開発課題名④ : (英語) Carrying out clinical trial and measurement of antibody titer

研究開発分担者 (日本語) 富山大学医学部消化器造血器腫瘍制御内科学・第3内科 教授 杉山 敏郎
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences University

of Toyama, Department of Gastroenterology, Professor,
Toshiro Sugiyama

分担研究 (日本語) 医師主導治験実施および動物実験

開発課題名⑤: (英語) Carrying out clinical trial and animal experiments

研究開発分担者 (日本語) 大分大学医学部消化器内科 教授 村上 和成

所属 役職 氏名: (英語) Oita University Faculty of Medicine,
Department of Gastroenterology,
Professor, Kazunari Murakami

分担研究 (日本語) 統計解析計画の作成、統計解析の実施

開発課題名⑥: (英語) Creating a statistical analysis plan and carrying out statistical
analysis

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学大学院医学研究科 社会医学講座医学統計学分野
准教授 伊藤 陽一

所属 役職 氏名: (英語) Hokkaido University Graduate School of Medicine Department of
Biostatistics, Clinical Statics, Associate Professor, Yoichi Ito

分担研究 (日本語) 動物実験を含む基礎的実験の実施

開発課題名⑦: (英語) Basic experiments including animal experiments

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院消化器内科 准教授 大西 俊介

所属 役職 氏名: (英語) Hokkaido University Hospital, Division of Gastroenterology and
Hepatology, Associate Professor, Shunsuke Onishi

分担研究 (日本語) 腸管洗浄液による腸内細菌叢の網羅的解析

開発課題名⑧: (英語) Comprehensive analysis of the intestinal flora due to intestinal
fluid

研究開発分担者 (日本語) 杏林大学医学部感染症学教室 教授 神谷 茂

所属 役職 氏名: (英語) Kyorin University School of Medicine, Department of Infectious
Diseases, Professor, Shigeru Kamiya

分担研究 (日本語) 臨床治験の割付、データ解析、臨床治験の監査
開発課題名⑨: (英語) Random assignment, data analysis, and audit in a clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 国立保健医療科学院 生涯健康研究部 部長 横山徹爾
所属 役職 氏名: (英語) Department of Health Promotion, National Institute of Public Health.
Department Director. Tetsuji Yokoyama.

II. 成果の概要 (総括研究報告)

<和文>

潰瘍性大腸炎とは大腸の粘膜にびらんや潰瘍ができる大腸の炎症性疾患である。特徴的な症状は粘血便、下痢、腹痛である。厚生労働省の指定難病になっており、2014年で全国に18万人を超える患者が認定を受けている。原因はまだ明らかになっていないが、遺伝的因子に腸内細菌、食事などの環境因子が加わって免疫異常が引き起こされ、それが持続する状態と言われている。再燃、寛解を繰り返し進行してゆき、根治治療はまだない。現在の治療法は、抗炎症薬である5-アミノサリチル酸 (以下5-ASA) 製剤を基準薬として、それが無効である場合はステロイド、免疫調節薬、生物学的製剤といった免疫調節を行う治療が中心に行われる。これらの治療にはかなり高額なものも含まれ、また副作用も問題となっており、新しい治療法の出現が期待されている。

近年潰瘍性大腸炎の発症・増悪因子として腸内細菌が注目されるようになり、潰瘍性大腸炎の病勢を制御する目的に抗菌薬治療が以前から試みられている。大草らはアモキシシリン (A)、テトラサイクリン (T)、メトロニダゾール (M) の3種類の抗菌薬を併用したATM療法を開発し、臨床試験において3ヶ月後の改善率はプラセボ群22.8%に対しATM療法群は44.8%と有意な改善を示した (P=0.0011)。その後ATM療法は保険適応が得られていないものの多くの施設で施行されてきた。

今回我々は、これら3剤の抗菌薬併用療法を再度検証することにより、標準治療である抗炎症薬、免疫調節に次いで抗菌薬治療という新しい分野の治療法を開拓するために医師主導治験を計画した。具体的には、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (第II相試験) として、1) プラセボ群、2) 単剤群 (M)、3) 2剤群 (M+A)、4) 3剤群 (M+A+T) の4つの群に分けて治療しその効果と安全性について比較検討するために、多施設共同での医師主導治験を開始した。

平成27年度にPMDAの事前相談、対面助言を経てプロトコールおよび各種手順書の作成、電子症例登録システムの構築、治験薬製造等の準備を行った。平成28年度は、治験薬製造完了、プロトコール・手順書を確定、北海道大学病院にて平成28年10月18日IRB承認取得、平成28年10月20日付で治験届を提出、15日調査を終了した。それを踏まえ各実施医療機関でのIRB申請を行い、IRB承認が得られた実施医療機関で医師主導治験を開始した。

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ため、治験参加者より採取した腸液の一部を用いて予備解析を実施した。

<英文>

Ulcerative colitis is an inflammatory disease of the colon where erosion or ulceration occurs in the mucosa of the large intestine. Characteristic symptoms are bloody stool, diarrhea, and abdominal pain. It has become designated intractable disease by The Ministry of Health, Labor and Welfare, and more than 180,000 patients are accredited nationwide in 2014. Although the cause has not been clarified yet, it is said that the genetic factors are accompanied by environmental factors such as meals, and intestinal bacteria, and immune abnormality is caused, and it persists.

This disease has recurred and remitted progressively, and there is no curative treatment yet. The current therapies are 5-aminosalicylic acid (5-ASA) as an anti-inflammatory drug, and steroid/immunomodulator/anti TNF-alpha antibody as an immunoregulator. These treatments include those that are rather expensive, and side effects are also a problem, and the emergence of new treatments is expected.

Intestinal bacteria have been attracting attention as an onset and exacerbating factor of ulcerative colitis in recent years, and antibiotics has been attempted for the purpose of controlling the disease activity of ulcerative colitis. Ohkusa et al have developed an ATM therapy was a combination of three types of antibiotics amoxicillin (A), tetracycline (T), and metronidazole (M). In this clinical trial, the response rate after 3 months was 22.8% in the placebo group and 44.8% in the ATM therapy group (P = 0.0011). After that, ATM therapy has been enforced at many facilities although insurance adaptation has not been obtained.

In 2015, we prepared PMDA's advance counseling, face-to-face advice, preparation of protocols and various procedural documents, construction of Electronic Data Capture (EDC), preparation of investigational drugs, etc. In 2016, completion of investigational drug manufacture, confirmation of protocol and procedure manual, acquisition of IRB approval on October 18, 2016 at Hokkaido University Hospital, submission of a report of examination on 20th October, finished. Based on that, we applied for IRB at each medical institution and started doctor-initiated clinical trial at a medical institution that was approved by IRB.

In addition, as an exploratory study, we also conduct genetic analysis of intestinal bacteria in order to examine the relationship between changes in intestinal flora and the efficacy and safety of the investigational drugs. Preliminary analysis was carried out using a part of intestinal fluid collected from participants.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金
(臨床研究・治験推進研究事業補助事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs

補助事業課題名： (日本語) 抗菌薬3剤併用による難治性潰瘍性大腸炎の治療
(英語) Treatment with three antibiotics combination for refractory ulcerative colitis.

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 臨床治験の割付、データ解析、臨床治験の監査
分担課題名： (英語) Random assignment, data analysis, and audit in a clinical trial

補助事業分担者 (日本語) 生涯健康研究部 部長 横山徹爾
所属 役職 氏名： (英語) Department of Health Promotion, National Institute of Public Health.
Department Director. Tetsuji Yokoyama.

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立大学法人北海道大学北海道大学病院光学医療診療部 助教 桂田武彦
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）
なし。
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし。
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし。
- (4) 特許出願
なし。