

201442005A

厚生労働科学研究委託費
難治性疾患等実用化研究事業

「神経難病治療薬OCH-NCNPの炎症性腸疾患を対象とした
医師主導治験へ向けた製剤確保、治験プロトコール作成、
治験相談の実施」に関する研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 金井 隆典

平成 27 年(2015)年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚労科学研究費委託事業による委託業務として、清家 篤が実施した平成26年度「神経難病治療薬OCH-NCNPの炎症性腸疾患を対象とした医師主導治験へ向けた製剤確保、治験プロトコール作成、治験相談の実施」の成果を取りまとめたものです。

序

炎症性腸疾患は若年に発症し慢性に炎症が持続する難治性の腸疾患であり、生涯持続する慢性の免疫異常が疾患の発症や持続に関与していると考えられている。我々は、これまで炎症性腸疾患への新薬の開発・臨床試験を計画・施行し、炎症性腸疾患の先駆的治療を推進してきた。一方、厚生労働省が早期探索的臨床試験拠点、臨床中核病院拠点、また文部科学省が中心となっ行なわれているトランスレーショナルリサーチ(TR)拠点で、個々に開発されているシーズの臨床応用に向けて、シームレスにオールジャパンで迅速に臨床開発が、将来のAMED体制において極めて重要な課題である。過去5年で、日本の医学研究の在り方が政府の舵取りで大きく変貌を遂げている。文部科学省主導のトランスレーショナルリサーチ(TR)拠点、厚生労働省主導の早期探索的臨床試験拠点、臨床中核病院拠点などが有機的に連携し、アウトカムとしてシーズを上市できる創薬まで結実することである。また、免疫難病の領域において、研究主導するアカデミアのみならず、全国から有望シーズを探索し、連合して推進することが求められる。

本研究班では、臨床拠点病院（慶應義塾大学免疫統括センターおよびクリニカルリサーチセンター）および学外事業からの他の免疫難病である多発性硬化症新規治療で極めて有望なシーズ提供（国立精神・神経医療センター）の強固な連携体制のもと、免疫担当細胞であるNKT細胞をターゲットとしたOCH-NCNPの炎症性腸疾患患者（クローン病）に対する安全性および有用性を検証するためのプロトコール作成を行い、医師主導治験開始のための治験相談の準備を行ってきた。本研究班ではステップ1の申請であるため単年の計画であったが、申請時に計画した事業はほぼ100%達成し、十分な委託事業を完遂できたと自負している。今後、平成27年度からさらに3年間、ステップ2事業として、第I相・II相前期試験の開始に向けて患者組み入れの促進と円滑かつ安全な試験進行を行っていきたいと考えている。

最後に、平成26年度単年ではあったが、ご協力を頂き多くの成果を挙げて頂いた諸先生や、多くのご助言をして下さった厚生労働省、PMDAの皆様に対してこの場を借りて深謝申し上げます。今後、ステップ2申請に向け、さらに迅速に臨床試験を実施し、1日も早く治療に苦しむ免疫難病患者さんへ新薬という形で還元していきたいと願っている。

平成27年3月

業務主任者 金井 隆典

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
炎症性腸疾患を対象とした OCH-NCNP の安全性および有効性を 検証するためのプロトコール作成に関する研究	1
金井 隆典（慶應義塾大学医学部 内科学(消化器)教授）	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
①炎症性腸疾患を対象とした OCH-NCNP の安全性および有効性を 検証するためのプロトコール作成に関する研究	7
長沼 誠（慶應義塾大学内視鏡センター 専任講師）	
佐藤 裕史（慶應義塾大学クリニカルリサーチセンター 教授）	
②免疫修飾薬 OCH の phase1 試験におけるバイオマーカー解析に 関する研究	18
山村 隆（国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長）	
③免疫修飾薬 OCH の健常者投与における薬物動態と少量投与による 免疫系への影響に関する研究	22
三宅 幸子（順天堂大学免疫学 教授）	
III. 学会発表等実績	25
IV. 研究成果の刊行物・別刷	35
V. 研究成果の刊行に関する一覧	111
VI. 知的財産権・社会活動報告	115
VII. 研究事業報告	117
VIII. 研究班構成	119

I. 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）

委託業務成果報告（総括）

「神経難病治療薬 OCH-NCNP の炎症性腸疾患を対象とした医師主導治験へ向けた製剤確保、
治験プロトコール作成、治験相談の実施」

炎症性腸疾患を対象とした OCH-NCNP の安全性および有効性を検証するための プロトコール作成に関する研究

業務主任者 金井 隆典 慶應義塾大学消化器内科 教授

研究要旨： OCH-NCNP のクローン病患者に対する安全性および有用性を検証するためのプロトコール作成を行い、さらに適切な投与量、投与期間設定などプロトコール作成のための非臨床試験を行った。来年度以降は治験届を提出し、第2相治験の開始を目指している。

研究分担者

山村 隆

国立精神・神経医療研究センター神経研究所部長
三宅 幸子

順天堂大学免疫学 教授

長沼 誠

慶應義塾大学内視鏡センター 専任講師

佐藤 裕史

慶應義塾大学クリニカルリサーチセンター教授

索的臨床試験拠点（免疫難病分野）において、臨床試験病棟、クリニカルリサーチセンター等の体制整備とともに、免疫難病への新薬の開発・橋渡し並びに早期・探索的臨床試験を計画・施行し、免疫難病の先駆的治療を推進中である。一方、厚生労働省が早期探索的臨床試験拠点（臨床研究中核病院）、さらには、文部科学省が中心となっ
て行なわれているトランスレーショナルリサーチ (TR) 拠点で、個々に開発されているシーズの臨床応用に向けて、シームレスにオールジャパンで迅速に臨床開発が行なわれることは、重要な課題である。

本試験で用いる OCH-NCNP は、国立精神・神経医療センターの山村隆部長らが開発した糖脂質医薬品であり、IFN- γ や IL-4 などの炎症性サイトカインやケモカインの産生に重要役割を演じる NKT 細胞を刺激して、抗炎症性サイトカインの選択的な産生を誘導する。免疫担当細胞である NKT 細胞をターゲットとし、抗 TNF α 抗体製剤とは全く異なる機序で炎症を抑制することが可能であり、抗 TNF α 抗体製剤による治療効果のない症例でも有効性が期待される。

本研究では OCH-NCNP の炎症性腸疾患患者（潰瘍性大腸炎・クローン病）に対する安全性および有用性を検証するためのプロトコール作成を行い、医師主導治験開始のための治験相談の準備を

A. 研究目的

炎症性腸疾患は若年に発症に慢性に炎症が持続する難治性腸疾患であり、免疫異常が疾患の発症や症状の持続に関与していると考えられている。現在難治性炎症性腸疾患の中心的な治療法は抗 TNF α 抗体製剤であるが、投与継続中に治療効果が減弱する二次無効例が 30-40%存在し、その対策が急務となっている。新しい治療法を開発すること、およびこれら最新の情報を広く社会に発信していくことは患者の生活の質を向上するのみならず厚生労働行政への貢献という点においても重要であり、さらに新薬に裨益する機会の乏しい免疫難病の予後改善に直結する点でも公益性に富むと考えられる。

現在慶應義塾大学医学部にて進行中の早期探

行うことを目的とする。

B. 研究方法

1) OCHの腸炎動物モデルに対する有用性の検討

すでにOCHの安全性薬理試験、毒性試験などの非臨床試験国立精神・神経医療研究センターにて終了しており、多発性硬化症に対する臨床試験が開始されている。一方腸炎に対する用量依存性にOCHが腸炎を抑制する報告はないため、DSS腸炎モデル（亜急性腸炎）を用いて、異なる用量における腸炎抑制効果について検討する。

2) 医師主導治験プロトコルの作成

すでに多発性硬化症における臨床試験が開始されているがクローン病に対するOCH-NCNP製剤の投与は初めての試みであり、本申請では第II相試験遂行のためのプロトコル作成を目指す。

投与期間、投与量、症例数の設定については免疫学的、統計学的アプローチにより適切なプロトコル作成を目指した。

3) 医師主導治験の実施・運営管理

臨床試験病棟における本試験実施のための準備を行う。すでに平成25年10月に早期・探索的臨床試験を専用実施する臨床試験病棟がオープンし、平成23～25年度に購入した医療機器及び検査機器を設置した。今後、購入した医療機器及び検査機器については保守点検、精度管理を実施する。早期・探索的臨床試験管理システム及び病院診療データベースを用いた本試験運営については早期・探索的臨床試験に特化した、連結可能匿名化を担保できる管理システムを同病棟で円滑に稼働させ、本試験に適切に対応できるよう調整する。CRC・スタッフトレーニングについては国内外でのOJTによってこれまで育成してきた臨床試験実務担当者に対して、本試験の特殊性についての専門的熟練を図る。

4) 薬事戦略相談・対面助言（PMDA）等を通じた臨床開発に関する薬事的検討

（倫理面への配慮）

プロトコルは医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令を遵守して作成した。説明と同意書は予測される利益および不利益、健康被害が発生した場合の対応、治験への参加と撤回方法、プライバシー保護、研究対象者が負担する費用などについて明記し、研究対象者に対する人権擁護上の配慮を行う予定である。特に従来治療で十分な改善を得られなかった免疫難病患者で、先進的専門治療を求めて他施設から紹介受診した者が候補患者として考慮される場合が多いことに鑑み、参加時の利益・不利益の十分な開示、自発的非同意が問題なくできること、患者の希望があっても組入れ不適格の場合は主治医、治験責任医師・担当医師がプロトコルを遵守し厳密に除外することを、通常の治験以上に留意して行う必要があると考える。

C. 研究結果

本年度は下記の研究を施行した。

1. OCHの品質保証試験

平成26年度9月に国立精神・神経医療研究センター神経研究所と慶應義塾大学との間で共同契約締結が行われ、OCHの品質保証試験施行が終了し、GMP規格での製剤確保が可能となった。

2. 対象疾患の決定

第1回班会議では対象疾患を潰瘍性大腸炎・クローン病の双方を候補として挙げていたが、作用機序より潰瘍性大腸炎は治療効果がえられない可能性が考えられ最終的にクローン病を対象疾患と決定した。

3. プロトコル作成

2回の班会議の協議により分担研究者・協力研

究者間でのプロトコル案承認、症例設定数・主評価項目・副次評価項目についても討論され、その後慶應義塾大学内での実務者協議を経てプロトコル案が作成された。

本プロトコルに関する現時点での懸念事項を平成 27 年 2 月に薬事戦略相談事前面談を行った。

4. 動物モデルでの腸炎抑制効果

DSS 腸炎マウスに対して Day3 に 50、100、500 μ g/kg を腹腔内投与し。体重曲線・腸炎抑制効果・腸管粘膜 LPMC サイトカイン発現を検討した。OCH は用量依存的に腸炎抑制効果が得られた。また THF α 、IL-6、IL-12 の LPMC サイトカイン mRNA 発現は OCH により抑制が認められたが、容量依存性に関しては一定の見解は得られなかった。

5. CRC・スタッフトレーニング

OCH の開発経緯、作用機序、などの専門的熟練を取得するためのプログラムを作成した。

D. 考察

本研究において腸炎モデルにおける OCH の腸炎抑制効果が確認され、OCH は多発性硬化症のみならずクローン病においても有用である可能性が考えられた。

プロトコルについては投与量、投与期間、設定症例数、投与初期の入院の是非などについては先行している多発性硬化症のプロトコルを参考に、統計学的に有害事象を拾い上げることのできる最低症例数の設定が、今後患者登録のためのリクルートをするうえで重要であると考えられた。

E. 結論

国立精神・神経医療センターとの連携の元、クローン病に対する OCH-NCNP の安全性および有用性を検証するためのプロトコル作成を行った。また用量設定のための動物モデルを用いた実験により適切な投与量設定の根拠となる基礎的データも得ることが可能となった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Wada Y, Hisamatsu T* Naganuma M, Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, Yajima T, Kouyama K, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Abe T, and Kanai T. Risk Factors for Decreased Bone Mineral Density in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cross-Sectional Study. *Clin Nutr*. S0261-5614(15)00008-4; 2015 Jan.
2. Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, Watanabe T, Kanai T, Sato T. Modelling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. *Nature Medicine*. 2014(in press).
3. Matsuoka K, Mizuno S, Hayashi A, Hisamatsu T, Naganuma M and Kanai T. Fecal Microbiota Transplantation for Gastrointestinal Diseases. *Review Keio Journal of Medicine*. 63(4); 69-74, 2014 Dec.
4. Matsuoka K, Kanai T. Gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Seminars in Immunopathol*. 37(1); 47-55, 2014年 Nov.
5. Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, Kanai T. Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of ROR γ t-expressing T cells in experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 20(10); 1820-7, 2014 Oct.
6. Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Kanai T. Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease. *Digestion*. 90(2); 130-6, 2015 Oct.
7. Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T. Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis. *Dig Endosc*. 26(5); 665-72, 2014 Sep.
8. Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H. Magnetic resonance enterography of Crohn's disease. *Review Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 9(1); 37-45, 2014 Sep.
9. Mizuno S, Mikami Y, Kamada N, Handa T, Hayashi A, Sato T, Matsuoka K, Matano M, Ohta Y, Sugita A, Koganei K, Sahara R,

- Takazoe M, Hisamatsu T, Kanai T. Cross-talk between ROR γ t⁺ innate lymphoid cells and intestinal macrophages induces mucosal IL-22 production in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 20(8); 1426-34, 2014 Aug.
10. Kanai T, Matsuoka K, Naganuma M, Hayashi A, Hisamatsu T. Diet, microbiota, and inflammatory bowel disease: lessons from Japanese foods. *Korean J Intern Med*. 29(4); 409-15, 2014 Jul.
 11. Yoneno K, Hisamatsu T, Matsuoka K, Okamoto S, Takayama T, Ichikawa R, Sujino T, Miyoshi J, Takabayashi K, Mikami Y, Mizuno S, Wada Y, Yajima T, Naganuma M, Inoue N, Iwao Y, Ogata H, Hasegawa H, Kitagawa Y, Hibi T, Kanai T. Risk and management of intra-abdominal abscess in Crohn's disease treated with infliximab. *Digestion*. 89(3); 201-8, 2014 May.
 12. Sato H, Tomita K, Yasue C, Umeda R, Ebinuma H, Ogata S, Du W, Soga S, Maruta K, Yasutake Y, Narimatsu K, Usui S, Watanabe C, Komoto S, Teratani T, Suzuki T, Yokoyama H, Saito H, Nagao S, Hibi T, Miura S, Kanai T, Hokari R. Prominent steatosis with hypermetabolism of the cell line permissive for years of infection with hepatitis C virus. *PLoS One*. 9(4); e94460, 2014 Apr.
 13. Hisamatsu T*, Naganuma M, Matsuoka K, Kanai T. Diagnosis and Management of Intestinal Behçet's disease. *Clin J Gastroenterol*. 7; 205-212, 2015 Apr.
 14. Sakuraba A, Iwao Y, Matsuoka K, Naganuma M, Ogata H, Kanai T, Hibi T. Endoscopic and pathologic changes of the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease. *Biomed Res Int*. 2014; 610767, 2015 Apr.
 15. Mikami Y, Mizuno S, Nakamoto N, Hayashi A, Sujino T, Sato T, Kamada N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Ebinuma H, Hibi T, Yoshimura A, Kanai T. Macrophages and Dendritic Cells Emerge in the Liver during Intestinal Inflammation and Predispose the Liver to Inflammation. *PLoS One*. 9(1); e84619, 2014 Jan.
2. 学会発表
 1. 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 久松理一, 金井隆典, 松岡克善, 小林 拓, 日比紀文, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡の有用性とアトラス作成の試み. 平成26年度第2回総会. 味の素本社, 東京. 2015年1月22.23日.
 2. 金井隆典, 長沼 誠, 久松理一, 渡辺憲治, 松岡克善, 竹内 健, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便潜血反応と中長期予後との関連の検討. 平成26年度第2回総会. 味の素本社, 東京. 2015年1月22.23日.
 3. 金井隆典, 松岡克善, 水野慎大, 南木康作, 武下達也, 竹下 梢, 中里圭宏, 森 清人, 三枝慶一郎, 矢島知治1、長沼 誠, 久松理一, 緒方晴彦, 岩男 泰. 難治性腸疾患に対する健常人糞便移植の安全性および有効性の検討. 平成26年度第2回総会. 味の素本社, 東京. 2015年1月22.23日.
 4. 金井隆典, 林 篤史, 佐藤俊朗, 長沼 誠, 久松理一, 三枝慶一郎, 竹下 梢, 森 清人, 清原裕貴, 新井万里, 大山 学, 天谷雅行. 腸内細菌による代謝産物を介した皮膚疾患発症機構の解析. 平成26年度第2回総会. 味の素本社, 東京. 2015年1月23日.
 5. 杉浦悠毅, 島村克好, 久松理一, 金井隆典, 末松 誠. プロスタグランジン組織内代謝解析による遺伝性小腸潰瘍症病態解明. 平成26年度第2回総会. 味の素本社, 東京. 2015年1月23日.
 6. 久松理一, 島村克好, 金井隆典, 細江直樹, 緒方晴彦, 杉浦悠毅, 末松 誠. SLC02A1の機能解析の現状(進捗報告). 平成26年度第2回総会. 味の素本社, 東京. 2015年1月23日.
 7. 久松理一, 島村克好, 細江直樹, 緒方晴彦, 金井隆典. 非特異性多発性小腸潰瘍症における小腸粘膜 SLC02A1 免疫染色の診断上の有用性. 平成26年度第2回総会. 味の素本社, 東京. 2015年1月23日.
 8. 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 久松理一, 金井隆典, 梁井俊一, 松本主之. 非特異性多発性小腸潰瘍症の内視鏡像とアトラス作成の試み. 平成26年度第2回総会. 味の素本社, 東京. 2015年1月23日.
 9. 南木康作, 三好 潤, 大野恵子, 新井万里, 清原裕貴, 杉本真也, 森 清人, 三枝慶一郎, 武下達也, 竹下 梢, 中里圭宏, 長沼 誠, 矢島知治, 久松理一, 金井隆典. 早期クローン病に対するアダリムマブ治療効果ーアダリムマブ有効性の高い患者背景ー. 第6回日本炎症性腸疾患研究会学術集会, 東京. 2015年1月23日.
 10. Mori M, Hisamatsu T, Suzuki H, Tokutake M, Shimamura K, Mizuno S, Nakamoto N, Ebinuma H, Matsuoka K, Kanai T. Inflammatory macrophages response to stimulation by Curdlan (beta-1,3-glucan) and may contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. 第43回日本免疫学会学術集会, 国立京都国際会場, 京都. 2014年12月10-12日.
 11. 長沼 誠, 奥田茂男, 久松理一, 金井隆典, 緒方晴彦. シンポジウム1 小腸疾患の見つけ方と診断・治療のストラテジー クローン病生物学的製剤2次無効例に対する画像評価の有用性. 第52回小腸研究会. 東京ガーデンパレス, 東京. 2014年11月15日.
 12. 久松理一, 島村克好, 細江直樹, 緒方晴彦, 小崎健次郎, 梅野淳嗣, 松本主之, 金井隆典. シンポジウム3 難治性小腸疾患に対する

- る治療の工夫 非特異性多発性小腸潰瘍症の病態からみた小腸粘膜 prostaglandin 代謝の重要性. 第 52 回小腸研究会. 東京ガーデンパレス, 東京. 2014 年 11 月 15 日.
13. 久松理一, 細江直樹, 金井隆典. ワークショップ 9 希少消化管疾患の臨床像と問題点 SLC02A1 遺伝子変異による家系内発症非特異性多発性小腸潰瘍症. JDDW 2014. 神戸国際展示場, 兵庫. 2014 年 10 月 23 -26 日.
 14. 南木康作 久松理一, 金井隆典. シンポジウム 3 難治性クローン病: 病態から考えた治療アプローチ 当院におけるクローン病に対するアダリムマブの治療成績 -抗 TNF α 抗体製剤の使用歴からみた有効性に関する検討-. JDDW 2014. 神戸国際展示場, 兵庫. 2014 年 10 月 23 -26 日.
 15. 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 松岡克善, 久松理一, 金井隆典, 小林 拓, 日比紀文, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡の有用性とアトラス作成の試み. 平成 26 年度第 1 回総会. 味の素本社, 東京. 2014 年 7 月 24-25 日.
 16. 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 松岡克善, 久松理一, 金井隆典, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎臨床的寛解例における大腸内視鏡検査の意義~多施設共同研究にむけて~. 平成 26 年度第 1 回総会. 味の素本社, 東京. 2014 年 7 月 24-25 日.
 17. 金井隆典, 松岡克善, 水野慎大, 南木康作, 武下達也, 竹下 梢, 中里圭宏, 森 清人, 三枝慶一郎, 矢島知治, 長沼 誠, 久松理一, 緒方晴彦, 岩男 泰. 難治性腸疾患に対する健常人糞便移植の安全性および有効性の検討. 平成 26 年度第 1 回総会. 味の素本社, 東京. 2014 年 7 月 24-25 日.
 18. 金井隆典, 林 篤, 松岡克善, 竹下 梢, 三枝慶一郎, 新井万里, 清原裕貴, 水野慎大, 久松理一. Clostridium huttyricum の免疫制御機序の解明. 平成 26 年度第 1 回総会. 味の素本社, 東京. 2014 年 7 月 25 日.
 19. 久松理一, 島村克好, 細江直樹, 緒方晴彦, 小崎健次郎, 日比紀文, 金井隆典. SLC02A1 の同定に至った過程 -姉妹発症例からのアプローチ-. 平成 26 年度第 1 回総会. 味の素本社, 東京. 2014 年 7 月 25 日.
 20. 久松理一, 島村克好, 金井隆典, 細江直樹, 緒方晴彦, 小崎健次郎, 日比紀文, 梅野淳嗣, 松本主之. SLC02A1 の機能解析の現状. 平成 26 年度第 1 回総会. 味の素本社, 東京. 2014 年 7 月 25 日.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

Ⅱ. 委託業務成果報告（業務項目）

炎症性腸疾患を対象とした OCH-NCNP の安全性および有効性を検証するための プロトコール作成に関する研究

研究分担者 長沼 誠 慶應義塾大学内視鏡センター 専任講師
研究分担者 佐藤 裕史 慶應義塾大学クリニカルリサーチセンター 教授

研究協力者

阿部 貴行 慶應義塾大学クリニカルリサーチセンター 専任講師
伊東 陽子 慶應義塾大学クリニカルリサーチセンター 助教
菊地佳代子 慶應義塾大学クリニカルリサーチセンター 助教

研究要旨：免疫担当細胞である NKT 細胞をターゲットとした OCH のクローン病患者に対する薬事承認を得るために、安全性および有用性を検証するための医師主導治験を行うため、2 回の班会議を通じて対象疾患、評価項目、投与量・投与期間、症例数などを設定し、プロトコール案を作成した。今後早期にプロトコール固定、治験届提出を目指したいと考えている。

A. 研究目的

慶應義塾大学病院および国立精神・神経医療センターの連携体制のもと、免疫担当細胞である NKT 細胞をターゲットとした OCH のクローン病患者に対する薬事承認を得るために、安全性および有用性を検証するための医師主導治験を行うためのプロトコール作成を行うことを目的とする。

B. 研究方法

平成 26 年 6 月に国立精神・神経医療センターにて第 1 回の班会議を開催した。多発性硬化症における先行試験状況非臨床試験結果について確認、炎症性腸疾患に対するプロトコール概略について協議をした。その後慶應義塾大学にて研究実務者会議を 3 回開催し、8 月に第 II 相医師主導型治験プロトコール（案）を作成した。その後 9 月に第 2 回の班会議を開催し、第 1 回班会議では対象疾患を潰瘍性大腸炎・クローン病の双方を候補として挙げていたが、作用機序よりクローン病を対象疾患と決定、また分担研究者・協力研究者間

でのプロトコール案承認、症例設定数・主評価項目・副次評価項目についても討論された。最終的にプロトコール案概略を修正、作成し平成 27 年 2 月に薬事戦略相談事前面談を行った。

（倫理面への配慮）

本年度の研究において個人情報にかかわる研究はないが、今後医師主導治験を行うにあたり本研究における個人情報の匿名化は施設内で行い、かつ個人識別情報は施設内において管理し、本試験に関わる研究者は個人情報保護のために最大限の努力を払うように配慮する。

C. 研究結果

プロトコール案を下記の通り作成した。試験内容は医師主導型治験、炎症性腸疾患での First-in-Patient 試験であるため非対照非盲検オープンラベル試験をおこなった。探索的検討であるため治験施設は慶應義塾大学病院単独とした。

対象薬・投与量は先行している多発性硬化症の治験プロトコールに準じて OCH-NCNP 顆粒 1mg または 3mg (顆粒) を朝食前経口投与 週 1 回投与を行うようにした。

設定症例は仮に「臨床的に重要な有害事象」があるとき、合計症例数が 10 例の場合、発現率 15% の「臨床的に重要な有害事象」を 80%以上の確率で検出できることより、症例数 10 例 (各コホート 5 例ずつ) と設定した。

試験期間は 13 週間 (週 1 回 12 回投与) とし今回探索的検討であるため、治療導入前の治療法にかかわらず臨床的活動期 (CDAI150 以上) を対象とした。

評価項目は主要評価項目を安全性とした。主評価項目は観察された全ての有害事象、定期的に測定された臨床検査、バイタルサイン、胸部 X 線検査、標準 12 誘導心電図検査及び身体所見等により評価することとした。

副次評価項目は有効性評価項目として CDAI の推移、臨床的寛解導入率、改善率、血清 CRP、IL-4、TNF α 、IFN γ の推移とした。また血中薬物動態も副次評価項目とした。

D. 考察

本年度は治験を行うためのプロトコールを作成した。

現時点での懸念事項として 1) 評価項目について、特に主評価項目は適切か、2) OCH の用法・用量について適切か、3) 症例数は 10 例でよいか、4) 治験開始後早期の入院必要性の是非などが考えられる。

治験評価項目は先行試験の単回投与にて既に健常人での安全性は確認されているが、クローン病では初めての使用であることより、安全性に決定したことは適切と考える。また現時点では多発性硬化症の先行試験に準じて投与量を 1mg と 3mg で設定している。しかし一般的にクローン病に対する治療に必要な用量は体重あたりに換算した場合、他の自己免疫性疾患に比べて投与量が多い傾向にあるため、現在高用量の設定を 3mg ではな

く 5mg も視野に入れており、この点は今後当局と相談予定である。

症例数については統計学的には 8 例 (コホート 4 例ずつ) であっても OCH が高い有効性をもつとき、一定の確率で有効性を検出でき、かつ安全性についても 80%以上の確率で検出できると考えられることよりより少ない症例での設定も検討中である。

入院の是非については、登録患者への入院は不利益であると思われるため入院を必須としないプロトコールも検討しており、その理由として健康人の 1 相試験では重篤な有害事象がない点、若年者が多く、治験でなければ、活動性が中等症以下の症例では入院の必要がない点などが挙げられる。

E. 結論

OCH のクローン病患者に対する薬事承認を得るために、安全性および有用性を検証するための医師主導治験を行うためのプロトコール作成を行った。今後懸念事項を解決し、来年度以降早期にプロトコール固定、治験届提出を目指したい。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Wada Y, Hisamatsu T*, Naganuma M, Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, Yajima T, Kouyama K, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Abe T, and Kanai T. Risk Factors for Decreased Bone Mineral Density in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cross-Sectional Study. *Clin Nutr.* S0261-5614(15)00008-4, 2015 Jan.
2. Matsuoka K, Mizuno S, Hayashi A, Hisamatsu T, Naganuma M, Kanai T. Fecal Microbiota Transplantation for Gastrointestinal Diseases. *Review Keio Journal of Medicine.* 63(4); 69-74, 2014 Dec.
3. Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Kanai T. Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease. *Digestion.* 90(2); 130-6, 2015 Oct.

4. Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H. Magnetic resonance enterography of Crohn's disease. *Review Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 9(1); 37-45, 2014 Sep.
5. Kanai T, Matsuoka K, Naganuma M, Hayashi A, Hisamatsu T. Diet, microbiota, and inflammatory bowel disease: lessons from Japanese foods. *Korean J Intern Med*. 29(4); 409-15, 2014 Jul.
6. Kobayashi K, Hirai F, Naganuma M, Watanabe K, Ando T, Nakase H, Matsuoka K, Watanabe M. A randomized clinical trial of mesalazine suppository: The usefulness and problems of central review of evaluations of colonic mucosal findings. *J Crohns Colitis*. 8(11); 1444-53, 2014 Jun.
7. Yoneno K, Hisamatsu T, Matsuoka K, Okamoto S, Takayama T, Ichikawa R, Sujino T, Miyoshi J, Takabayashi K, Mikami Y, Mizuno S, Wada Y, Yajima T, Naganuma M, Inoue N, Iwao Y, Ogata H, Hasegawa H, Kitagawa Y, Hibi T, Kanai T. Risk and management of intra-abdominal abscess in Crohn's disease treated with infliximab. *Digestion*. 89(3); 201-8, 2014 May.
8. Kurtz CC, Drygiannakis I, Naganuma M, Feldman SH, Bekiaris V, Linden J, Ware CF, Ernst PB. Extracellular adenosine regulates colitis through effects on lymphoid and nonlymphoid cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 307(3); G338-46, 2014 May.
9. Hisamatsu T*, Naganuma M, Matsuoka K, Kanai T. Diagnosis and Management of Intestinal Behçet's disease. *Clin J Gastroenterol*. 7; 205-212, 2015 Apr.
10. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Nagahori M, Fujii T, Saito E, Naganuma M, Araki A, Watanabe M. Comparison of Magnetic Resonance and Balloon Enteroscopic Examination of Deep Small Intestine in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 147(2); 334-342, 2014 Apr.
11. Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T. Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis. *Dig Endosc*. 26(5); 665-72, 2014 Mar.
12. Sakuraba A, Iwao Y, Matsuoka K, Naganuma M, Ogata H, Kanai T, Hibi T. Endoscopic and pathologic changes of the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease. *Biomed Res Int*. 2014; 610767, 2014 Feb.
13. Naganuma M, Hosoe N, Ogata H. Inflammatory bowel disease and novel endoscopic technologies. *Dig Endosc*. Suppl 1; 20-28, 2014 Jan.
2. 学会発表
1. 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 久松理一, 金井隆典, 松岡克善, 小林 拓, 日比紀文, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡の有用性とアトラス作成の試み. 平成26年度第2回総会. 味の素本社, 東京. 2015年1月22, 23日.
2. 金井隆典, 長沼 誠, 久松理一, 渡辺憲治, 者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便潜血反応と中長期予後との関連の検討. 平成26年度第2回総会. 味の素本社, 東京. 2015年1月22, 23日.
3. 金井隆典, 松岡克善, 水野慎大, 南木康作, 武下達也, 竹下 梢, 中里圭宏, 森 清人, 三枝慶一郎, 矢島知治1、長沼 誠, 久松理一, 緒方晴彦, 岩男 泰. 難治性腸疾患に対する健常人糞便移植の安全性および有効性の検討. 平成26年度第2回総会. 味の素本社, 東京. 2015年1月22, 23日.
4. 金井隆典, 林 篤史, 佐藤俊朗, 長沼 誠, 原裕貴, 新井万里, 大山 学, 天谷雅行. 腸内細菌による代謝産物を介した皮膚疾患発症機構の解析. 平成26年度第2回総会. 味の素本社, 東京. 2015年1月23日.
5. 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 久松理一, 金井隆典, 梁井俊一, 松本主之. 非特異性多発性小腸潰瘍症の内視鏡像とアトラス作成の試み. 平成26年度第2回総会. 味の素本社, 東京. 2015年1月23日.
6. 南木康作, 三好 潤, 大野恵子, 新井万里, 清原裕貴, 杉本真也, 森 清人, 三枝慶一郎, 武下達矢, 竹下 梢, 中里圭宏, 長沼 誠, 矢島知治, 久松理一, 金井隆典. 早期クローン病に対するアダリムマブ治療効果 - アダリムマブ有効性の高い患者背景 -. 第6回日本炎症性腸疾患研究会学術集会. 味の素本社, 東京. 2015年1月23日.
7. 長沼 誠, 奥田茂男, 久松理一, 金井隆典, 緒方晴彦. シンポジウム1 小腸疾患の見つけ方と診断・治療のストラテジー クローン病生物学的製剤2次無効例に対する画像評価の有用性. 第52回小腸研究会. 味の素本社, 東京. 2014年11月15日.
8. 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 松岡克善, 久松理一, 金井隆典, 小林 拓, 日比紀文, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡の有用性とアトラス作成の試み. 平成26年度第1回総会. 味の素本社, 東京. 2014年7月24-25日.
9. 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 松岡克善, 久松理一, 金井隆典, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎臨床的寛解例における大腸内視鏡検査の意義~多施設共同研究にむけて~. 平成26年度第1回総会. 味の素本社, 東京. 2014年7月24-25日.
10. 金井隆典, 松岡克善, 水野慎大, 南木康作, 武下達也, 竹下 梢, 中里圭宏, 森 清人, 三枝慶一郎, 矢島知治, 長沼 誠, 久松理一, 緒方晴彦, 岩男 泰. 難治性腸疾患に対する健常人糞便移植の安全性および有効性の検

討. 平成 26 年度第 1 回総会. 味の素本社, 東京. 2014 年 7 月 24-25 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

治験実施計画書の概要

治験課題名：クローン病を対象とした糖脂質アルファ・ガラクトシルセラミド類似物 OCH の臨床第 1/2 相試験

治験実施地域（国）又は施設：日本、慶應義塾大学病院

治験期間及び試験の相

年 月～年 月（予定）（登録期限：年 月：予定），第 1/2 相

治験目的

<主要目的>

日本人クローン病を対象に， OCH を経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

<副次目的>

日本人クローン病を対象に， OCH を経口投与した際の臨床的な有用性および薬物動態を評価する。

治験デザイン

本治験は日本人クローン病を対象とし， OCH を週 1 回 12 週（計 13 回）経口投与した際の安全性及び忍容性を評価することを主要な目的とした、非盲検、非対照試験である。本治験ではクローン病 5 例ずつ（計 10 例）を投与量別に 2 つのコホート（群）に分け，各コホート 5 例ずつの被験者に OCH を経口投与する。

本治験はスクリーニング期，観察期，投与期，及び追跡調査期からなる。治験薬投与開始前 42 日～2 日にスクリーニング検査を，治験薬初回投与前日又は当日投与前に観察期の検査を実施し，適格性が確認された被験者に OCH を投与する。投与法は週 1 回の経口反復投与であり，投与量は群ごとに 1mg、3mg を投与する。

初回投与後 8 日間（2 回目投与終了後）は被験者を入院にて観察・調査する。その後外来にて，初回投与後 12 週まで観察・調査する。なお被験者の就業等の止むを得ない理由により入院が困難な場合は初回投与 3 日後に退院可能とし，以後治験責任医師又は治験分担医師は，被験者に対して異常が認められた場合は直ちに連絡を行うよう帰宅前に指導するとともに，電話等により被験者の安全性を確認する。

本治験を終了（12 週時）又は中止した場合には，終了時又は中止時の 28 日後の追跡調査を受診にて，治験薬の最終投与 70 日後の追跡調査を受診又は電話にて実施する。

選択基準

以下の全ての基準を満たす被験者を，本治験の対象とする。

- (1) 文書同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の日本人患者。
- (2) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班のクローン病診断基準（平成 25 年）に準じて、クローン病と診断されている患者。
- (3) 観察期の重症度が活動期（クローン病では CDAI が 150 以上 450 未満）の患者。
- (4) 過去にアミノサリチル酸製剤（5-ASA）、サラゾスルファピリジン、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤（アザチオプリン、6-メルカプトプリン、タクロリムス）、インフリキシマブ又はアダリムマブ、血球成分吸着除去療法が投与または施行され、効果が認められなかった患者、効果が認められた後に効果が減弱・消失した患者、又は副作用により投与を継続できなかった患者。
- (5) 生殖能力のある男性及び妊娠する可能性のある女性の場合、本人及びパートナーが同意取得時から治験薬最終投与 70 日後まで避妊することに同意した患者。
- (6) 自由意思により本治験参加に文書で同意した患者。
- (7) 本治験における遵守事項について十分に説明を受け、その内容を遵守する意思があり、また、遵守できる患者。

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する被験者は、本治験の対象から除外する。

- (1) スクリーニング期又は観察期に膿瘍又はその疑いのある患者（肛門周囲膿瘍は除外しない）。
- (2) スクリーニング期又は観察期に消化管上皮異形成と診断されている患者。
- (3) スクリーニング期又は観察期にクローン病以外の大腸炎の合併が疑われる患者（偽膜性大腸炎等）。
- (4) スクリーニング期又は観察期に症候性の消化管狭窄を有する患者。
- (5) 治験薬投与開始前 24 週間以内に腸管切除術を受けた患者又は 52 週時までに切除術を計画している患者。
- (6) 治験薬投与開始前 12 週間以内にシートン法ドレナージ療法を新たに開始した患者、スクリーニング期又は観察期に人工肛門又は回腸嚢を有する患者。ただし、回腸直腸吻合術は可とする。
- (7) スクリーニング期又は観察期に短腸症候群と診断されている患者。
- (8) 治験薬投与開始前 2 週間以内に中心静脈栄養療法（TPN）又は原疾患治療のための浣腸を受けた患者。
- (9) 治験薬投与開始前 2 週間以内に 1,200 kcal/日を超える経腸栄養剤の投与を受けている患者。1,200 kcal/日以下の経腸栄養剤の投与を受けている場合は、治験薬投与開始の 2 週間前から用法用量が一定でない患者。
- (10) 治験薬投与開始前 2 週間以内にアダリムマブ、あるいは 4 週間（10 mg/kg 投与例は 8 週

間) 以内にインフリキシマブの投与を受けた患者。

- (11) アミノサリチル酸製剤 (5-ASA) , サラゾスルファピリジン又はクローン病治療のための抗生物質を投与中の場合, 治験薬投与開始の2週間前から用法用量が一定でない患者。また, 治験薬投与開始前2週間以内にこれらの薬剤の投与を中止した患者。
- (12) 治験薬投与開始前2週間以内に40 mg/日を超える経口プレドニゾロン (又は等価の副腎皮質ステロイド) 又は副腎皮質ステロイドの注射剤 (静注, 動注又は筋注) , 注腸剤若しくは坐剤を投与中の患者。また, 40 mg/日以下の経口プレドニゾロン (又は等価の副腎皮質ステロイド) を投与中の場合, 治験薬投与開始の2週間前から用法用量が一定でない患者。さらに, 治験薬投与開始前2週間以内に経口プレドニゾロン (又は等価の副腎皮質ステロイド) の投与を中止した患者。
- (13) アザチオプリン (AZP) , メルカプトプリン (6-MP) 又はメトトレキサート (MTX) を投与中の場合, 治験薬投与開始の4週間前から用法用量が一定でない患者。また, 治験薬投与開始前12週間以内にこれらの薬剤の投与を新たに開始又は中止した患者
- (14) 治験薬投与開始前8週間以内にシクロスポリン (経口, 静注) , タクロリムス水和物 (点眼剤を除く) の投与を受けた患者。
- (15) 治験薬投与開始前2週間以内に血球成分除去療法 (白血球除去療法 [LCAP] , 顆粒球吸着療法 [GCAP]) を施行された患者。
- (16) 悪性腫瘍, リンパ腫, 白血病又はリンパ系増殖性疾患の既往又は合併がある患者。
- (17) 免疫不全の患者又は HIV 感染歴がある患者。
- (18) 治験薬投与開始前2週間以内に抗生物質の経口投与を要する感染症がある患者。
- (19) 結核の既往又は活動性結核の合併がある患者。
- (20) 重篤なアレルギーの既往 (ショック, アナフィラキシー様症状) がある患者。
- (21) 急性心筋梗塞, 脳梗塞, 脳出血, 閉塞性動脈硬化症の既往がある患者
- (22) スクリーニング期の検査においてヒト免疫不全ウイルス (HIV) , B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBs 抗原) , B 型肝炎ウイルス表面抗体 (HBs 抗体) , B 型肝炎ウイルスコア抗体 (HBc 抗体) , B 型肝炎ウイルス DNA (HBV DNA) , C 型肝炎ウイルス抗体 (HCV 抗体) , ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型抗体 (HTLV-1 抗体) 又は梅毒検査が陽性の患者 (ただし, HBs 抗体のみが陽性で, B 型肝炎ワクチン接種によるものであることが明らかかな場合を除く) 。
- (23) スクリーニング期の結核検査 (T-スポット[®]・TB 検査又はクオンティフェロン[®]TB ゴールド検査) で陰性以外の患者。
- (24) スクリーニング期の胸部 X 線検査で結核の既往を示す所見が認められた患者。
- (25) スクリーニング期の検査で以下のいずれかの臨床検査値異常が認められる患者。
ヘモグロビン量 : < 8.0 g/dL

好中球数：< 1,500/ μ L

血小板数：< 100,000/ μ L

AST 又は ALT：> 基準値上限の 2 倍

血清クレアチニン値：> 1.5 mg/dL

- (26) スクリーニング期又は観察期の標準 12 誘導心電図検査で 450 ms を超える QT/QTc が繰り返し認められる患者。
- (27) 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング期又は観察期の妊娠検査が陽性の患者、又は授乳中の患者。
- (28) 治験薬投与開始前 12 週間以内に生ワクチンの投与を受けた患者、又は 52 週時まで投与を予定している患者。
- (29) 52 週時まで外科手術が予定されている患者。
- (30) 他の治験に現在参加している患者、あるいは治験薬投与開始前 24 週間以内に他の治験に参加し、治験薬又は治験機器を使用した患者。
- (31) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不相当と判断した患者。

投与方法

週 1 回朝食後 30 分以内に治験薬を経口投与する。5 回目以降については投与予定日の \pm 1 日の投与日も可能とする。

投与期間

週 1 回 12 週間投与（計 13 回投与）

併用薬／併用療法

<併用禁止薬・併用禁止療法>

下記の薬剤・療法は治験開始後 16 週時まで併用を禁止する。

- ・ 生物学的製剤（アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル、エタネルセプト、トシリズマブ、アバタセプト、ウステキヌマブ）
- ・ 副腎皮質ステロイドの注射剤（静注、動注又は筋注）、注腸剤及び坐剤
- ・ シクロスポリン（経口、静注）、タクロリムス（点眼剤を除く）
- ・ 免疫グロブリン製剤、血液製剤
- ・ 生ワクチン
- ・ 他の治験薬・治験機器

下記の薬剤・療法は治験開始後 12 週時まで併用を禁止する。

- ・ 血球成分除去療法（LCAP, GCAP）
- ・ 中心静脈栄養療法（TPN）

- ・ 原疾患治療のための浣腸

<併用制限薬>

下記の薬剤は併用可能であるが 12 週時まで用法用量を変更しない。

- ・ アミノサリチル酸製剤 (5-ASA)
- ・ サラゾスルファピリジン
- ・ 潰瘍性大腸炎・クローン病治療のための抗生物質
アザチオプリン (AZP)
- ・ メルカプトプリン (6-MP)
- ・ メトトレキサート (MTX)
- ・ 経腸栄養剤 (1,200 kcal/日以下)
止痢剤、整腸剤

下記の薬剤は併用可能であるが 4 週時まで用法用量を変更しない。治験薬投与開始 4 週時以降から 12 週時まででは、減量及び中止、並びに減量後の増量（治験薬投与開始時に使用していた用量まで）及び中止後の再投与は可能とする。

副腎皮質ステロイドの内服（プレドニゾン換算 40 mg/日以下）

主要評価項目

<安全性> 安全性は、観察された全ての有害事象、定期的に測定された臨床検査（血管炎マーカーを含む）、バイタルサイン、胸部 X 線検査、標準 12 誘導心電図検査及び身体所見等により評価する。

副次評価項目

<有効性>

CDAI（クローン病）、CRP の推移

CDAI による寛解導入率（CDAI150 以下）、改善率（CDAI 治療前後で 70 ポイント以下の減少）

<薬物動態>

血清中 OCH 濃度

<薬力学>

血清中サイトカイン濃度（顆粒球単球コロニー刺激因子 [GM-CSF]，インターフェロン γ [IFN- γ]，インターロイキン [IL]-1 β ，IL-2，IL-6，IL-8，IL-10，IL-12 p70，TNF α ）