

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

カプセル化された漢方薬青黛の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証

研究分担者 金井隆典 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授
研究協力者 長沼 誠 慶應義塾大学医学部消化器内科 専任講師

研究要旨：平成 27 年度に活動性潰瘍性大腸炎患者に対して青黛 1 日 2 回（1 回 1 g、1 日 2g）を 8 週間投与経口投与した際の安全性、臨床的有用性を明らかにすることを目的に、探索的に前向き臨床試験を行い、成果を報告した。現在平成 27 年度の成果を踏まえた、多施設共同による無作為二重盲検試験を施行しており、平成 28 年 12 月までに約 70% の症例登録が終了している。

共同研究者

杉本真也、清原裕貴、新井万里、大野恵子、牟田口真、福田知広、野村絵奈、吉松祐介、吉田康佑、南木康作、水野慎大（慶應義塾大学）、小林拓、日比紀文（北里大学北里研究所病院）、松岡克善、渡辺守（東京医科歯科大学）、久松理一（杏林大学）、竹内健（東邦大学佐倉医療センター）、鈴木康夫（東邦大学佐倉医療センター）

日 2g）を 8 週間投与経口投与した際の安全性、臨床的有用性を明らかにすることを目的に、探索的に前向き臨床試験を行い、難治例を含めた症例に対して、約 70% で臨床的有効であることを報告した(Digestion 2016)。一方で先行探索試験において、高い有効性が確認されるとともに、約 10% の軽度の肝機能障害を有する問題点が確認され、より少量投与における臨床的有用性を検証する必要があると考えた。今回活動性潰瘍性大腸炎患者に対して青黛を 1 日 0.5 g、1 g、2 g 使用した際の有効性についてプラセボ群と比較する多施設共同二重盲検比較試験を計画し、有効性と安全性の観点から潰瘍性大腸炎に対する青黛の至適量を明らかにすることを目的とする。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎は 10-20 才代に発症し再燃と緩解を繰り返し慢性に経過する腸疾患である。基本的な治療薬は 5 - アミノサリチル酸製剤と栄養療法であるが、治療効果がない場合には副腎皮質ホルモン、免疫調節剤が使用されている。さらに新規免疫調節剤であるタクロリムス、抗 TNF α 抗体製剤であるインフリキシマブ、アダリムマブの使用が可能となっているが、治療抵抗例、効果減弱例、免疫抑制による感染症などの副作用もある点が問題である。近年漢方薬である青黛の成分が潰瘍性大腸炎に有効であることが報告されているが (World J Gastroenterol 2013) その安全性、臨床的、内視鏡的有用性を前向きに評価した検討はない。平成 27 年度に、活動性潰瘍性大腸炎患者に対して青黛 1 日 2 回（1 回 1 g、1

B. 研究方法

活動性潰瘍性大腸炎患者を対象に、青黛カプセル 1 日 2 g、1 g、0.5 g またはプラセボを 8 週間投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的とした多施設共同・二重盲検・前向き・無作為割付試験を行う。

【評価項目】

(1) 試験開始後 8 週目における有効率

「有効」の定義：Mayo スコア 3 点以上かつ 30%以上低下、かつ血便サブスコア

1 点以上の低下または血便サブスコアが 0 か 1

(2) 副次的評価項目

- 1) 8 週目における寛解率
- 2) 8 週目における Mayo スコアの推移
- 3) 8 週目における内視鏡的寛解率
- 4) 4,8 週目における partial Mayo スコアの推移
- 5) 4, 8 週目における Lichtiger スコアの推移
- 6) 8 週目における便潜血定量の推移
- 7) 8 週目における便中カルプロテクチン値の推移
- 8) 試験期間中の安全性

(倫理面への配慮)

症例報告書等における被験者の記載は、被験者識別コードで特定するなど第三者が直接その患者を識別できないよう十分に配慮し連結可能匿名化の上実施する。すなわち、被験者の氏名やイニシャルは使用せず、登録症例の特定や照会は、登録時に発行される被験者識別コードを用いて行う。研究協力者には被験者識別コードをつけることで匿名化を行う(連結可能匿名化)。符号化された ID と個人名の対応表は、個人情報管理者が施錠できる部屋にて管理する。本研究に関するすべての情報は、盗難、紛失等が起らないよう、慶應義塾大学医学部消化器内科教室内の鍵のかかる場所に保管し、研究終了後に焼却処分する。また対象者から同意撤回に関する申し出があった場合には、調査票をシュレッターにかけて処分し、入力データも削除する。研究の結果を学会等で公表する場合には被験者を特定できないよう行う。

C. 研究結果

本試験は平成 27 年 9-10 月に慶應義塾大学医学部にて研究計画書を作成し、プロトコール委員による修正を 11-12 月にかけて行い、平成 28 年 2 月

に倫理委員会の承認を得て、平成 28 年 3 月に第 1 例目の登録を開始した。その後、平成 28 年 12 月までに 28 施設において倫理委員会の承認が得られ、21 施設より 86 例(目標症例 120 例)の登録がされている。今後 2017 年 4 月頃までに目標登録を終了させ、その成果を報告予定である。

D. 考察

青黛は民間療法として一部の患者により使用されているが、安全性については確立されていないことが懸念される。先行研究により、科学的に有効性、安全性を検証することが可能となった。現在適切な容量を検討するために、多施設共同による無作為二重盲検比較試験が行われ、その成果は平成 29 年上半期に得られると考えている。一方で、本試験とは関係なく、自主的に青黛を購入し服用した患者において、肺動脈性高血圧症の副作用が発生していることも明らかになっており、今後研究班と連携を取りながら、副作用を中心とした実態調査を行う予定である。

E. 結論

活動性潰瘍性大腸炎患者に対する青黛治療の安全性と有効性および至適量を検証する臨床研究を行っている。青黛は難治性潰瘍性大腸炎の治療の 1 つのオプションとして期待されるとともに、安全性については今後の前向き調査により明らかにしていく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

青黛を摂取した潰瘍性大腸炎患者において、青黛の摂取と因果関係の否定できない肺動脈性高血圧症が発現した症例が複数例存在することが判明し、平成 28 年 12 月に厚生労働省より、注意喚起の連絡がされた。これを踏まえ、各研究施設代表責任者に対して、皆様の施設で現在臨床試験に参加している患者さん、自己購入で青黛を使用されている患者に対しては青黛により肺動脈性高血圧症が生じる可能性があること、肺動脈性高血圧症が疑われる場合には青黛の摂取を中止させ適切な処理を行うことを注意喚起する

旨を通達した。

2. 実用新案登録 特になし

3. その他

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugimoto S, Naganuma M, Kiyohara H, Arai M, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Takeshita K, Takeshita T, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hisamatsu T, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T. Clinical Efficacy and Safety of Oral Qing-Dai in Patients with Ulcerative Colitis: A Single-Center Open-Label Prospective Study. Digestion 2016 93(3):193-201.
2. Sugimoto S, Naganuma M, Kanai T. Indole compounds may be promising medicines for ulcerative colitis. J Gastroenterol. 2016 51(9):853-61.
3. Naganuma M, Mizuno S, Nanki K, Sugimoto S, Tanai T. Recent trends and future directions for the medical treatment of ulcerative colitis. Clin J Gastroenterol. 2016;9(6):329-336.
4. 長沼誠、杉本真也、金井隆典 青黛 Intestine 2016; 20:380-384

2. 学会発表

1. 杉本真也, 長沼誠, 金井隆典 カプセル化した青黛の潰瘍性大腸炎の寛解導入における有用性 日本消化器病学会総会シンポジウム 2016.4.21
2. 福田知広、長沼誠、金井隆典 治療抵抗性・難治性潰瘍性大腸炎に対する青黛の有用性 JDDW 2016 パネルディスカッション 2016.11.3

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