

実臨床における難治性潰瘍性大腸炎に対する青黛の有用性と安全性の検討

研究責任者 金井 隆典

消化器内科学教室

(前文) 潰瘍性大腸炎の治療法については最近さまざまな治療法が開発されてきています。本研究は潰瘍性大腸炎患者に対して青黛という生薬を使用した場合の有効性と安全性を確認するための臨床試験です。青黛は現在日本では薬事法による薬剤に分類されていませんが、生薬としてこれまで国内外でいくつかの探索的な研究が行われ有効性と安全性が確認されています。我々は多施設共同で偽薬を用いた二重盲検比較試験を行い、青黛の 8 週間の治療が偽薬に比べて明らかに有効であることを証明してきました。しかし我々の試験とは関係なく、青黛を長期服用した患者において肺動脈性高血圧症が複数の患者で発症することも明らかになっており、副作用のチェックや使用すべき患者さんの選択は慎重に行うべきであると考えています。一方で既存の治療を行っても症状が改善しない難治例の患者さんが存在し、このような患者さんに青黛を使用することにより症状が改善する場合があります。本研究では既存の治療により症状が改善しない患者さんを対象に、患者の安全面に配慮しながら、適応患者を選択して実際の現場で使用することを可能とすることを目的とするとともに、難治性潰瘍性大腸炎患者さんに対する有効性と安全性について検証するために行います。本研究は慶應義塾臨床研究審査委員会による承認を経て、当院病院長の承認を得られています。

1 研究目的

潰瘍性大腸炎は 10-20 才代に発症し、再燃(症状が悪くなること)と寛解(症状が治まった状態)を繰り返して慢性に経過する腸疾患です。基本的な治療薬は 5-アミノサリチル酸製剤と副腎皮質ホルモンです。またこれらの治療により効果がない場合には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ます。しかしタクロリムス、抗 TNF α 抗体製剤により効果が得られない例、効果があっても減量や中止、あるいは治療を継続していても効果が減弱する例、さらには感染症などの副作用もある点が問題となっており、副作用の少ない新しい治療法の開発が期待されています。漢方薬は従来副作用の少ない治療方法としてさまざまな患者さんに使用されていますが、漢方薬の 1 つである青黛(せいたい)はマメ科、キツネノマゴ科、ダテ科の植物から製したインジゴを含む粉末で、従来口内炎、咽頭潰瘍、湿疹などに外用として使用されていましたが、近年青黛が潰瘍性大腸炎に有効であることが報告されています。これまで慶應義塾大学病院において探索的に活動性潰瘍性大腸炎に対する安全性と有用性について臨床研究をおこなってきましたが、20 名の活動性潰瘍性患者に対して青黛を投与したところ約 70% の患者さんで症状の改善が認められたことを確認してきました。さらに 2016 年に慶應義塾大学病院をはじめとして全国 21 施設で寛解導入効果(症状が改善すること)を検証する試験が行われました。この試験では中等症以上の活動期潰瘍性大腸炎患者 86 名を、治療薬(0.5 g/日、1.0 g/日、2.0 g/

日)もしくはプラセボ(偽薬)の 4 群に無作為に割り付け、青黛を 8 週間経口投与しました。その結果、有効率はプラセボ(偽薬)群で 13.6%であったのに対して、治療薬群では 69.6%(0.5 g/日)、75.0%(1.0 g/日)、81.0%(2.0 g/日)と有意に高率でした。また、症状 消失を示す臨床的寛解率、粘膜治癒率(内視鏡的寛解率)も、治療薬群でプラセボ(偽薬) 群よりも高率であることが、確認されました。

一方で、本研究とは関係なく、インターネットなどで自己購入した青黛を長期に多量に服用した潰瘍性大腸炎患者において、青黛の服用と因果関係の否定できない肺動脈性肺高血圧症の発現症例が複数存在すること等が判明したことを受けて、厚生労働省は、平成 28 年 12 月 27 日に関係学会等に対して、潰瘍性大腸炎患者が自己判断で青黛を服用することないように注意喚起を行いました。肺動脈性肺高血圧症とは、心臓から肺に血液を送るための血管(肺動脈) の圧力(血圧)が異常に上昇する病気で、心臓に多大な負担がかかった結果、全身への酸素供給がうまくいなくなる難病の 1 つです。病気がある程度進行すると、心臓の機能がより低下するために、足がむくむ、体を動かす時に息苦しく感じる、すぐに疲れる、体がだるい、意識がなくなる(失神)などの症状が現れます。ただしこれまでの報告では服用を中止することにより症状の改善が認められています。この注意喚起後、本研究は、患者の安全性を最優先し、当初 120 例の予定を、試験責任者(金井隆典)の判断で 86 例の登録で中断しましたが、プラセボ(偽薬)群に比べて、統計学的に有意に高い有効性が示されました。

現在我々は、青黛に含有されている有効成分の分析を行い、将来実際に患者さんに使用可能にすべく研究を進めていますが、研究の成果が得られるには時間を要します。しかし実際の臨床現場においては、既存の治療を行なっても症状が改善しない難治例の患者さんが存在し、このような患者さんに青黛を使用することにより症状が改善する場合があります。そこで、既存の治療により症状がしない患者さんを対象に、患者の安全面に配慮しながら、適応患者を選択して当方で作成した青黛腸溶 FC 錠を実際の現場で使用することを可能とするため、本研究を計画しました。

2 研究協力の任意性と撤回の自由

この文章に書かれている本試験に関する説明をご理解いただいた上で、この臨床試験に参加するかどうか、ご自分の自由意思で決めてください。もし、あなたがこの臨床試験に参加しない場合でも、今後の診療に支障はなく、通常の治療が行われますので、あなたへの不利益は一切ありません。また試験に参加した場合でも現在行われている治療は継続することが可能です。

また、一度参加を決めた後でも、いつでも自由に参加を取り消すことができます。また、一度同意した後でも、いつでも参加をやめることができます。ただし、試験が終わり、結果が公表された後で試験参加の意思を撤回した場合は、実質上撤回の効力はありません。試験中に試験参加の意思に影響を与えるような情報がわかったときは、担当医師があなたへ説明します。また、試験をつづけるかどうかを話し合っ、あなたの希望を確認します。

3 研究方法・研究協力事項

研究実施期間：本研究は Japan Registry of Clinical Trials (jCRT) 公表日より西暦 2023 年 12 月 31 日まで施行されます。あなたが研究に参加される期間は 24 週間(服用期間は 8 週間)です。

研究方法：本研究は慶應義塾大学病院の既存の治療薬による効果が得られていない活動期潰瘍性大

腸炎の患者さん 100 例（16 歳以上）を対象としています。今回の試験への参加にご同意いただいた場合、まずは現在の症状や治療法などが、試験基準に合うかを判断いたします（適格性確認）。適格性が確認された場合には青黛腸溶 FC 錠(0.5g/錠)2 錠を 1 日 2 回に分けて 1 錠ずつ 8 週間継続服用していただきます。なお本試験では安全面の観点より、8 週を超えて服用することはありません。研究に協力していただく事項は以下のとおりです。

研究協力事項：

- (1) 青黛腸溶 FC 錠(青黛 0.5g 含有/錠)1 日 2 錠を朝食後・夕食後の 2 回に分けて 1 回 1 錠ずつ 8 週間服用していただきます。
- (2) 試験期間中の検査について
 - 来院していただくのは同意日、治療開始日、4 週間後、8 週間後、24 週間後です。また肺動脈性高血圧症の発症がないかについて、治療前と終了後に心臓エコーを受けていただく必要があります。頻回に来ていただくのは治療の有効性およびあなたの安全性を確認するためです。
 - 治療開始時に、潰瘍性大腸炎の状態・病気の範囲・経過・これまでの治療薬・症状・内視鏡検査所見について調査いたします。
 - 0 週時、4 週後、8 週後、24 週後には、血液検査、症状の確認、副作用の有無の確認を行います。
 - 治療開始前および 8 週後、24 週後に、大腸内視鏡による検査を行います。ただし治療前の内視鏡は 14 日以内に施行している場合は本試験に同意される前であってもそのデータを研究の解析に使用するので、新たに検査の必要はありません。内視鏡は治療効果を確認するための通常診療において、通常の検査と同様の観察を行い、病理組織検査を行います。その際に追加で本研究のための組織を採取します。（最大で計 6 か所（非炎症部 3 か所、炎症部 3 か所））

	投与前 (-14~0 日)	0 週	4 週	8 週 (または中止 時)	24 週 (投与中止後)
許容範囲 (日)		0	±7	-4~+7	-14~+14
適格性確認	○				
同意取得	○				
患者登録	○				
患者背景調査	○				
併用療法	○	○	○	○	
血液検査 (通常採血・探索的検討)	○		○	○	○
検尿 (探索的検討)	○			○	○
検便 (探索的検討)	○			○	○
大腸内視鏡検査	○			○	○
心電図、胸部 X 線、心エコー検査	○#			○#	○

消化器症状の評価 (partial Mayo score、 Lichitiger score)	○	○	○	○	○
有害事象		○	○	○	○

治療後の心エコーについては患者さんの費用負担はありません。ただし、検査日については、検査室の都合で、投与前については、投与前1ヶ月以内、投与後については、投与終了前7日以内～終了後約1ヶ月以内に施行することもあります。

採取された試料および培養された試料を慶應義塾大学医学部と共同研究機関が連携して、探索的検討として以下の解析を行います。

- ・代謝経路に関連するゲノムや遺伝子の塩基配列解析
- ・便の腸内細菌叢解析
- ・青黛およびその代謝経路に関連する代謝産物解析
- ・サイトカイン測定
- ・網羅的な遺伝子発現解析
- ・大腸粘膜の病理組織解析、組織中の特定の抗原解析、蛋白質・菌抗原解析
- ・カルテに記載された臨床情報と試料の関連付け

ゲノムの塩基配列情報の解析は、遺伝情報から氏名、住所、連絡先などの個人を特定しうる情報を除いた上で外部受託機関または研究機関にて行います。ゲノムの塩基配列情報は特定の個人のみがもつ特徴も含むため、解析の過程において個人を特定しうる遺伝情報が取得されることがあります。そのため、5の個人情報保護、に記載された方法で情報の管理を行い、さらに解析を行うものは守秘義務を遵守いたします。

将来、下記以外の研究機関や解析受託機関が加わる可能性があります。その場合、認定臨床研究審査委員会により、個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であると審査され承認が得られたもののみを加え、慶應義塾大学医学部消化器内科のウェブサイト (<http://www.keio-med.jp/gastro/patient/progress.html>) にて随時更新されますので、その旨に同意いただきます。

研究責任者 慶應義塾大学医学部 内科学 (消化器) 金井 隆典 教授

解析を行う研究・解析受託機関

慶應義塾大学医学部、慶應義塾大学先端生命科学研究所 (福田真嗣先生)、理化学研究所、および外部の受託解析機関 (日本ジーンウィズ、マクロジェン・ジャパン、KOTAI バイオテクノロジー株式会社)

4 研究協力者にもたらされる利益および不利益

本研究に参加することでおこりうる利益としては、治療により症状の改善が得られれば、患者さんの症状や生活の質を向上させることができる。一方で、不利益としては、漢方薬は副作用が少ないとされているものの肝機能障害、薬剤に対するアレルギー反応 (発疹、掻痒感) といった副作用発現の可能性がります。慶應義塾大学病院で施行した先行試験では軽微な肝機能障害、頭痛、嘔気などの出現が認めら

れましたが、試験の終了により消失しました。また試験中に感染性腸炎の発現が認められましたが、薬剤との関連はないと考えています。また2016年に行われた多施設共同試験では、重篤な有害事象は認めませんでした。治療関連有害事象として、軽度の一過性肝障害、頭痛、胃痛・腹痛、嘔気が5%以上の患者さんに観察されました。

上記以外の安全性に関する報告については、インターネットなどで自己購入した青黛を長期に多量に服用した潰瘍性大腸炎患者において、青黛の服用と因果関係の否定できない肺動脈性肺高血圧症の発現症例が複数存在することが判明しましたが、本研究ではあくまでも症状を改善させることを目的とするため、8週間の投与で終了します。また肺動脈性肺高血圧症を早期に発見することを可能とするため、試験終了後に心臓エコーの検査を施行します。現在当院で青黛服用患者に対して約40例の心臓エコーを施行していますが、私たちが行なった臨床試験（すべて投与期間は8週間）において肺高血圧症は認められていません。また、私たちを中心として行った有害事象実態調査において、肺動脈性高血圧症は長期服用例で生じることが明らかとなり、これまでの報告ではUC患者において2g/日以下、8週以下の内服期間での肺動脈性高血圧症の報告例はなく、用法用量を遵守して使用していけば避けられる不利益と考えます。

副作用が発現した場合は、担当医師は速やかに必要な処置を行い、患者の安全の確保に努めます。本研究に参加することによる直接的な利益は行った治療により症状が安定すれば協力者の利益になります。

健康被害が発現した場合には担当医師は速やかに必要な処置を行い、患者の安全の確保に努めるようにします。本研究に関して生じた健康被害については法的責任がある場合、または法的責任がなくても本試験と因果関係があると判断された場合には臨床研究保険にて支払が行われます。

また、検査に伴う不利益としては、血液、尿、便および大腸組織の提供には、精神的および身体的な負担がともないますが、それに加えて通常の検査と同様の合併症が生じる可能性があります。採血に際しては0.001~0.01%程度の確率で神経損傷が生じるとされており、内視鏡検査に伴う偶発症の発生頻度は0.012%、鎮痛剤・鎮静剤に関連した合併症による死亡率は0.00003%(約330万人に1人)、生検に伴う穿孔などの内視鏡検査の合併症が増加する、とそれぞれ報告されています。万が一、副作用、偶発症が起きた場合には通常の内視鏡検査に伴う合併症に対する治療と通常診療の範囲内で最善の処置・治療を行います。その際には、入院や緊急の処置・輸血・手術などが必要になることもあります。ただし、これは通常採血や内視鏡検査に伴うリスクと同等で、本研究に伴う処置によって著しく危険性が増加するものではありません。また、あなたの血液、便、組織を研究に使用するにあたり、研究者の安全を確保する必要があります。必要に応じて、あなたの血液に対して、B型肝炎、C型肝炎、梅毒反応の検査を行う可能性があります。これらの検査費用は研究費により負担されますが、検査結果については原則開示いたしません。

5 個人情報の保護

あなたのデータはコード番号で匿名化します。コード番号と個人情報の対応表は、慶應義塾大学医学部消化器内科医局内のインターネットの繋がらないパソコンにパスワードを設定して、個人情報管理者のもとで厳重に管理されます。コード化されたデータは、個人情報を含まない形で研究事務局に送られ、解析されます。なお、この試験で得られた結果を医学雑誌などに公表することがありますが、あなたの名前などの個人情報は一切発表されることはなく、プライバシーは厳重に保護されます。また、一部の検体は外部へ移送され解析を行いますが、その際にも匿名化されて管理されるため、あなたの個人情報が漏れることはありません。

なおあなたの秘密が保持される形で認定臨床研究審査委員会または本研究が適切に施行されているかを確認するモニタリングに従事している者があなたに関する情報を閲覧することがあります。

6 研究計画書等の開示・研究に関する情報公開の方法

ご希望されるならば、他の試料提供者等の個人情報や、研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で、この研究計画の内容を見ることができます。研究計画書の閲覧をご希望される方、または研究に関する情報公開についてお知りになりたい方は、研究責任者(金井隆典)もしくは研究分担者に申し出てください。

7 協力者本人の結果の開示

患者さんご本人のご希望があれば、他の個人情報や、研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で、この研究計画の結果を開示することができます。ただし、本研究で行う遺伝子解析は、青黛の代謝に関連する解析のみを行うため、新規に遺伝情報が発見される可能性は低く、その解釈も様々な角度からの検証が必要と考えられるものであるため、原則として開示は行いません。なお、解析途中の場合は、結果を開示できない場合があります。代諾者やご家族の方からのご希望がある場合には、患者さんご本人に開示についてご同意いただくことが必要となります。研究計画書の閲覧をご希望される方は、研究責任者もしくは研究分担者に申し出てください。

8 研究成果の公表

ご協力によって得られた研究の成果は、研究終了後に学会発表や学術雑誌などで公に発表されることがあります。その際には、患者さんのお名前が特定されるような情報は一切公表しません。

9 研究から生じる知的財産権の帰属

研究の結果として特許権などの知的財産権が生じる可能性がありますが、その権利は研究機関である慶應義塾大学医学部消化器内科に属し、試料の提供者であるあなたには属しません。また、その特許権などを元にして経済的利益が生じる可能性がありますが、これについてもあなたには権利はありません。

10 研究終了後の試料取扱の方針

データや連結表は研究終了後少なくとも研究終了報告日から5年または最終の研究結果報告日から3年のいずれか遅い方まで保管し、その後研究実施施設である慶應義塾大学において適切に破棄します。全ての検体を識別番号により管理することで匿名化し、解析担当者が研究協力者の個人情報を特定できないようにします。

試料の保存について:本研究によって残存した試料については、慶應義塾大学医学部消化器内科の厳重な管理の下保存されます。将来より精度の高い解析の手法が開発された場合、残存試料を使用して認定臨床研究審査委員会の追加申請の上、承認を得られた場合、当施設および他研究機関にて追加解析を行います。患者さんが試料の保存に同意されない場合は、残血清は今回の研究で得られたデータとともに本研究が終了次第速やかに破棄させていただきます。しかしながら患者さんの血液は、その採取時の病状に密接に関連した取り直しができない貴重なものですので、できる限り将来の研究のために保存の同意をお願いいたたく存じます。

11 費用負担および利益相反に関する事項

試験薬の青黛腸溶FC錠は内科学（消化器）の研究費で負担いたします。また、通常の診療を行うため、診察費、血液検査費内視鏡検査費の負担は、通常診療として発生します。ただし肺動脈性高血圧症の発症の有無を確認するための心臓エコーは研究として行いますので、費用はかかりません。また試料提供に対して、患者さんに研究協力費や謝礼をお支払いすることは致しませんのでご了解下さい。臨床試験保険及び探索的研究については消化器内科医局研究費(資金責任者 金井隆典)によって支払います。青黛腸溶FC錠は薬剤ではなく、関連する利益相反はありません。

12 問い合わせ先

この研究における質問がある場合は下記までお問い合わせください。

研究責任者：金井 隆典

連絡先：慶應義塾大学病院 消化器内科 電話 03-5363-3790（直通）