

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

「重症クローン病患者に対するタクロリムス治療」に向けての

臨床試験の実施に関する研究

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 千葉 勉

平成 21 (2009) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告		
「重症クローン病患者に対するタクロリムス治療」に向けての 臨床試験の実施に関する研究	千葉 勉	----- 1
II. 分担研究報告		
1. 「重症クローン病患者に対するタクロリムス治療」に向けての 臨床試験の実施に関する研究	千葉 勉・仲瀬裕志・岡崎和一・伊藤裕章	----- 14
2. 重症クローン病に対するタクロリムス治療の有効性と安全性： ランダム化プラセボ対照試験の計画に関する統計学的研究	佐藤俊哉	----- 24
3. 「重症クローン病患者に対するタクロリムス治療」に向けての 臨床試験の実施に関する研究		
クローン病の重症化、及びタクロリムスの効果を規定するホスト因子の同定-		
松田文彦		----- 27
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		----- 31

「重症クローン病患者に対するタクロリムス治療」に向けての 臨床試験の実施に関する研究

研究代表者 千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 教授

研究要旨

クローン病（CD）は難治性炎症腸疾患で、わが国でも急増しつつあるが、特に若年者に発症し、難治性であり、さらに保険適応薬剤に抵抗性の例が多いため、新しい薬剤の開発、保険承認が期待されている。そこで本研究では、わが国で開発された優れた免疫抑制剤であるタクロリムスの重症 CD に対する保険適応承認を最終目標として、「重症 CD 患者に対するタクロリムス治療」の臨床試験を実施し、治療効果について質の高いエビデンスを得ることを目的とした。そのために今年度は、1）まず医療統計学的考察をおこない、有意差が得られるための必要対象者数の算定をおこなった。2）そしてそれに基づいて本臨床試験の最終的な計画書を作成し「医の倫理委員会」に提出した。3）またパイロット的に薬剤抵抗性の潰瘍性大腸炎、CD 患者に対してタクロリムス治療をおこなった。その結果いずれの疾患に対してもタクロリムスの優れた緩解導入、維持効果が確認された。また両疾患に対して大きな副作用は認めなかった。以上より特に薬剤抵抗性 CD 患者に対して、タクロリムスの有効性が期待された。さらに4）CD 患者の検体 600 例を最終目標に、検体収集を開始した。

研究分担者

仲瀬 裕志：京都大学大学院医学研究科
内視鏡部 講師

岡崎 和一：関西医科大学内科学第三講座
（消化器肝臓内科） 教授

伊藤 裕章：財団法人田附興風会医学研究所
第3研究部 研究主幹

佐藤 俊哉：京都大学大学院医学研究科
健康解析学講座 教授

松田 道彦：京都大学大学院医学研究科
附属ゲノム医学センター 教授

A. 研究目的

クローン病（CD）は難治性炎症性腸疾患で、わが国でも急増しつつあるが、主に若年者に発症し教育や就労が困難となることが多く、また保険適応薬剤に抵抗性の重症例が 20-30%存在するため、大きな問題となっている。タクロリムスはわが国で開発された免疫抑制剤で、移植後拒絶、リウマチなどに保険承認を得て優れた効果をあげている。ま

た潰瘍性大腸炎に対し現在保険適応に向けて申請中である。しかし CD については、その効果が期待されながら、患者数が少ないなどの理由で臨床治験の計画はない。

私たちは平成 18 年度以前からすでに重症 CD 患者に対してタクロリムス治療を行い、優れた効果を確認してきた。一方欧米では CD 患者に対してすでにタクロリムス治療がなされており、特に重症例に対する治療法の一つとして確立している。そこで私たちはその後、平成 19 年度厚生労働省：医療技術実用化総合事業において、「タクロリムスの難治性 CD 治療に向けての臨床試験実施計画に関する研究」をおこない、今回の大規模臨床試験に向けての基礎的検討で、高容量を 30 日間投与することで優れた効果を確認した。

そこで本研究では、タクロリムスの保険適応承認を最終目標として、「重症 CD 患者に対するタクロリムス治療」の臨床試験を実施し、治療効果について質の高いエビデンスを得ることを目的とした。

B. 研究方法

- (1) 今年度は昨年度提出した申請書に基づき、再度医療統計学的検討をおこない、本臨床試験において有意差が得られるための対象症例数について算定した。
- (2) そしてそれに基づいて、最終的な臨床試験計画書を作成し、「京都大学医

の倫理委員会」に提出した。その内容としては、1) 既存の内科治療によっても緩解導入及び緩解維持が困難な CD 患者で、かつタクロリムス投与開始時の Crohn Disease Activity Index (CDAI) が 220 以上の患者を対象として、「タクロリムスの緩解導入および維持療法に対する有効性、安全性を検討する無作為二重盲検プラセボ対象試験」をおこなう。2) 対象患者は 80 例とし、従来の薬剤投与を変更することなく、実薬投与群、プラセボ投与群のいずれかに無作為に割つけ、主要な評価を 2, 4 週におこなう。薬剤投与量は血中濃度が 10-15 ng/ml となるよう設定する。ただしステロイド剤は、CDAI が治療前より 70 ポイント以上低下した時点で減量を可能とする（ステロイドに対する減量効果は治験の副次効果とする）。3) 投与方法は点滴または経口投与で開始し、治療法の決定は経口摂取が可能かどうかで判断する。点滴投与は原則 2 週間までとし、その後可能な限り経口投与に移行する。4) 投与開始 2, 4 週間後に評価し、CDAI が 70 点以上減少した例を「有効」、150 点以下となった症例を「緩解」とする。また投与前、投与後 8, 16 週で内視鏡検査をおこない、内視鏡的、病理学的重症度を判定する。5) 同時に瘻孔、狭窄、痔瘻などの臨床型に分けて治療成績を比較し、

将来の保険適応対象についての検討をおこなう。6) 4 週後にキーオープンして、プラセボ、実薬群の希望者に対して、その後タクロリムスを継続投与し、長期維持療法の有効性、安全性も評価する。

- (3) 今年度は上記臨床試験の開始が遅れたため、27 例の薬剤抵抗性の潰瘍性大腸炎患者、14 例の CD 患者に対してパイロット的にタクロリムス治療をおこなった。
- (4) 本試験の参加施設および協力施設から、CD 患者の血液を採取し、DNA 検体を得た。さらに DNA 検体の管理システムの構築、および遺伝子解析をおこなうためのプラットフォームの試験的運用をおこなった。

C. 結果と考察

- (1) 医療統計学的な検討から、タクロリムス投与群の CDAI 改善割合が 40% の場合、合計 76 名で、50% の場合合計 82 名で検出率が 80% になると算定された。この場合には試験の途中中止の可能性も考えられるため独立データモニタリングの委員会の設置が必要だと考えられた。
- (2) タクロリムスの保険適応承認を最終目標とした「重症 CD 患者に対するタクロリムス治療」の臨床試験の計画書の作成、及び倫理委員会への提出：上記の医療統計学的予測を考慮した上で、以下の内容の臨床試験計画書

を京都大学「医の倫理委員会」に提出した。

- 1) 既存の内科治療によっても緩解導入及び維持が困難な CD 患者で、かつ CDAI が 220 以上の患者を対象として、「タクロリムスの緩解導入および維持療法に対する有効性、安全性を検討する無作為二重盲検プラセボ対象試験」をおこなう。
- 2) 対象患者 80 例に対して、従来の薬剤投与を変更することなく、実薬投与群、プラセボ投与群のいずれかに無作為に割つけ、主要な評価を 2, 4 週におこなう。タクロリムス投与量は血中濃度が 10-15 ng/ml となるよう設定する。ただしステロイド剤は、CDAI が治療前より 70 ポイント以上低下した時点で減量を可とする。
- 3) 点滴または経口投与で開始し、治療法の決定は経口摂取が可能かどうかで判断する。点滴投与は原則 2 週間とし、その後可能な限り経口投与に移行する。
- 4) 投与開始 2, 4 週間後に評価し、CDAI が 70 点以上減少した例を「有効」、150 点以下となった症例を「緩解」とする。また投与前、投与後 8, 16 週で内視鏡検査をおこない、内視鏡的、病理学的重症度を判定する。
- 5) 同時に瘻孔、狭窄、痔瘻などの

臨床型に分けて治療成績を比較し、保険適応対象についての検討をおこなう。

- 6) 4 週後にキーオープンして、プラセボ、実薬群の希望者に対して、タクロリムスを継続投与し、長期維持療法の有効性、安全性も評価する。

(3) タクロリムスによるパイロットスタディ：

- 1) 27 例の薬剤抵抗性潰瘍性大腸炎患者に対して血中濃度が 10-15 ng/ml となるようにタクロリムスを投与して緩解導入をおこない、その後 5-10 ng/ml となるようにして緩解維持を目指した。治療期間は中央値 11 ヶ月、フォローアップ期間は中央値 17 ヶ月であった。その結果タクロリムスによる改善は 21 例 (77.8%) で得られた。またそのうち 19 例で緩解導入が得られた (70.4%)。タクロリムス導入時ステロイドが投与されていた 19 例中 18 例で、ステロイドの中止あるいは減量が可能であった。副作用として振戦が 25.9%、腎障害 18.5%、感染症 14.8%、フラッシュ 11.1%、高 K 血症 7.4%などが認められたが軽微なものであった。また死亡例はなかった。

- 2) 14 例の薬剤抵抗性 CD 患者に対して、上記と同様の方法にて緩解

導入、緩解維持をおこなった。その結果すべての患者において投与開始 40 日目で、緩解、あるいは改善が認められた。また投与開始 120 日目では、9 例 (64%) で緩解の維持、2 例 (14%) で著明な改善が得られていた。一方 3 例 (21%) で再発が見られた。これら 3 例には Infliximab が投与され、その後緩解が得られた。タクロリムス投与前にステロイドを投与されていた 5 例では全例ステロイドの離脱が可能であった。副作用として腎障害が 1 例 (7%)、高 K 血症 1 例 (7%)、そして振戦 1 例 (7%)が見られた。

以上のようにタクロリムスは薬剤抵抗性潰瘍性大腸炎、薬剤抵抗性 CD いずれにおいても優れた緩解導入、維持効果を示した。さらに特筆すべき点として、多くの例でステロイドの中止が可能であった。また副作用についても、両疾患ともに同じような副作用が出現したが、その程度は軽微であり、全体を通して重篤な副作用は認められなかった。

(4) CD 患者の検体収集：

- 1) 京都大学附属病院、関西医科大学病院、田附興風会研究所北野病院に加え、大垣市民病院、豊橋市民病院、藤田保健衛生大学病院の協力を得て、CD 患者の検体および臨床情報の収

集を開始した。2008年度末までに約200例の検体を見込んでいる。

- 2) DNA 検体を集中管理するための検体管理システムの構築および、臨床情報の一元管理のためのデータベースを本臨床試験用にカスタマイズした。また遺伝子解析をおこなうための新たなプラットフォームの試験的運用をおこなった。

D. 結論

- (1) タクロリムスの重症 CD に対する保険適応承認を最終目標として、「重症 CD 患者に対するタクロリムス治療」の臨床試験を実施し、治療効果について質の高いエビデンスを得ることを目的とした。
- (2) そのためにまず医療統計学的検討をおこない、CDAI 改善割合が 50% の場合、合計 50 名で検出率は 80% に達すると算定された。したがってこの場合には試験の途中中止も考慮されるため、独立データモニタリング委員会の設置の必要性が考えられた。
- (2) 上記の検討も考慮して、本臨床試験の最終的な計画書を作成し「医の倫理委員会」に提出した。
- (3) パイロット的に薬剤抵抗性の潰瘍性大腸炎、CD 患者にタクロリムス治療をおこなった。その結果いずれの疾患に対してもタクロリムスの優れた緩解導入、維持効果が確

認された。一方両疾患とも腎障害、高 K 血症、ふるえ、など共通の副作用が多く見られたが、全例軽微なものであり、重篤な副作用は認めなかった。以上より、特に薬剤抵抗性 CD 患者に対してタクロリムス治療が有効である可能性が示唆された。

- (4) 多数の CD 患者の検体収集をおこなうとともに、DNA 検体の管理システムの構築、および遺伝子解析をおこなうためのプラットフォームの試験的運用をおこなった。

E. 健康危険情報

該当なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Inoue S, Nakase H, Matsuura M, Mikami S, Ueno S, Uza N, Chiba T: The effect of proteasome inhibitor MG-132 on experimental inflammatory bowel disease. Clin Exp Immunol 2009(in press).
2. Matsumura K, Nakase H, Yamamoto S, Yoshino T, Takeda Y, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Chiba T: Modulation of the Th1/Th2 balance by infliximab improves hyperthyroidism associated with flare-up of ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2009 (in press).
3. Takeda Y, Nakase H, Chiba T:

- Up-regulation of T-bet and tight junction molecules by *Bifidobacterium longum* improves colonic inflammation of ulcerative colitis: *Inflam Bowel Dis* 2009 (in press).
4. Kuwabara A, Tanaka K, Tsugawa N, Nakase H, Tsuji H, Shide K, Kamao M, Chiba T, Inagaki N, Okano T, Kido S. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int*. 2009(in press).
 5. Yamamoto S, Nakase H, Takada M. Clinical Challenges and Images in GI: Relapsing polychondritis in ulcerative colitis. *Gastroneterology* 2009(in press)
 6. Nakase H, Mikami S, Chiba T: Alteration of CXCR4 expression and Th1/Th2 balance of peripheral CD4 positive T cells can be a biomarker for leukocytapheresis therapy for patients with refractory ulcerative colitis. *Inflam Bowel Dis* 2009 (in press).
 7. Matsumoto T, Iida M, Motoya S, Haruma K, Suzuki Y, Kobayashi K, Ito H, Miyata M, Kusunoki M, Chiba T, Yamamoto S, Hibi T: Therapeutic efficacy of infliximab on patients with short duration of Crohn's disease: A Japanese multicenter survey. *Dis Colon Rectum* 51:916-923, 2008.
 8. Uza N, Nakase H, Ueno S, Inoue S, Mikami S, Tamaki H, Matsuura M, Chiba T: The effect of medical treatment on patients with fistulizing Crohn's disease: our experience with a retrospective study. *Intern Med* 47:193-199:2008.
 9. Endo Y, Marusawa H, Kou T, Nakase H, Fujii S, Fujimori T, Kinoshita K, Honjo T, Chiba T: Activation-induced cytidine deaminase links between inflammation to colitis-associated colorectal cancers. *Gastroenterology* 135:889-898:2008.
 10. Yoshino T, Nakase H, Mikami S, Nio M, Ueno S, Uza N, Ohmori K, Manabe T, Chiba T: Importance of diagnosis of concomitant cytomegalovirus infection in patients with intestinal Behcet's disease. *Inflam Bowel Dis* 14:877-878:2008.
 11. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, Inoue S, Yoshino T, Takeda Y, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Tamaki H, Matsuura M, Inui K and Chiba T: Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Therapeutics* 28: 589-597, 2008.

12. Mikami S, Nakase H, Yamamoto S, Takeda Y, Yoshino T, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Oishi S, Fujii N, Nagasawa T, Chiba T: Blockade of CXCR12/CXCR4 axis ameliorates murine experimental colitis. *J Pharmaceut Exp Therapeut* 327:383-392:2008.
13. Tamaki H, Nakase H, Matsuura M, Inoue S, Mikami S, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Kasahara K, Chiba T: The effect of tacrolimus (FK-506) on Japanese patients with refractory Crohn's disease. *J Gastroenterol* 43:774-779:2008.
14. Nakase H, Matsumura K, Yoshino T, Chiba T: Systematic review: cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 43:735-740:2008.
15. Takeda Y, Nakase H, Mikami S, Inoue T, Satou S, Sakai Y, Chiba T : Possible link Between Ulcerative Colitis and In situ Adenocarcinoma of an Appendiceal Mucocoele: Importance of Inflammation in the Appendiceal Orifice Related to UC. *Inflam Bowel Dis* 14:873-874:2008.
16. 仲瀬裕志、千葉 勉 : 炎症性腸疾患の治療 知っておきたい炎症性腸疾患の合併症とその治療 皮膚、関節病変、肛門部病変の診かた. *Medicina* 45(5):833-838:2008.
17. 仲瀬裕志、千葉 勉 : 消化器疾患 (炎症性腸疾患) . 炎症と免疫 16(3):299-303:2008.
18. Matsushita M, Ando Y, Omiya M, Uchida K, Nishio A, Okazaki K. : Association of "ulcerative appendicitis" and appendiceal adenocarcinoma. *Inflam Bowel Dis.* 2008
19. Ando Y, Matsushita M, Kawamata S, Shimatani M, Fujii T, Okazaki K. : Infliximab for severe gastrointestinal bleeding in Crohn's disease. *Inflam Bowel Dis.* 2008
20. Toyonaga T, Matsushita M, Matsumoto T, Fukui T, Omiya M, Uchida K, Okazaki K. : Endoscopic injection therapy for a bleeding exposed vessel in Crohn's disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 68(3), 572-573, 2008
21. Hachimine D, Uchida K, Asada M, Nishio A, Kawamata S, Sekimoto G, Murata M, Yamagata H, Yoshida K, Mori S, Tahashi Y, Matsuzaki K, Okazaki K. : Involvement of Smad3 phosphoisoform-mediated signaling in the development of colonic cancer in IL-10-deficient mice. *Int J Oncol.* 32(6), 1221-1226, 2008
22. Ando Y, Inaba M, Sakaguchi Y, Tsuda M, Quan GK, Omae M, Okazaki K, Ikehara S. Subcutaneous

- adipose tissue-derived stem cells facilitate colonic mucosal recovery from 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis in rats. *Inflamm Bowel Dis.* 14(6), 826-838, 2008
23. Sumimoto K, Matsushita M, Okazaki T, Omiya M, Uchida K, Okazaki K. : Crohn's disease accompanied by purulent discitis and psoas abscesses. *Inflamm Bowel Dis.* 14(5), 728-730, 2008
24. 島谷 昌明、松下 光伸、若松 隆宏、大宮 美香、内田 一茂、高岡 亮、関 寿人、岡崎 和一：パルミチン酸デキサメタゾンの静注が有効であった単純性潰瘍の1例，*Gastroenterological Endoscopy*, 別刷 50 卷 4 号, 1109-1114, 2008
25. Matsumoto T, Iida M, Motoya S, Haruma K, Suzuki Y, Kobayashi K, Ito H, Miyata M, Kusunoki M, Chiba T, Yamamoto S, Hibi T. Therapeutic efficacy of infliximab on patients with short duration of Crohn's disease: a Japanese multicenter survey. *Diseases of the Colon & Rectum* 51, 916-923, 2008
26. Matsumoto T, Andoh A, Okawa K, Ito H, Torii A, Yoshikawa S, Nakaoka R, Okuyama Y, Oshitani N, Nishishita M, Watanabe K, Fukunaga K, Ohnishi K, Kusaka T, Yokoyama Y, Sasaki M, Tsujikawa T, Aoki T, Kusaka T, Takeda Y, Umehara Y, Nakamura S, Fujiyama Y (Kinki IBD Study Group). Multivariate analysis for factors predicting rapid response of leukocytapheresis in patients with steroid-resistant ulcerative colitis: A multicenter prospective open-label study. *Ther Apher Dial Vol1* 2, No.6, 484-490, 2008
27. 伊藤裕章「特集 炎症性腸疾患治療の up to date」クローン病におけるレミケード 臨床消化器内科、23、607-612、2008
28. 伊藤裕章「特集 炎症性腸疾患の診断と治療」他の生物製剤、海外の報告も含めて *Pharma Medica*、26、45-47、2008
29. 伊藤裕章 「今増えている炎症性腸疾患と機能性腸疾患」 21. 炎症性腸疾患の薬物治療の注意点 *medicina*、45、865-867、2008
30. 伊藤裕章 「炎症性腸疾患と生物学的製剤」診断と治療、96、2536-2541、2008
31. 伊藤裕章 「抗サイトカイン療法」 V. クローン病の管理・治療、日本内科学会雑誌、98、88-93、2009
32. 八隅秀二郎、伊藤裕章 「消化器病研究施設紹介 (財) 田附興風会医学研究所北野病院消化器センター」 *Frontiers in Gastroenterology*、14、33-38、

2009

33. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Ueshima K, Oba K, Sato T, Saruta T: Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial. *Hypertension* 51:393-398:2008.
34. Ishiguro C, Fujita T, Omori T, Fujii Y, Mayama T, Sato T: Assessing the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antihypertensive therapy using post-marketing surveillance database. *Journal of Epidemiology* 18:119-124: 2008.
35. Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, Makino T, Nakamura T, Nakamura T, Sato T, Yamasaki K: Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF Study): A phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 27: 66-75:2008.
36. Ueshima K, Oba K, Yasuno S, Fujimoto A, Sato T, Eukiyama K, Azuma J, Ogihara T, Saruta T, Nakao K: Long-term effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular mortality and morbidity in Japanese high-risk hypertensive patients: Rationale, design, and characteristics of candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan extension (CASE-J Ex). *Contemporary Clinical Trials* 30:97:101:2009.
37. Mandon-Pépin, B., Touraine, P., Kuttann, F., Derbois, C., Rouxel, A., Matsuda, F., Nicolas, A., Cotinot, C. and Fellous, M. (2008) Genetic investigation of four meiotic genes in women with premature ovarian failure. *Eur. J. Endocrinol.* 158, 107-115.
38. Hung, R.J., McKay, J.D., Gaborieau, V., Boffetta, P., Hashibe, M., Zaridze, D., Mukeria, A., Szeszenia-Dabrowska, N., Lissowska, J., Rudnai, P., Fabianova, E., Mates, D., Bencko, V., Foretova, L., Janout, V., Chen, C., Goodman, G., Field, J.K., Liloglou, T., Xinarianos, G., Cassidy, A., McLaughlin, J., Liu, G., Narod, S., Krokan, H.E., Skorpen, F., Elvestad, M.B., Hveem, K., Vatten, L., Linseisen, J., Clavel-Chapelon, F., Vineism P., Bueno-de-Mesquita, H.B., Lund, E., Martinez, C., Bingham, S., Rasmuson, T., Hainaut, P., Riboli, E., Ahrens, W., Benhamou, S., Laggiou, P., Trichopoulos, D., Holcátová, I., Merletti, F., Kjaerheim, K., Agudo, A., Macfarlane, G,

- Talamini, R., Simonato, L., Lowry, R., Conway, D.I., Znaor, A., Healy, C., Zelenika, D., Boland, A., Delepine, M., Foglio, M., Lechner, D., Matsuda, F., Blanche, H., Gut, I., Heath, S., Lathrop, M. and Brennan, P. (2008) A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*. 452, 633-637.
39. Gotoh, N., Yamada, R., Matsuda, F., Yoshimura, N and Iida, T. (2008) Manganese superoxide dismutase gene (SOD2) polymorphism and exudative age-related macular degeneration in the Japanese population. *Am. J. Ophthalmol.* 146, 146.
40. SEARCH Collaborative Group, Link, E., Parish, S., Armitage, J., Bowman, L., Heath, S., Matsuda, F., Gut, I., Lathrop, M. and Collins, R. (2008) SLC1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N. Engl. J. Med.* 359, 789-799.
41. Gotoh, N., Yamada, R., Nakanishi, H., Saito, M., Iida, T., Matsuda, F. and Yoshimura N. (2008) Correlation between CFH Y402H and HTRA1 rs11200638 genotype to typical exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy phenotype in the Japanese population. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 36, 437-42.
42. Trégouët, D. A., Groop, P. H., McGinn, S., Forsblom, C., Hadjadj, S., Marre, M., Parving, H. H., Tarnow, L., Telgmann, R., Godefroy, T., Nicaud, V., Rousseau, R., Parkkonen, M., Hoverfält, A., Gut, I., Heath, S., Matsuda, F., Cox, R., Kazeem, G., Farrall, M., Gauguier, D., Brand-Herrmann, S. M., Cambien, F., Lathrop, M. and Vionnet, N. For the EURAGEDIC Consortium. (2008) A G/T substitution in intron-1 of UNC13B gene is associated with increased risk of nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2008 Jul 15. [Epub ahead of print]
43. Nakanishi, H., Yamada, R., Gotoh, N., Hayashi, H., Otani, A., Tsujikawa, A., Yamashiro, K., Shimada, N., Ohno-Matsui, K., Mochizuki, M., Saito, M., Saito, K., Iida, T., Matsuda, F. and Yoshimura N. (2008) Absence of Association between COL1A1 Polymorphisms and High Myopia in the Japanese Population. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* Oct 3. [Epub ahead of print]
44. Poupon, R., Ping, C., Chrétien, Y., Corpechot, C., Chazouillères, O., Simon, T., Heath, S.C., Matsuda, F.

- Poupon, R.E., Housset, C. and Barbu, V. (2008) Genetic factors of susceptibility and of severity in primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.* Oct 1. [Epub ahead of print]
45. McKay, J.D., Hung, R.J., Gaborieau, V., Boffetta, P., Chabrier, A., Byrnes, G., Zaridze, D., Mukeria, A., Szeszenia-Dabrowska, N., Lissowska, J., Rudnai, P., Fabianova, E., Mates, D., Bencko, V., Foretova, L., Janout, V., McLaughlin, J., Shepherd, F., Montpetit, A., Narod, S., Krokan, H.E., Skorpen, F., Elvestad, M.B., Vatten, L., Njølstad, I., Axelsson, T., Chen, C., Goodman, G., Barnett, M., Loomis, M.M., Lubinski, J., Matyasik, J., Lener, M., Oszutowska, D., Field, J., Liloglou, T., Xinarianos, G., Cassidy, A.; EPIC Study, Vineis, P., Clavel-Chapelon, F., Palli, D., Tumino, R., Krogh, V., Panico, S., González, C.A., Ramón Quirós, J., Martínez, C., Navarro, C., Ardanaz, E., Larrañaga, N., Kham, K.T., Key, T., Bueno-de-Mesquita, H.B., Peeters, P.H., Trichopoulou, A., Linseisen, J., Boeing, H., Hallmans, G., Overvad, K., Tjønneland, A., Kumle, M., Riboli, E., Zelenika, D., Boland, A., Delepine, M., Foglio, M., Lechner, D., Matsuda, F., Blanche, H., Gut, I., Heath, S., Lathrop, M. and Brennan, P. (2008) Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. *Nat Genet.* 2008 Nov 2. [Epub ahead of print]
- ## 2. 学会発表
1. Shuji Yamamoto, Hiroshi Nakase, Satoko Inoue, Sakae Mikami, Norimitsu Uza, Satoru Ueno, Tsutomu Chiba: Long-Term Outcome of Treatment with Tacrolimus Therapy in Patients with Ulcerative Colitis. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute, San Diego (U. S. A.), 2008. 5. 17.
 2. Takuya Yoshino, Hiroshi Nakase, Shuji Yamamoto, Yasuhiro Takeda, Katsuhiko Kasahara, Satoru Ueno, Norimitsu Uza, Sakae Mikami, Tsutomu Chiba: The Involvement of Cytomegalovirus in Patients with Intestinal Behcet's Disease. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute, San Diego (U. S. A.), 2008. 5. 17.
 3. 三上貴生、秋武玲子、上野哲、宮本心一、千葉 勉：下痢・下血・発熱の原因がメサラジンの薬剤性アレルギーであった潰瘍性大腸炎の一例。日本消化器病学会近畿支部第90回例会，大阪，2009. 2. 14.
 4. Watanabe Tomohiro, Asano Naoki,

- Chiba Tsutomu, Strober Warren: Muramyl Dipeptide Activation of NOD2 Inhibits Multiple Toll-like Receptor Pathways via Induction of IRF4. 2008 日本免疫学会総会・学術集会, 京都, 2008. 12. 1.
5. 遠藤容子、丸澤宏之、木下和生、高 忠之、藤井茂彦、藤盛孝博、千葉 勉: 炎症性腸疾患からの大腸発癌過程における Activation-induced cytidine deaminase (AID) の役割. 第 67 回日本癌学会学術総会・ワークショップ, 名古屋, 2008. 10. 28.
6. 玉置将司、三上 栄、上野 哲、秋武玲子、仲瀬裕志、千葉 勉: 大腸全摘後に十二指腸炎および小腸炎をきたした潰瘍性大腸炎の 1 例. 日本消化器病学会近畿支部第 89 回例会, 大阪, 2008. 9. 27.
7. 渡邊智裕、千葉 勉: NOD2 の活性化を用いたクローン病の新たな免疫制御療法. 第 45 回日本消化器免疫学会総会, 京都, 2008. 7. 3.
8. Tomohiro Watanabe, Naoki Asano, Tsutomu Chiba, Warren Strober: Muramyl Dipeptide Activation of Nucleotide Binding Oligomerization Domain 2 Protects Mice from Experimental Colitis. 13th US-Japan GI&Liver Meeting in 21st Century, 東京, 2008. 6. 13.
9. 武田康宏、仲瀬裕志、千葉 勉: IL-10 は分子シャペロン Hsp47 の発現を制御し、腸管炎症に伴う線維化を抑制する. 第 94 回日本消化器病学会総会, 福岡, 2008. 5. 8.
10. 加藤孝太、島谷昌明、松下光伸、福井由理、福井寿朗、内田一茂、高岡 亮、岡崎和一: 小腸 Crohn 病疑い症例に対してダブルバルーン小腸内視鏡 (DBE) 施行し、回腸癌と確定診断し得た一例, SB Club 小腸研究会, 2008. 11, 大阪
11. 島谷昌明、松下光伸、岡崎和一: シンポジウム 3: 小腸疾患の診断におけるダブルバルーン小腸内視鏡と放射線的画像診断の比較検討, 第 46 回 全国小腸研究会, 2008. 11, 東京
12. 松下光伸、島谷昌明、岡崎和一: シンポジウム 17: ダブルバルーン小腸内視鏡検査後の高アミラーゼ血症および急性膵炎に関する検討, JDDW 2008, 2008. 10, 東京
13. 島谷昌明、松下光伸、岡崎和一: シンポジウム 13: 小腸疾患の診断におけるダブルバルーン小腸内視鏡と放射線的画像診断の比較, JDDW 2008, 2008. 10. 東京
14. 島谷昌明、松下光伸、岡崎和一: 治療に難渋した単純性潰瘍の一例と当院における難治性炎症性腸疾患の治療, 第 12 回 関西腸疾患研究会, 2008. 08, 大阪

15. Ando Y, Inaba M, Sakaguchi Y, Tsuda M, Omae M, Quan GK, Ikehara S, Okazaki K: Subcutaneous Adipose Tissue-Derived Stem Cells Facilitate Colonic Mucosal Recovery from 2,4,6-Trinitrobenzene Sulfonic Acid (TNBS)-Induced Colitis in Rats, DDW 2008, 2008.05, San Diego, CA, USA

16. 島谷昌明、松下光伸、鈴木 亮、住本貴美、塩見圭佑、福井寿朗、

田橋賢也、内田一茂、高岡 亮、岡崎和一：腹痛と小腸疾患：ダブルバルーン小腸内視鏡を用いた臨床的アプローチ，第94回 日本消化器病学会 総会，2008.05，福岡

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし。

「重症クローン病患者に対するタクロリムス治療」に向けての 臨床試験の実施に関する研究

研究代表者 千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 教授
研究分担者 仲瀬 裕志 京都大学大学院医学研究科内視鏡部 講師
研究分担者 岡崎 和一 関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科）教授
研究分担者 伊藤 裕章 財団法人田附興風会医学研究所第3研究部 研究主幹

研究要旨

クローン病（CD）は難治性炎症腸疾患で、わが国でも急増しつつあるが、特に若年者に発症し、難治性であり、さらに保険適応薬剤に抵抗性の例が多いため、新しい薬剤の開発、保険承認が期待されている。そこで本研究では、わが国で開発された優れた免疫抑制剤であるタクロリムスの重症 CD に対する保険適応承認を最終目標として、「重症 CD 患者に対するタクロリムス治療」の臨床試験を実施し、治療効果について質の高いエビデンスを得ることを目的とした。そのために今年度は、まず本臨床試験の最終的な計画書を作成し「医の倫理委員会」に提出した。またパイロット的に薬剤抵抗性の潰瘍性大腸炎、CD 患者に対してタクロリムス治療をおこなった。その結果いずれの疾患に対してもタクロリムスの優れた緩解導入、維持効果が確認された。また両疾患に対して大きな副作用は認めなかった。以上より特に薬剤抵抗性 CD 患者に対して、タクロリムスの有効性が期待された。

A. 研究目的

クローン病（CD）は難治性炎症性腸疾患で、わが国でも急増しつつあるが、主に若年者に発症し教育や就労が困難となることが多く、また保険適応薬剤に抵抗性の重症例が 20-30%存在するため、大きな問題となっている。タクロリムス

はわが国で開発された免疫抑制剤で、移植後拒絶、リウマチなどに保険承認を得て優れた効果をあげている。また潰瘍性大腸炎に対し現在保険適応に向けて申請中である。しかし CD については、その効果が期待されながら、患者数が少ないなどの理由で臨床試験の計画はな

い。

私たちは平成 18 年度以前からすでに重症 CD 患者に対してタクロリムス治療を行い、優れた効果を確認してきた。一方欧米では CD 患者に対してすでにタクロリムス治療がなされており、特に重症例に対する治療法の一つとして確立している。そこで私たちはその後、平成 19 年度厚生労働省：医療技術実用化総合事業において、「タクロリムスの難治性 CD 治療に向けての臨床試験実施計画に関する研究」をおこない、今回の大規模臨床試験に向けての基礎的検討で、高容量を 30 日間投与することで優れた効果を確認した。

そこで本研究では、タクロリムスの保険適応承認を最終目標として、「重症 CD 患者に対するタクロリムス治療」の臨床試験を実施し、治療効果について質の高いエビデンスを得ることを目的とした。

B. 研究方法

(1)今年度は申請書に基づき、最終的な臨床試験計画書を作成し、「京都大学医の倫理委員会」に提出した。その内容としては、1)既存の内科治療によっても緩解導入及び緩解維持が困難な CD 患者で、かつタクロリムス投与開始時の Crohn Disease Activity Index (CDAI)が 220 以上の患者を対象として、「タクロリムスの緩解導入および維持療法に対する有

効性、安全性を検討する無作為二重盲検プラセボ対象試験」をおこなう。

2)対象患者は 80 例とし、従来の薬剤投与を変更することなく、実薬投与群、プラセボ投与群のいずれかに無作為に割つけ、主要な評価を 2, 4 週におこなう。薬剤投与量は血中濃度が 10-15 ng/ml となるよう設定する。ただしステロイド剤は、CDAI が治療前より 70 ポイント以上低下した時点で減量を可能とする(ステロイドに対する減量効果は治験の副次効果とする)。3)投与方法は点滴または経口投与で開始し、治療法の決定は経口摂取が可能かどうかで判断する。点滴投与は原則 2 週間までとし、その後可能な限り経口投与に移行する。4)投与開始 2, 4 週間後に評価し、CDAI が 70 点以上減少した例を「有効」、150 点以下となった症例を「緩解」とする。また投与前、投与後 8, 16 週で内視鏡検査をおこない、内視鏡的、病理学的重症度を判定する。5)同時に瘻孔、狭窄、痔瘻などの臨床型に分けて治療成績を比較し、将来の保険適応対象についての検討をおこなう。6)4 週後にキーオープンして、プラセボ、実薬群の希望者に対して、その後タクロリムスを継続投与し、長期維持療法の有効性、安全性も評価する。

(2)今年度は上記臨床試験の開始が遅れ

たため、27例の薬剤抵抗性の潰瘍性大腸炎患者、14例のCD患者に対してパイロット的にタクロリムス治療をおこなった。

C. 結果と考察

(1) タクロリムスの保険適応承認を最終目標とした「重症CD患者に対するタクロリムス治療」の臨床試験の計画書の作成、及び倫理委員会への提出：以下の内容の臨床試験計画書を京都大学「医の倫理委員会」に提出した。

- 1) 既存の内科治療によっても緩解導入及び維持が困難なCD患者で、かつCDAIが220以上の患者を対象として、「タクロリムスの緩解導入および維持療法に対する有効性、安全性を検討する無作為二重盲検プラセボ対象試験」をおこなう。
- 2) 対象患者80例に対して、従来の薬剤投与を変更することなく、実薬投与群、プラセボ投与群のいずれかに無作為に割つけ、主要な評価を2、4週におこなう。タクロリムス投与量は血中濃度が10-15 ng/mlとなるよう設定する。ただしステロイド剤は、CDAIが治療前より70ポイント以上低下した時点で減量を可とする。
- 3) 点滴または経口投与で開始し、治療法の決定は経口摂取が可能

かどうかで判断する。点滴投与は原則2週間とし、その後可能な限り経口投与に移行する。

- 4) 投与開始2、4週間後に評価し、CDAIが70点以上減少した例を「有効」、150点以下となった症例を「緩解」とする。また投与前、投与後8、16週で内視鏡検査をおこない、内視鏡的、病理学的重症度を判定する。
 - 5) 同時に瘻孔、狭窄、痔瘻などの臨床型に分けて治療成績を比較し、保険適応対象についての検討をおこなう。
 - 6) 4週後にキーオープンして、プラセボ、実薬群の希望者に対して、タクロリムスを継続投与し、長期維持療法の有効性、安全性も評価する。
- (2) タクロリムスによるパイロットスタディ：
- 1) 27例の薬剤抵抗性潰瘍性大腸炎患者に対して血中濃度が10-15 ng/mlとなるようにタクロリムスを投与して緩解導入をおこない、その後5-10 ng/mlとなるようにして緩解維持を目指した。治療期間は中央値11ヶ月、フォローアップ期間は中央値17ヶ月であった。その結果タクロリムスによる改善は21例(77.8%)で得られた。またそのうち19例で緩解

導入が得られた(70.4%)。タクロリムス導入時ステロイドが投与されていた19例中18例で、ステロイドの中止あるいは減量が可能であった。副作用として振戦が25.9%、腎障害18.5%、感染症14.8%、フラッシュ11.1%、高K血症7.4%などが認められたが軽微なものであった。また死亡例はなかった。

- 2) 14例の薬剤抵抗性CD患者に対して、上記と同様の方法にて緩解導入、緩解維持をおこなった。その結果すべての患者において投与開始40日目で、緩解、あるいは改善が認められた。また投与開始120日目では、9例(64%)で緩解の維持、2例(14%)で著明な改善が得られていた。一方3例(21%)で再発が見られた。これら3例にはInfliximabが投与され、その後緩解が得られた。タクロリムス投与前にステロイドを投与されていた5例では全例ステロイドの離脱が可能であった。副作用として腎障害が1例(7%)、高K血症1例(7%)、そして振戦1例(7%)が見られた。

以上のようにタクロリムスは薬剤抵抗性潰瘍性大腸炎、薬剤抵抗性CDいずれにおいても優れた緩解導入、維持効果を示した。さ

らに特筆すべき点として、多くの例でステロイドの中止が可能であった。また副作用についても、両疾患ともに同じような副作用が出現したが、その程度は軽微であり、全体を通して重篤な副作用は認められなかった。

D. 結論

- (1) タクロリムスの重症CDに対する保険適応承認を最終目標として、「重症CD患者に対するタクロリムス治療」の臨床試験を実施し、治療効果について質の高いエビデンスを得ることを目的とした。
- (2) そのために今年度は、本臨床試験の最終的な計画書を作成し「医の倫理委員会」に提出した。
- (3) パイロット的に薬剤抵抗性の潰瘍性大腸炎、CD患者にタクロリムス治療をおこなった。その結果いずれの疾患に対してもタクロリムスの優れた緩解導入、維持効果が確認された。一方両疾患とも腎障害、高K血症、ふるえ、など共通の副作用が多く見られたが、全例軽微なものであり、重篤な副作用は認めなかった。以上より、特に薬剤抵抗性CD患者に対してタクロリムス治療が有効である可能性が示唆された。

E. 研究発表

1. 論文発表

46. Inoue S, Nakase H, Matsuura M, Mikami S, Ueno S, Uza N, Chiba T: The effect of proteasome inhibitor MG-132 on experimental inflammatory bowel disease. Clin Exp Immunol 2009(in press).
47. Matsumura K, Nakase H, Yamamoto S, Yoshino T, Takeda Y, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Chiba T: Modulation of the Th1/Th2 balance by infliximab improves hyperthyroidism associated with flare-up of ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2009 (in press).
48. Takeda Y, Nakase H, Chiba T: Up-regulation of T-bet and tight junction molecules by /Bifidobacterium longum/ improves colonic inflammation of ulcerative colitis: Inflamm Bowel Dis 2009 (in press).
49. Kuwabara A, Tanaka K, Tsugawa N, Nakase H, Tsuji H, Shide K, Kamao M, Chiba T, Inagaki N, Okano T, Kido S. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. Osteoporos Int. 2009(in press).
50. Yamamoto S, Nakase H, Takada M: Clinical Challenges and Images in GI: Relapsing polychondritis in ulcerative colitis. Gastroenterology 2009(in press)
51. Nakase H, Mikami S, Chiba T: Alteration of CXCR4 expression and Th1/Th2 balance of peripheral CD4 positive T cells can be a biomarker for leukocytapheresis therapy for patients with refractory ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2009 (in press).
52. Matsumoto T, Iida M, Motoya S, Haruma K, Suzuki Y, Kobayashi K, Ito H, Miyata M, Kusunoki M, Chiba T, Yamamoto S, Hibi T: Therapeutic efficacy of infliximab on patients with short duration of Crohn's disease: A Japanese multicenter survey. Dis Colon Rectum 51:916-923, 2008.
53. Uza N, Nakase H, Ueno S, Inoue S, Mikami S, Tamaki H, Matsuura M, Chiba T: The effect of medical treatment on patients with fistulizing Crohn's disease: our experience with a retrospective study. Intern Med 47:193-199:2008.
54. Endo Y, Marusawa H, Kou T, Nakase H, Fujii S, Fujimori T, Kinoshita K, Honjo T, Chiba T: Activation-induced cytidine deaminase links between inflammation to colitis-associated colorectal cancers. Gastroenterology 135:889-898:2008.
55. Yoshino T, Nakase H, Mikami S, Nio