

2009/8 027A

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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 千葉 勉

平成 22 (2010) 年 5 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 ----- 11
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：
臨床試験における必要参加者数の統計的見積もり
佐藤俊哉 ----- 19
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 ----- 23

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 27

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

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）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。2）パイロット的に薬剤抵抗性の CD 患者に対してタクロリムス治療をおこなった。今回のパイロット試験の結果から、タクロリムスの優れた緩解導入、維持効果が確認された。また大きな副作用は認めなかった。3）またさらに本試験を開始し、3例のエントリーを行った。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 文彦：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

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

A. 研究目的

クローン病（CD）は難治性炎症性腸

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) 昨年度、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。そして今年度はそれに基づいて、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。

- (2) 今年度は上記臨床試験の開始が遅れたために、25例の難治性CD患者を対象として、パイロットスタディをおこなった。具体的には目標トラップ値によって3群にわけてタクロリムスを経口あるいは経静脈的に投与し、60日目に評価した。副次項目としてステロイド減量効果を検討した。
- (3) 倫理委員会の承認を得た後、3例のCD患者に対してタクロリムス（あるいはプラセボ）投与をおこなった。

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：
25例の薬剤治療難治性CD病患者25例に対して、点滴あるいは経口的に、血中のタクロリムストラップ値が0-5、5-10、11-15 ng/mlとなるよう

に3群にわけて投与し、60日目に評価した。その結果有効例；低トラフ群 1/9 (11.1%)、中トラフ群 5/8 (62.5%)、高トラフ群 8/8 (100%)と、高トラフ群で極めて優れた効果が認められた。さらに緩解例は低トラフ群 0/9 (0%)、中トラフ群 3/8 (37.5%)、高トラフ群 7/8 (87.5%)とこれも高トラフ群で著明な効果が得られた。また副次効果としてのステロイド減量効果は、これも高トラフ群で極めて高く、投与60日後には全例ステロイド離脱が可能であった。また副作用として腎障害が1例 (4%)、高K血症1例 (4%)、さらに振戦が2例 (8%)に見られたが、全体を通して重篤な副作用は認められなかった。

(3) 現在までに3例のCD患者に対してタクロリムス (あるいはプラセボ) 投与をおこなった。その結果、4週間の段階でタクロリムス投与群でCDAIスコアが著明に低下した。一方プラセボ群ではCDAIの変化は認められなかった。

(4) CD患者の検体収集：

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。

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) 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CD患者25例にタクロリムス治療をおこなった。その結果タクロリムスの高トラフ群において、優れた緩解導入、維持効果が確認された。その間特に大きな副作用はみとめられなかった。
- (4) 難治性CD患者にタクロリムス投与の本試験を開始し、現時点でタクロリムスが効果的であることが認められた。
- (5) 多数のCD患者の検体収集をおこなった。

E. 健康危険情報

該当なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Honzawa Y, Nakase H, Takeda Y, Nagata K, Chiba T: Heat shock protein 47 can be a new target

- molecule for intestinal fibrosis related to inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2010 (in press)
2. Yamamoto S, Nakase H, Chiba T: Oral Tacrolimus (FK506) in refractory paediatric colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 31:677-678: 2010.
 3. Nakase H, Honzawa Y, Chiba T: Heat shock protein 47 is a new candidate molecule as anti-fibrotic treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 31:926-927, 2010.
 4. Nakase H, Yoshino T, Honzawa Y, Chiba T: Low Prevalence of CMV Infection in Patients with Crohn's Disease in Comparison with Ulcerative colitis-Effect of different immune response on prevalence of CMV infection-. *Dig Dis Sci* 55:1498-9:2010.
 5. Matsumura K, Nakase H, Chiba T. Efficacy of Oral Tacrolimus on Inetestinal Behcet's Disease. *Inflamm Bowel Disease* 16:188-189:2010.
 6. 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* 156:172-182, 2009.
 7. Takeda Y, Nakase H, Chiba T: Up-regulation of T-bet and tight junction molecules by *Bifidobactrium longum*/ improves colonic inflammation of ulcerative colitis: *Inflam Bowel Dis* 15:1617-18, 2009.
 8. Yamamoto S, Nakase H, Takada M. Clinical Challenges and Images in GI: Relapsing polychondritis in ulcerative colitis. *Gastroneterology* 136: 2064, 2415: 2009
 9. 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* 15:963-964, 2009.
 10. Matsumura K, Nakase H, Chiba T. Combination of endoscopic resection and heat ablation therapy is a promising endoscopic therapy for adenoma-like dysplastic lesion in chronic Ulcerative Colitis. *Case Reports in Gastroenterology* 3: 121-124, 2009.
 11. Nakase H, Chiba T: TNF α is an important pathogenic factor contributing to reactivation of cytomegalovirus in inflamed mucosa of colon in patients with ulcerative colitis: Lesson from clinical experience. *Inflamm Bowel Dis* 16: 550-551:2010.

12. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Masuda S, Inui K, Chiba T: Efficacy and safety of infliximab as rescue therapy for ulcerative colitis refractory to tacrolimus. *J Gastroenterol Hepatol* 25: 886-891, 2010.
13. Nakase H, Fujiyama Y, Oshitani N, Oga T, Nonomura K, Matsuoka T, Murayama T, Teramukai S, Chiba T, Narumiya S. Effect of EP4 agonist (ONO-4819CD) for patients with mild to moderate ulcerative colitis refractory to 5-aminosalicylates: A randomized phase 2, placebo-controlled trial. *Inflammatory Bowel Disease* 16: 731-733, 2010.
14. Hoshino S, Inaba M, Iwai H, Ito T, Li M, Eric Gershwin M, Okazaki K, Ikehara S: The role of dendritic cell subsets in 2,4,6- trinitrobenzene sulfonic acid-induced ileitis. *J Autoimmun.* 2009 [Epub ahead of print]
15. Matsushita M, Tanaka T, Omiya M, Okazaki K.: Significant association of appendiceal neoplasms and ulcerative colitis rather than Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 [Epub ahead of print]
16. Matsushita M, Ando Y, Kawamata S, Omiya M, Uchida K, Nishio A, Okazaki K.: Appendix in ulcerative colitis: significant involvement and pathogenesis. *Gastrointest Endosc.* 70(4): 821, 2009.
17. Matsuzaki K, Kitano C, Murata M, Sekimoto G, Yoshida K, Uemura Y, Seki T, Taketani S, Fujisawa J, Okazaki K: Smad2 and Smad3 phosphorylated at both linker and COOH-terminal regions transmit malignant TGF-beta signal in later stages of human colorectal cancer. *Cancer Res.* 69(13):5321-5330, 2009.
18. Ando Y, Matsushita M, Kawamata S, Shimatani M, Fujii T, Okazaki K: Infliximab for severe gastrointestinal bleeding in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 15(3):483-484, 2009.
19. Ito H, Furuta S, Sasaki H, Yoshida T, Takano Y, Hibi T. Pharmacokinetics and safety of single and multiple doses of Asacol tablets in Japanese healthy volunteers. *Advances in Therapy* 26, 749-761, 2009.
20. 伊藤裕章 「単純性潰瘍」別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.12 「消化管症候群(第2版)下」 315-317、2009
21. Takeda K, Hida T, Sato T, Ando M, Seto T, Satouchi M, Ichinose Y, Katakami N, Yamamoto N, Kudoh S, Sasaki J, Matsui K, Takayama K, Kashii T, Iwamoto Y, Sawa T, Okamoto I, Kurata T, Nakagawa K,

- Fukuoka M: Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG0203). *Journal of Clinical Oncology* 28:753-760, 2010.
22. Okusaka T, Kasugai H, Shioyama Y, Tanaka K, Kudo M, Saisho H, Osaki Y, Sata M, Fujiyama S, Kumada T, Sato K, Yamamota S, Hinotsu S, Sato T: Transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. *Journal of Hepatology* 51: 1030-1036, 2009.
23. Furuse J, Okusaka T, Ohkawa S, Nagase M, Funakoshi A, Boku N, Yamao K, Yamaguchi K, Sato T: A phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin and prognostic factors in patients with unresectable biliary tract cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 65: 113-120, 2009.
24. Shindo Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Hashimoto N, Imaizumi K, Sato T, Hasegawa Y: Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. *Chest* 135: 633-640, 2009.
25. Wada, M., Marusawa, H., Yamada, R., Nasu, A., Osaki, Y., Kudo, M., Nabeshima, M., Fukuda, Y., Chiba, T. and Matsuda, F. (2009) Association of genetic polymorphisms with interferon-induced haematologic adverse effects in chronic hepatitis C patients. *J. Viral. Hepat.* 16, 388-396.
26. Wahlberg, K., Jiang, J., Rooks, H., Jawaid, K., Matsuda, F., Yamaguchi, M., Lathrop, M., Thein, S.L. and Best, S. (2009) The HBS1L-MYB intergenic interval associated with elevated HbF levels shows characteristics of a distal regulatory region in erythroid cells. *Blood.* 6, 1254-1262.
27. Le Clerc, S., Limou, S., Coulonges, C., Carpentier, W., Dina, C., Taing, L., Delaneau, O., Labib, T., Sladek, R.; ANRS Genomic Group, Deveau, C., Guillemain, H., Ratsimandresy, R., Montes, M., Spadoni, J. L., Therwath, A., Schächter, F., Matsuda, F., Gut, I., Lelièvre, J. D., Lévy, Y., Froguel, P., Delfraissy, J. F., Hercberg, S. and Zagury, J. F. (2009) Genomewide association study of a rapid progression cohort identifies

- new susceptibility alleles for AIDS (ANRS Genomewide Association Study 03). *J. Infect. Dis.* 200, 1194-1201.
28. Nakanishi, H., Yamada, R., Gotoh, N., Hayashi, H., Yamashiro, K., Shimada, N., Ohno-Matsui, K., Mochizuki, M., Saito, M., Iida, T., Matsuo, K., Tajima, K., Yoshimura, N. and *Matsuda, F. (2009) A Genome-Wide Association Analysis Identified a Novel Susceptible Locus for Pathological Myopia at 11q24.1. *PLoS Genetics* Epub 2009 Sep 25.
29. Yamaguchi, H., Fujimoto, T., Nakamura, S., Ohmura, K., Mimori, T., Matsuda, F. and Nagata, S. (2010) Aberrant splicing of milk fat globule EGF factor 8 gene in human systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Immunol.* Mar 8. [Epub ahead of print]
30. Kanai, M., Yoshioka, A., Tanaka, S., Nagayama, S., Matsumoto, S., Nishimura, T., Niimi, M., Teramukai, S., Takahashi, R., Mori, Y., Kitano, T., Ishiguro, H., Yanagihara, K., Chiba, T., Fukushima, M. and Matsuda, F. (2010) Associations between glutathione S-transferase π Ile(105)Val and glyoxylate aminotransferase Pro(11)Leu and Ile(340)Met polymorphisms and early-onset oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Epidemiol.* Mar. 20. [Epub ahead of print]
31. Takahashi, M., Saenko, V. A., Rogounovitch T. I., Kawaguchi, T., Drozd, V. M., Takigawa-Imamura, H., Natallia M. Akulevich, N. M., Ratanajaraya, C., Mitsutake, N., Takamura, N., Danilova, L. I., Lushchik, M. L., Demidchik, Y. E., Heath, S., Yamada, R., Lathrop, M., *Matsuda, F. and Yamashita, S. (2010) The *FOXE1* locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. *Hum. Mol. Genet.* Mar 30. [Epub ahead of print]
32. Nalpas, B., Laviaille-Meziani, R., Plancoulaine, S., Jouanguy, E., Nalpas, A., Munteanu, M., Charlotte, F., Ranque, B., Patin, E., Heath, S., Fontaine, H., Vallet-Pichard, A., Pontoire, D., Bourlière, M., Casanova, J. L., Lathrop, M., Bréchet, C., Poynard, T., Matsuda, F., Pol, S. and Abel, L. (2010) Interferon- γ receptor 2 gene variants are associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *Gut.* In the press.

2. 学会発表

1. 松村佳代子、仲瀬裕志、千葉 勉：難治性潰瘍性大腸炎に対する

- Tacrolimus を用いた寛解維持効果の検討. 第95回日本消化器病学会総会・シンポジウム, 2009. 5. 7.
2. 上野 哲、仲瀬裕志、千葉 勉: Osteopontin による自然免疫の活性化は腸炎発症を制御する. 第95回日本消化器病学会総会, 2009. 5. 8.
 3. 山本修司: 当院におけるインフリキシマブによる難治性潰瘍性大腸炎に対する緩解導入療法の検討. 第77回日本消化器内視鏡学会, 2009. 5. 21.
 4. Uza N, Nakase H, Chiba T. The Critical role of CXC chemokine ligand 16/scavenger receptor in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Digestive Disease Week and the 110th Annual Meeting of the AGA Institute, Chicago, 2009. 6. 1.
 5. Ueno S, Nakase H, Chiba T. Activation of immune response by osteopontin prevents onset of spontaneous colitis. Digestive Disease Week and the 110th Annual Meeting of the AGA Institute, Chicago, 2009. 6. 1.
 6. Yoshino T, Nakase H, Matsumura K, Chiba T, et al. Regulation of activate macrophages by FK506 attenuates immune-mediated colitis. Digestive Disease Week and the 110th Annual Meeting of the AGA Institute, Chicago, 2009. 5. 30.
 7. 吉野琢哉、仲瀬裕志、千葉勉. FK506 の A20 誘導による活性化マクロファージの制御について. 第46回日本消化器免疫学会総会・シンポジウム, 2009. 7. 24.
 8. 仲瀬裕志、千葉 勉: カルシニューリン阻害剤の炎症性腸疾患治療における位置付け. 第6回日本消化管学会総会学術集会・特別企画ワークショップ, 2010. 2. 19.
 9. 深田憲将、内田一茂、岡崎和一: ドラッグデリバリーシステムを用いたシクロスポリンによる実験腸炎の治療. 日本消化器免疫学会, 2009. 7.
 10. 深田憲将、内田一茂、岡崎和一: 実験腸炎におけるシクロスポリン封入マイクロスフェアの治療. 第51回日本消化器病学会大会, 2009. 10.
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)**
該当なし。

II. 分担研究報告

「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

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、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 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。また大きな副作用は認めなかった。さらに本試験を開始し、3例のエントリーを行った。以上、パイロット試験から薬剤抵抗性 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に、25例の難治性CD患者を対象として、パイロットスタディをおこなった。具体的には目標トラップ値によって3群にわけてタクロリムスを経口あるいは経静脈的に投与し、60日目に評価した。副次項目としてステロイド減量効果を検討した。
- (3) 倫理委員会の承認を得た後、3例のCD患者に対してタクロリムス（あるいはプラセボ）投与をおこなった。

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

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：
25例の薬剤治療難治性CD病患者25例に対して、点滴あるいは経口的に、

血中のタクロリムストラップ値が 0-5、5-10、11-15 ng/ml となるように 3 群にわけて投与し、60 日目に評価した。その結果有効例；低トラフ群 1/9 (11.1%)、中トラフ群 5/8 (62.5%)、高トラフ群 8/8 (100%) と、高トラフ群で極めて優れた効果が認められた。さらに緩解例は低トラフ群 0/9 (0%)、中トラフ群 3/8 (37.5%)、高トラフ群 7/8 (87.5%) とこれも高トラフ群で著明な効果が得られた。また副次効果としてのステロイド減量効果は、これも高トラフ群で極めて高く、投与 60 日後には全例ステロイド離脱が可能であった。また副作用として腎障害が 1 例 (4%)、高 K 血症 1 例 (4%)、さらに振戦が 2 例 (8%) に見られたが、全体を通して重篤な副作用は認められなかった。

- (3) 現在までに 3 例の CD 患者に対してタクロリムス (あるいはプラセボ) 投与をおこなった。その結果、4 週間の段階でタクロリムス投与群で CDAI スコアが著明に低下した。一方プラセボ群では CDAI の変化は認められなかった。

- (4) CD 患者の検体収集：

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。

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 CD 患者 25 例にタクロリムス治療をおこなった。その結果タクロリムスの高トラフ群において、優れた緩解導入、維持効果が確認された。その間特に大きな副作用はみとめられなかった。
- (4) 難治性 CD 患者にタクロリムス投与の本試験を開始し、現時点でタクロリムスが効果的であることが認められた。
- (5) 多数の CD 患者の検体収集をおこなった。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Honzawa Y, Nakase H, Takeda Y, Nagata K, Chiba T: Heat shock protein 47 can be a new target

- molecule for intestinal fibrosis related to inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2010 (in press)
2. Yamamoto S, Nakase H, Chiba T: Oral Tacrolimus (FK506) in refractory paediatric colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 31:677-678: 2010.
 3. Nakase H, Honzawa Y, Chiba T: Heat shock protein 47 is a new candidate molecule as anti-fibrotic treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 31:926-927, 2010.
 4. Nakase H, Yoshino T, Honzawa Y, Chiba T: Low Prevalence of CMV Infection in Patients with Crohn's Disease in Comparison with Ulcerative colitis-Effect of different immune response on prevalence of CMV infection-. *Dig Dis Sci* 55:1498-9:2010.
 5. Matsumura K, Nakase H, Chiba T. Efficacy of Oral Tacrolimus on Inetestinal Behcet's Disease. *Inflamm Bowel Disease* 16:188-189:2010.
 6. 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* 156:172-182, 2009.
 7. 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* 15:1617-18, 2009.
 8. Yamamoto S, Nakase H, Takada M. Clinical Challenges and Images in GI: Relapsing polychondritis in ulcerative colitis. *Gastroneterology* 136: 2064, 2415: 2009
 9. 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* 15:963-964, 2009.
 10. Matsumura K, Nakase H, Chiba T. Combination of endoscopic resection and heat ablation therapy is a promising endoscopic therapy for adenoma-like dysplastic lesion in chronic Ulcerative Colitis. *Case Reports in Gastroenterology* 3: 121-124, 2009.
 11. Nakase H, Chiba T: TNF α is an important pathogenic factor contributing to reactivation of cytomegalovirus in inflamed mucosa of colon in patients with ulcerative colitis: Lesson from clinical experience. *Inflamm Bowel Dis* 16: 550-551:2010.

12. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Masuda S, Inui K, Chiba T: Efficacy and safety of infliximab as rescue therapy for ulcerative colitis refractory to tacrolimus. *J Gastroenterol Hepatol* 25: 886-891, 2010.
13. Nakase H, Fujiyama Y, Oshitani N, Oga T, Nonomura K, Matsuoka T, Murayama T, Teramukai S, Chiba T, Narumiya S. Effect of EP4 agonist (ONO-4819CD) for patients with mild to moderate ulcerative colitis refractory to 5-aminosalicylates: A randomized phase 2, placebo-controlled trial. *Inflammatory Bowel Disease* 16: 731-733, 2010.
14. Hoshino S, Inaba M, Iwai H, Ito T, Li M, Eric Gershwin M, Okazaki K, Ikehara S: The role of dendritic cell subsets in 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced ileitis. *J Autoimmun.* 2009 [Epub ahead of print]
15. Matsushita M, Tanaka T, Omiya M, Okazaki K.: Significant association of appendiceal neoplasms and ulcerative colitis rather than Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 [Epub ahead of print]
16. Matsushita M, Ando Y, Kawamata S, Omiya M, Uchida K, Nishio A, Okazaki K.: Appendix in ulcerative colitis: significant involvement and pathogenesis. *Gastrointest Endosc.* 70(4): 821, 2009.
17. Matsuzaki K, Kitano C, Murata M, Sekimoto G, Yoshida K, Uemura Y, Seki T, Taketani S, Fujisawa J, Okazaki K.: Smad2 and Smad3 phosphorylated at both linker and COOH-terminal regions transmit malignant TGF-beta signal in later stages of human colorectal cancer. *Cancer Res.* 69(13):5321-5330, 2009.
18. Ando Y, Matsushita M, Kawamata S, Shimatani M, Fujii T, Okazaki K.: Infliximab for severe gastrointestinal bleeding in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 15(3):483-484, 2009.
19. Ito H, Furuta S, Sasaki H, Yoshida T, Takano Y, Hibi T. Pharmacokinetics and safety of single and multiple doses of Asacol tablets in Japanese healthy volunteers. *Advances in Therapy* 26, 749-761, 2009.
20. 伊藤裕章 「単純性潰瘍」別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.12 「消化管症候群 (第2版) 下」 315-317、2009

2. 学会発表

1. 松村佳代子、仲瀬裕志、千葉 勉: 難治性潰瘍性大腸炎に対する Tacrolimus を用いた寛解維持効果

- の検討. 第95回日本消化器病学会
総会・シンポジウム, 2009. 5. 7.
2. 上野 哲、仲瀬裕志、千葉 勉:
Osteopontinによる自然免疫の活
性化は腸炎発症を制御する. 第95
回日本消化器病学会総会,
2009. 5. 8.
 3. 山本修司: 当院におけるインフリ
キシマブによる難治性潰瘍性大腸
炎に対する緩解導入療法の検討.
第77回日本消化器内視鏡学会,
2009. 5. 21.
 4. Uza N, Nakase H, Chiba T. The
Critical role of CXC chemokine
ligand 16/scavenger receptor in
the pathogenesis of inflammatory
bowel disease. Digestive Disease
Week and the 110th Annual Meeting
of the AGA Institute, Chicago,
2009. 6. 1.
 5. Ueno S, Nakase H, Chiba T.
Activation of immune response by
osteopontin prevents onset of
spontaneous colitis. Digestive
Disease Week and the 110th Annual
Meeting of the AGA Institute,
Chicago, 2009. 6. 1.
 6. Yoshino T, Nakase H, Matsumura K,
Chiba T, et al. Regulation of
activate macrophages by FK506
attenuates immune-mediated
colitis. Digestive Disease Week
and the 110th Annual Meeting of
the AGA Institute, Chicago,
2009. 5. 30.
 7. 吉野琢哉、仲瀬裕志、千葉勉. FK506
のA20誘導による活性化マクロフ
ァージの制御について. 第46回
日本消化器免疫学会総会・シンポ
ジウム, 2009. 7. 24.
 8. 仲瀬裕志、千葉 勉: カルシニュー
ーリン阻害剤の炎症性腸疾患治療
における位置付け. 第6回日本消
化管学会総会学術集会・特別企画
ワークショップ, 2010. 2. 19.
 9. 深田憲将、内田一茂、岡崎和一: ド
ラッグデリバリーシステムを用い
たシクロスポリンによる実験腸炎
の治療. 日本消化器免疫学会,
2009. 7.
 10. 深田憲将、内田一茂、岡崎和一: 実
験腸炎におけるシクロスポリン封
入マイクロスフェアの治療. 第
51回日本消化器病学会大会,
2009. 10.
- F. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)**
該当なし。