

201015025B

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 20-22 年度 総合研究報告書

研究代表者 千葉 勉

平成 23 (2011) 年 5 月

目 次

I. 総合研究報告

- 「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. 総合分担研究報告

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・八隅秀二郎・伊藤裕章 ----- 15
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：
臨床試験における統計的側面に関する研究**
佐藤俊哉 ----- 23
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 ----- 35

I . 総合研究報告

「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 H21 年度に、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、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。パイロット試験の結果では、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) さらに本試験を開始し、11 例のエントリーを行った。4) CD 患者 238 症例の検体を収集した。

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

八隅秀二郎：財団法人田附興風会医学研究所
第 1 研究部 研究主幹
(H22. 2. 26-H23. 3. 31)

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

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
(H20. 4. 1-H22. 3. 31)

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。また最近潰瘍性大腸炎に対して保険適応承認が得られた。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) 平成 20 年度研究開始にあたって、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。そして平成 21 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試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) 上記臨床試験の開始が遅れたために、平成 21 年度に、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、平成 21 年度から本試験を開始した。
- (4) 昨年度から引き続き、計 11 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。
- (5) 京都大学医学部附属病院、関西医科大学附属病院、(財)田附興風会研究所 北野病院の協力を得て、CD 患者について検体および臨床情報の収集をおこなった。

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。平均年齢 38 (30-46) 歳，男性 6、女性 5 名であり、大腸型 5 人、小腸大腸型 6 人であった。

(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) パイロット試験の結果を受けて 2009 年 4 月から本試験を開始した。

2011 年 3 月の時点での試験登録患者数は 11 人であり、このうち 8 人までが試験を終了することができている。

(4) 平均年齢 38 (30-46) 歳，男性 6、女性 5 名であり、大腸型 5 人、小腸大腸型 6 人であった。

(5) 治療前の平均 CDAI 302 (221-440) であった。

(6) 試験経過中明らかな有害事象は認められなかった。

(7) 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 238 例について検体および臨床情報の収集をおこなった。

(8) 目標症例数 80 例に対して、登録症例 11 例と、臨床試験の進行が遅れているが、この原因として、まず当初の研究開始が遅れたことに伴って (追加採択)、倫理委員会への申請の提出、さらにその承認が遅れたことが上げられる。さらに重要なこととして、本試験が、難治性で重症のクローン病患者を対象としているために、プラセボ群にあたることに対する患者の不安が強く、かつタクロリムスの有効性についてすでに比較的知れ渡っているために、結局、適応患者の多くが、無作為二重盲検試験へのエ

- ントリーを希望しなかった点があげられる。
- (9) 今後本試験は、本研究助成期間が終了しても継続して臨床試験を完遂する予定であるが、上記 (9) の問題をいかに解決するかが重要な課題である。
- (10) 本試験では、全症例の臨床試験が終了した段階で、結果の解析をおこなう。
- (11) なお現在収集中の患者の DNA 検体については、難治性の症例として、治療抵抗性、あるいは難治に関与する SNP 解析をおこなうこととしている。

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ップ群において、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において 11 例の登録をおこない、8 例について臨床試験を終了した。
- (5) 今後は、本研究期間が終了後も本臨床試験を継続し、当初の計画を完遂させる。
- (6) 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. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Masuda S, Inui K, Chiba T: Tacrolimus therapy as an alternative to thiopurines for maintaining remission in patients with refractory ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol (in press).
2. Nakase H, Yamamoto S, Matsuura M, Chiba T: Tacrolimus: rescue therapy or experimental for severe ulcerative colitis? Aliment Pharmacol Ther 33:413-414:2011.
3. Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease. –importance of evaluation of small intestinal permeability- Inflammatory

- Bowel Disease 2011; 17: E23-5.
4. Matsumura K, Nakase H, Chiba T: Efficacy of Oral Tacrolimus on Inetestinal Behcet's Disease. *Inflamm Bowel Disease* 16:188-189:2010.
 5. Akitake R, Nakase H, Tamaoki M, Ueno S, Mikami S, Chiba T: Modulation of Th1/Th2 balance by Infliximab Rescues Postoperative Occurrence of Small-Intestinal Inflammation Associated with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* 55: 1781-1784:2010.
 6. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Masuda S, Inui K, Chiba T: Efficacy and safty of infliximab as rescue therapy for ulcerative colitis refractory to tacrolimus. *J Gastroenterol Hepatol* 25:886-891:2010.
 7. 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.
 8. Watanabe T, Chiba T: Defective interleukin-10 signaling in human inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 138:2016-2018: 2010.
 9. 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* 16: 2004-2006: 2010.
 10. Yamamoto S, Nakase H, Chiba T: Oral Tacrolimus (FK506) in refractory paediatric colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 31:677-678: 2010.
 11. 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.
 12. Nakase H, Yamamoto S, Matsuura M, Honzawa Y, Chiba T: Cytomegalovirus affects clinical outcome of infliximab therapy on patients with ulcerative colitis refractory to tacrolimus. *Aliment Pharmacol Ther* 32: 510-511: 2010.
 13. Yoshino T, Nakase H, Honzawa Y, Matsumura K, Yamamoto S, Takeda Y, Ueno S, Uza N, Masuda S, Inui K, Chiba T: Immunosuppressive effects

- of tacrolimus on macrophages ameliorate experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis* 16: 2022-2033: 2010.
14. 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* 15:967-968:2009.
 15. 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
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 佐藤俊哉：ノンコンプライアンスの調整。丹後俊郎、小西貞則編，医学統計学の事典，pp. 54-57. 朝倉書店，2010.

23. Terao, C., Ohmura, K., Katayama, M., Takahashi, M., Kokubo, M., Diop, G., Toda, T., Yamamoto, N., Human Disease Genomics Working Group, RA Clinical and Genetic Study Consortium, Shinkura, R., Shimizu, M., Gut, I., Heath, S., Melchers, I., Manabe, T., Lathrop, M., Mimori, T., Yamada, R. and Matsuda, F. (2011) Myelin basic protein as a novel genetic risk factor in rheumatoid arthritis - A genome-wide study combined with immunological analyses. *PLoS One*. In the press.
24. Terao, C., Yamada, R., Ohmura, K., Takahashi, M., Kawaguchi, T., Kochi, Y., Human Disease Genomics Working Group, RA Clinical and Genetic Study Consortium, Okada, Y., Nakamura, Y., Yamamoto, K., Melchers, I., Lathrop, M., Mimori, T. and Matsuda, F. (2011) The human AIRE gene at chromosome 21q22 is a genetic determinant for the predisposition to rheumatoid arthritis in Japanese population. *Hum. Mol. Genet.* Apr 19. [Epub ahead of print]
25. Murakami, Y., Toyoda, H., Tanaka, M., Kuroda, M., Harada, Y., Matsuda, F., Tajima, A., Kosaka, N., Ochiya, T. and Shimotohno, K. (2011) The Progression of Liver Fibrosis Is Related with Overexpression of the miR-199 and 200 Families. *PLoS One*. **24**, e16081.
26. Hirosawa, K., Kawaguchi, T., Matsuda, F. and Yamada, R. (2010) Estimation of P-value of MAX test with double triangle diagram for 2 x 3 SNP case-control tables. *Genet. Epidemiol.* **34**, 543-551.
27. 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*. **59**, 1120-1126.
28. 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.* **19**, 2516-2523.
29. 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 amino-transferase Pro(11)Leu and Ile(340)Met polymorphisms and early-onset oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Epidemiol.* **34**, 189-193.
30. 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.* **40** 1-8.
31. 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* **5**, e1000660.
32. 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.
33. 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.* **49**, 1038-1045.
34. SEARCH Collaborative Group, Link, E., Parish, S., Armitage, J., Bowman, L., Heath, S., Matsuda, F., Gut, I., Lathrop, M. and Collins, R. (2008) SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N. Engl. J. Med.* **359**, 789-799.

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. 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.
3. 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.
4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 本澤有介、山本修司、仲瀬裕志: 難治性潰瘍性大腸炎において third line therapy は有用か? 日本消化器病学会近畿支部第 91 回例会, 2009. 9. 12.
 8. 山本修司、仲瀬裕志、千葉 勉: 当院における thioprine 製剤を用いた潰瘍性大腸炎に対する寛解維持療法の検討: タクロリムス. 第 17 回日本消化器関連学会週間 (JDDW2009)・ワークショップ, 2009. 10. 14.
 9. 本澤有介、仲瀬裕志、千葉 勉: クロウン病に対する内視鏡的拡張術と免疫調節剤との併用における長期予後の検討. 第 96 回日本消化器病学会総会・パネルディスカッション, 2010. 4. 23.
 10. 本澤有介、仲瀬裕志、千葉 勉: インフリキシマブの難治性潰瘍性大腸炎に対する治療効果の検討. 第 18 回日本消化器関連学会週間 (JDDW2010)・シンポジウム, 2010. 10. 13.
 11. 仲瀬裕志: 潰瘍性大腸炎治療におけるタクロリムス使用法の実際・京都大学での使用経験について. 第 18 回日本消化器関連学会週間 (JDDW2010)・サテライトシンポジウム, 2010. 10. 14.
 12. 山本修司、仲瀬裕志、千葉 勉: 重症潰瘍性大腸炎に対するタクロリムスによる寛解導入療法の短期および長期成績の検討. 第 18 回日本消化器関連学会週間 (JDDW2010)・パネルディスカッション, 2010. 10. 15.
 13. 佐藤俊哉: 平均因果効果の二重ロバスト推定. 2010 年度統計関連学会連合大会, 日本計量生物学会企

画セッション「計量生物学における統計的因果推論の役割」,
2010. 9. 8.

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 八隅秀二郎 財団法人田附興風会医学研究所第1研究部 研究主幹
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 H21 年度に、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、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。パイロット試験の結果では、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) さらに本試験を開始し、11 例のエントリーを行った。

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。また最近潰瘍性大腸炎に対して保険適応承認が得られた。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) 平成 20 年度研究開始にあたって、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。そして平成 21 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) 上記臨床試験の開始が遅れたために、平成 21 年度に、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ンプ値によって 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、平成 21 年度から本試験を開始した。
- (4) 昨年度から引き続き、計 11 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
デイ：
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) パイロット試験の結果を受けて
2009年4月から本試験を開始した。
2011年3月の時点での試験登録患者
数は11人であり、このうち8人まで
が試験を終了することができている。
- (4) 平均年齢38(30-46)歳、男性6名、
女性5名であり、大腸型5人、小腸
大腸型6人であった。
- (5) 治療前の平均 CDAI 302 (221-440)
であった。
- (6) 試験経過中明らかな有害事象は認
められなかった。
- (7) 目標症例数80例に対して、登録症
例11例と、臨床試験の進行が遅れて
いるが、この原因として、まず当初
の研究開始が遅れたことに伴って
(追加採択)、倫理委員会への申請の
提出、さらにその承認が遅れたこと
が上げられる。さらに重要なことと
して、本試験が、難治性で重症のク
ローン病患者を対象としているため
に、プラセボ群にあたることに対す
る患者の不安が強く、かつタクロリ
ムスの有効性についてすでに比較的
知れ渡っているために、結局、適応
患者の多くが、無作為二重盲検試験
へのエントリーを希望しなかった点
があげられる。
- (8) 今後本試験は、本研究助成期間が終
了しても継続して臨床試験を完遂す
る予定であるが、上記(7)の問題を
いかに解決するかが重要な課題であ
る。パイロット試験の結果を受けて
2009年4月から本試験を開始した。
2011年3月の時点での試験登録患者
数は11人であり、このうち8人まで
が試験を終了することができている。

D. 結論

- (1) タクロリムスの重症CDに対する保

陰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ップ群において、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において11例の登録をおこない、8例について臨床試験を終了した。
- (5) 今後は、本研究期間が終了後も本臨床試験を継続し、当初の計画を完遂させる。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Masuda S, Inui K, Chiba T: Tacrolimus therapy as an alternative to thiopurines for maintaining remission in patients with refractory ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol (in press).
2. Nakase H, Yamamoto S, Matsuura M, Chiba T: Tacrolimus: rescue therapy or experimental for severe ulcerative colitis? Aliment Pharmacol Ther 33:413-414:2011.
3. Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease. –importance of evaluation of small intestinal permeability- Inflammatory Bowel Disease 2011; 17: E23-5.
4. Matsumura K, Nakase H, Chiba T: Efficacy of Oral Tacrolimus on Inetestinal Behcet’s Disease. Inflamm Bowel Disease 16:188-189:2010.
5. Akitake R, Nakase H, Tamaoki M, Ueno S, Mikami S, Chiba T: Modulation of Th1/Th2 balance by Infliximab Rescues Postoperative Occurrence of Small-Intestinal Inflammation Associated with Ulcerative Colitis. Dig Dis Sci 55: 1781-1784:2010.
6. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Masuda S, Inui K, Chiba T: Efficacy and safty of infliximab as rescue therapy for ulcerative colitis refractory to tacrolimus. J Gastroenterol Hepatol 25:886-891:2010.
7. Nakase H, Fujiyama Y, Oshitani N, Oga T, Nonomura K, Matsuoka T, Murayama T, Teramukai S, Chiba T,