

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
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

潰瘍性大腸炎における生物学的製剤の個別化と最適化

研究協力者 小林 拓 北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター
副センター長

研究要旨：潰瘍性大腸炎に対する生物学的治療法の個別化と最適化のための多施設共同研究「「投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み PROMPT study」インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究 HAYABUSA study」の2つの試験を開始している。これらの試験はいずれも国際的な評価に耐えうるエビデンスを創出すると考えている。

共同研究者

日比紀文（北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患
先進治療センター）

中野雅（北里大学北里研究所病院内視鏡センター）

リキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究 HAYABUSA study」の2つの医師主導多施設共同臨床試験を通じ、エビデンスを世界に発信することを目的としている。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）に対する治療法は、近年飛躍的な進歩を遂げた。そのうちのひとつである生物学的製剤は、寛解導入効果と維持効果を併せ持つために、幅広い症例に使用されてきている。寛解導入に際してはすべての症例に有効なわけではなく、早期に効果判定をして無効と判断されれば他の選択肢に移行する必要があるが、客観的な判断基準には明確なものはなく、エキスパートの勘に頼っているのが実情である。一方で寛解導入に有効であった場合には維持投与を継続するが、長期間投与する間に中止が可能かどうかを判断するための指標が存在しない。このため、本研究ではUCに対するインフリキシマブの早期効果判定基準を明らかにする「投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み PROMPT study」ならびに、寛解維持投与中の投与中止の可否を判断する「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎患者に対するインフ

B. 研究方法

「投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み PROMPT study」

近年、IFX投与中に無効となったCD症例ではIFXの血中濃度が低下していることが示されており、IFX血中濃度が維持されていることはCDに対するIFXの有効性に相関することが明らかとなり、UCにおいても同様の知見が得られつつある。UCにおいては、治療開始後短期間で適切な効果判定を行うことが重要であるが、早期のIFX血中濃度がその後の有効性に相関しているかどうか、またどのような症例で血中濃度が維持あるいは低下しているかは明らかでない。本研究では特に投与開始早期（投与後2週）のIFX濃度がその後の有効性予測（投与後14週）に有用であるかどうかを検討する。

「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研

究 HAYABUSA study 」

インフリキシマブ (IFX) 治療によって 24 週から 48 週間寛解が維持され、ステロイドの離脱 (ステロイドフリー) および粘膜治癒を達成している日本人の UC 患者を対象として、IFX 治療中止もしくは継続の割り付けを行い、2 群間の 48 週後の寛解維持率を比較検討し、IFX 治療中止の妥当性および IFX 治療を中止できる症例と維持が必要な症例の患者プロフィールを明らかにする。

(倫理面への配慮)

前述の 2 つの研究に関しては、いずれも参加施設の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

いずれの臨床研究も 2015 年 1 月現在結果は未公表であるが、進捗状況は以下の通りである。

「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究 HAYABUSA study 」

現在目標症例数 200 例 (IFX 治療継続群 100 例、IFX 治療中止群 100 例) に対して登録は 4 症例である。IFX 開始後割り付け前の治療期間が 24 から 48 週という制限があったが、治療期間も解析因子とする目的で、期間の制限を解除するプロトコル改訂を行ったため、登録の一時中断を行った。2015 年 1 月 6 日付で代表施設である北里大学北里研究所病院にて倫理委員会の承認を受け、参加施設へのプロトコル変更の伝達を行った。登録要件緩和により今後登録の増加が見込まれる。

「投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み PROMPT study 」

研究組織の構築とプロトコル作成を行い、現在研究開始準備が概ね完了している。参加予定施設数 10 施設、目標症例数 50 例の予定である。

D. 考察

現在登録募集中もしくは、研究開始準備中であり、結果につながるものは今のところまだ得られ

ていない。

E. 結論

UC に対するより適切な生物学的製剤を使用した治療戦略の構築に向けての臨床研究を行っている。適切な効果判定とそれに基づいた継続あるいは中止の判断は、生物学的製剤治療を最大限に活用するために必須だと考えられる。本臨床研究の結果は、個別化と最適化に向けた質の高いエビデンスを世界に向けて発信できると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T. Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis. *Dig Endosc.*26(5): 665-72,2014
2. Steinbach EC, Kobayashi T, Russo SM, Sheikh SZ, Gipson G, Kennedy S, Uno JK, Mishima Y, Borst LB, Liu B, Herfarth H, Ting J, Sartor RB, Plevy SE. Innate PI3K p110 regulates Th1/Th17 development and microbiota-dependent colitis. *J Immunol* 192(8):3958-68,2014
3. Kobayashi T and Hibi T. Ulcerative colitis: Which makes patients happier, surgery or anti-TNF? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11(5): 272-3,2014
4. Yokoyama Y*, Matsuoka K*, Kobayashi T [*First authorship shared], Sawada K, Fujiyoshi T, Ando T, Ohnishi Y, Ishida T, Oka M, Yamada M, Nakamura T, Ino T, Numata T, Aoki H, Sakou J, Kusada M, Maekawa T,

- Hibi T. A large-scale, prospective, observational study of leukocytapheresis for ulcerative colitis: Treatment outcomes of 847 patients in clinical practice. J Crohn Colitis 8(9): 981-91, 2014
5. 岩男泰、下田将之、杉野吉則、浦岡俊夫、吉田諭史、井上詠、小林拓、松岡克善、長沼誠、久松理一、緒方晴彦、金井隆典、長谷川博俊、三上修治、亀山香織、八尾隆史. 内視鏡検査からみたcolitic cancerの初期病変-拡大内視鏡所見を中心に- . 胃と腸 49(10):1464-78, 2014
 6. 小林拓、岩男泰、下田将之、長沼誠、金井隆典、内野基、池内裕基、杉野吉則 内視鏡的に遡及的検討が可能であった潰瘍性大腸炎合併大腸粘膜内腫瘍の1例. 胃と腸 49(10):1511-16, 2014
 7. 小林拓 潰瘍性大腸炎とクローン病は何が違うのか(1) 免疫学的違いは? Medicina 51(6):1004-7.
 8. 小林拓、筋野智久、加藤裕佳子、中野雅、日比紀文 IBD診療に有用なインデックスはこれだ! IBD診療に使用されるインデックスの今後の展望 IBD Research 8(1): 37-42, 2014.
 9. 日比紀文、小林拓、中野雅 ここまで来た、炎症性腸疾患の新展開 潰瘍性大腸炎の内科治療 近年の変化 成人病と生活習慣病44(3): 311-315, 2014.
 10. 日比紀文、小林拓、中野雅 内科疾患 最新の治療 明日への指針(第2章) 消化器 潰瘍性大腸炎 内科 113(6):1059-1061, 2014.
 11. 日比紀文、小林拓、中野雅 生物学的製剤の適応があるリウマチ類縁疾患 炎症性腸疾患(解説/特集) Rheumatology Clinical Research 3(2): 78-82, 2014.
 12. 日比紀文、小林拓、中野雅、渡辺憲明 直腸投与製剤 これまで集積されたノウハウと薬物治療の最前線 エキスパートに学ぶ! 薬物治療における直腸投与製剤の位置づけと活用のポイント 潰瘍性大腸炎(解説/特集) 薬局 65(9): 2426-2430, 2014.
2. 学会発表
 1. Taku Kobayashi*, Katsuyoshi Matsuoka, Yoko Yokoyama, Koji Sawada, Tateshi Fujiyoshi, Takafumi Ando, Yoshifumi Ohnishi, Tetsuya Ishida, Masashi Oka, Masahiro Yamada, Takashi Nakamura, Tomoko Ino, Toyoko Numata, Hirofumi Aoki, Jun-ichi Sakou, Masahiro Kusada, Tomoki Maekawa, and Toshifumi Hibi A large-scale, prospective, observational study of leukocytapheresis for ulcerative colitis: Treatment outcomes of 847 patients in clinical practice. 2nd AOCC, Seoul, 2014, 6.20
 2. 小林拓、松岡克善、Scott E. Plevy. NFIL3欠損マウスにおける自然発症腸炎の免疫学的発症機序. 第100回日本消化器病学会総会、東京、2014年4月
 3. 小林拓、長沼誠、久松理一、松岡克善、中野雅、緒方晴彦、日比紀文、金井隆典. クローン病狭窄病変に対する内視鏡的バルーン拡張術の短期・長期成績. 第87回日本消化器内視鏡学会総会、福岡、2014年5月
 4. 中野雅、小林拓、筋野智久、加藤裕佳子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文、中里圭宏 遠位回腸検索における受動彎曲高伝達挿入部搭載細径大腸内視鏡PCF-PQ260Lの有用性の検討 第87回日本消化器内視鏡学会総会、福岡、2014年5月
 5. 小林拓、松岡克善、竹内修、日比紀文、Scott Plevy. 炎症性腸疾患感受性遺伝子NFIL3欠損マウスは自然免疫異常を介し腸炎を自然発症する. 第51回消化器免疫学会総会、京都、2014年7月
 6. 小林拓. 炎症性腸疾患感受性遺伝子NFIL3の機能とその欠損マウスにおける腸炎の発症機序解明. 第42回日本臨床免疫学会総会、東京、2014年9月

7. 細江直樹、中野雅、南木康作、三枝慶一郎、碓井真吾、筋野智久、小林拓、松岡克善、長沼誠、久松理一、井上詠、芹澤宏、日比紀文、金井隆典、緒方晴彦 潰瘍性大腸炎患者に対するクエン酸モサプリドを用いた大腸カプセル内視鏡前処置法第 32 回日本大腸検査学会総会、東京、2014 年 9 月
 8. 石橋とよみ、小林拓、渡辺由紀、中野雅、梅田智子、加藤裕佳子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文 潰瘍性大腸炎入院治療における禁食腸管安静の意義 第 11 回日本在宅静脈経腸栄養研究会学術集会、東京、2014 年 10 月
 9. 小林拓、松岡 克善、横山 陽子、澤田 康史、藤好 建史、安藤 貴文、大西 佳文、石田 哲也、岡 政志、山田 雅弘、中村 隆志、井野 友子、日比紀文 潰瘍性大腸炎 847 例を対象とした白血球除去療法の大規模使用成績調査. JDDW 神戸 2014 年 10 月
 10. 中野雅、小林拓、梅田智子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文、中里圭宏 遠位回腸検索における受動湾曲高伝達挿入部搭載細径大腸内視鏡 PCF-PQ260L の有用性の検討 第 5 2 回小腸研究会、東京、2014 年 11 月
 11. 小林拓、松岡 克善、横山 陽子、日比紀文、潰瘍性大腸炎 847 例を対象とした白血球除去療法の大規模使用成績調査. 第 69 回大腸肛門病学会総会、横浜、2014 年 11 月
 12. 小林拓 ランチョンセミナー「潰瘍性大腸炎のモニタリングと治療の最適化」第 99 回日本消化器内視鏡学会関東地方会、東京、2014 年 12 月
 13. 中野雅、小林拓、梅田智子、樋口肇、清水清香、常松令、芹澤宏、渡辺憲明、土本寛二、日比紀文、中里圭宏 クロウン病遠位回腸検索における受動湾曲高伝達挿入部搭載細径大腸内視鏡 PCF-PQ260L の有用性の検討 第 99 回日本消化器内視鏡学会関東地方会、東京、2014 年 12 月
 14. 小林拓 IBD 診療の基本「治療編」第 6 回日本炎症性腸疾患研究会学術集会. 東京、2014 年 12 月
 15. 梅田智子、小林拓、中野雅、芹澤宏、渡辺憲明、石橋とよみ、鈴木幸男、日比紀文 当院における炎症性腸疾患に対する免疫調節剤使用の実態 第 6 回日本炎症性腸疾患研究会学術集会、2014 年 12 月
 16. 加藤麻由子、小林拓、和田由加利、森ただえ、柴田順子、中野雅、芹澤宏、長沼誠、石橋とよみ、梅田智子、渡辺憲明、日比紀文 炎症性腸疾患患者におけるモビプレップの受容性、有効性、安全性の検討 第 6 回日本炎症性腸疾患研究会学術集会、2014 年 12 月
 17. 森川淳、小林拓、筋野智久、中野雅、梅田智子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文 広範な小腸病変を合併した潰瘍性大腸炎の一例 第 6 回日本炎症性腸疾患研究会学術集会、2014 年 12 月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし