

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
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

**多施設共同臨床試験
「難治性潰瘍性大腸炎に対するタクロリムスとインフリキシマブの治療効果比較試験」**

研究分担者 松岡 克善 東京医科歯科大学消化管先端治療学 講師

研究要旨：本研究は、中等症から重症ステロイド抵抗性もしくは依存性潰瘍性大腸炎に対するタクロリムスとインフリキシマブの治療効果を直接比較し、両薬剤の位置づけや使い分けに関する evidence を確立することを目的としている。本試験の試験デザインは、多施設共同・オープンラベル・前向き・無作為割り付け・head-to-head 比較である。ステロイド抵抗性もしくは依存性を示す中等症～重症潰瘍性大腸炎患者を無作為にタクロリムス治療群もしくはインフリキシマブ治療群に割り付け 10 週間の治療を行う。主要評価項目は 10 週後の有効率である。全国 39 施設が参加しており試験が進行している。本研究の結果は、難治性潰瘍性大腸炎に対する治療戦略に対して quality の高いエビデンスを世界に向けて発信出来るものと考えている。

共同研究者

鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院）
日比紀文（北里大学北里研究所病院）
渡辺 守（東京医科歯科大学消化器内科）
金井隆典（慶應義塾大学医学部消化器内科）
長沼 誠（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）
樋田信幸（兵庫医科大学下部消化管科）
松浦 稔（京都大学医学部消化器内科）
猿田雅之（慈恵会医科大学消化器内科）
朝倉敬子（東京大学保健学講座）

A. 研究目的

ステロイド抵抗性もしくは依存性潰瘍性大腸炎に対する治療法として infliximab と tacrolimus が用いられている。作用機序の異なる両薬剤の治療効果を直接比較した試験はこれまで行われていない。本研究では、中等症から重症ステロイド抵抗性もしくは依存性潰瘍性大腸炎に対する両薬剤の治療効果を直接比較し、両薬剤の位置づけや使い分けに関する evidence を確立することを目的としている。

B. 研究方法

本試験の試験デザインは、多施設共同・オープンラベル・前向き・無作為割り付け・head-to-head 比較である。選択基準は、DAI スコア 6 以上、かつ内視鏡所見サブスコアが 2 以上の中等症から重症の患者で、ステロイド抵抗性もしくはステロイド依存性を示す 20 歳以上の症例である。

被験者を無作為に infliximab 投与群もしくは tacrolimus 投与群に割り付け、10 週間の治療を行う。主要評価項目は 10 週間後の有効率である。各群 65 名、計 130 名の参加を目指している。

（倫理面への配慮）

本試験は参加施設の倫理委員会での承認を得て行っている。

C. 研究結果

現在全国 39 施設で倫理委員会での承認が得られて試験が進行している。試験期間は、平成 28 年 1 月 31 日（登録期間として）である。現在の登録症例数は 51 例である。

D. 考察

ステロイド抵抗性もしくはステロイド依存性の潰瘍性大腸炎に対する治療薬としての infliximab と tacrolimus の使い分けについて一定の基準がないのが現状である。本試験の結果によって両薬剤の治療効果の違いが明らかになることが期待される。

E. 結論

本研究の結果は、難治性潰瘍性大腸炎に対する治療戦略に対して quality の高いエビデンスを世界に向けて発信出来るものと考えている。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takenaka N, Ohtsuka K, Kitazume Y, Nagahori M, Fujii T, Saito E, Fujioka T, Matsuoka K, Naganuma M, Watanabe M: Correlation of the endoscopic and magnetic resonance scoring systems in the deep small intestine in Crohn's disease. Inflammatory bowel disease. 21(8):1832-8, 2015
- 2) Matsuoka K, Saito E, Fujii T, Takenaka K, Kimura M, Nagahori M, Ohtsuka K, Watanabe M: Tacrolimus for the Treatment of Ulcerative Colitis. Intest Res. 13(3):219-226, 2015
- 3) Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S, Tominaga K, Matsuoka K, Iwakiri R, Watanabe K, Hibi T: Safety and Efficacy of AJM300, an Oral Antagonist of Integrin, in Induction Therapy for Patients with Active Ulcerative Colitis. Gastroenterology, 149(7):1775-1783, 2015

- 4) Nagaishi T, Watabe T, Jose N, Tokai A, Fujii T, Matsuoka K, Nagahori M, Ohtsuka K: Epithelial NF-kB Activation in Inflammatory Bowel Diseases and Colitis-associated Carcinogenesis. (in press), Digestion, 2015
- 5) 大塚和朗、竹中健人、長堀正和、松岡克善、藤井俊光、齊藤詠子、渡辺 守: 【下部消化管: 炎症からの発癌】 炎症発癌の診断 小腸のサーベイラン ス. Intestine. 19(4):381-384, 2015

2. 学会発表

- 1) Matsuoka K, Saito E, Watanabe M: Salvage therapy for corticosteroid-refractory ulcerative colitis patients: Results from the real-life clinical practice. JDDW 2015. 東京. 2015年10月10日
- 2) Matsuoka K: Novel Diagnostic Criteria for Intestinal Behcet's Disease: the Reality. The 3rd annual meeting of AOCC. Beijing, 2015年6月19日
- 3) Nagahori M, Fujii T, Saito E, Matsuoka K, Ohtsuka K, Watanabe M, TMDU UC Cohort Study Group: The prognosis of ulcerative colitis patients who are treated with corticosteroid in an academic inflammatory bowel disease center and community hospitals. DCDDW2015, Washington, 2015年5月16日
- 4) Matsuoka K, Naganuma M, Kanai T: New drug development for inflammatory bowel disease in Japan: an example of collaboration among academia, industry, and government. 第101回日本消化器病学会総会. 仙台. 2015年4月25日
- 5) Matsuoka K, Kuwahara E, Nishiwaki Y, Watanabe M: Epidemiology and temporal change of IBD management in Japan: Results from the Japanese IBD registry

data. Annual Meeting of KASID

2015, Seoul, 2015年4月19日

- 6) 武市瑛子、大谷賢志、藤井俊光、松岡克善、櫻井 幸、藤田めぐみ、野崎賢吾、福田将義、根本泰宏、井津井康浩、中川美奈、東正新、土屋輝一郎、大岡真也、長堀正和、渡辺 守、荒木昭博、大塚和朗、柿沼 晴、朝比奈靖浩：潰瘍性大腸炎に対する inflixmab 投与により間質性肺炎が誘発されたと考えられる一例。日本消化器病学会 関東支部第 337 回例会，東京，2015 年 12 月 5 日
- 7) 竹中健人、大塚和朗、北詰良雄、福田将義、野崎賢吾、岩本史光、木村麻衣子、藤井俊光、松岡克善、長堀正和、渡辺 守：クローン病小腸病変に対するバルーン内視鏡および MRI 所見。第 53 回小腸研究会。盛岡。2015 年 11 月 7 日
- 8) 堤 大樹、秋山慎太郎、松岡克善、和田祥城、北畑富貴子、福島啓太、水谷知裕、新田沙由梨、藤井俊光、岡田英理子、大島 茂、岡本隆一、東 正新、土屋輝一郎、永石宇司、長堀正和、中村哲也、朝比奈靖浩、渡辺 守：鋸歯状病変を合併した潰瘍性大腸炎関連大腸腫瘍の一例。日本消化器病学会 関東支部第 336 回例会。東京。2015 年 9 月 26 日
- 9) 北澤優美、村川美也子、福田将義、松岡克善、井津井康浩、中川美奈、柿沼 晴、大岡真也、朝比奈靖浩、渡辺 守：腹腔内遊離ガスを伴った -グルコシダーゼ阻害薬による腸管気腫症の 1 例(会議録/症例報告)。日本内科学会関東地方会 617 回。東京。2015 年 9 月 12 日
- 10) 引山智香、大谷賢志、勝倉暢洋、藤井俊光、松岡克善、水谷智裕、大島 茂、土屋輝一郎、岡本隆一、東正新、永石宇司、長堀正和、荒木昭博、中村哲也、渡辺 守、岡田英理子、福田将義、大塚和朗、渡邊 健、石田信也：クローン病で免疫調節薬による

加療中に好中球減少を認め、自己免疫性無顆粒球症と診断した一例。日本消化器病学会 関東支部第 335 回例会。東京。2015 年 7 月 18

- 11) 秋山慎太郎、大岡真也、水谷知裕、松岡克善、藤井俊光、岡田英理子、大島 茂、井津井康浩、中川美奈、岡本隆一、土屋輝一郎、柿沼 晴、東 正新、永石宇司、中村哲也、長堀正和、荒木昭博、大塚和朗、朝比奈靖浩、渡辺 守：免疫染色が診断の一助となった肝内胆管癌小腸転移の 1 例。第 100 回日本消化器内視鏡学会関東地方会。東京。2015 年 6 月 14 日
- 12) 三代博之、井上恵美、藤井俊光、齊藤詠子、井津井康浩、岡田英理子、大島 茂、松岡克善、中川美奈、岡本隆一、土屋輝一郎、柿沼 晴、東 正新、大岡真也、永石宇司、中村哲也、長堀正和、荒木昭博、大塚和朗、朝比奈靖浩、渡辺 守：周期的な腹痛・発熱を主訴とし MEFV 遺伝子変異を認めた否定型家族性地中海熱の 1 例。第 334 回 日本消化器病学会 関東支部例会。東京。2015 年 5 月 23 日

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