

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（平成 28 年度）

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(Tac)とインフリキシマブ(IFX)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エビデンス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～重症の潰瘍性大腸炎患者を無作為に Tac もしくは IFX に無作為に割り付け 10 週間の治療を行った。主要評価項目は 10 週後の有効率である。全国 39 施設が参加した。IFX 群に 27 例、Tac 群に 26 例が割り付けられた。Tac 群で 2 例が試験薬投与前に脱落した。主要評価項目である 10 週後の有効率は、Tac が 62.5%、IFX が 85.2%であった (p=0.06)。安全性では、Tac 群でニューモシチス肺炎を 1 例、虫垂炎を 1 例認めた。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）

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 IFX 投与群もしくは Tac 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。

（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。

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インフリキシマブ (IFX) とタクロリムス (Tac) 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エビデンスを確立する

C. 研究結果

1. 患者背景

IFX 群および Tac 群で各々 65 例、計 130 名

の割り付け予定であったが、エントリーが進まず、途中で試験終了となった。

最終的に IFX 群に 27 例、Tac 群に 26 例が割り付けられたが、Tac 群で 2 例が試験薬投与前に脱落したため、解析は IFX 群 27 例、Tac 群 26 例で行った (図 1)。

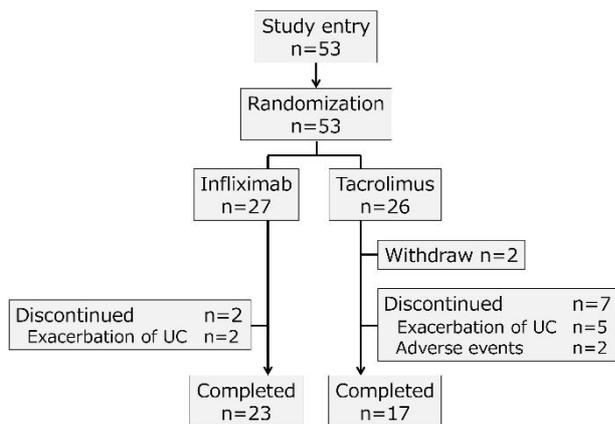


図 1 症例フローチャート

表 1 に示すように両群間で性別に偏りが見られた。その他の項目については両群間で有意差は認めなかった。

表 1 患者背景

	IFX (n=27)	Tac (n=24)	p
Female, n (%)	14 (51.9)	5 (20.8)	0.02
Age, yrs. mean ± s.d.	36.8 ± 13.4	44.1 ± 15.2	n.s.
Disease duration, yrs. mean ± s.d.	4.4 ± 4.3	6.2 ± 9.3	n.s.
Disease extent, n (%)			
Extensive	22 (81.5)	13 (59.1)	n.s.
Left-sided	5 (18.5)	9 (40.9)	
Response to steroid, n(%)			
Resistant	20 (74.1)	14 (58.3)	n.s.
Dependent	7 (25.9)	10 (41.7)	
Thiopurine, n (%)	4 (15.4)	4 (16.0)	n.s.
DAI, mean ± s.d.	9.1 ± 1.3	9.5 ± 1.4	n.s.
Hgb (g/dl), mean ± s.d.	11.4 ± 2.0	12.2 ± 2.0	n.s.
Alb (g/dl), mean ± s.d.	2.8 ± 0.8	3.3 ± 0.8	n.s.
CRP (mg/dl), mean ± s.d.	3.0 ± 2.9	2.1 ± 2.6	n.s.

## 2. 有効性

主要評価項目である治療 10 週間後に有効であったのは、IFX 群では 27 例中 23 例 (85.2%)、Tac 群では 24 例中 14 例 (62.5%) であり、有意差は認めなかった (図 2)。

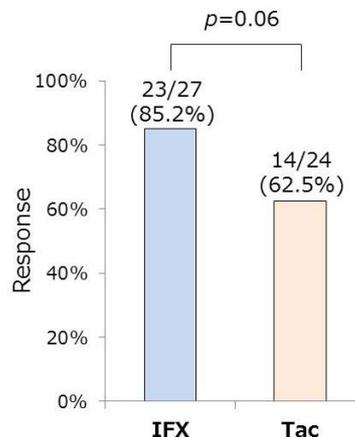


図 2 10 週後の有効率

## 3. 安全性

IFX 群では重篤な有害事象は認めなかったが、Tac 群でニューモシスチス肺炎を 1 例、急性虫垂炎を 1 例認めた。

## 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 IFX と Tac の使い分けについて一定の基準がないのが現状である。

今回の試験は、IFX と Tac の難治性潰瘍性大腸炎に対する治療効果は無作為割付で前向きに直接比較した初めてのものである。しかし、エントリーが進まず、途中で試験期間終了となった。

このような制限のもとではあるが、IFX と Tac で難治性潰瘍性大腸炎に対する治療戦略に対して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。

## E. 結論

本試験はエントリー途中で試験終了となった。主要評価項目である 10 週後の有効率は両群間で有意差は認めなかったが、Tac 群で重篤な有害事象を 2 例で認めた。

## 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. Takeshita K, Mizuno S, Mikami Y, Sujino T, Saigusa K, Matsuoka K, Naganuma M, Sato T, Takada T, Tsuji H, Kushihiro A, Nomoto K, Kanai T: A Single Species of Clostridium Subcluster XIVa Decreased in Ulcerative Colitis Patients. *Inflamm Bowel Dis.* 22: 2802-2810, 2016
2. Naganuma M, Hisamatsu T, Matsuoka K, Kiyohara H, Arai M, Sugimoto S, Mori K, Nanki K, Ohno K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hosoe N, Inoue N, Iwao Y, Ogata H, Kanai T: Endoscopic Severity Predicts Long-Term Prognosis in Crohn's Disease Patients with Clinical Remission. *Digestion.* 93: 66-71, 2016
3. Saigusa K, Matsuoka K, Sugimoto S, Arai M, Kiyohara H, Takeshita K, Mizuno S, Mori K, Nanki K, Takeshita T, Nakazato Y, Yajima T, Naganuma M, Hisamatsu T, Ogata H, Iwao Y, Kanai T: Ulcerative colitis endoscopic index of severity is associated with long-term prognosis in ulcerative colitis patients treated with infliximab. *Dig Endosc.* 28: 665-70, 2016
4. Arai M, Naganuma M, Sugimoto S, Kiyohara H, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hosoe N, Matsuoka K, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T: The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity is Useful to Predict Medium- to Long-Term Prognosis in Ulcerative Colitis Patients with Clinical Remission. *J Crohns Colitis.* 10: 1303-9, 2016
5. Suzuki H, Hisamatsu T, Chiba S, Mori K, Kitazume MT, Shimamura K, Nakamoto N, Matsuoka K, Ebinuma H, Naganuma M, Kanai

T: Glycolytic pathway affects differentiation of human monocytes to regulatory macrophages. *Immunol Lett.* 176: 18-27, 2016

## 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