

## 的確な診断・治療の確立プロジェクト 治療面から

研究分担者 中野雅 北里大学北里研究所病院 消化器内科 部長

研究要旨：潰瘍性大腸炎ならびにクローン病の内科治療は近年飛躍的に進歩し、様々な治療法の出現が実臨床の場に多大な恩恵をもたらしている。その一方で治療法ごとの適切な症例選択、最適な投与時期・投与方法などの決定が重要な課題となっている。的確な治療法を確立するためのエビデンスの構築を目指して多施設共同の臨床研究を行っている。潰瘍性大腸炎に対しては 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 カプセル化された漢方薬青蘗の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証についての臨床研究を開始し、またクローン病に対しては クローン病に対する高用量インフリキシマブ投与における免疫調整剤アドオン療法の有用性に関する検討についての提案がなされ、研究開始の妥当性を検討している。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）

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）

長沼誠（慶應義塾大学医学部消化器内科）

加藤真吾（埼玉医大総合医療センター）

### B. 研究方法

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）継続投与によって寛解が維持され（維持期間は問わず）、ステロイド治療からの離脱および粘膜治癒を達成している 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、48 週後の寛解維持率を 2 群間で比較検討し、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ァイルを明らかにする。

カプセル化された漢方薬青蘗の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証

UC に対する漢方薬青蘗の有効性は経験的に知られているが、これまでに科学的に有効性が実証された報告はない。先行研究 20 症例（投与量 2g/日）の検討で、改善率は 65%、有害事象は軽度の肝障害 2 例のみで、寛解導入治療における有効性ならびに安全性が確認された。より少量での有効性を検討するため

### A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）ならびにクローン病（CD）に対する治療法は、近年飛躍的な進歩を遂げた。その中には、抗 TNF 抗体製剤のみならず、タクロリムス、白血球除去療法など、本邦から世界に向けて発信された画期的な治療法も含まれている。このように治療の選択肢が増えた一方で、治療薬の効果を最大限引き出すためにはそれらの薬剤を適切な症例に、最適な方法で使用方法が現在求められている。本プロジェクトでは UC ならびに CD に対する的確な治療法の確立のためのエビデンスを創出することを目的としている。

3段階の容量設定(0.5g/日、1g/日、2g/日)を行い、8週後の有効率を主要評価項目とするプラセボをコントロールに置いた二重盲検・前向き・無作為割付試験を行う。

クローン病に対する高用量インフリキシマブ投与における免疫調整剤アドオン療法の有用性に関する検討

インフリキシマブ(IFX)効果減弱CD症例に対し、IFX 10mg/kg 高用量投与が施行されているが、IFX増量時の免疫調節薬の併用効果は明らかになっていない。チオプリン製剤未使用のIFX 5mg/kg投与CD再燃症例のIFX増量時に、高用量IFX治療単独療法群と高用量IFX治療とアザチオプリン(開始用量25mg)の併用療法群2群に割付を行い、24週後の有効性と安全性を比較検討する。

(倫理面への配慮)

前述の研究に関しては、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

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

目標症例数200例(IFX継続群100例、IFX中止群100例)のうち、2017年1月17日現在、21施設から83症例の登録(そのうちすでに割付された症例が42症例(IFX継続群20例、IFX中止群22例))が得られた。精力的に登録奨励を行なっているものの目標症例数へ未到達のため、試験登録期間を半年間延長(2017年7月30日まで)した。

カプセル化された漢方薬青蘗の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証

目標症例数120例(プラセボ群、0.5g/日投与群、1.0g/日投与群、2.0g/日投与群の各群30例ずつ)のうち2017年1月11日現在86例の登録を得たが、2016年12月27日付の厚生労働省医薬・生活局からの通達(本試験と直接関係する症例ではないが、青蘗を摂取した潰瘍性大腸炎患者

において肺動脈性肺高血圧症(PAH)が複数例発現)を受けて、被験者への安全を最優先し2017年1月11日以降の新規登録を中止することとした。すでに投与が終了している症例のPAH発症に関しては、被験者へのアンケート調査を中心に慎重な経過観察を行う。

クローン病に対する高用量インフリキシマブ投与における免疫調整剤アドオン療法の有用性に関する検討

先行パイロット研究の成績では、アザチオプリン併用療法群において、24週目の寛解率が単独療法群よりも有意に高率であった(単独療法群 vs 併用療法群 44% vs 100% (per protocol), 36% vs 100% (ITT))

#### D. 考察

HAYABUSA study に関しては現在登録継続中である。漢方薬青蘗の臨床研究は中止となったが、安全性の評価に加えて投与終了症例のデータ解析を行い、検証試験をふまえた新たな臨床試験開始の妥当性について検討する予定である。クローン病に対する高用量インフリキシマブ投与における免疫調整剤アドオン療法の有用性に関する検討に関しては、通常量IFX治療での免疫調整剤アドオン療法に関して一定のコンセンサスが得られている現状において、高用量IFXに対するアドオン療法の妥当性を検証する意義、また割付方法に関しての具体案など研究計画に関して再検討する必要があると考える。

#### E. 結論

炎症性腸疾患に対するより適切な内科治療戦略の構築に向けての臨床研究を行っている。内科治療の選択肢が増えてきた現在、それぞれの治療の使い分け、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、これらの治療法の効果を最大限に引き出し、副作用を最小限にするために必須であると考えられ、社会的な期待も大きい課題である。本臨床研究の結果は、UC、CDに対する的確な治療法の確立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

カプセル化された漢方薬青蘗の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証

本試験と直接関係する症例ではないが、青蘗を摂取した潰瘍性大腸炎患者において肺動脈性肺高血圧症（PAH）が複数例発現（2016年12月27日付の厚生労働省医薬・生活局からの通達）したことを受けて、2017年1月11日以降の新規登録を中止することとした。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Okabayashi S, Kobayashi T [corresponding author], Sujino T, Ozaki R, Umeda S, Toyonaga T, Saito E, Nakano M, Tablante MC, Morinaga S, Hibi T. Steroid-refractory extensive enteritis complicated with ulcerative colitis successfully treated with adalimumab. *Intest Res* In Press 2017

Toyonaga T, Matsuura M, Mori K, Honzawa Y, Minami N, Yamada S, Kobayashi T, Hibi T, Nakase H. Lipocalin 2 prevents intestinal inflammation by enhancing phagocytic bacterial clearance in macrophages. *Scientific Reports* Oct 13(6) 35014 2016

Shimizu S, Kobayashi T, Tomioka H, Ohtsu K, Matsui T, Hibi T. Involvement of herbal medicine as a cause of mesenteric phlebosclerosis: results from a large-scale nationwide survey. *J Gastroenterol* May 4 1218-9 2016

Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, Sato N, Osaki K, Watanabe M, Hibi T. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis—results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post-hoc analysis. *J Gastroenterol* Mar;51(3)

241-51 2016

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 Sep;26(5)* 665-72

2016

小林 拓、豊永貴彦、齊藤詠子、中野 雅、日比紀文 特集 難治性潰瘍性大腸炎の適切な治療戦略を考える！ チオプリン系免疫調節薬による難治性潰瘍性大腸炎の治療戦略 *IBD Research* 10(2) 85(13)-89(17)

2016

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高張性腸管洗浄剤（モビブレップ®）の受容性、有効性、安全性の検討 *日本大腸検査学会雑誌* 32（2）27(91)-34(98) 2016  
水谷洋祐、中野 雅、梅田智子、豊永貴彦、齊藤詠子、小林 拓、樋口 肇、常松 令、芹澤 宏、渡辺憲明、土本寛二、日比紀文、鈴木慶一、森永正二郎 十二指腸粘膜下腫瘍との鑑別が困難であった Gastric mucosal prolapse polyp の1例 *日本消化器内視鏡学会関東支部機関誌* 88（1）106-107 2016 2016

### 2. 学会発表

Kato S, Kani K, Park Y, Yakabi k. Thiopurine add-on effects in dose-escalation of infliximab for patients with thiopurine-naïve Crohn's disease, multicenter feasibility trial, "add-on study". The 4<sup>th</sup> Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis (AOCC) 2016, Kyoto.

Maria Carla Tablante , Taku Kobayashi ,

Takahiko Toyonaga , Satoshi Kuronuma ,Osamu Takeuchi , Masaru Nakano , Eiko Saito , Satoko Umeda , Jose Sollano , Toshifumi Hibi : The role of NLRP3 in the regulation of IL10 expression in gut macrophages APDW 2016 神戸 2016 年 11 月 3 日

尾崎 良、小林 拓、齊藤詠子、豊永貴彦、岡林慎二、梅田智子、中野 雅、森永正二郎、日比紀文 潰瘍性大腸炎における大腸内視鏡下生検組織による臨床的再燃予測 第 34 回 日本大腸検査学会総会 東京 2016 年 10 月 8 日

岡林慎二、小林 拓、尾崎 良、梅田智子、豊永貴彦、齊藤詠子、中野 雅、田中淳一、日比紀文、森永正二郎 線維筋痛症が先行した、非典型臨床経過を呈したクローン病の 1 例 第 44 回日本臨床免疫学会総会 東京 2016 年 9 月 8 日 八木澤啓司、齊藤詠子、小林 拓、尾崎 良、岡林慎二、梅田智子、豊永貴彦、中野 雅、松原 肇、日比紀文 潰瘍性大腸炎患者への局所製剤使用アドヒアランスと治療成績 第 7 回日本炎症性腸疾患学会学術集会 京都 2016 年 7 月 10 日

梅田智子、小林 拓、豊永貴彦、齊藤詠子、中野 雅、常松 令、日比紀文 腸管スピロヘータ症を合併した IBD5 例の検討 第 7 回日本炎症性腸疾患学会学術集会 京都 2016 年 7 月 10 日

梅田智子、中野 雅、小林 拓、中里圭宏、日比紀文 クローン病遠位回腸病変の検索における細径大腸内視鏡 PCF-PQ260L の有用性の検討 第 102 回日本消化器内視鏡学会関東支部例会 東京 2016 年 6 月 11 日

中野 雅、小林 拓、中里圭宏、梅田智子、豊永貴彦、齊藤詠子、芹澤 宏、渡辺憲明、日比紀文 クローン病遠位回腸病変検索のための MR エンテログラフィと PCF-PQ260L 使用大腸鏡併用の試み 第 91 回日本消化器内視鏡学会総会 第 91 回日本消化器内視鏡学会総会 東京 2016 年 5 月 12 日

豊永貴彦、小林 拓、日比紀文 潰瘍性大腸炎の

病勢モニタリングにおける S100A12 測定の有用性 第 102 回日本消化器病学会総会 東京 2016 年 4 月 23 日

小林 拓、中野 雅、日比紀文 炎症性腸疾患におけるインフリキシマブ血中濃度測定と最適化 第 102 回日本消化器病学会総会 東京 2016 年 4 月 21 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