

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 29 年度）

炎症性腸疾患に対する新規薬剤を対象とした
全国規模前向きコホート研究に向けての検討

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 准教授

研究要旨：

既存治療抵抗性の潰瘍性大腸炎に対して抗 TNF- 抗体製剤に加えて新規治療薬として抗 4 7 インテグリン抗体であるベドリズマブ、JAK 阻害薬のトファシチニブが 2018 年に保険適応になることが予想される。これらは治療上のポジショニングがほぼ同じであり、これら 3 剤をいかに使い分けていくかが重要な課題になる。そこで、抗 TNF- 抗体製剤、ベドリズマブ、トファシチニブで治療を行なった潰瘍性大腸炎患者を前向きに登録し、real-world での有効性・安全性を検証することを目的とする。本研究は、前向き観察研究であり、抗 TNF- 抗体製剤、ベドリズマブ、トファシチニブで治療を行った潰瘍性大腸炎を対象とする。臨床活動性指標・臨床検査所見・内視鏡所見・併用薬・予後・有害事象を 2 年間収集する。主要評価項目は 2 ヶ月後の寛解率、1 年後の継続率、重篤な有害事象である。本研究の結果は、これら 3 剤の使い分けに関するエビデンスを創出できると考えている。

共同研究者

西脇祐司(東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野)

朝倉敬子(東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野)

村上義孝(東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野)

福島浩平(東北大学大学院医工学研究科消化管再建医工学分野)

小林 拓(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)

日比紀文(北里大学北里研究所病院)

鈴木康夫(東邦大学医療センター佐倉病院)

抗 TNF- 抗体製剤、ベドリズマブ、トファシチニブは治療上のポジショニングがほぼ同じであり、今後この 3 剤をいかに使い分けていくかが重要な課題になる。そこで、抗 TNF- 抗体製剤、ベドリズマブ、トファシチニブで治療を行なった潰瘍性大腸炎患者を前向きに登録し、real-world での有効性・安全性を検証することを目的とする。

B. 研究方法

研究デザイン：前向き観察研究

対象：ベドリズマブ、トファシチニブ、もしくは抗 TNF を使用した潰瘍性大腸炎患者

研究期間：登録 2 年間、観察 1 年間

登録患者数：600 人（各薬剤）

参加施設：班会議参加約 40 施設

観察項目：

・ Patient Reported Outcome (PRO) 2 スコア

PRO2: 便回数; 0. 正常、1. 正常より 1-2 回多い 2. 正常より 3-4 回多い、3. 正常より 5 回

A. 研究目的

既存治療抵抗性の潰瘍性大腸炎に対して現在は抗 TNF- 抗体製剤が主に用いられているが、新規治療薬として抗 4 7 インテグリン抗体であるベドリズマブ、JAK 阻害薬のトファシチニブが 2018 年に保険適応になることが予想される。

以上多い、血便; 0. なし、1. 少量、2. 中等量、
3. 血液のみ

- ・血液検査所見（実施した場合）
- ・便中カルプロテクチン（実施した場合）
- ・内視鏡スコア（UCEIS）（実施した場合）
- ・有害事象（感染症、悪性腫瘍）
- ・併用薬

主要評価項目：

2ヶ月後の寛解率（PRO2で定義）

1年後の継続率

重篤な有害事象

（倫理面への配慮）

本研究はヒトを対象とした介入・侵襲を伴わない観察研究である。本研究の実施に際してはヘルシンキ宣言および「ヒトを対象とした研究に関する倫理指針」を遵守する。

C. 研究結果

現在、本研究の実施に向けて準備を進めている。今後のスケジュールは下記の通りである。

2018年度：研究プロトコル確定、各施設での倫理委員会承認、2018年9月より登録開始

2019年度：症例登録継続、登録症例のデータ収集

2020年度：2020年8月 症例登録終了。登録症例のデータ収集。短期治療成績の解析

D. 考察

本研究は、既存治療抵抗性の潰瘍性大腸炎に対する治療法の real-world での有効性・安全性を評価することを目的としている。

本研究について班会議で実施すべき理由および研究によって期待される成果について考察する。まず、新規薬剤については、市販後調査（PMS）が実施されるため、PMS との位置付けを明確にする必要がある。PMS は安全性評価が主目的であり、データは企業が所有することになり、薬剤間の比較が困難である。そのため、複数の薬剤を評価するためには、公正中立な班会議での情報収集が必要と考えている。また、日本は抗 TNF- 抗体未投

与患者に対して、ベドリズマブ、トファシチニブを何の制約もなく使用できる世界的にも稀有な国であり、こういった患者における real-world での有効性・安全性を All-Japan 体制で世界に発信する必要がある。さらに、班会議はエビデンスに基づいた各薬剤の使い分けを提示する必要があるが、本研究の結果は治療指針・ガイドラインへの反映させることができると考えている。

E. 結論

既存治療抵抗性潰瘍性大腸炎に対する抗 TNF- 抗体製剤、ベドリズマブ、トファシチニブを対象とした全国規模前向きコホート研究に向けての検討を開始した。本研究の結果は、これら3剤の使い分けに関するエビデンスを創出することができると考えている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Matsuoka K, Nagahori M, Fujii T, Saito E, Kimura M, Fujioka T, Watanabe M: Utility of magnetic resonance enterography for small bowel endoscopic healing in patients with Crohn's disease. Am J Gastroenterol (in press) 2017
2. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Matsuoka K, Fujii T, Nagahori M, Kimura M, Fujioka T, Araki A, Watanabe M: Magnetic resonance evaluation for small bowel strictures in Crohn's disease: comparison with balloon enteroscopy. Journal of Gastroenterology. 52(8): 879-888, 2017
3. Akiyama S, Fujii T, Matsuoka K, Ebana

- Y, Negi M, Takenaka K, Nagahori M, Ohtsuka K, Isobe M, Watanabe M: Endoscopic features and genetic background of inflammatory bowel disease complicated with Takayasu arteritis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 32(5): 1011-1017, 2017
4. Chiba S, Hisamatsu T, Suzuki H, Mori K, Kitazume MT, Shimamura K, Mizuno S, Nakamoto N, Matsuoka K, Naganuma M, Kanai T: Glycolysis regulates LPS-induced cytokine production in M2 polarized human macrophages. *Immunol Lett*. 183: 17-23, 2017
 5. Mahlich J, Matsuoka K, Sruamsiri R: Shared Decision Making and Treatment Satisfaction in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 35(5): 454-462, 2017
 6. Mahlich J, Matsuoka K, Nakamura Y, Sruamsiri R: The relationship between socio-demographic factors, health status, treatment type, and employment outcome in patients with inflammatory bowel disease in Japan. *BMC Public Health*. 17(1): 623, 2017
 7. 竹中健人、大塚和朗、鈴木康平、勝倉暢洋、福田将義、藤井俊光、齋藤詠子、本林麻衣子、松岡克善、長堀正和、北詰良雄、藤岡友之、渡辺 守: 小腸病変の評価法: 内視鏡とほかのモダリティの比較. *胃と腸*. 53(2), (印刷中), 2017
 8. 松岡克善、酒匂美奈子、高添正和、市川仁志、竹内義明、小林 拓、渡辺 守、日比紀文、金井隆典: 日本人患者における便中カルプロテクチン検査の臨床的有用性. *医学と薬学*. 74(6): 717-726, 2017
 9. 松岡克善、渡辺 守: 【炎症性腸疾患-最近の診断・治療-】 炎症性腸疾患の新規治療薬の臨床開発(解説/特集). *日本臨床*. 75(3): 488-491, 2017
 10. 松岡克善、渡辺 守: 【激変する炎症性腸疾患に対する治療ストラテジー】 炎症性腸疾患診療の進歩 overview(解説/特集), *Mebio*. 34(7): 4-9, 2017
- ## 2. 学会発表
1. Fujii T, Kitazume Y, Takenaka K, Kimura M, Sito E, Matsuoka K, Nagahori M, Ohtsuka K, Watanabe M: Simplified MR enteroclonography Classification Based on Endoscopic Findings for Activity Assessment of Crohn's Disease. UEGW2017. Venue: Fira Gran Via. 2017年11月1日
 2. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Matsuoka K, Fujii T, Nagahori M, Kimura M, Watanabe M: Magnetic resonance evaluation for small bowel endoscopic remission in patients with crohn's disease. UEGW2017. Venue: Fira Gran Via. 2017年10月30日
 3. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Fujii T, Matsuoka K, Kimura M, Nagahori M, Watanabe M: Utility of Magnetic Resonance Evaluation for Small Bowel Endoscopic. Healing in Patients with Crohn's Disease. UEGW2017. Venue: Fira Gran Via. 2017年10月30日
 4. 竹中健人、大塚和朗、北詰良雄、鈴木康平、木村麻衣子、藤岡友之、福田将義、藤井俊光、齋藤詠子、松岡克善、長堀正和、渡辺 守: クローン病評価における小腸内視鏡の有用性と限界. 第55回日本小腸学会学術集会. メルパルク京都. 2017年10月21日
 5. 小林 拓、松岡克善、横山陽子: 【統合

- プログラム5：内科と外科による炎症性腸疾患のトータルマネージメント】潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法（LCAP）の長期予後調査臨床研究：多施設共同後向き観察研究．JDDW2017．福岡サンパレス．2017年10月14日
6. 北澤優美、松岡克善、藤井俊光、木村麻衣子、竹中健人、長堀正和、檀直彰、大塚和朗、渡辺守：【デジタルポスターセッション72：大腸（潰瘍性大腸炎）8】潰瘍性大腸炎における便中バイオマーカーによる組織学的治癒の評価．JDDW2017．マリンメッセ福岡．2017年10月13日
 7. 松岡克善：【ブラックファーストセミナー6：IBD診断と個別化医療における便中カルプロテクチンの有用性-今後の臨床応用について-】臨床性能試験の結果から考える便中カルプロテクチンの有用性．JDDW2017．福岡国際会議場．2017年10月12日
 8. 松岡克善：【サテライトシンポジウム81：Shared Decision Making（SDM）がもたらすIBDの新たな治療戦略】IBD治療新時代においてShared Decision Makingが果たす役割と患者ベネフィット．JDDW2017．福岡国際会議場．2017年10月12日
 9. 近藤有紀、藤井崇、日比谷秀爾、勝倉暢洋、竹中健人、鬼澤道夫、北畑富貴子、村川美也子、松岡克善、新田沙由梨、藤井俊光、岡田英里子、井津井康浩、齊藤詠子、中川美奈、柿沼晴、長堀正和、大塚和朗、渡辺守（東京医科歯科大学消化器内科）、高岡亜弓、山内慎一（東京医科歯科大学大腸肛門外科）：2年間持続する貧血があり、イレウス症状を契機に診断に至った原発性小腸癌の1例．日本消化器病学会 関東支部第346回例会．海運クラブ．2017年9月30日
 10. 藤井俊光、秋山慎太郎、松岡克善、江花有亮、根木真理子、竹中健人、齊藤詠子、長堀正和、大塚和朗、磯辺光章、渡辺守：高安動脈炎に合併した炎症性腸疾患の遺伝的背景と腸炎の表現形．第45回日本臨床免疫学会．京王プラザホテル．2017年9月29日
 11. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Matsuoka K, Fujii T, Nagahori M, Kimura M, Watanabe M: Magnetic resonance enterography for small bowel mucosal healing in patients with Crohn's disease. APDW2017. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. 2017年9月23日
 12. Motobayashi M, Matsuoka K, Iwamoto F, Takenaka K, Fujii T, Nagahori M, Enomoto N, Ohtsuka K, Watanabe M: Correlation of Fecal Calprotectin Levels with Endoscopic Severity Evaluated with Balloon-assisted Endoscopy in Patients with Crohn's Disease. AOCC2017. Grand Hilton Seoul Korea. 2017年6月17日
 13. Matsuoka K: Recent Pivotal Studies for IBD in Asians: Current Status and Future Directions. AOCC2017. Grand Hilton Seoul. 2017年6月16日
 14. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Matsuoka K, Fujii T, Nagahori M, Kimura M, Watanabe M: Magnetic resonance evaluation for small bowel endoscopic remission in patients with crohn's disease. AOCC2017. Grand Hilton Seoul. 2017年6月15日
 15. 松岡克善、藤井俊光、渡辺守：抗TNF抗体製剤治療中のクローン病患者におけるMRECスコアによる予後予測．第103回日本消化器病学会総会．京王プラザホテル．2017年4月20日

16. 松岡克善:UCにおけるこれからの抗体製
剤治療を整理する～免疫原性の観点か
ら～. 第103回日本消化器病学会総会.
京王プラザホテル. 2017年4月20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