

特殊型炎症性腸疾患におけるアダリムマブとステロイドの前向き無作為化比較試験
Castle Study : 国内多施設共同試験

研究協力者 渡辺憲治 兵庫医科大学腸管病態解析学 特任准教授

研究要旨：世界で初めて腸管型ベーチェット病に対して抗 TNF- 抗体製剤 adalimumab が保険承認された本邦より、腸管型ベーチェット病寛解導入療法における adalimumab とステロイドの有効性および安全性に関する比較検討を国内多施設共同前向き研究で行い、腸管型ベーチェット病治療における抗 TNF- 抗体製剤の位置付けに関する世界初のエビデンスを構築する。

共同研究者

渡辺憲治¹、松本主之²、仲瀬裕志³、久松理一⁴、平井郁仁⁵、小林清典⁶、国崎玲子⁷、長堀正和⁸、竹内 健⁹、大藤さとし¹⁰、福島若葉¹⁰、梁井俊一²、稲場勇平¹¹、藤谷幹浩¹¹、櫻庭裕丈¹²、角田洋一¹³、勝野達郎¹⁴、大森鉄平¹⁵、小林 拓¹⁶、秋山純一¹⁷、本田 穰¹⁸、佐藤 公¹⁹、佐々木誠人²⁰、谷田諭史²¹、加賀谷尚史²²、馬場重樹²³、安藤 朗²³、深田憲将²⁴、岡崎和一²⁴、細見周平²⁵、湯川知洋²⁵、鎌田紀子²⁵、山上博一²⁵、宮崎孝子²⁶、樋田信幸²⁶、中村志郎²⁶、松浦 稔²⁷、平田 敬²⁸、石田哲也²⁹、松本吏弘³⁰、金城福則³¹、金城 徹³²、上野義隆³³、田中信治³³、渡辺知佳子³⁴、穂苅量太³⁴、高橋索真³⁵、進士明宏³⁶、北村和哉³⁷、辻川知之³⁸、山下真幸³⁹、長沼 誠⁴⁰、猿田雅之⁴¹、本谷 聡⁴²、鈴木康夫⁹、上野文昭⁴³、日比紀文¹⁶、渡辺 守⁸

（兵庫医科大学腸管病態解析学¹、岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野²、札幌医科大学消化器内科³、杏林大学医学部第三内科学⁴、福岡大学筑紫病院消化器内科⁵、北里大学東病院消化器内科⁶、横浜市立大学附属市民総合医療センター炎症性腸疾患センター⁷、東京医科歯科大学消化器病態学⁸、東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科⁹、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学¹⁰、旭川医科大学内科学講座消化器血液腫

瘍制御内科学分野¹¹、弘前大学大学院医学研究科消化器血液内科学講座¹²、東北大学消化器内科¹³、千葉大学消化器内科¹⁴、東京女子医科大学消化器病センター¹⁵、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¹⁶、国立国際医療研究センター消化器内科¹⁷、新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野¹⁸、山梨大学医学部第1内科¹⁹、愛知医科大学消化器内科²⁰、名古屋市立大学消化器内科²¹、国立病院機構金沢医療センター消化器科²²、滋賀医科大学消化器内科²³、関西医科大学消化器肝臓内科²⁴、大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学²⁵、兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科学部門²⁶、京都大学消化器内科²⁷、松山赤十字病院胃腸センター²⁸、石田消化器 IBD クリニック²⁹、自治医科大学附属さいたま医療センター消化器科³⁰、浦添総合病院消化器内科³¹、琉球大学光学医療診療部³²、広島大学内視鏡診療科³³、防衛医科大学消化器内科³⁴、香川県立中央病院消化器内科³⁵、諏訪赤十字病院腫瘍内科³⁶、金沢大学消化器内科炎症性腸疾患センター³⁷、国立病院機構東近江総合医療センター消化器内科³⁸、聖マリアンナ医科大学消化器内科³⁹、慶應義塾大学医学部消化器内科⁴⁰、東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科⁴¹、JA 北海道厚生連札幌厚生病院 IBD センター⁴²、大船中央病院消化器 IBD センター⁴³）

A. 研究目的

特殊型炎症性腸疾患である腸管型ベーチェット病(BD)は欧米では患者数が少なく、本邦でも専門施設でさえ、クローン病や潰瘍性大腸炎に比べて患者数が少ない。こうした状況のなかで、5-アミノサリチル酸製剤、コルヒチン、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤などの治療が行われているが、各治療のエビデンスは乏しく、本邦でも治療指針でなくコンセンサスステートメントの形で治療の方針が示されている現状で(T.

Hisamatsu, et al. J Gastroenterol 2014; 49:156-162)、本邦の多施設共同研究でデータを構築することが、厚生労働行政上、大切である。

ヒト型抗 TNF 抗体製剤である adalimumab(ADA) が世界で初めて本邦で 2013 年 5 月に保険承認された。Castle Study (Comparison of Adalimumab and Steroid in Intestinal Behcet's disease) と名付けた国内多施設共同前向きランダム化比較試験(オープンラベル)で、BD 寛解導入療法における ADA とステロイドの有効性および安全性に関する比較検討を行い、BD 治療における抗 TNF-抗体製剤の位置付けに関するエビデンスを構築することを目的とする。

B. 研究方法

目標症例数は 50 例とし、データセンターである大阪市立大学医学部附属病院臨床研究・イノベーション推進センターの WEB ランダム化システムを用いて、臨床研究保険に加入して行う。回盲部に典型的な打ち抜き潰瘍を有する BD 患者を対象とし、ADA 群(初回 160mg, 2 週 80mg 以降隔週ごとに 40mg)とステロイド群(初回 0.6mg/kg/day を 1-2 週間投与し、5mg/週の減量を目安に適宜漸減し、12 週までに投与を中止する)の 1:1 に割付けし、主要評価項目は 12 週後の内視鏡的改善率とする。(下図)(UMIN000012469)

なお、プロトコル委員間で協議し、症例登録推進のため、札幌厚生病院と東京慈恵会医科大学に新規参入して頂き、症例集積期間延長を 2019 年 12 月 31 日まで延長した。更に登録症例の長期経過データも追えるよう、36 週目以降 3 年ま

での累積再燃率などのデータが集積できるようにプロトコルを変更した。この変更内容に関して、臨床研究保険とデータセンターの契約を更新した。このプロトコル変更は兵庫医科大学倫理委員会で 2017 年 12 月に承認され、各研究参加施設の倫理委員会に修正申請されることとなった。

(倫理面への配慮)

本研究は各研究参加施設の倫理委員会の承認を得て、参加者にインフォームド・コンセントを得て施行する。

C. 研究結果

現在全国 39 施設が参加表明し、症例を蓄積中である(2017 年 12 月現在 19 例)。

D. 考察

韓国では KASID (The Korean Association for the Study of Intestinal Diseases) に BD 症例が集積され、本分野で種々の報告がなされている。欧米で少ない本疾患の診療分野で、世界で初めて抗 TNF 抗体製剤が承認された本邦からエビデンスを創出していく意義は大きく、日常診療に的確な根拠を与え得る。2015 年に韓国や台湾でも ADA が腸管型ベーチェット病患者に対して承認されており、海外から抗 TNF-抗体製剤投与例の長期経過に関する報告も出だしている。BD における世界初の RCT という本 study の新規性を担保するため、稀少疾患ゆえの困難な状況はあるが、症例登録を促進する必要がある

E. 結論

本研究により BE 治療における抗 TNF-抗体製剤の位置付けに関するエビデンスを構築して参りたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

