

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

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（令和元年度）

## 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<sup>1</sup>、松本主之<sup>2</sup>、仲瀬裕志<sup>3</sup>、久松理一<sup>4</sup>、平井郁仁<sup>5</sup>、小林清典<sup>6</sup>、国崎玲子<sup>7</sup>、長堀正和<sup>8</sup>、竹内 健<sup>9</sup>、大藤さところ<sup>10</sup>、福島若葉<sup>10</sup>、梁井俊一<sup>2</sup>、林田真理<sup>4</sup>、稲場勇平<sup>11</sup>、藤谷幹浩<sup>11</sup>、櫻庭裕丈<sup>12</sup>、角田洋一<sup>13</sup>、勝野達郎<sup>14</sup>、大森鉄平<sup>15</sup>、小林 拓<sup>16</sup>、秋山純一<sup>17</sup>、本田 穰<sup>18</sup>、佐藤 公<sup>19</sup>、佐々木誠人<sup>20</sup>、谷田諭史<sup>21</sup>、加賀谷尚史<sup>22</sup>、馬場重樹<sup>23</sup>、安藤 朗<sup>23</sup>、深田憲将<sup>24</sup>、岡崎和一<sup>24</sup>、細見周平<sup>25</sup>、鎌田紀子<sup>25</sup>、宮寄孝子<sup>26</sup>、樋田信幸<sup>26</sup>、中村志郎<sup>26</sup>、山本修司<sup>27</sup>、平田 敬<sup>28</sup>、石田哲也<sup>29</sup>、松本吏弘<sup>30</sup>、金城福則<sup>31</sup>、金城 徹<sup>32</sup>、上野義隆<sup>33</sup>、田中信治<sup>33</sup>、渡辺知佳子<sup>34</sup>、穂苅量太<sup>34</sup>、高橋索真<sup>35</sup>、進士明宏<sup>36</sup>、北村和哉<sup>37</sup>、辻川知之<sup>38</sup>、山下真幸<sup>39</sup>、長沼 誠<sup>40</sup>、櫻井俊之<sup>41</sup>、猿田雅之<sup>41</sup>、田中浩紀<sup>42</sup>、本谷 聡<sup>42</sup>、邊見慎一郎<sup>43</sup>、岸 昌廣<sup>44</sup>、高津典孝<sup>44</sup>、宮川一平<sup>45</sup>、田中良哉<sup>45</sup>、日暮琢磨<sup>46</sup>、中島 淳<sup>46</sup>、桐野洋平<sup>47</sup>、水木信久<sup>48</sup>、山田哲弘<sup>49</sup>、松岡克善<sup>49</sup>、鈴木康夫<sup>49</sup>、上野文昭<sup>50</sup>、日比紀文<sup>16</sup>、渡辺 守<sup>8</sup>

（兵庫医科大学腸管病態解析学<sup>1</sup>、岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野<sup>2</sup>、札幌医科大学消化器内科<sup>3</sup>、杏林大学医学部消化器内科学<sup>4</sup>、福岡大学医学部消化器内科学講座<sup>5</sup>、北里大学新世紀医療開発センター<sup>6</sup>、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<sup>7</sup>、東京

医科歯科大学消化器病態学<sup>8</sup>、辻仲病院柏の葉消化器内科・IBD センター<sup>9</sup>、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学<sup>10</sup>、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<sup>11</sup>、弘前大学大学院医学研究科消化器血液内科学講座<sup>12</sup>、東北大学消化器内科<sup>13</sup>、千葉大学消化器内科<sup>14</sup>、東京女子医科大学消化器病センター<sup>15</sup>、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<sup>16</sup>、国立国際医療研究センター消化器内科<sup>17</sup>、新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野<sup>18</sup>、山梨大学医学部第1内科<sup>19</sup>、愛知医科大学消化器内科<sup>20</sup>、名古屋市立大学消化器内科<sup>21</sup>、国立病院機構金沢医療センター消化器科<sup>22</sup>、滋賀医科大学消化器内科<sup>23</sup>、関西医科大学消化器肝臓内科<sup>24</sup>、大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学<sup>25</sup>、兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科部門<sup>26</sup>、京都大学消化器内科<sup>27</sup>、松山赤十字病院胃腸センター<sup>28</sup>、石田消化器 IBD クリニック<sup>29</sup>、自治医科大学附属さいたま医療センター消化器科<sup>30</sup>、浦添総合病院消化器内科<sup>31</sup>、琉球大学光学医療診療部<sup>32</sup>、広島大学内視鏡診療科<sup>33</sup>、防衛医科大学消化器内科<sup>34</sup>、香川県立中央病院消化器内科<sup>35</sup>、諏訪赤十字病院腫瘍内科<sup>36</sup>、金沢大学消化器内科炎症性腸疾患センター<sup>37</sup>、国立病院機構東近江総合医療センター消化器内科<sup>38</sup>、聖マリアンナ医科大学消化器内科<sup>39</sup>、慶應義塾大

学医学部消化器内科<sup>40</sup>、東京慈恵医科大学消化器・肝臓内科<sup>41</sup>、JA 北海道厚生連札幌厚生病院 IBD センター<sup>42</sup>、大阪赤十字病院消化器内科<sup>43</sup>、福岡大学筑紫病院消化器内科<sup>44</sup>、産業医科大学医学部第 1 内科学講座<sup>45</sup>、横浜市立大学肝胆膵消化器病学<sup>46</sup>、横浜市立大学血液・免疫・感染症内科学<sup>47</sup>、横浜市立大学大学眼科学<sup>48</sup>、東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科<sup>49</sup>、大船中央病院消化器 IBD センター<sup>50</sup>)

## A. 研究目的

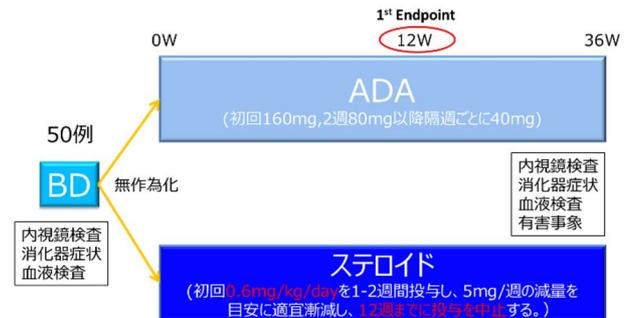
特殊型炎症性腸疾患である腸管型ベーチェット病(BD)は欧米では患者数が少なく、本邦でも専門施設でさえ、クローン病や潰瘍性大腸炎に比べて患者数が少ない。こうした状況のなかで、5-アミノサリチル酸製剤、コルヒチン、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤などの治療が行われているが、各治療のエビデンスは乏しく、本邦の最新のベーチェット病診療ガイドライン 2020 でも、両者の使い分けはエビデンスがないため、明示されていない。

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、プロトコール委員間で協議し、症例登録推進のため、消化器内科系以外の分野から産業医科大学と横浜市立大学にも研究グループに参加して頂くこととなった。このプロトコール変更は兵庫医科大学倫理委員会で 2018 年 8 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 42 施設が参加し、症例を蓄積中である(2020 年 2 月現在 24 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  
プロトコール委員で協議し、症例登録の更な  
る上積みを目指して、2020 年末まで症例登録期  
間を延長して、研究を継続することとなった。

#### 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