

(倫理様式2)

## 研究計画書

申請者

所属診療科 IBD センター

申請者氏名 山本 隆行



### 1. 研究課題

### 2. 研究組織

主任研究者 所属診療科 IBD センター

主任研究者 氏名 山本 隆行

※分担研究者 所属診療科

分担研究者 氏名 IBD センター

※分担研究者 所属診療科

分担研究者 氏名 下山 貴寛

### 3. 研究の概要

#### 背景と目的

中等症や重症の潰瘍性大腸炎(Ulcerative colitis; UC)の治療において、中心的な役割を果たす薬剤はステロイドである。しかし、ステロイド治療は開始直後は有効なことが多いが、その後にステロイド依存(減量や中止すると再燃する)やステロイド抵抗(十分量を投与しても改善しない)に至る、いわゆる難治例患者も少なからずみられる<sup>1)</sup>。従来は難治性 UC に対しては手術が考慮されていたが、最近では強力な作用を有する免疫調整薬や生物学的製剤が使用できるようになり、

これらの難治例においても手術回避が可能となりつつある<sup>2,3)</sup>。

免疫調整薬の一つであるタクロリムス(商品名:プロGRAF)は、臓器移植または

骨髄移植を行った患者の拒絶反応を抑制する薬剤である。細胞内でまずFKBP(FK506 binding protein)と複合体を形成し、これがさらにカルシニューリンに結合する。次にそのNFAT脱リン酸化反応を阻害することにより、interleukin(IL)-2に代表される種々のサイトカインの発現を抑制する<sup>4)</sup>。これにより、細胞傷害性T細胞の分化増殖を抑制し、細胞性免疫や体液性免疫の両方を抑制する。タクロリムスが、難治性UCに対して寛解導入効果があることは、本邦で中心に行われた臨床試験にて証明させており<sup>5,6)</sup>、同薬は2009年から本邦において難治性(ステロイド抵抗性および依存性)の活動期UC(中等症～重症に限る)に対して使用することが保険承認された。

一方、生物学的製剤の一つであるインフリキシマブ(商品名:レミケード)は、抗ヒトTNF- $\alpha$ モノクローナル抗体である。異常な免疫反応下では、炎症性のサイトカインが過剰に産生され炎症反応を引き起こす要因となる。主要な炎症性サイトカインの一つにTNF- $\alpha$ があり、炎症において中心的に働くとされる。本剤はTNF- $\alpha$ に結合し炎症反応を抑制する作用、TNF- $\alpha$ を産生する細胞に対する阻害作用、TNF- $\alpha$ 受容体への結合、などによりその効果を発現する<sup>7)</sup>。インフリキシマブの難治性UCに対する大規模な臨床試験の結果、その寛解導入効果と維持効果が証明された<sup>8,9)</sup>。本邦では、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリンなど)による適切な治療を行っても疾患に起因する明らかな臨床症状が残るUC患者を対象に、2010年からインフリキシマブの使用が保険適応となった。

タクロリムスやインフリキシマブのステロイド治療抵抗性UCに対する有効性及び安全性はこれまでの研究により検証されている<sup>10,11)</sup>。両剤とも有効で安全性が高く、さらに両者の間に有効性及び安全性では有意差を認めない<sup>11-15)</sup>。したがって、難治性UCにはどちらの薬剤も導入可能である。しかし、これらの薬剤に対して、無効例や効果減弱例(最初は有効でも時間経過とともに効果が減弱する)も存在する。タクロリムスが無効であった際にレスキュー治療としてインフリキシマブが導入されたり、逆にインフリキシマブが無効であった際にレスキュー治療としてタクロリムスが導入されることがある<sup>11-15)</sup>。すなわち、一方の薬剤が無効時にレスキュー薬剤としてもう一方の薬剤を使用するのである。タクロリムス → インフリキシマブ治療群とインフリキシマブ → タクロリムス治療群の安全性と有効性を比較した研究は、これまで報告は見られない。本研究は、これらの治療群の治療成績を比較する後ろ向き試験である。

## 方法

四日市羽津医療センター、浜松医科大学、浜松南病院の 3 施設において、これまで難治性 UC に対してタクロリムスあるいは、インフリキシマブの治療を受けたが、その後にレスキュー治療として他方の薬剤を必要とした(タクロリムス → インフリキシマブ、インフリキシマブ → タクロリムス)患者の診療記録を調査する。上記の治療を受けた調査時までのすべて患者が対象となる。

患者の診療録から以下に関するデータを抽出する。

- 年齢・性別
- UC 罹病期間・薬剤治療歴
- 今回治療前の臨床的重症度(Mayo Score)<sup>16)</sup>・内視鏡的重症度(Mayo Endoscopic Subscore [MES])<sup>16)</sup>
- タクロリムス治療(適応、投与量、投与方法、投与期間など)
- インフリキシマブ治療(適応、投与量、投与方法、投与期間など)
- 併存薬剤治療(薬剤種類、投与量、投与方法、投与期間など)
- 薬剤有効性(手術回避効果・臨床的效果[Mayo Score の変化]・内視鏡的效果[MES の変化])
- 薬剤安全性(副作用・患者受容性など)

タクロリムス → インフリキシマブ治療群とインフリキシマブ → タクロリムス治療群の間で、有効性と安全性を比較する。有効性は、レスキュー治療後 12 週間の手術回避率、臨床的寛解率および改善率にて評価する。臨床的寛解の定義は、Mayo Score における排便回数と下血の Score がいずれも 0 点であることとする。臨床的改善の定義は、Mayo Score における排便回数あるいは下血の Score が治療後に合計 2 点以上減少した場合とする。安全性は、副作用発現頻度および内容、患者の治療に対する受容性にて評価する。

#### 4. 研究の対象および実施場所

四日市羽津医療センター、浜松医科大学、浜松南病院の 3 施設において、各々、研究者が診療録を用いて後ろ向きにデータを収集する。各施設でのデータを四日市羽津医療センターに送付して、同施設にてすべてのデータを分析する。各施設でのデータ収集は、平成 30 年 12 月末日まで行う予定である。

#### 5. 研究における医学倫理的配慮について

- 1) 研究等を対象とする個人の人権擁護

準拠する倫理ガイドラインおよび当院の倫理審議会規程に従い対応する。本試験では、新たな介入や治療は一切行わない。後ろ向きのデータの収集のみである。本研究における個人情報の匿名化は各施設で責任をもって行い、かつ個人識別情報は当施設において管理し、本研究に関わる研究者は個人情報保護のために最大限の努力を払う。研究協力者には被験者識別コードをつけることで匿名化を行う(連結可能匿名化)。データの取り扱いは被験者識別コードで特定し、イニシャル、生年月日等の個人特定可能な情報は用いないこととする。符号化されたIDと個人名の対応表は、各施設でインターネット接続していないコンピューターに、パスワード付きのファイルとして保存をする。

## 2) 研究の対象となる個人に理解を求める方法

当施設通院中の本研究対象患者については、可能な限り外来にて研究内容を説明し、同意された内容をカルテに記載する。協力依頼内容は、研究者が必要な診療情報をカルテより得ることに同意していただくことであり、新たに個々の患者に求める協力内容は無い。

## 3) 同意書の提出の有無(無の時はその理由)

本試験においては、文書説明・文書同意は行わず、口頭説明・口頭同意および記録作成を行うこととする。研究各施設においては、倫理委員会への申請を行い、承認後に該当患者に対して、原則口頭同意によりインフォームドコンセントを行わない研究への承諾を得たのち、その内容を診療記録などに記録する。ただし、患者がすでに通院していないなどの理由で、上記の手続きが困難な場合には、情報を匿名化した上で、各施設責任者が所属される所属長に研究内容を把握するように配慮する。また、院内掲示板あるいは、病院ホームページに本研究が施行されていることを提示する(オプトアウト)。

## 4) 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性の予測とそれらへの対処方法

本試験では、新たな介入は行われず、侵襲性は全くないため、患者に対する危険性はない。また、本試験は個人の人権擁護を基本とし、倫理的に配慮されて行われるため、個人への不利益は生じないものと考えられる。本研究の対象となる患者またはその代理人より、情報の利用の停止を求める旨の申し出があった場合は適切な措置を行う。

## 5) 医学上の貢献度

本研究により難治性 UC 患者において、タクロリムスやインフリキシマブのレス

キュー治療としての有効性や安全性が明らかにされると、これまで薬剤無効として手術が行われていた患者に対しても安全に手術を回避できる可能性が示されることとなり、これは重症の UC に対して非常に大きなメリットとなりうる。

## 文献

1. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-60.
2. Turner D, Travis SP, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine A, Benchimol EI, Dubinsky M, Alex G, Baldassano RN, Langer JC, Shamberger R, Hyams JS, Cucchiara S, Bousvaros A, Escher JC, Markowitz J, Wilson DC, van Assche G, Russell RK; European Crohn's and Colitis Organization; Porto IBD Working Group, European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 574-88.
3. Chen JH, Andrews JM, Kariyawasam V, Moran N, Gounder P, Collins G, Walsh AJ, Connor S, Lee TW, Koh CE, Chang J, Paramsothy S, Tattersall S, Lemberg DA, Radford-Smith G, Lawrance IC, McLachlan A, Moore GT, Corte C, Katelaris P, Leong RW; IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: acute severe ulcerative colitis - evidence-based consensus statements. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 127-44.
4. Halloran PF. Molecular mechanisms of new immunosuppressants. *Clin Transplant* 1996; 10: 118-23.
5. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, Hibi T. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1255-62
6. Ogata H, Kato J, Hirai F, Hida N, Matsui T, Matsumoto T, Koyanagi K, Hibi T. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 803-8.
7. Silva LC, Ortigosa LC, Benard G. Anti-TNF- $\alpha$  agents in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases: mechanisms of action and pitfalls. *Immunotherapy* 2010; 2: 817-33.
8. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilien M,

- Ström M, Danielsson A, Verbaan H, Hellström PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
9. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
  10. Ikeya K, Sugimoto K, Kawasaki S, Iida T, Maruyama Y, Watanabe F, Hanai H. Tacrolimus for remission induction in ulcerative colitis: Mayo endoscopic subscore 0 and 1 predict long-term prognosis. *Dig Liver Dis.* 2015; 47: 365-71.
  11. Yamamoto T, Shimoyama T, Umegae S, Matsumoto K. Tacrolimus vs. anti-tumour necrosis factor agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 705-16.
  12. Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, Madian A, Honzawa Y, Nakase H. Tacrolimus or infliximab for severe ulcerative colitis: short-term and long-term data from a retrospective observational study. *BMJ Open Gastroenterol* 2015; 2: e000021.
  13. Nuki Y, Esaki M, Asano K, Maehata Y, Umeno J, Moriyama T, Nakamura S, Matsumoto T, Kitazono T. Comparison of the therapeutic efficacy and safety between tacrolimus and infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis: a single center experience. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 700-5.
  14. Endo K, Onodera M, Shiga H, Kuroha M, Kimura T, Hiramoto K, Kakuta Y, Kinouchi Y, Shimosegawa T. A comparison of short- and long-term therapeutic outcomes of infliximab- versus tacrolimus-based strategies for steroid-refractory ulcerative colitis. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 3162595.
  15. Yamagami H, Nishida Y, Nagami Y, Hosomi S, Yukawa T, Otani K, Tanaka F, Taira K, Kamata N, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe T, Fujiwara Y. A comparison of short-term therapeutic efficacy between infliximab and tacrolimus for moderate to severe ulcerative colitis. *Rom J Intern Med* 2017; 55: 151-7.
  16. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1625-9.