



2016年9月15日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部  
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

## 難病であるクローン病治療薬の安全性と有効性を検証する

### 医師主導治験を開始

このたび、慶應義塾大学医学部内科学教室（消化器内科）の金井隆典教授、長沼誠専任講師らは独立行政法人国立精神・神経医療研究センター（NCNP）との共同研究により、クローン病に対する医薬品の候補である OCH-NCNP1（以下 OCH という）の安全性と有効性を検証するための医師主導の治験を開始しました。

クローン病は 10-30 歳代に発症し下痢、腹痛などの消化器症状の再発と回復を繰り返す慢性疾患です。小腸や大腸に炎症や狭窄をきたし、さまざまな内科治療の効果が得ず手術を要する患者も存在します。クローン病の原因はいまだに不明な点が多いものの、最近の研究により食事などの環境因子が原因となり、さらに腸内細菌や食事などの腸管内抗原に対する過剰な免疫反応により腸に炎症を引き起こすと考えられています。このような免疫過剰状態を是正するために多くの治療法が開発されていますが、治療効果が得られても効果が減弱したり、副作用で薬剤が使用できない場合などがあり、新しい治療法の開発が望まれていました。

本研究チームが開発を進めている OCH は、動物レベルで腸炎を抑制する効果を有し、炎症性サイトカイン（注 1）を抑制する効果を有することを明らかにしてきました。共同研究グループの NCNP の山村隆博士らは、クローン病と病気の原因が似ている神経難病患者に対する治験を開始していますが、クローン病はそれに続く治験となります。本治験では、この OCH を約 6 週間にわたって 3 つのグループ（1 グループ 4 名のクローン病患者）に反復投与します。慶應義塾大学病院 IBD（炎症性腸疾患）センターにおいて、2016 年 9 月 1 日より、軽症から中等症のクローン病患者を対象として開始しました。

今回の治験によって、難病とされるクローン病の治療法開発が大きく前進することが期待されます。

#### 1. 背景

##### クローン病に対する現行の治療法とその問題点

現在、クローン病の内科治療としては栄養療法、5-アミノサリチル酸製剤、抗菌薬、副腎皮質ステロイド、抗 TNF $\alpha$  抗体製剤、血球成分吸着除去療法などがあり、症状の程度や病気

の範囲により治療法を決めていきます。

5-アミノサリチル酸製剤や抗菌薬は軽症から中等症の患者に使用されますが、単独の治療では効果が発揮されないことが多い状況です。またクローン病が脂質の過剰摂取により増悪することが知られており、脂質を制限した栄養療法は安全性が高い治療法であることから、日本を中心におこなわれていますが、長期にわたり食事制限を行うことによる生活の質が低下する懸念があります。副腎皮質ステロイドは中等症以上の患者に対して使用され有効性は高いものの、多彩な副作用がみられる点、減量にて再燃することがしばしば認められ、短期的な効果はあっても長期予後には寄与しないことが報告されています。

クローン病の炎症を起こす機序として TNF $\alpha$  というサイトカインが体内で過剰に産生され、炎症を起こす体内の細胞に働きかけることにより炎症を発生、持続すると考えられており、2000年代に TNF $\alpha$  の産生を抑える薬剤（抗 TNF $\alpha$  抗体製剤）が開発されてきました。日本ではインフリキシマブとアダリムマブの2種類があり、これまでの既存治療薬では十分な効果が得られないクローン病患者に対しても効果を示し、これまで満足に食事ができなかった患者が食事を食べられるようになった画期的な治療法です。しかし抗 TNF $\alpha$  抗体製剤によっては効果が得られない患者も存在します。また長期間、抗 TNF $\alpha$  抗体製剤を使用し続けることにより、抗 TNF $\alpha$  抗体製剤に対する抗体の出現により効果が減弱したり、アレルギー反応等の出現により継続投与ができない患者も存在します。

現在、クローン病を診療する医療現場では抗 TNF $\alpha$  抗体製剤を含めて既存治療に効果を示さない患者、治療効果が減弱した患者に対する対応が求められており、従来の治療法に代用できるような新規治療法の確立が望まれています。

## 2. 治験について

### クローン病に対する OCH の医師主導治験の経緯

このような状況の中、我々の共同研究者である NCNP の神経研究所免疫研究部部長山村隆博士らの研究グループは、クローン病と病気の原因が似ている脳疾患である多発性硬化症患者の血液中のナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）という細胞が著明に減少していることを明らかにしてきました。現在開発を進めている OCH は NKT 細胞を刺激して、炎症を抑制する体内のサイトカインを誘導することによって炎症を抑制すると考えられています。すでに NCNP では、2012年11月から2013年6月まで健常成人に OCH を一回だけ服用する先行試験（経口単回投与試験）を実施し、治療が必要になる重篤な有害事象は認められなかったことを確認しています。

また慶應義塾大学医学部消化器内科において、OCH が動物モデルの腸炎を抑制する基礎的研究を2014年から2015年にかけて行ってきました。その結果 OCH の投与により腸炎を抑制すること、腸管の免疫担当細胞において炎症を惹起するサイトカインの産生を OCH によって抑制することを証明しました。これらの研究結果を踏まえ、慶應義塾大学病院 IBD（炎症性腸疾患）センターにおいて2016年9月1日よりクローン病患者を対象に OCH の安全性と有効性を確認する医師主導治験（治験責任医師 慶應義塾大学内科学教室専任講師長沼誠）を開始するに至りました。

なお、この医師主導治験は日本医療研究開発機構（AMED）（難治性疾患実用化研究事業）の研究課題「難治性クローン病に対する神経難病治療薬 OCH-NCNP の有用性および安全性を検証する医師主導治験」（研究開発代表者：慶應義塾大学内科学教室教授金井隆典）の一環として

行われています。

### 対象患者

クローン病診断基準により慶應義塾大学病院で診断された16-70歳のクローン病患者のうち、軽症から中等症の活動性を有する患者を対象とします。活動性はCrohn's Disease Activity Index (CAI)という指標を用いて、CAIが150から450までの患者が対象となります。また副作用発現の観点より患者の安全を確保するために、現在患者が行っている治療のうち、インフリキシマブやアダリムマブを使用している患者は治験中、一定期間の休薬期間が必要となります。

### 3. 今後の展開

本治験の結果によって、さらに大規模な治験を行うことにより、薬事承認をめざします。我々はOCHを抗TNF $\alpha$ 抗体製剤を使用する前の治療薬、抗TNF $\alpha$ 抗体製剤が効果減弱した際の治療薬として使用できればと考えています。

### 4. 特記事項

#### 慶應義塾大学病院 IBD(炎症性腸疾患)センターの紹介

2016年7月10日IBD(炎症性腸疾患)センター(センター長消化器内科教授金井隆典)が開設されました。本センターは潰瘍性大腸炎、クローン病、腸管バネチット病、非特異性小腸潰瘍症などの患者を対象に個別の状態に合わせた診療を目指して発足しました。患者が笑顔で社会生活を送れる診療を目標として、本治験もセンター外来にて行われます。

#### 当センターの特徴

IBDセンターは全国に多数存在しますが、当院のIBDセンターの特徴は以下の通りです。

##### (1) 標準診療と”新しい診断・治療”をバランス良く行います

我々は比較的侵襲の少ない基本的な検査(採血、便検査)と通常の大腸内視鏡を組み合わせながら、必要に応じて小腸造影検査、小腸内視鏡検査、バルーン小腸内視鏡検査、さらには新しい検査法である・大腸カプセル内視鏡検査、CTコロノグラフィー、MRエンテログラフィーなどの検査を行っています。

また治療についても治療指針やガイドラインを基本に基本治療である5-アミノサリチル酸製剤、栄養療法(クローン病の場合)、ステロイドを中心に治療を行い、患者の難治性や過去の治療内容に応じて血球成分吸着・除去療法、免疫抑制・調節薬、生物学的製剤(インフリキシマブ、アダリムマブ)を使用しています。また治験や臨床試験などにより最新の治療法を試すことも可能です。

##### (2) 土曜日を含めて毎日専門医の診察が可能です

当院では7名のIBD専門医師が診療にあたります。毎日IBD専門の医師がいることにより、緊急時や再燃時にもスムーズに治療判断が可能となります。病院診療日の土曜日(第2、4、5週)にも4名の医師が診療に、2-3名の医師が内視鏡検査に従事しており、仕事や学業をなるべく妨げることなく治療をおこなうことができます。また週1-2回のカンファレンスで情報を共有しており、医師による治療の差が少ないセンターです。

### (3) 同じ病院で複数の科の診療が可能です

クローン病では肛門病変や狭窄により手術を必要とする場合も少なからずあります。また重症・難治性の潰瘍性大腸炎では手術を要することもあります。当院では内科と一般消化器外科が同じ病棟で診療しているため、内科と外科の垣根なく診療に専念することが可能です。また当院産科は不妊治療では日本有数の実績を有しているだけでなく、炎症性腸疾患患者の妊娠管理や分娩が可能な数少ない施設の1つです。小児専門の集中治療室(NICU)があることも強みの1つです。病院によっては外科手術が必要な場合や妊娠中の合併症があると別の病院へ転院する必要がありますが、当院ではその必要がほとんどありません。

さらには炎症性腸疾患では関節炎、結節性紅斑といった腸管外合併症を認めることがあるのも特徴です。当院ではこれらの腸管合併症に精通したリウマチ内科、皮膚科の診療を受けることが可能です。

#### 【用語解説】

(注1) サイトカイン

免疫を担当する細胞から産出、分泌されるタンパク質の総称で、多くの場合細胞膜の受容体に結合し、情報伝達をする。生体内で免疫、炎症、アレルギー、内分泌系、神経系などに直接的あるいは間接的に関与し、またその過剰や破綻などが疾患の原因となるものもある。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

---

#### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部内科学教室(消化器内科)

専任講師 長沼 誠 (ながぬま まこと)

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-5363-3790 FAX: 03-3353-6247

E-mail: nagamakoto@z7.keio.jp

#### 【事業に関するお問い合わせ先】

日本医療研究開発機構 戦略推進部 難病研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1

Tel : 03-6870-2223 Fax : 03-6870-2243

E-mail: nambyo-info@amed.go.jp

#### 【本リリースの発信元】

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課:鈴木・吉岡

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-5363-3611 FAX: 03-5363-3612

E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。