

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
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

医師主導型多施設共同臨床研究
「アダリムマブと免疫調節剤併用中の寛解CD患者における免疫調節剤休薬の検討」

研究協力者 久松 理一 慶應義塾大学医学部内科学 准教授

研究要旨：アダリムマブと免疫調節剤の併用療法にて病状が安定しているクローン病患者において、免疫調節剤休薬群と継続群の比較検討により免疫調節剤休薬の妥当性を明らかにすることを目的として多施設共同プロスペクティブランダム比較試験（オープンラベル）が計画され、現在進行中である。

共同研究者

久松理一	慶應義塾大学医学部消化器内科
松本主之	岩手医大内科学消化器内科消化管分野
仲瀬裕志	京都大学消化器内科
渡辺憲治	大阪市立総合医療センター消化器内科
日比紀文	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
渡辺 守	東京医科歯科大学消化器病態学
鈴木康夫	東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科

性の増加が報告されている¹。アダリムマブについては現在、本邦で前向き試験「クローン病に対するアダリムマブと免疫調節剤併用療法の検討」が行われている。いっぽうでインフリキシマブとチオプリン製剤の併用治療によってすでに寛解となっているクローン病患者からチオプリン製剤を中止してもその後の臨床的効果に差は認められなかったとする報告もある²。このことは併用療法のメリットがナイーブ・クローン病の治療導入時に限定されている可能性を示唆するが、アダリムマブと免疫調節剤の併用療法において前向きに免疫調節剤の休薬を検討した報告はない。副作用の面からは抗TNF α 抗体と免疫調節剤との併用は感染症や悪性腫瘍の相対的リスク上昇の因子となることが明らかとなっている³。

アダリムマブと免疫調節剤の併用療法にて病状が安定しているクローン病患者において、免疫調節剤休薬群と継続群の比較検討により免疫調節剤休薬の可否を明らかにすることを目的として本臨床試験が計画された。

A. 研究目的

アダリムマブは完全ヒト型抗TNF α 抗体であり、本邦でも2010年にクローン病に対する使用が認可され、その優れた有効性から、現在臨床の場で広く用いられている。抗TNF α 抗体の問題点として二次無効（効果減弱）があり、先行して承認されたキメラ型抗TNF α 抗体であるインフリキシマブでは有効例の約30%に出現すると言われている。二次無効の出現を抑え治療成績を上乗せするために免疫調節剤であるチオプリン製剤（瘧チオプリン、6-メルカプトプリン）との併用療法が議論されている。インフリキシマブでは、すでに抗TNF α 抗体と免疫調節剤の使用経験のないナイーブ・クローン病においては併用治療による有効

- 1) Colombel JF, et al.. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1383-95.
- 2) Van Assche G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease

treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial.

Gastroenterology. 2008 Jun;134(7):1861-8.

- 3) Osterman MT, et al. Gastroenterology. 2014 Apr;146(4):941-9.

B. 研究方法

【試験デザイン】多施設共同プロスペクティブランダム比較試験（オープンラベル）

【対象】6 ヶ月以上アダリムマブと免疫調節剤（アザチオプリン 25mg/日以上または6メルカプトプリン 15mg/日以上）を併用し、ステロイドフリー寛解（ステロイド無投薬で CDAI が 150 未満）が6 ヶ月以上持続している CD 患者（IFX 治療歴、内視鏡所見、CRP は不問）。対象患者をアダリムマブと免疫調節剤併用群、免疫調節剤休薬群（アダリムマブ単独継続）に振り分け、主要評価項目として52 週間のステロイドフリー寛解維持率（非臨床的再燃率*）を評価する。副次評価項目として、内視鏡的再発率、CRP 陰性率、各因子別（罹病期間、IFX 治療歴、CRP、内視鏡所見等）ステロイドフリー寛解維持率、有害事象発生率を検討する。
* 臨床的再燃：CDAI が 70 以上上昇し、かつ 150 以上の状態。

【症例数と算出根拠】200 例（各群 100 例の2 群間比較）。免疫調節剤継続群の1 年後のステロイドフリー寛解率を 80%と想定し、休薬群が 60%であった際に有意差がつく症例数を算出すると各群 90 例が必要となる（検出力 80%、エラー 5%）

【登録期間および試験期間】登録期間：倫理委員会承認から 2015 年年 12 月 31 日まで。試験期間：2016 年年 12 月 31 日まで。

UMIN-ID : UMIN000009596

C. 研究結果

2015.1.30 現在：登録参加施設 50 施設、エントリー患者 29 名。

D. 考察

本研究によってアダリムマブ + 免疫調節剤併用

治療下で臨床的寛解にあるクローン病患者から免疫調節剤の休薬をすることの妥当性が証明されれば副作用リスクの軽減につながる。さらにサブ解析によりどのような患者背景では併用療法を継続しなければいけないかを明らかにすることができ、ハイリスク患者の選別に有用な情報となる。

E. 結論

アダリムマブと免疫調節剤併用中の寛解クローン病患者における免疫調節剤休薬の検討に関する前向き試験が進行中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

研究実施期間中であるため研究発表はない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

該当せず

3. その他

特記すべきことなし