

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業  
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

**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：  
解析結果の報告**

研究分担者 松本主之 岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野 教授

研究要旨：「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班では、DIAMOND study としてクローン病に対するアダリムマブとアザチオプリンの併用効果に関する多施設前向き試験を行った。オープンラベルのランダム化比較試験であり、観察期間は 52 週、主評価項目は 26 週時の寛解率とした。2011 年 6 月から 3 年間に 176 例が本試験に登録され、85 例がアダリムマブ単独群に、91 例がアダリムマブ・アザチオプリン併用群に割り付けられた。主評価項目の 26 週時寛解率は単独群 71.8%、併用群 68.1%であり、統計学的差はなかった。一方、26 週時の内視鏡的改善率は単独群よりも併用群で有意に高かった (83.6% vs. 64.4%,  $p=0.022$ )。以上より、クローン病に対してアダリムマブとアザチオプリンの併用とアダリムマブ単独治療は同等の臨床効果を示すが、前者でより強力な粘膜治癒効果が期待できると結論した。

共同研究者

本谷聡（札幌厚生病院）、渡辺憲治（大阪市立総合医療センター）、久松理一（杏林大学）、仲瀬裕志（京都大学）、吉村直樹（東京山手メディカルセンター）、石田哲也（大分赤十字病院）、加藤真吾（埼玉医科大学総合医療センター）、中川倫夫（千葉大学）、江崎幹宏（九州大学）、長堀正和（東京医科歯科大学）、松井敏幸（福岡大学筑紫病院）、内藤裕二（京都府立医科大学）、金井隆典（慶應義塾大学）、鈴木康夫（東邦大学佐倉病院）、野島正寛（東京大学医科学研究所病院）、渡辺守（東京医科歯科大学）、日比紀文（北里大学北里研究所病院）

A. 研究目的

抗 TNF- $\alpha$  抗体はクローン病 (CD) に対して強力な治療効果を有する。なかでも、キメラ型抗体インフリキシマブ (IFX) においては、免疫調節剤の併用により寛解維持効果が向上することが示されている。一方、ヒト型抗体アダリムマブ (ADA) における併用効果は不明である。そこで、本調査研究班では 2011 年から ADA とチオプリンの併用効果に関する前向

き研究を行った。

B. 研究方法

2011 年 6 月から 2014 年 6 月の 3 年 1 ヶ月の期間に、抗 TNF- $\alpha$  抗体と免疫調整剤投与歴のない活動期 CD (CDAI 220~450) を対象とし、オープンラベルランダム化前向き研究を行った。単独群は ADA による寛解導入・維持療法で治療し、併用群では ADA 開始時よりアザチオプリンを併用した。52 週経過観察し、主評価項目は 26 週時の寛解率 (CDAI<150) とし、副次項目として 2、4、12、52 週の寛解率と有効率 ( $\Delta$ CDAI>70)、および 26 週と 52 週の大腸内視鏡所見改善率 (SES-CD $\leq$ 4 ないし  $\Delta$ SES-CD $\geq$ 8) を検討した。

(倫理面への配慮)

患者に不利益のないプロトコールとした。各施設の倫理審査委員会の承認された上で試験を開始した。

C. 研究結果

177 例が本試験に参加し、85 例が単独群に、

92 例が併用群に割り付けられた。併用群 1 例は CD が否定されたため除外となった。単独群の 63 例、併用群の 62 例が 52 週の試験を終了した（図 1）

図 1

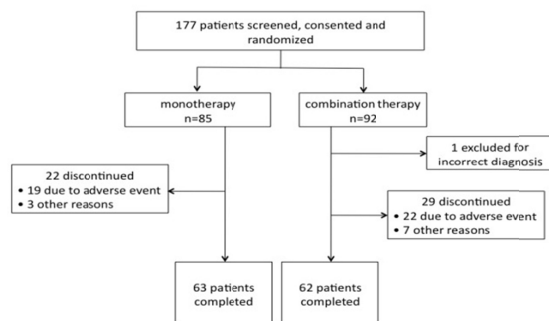
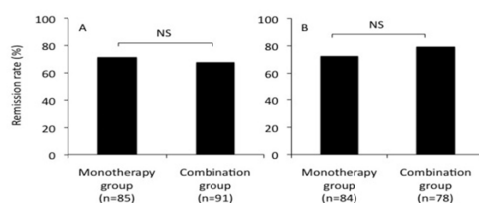


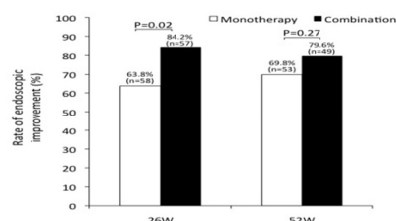
図 2 に主評価項目の解析結果を示す。A に示すように、ITT 解析では単独群と併用群で 26 週の寛解率に差はなかった（単独群 71.8%、併用群 68.1%、 $p>0.05$ ）。また、副作用出現例を除外した PP 解析でも寛解率に差はなかった（B）。

図 2



一方、大腸内視鏡所見改善率を検討すると、26 週時には併用群で単独群よりも有意に高知を示した（83.6% vs. 64.4%,  $p=0.022$ ）が、52 週時には差はなかった（図 3）。

図 3



試験中止に至った有害事象の発生率は単独群で 22%、併用群で 24%であった。その内容と

して、CD の増悪が単独群で 21%、併用群 8%と前者で高く、治療薬の副作用による中止は 1% および 17%と後者で高かった（いずれも  $p<0.05$ ）。

## D. 考察

本研究は、CD における ADA とチオプリンの併用効果を前向きに検討した臨床研究として世界初のものと考えられる。最近のコホート研究や遡及的検討では、CD に対する ADA と免疫調節薬の併用効果に関する一定の結論は得られていない。これらの報告を含むメタ解析の結果では、併用により寛解導入効果は向上するが、明らかな寛解維持効果は認められていない。本研究では 52 週までの観察期間において、チオプリンの併用は寛解維持には影響しないものの、26 週時での粘膜治癒効果を向上する可能性が示唆された。本研究結果は、IFX とは異なり ADA とチオプリンの併用効果は軽微であることを証明した貴重なものと考えている。長期経過の解析、および併用すべき患者群を抽出するためのサブ解析が急務と思われる。

## E. 結論

活動期 CD に対する ADA とチオプリンの併用効果は ADA 単独治療とほぼ同等と考えられる。

## F. 健康危険情報

特記事項なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

（現在投稿中）

### 2. 学会発表

（本年 3 月および 5 月に発表予定）

## 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

特記事項なし.