

潰瘍性大腸炎における生物学的製剤の個別化と最適化

研究協力者 小林拓 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
副センター長

研究要旨：潰瘍性大腸炎に対する生物学的治療法の個別化と最適化のための多施設共同研究「投与開始超早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み—ULTIMATE study—」インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究—HAYABUSA study—」の2つの試験を開始している。これらの試験はいずれも国際的な評価に耐えうるエビデンスを創出すると考えている。

共同研究者

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）

中野雅（北里大学北里研究所病院内視鏡センター）

「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究—HAYABUSA study—」の2つの医師主導多施設共同臨床試験を通じ、エビデンスを世界に発信することを目的としている。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）に対する治療法は、近年飛躍的な進歩を遂げた。そのうちのひとつである生物学的製剤は、寛解導入効果と維持効果を併せ持つために、幅広い症例に使用されてきている。寛解導入に際してはすべての症例に有効なわけではなく、早期に効果判定をして無効と判断されれば他の選択肢に移行する必要があるが、客観的な判断基準には明確なものはなく、エキスパートの勘に頼っているのが実情である。一方で寛解導入に有効であった場合には維持投与を継続するが、長期間投与する間に中止が可能かどうかを判断するための指標が存在しない。このため、本研究ではUCに対するインフリキシマブの早期効果判定基準を明らかにする「投与開始超早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み—ULTIMATE study—」ならびに、寛解維持投与中の投与中止の可否を判断する

B. 研究方法

「投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み—ULTIMATE study—」

近年、IFX 投与中に二次無効となった IBD 症例では IFX の血中濃度が低下していることが示されている。特に急性期重症 UC においては、治療開始後短期間で適切な効果判定を行うことが重要である。早期の IFX 血中濃度がその後の有効性に相関しているかどうか、またどのような症例で血中濃度が維持あるいは低下しているかは明らかでなかったが、投与開始早期（投与後 2 週）の IFX 濃度がその後の有効性予測（投与後 14 週）に有用であることが報告された（Kobayashi T, Suzuki Y et al. J Gastroenterol 2015）。現在さらに早期の血中濃度ならびにその傾きに便中 IFX 濃度を加えてより早期かつ正確な予測を可能にするよう研究を進めている。

「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究—HAYABUSA study—」

インフリキシマブ（IFX）治療によって 24 週から 4

8 週間寛解が維持され、ステロイドの離脱（ステロイドフリー）および粘膜治癒を達成している日本人の UC 患者を対象として、IFX 治療中止もしくは継続の割り付けを行い、2 群間の 48 週後の寛解維持率を比較検討し、IFX 治療中止の妥当性および IFX 治療を中止できる症例と維持が必要な症例の患者プロファイルを明らかにする。

（倫理面への配慮）

前述の 2 つの研究に関しては、いずれも参加施設の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

いずれの臨床研究も 2015 年 1 月現在結果は未公表であるが、進捗状況は以下の通りである。

「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究—HAYABUSA study—」

IFX 開始後割り付け前の治療期間が 24 から 48 週という制限があったが、治療期間も解析因子とする目的で、期間の制限を解除するプロトコル改訂を行った結果、登録が増加し、現在目標症例数 200 例（IFX 治療継続群 100 例、IFX 治療中止群 100 例）のうち 2016 年 1 月 15 日現在 9 施設から 34 症例の登録が得られた。継続的に登録促進への努力を継続している。

「投与開始超早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み—ULTIMATE study—」

研究組織の構築とプロトコル作成を行い、現在研究開始準備中である。便中 IFX 濃度測定系の validation が終了すれば、参加予定施設数 10 施設、目標症例数 50 例の予定で開始予定である。

D. 考察

現在登録募集中もしくは、研究開始準備中であ

り、結果につながるものは今のところまだ得られていない。

E. 結論

UC に対するより適切な生物学的製剤を使用した治療戦略の構築に向けての臨床研究を行っている。適切な効果判定とそれに基づいた継続あるいは中止の判断は、生物学的製剤治療を最大限に活用するために必須だと考えられる。本臨床研究の結果は、個別化と最適化に向けた質の高いエビデンスを世界に向けて発信できると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, Sato N, Osaki K, Watanabe M, Hibi T. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis—results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post-hoc analysis. J

Gastroenterol 2015 Epub Ahead of Print.

2. 小林拓、中野雅、日比紀文 内科疾患の診断基準・病型分類・重症度 第 2 章消化器 「炎症性腸疾患」内科 2015 115(6) 565-568

3. 小林拓、中野雅、日比紀文 内科プライマリケアのための消化器診療 Update 小腸・大腸疾患 「潰瘍性大腸炎」Medicina 2015 52(10) 1714-1716

4. 小林拓 「マレーシアにおける IBD の現状と課題」IBD Research 2015 9(3) 24--25

5. 小林拓 「ステロイド抵抗例の次の一手」羊土社（東京）IBD 治療薬の選び方・使い方 p145-153

6. 小林拓、豊永貴彦、齊藤詠子、中野雅、日比紀文 「IBD チーム医療における医師（消化器医）の役割」IBD Research 2015 9(4) 6-10

7. 小林拓 「抗 TNF α 抗体製剤二次無効に対する対応」IBD を日常診療で診る 羊土社（東京）

8. 加藤 裕佳子(北里大学北里研究所病院 消化器内科), 芹澤 宏, 梅田 智子, 中野 雅, 小林 拓, 清水 清香, 常松 令, 渡辺 憲明, 土本 寛二 経皮内視鏡的胃瘻造設術に関する意識調査からみた適応判断の問題点(原著論文) 在宅医療と内視鏡治療 2015 19(1)70-77

9. 小林 拓(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), 中野 雅, 日比 紀文 【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第2章)消化器 炎症性腸疾患(解説/特集) 内科 115(6) 956-959

10. 日比紀文、久松理一、小林 拓、中野 雅、井上 詠 腸管ベーチェット病と単純性潰瘍の診断法や治療法は確立したか？ 分子消化器病 12 (1) 43-48

11. 日比 紀文、小林 拓、中野 雅、渡辺 憲明 腸疾患-病態研究から標的治療への展開- 日本から世界に発信する新しい診断・治療 炎症性最新醫學 270 (2) 106-111

2.学会発表

1. Kobayashi T et al. Usefulness of fecal S100A12 in defining mucosal healing in ulcerative colitis. ECCO2015, Barcelona, Spain, Feb 20 2015

2. Kobayashi T et al. Usefulness of fecal S100A12 in defining mucosal healing in ulcerative colitis. 3rd AOCC, Beijing, China, June 20, 2015

3. Kobayashi T et al. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis-A post-hoc analysis of a multicenter prospective randomized controlled trial (Plenary session). Honolulu, Hawaii, USA. Oct 20, 2015

4. 小林拓、中野雅、日比紀文 ワークショップ 2「粘膜治癒を目指した炎症性腸疾患の診療」潰瘍性大腸炎粘膜治癒評価における便中 S100A12 の有用性 第11回日本消化管学会 2015.2.1(東京)

5. 小林拓、中野雅、石橋とよみ、梅田智子、芹

澤宏、渡辺憲明、日比紀文 潰瘍性大腸炎入院治療における禁食腸管安静の意義 第101回日本消化器病学会総会 2015.4.24(仙台)

6. 小林拓、中野雅、日比紀文 大腸内視鏡と便中バイオマーカーS100A12を組み合わせた潰瘍性大腸炎の治療戦略 第89回日本消化器内視鏡学会 2015.5.29(名古屋)

7. 小林拓「臨床免疫学的アプローチから見た炎症性腸疾患感受性遺伝子」ワークショップ3 第43回日本臨床免疫学会総会 2015.10.22(神戸)

8. 小林拓、中野雅、日比紀文 ワークショップ「大腸肛門病診療における多職種チーム医療」炎症性腸疾患診療におけるチーム医療の意義と取り組み 第70回日本大腸肛門病学会 2015.11.13(名古屋)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし