

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

DIAMOND studyの結果と今後

研究分担者 松本主之 岩手医科大学 教授

研究要旨：「的確な診断と治療プロジェクト」では、DIAMOND studyとしてクローン病に対する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。

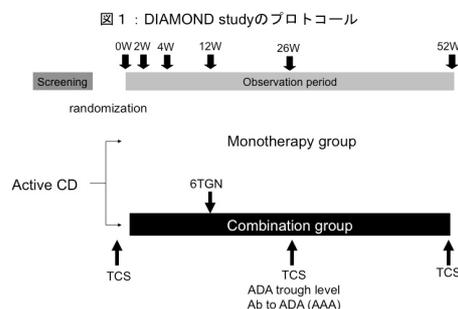
共同研究者

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)

き研究を行い、さらに ADA 血中濃度と抗 ADA 抗体 (AAA) に関するサブ解析を試みた。

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- 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) とした。



A. 研究目的

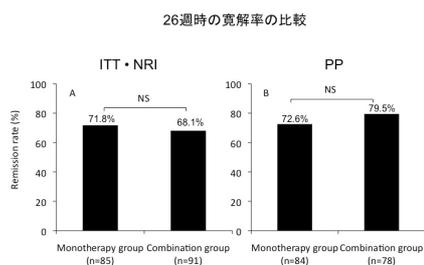
抗 TNF- 抗体はクローン病 (CD) に対して強力な治療効果を有する。なかでも、キメラ型抗体インフリキシマブ (IFX) においては、免疫調節剤の併用により寛解維持効果が向上することが示されている。一方、ヒト型抗体アダリムマブ (ADA) における併用効果は不明である。そこで、本調査研究班では2011年から ADA とアザチオプリンの併用効果に関する前向

(倫理面への配慮)

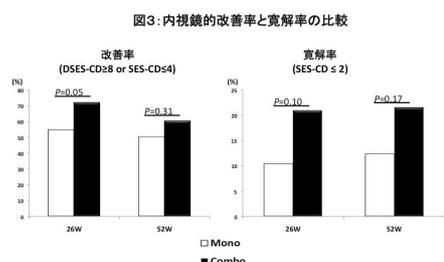
患者に不利益のないプロトコルとした。各施設の倫理審査委員会の承認された上で試験を開始した。

C. 研究結果

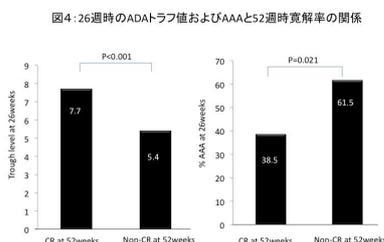
図2に主評価項目の解析結果を示す。Aに示すように、ITT解析では単独群と併用群で26週の寛解率に差はなかった(単独群71.8%、併用群68.1%、 $p>0.05$)。また、副作用出現例を除外したPP解析でも寛解率に差はなかった(B)



副次評価項目として、26週および52週時の内視鏡的改善率と内視鏡的寛解率を比較した。その結果、26週における内視鏡的改善率が併用群で高い傾向がみられたが、同時点の内視鏡的寛解率、および52週時の内視鏡的改善率・寛解率に両群で差はなかった(図3)。



ADAトラフ値およびAAAと52週時の臨床的効果について検討したところ、52週時の寛解例で非寛解例よりも有意にADAが高値を示し、AAAが低値を示した(図4)



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。さらに、チオプリンの併用は本邦CD患者においてADAとAAAの血中濃度に影響を与えることも示された。以上より、CDに治療においてADAとチオプリン併用の臨床的効果は強力ではないが、ADAの薬物動態と粘膜病変改善の点ではその意義があるものと考えられる。

E. 結論

活動期CDに対して、ADAとチオプリンの臨床的併用効果はないが、薬物動態的にみた併用の意義は否定できない。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, et al: Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease. A prospective, randomized trial. J Crohns Colitis 10; 1259-1266, 2016

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