

的確な診断・治療の確立プロジェクト 治療面から
クローン病に対する高容量インフリキシマブ投与における免疫調整剤アドオン療法の
有用性に関する検討

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
研究協力者 加藤真吾 埼玉医科大学総合医療センター 消化器・肝臓内科 准教授

研究要旨：クローン病の治療は抗 TNF 抗体療法が出現し治療効率が上昇した。しかし、抗 TNF 抗体療法の特性として、2 次無効症例の出現は必発である。その場合に免疫調整剤投与の必要性の有無を明らかにすることは、増量時の治療法の確立のために重要である。今回、我々の施設で行ったパイロット研究の成績も踏まえ、クローン病における高用量インフリキシマブ治療単独療法（非併用群）と高用量インフリキシマブとアザチオプリンの併用療法（アドオン療法：併用群）の前向き比較試験を提案した。

共同研究者

石橋朗（埼玉医大総合医療センター）
可児和仁（埼玉医大総合医療センター）
屋嘉比康治（埼玉医大総合医療センター）
長坂光夫（藤田保健衛生大学）
大宮直木（藤田保健衛生大学）
渡辺知佳子（防衛医大）
高本俊介（防衛医大）
穂苅量太（防衛医大）

チオプリンの併用投与量も欧米よりも少なくても良い可能性がある。

（目的）

CD における高用量 IFX 治療単独療法（非併用群）と高用量 IFX とアザチオプリンの併用療法（アドオン療法：併用群）の有効性と安全性を比較検討し明らかにする。

B. 研究方法

IFX 効果減弱 CD 症例に対し、IFX 10mg/kg 高用量投与が施行されているが、IFX 増量時の免疫調節薬の併用効果は明らかになっていない。チオプリン製剤が増量時点で未使用（以前使用していた患者も含める）の IFX 5mg/kg 投与 CD 再燃症例の IFX 増量時に、高用量 IFX 治療単独療法群と高用量 IFX とアザチオプリン（開始用量 25mg）の併用療法群 2 群に割付を行い、主要評価項目として 24 週後の有効性と安全性を比較検討する。また副次的評価項目として、CRP の推移、最終的なアザチオプリン投与量。

（倫理面への配慮）

本研究のパイロット研究は当院の倫理委員会

A. 研究目的

（背景）

現在、インフリキシマブ (IFX) 効果減弱クローン病 (CD) 症例に対し、IFX 10mg/kg 高用量投与が施行されている。しかし、IFX 増量時に免疫調節薬アザチオプリンとの併用効果（すでに抗 TNF 抗体製剤投与患者に対して、後から免疫調節薬を付加するアドオン療法）は明らかになっていない。本邦では欧米との遺伝的背景の違いからチオプリンの副作用が出現しやすく、また、IFX トラフ濃度の上昇には少ないチオプリン投与量でも可能であることが報告されており、

にて承認されている。

C. 研究結果

本研究についてはなし（研究開始前のため）
今回のパイロット研究での成績ではアザチオプリン（開始用量 25mg）の併用療法群の方が、有意差をもって、主要評価項目である 24 週目の寛解率が非併用群よりも高かった（併用群 vs 非併用群。100% vs 44% (per protocol), 100% vs 36%(ITT)）しかし、今回の対象患者はアザチオプリン未使用の患者を対象としている。

D. 考察

パイロット研究の成績からすると、増量時にもアザチオプリンを併用したほうが、寛解導入効果は強くなることが予想される。しかし、登録患者数が少ないため、多施設での前向き研究が必要である。本研究の意義として、(1)本研究により高用量 IFX 治療に対するアザチオプリン併用療法の有用性が証明されれば、増量時の治療法の構築に繋がる。(2)増量時のチオプリン製剤の投与量の目安が得られる。(3)併用療法の有用性が認められなかった場合では無用な両薬剤の併用を避けることに繋がる。以上の点から次回の班研究までにプロトコルの具現化を図り、再度申請する予定である。

E. 結論

なし（研究開始前のため）

F. 健康危険情報

なし（研究開始前のため）

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Kato S, Kani K, Park Y, Yakabi K.
Thiopurine add-on effects in dose-escalation of infliximab for patients with thiopurine-naïve Crohn's disease, multicenter feasibility trial, "add-on study". The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis (AOCC) 2016, Kyoto.

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

なし