

炎症性腸疾患に対する新規薬剤を対象とした多施設コホート研究に向けての検討

研究分担者 松岡 克善 東邦大学医療センター佐倉病院 教授

研究要旨：

既存治療抵抗性の潰瘍性大腸炎に対して抗 TNF- 抗体製剤に加えて、新規治療薬として抗 4 7 インテグリン抗体であるベドリズマブ、JAK 阻害薬のトファシチニブが 2018 年に保険適応になった。これら 3 つの薬剤は治療上のポジショニングがほぼ同じであり、これらをいかに使い分けていくかが重要な課題になっている。そこで、本研究は抗 TNF- 抗体製剤、ベドリズマブ、トファシチニブで治療を行なった潰瘍性大腸炎患者について real-world での有用性・安全性を検証することを目的とする。試験デザインは過去起点コホート研究であり、2018 年 6 月から 2020 年 3 月までに抗 TNF- 抗体製剤、ベドリズマブ、トファシチニブで外来治療を行った潰瘍性大腸炎患者を対象として、全国約 40 施設で実施する。臨床活動性指標・臨床検査所見・内視鏡所見・併用薬・予後・有害事象についての情報を収集する。主要評価項目は 12 週後のステロイドフリー臨床寛解率、52 週後のステロイドフリー臨床寛解率、重篤な有害事象である。本研究の結果は、これら 3 剤の使い分けに関するエビデンスを創出することができると考えている。

共同研究者

西脇祐司（東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野）

朝倉敬子（東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野）

村上義孝（東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野）

福島浩平（東北大学大学院医工学研究科消化管再建医工学分野）

小林 拓（北里大学北里研究所病院）

渡辺 守（東京医科歯科大学消化器内科）

日比紀文（北里大学北里研究所病院）

鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院）

薬である tacrolimus, cyclosporine が用いられてきたが 2)、2018 年 6 月に JAK 阻害薬の tofacitinib³⁾、2018 年 11 月に抗 4 7 integrin 抗体である vedolizumab⁴⁾ が新しく保険適用になった。これらの分子標的薬はそれぞれ異なる分子を標的としており作用機序が全く異なるが、ステロイド抵抗性もしくは依存性の難治性潰瘍性大腸炎に対して治療指針では同列に位置づけられている 5)。一方で、これらの薬剤の実臨床下での有用性・安全性に関する報告がまだ少ないため、それぞれの薬剤を適切な患者に対して選択するためのエビデンスが不足しているのが現状である。

本研究は難治性潰瘍性大腸炎に対して外来で用いられる分子標的薬を初回使用時の 1) 実臨床下での有用性・安全性を薬剤ごとに評価すること、および 2) 各薬剤の有用性に寄与する因子を明らかにすることを目的とする。

A. 研究目的

ステロイド依存性もしくは抵抗性の中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者に対する薬物治療として、抗 TNF 抗体製剤である infliximab, adalimumab, golimumab、カルシニューリン阻害

B. 研究方法

1) 研究デザイン

多施設共同・過去起点コホート研究

2) 研究実施期間

各施設の倫理委員会で承認後から 2023 年 3 月 31 日

2) 研究対象薬

Infliximab, adalimumab, golimumab, tofacitinib, vedolizumab

4) 選択基準

1. 16 歳以上
2. 性別不問
3. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の診断基準によって潰瘍性大腸炎と診断されている。
4. 2018 年 6 月から 2020 年 3 月までに下記のいずれかの薬剤を外来で投与された（投与のみを目的とした入院は可とする）。研究対象薬を開始した日をエントリー日とする。

Infliximab, adalimumab, golimumab, tofacitinib, vedolizumab

5) 除外基準

1. エントリー日より前に下記のいずれかの薬剤の投与を受けたことがある。
Infliximab, adalimumab, golimumab, tofacitinib, vedolizumab, ciclosporin, tacrolimus
2. 本研究への参加を拒否した。
3. 腸管切除術の既往がある。
4. 人工肛門が造設されている。

6) 収集する変数：年齢、性別、身長、体重、喫煙歴、合併症、既往歴、罹病期間、病変範囲、治療歴、PRO-2 スコア、薬剤、血液検査結果、便中カルプロテクチン値、手術、入院、内視鏡所見 (Mayo 内視鏡スコア、UCEIS)

7) 主要評価項目

寛解導入期

治療開始 12 ± 3 週目の薬剤毎のステロイドフリー臨床的寛解率

各薬剤の有用性に寄与する因子

各薬剤の重篤な有害事象

寛解維持期

治療開始 52 週 ± 4 週時点での薬剤毎のステロイドフリー臨床的寛解率

各薬剤の有用性に寄与する因子

各薬剤の重篤な有害事象

(倫理面への配慮)

本研究はヒトを対象とした介入・侵襲を伴わない観察研究である。本研究の実施に際してはヘルシンキ宣言および「ヒトを対象とした研究に関する倫理指針」を遵守する。

C. 研究結果

研究計画書を確定させ、倫理委員会申請予定。

D. 考察

本研究は、既存治療抵抗性の潰瘍性大腸炎に対する治療法の real-world での有用性・安全性を評価することを目的としている。

本研究について班会議で実施すべき理由および研究によって期待される成果について考察する。まず、新規薬剤については、市販後調査 (PMS) が実施されるため、PMS との位置付けを明確にする必要がある。PMS は安全性評価が主目的であり、データは企業が所有することになり、薬剤間の比較が困難である。そのため、複数の薬剤を評価するためには、公正中立な班会議での情報収集が必要と考えている。また、日本は抗 TNF- 抗体未投与患者に対して、ベドリズマブ、トファシチニブを何の制約もなく使用できる世界的にも稀有な国であり、こういった患者

における real-world での有用性・安全性を All-Japan 体制で世界に発信する必要がある。さらに、班会議はエビデンスに基づいた各薬剤の使い分けを提示する必要があるが、本研究の結果は治療指針・ガイドラインへの反映させることができると考えている。

E. 結論

既存治療抵抗性潰瘍性大腸炎に対する抗 TNF-抗体製剤、ベドリズマブ、トファシチニブを対象とした多施設コホート研究に向けての準備を進めている。本研究の結果は、これら 3 剤の使い分けに関するエビデンスを創出することができると考えている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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