

主論文の要旨

**The efficacy and safety of postoperative adalimumab maintenance therapy in Japanese patients with Crohn's disease: A single-center, single-arm phase II trial (CCOG-1107 study)**

〔日本人クローン病患者におけるアダリムマブ維持療法の有効性と安全性に関する単施設、単群第Ⅱ相試験（CCOG-1107 study）〕

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻  
病態外科学講座 消化器外科学分野

（指導：小寺 泰弘 教授）

浅田 崇洋

## 【背景】

クローン病は消化管に慢性炎症を生じる原因不明の難治性炎症性腸疾患で、厚生労働省より特定疾患に指定されている。約 70-80%の患者が手術を必要とし、また術後再発率は約 80%と高率である。術後再発の予防を目的として、5-アミノサリチル酸製剤、抗生剤、ステロイド剤、免疫抑制剤などの治療が行われてきたが、その効果は限定的であった。近年、抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤であるインフリキシマブやアダリムマブがクローン病の寛解導入や維持治療として臨床に用いられるようになり、欧米においては術後の内視鏡的吻合部再発の抑制効果に関する報告もされている。一方で、クローン病の病態や原因に関しては、人種間差が指摘されており、欧米における報告が本邦においても適応できるかは不明である。本研究では日本人クローン病患者に対する術後再発予防を目的としたアダリムマブの有効性と安全性を検討するために臨床第Ⅱ相試験を行った。

## 【方法】

クローン病の腸管病変に対して切除・吻合術を施行した日本人患者 26 例を対象とした (Figure 1)。術後 8 週以内にアダリムマブ 160mg を皮下投与し、2 週間ごとに投与を継続した (2 回目 80mg, 3 回目以降 40mg)。治療は臨床的再発または内視鏡的再発が確認されるか、許容できない有害事象が生じるまで継続した。主要評価項目は術後 1 年内視鏡的再発率 (Rutgeerts score  $\geq$  i2)、副次評価項目は術後 1 年臨床的再発率 (Crohn Disease Activity Index [CDAI]  $\geq$  150)、治療成功期間、治療コンプライアンス、安全性とし、観察期間中央値が 41 ヶ月 (範囲, 22-50 ヶ月) の時点で解析を行った。

## 【結果】

男性 19 例、女性 7 例で、手術時年齢の中央値は 33 歳 (19-57 歳) であった。全例で術前治療が施行されており、アダリムマブの治療歴を 8 例 (31%) に認めた (Table 1)。

治療回数中央値は 56 回 (24-106 回)、治療成功期間中央値は 25.6 ヶ月 (8.8-42.4 ヶ月) であった (Figure 2)。また、術後 1 年時点でのアダリムマブの相対容量強度中央値は 100% (75-100%) であった。治療中止理由は、再発 13 例 (50%)、主治医判断 (長期寛解など) 4 例 (16%) で、有害事象による中止例は認めなかった (Table 2)。

術後 1 年目の内視鏡的吻合部評価では、Rutgeerts score i0 : 11 例 (42%)、i1 : 6 例 (23%)、i2 : 2 例 (8%)、i3 : 3 例 (12%)、i4 : 4 例 (15%) であり、主要評価項目である術後 1 年内視鏡的吻合部再発率は 35%であった (Figure 3A)。また、術後 2 年目の評価では再発率は 50%であった (Figure 3B)。単変量解析では術前アダリムマブ投与が術後 1 年内視鏡的再発の単独のリスク因子であり (Table 3)、また、前治療の種類においてはアダリムマブが独立したリスク因子であった (Table 4)。

CDAI の中央値は術後 1 年で 102 (37-245)、術後 2 年で 110 (31-250) であり、臨床的再発を術後 1 年で 4 例 (16.3%)、術後 2 年で 5 例 (20.8%) に認めた。臨床的再発を来した症例は全例で吻合部もしくはその口側腸管に内視鏡的再発を認めた。

Grade 3 以上の有害事象発生率は血液毒性 8%, 非血液毒性 8%であった (Table 5). 感染性の有害事象を 5 例 (19%) に認めたが, いずれも保存的に軽快した. 有害事象によるプロトコール治療中止例, 治療関連死亡例は認めなかった.

### 【考察】

本研究は日本人クローン病患者に対する術後アダリムマブ維持療法の有効性と安全性を検討した初めての臨床試験である. 主要評価項目である術後 1 年内視鏡再発率は 35%であり, 試験の設定根拠とした再発率閾値 84%, 期待値 9%を考慮すると妥当と考えられる結果であった. 一方で, 欧米でのインフリキシマブを用いた研究結果に比べるとやや再発率が高い傾向を認めた. この原因として, 既存の試験では術前の抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤の投与歴のある症例は除外されていることが一因であると考えられた. 本試験では術前に抗 TNF- $\alpha$  抗体療法が行われた症例は 54% で, さらに試験薬であるアダリムマブの治療歴を有する症例も 31% 含まれていた. アダリムマブ既治療例に対する術後抗 TNF- $\alpha$  抗体療法の有効性に関する報告はなく, その機序や効果は不明であるが, 本研究での解析では術前アダリムマブ治療は術後内視鏡的吻合部再発のリスク因子であり, 術後アダリムマブ維持療法の有効性が低い可能性が示唆された.

治療コンプライアンスは良好で, 術後 1 年での相対容量強度中央値は 100%で, 中止となった原因は再発あるいは長期寛解であった. Grade 3 以上の有害事象発生率は血液毒性 8%, 非血液毒性 8%であったが, いずれも保存的に軽快した. 免疫抑制作用から懸念された感染性有害事象の発生頻度は 19%だったが, すべて Grade2 以下であった. 有害事象による治療中止や治療関連死亡は認めず, 術後アダリムマブ療法は安全に施行できた.

この試験にはいくつかの Limitation もある. 一つは前治療や吻合部位などの患者背景が多様であったため, どのような患者に術後アダリムマブ療法が有効かを示すことができなかった点である. もう一つは単施設, 単群の試験で対象症例が少ないことである.

今回の結果を検証するためにより大きな患者群を対象とした臨床試験を行う必要がある.

### 【結語】

日本人クローン病患者に対する術後アダリムマブ維持療法は術後再発の抑制に有効かつ安全である可能性が示唆された.