



Therapeutic monitoring of adalimumab at non-trough levels in patients with inflammatory bowel disease

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-10-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 加藤, 雅一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004197

博士（医学） 加藤 雅一

論文題目

Therapeutic monitoring of adalimumab at non-trough levels in patients with inflammatory bowel disease

（炎症性腸疾患患者における、非トラフ値でのアダリムマブ濃度の治療モニタリング）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患（IBD）は、原因不明の慢性的な腸管における難治性の炎症性病変により特徴づけられるが、病態に関しては腸管粘膜における免疫機構の破綻から起きる炎症が推察されている。近年では免疫担当細胞が産生するサイトカインにより標的をしばった生物学的製剤が用いられるようになり、大きな効果を認めている。生物学的製剤の中でもアダリムマブを含む抗 TNF α 抗体製剤は、炎症性腸疾患に対して広く使われている。アダリムマブ投与中の IBD 患者においては、血中のアダリムマブ濃度が粘膜治癒や効果減弱に関連していると考えられる。しかし、アダリムマブのトラフ値と臨床的アウトカムとの関連についての研究は散見されるが、非トラフ値に関する報告は殆どない。本研究の目的は、実臨床での IBD 診療における、トラフ以外の値も含めたアダリムマブの薬物濃度や抗薬物抗体のモニタリングと臨床的アウトカムの相関を明らかにする事である。

〔患者ならびに方法〕

本研究は倫理に係わる審査委員会（浜松南病院臨床研究倫理委員会）の承認を受けたものであり、単一施設の後向き観察研究である（承認番号 2015E-62）。対象は、2007 年 1 月から 2018 年 8 月の間にアダリムマブにて治療を受け、アダリムマブ投与 4 日後から 14 日後における血中薬物濃度と抗薬物抗体の測定（受診時に患者から血液を採取）が行われた潰瘍性大腸炎患者 19 例およびクローン病患者 33 例であった。アダリムマブの投与継続率について、抗薬物抗体陽性群と陰性群との間の比較およびアダリムマブ濃度の高い群と低い群との間の比較を行った。治療継続の定義は観察期間中にアダリムマブの投与量や投与間隔を変更しなかったものとし、アダリムマブの中止、アダリムマブの倍量投与や期間短縮投与など治療強化を行ったものは打ち切りとした。一方、転医や本人の意思による中止、有害事象による中止の場合は、打ち切りとしなかった。また、血中薬物濃度と内視鏡的寛解との相関についての分析を行った。さらに血中薬物濃度に関連する因子の抽出を試みた。

〔結果〕

抗薬物抗体は対象全体 52 例中 12 例に認められ、陽性率は 23.1%であった。治療継続率は抗薬物抗体陰性群で高い傾向にあったものの、有意差は認められなかった（ $p=0.223$ ）。血中薬物濃度と治療継続性を ROC 曲線で評価し、血中薬物濃度の cut off 値を 9.2 $\mu\text{g/ml}$ に設定した（ $\text{AUC}=0.767$ 、 $95\%\text{CI} : 0.636-0.899$ ）。治

療継続率は血中アダリムマブ濃度 9.2 µg/ml 未満の群と比較して、9.2 µg/ml 以上の群において有意に高かった ($p<0.01$)。また、内視鏡評価を行った 44 例に関して、血中薬物濃度と内視鏡的寛解に関して ROC 分析を行い、血中薬物濃度の cut off 値を 11.1 µg/ml に設定した (AUC=0.716, 95%CI 0.533-0.900)。内視鏡的寛解率は血中アダリムマブ濃度 11.1 µg/ml 未満の群と比較して、11.1 µg/ml 以上の群において有意に高かった ($p<0.01$)。最後に、血中アダリムマブ濃度に関与する因子の抽出を試みたが、関連因子はなく、インフリキシマブの投与歴や免疫調整薬の併用の有無などとも関連しなかった。

[考察]

近年 IBD の領域において、抗 TNF 薬のトラフ値や抗薬物抗体の測定を行うことによって治療を最適化するという戦略が推奨されている。しかし、アダリムマブ投与中の患者においては外来診察日がトラフ値と重なるということはまれであり、診察日の値は非トラフ値となる事が多い。最近の報告では、アダリムマブ投与後の 3 日目から 9 日目に薬物濃度を測定すれば、その値からトラフ値を推定できる事が示されており、非トラフ値の測定でも治療に結び付けられる可能性が示唆されている。本研究では、投与後 4 日から 14 日における非トラフ値を含むアダリムマブの血中濃度が、その後の臨床経過や内視鏡的活動性を反映することを示した。抗薬物抗体陽性率は、他の文献では 12.7~30.9%とされ、本研究もほぼ同様の結果であった (23.1%)。抗薬物抗体とアウトカムとの相関については、関連があるとする報告とないとする報告があり、一定の見解が得られていない。本研究においても抗薬物抗体の有無は治療成績と相関しないことが示され、実臨床において抗薬物抗体を測定する事の意義については、今後の研究でさらに検討される必要がある。また免疫調節薬併用の有用性についても議論が分かれているが、本研究では免疫調節薬の併用は薬物濃度と関連しなかった ($p=0.052$)。しかしサブ解析として、免疫調節薬の併用と抗薬物抗体の有無との相関について分析したところ、免疫調節薬併用群において有意に抗薬物抗体の発現率が低かった ($p<0.05$)。一方で免疫調節薬の有無で治療継続率に有意差は認めなかった ($p=0.40$)。したがって免疫調節薬を併用する事に関しても、今後さらなるデータの集積が必要と思われる。また、今回の研究では薬物濃度に関連する因子は見出せなかった。すなわち、アダリムマブは性別や体重、罹病期間や別の抗 TNF 薬による治療歴などに関わらず血中薬物濃度が高値であれば臨床的に有効といえる。本研究の問題点として、患者毎の薬物濃度の測定時期が同一ではない事が挙げられる。アダリムマブの薬物動態に関する研究は少ないが、過去の文献を参照すると、アダリムマブ投与中の患者において、採血タイミングの差異による血中薬物濃度への影響は少ないと考えられる。その理由としては皮下注射製剤であり、血中での薬物濃度の立ち上がりと消失が比較的緩やかである事や、投与間隔が 2 週間と他剤と比べて短いという事が考えられる。

[結論]

インフリキシマブの投与歴や免疫調節薬の併用、血中薬物抗体の有無に関わ

らず、アダリムマブ投与4日後から14日後の血中薬物濃度が9.2 µg/ml以上であれば、有意に治療継続率を上昇させる。また血中薬物濃度が11.1 µg/ml以上であれば、内視鏡的寛解が期待できる。