

氏 名	峠 英樹
(ふりがな)	(たわ ひでき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第47号
学位審査年月日	令和4年7月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Therapeutic Drug Monitoring of Golimumab for the Prediction of Long-Term Clinical Remission in Patients with Ulcerative Colitis (潰瘍性大腸炎における長期的な寛解予測のための ゴリムマブの治療薬物モニタリング)
論文審査委員	(主) 教授 李 相雄 教授 朝日 通雄 教授 武内 徹

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背 景》

近年、中等症から重症の難治性潰瘍性大腸炎 (UC) に対して抗 TNF α (Tumor Necrosis factor α) 抗体製剤が保険適用となった。ゴリムマブ (GLM) は抗 TNF α 抗体の皮下注製剤であり、短期的には一定の有効性を示すものの、GLM が奏功した患者のうち、経過中に治療効果が減弱する症例が少なからず存在することが課題となっている。生物学的製剤において治療効果が減弱する理由の一つに薬物動態プロファイルがあり、血清トラフ濃度 (トラフ値: TL) が低い症例では、UC の再燃率が高いことが知られている。しかしながら GLM の TL に関しての報告は少なく、特に長期的な UC の治療成績と血清 GLM TL との関連に関しては不明な点が多い。

《目 的》

GLMによる寛解導入療法開始後、早期における血清GLM TLがUCの長期予後と関連しているかどうかを評価し、長期予後を改善させるために目標とすべき血清GLM TLを明らかにすることを目的とした。

《方 法》

当院で2017年5月～2020年10月の間にGLM治療を行った難治性UCを対象とし、前方視的に観察研究を行った。患者には寛解導入療法として0週目にGLM200mg、2週目にGLM100mg、6週目以後は維持療法として4週間ごとにGLM100mgの皮下注射を行った。研究期間内の他の治療薬の変更や中止は不可した。GLM投与した患者のうち、少なくとも6週目まで投与継続した患者のみを解析の対象とした。主要評価項目は54週での寛解とした。寛解は部分Mayoスコア(pMayo)2点以下、かつ各サブスコア0または1と定義した。有効はpMayoが3点以上減少、かつpMayoが30%減少、かつ直腸出血スコアが1点以上減少するか0点であることと定義した。完全寛解は、臨床的に寛解、かつCRPが正常値と定義した。GLM治療の無効例や再燃症例(二次無効例)は、GLMを中止し、他の薬物治療に変更した。

GLM投与6週、10週、14週後のGLM TLをELISA法にて測定し、それぞれの週におけるGLM TLと治療成績の関連を検討した。また6週、10週、14週のGLM TLとGLM投与54週後の治療成績との関連を検討し、受信者動作特性曲線(ROC)曲線を用いて長期的な寛解を達成するために必要な早期でのGLM TL目標値を解析した。さらにGLM投与14週後の血清を用いて抗GLM抗体をELISA法にて測定し、54週後の有効性との関連性を検討した。

《結 果》

31例の難治性UC患者を登録し、そのうち26例が寛解導入療法(6週目までの投与)を完了した。26例の年齢の中央値は51.5歳で、53.8%が男性であった。罹病期間中央値

は 1.3 年、全大腸炎型 UC の割合は 73.1%、pMayo の中央値は 7 であった。GLM 治療 6 週後に 14 例 (53.8%) で有効性を認め、うち 4 例 (15.4%) が有効、10 例 (38.5%) が寛解であった。54 週後には 8 例 (30.8%) で寛解が維持されており、5 例で治療効果が減弱していた。

まず GLM 投与 6 週、10 週、14 週後の血清 GLM TL と各時点での有効性との関連を検討した。6 週時点では GLM TL は寛解群と非寛解群で差はなかった。一方、10 週、14 週時点では GLM TL は寛解群において非寛解群よりも有意に高値であった (10 週:中央値 1.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vs 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $P=0.027$ 、14 週:中央値 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vs 0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $P=0.041$)。さらに完全寛解に関しては、14 週時点でのみ GLM TL は完全寛解群において非完全寛解群よりも有意に高値であった (中央値 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vs 0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $P=0.041$)。

次に 6 週、10 週、14 週の GLM TL と GLM 投与 54 週後の治療成績との関連を検討した。6 週と 10 週の GLM TL は、54 週の寛解および有効において寛解群と非寛解群で差はなかった。一方、14 週の GLM TL は、54 週の寛解群において非寛解群よりも有意に高値であった (中央値 1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vs 0.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $P=0.043$)。また 14 週の GLM TL は、54 週の有効群 (寛解+有効) において非寛解群よりも有意に高かった (中央値 1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vs 0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $P=0.009$)。

GLM 投与 14 週後の血清において抗 GLM 抗体を 3 例で検出し、寛解群 1 例、非寛解群 2 例であった。

長期的な寛解を達成するのに必要な、早期での GLM TL 目標値を解析した。54 週の寛解に対して、14 週の GLM TL を ROC 曲線で解析したところ、曲線下面積 (AUC) は 0.78 であった。14 週の GLM TL の閾値を 1.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした場合、54 週の寛解の感度、特異度、PPV (positive predictive value)、NPV (negative predictive value) は 87.5%、62.5%、70%、83.3%であった。

14 週の GLM TL 1.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を閾値とした場合の GLM 治療継続率を検討した。54 週までの GLM 継続率は、1.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の群で 1.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上よりも有意に低かった (27.3% vs 87.5%、 $P=0.033$)。

最後に GLM 投与 54 週後の寛解に関連する臨床的背景因子について検討したところ、14 週の pMayo、アルブミン、血小板が 54 週の寛解と有意に関連していた (P=0.003、0.031、0.047)。また 14 週目の GLM TL と関連する臨床的背景因子を検討したところ、14 週目の pMayo とアルブミンが GLM TL と有意に関連していた (P=0.001、0.031)。

《考 察》

本研究により、GLM 投与 14 週後の TL が 54 週における治療成績と関連していることが明らかとなった。さらに 14 週の GLM TL が 1.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であることが 54 週の臨床的寛解を達成するための目標値であった。GLM は 14 週で TL が定常状態に達することが報告されており、14 週の TL が長期予後と関連しているという本研究の結果は合理的と考えられる。患者の薬物動態プロファイルを把握し、積極的に介入して目標濃度に最適化することで、長期的なアウトカムを改善させることができる可能性が示唆された。疾患活動性が高い UC 症例では、抗 TNF α 抗体製剤が腸液から糞便中へ漏出することや、血清アルブミンの低下に伴い薬物クリアランスが上昇することで、血清薬物濃度が低くなることが報告されている。本研究においても、14 週の疾患活動性が高い UC では GLM TL が低下しており、GLM の治療効果が発揮されにくい状態に陥っていると考えられる。

《結 論》

UC において GLM 投与 14 週後の TL が長期的な寛解と関連し、GLM TL 1.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であることが寛解維持を達成する上で目標とすべき値であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

抗 TNF α 抗体製剤であるゴリムマブ (GLM) は短期的には一定の有効性を示すものの、長期的な経過中に治療効果が減弱する症例が存在する。特に血清トラフ値 (TL) が低い症例において再燃率が高いと考えられるが、GLM の TL に関する報告は少ない。本研究では GLM による寛解導入療法開始後、早期における血清 GLM TL が潰瘍性大腸炎 (UC) の長期予後と関連しているかどうかを前向きに検討した。さらに、長期予後を改善させるために目標とすべき早期の血清 GLM TL を特定することを目的とし研究を行った。

結果として、GLM 投与 14 週後の GLM TL が、54 週における GLM 治療の有効性と関連していた。また、14 週の GLM TL が 1.1 $\mu\text{g/ml}$ 以上であることが、54 週の臨床的寛解を達成するための目標値であった。一方、GLM 投与 14 週後の抗 GLM 抗体は、54 週における GLM の有効性との関連を認めなかった。

GLM の TL は投与 14 週で定常状態に達することが知られており、14 週の GLM TL が低い UC 患者では、その後も同様の薬物動態プロファイルが継続する可能性が高い。そのため長期的な予後予測として、14 週の GLM TL を用いることは合理的と考えられる。しかしながら、GLM TL が低い UC 患者に対して、GLM の投与量を増やして TL を上昇させた場合に、GLM の有効性が上昇するかという点に関しては、未だ不明である。今後は目標となる GLM TL を設定し、TL が低い患者に対して目標値を超える様に投与量を漸増させる前向き試験 (投与量最適化試験) において、さらに検討する必要がある。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Digestion. Published online June 13, 2022. DOI:10.1159/000524593