

難治性潰瘍性大腸炎に対する生物学的製剤の治療効果を 多施設共同無作為比較試験にて明らかに

【本件のポイント】

- 難治性潰瘍性大腸炎^{*1}に対する3つの生物学的製剤^{*2}の短期的有効性を多施設共同無作為比較試験^{*3}にて世界で初めて報告
- 治療開始12週目に寛解された割合は3製剤で差はなかったが、26週目の治療継続率はウステキヌマブ群で高い傾向を示した
- 生物学的製剤未使用の難治例の治療選択の一助に

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）医学部内科学第三講座長沼誠教授らの研究チームは、難病に指定されている潰瘍性大腸炎のうち生物学的製剤未使用例に対して、3つの生物学的製剤（インフリキシマブ^{*4}、ベドリズマブ^{*5}、ウステキヌマブ^{*6}）の短期的治療効果と安全性を評価するための多施設共同無作為比較試験を行い、その成果を世界で初めて報告しました。

- 過去に生物学的製剤の使用歴がなく、かつステロイド^{*7}抵抗例・ステロイド依存例^{*8}もしくは過去にステロイドの使用歴がある活動期の潰瘍性大腸炎患者に対して、本試験の参加希望を確認したのち臨床試験に登録、インフリキシマブ、ベドリズマブ、ウステキヌマブのいずれかの治療が割り付けられ、12週目の寛解率を比較しました。その結果治療成績はインフリキシマブ群 36.4%、ベドリズマブ群 32.4%、ウステキヌマブ群 43.3%であり、3つの治療法の短期的寛解率に統計学的な差異は認められませんでした。
- 治療効果がない症例や有害事象が出現した場合には治療を中断、他の治療への変更を行います。26週目における3つの製剤の治療継続されていた症例の割合はインフリキシマブ群 50.0%、ベドリズマブ群 58.3%、ウステキヌマブ群 82.4%であり、ウステキヌマブ群の治療継続率が他の投与群を上回っていました。
- 治療薬別に12週目の寛解（良い状態になること）した例に寄与する因子を解析したところ、インフリキシマブ群では免疫調節薬^{*9}を併用していた例、ベドリズマブ群は治療開始および治療開始2週目の臨床的活動性が低い例が寛解しやすい因子であることが明らかになりました。ウステキヌマブ群では12週目寛解に寄与する特定の因子はありませんでした。
- 試験中に間質性肺炎^{*10}、コロナウイルス感染、潰瘍性大腸炎の増悪の事象により入院を要した症例もありましたが、試験薬による死亡例はありませんでした。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE



本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業の診療に直結するエビデンス創出研究「エビデンスに基づいた難治性炎症性腸疾患に対する治療ポジショニングの構築」の研究プロジェクトとして行われ、本成果は生物学的製剤を使用しなかったことがない難治性潰瘍性大腸炎において生物学的製剤を選択する上で示唆に富む内容であり、今後のガイドラインや治療指針改訂に寄与する社会的に意義のある研究であると考えられます。詳しい研究概要は次ページ以降の別添資料をご参照ください。

なお、本研究をまとめた論文が『Journal of Gastroenterology』（インパクトファクター：6.9）に1月30日（木）付でオンライン掲載されました。

■書誌情報	
掲載誌	『Journal of Gastroenterology』 DOI：10.1007/s00535-025-02216-0
論文タイトル	First-line biologics as a treatment for ulcerative colitis: A multicenter randomized control study
筆者	Makoto Naganuma、Hisashi Shiga、Masayuki Shimoda、Minoru Matsuura、Kento Takenaka、Toshimitsu Fujii、Shojiro Yamamoto、Mao Matsubayashi、Taku Kobayashi、Nobuo Aoyama、Daisuke Saito、Kaoru Yokoyama、Kei Moriya、Kiichiro Tsuchiya、Shunsuke Shibui、Ami Kawamoto、Hiromichi Shimizu、Ryuichi Okamoto、Kazuki Sakamoto、Katsuki Yaguchi、Reiko Kunisaki、Shintaro Akiyama、Ryohei Hayashi、Keisuke Hasui、Shuji Kanmura、Shigeki Bamba、Yoshiyuki Mishima、Kazuki Kakimoto、Shinya Sugimoto、Atsushi Nakazawa、Takayuki Abe、Haruhiko Ogata、Tadakazu Hisamatsu

別添資料

<本研究の背景>

潰瘍性大腸炎は血便、下痢、腹痛などの症状の再燃（症状が再発すること）と寛解を繰り返す腸疾患であり、国の難病に指定されています。治療法の進歩により症状がコントロールされることも多くなってきていますが、中には症状が持続することで、学業や就業など社会生活に支障をきたすこともあり、新規治療法開発により再燃を抑制することが必要です。潰瘍性大腸炎の活動期に対する治療法の中心はステロイドですが、ステロイド治療が奏功しないステロイド抵抗例、ステロイドの効果は見られるものの、量を減量したり中止したりすると再燃するステロイド依存例を難治例と定義しています。近年難治例に対して、生物学的製剤や低分子化合物*11などの新規治療法が登場してきており、本邦の治療指針にはこれら新規治療法が並列して記載されていますが、治療法選択については明確な記載がありません。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE



本研究を計画した2020年頃には生物学的製剤であるインフリキシマブ、アダリムマブ、ベドリズマブ、および低分子化合物であるトファシチニブ*¹²が存在していましたが、どの治療を難治例に対して使用すればよいか明確ではありませんでした。アダリムマブ*¹³とベドリズマブを比較する試験の成果が報告され、治療開始1年後の有効性はベドリズマブがアダリムマブを上回っていましたが、この研究はインフリキシマブとの比較研究ではありませんでした。また2020年に新規治療薬としてウステキヌマブが登場し、さらに治療法選択に迷うケースが増えていました。

このような状況の中、3つ以上の生物学的製剤の有効性を直接比較するような報告は世界的に見ても存在していないのが実情です。そこで研究者らは国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)「エビデンスに基づいた難治性炎症性腸疾患に対する治療ポジショニングの構築」の研究プロジェクトとして、治療エビデンスの構築するために生物学的製剤未使用例潰瘍性大腸炎における、インフリキシマブ、ウステキヌマブおよびベドリズマブの12週目の有用性と安全性を検討することを目的とした多施設共同無作為比較試験を行いました。

<本研究の概要>

治療開始12週目寛解率は3つの製剤で統計学的に有意差は認められなかった

2021年5月から2023年6月まで、本邦20施設の過去に生物学的製剤の使用歴のない活動性潰瘍性大腸炎に対して、107例が本試験に登録されました。治療薬開始前に試験対象基準を満たしていないと判断された症例を除いた104例（インフリキシマブ群34例、ウステキヌマブ群34例、ベドリズマブ群36例）について試験の対象患者としました。さらに有効性の評価については、内視鏡活動性を治療前後で評価できない症例や治療薬開始後に試験適応外であったと判断された7例を除いた97例（インフリキシマブ群33例、ウステキヌマブ群30例、ベドリズマブ群34例）を対象に評価をしました。試験登録時の年齢はベドリズマブ群が他の群に比して高齢でしたが、炎症範囲や登録時の重症度、過去の治療法などについては3群で明らかな差は認められませんでした。主要評価項目である12週目の寛解率は、インフリキシマブ群36.4%、ベドリズマブ群32.4%、ウステキヌマブ群43.3%であり（図1）、3つの治療法の短期的寛解率に統計学的な差異は認められませんでした。また血便と下痢回数項目を総計した臨床スコア（0-6点で評価 6が最も症状が強い）の比較では、治療開始2週目の臨床スコアの低下はインフリキシマブ群-1.45、ベドリズマブ群-1.24、ウステキヌマブ群-1.43と明らかな差はありませんでした。治療開始12週目の臨床スコアの低下はインフリキシマブ群-2.26、ベドリズマブ群-2.53、ウステキヌマブ群-3.08であり、ウステキヌマブ群におけるスコアの低下が多い傾向にありましたが、統計学的な有意差はありませんでした。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

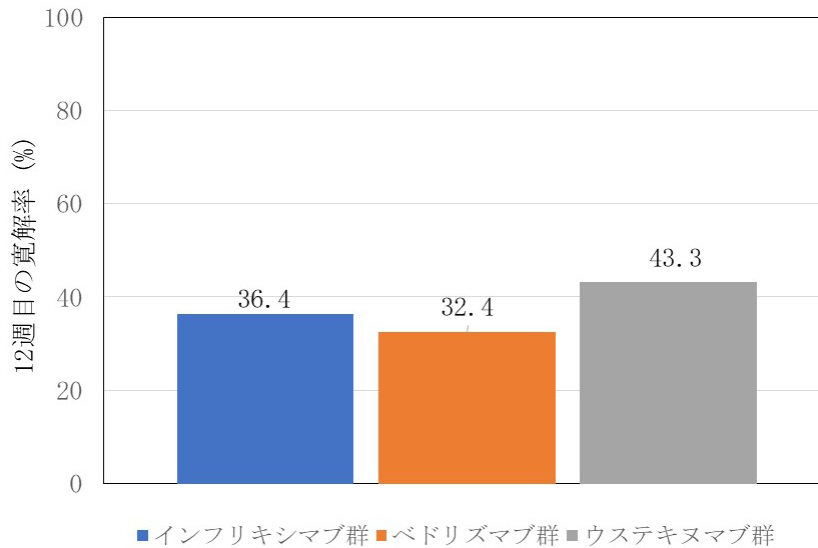


図1 12週目寛解率

26週目の治療継続率はウステキヌマブ群で高い傾向にあった

試験薬が投与された症例のうち26週まで治療継続された症例の割合は、インフリキシマブ群50.0% (17/34例)、ウステキヌマブ群82.4% (28/34例) およびベドリズマブ群58.3% (21/36例) であり、ウステキヌマブ群の治療継続率が他の投与群を上回っていました (図2)。

4

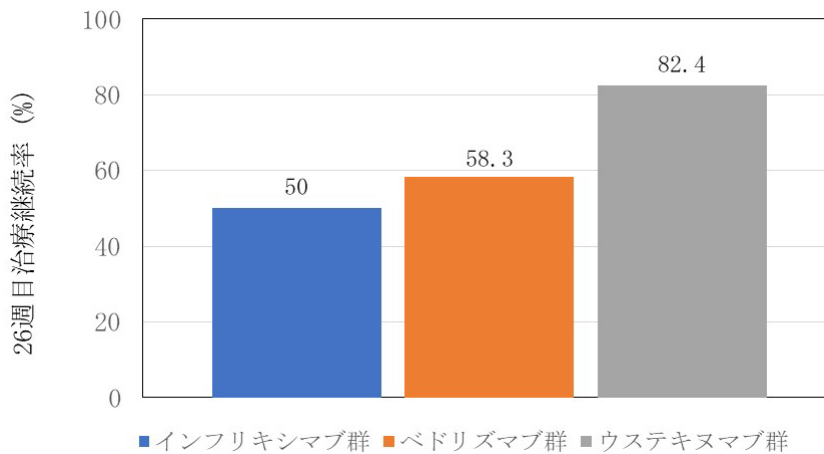


図2 26週までの治療継続率

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・林)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

重篤な有害事象も認められたがコロナウイルス感染以外の重篤な感染症や死亡例は認められなかった

試験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況は全体で13/104例(12.5%)であり、投与群別ではインフリキシマブ群5/34例(14.7%)、ベドリズマブ群6/36例(16.7%)、ウステキヌマブ群2/34例(5.9%)でした。重篤な有害事象は全体で3/104例(2.9%)に認められ、内訳はインフリキシマブ群の「間質性肺疾患」1例、およびベドリズマブ群の「コロナウイルス感染」「潰瘍性大腸炎」各1例でいずれも入院を要しましたが、「コロナウイルス感染」「潰瘍性大腸炎」については試験薬との関連はないと判断されました。研究期間中にコロナウイルス以外の重篤な感染症や血栓症の発症、死亡例は報告されませんでした。

短期的な寛解に寄与する因子はインフリキシマブ群では免疫調節薬併用、ベドリズマブ群では治療開始・治療開始2週目の重症度が低いことであった

今回の検討では、ウステキヌマブ群の治療継続率が高い傾向にあるものの、3つの製剤の短期的寛解率に明らかな差は認められませんでした。実際の診療の現場で治療を選択する際に有益な情報がないかを検討するために、それぞれの治療法の有効性に寄与する臨床的特徴が何であるかを調査しました。その結果、12週目の寛解した例に寄与する因子を解析したところ、インフリキシマブ群では寛解例では免疫調節薬を併用していた例、ベドリズマブ群は治療開始および治療開始2週目の臨床的活動性が低い例が寛解しやすい因子であることが示されました。内視鏡的活動性も加味した臨床スコアである Mayo スコアが9点以上の比較的活動性が強い症例における、ベドリズマブ群の寛解率は11.1%であり、インフリキシマブ群の31.6%、ウステキヌマブ群の33.3%に比べ低いことが示されました。一方で8点以下の症例については、インフリキシマブ群の42.9%、ベドリズマブ群56.7%、ウステキヌマブ群の57.8%と差は認められませんでした(図3)。またウステキヌマブ群では12週目の寛解に寄与する特定の因子はありませんでした。

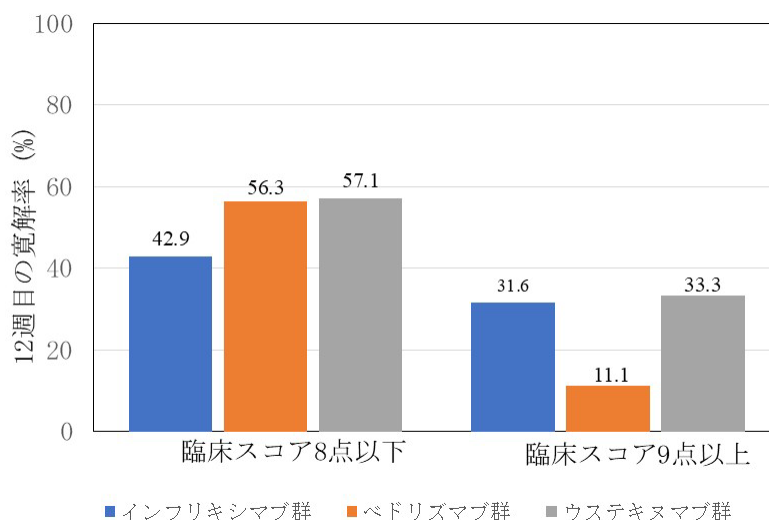


図3 登録時の重症度による各種治療の12週目寛解率

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室(佐脇・林)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

<本研究の成果>

本研究は、2019年に公表されたアダリムマブとベドリズマブの比較試験の結果から、アダリムマブと同じ機序を有し点滴静注で投与されるインフリキシマブとベドリズマブの比較を行うことが実臨床において重要であると考え計画しました。また2020年に使用可能となったウステキヌマブの治療ポジショニングを明らかにすることも目的としていました。本研究はコロナ感染流行期に行われたこともあり登録された症例数が多くなかったため、本研究の成果からは確定的な結論を導き出すことは困難ですが、短期的な有効性は3つの生物学的製剤で差がない可能性が示されました。また海外ではウステキヌマブは既に生物学的製剤を使用されていた症例に使用されることが多いですが、本研究の結果より中期的な治療継続率の高さと安全性の高い治療法であることより、生物学的製剤未使用例においても、状況に応じて使用する意義があると考えられます。さらにインフリキシマブやベドリズマブについては有効性に寄与する因子が明確になったことより、本研究の成果は生物学的製剤を使用する前の難治例の治療選択の一助になると思われれます。本研究成果は国内外の診療ガイドラインに反映される可能性があると考えられ、社会的に意義のある研究成果であると考えられます。

用語解説

*1 潰瘍性大腸炎

大腸の粘膜に慢性炎症を引き起こし、粘血便、下痢、腹痛などの腹部症状を呈する。国の指定難病の1つであり、患者数はパーキンソン病について2番目に多く、患者数は30万人程度とされている。若年に発症することが多いとされてきたが、近年患者の高齢化や高齢発症の患者が増加している。発病の原因は不明な点が多いが、腸管粘膜の免疫の過剰・異常が原因の1つとされており、免疫の是正を改善させる治療法が開発されている。

*2 生物学的製剤

生命体から抽出された物質や生体内で生産された複雑な分子からなる医薬品であり、特定の分子を標的とした治療のために使われる。生物学的製剤は高分子の蛋白質であり、内服すると消化されてしまうため、点滴あるいは皮下注射で投与する。難治例を対象に使用され、今回の研究対象となったインフリキシマブ、ベドリズマブ、ウステキヌマブは生物学的製剤に該当する。

*3 無作為比較試験

臨床研究において対象患者をランダムに2つ以上のグループに分け、グループごとに異なる検査や治療を行い、その結果を比較する。薬剤の有効性を確認するために実薬と偽薬（プラシボ）を用いて無作為比較試験を行うことが多いが、本研究では実薬同士の比較試験を行っている。また研究者（医師）や対

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

象者（患者さん）の治療法に関する先入観（例：この薬剤は効きそう）を最小限にするために、無作為比較試験では研究者や対象者が治療内容を分からない形にする盲検化にすることもあるが、本研究は実際の診療の中で研究を遂行したため、盲検化をせずに試験を行った。

*4 インフリキシマブ

腫瘍壊死因子アルファ（TNF- α ）と呼ばれる免疫システムのタンパク質に作用し、潰瘍性大腸炎や関節リウマチなどの自己免疫疾患の治療に用いられる生物学的製剤である。遺伝子工学の手法を用いて、抗原に結合する先端の部分だけマウスの抗体を残して、残りはヒトの抗体に変えた生物学的製剤である。潰瘍性大腸炎に対して初めて保険適用となった生物学的製剤である。強い炎症抑制効果と比較的速やかな効果を有することより、海外のガイドラインでは、ステロイドの治療効果が得られない入院患者さんに対する治療法（第二選択療法）として推奨されている。日本では入院患者さんのみならず、外来患者さんの中でも活動性の高い症例に使用されている。

*5 ベドリズマブ

$\alpha 4\beta 7$ という白血球の表面に発現している分子を選択的に阻害する製剤であり、炎症を惹起する白血球の腸管への浸潤を抑制することにより炎症を改善させる治療法である。点滴静注で投与される治療法であったが、2023年より初期治療として点滴静注にて治療効果が見られた場合に維持療法として皮下注射の使用が承認されている。

*6 ウステキヌマブ

潰瘍性大腸炎の発症に関与していると考えられているインターロイキン 12 および 23 の共通蛋白である p40 という分子に対する生物学的製剤であり、初回のみ点滴静注で投与され、2回目以降は皮下注射で投与される治療法である。最近では作用機序が類似したインターロイキン 23 の蛋白である p19 という分子を阻害する製剤も使用することができるようになっているが、本研究を計画した時期には承認されていなかった。

*7 ステロイド

ステロイドは体の炎症やアレルギー反応を抑制する作用を有し、免疫疾患に対して使用される。潰瘍性大腸炎中等症・重症患者に対する第一選択療法として使用される。

*8 ステロイド抵抗例・ステロイド依存例

難治例として定義されており、ステロイド抵抗例はステロイドを使用しても治療効果が得られない状態を指す。ステロイド依存例はステロイドの効果は認められるが、減量や中止によって悪化する状態を指す。ともに今回の研究対象基準に含まれており、生物学的製剤使用の適応になりうる。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE



***9 免疫調節薬**

ステロイド依存例に対する治療の1つ。経口薬のアザチオプリンが該当する。インフリキシマブは使用により、薬剤に対する抗体を産生することがあり、治療効果を減弱させる可能性があることより、抗体産生を予防する免疫調節薬を使用した方が治療効果を得られるものと考えられる。

***10 間質性肺炎**

肺の間質に炎症をおこし、息切れ、咳嗽、呼吸困難などをきたす疾患。アレルギーや薬剤の影響以外に自己免疫疾患でも起こすことがある。

***11 低分子化合物**

体内へ吸収しやすいような分子量の小さい製剤であり、おもに経口薬として開発されている。潰瘍性大腸炎に対する治療法としては、ヤヌスキナーゼという分子を標的とした阻害薬（JAK阻害剤）が現在実臨床で使用されており、現在本邦では3つの製剤が潰瘍性大腸炎に使用でき、トファシチニブが該当する。生物学的製剤と同様に難治例を対象に使用される。

***12 トファシチニブ**

低分子化合物である JAK 阻害剤の1つであり、潰瘍性大腸炎以外にも慢性関節リウマチにも使用されている。経口薬での使用が可能である。

***13 アダリムマブ**

インフリキシマブと同様に TNF- α に対する抗体製剤である。インフリキシマブと比べて、ヒト型の抗体であることより、製剤に対する抗体が形成しにくいと考えられている。皮下注射で使用するため、外来患者が対象となることが多い。

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学

医学部内科学第三講座 教授

（附属病院消化器肝臓内科）

長沼 誠

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL：072-804-0101（代表）

E-mail：naganuma@hirakata.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp