

令和 6 年 9 月 10 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18851

研究課題名（和文）インフリキシマブの血中濃度測定を活用したベーチェット病ぶどう膜炎の治療法の確立

研究課題名（英文）Establishing a Treatment Method for Behçet's Disease Uveitis Utilizing the Measurement of Infliximab Blood Concentration

研究代表者

渡辺 芽里（Watanabe, Meri）

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：10646342

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：インフリキシマブの血中濃度およびインフリキシマブの中和抗体測定を行うことにより、投与間隔（治療間隔）のオーダーメイド化を図る。それによって再燃を防ぐのみならず、8週間以上投与間隔をあげられる患者の、投与及び通院の負担を軽減させることができる。また、現在、ベーチェット病診療ガイドラインに、投与間隔についての記載があるが、その内容についても再度検討できる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インフリキシマブの血中濃度およびインフリキシマブの中和抗体測定を行うことにより、投与間隔（治療間隔）のオーダーメイド化を図る。それによって再燃を防ぐこと、8週間以上投与間隔をあげられる患者の、投与及び通院の負担を軽減させることに、社会的な意義がある。

研究成果の概要（英文）：By measuring infliximab blood concentration and neutralizing antibodies against infliximab, we aim to customize the dosing intervals (treatment intervals). This approach not only prevents recurrence but also reduces the burden of administration and hospital visits for patients who can extend the dosing interval beyond eight weeks. Additionally, although the current clinical practice guidelines for Behçet's disease include recommendations on dosing intervals, this approach may allow for a reevaluation of those guidelines.

研究分野：ぶどう膜炎

キーワード：ベーチェット病 インフリキシマブ

1. 研究開始当初の背景

2007年1月、日本においてインフリキシマブ(商品名レミケード)は世界に先駆けて「ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎」に対して保険適用され、従来の治療薬であるコルヒチン・シクロスポリン等で眼発作を抑制できなかった眼炎症を抑制できるようになってきている。しかし、その一方で、インフリキシマブを使用しても無効、効果減弱、副作用等の理由により、治療継続を中止せざるを得ない場合もある。

こうした背景のもと、インフリキシマブ治療中ベーチェット病患者において、血中のインフリキシマブやサイトカイン濃度動態、中和抗体の産生は長期にわたるインフリキシマブ投与の経過の中で、変化していることが想定されている。

ベーチェット病に置いて、インフリキシマブにより眼発作が消失した患者に対して、投与間隔の延長を行い、その後の経過を評価したエビデンスはない。ベーチェット病患者における、インフリキシマブの有効性は、血中濃度と相関するという報告があり 1)2)、長期的な有効性を保つためにも、血中濃度を維持することが重要となる。また、一般的に生物学的製剤に対する、抗製剤抗体は、薬剤の有効性を減弱させる要因の一つと考えられており、その出現率は、薬剤血中濃度が低くなるほど高くなることが示唆される 3)4)。眼発作が消失した患者では、インフリキシマブの投与間隔を延長しても、十分な血中濃度が維持される症例もあると考えられるが、一方で、十分な血中濃度が維持されず、症状の再燃や、抗製剤抗体の出現が助長される症例の存在も否定できない。ガイドラインにも、投与間隔の延長に関しては、リスク・ベネフィットを十分に勘案し、判断することを提案するとあるが、患者の費用、来院日数や医療費の負担も考慮しなければならない。

引用文献)

- 1) Sugita S, et al. : Relationship between serum infliximab levels and acute uveitis attacks in patients with Behcet disease. Br J Ophthalmol 2011 ; 95:549-552
- 2) 大野重明 : ベーチェット病における眼炎症発作とインフリキシマブトラフ値, サイトカイン血中濃度との相関および抗インフリキシマブ抗体と投与時反応の関連について . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) ベーチェット病に関する調査研究 平成 25 年度総括・分担研究報告書 (研究代表者 ; 石ヶ坪良明) . 2013 : 51-55.3.
- 3) Pradeu T, et al. : The speed of change: towards a discontinuity theory of immunity? Nat Rev Immunol 2013 ; 13 : 764-769.4.
- 4) Schaefferbeke T, et al. : Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. Rheumatology (Oxford) 2016 ; 55 : 210-220

2. 研究の目的

インフリキシマブの血中濃度およびインフリキシマブの中和抗体測定を行うことにより、投与間隔(治療間隔)のオーダーメイド化を図る。それによって再燃を防ぐのみならず、8週間以上投与間隔をあけられる患者の、投与及び通院の負担を軽減させることができる。また、現在、ベーチェット病診療ガイドラインに、投与間隔についての記載があるが、その内容についても再度検討できる可能性がある。

3. 研究の方法

対象患者は、自治医科大学附属病院眼科通院中で、ベーチェット病ぶどう膜炎に対してインフリキシマブの投与を行った(既にインフリキシマブ投与を継続投与もしくは開始している患者)に対して、22名の患者のうち同意の取れた12名。平均年齢43.7歳。インフリキシマブ投与中の患者のインフリキシマブ血中濃度および中和抗体測定を継続し、解析を行った。

患者登録後、レミケード投与日の投与直前に採血室にて血清15mLを採取し、遠心分離した後に20以下で凍結保存する。(初回レミケード投与時は入院で行うため眼科病棟で採取。)その後、連結可能匿名化(項目10で詳述)し、冷凍便にて委託会社へ送付した。委託会社にてインフリキシマブ血中濃度、各種サイトカイン血中濃度を測定した。これらの測定値と以下の評価項目に関して、調査期間中の状況およびその変化について解析を行った。

a) 背景因子(カルテより抽出)

性別、年齢、身長、体重、ベーチェット病の罹病期間、ぶどう膜炎の罹病期間、病型、重症度、合併症、副作用の発現頻度

b) フルオレセイン蛍光眼底造影の評価

- c) 眼発作回数
- d) 併用薬、併用薬の追加歴
- e) 白血球の血液型 (HLA-A26、HLA-B51 の有無)
- f) その他 (眼外症状、合併症等)

4. 研究成果

- インフリキシマブ投与 22 例のうち、12 例で中和抗体(antibody to infliximab: ATI)を測定し 2 例で陽性となった。
- そのうち 1 例は薬剤血中濃度も低く、二次無効症例と判断してアダリムマブにスイッチした。
- インフリキシマブの血中濃度の不足が起きる状況はいくつかの原因があるが、炎症による消費や漏出による薬剤の不足、もしくは ATI の出現とされる。
- ATI が低い場合は、インフリキシマブの増量が投与期間短縮 (保険適用外) ATI が高い場合は別の抗 TNF- 製剤が推奨される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 近藤里香
2. 発表標題 自治医大眼科におけるベーチェット病ぶどう膜炎の治療の検討
3. 学会等名 日本眼科学会総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------