

## 潰瘍性大腸炎における生物学的製剤の個別化と最適化

研究協力者 小林拓 北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター  
副センター長

研究要旨：潰瘍性大腸炎に対する生物学的治療法の個別化と最適化のための多施設共同研究「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究 HAYABUSA study」を行っている。本試験は国際的なニーズ並びに評価に耐えうるエビデンスを創出すると考えている。

### 共同研究者

日比紀文（北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患  
先進治療センター）

中野雅（北里大学北里研究所病院内視鏡センター）

（対象患者） インフリキシマブ（IFX）治療によって寛解が維持され、ステロイドの離脱（ステロイドフリー）および粘膜治癒を達成している UC 患者に同意取得・症例登録 24 週から 48 週の寛解維持を確認（割り付け症例選択期間） IFX 治療中止もしくは継続の割り付け 2 群間の 48 週後の寛解維持率を比較検討する。IFX 治療中止の妥当性および IFX 治療を中止できる症例と維持が必要な症例の患者プロファイルを明らかにするとともに、休薬群における再燃に対しては、再投与の安全性と有効性を検討する。

（倫理面への配慮）いずれも参加施設の倫理委員会の承認を得ている。

### A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）に対する治療法は、近年飛躍的な進歩を遂げた。そのうちのひとつである生物学的製剤は、寛解導入効果と維持効果を併せ持つために、幅広い症例に使用されてきている。寛解導入に有効であった場合には維持投与に移行することが通常であるが、いつまで継続するべきなのかについては分かっておらず、そのために多くの症例で“漫然と”投与が年単位で投与されているのが現状である。長期投与に伴い、腫瘍発生などの安全性についての危惧だけでなく、高額な医療費についても無視することはできない。このため、本研究では寛解維持投与中の投与中止の可否を判断する「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究 HAYABUSA study」という医師主導多施設共同臨床試験を通じ、インフリキシマブ休薬の可否に関するエビデンスを世界に発信することを目的としている。

### B. 研究方法

### C. 研究結果

2017 年 1 月現在結果は未公表であるが、進捗状況は以下の通りである。

IFX 開始後割り付け前の治療期間が 24 から 48 週という制限があったが、治療期間も解析因子とする目的で、期間の制限を解除するプロトコル改訂を行った結果、登録が増加し、現在目標症例数 200 例（IFX 治療継続群 100 例、IFX 治療中止群 100 例）のうち 2016 年 1 月 17 日現在 21 施設から 83 症例の登録が得られた。継続的に登録促進への努力を継続している。

#### D. 考察

現在登録募集中もしくは、研究開始準備中であり、結果につながるものは今のところまだ得られていない。

#### E. 結論

UC に対するより適切な生物学的製剤を使用した治療戦略の構築に向けての臨床研究を行っている。適切な効果判定とそれに基づいた継続あるいは中止の判断は、生物学的製剤治療を最大限に活用するために必須だと考えられる。本臨床研究の結果は、個別化と最適化に向けた質の高いエビデンスを世界に向けて発信できると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Okabayashi S, Kobayashi T [corresponding author], Sujino T, Ozaki R, Umeda S, Toyonaga T, Saito E, Nakano M, Tablante MC, Morinaga S, Hibi T. Steroid-refractory extensive enteritis complicated with ulcerative colitis successfully treated with adalimumab. *Intest Res* 2017

Toyonaga T, Matsuura M, Mori K, Honzawa Y, Minami N, Yamada S, Kobayashi T, Hibi T, Nakase H. Lipocalin 2 prevents intestinal inflammation by enhancing phagocytic bacterial clearance in macrophages. *Scientific Reports* Oct 13(6) 35014 2016

Shimizu S, Kobayashi T, Tomioka H, Ohtsu K, Matsui T, Hibi T. Involvement of herbal medicine as a cause of mesenteric phlebosclerosis: results from a large-scale nationwide survey. *J Gastroenterol* May 4 2016

Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F,

Ogata H, Ito H, Sato N, Osaki K, Watanabe M, Hibi T First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis—results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post-hoc analysis. *J Gastroenterol* Mar;51(3) 241-51 2016

Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T. Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis. *Dig Endosc Sep;26(5)* 665-72 2016  
小林拓 非特異性多発性小腸潰瘍症の難病指定と S L C O 2 A 1 関連小腸症 日本消化器病学会雑誌 113(8) 1380-1385 2016

##### 2. 学会発表

Kobayashi T et al. Usefulness of fecal calprotectin in detecting the early response to induction therapy in ulcerative colitis. ACG 2016 Las Vegas, USA Oct 18 2016

Kobayashi T et al. 「Collaboration of physicians, surgeons, and radiologists」 IBD Centers of Excellence Seoul, Korea 2016/9/30

Kobayashi T et al. 「Leveraging IBD nurses to improve patient care and outcomes」 IBD Centers of Excellence Seoul, Korea

Kobayashi T et al. Factors associated with the first trough level of infliximab at week 2 that predicts short- and long-term outcomes. DDW2016, San Diego, USA, May 21 (poster)

Kobayashi T et al. Fecal calprotectin and S100A12 detect the early response to treatment by quantifying colonic

inflammation in patients with ulcerative colitis. ECCO2016, Amsterdam, Netherland, Mar 18 (poster)

Kobayashi T et al. Factors associated with the first trough level of infliximab at week 2 that predicts short- and long-term outcomes. ECCO2016, Amsterdam, Netherland, Mar 19 (oral).

ランチタイムセミナー6「5-ASA 治療の臨床上の課題に対するアプローチ」第 71 回日本大腸肛門病学会 2016.11.18 三重

「炎症性腸疾患におけるカプセル内視鏡の最新の話」難治性 FGID 研究会 2016.11.11 千葉

「なぜ今 IBD にチーム医療が求められるのか」第 23 回神奈川 IBD 研究会 2016.11.10 横浜

サテライトシンポジウム「潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法(LCAP)の長期予後調査臨床研究 結果報告」2016.11.3 JDDW 神戸

「IBD 治療の選び方・使い方」第 4 回 I B D 治療セミナー2016.10.21 長野

ランチョンセミナー「なぜ今チーム医療なのか」メディカルスタッフ教育セミナー 2016.7.24 東京

ランチョンセミナー1「血中濃度測定を用いた IFX 治療の最適化」第 9 1 回日本消化器免疫学会(大阪) 2016.7.14

「IBD センター成功例：その秘訣とは？」第 7 回日本炎症性腸疾患研究会 2016.7.10 京都

Pros and Cons Discussion 「Can we stop anti-TNF? Pro」 4th AOCC (Kyoto) 2016.7.9 Luncheon Seminar 1. 4<sup>th</sup> AOCC (Kyoto) 2016.7.8

ランチョンセミナー31「IBD 診療におけるバイオマーカーの位置づけ」第 9 1 回日本消化器病学会(東京) 2016.4.23

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)