

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疾患に対する 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

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疾患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）

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疾患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

（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ィー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。

C. 研究結果

2018 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、2017 年 7 月 31 日の登録期限までに現在 122 症例の登録が得られた。現在割付対象選択・もしくは群間比較期間の症例の観察を行っている。

D. 考察

現在試験中であり、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

Yamazaki H, So R, Matsuoka K, Kobayashi T, Shinzaki S, Matsuura M, Okabayashi S, Kataoka Y, Tsujimoto Y, Furukawa TA, Watanabe N. Certolizumab pegol for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 Issue 12 Art. No.: CD012893

Okabayashi, S, Kobayashi T [corresponding author], Nakano, M, Toyonaga T, Ozaki R, Tablante MC, Kuronuma S, Takeuchi O, Hibi T. A simple 1-day colon capsule endoscopy procedure demonstrated to be a highly acceptable monitoring tool for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* in press 2017

Kobayashi T, Hisamatsu T, Suzuki Y, Ogata H, Andoh A, Araki T, Hokari R, Iijima H, Ikeuchi H, Ishiguro Y, Kato S, Kunisaki R, Matsumoto T, Motoya S, Nagahori M, Nakamura S, Nakase H, Tsujikawa T, Sasaki M, Yokoyama K, Yoshimura N, Watanabe K, Katafuchi M, Watanabe M, Hibi T. Predicting Outcomes to Optimize Disease

Management in Inflammatory Bowel Disease in Japan: Their Differences and Similarities to Western Countries. *Intest Res* Published online Dec 7 (1-10) 2017

Ueno A, Jeffery L, Kobayashi T, Hibi T, Ghosh S, Jijon H. Th17 plasticity and its relevance to inflammatory bowel disease. *J Autoimmun* S0896-8411(17) 30781-3 2017

Naganuma M, Sugimoto S, Mitsuyama K, Kobayashi T, Yoshimura N, Ohi H, Tanaka S, Andoh A, Ohmiya N, Saigusa K, Yamamoto T, Morohoshi Y, Ichikawa H, Matsuoka K, Hisamatsu T, Watanabe K, Mizuno S, Suda W, Hattori M, Fukuda S, Hirayama A, Abe T, Watanabe M, Hibi T, Suzuki Y, Kanai T; INDIGO Study Group. Efficacy of Indigo naturalis in a Multicenter Randomized Controlled Trial of Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* S0016-5085(17) 36382-5 2017

Okabayashi S, Kobayashi T, Sujino T, Ozaki R, Umeda S, Toyonaga T, Saito E, Nakano M, Tablante MC, Morinaga S, Hibi T. Steroid-refractory extensive enteritis complicated by ulcerative colitis successfully treated with adalimumab. *Intest Res* 15(4) 535-539 2017

Tanaka H, Kamata N, Yamada A, Endo K, Fujii T, Yoshino T, Sugaya T, Yokoyama Y, Bamba S, Umeno J, Yanai Y, Ishii M, Kawaguchi T, Shinzaki S, Toya Y, Kobayashi T, Nojima M, Hibi T; ADJUST study group. Long-term retention of adalimumab treatment and associated prognostic factors for 1189 patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* doi: 10.1111 2017

Kobayashi T, Hishida A, Tanaka H, Nuki Y, Bamba S, Yamada A, Fujii T, Shinzaki S, Yokoyama Y, Yoshida A, Ozeki K, Ashizuka S, Kamata N, Nanjo S, Kakimoto K, Nakamura M, Matsui A, Yamauchi R, Takahashi S, Tomizawa T,

Yoshino T, Hibi T. Real-world Experience of Anti-tumor Necrosis Factor Therapy for Internal Fistulas in Crohn's Disease: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* 23(12) 2245-2251 2017

Toyonaga T, Kobayashi T, Nakano M, Saito E, Umeda S, Okabayashi S, Ozaki R, Hibi T. Usefulness of fecal calprotectin for the early prediction of short-term outcomes of remission-induction treatments in ulcerative colitis in comparison with two-item patient-reported outcome. *PLoS One* 12(9) 2017

Kobayashi T, Matsuoka K, Yokoyama Y, Nakamura T, Ino T, Numata T, Shibata H, Aoki H, Matsuno Y, Hibi T. A multicenter, retrospective, observational study of the clinical outcomes and risk factors for relapse of ulcerative colitis at 1 year after leukocytapheresis. *J Gastroenterol* doi: 10.1007 2017

Nakazato Y, Naganuma M, Sugimoto S, Bessho R, Arai M, Kiyohara H, Ono K, Nanki K, Mutaguchi M, Mizuno S, Kobayashi T, Hosoe N, Shimoda M, Abe T, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T. Endocytoscopy can be used to assess histological healing in ulcerative colitis. *Endoscopy* 49(6) 560-563 2017

Umeda S, Serizawa H, Kobayashi T, Toyonaga T, Saito E, Nakano M, Higuchi H, Tsunematsu S, Watanabe N, Hibi T, and Morinaga S. Clinical significance of human intestinal spirochetosis: a retrospective study. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 114(2) 230-237 2017

小林 拓 連載「免疫病動物モデルの特長と限界」炎症性腸疾患動物モデル 炎症と免疫 2018

小林 拓 :炎症性腸疾患と腸内細菌(3)食事の欧米化と腸内細菌の変化 *INTESTINE* Vol.21 No.4(2-3) 2017

小林 拓、八木澤啓司 患者さんからよく尋ねられる内科診療のFAQ 消化器 5「食事はどのよ

うなことに気を付ければ良いでしょうか。」臨床雑誌 内科 120 巻 3 号 429-430 2017

小林 拓 特集/IBD 治療薬のポジショニングを考える～現在と将来展望～現在治験中の新薬とそのポジショニング *IBD Research* Vol.11 No.4 33-36 2017

小林 拓 抗 TNF 抗体はなぜ効くのか 5. 抗 TNF 抗体製剤の薬物動態と Therapeutic Drug Monitoring *消化器病学サイエンス* 1 巻 1 号 30-33 2017

尾崎 良、小林 拓、岡林慎二、中野 雅、原敦子、大部 誠、日比紀文 内視鏡的寛解潰瘍性大腸炎における再燃の組織学的リスク因子 第 8 回日本炎症性腸疾患学会学術集会 海運クラブ (東京) 2017/12/1

小林 拓 「IBD に対する内科治療の進歩と外科治療」クローン病内瘻に対する抗 TNF- 抗体の有効性～多施設共同コホート研究の結果より～ 第 72 回大腸肛門病学会学術集会 福岡 2017/11/10

尾崎 良、小林 拓、齊藤詠子、豊永貴彦、岡林慎二、梅田智子、中野 雅、松岡健太郎、森永正二郎、久松理一、日比紀文 潰瘍性大腸炎における組織学的再燃リスク因子の探索 第 59 回日本消化器病学会大会 2017/10/13

②原 勇輔、岡林慎二、小林 拓、尾崎 良、佐上晋太郎、豊永貴彦、中野 雅、宮本康雄、牧田遊子、常松 令、土本寛二、日比紀文、鈴木雄介 結核スクリーニング陰性にもかかわらず抗 TNF- 抗体治療中に肺結核を発症したクローン病の 1 例 日本消化器病学会関東支部第 346 回例会 2017/9/30

2. 学会発表

小林 拓 How to Put My Novel Idea into Clinical Research :Finding a Niche Asia for Studying Asian IBD. *AOCC2017 Seoul*

尾崎 良、小林 拓、岡林慎二、中野 雅、原敦子、大部 誠、日比紀文 内視鏡的寛解潰瘍性大腸炎における再燃の組織学的リスク因子 第 8

回日本炎症性腸疾患学会学術集会 海運クラブ
(東京) 2017/12/1

小林 拓 「IBD に対する内科治療の進歩と外科治療」クローン病内瘻に対する抗 TNF- 抗体の有効性～多施設共同コホート研究の結果より～
第 72 回大腸肛門病学会学術集会 福岡

2017/11/10

尾崎 良、小林 拓、齊藤詠子、豊永貴彦、岡林慎二、梅田智子、中野 雅、松岡健太郎、森永正二郎、久松理一、日比紀文 潰瘍性大腸炎における組織学的再燃リスク因子の探索 第 59 回日本消化器病学会大会 2017/10/13

原 勇輔、岡林慎二、小林 拓、尾崎 良、佐上晋太郎、豊永貴彦、中野 雅、宮本康雄、牧田遊子、常松 令、土本寛二、日比紀文、鈴木雄介 結核スクリーニング陰性にもかかわらず抗 TNF- 抗体治療中に肺結核を発症したクローン病の 1 例 日本消化器病学会関東支部第 346 回例会

2017/9/30

渡辺康博、佐上晋太郎、小林 拓、尾崎 良、岡林慎二、豊永貴彦、中野 雅、日比紀文 HIV 感染症を併発した潰瘍性大腸炎の 1 例 日本消化器病学会関東支部第 345 回例会 2017/7/15

尾崎 良、小林 拓、日比紀文 潰瘍性大腸炎における大腸内視鏡下生検組織による臨床的再燃予測 第 93 回日本消化器内視鏡学会総会 2017/5/12

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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