

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

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）

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

（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

2019 年 3 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割付を 2018 年 2 月中、群間比較を 2019 年 1 月末に終え、現在解析の最終段階である。

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

Yoshida A, Kamata N, Yamada T, Yokoyama Y, Omori T, Fuji T, Hayashi R, Kinjoh T, Matsui A, Fukata N, Takahashi S, Sakemi R, Ogata N, Ashizuka S, Bamba S, Ooi M, Kanmura S, Endo K, Yoshino T, Tanaka H, Morizane T, Shinzaki S, Kobayashi T; Risk Factors for Mortality in Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Intest Dis* in press 2019

Sagami S, Kobayashi T, Kikkawa N, Umeda S, Nakano M, Toyonaga T, Okabayashi S, Ozaki R, Hibi T; Combination of colonoscopy and magnetic resonance enterography is more useful for clinical decision making than colonoscopy alone in patients with complicated Crohn's disease. *PLoS One*. 14(2) 2019

Ben-Horin S, Zhao Y, Guo J, Mao R, Novack L, Sergienko R, Zhang J, Kobayashi T, Hibi T, Chowers Y, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Kaplan G, Chen MH; Efficacy of biological drugs in short-duration versus long-duration inflammatory bowel disease: a protocol for a

systematic review and an individual-patient level meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. Jan 25; 9(1) 2019

Okabayashi S, Kobayashi T, Saito E, Toyonaga T, Ozaki R, Sagami S, Nakano M, Tanaka J, Yagisawa K, Kuronuma S, Takeuchi O, Hibi T; Individualized treatment based on CYP3A5 single-nucleotide polymorphisms with tacrolimus in ulcerative colitis. *Intest Res*. Feb 7. doi: 10.5217/ir.2018.00117. [Epub ahead of print] 2019

Yagisawa K, Kobayashi T, Ozaki R, Okabayashi S, Toyonaga T, Miura M, Hayashida M, Saito E, Nakano M, Matsubara H, Hisamatsu T, Hibi T; Randomized, crossover questionnaire survey of acceptabilities of controlled-release mesalazine tablets and granules in ulcerative colitis patients. *Intest Res*. 17(1):87-93 2019

Okabayashi S, Kobayashi T, Hibi T; Drug Lag for Inflammatory Bowel Disease Treatments in the East and West. *Inflamm Intest Dis*. 3(1):25-31 2018

Sagami S, Kobayashi T, Hibi T; Prevention of Infectious Diseases due to Immunosuppression and Vaccinations in Asian Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Intest Dis* 3(1):1-10 2018

Ozaki R, Kobayashi T, Okabayashi S, Nakano M, Morinaga S, Hara A, Ohbu M, Matsuoka K, Toyonaga T, Saito E, Hisamatsu T, Hibi T; Histological Risk Factors to Predict Clinical Relapse in Ulcerative Colitis with Endoscopically Normal Mucosa. *J Crohns Colitis* 12(11):1288-1294 2018

Hosoe N, Nakano M, Takeuchi K, Endo Y, Matsuoka K, Abe T, Omori T, Hayashida M, Kobayashi T, Yoshida A, Mizuno S, Yoshihiro N, Naganuma M, Kanai T, Watanabe M, Ueno F, Suzuki Y, Hibi T, Ogata H; Establishment of a Novel Scoring System for Colon Capsule Endoscopy to

Assess the Severity of Ulcerative Colitis-Capsule Scoring of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 24(12):2641-2647 2018

Shinzaki S, Fujii T, Bamba S, Ogawa M, Kobayashi T, Oshita M, Tanaka H, Ozeki K, Takahashi S, Kitamoto H, Kani K, Nanjo S, Sugaya T, Sakakibara Y, Inokuchi T, Kakimoto K, Yamada A, Yasuhara H, Yokoyama Y, Yoshino T, Matsui A, Nakamura M, Tomizawa T, Sakemi R, Kamata N, Hibi T; Seven days triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* does not alter the disease activity of patients with inflammatory bowel disease. *Intest Res.* 16(4):609-618 2018

Okabayashi S, Kobayashi T, Nakano M, Toyonaga T, Ozaki R, Carla Tablante M, 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.* 24(11):2404-2412 2018

Komoto S, Matsuoka K, Kobayashi T, Yokoyama Y, Suzuki Y, Hibi T, Miura S, Hokari R; Safety and efficacy of leukocytapheresis in elderly patients with ulcerative colitis: The impact in steroid-free elderly patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 33(8):1485-1491 2018

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* 33(5)1031-1038 2018

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.* 16(2)168-177 2018

Kakuta Y, Kawai Y, Okamoto D, Takagawa T, Ikeya K, Sakuraba H, Nishida A, Nakagawa S, Miura M, Toyonaga T, Onodera K, Shinozaki M, Ishiguro Y, Mizuno S, Takahara M, Yanai S, Hokari R, Nakagawa T, Araki H, Motoya S, Naito T, Moroi R, Shiga H, Endo K, Kobayashi T, Naganuma M, Hiraoka S, Matsumoto T, Nakamura S, Nakase H, Hisamatsu T, Sasaki M, Hanai H, Andoh A, Nagasaki M, Kinouchi Y, Shimosegawa T, Masamune A, Suzuki Y; MENDEL study group; NUDT15 codon 139 is the best pharmacogenetic marker for predicting thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. *J Gastroenterol.* 53(9):1065-1078 2018

小林拓 炎症性腸疾患の内科治療 *Medical Practice* 2018/12

小林拓 特集/ 我が国の IBD の新規治療薬を網羅する！ 潰瘍性大腸炎に対する新規治療薬：ゴリムマブ *IBD Research* 2018/9

小林拓 特集/ もっとうまくいく！病診連携の「伝え方」2 .炎症性腸疾患 内科 vol.122 No.3 南江堂 2018/9

小林拓 抗 TNF 抗体の止め方 *IBD News* vol.64 日本炎症性腸疾患協会 2018/7

小林拓 潰瘍性大腸炎 消化器疾患最新の治療 2019-20 2018

①小林拓 特集/テーマ 病態から考え出された IBD 治療の進歩 .IL12/23 阻害剤 *INTESTINE* Vol.22No.3 2018.5

②小林拓 V. 炎症性腸疾患の検査・診断 2 .炎症性腸疾患の診断における血液検査及び細菌学的検査 *日本臨牀* 76(増刊号 3): 173-177,

2018/4

②③小林拓 VI. 炎症性腸疾患の内科的治療 3 . 炎症性腸疾患治療薬の使い方と特性 (8) 抗 IL-12 p40 抗体:ウステキヌマブ日本臨牀 76(増刊号 3): 345-349, 2018/4

2.学会発表

B. Sands, T. Kobayashi, J. Tuttle, J. Schmitz, M. Durante, R. Higgs, J. B. Canavan, R. Siegel, M. Ferrante: Reduction in inflammatory biomarkers in a phase 2 study of mirikizumab in patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis ECCO 2019 Copenhagen 2019.3.8

S Sagami, T Kobayashi, T Kanazawa, K Aihara, H Morikubo, R Ozaki, S Okabayashi, M Matsubayashi, A Fuchigami, H Kiyohara, M Nakano, T Hibi: Accuracy of Doppler transabdominal ultrasound in assessing disease severity and extent in IBD. ECCO 2019 Copenhagen 2019.3.7

Taku Kobayashi 1st ECCO-ESGAR Basic Imaging Workshop; Small bowel Crohn ' s Disease - is MRE enough? Do we still need enteroscopy? ECCO 2019 Copenhagen 2019.3.6

Mao Matsubayashi, Taku Kobayashi, shinji Okabayashi, Ryo Ozaki, Shintaro Sagami, Hiroki Kiyohara, Ayako Fuchigami, Hiromu Morikubo, Masaru Nakano, Toshifumi Hibi: Capsule scoring of ulcerative colitis (CSUC) is useful for monitoring inactive ulcerative colitis. Crohn's & colitis congress Las Vegas 2019.2.7

Taku Kobayashi Emerging Therapies in IBD "New kids on the block" the role of small molecules in IBD. The 3rd APAGE Clinical IBD Forum Cebu 2018. 2018.9.22 Cebu, Philippines

Taku Kobayashi "Challenging case II" 6th annual meeting of Asian Organization for Crohn ' s and Colitis 2018. 2018.6.22 Shanghai, China

松林真央、小林拓、岡林慎二、淵上綾子、尾崎良、佐上晋太郎、清原裕貴、森久保拓、中野雅、日比紀文 非活動期潰瘍性大腸炎患者モニタリングにおける Capsule Scoring of Ulcerative Colitis(CSUC)の意義 第 12 回日本カプセル内視鏡学会学術集会 2019/2/3

細江直樹、中野雅、竹内健、遠藤豊、松岡克善、大森鉄平、林田真理、水野慎大、長沼誠、小林拓、吉田篤史、中里圭宏、金井隆典、日比紀文、鈴木康夫、上野文昭、渡辺守、緒方晴彦 カプセル内視鏡による潰瘍性大腸炎の炎症評価スコア: Capsule Scoring of Ulcerative Colitis(CSUC) とその Validation 第 12 回日本カプセル内視鏡学会学術集会 2019/2/3

佐上晋太郎、小林拓、中野雅、日比紀文 クローン病の大腸内視鏡前処置中に MR エンテログラフィを追加すると上乗せ効果は期待できるか? 第 107 回日本消化器内視鏡学会関東支部例会 2018/12/16

森久保拓、小林拓、尾崎良、清原裕貴、淵上綾子、松林真央、佐上晋太郎、中野雅、久松理一、日比紀文 潰瘍性大腸炎における 5-ASA 製剤とチオプリン製剤の相互作用に関する研究 第 9 回日本炎症性腸疾患学会学術集会 2018/11/22

金沢徹雄、佐上晋太郎、小林拓、相原佳那子、林規隆、森久保拓、松林真央、淵上綾子、清原裕貴、尾崎良、岡林慎二、中野雅、日比紀文 潰瘍性大腸炎の活動性評価における腹部超音波検査の精度 第 9 回日本炎症性腸疾患学会学術集会 2018/11/22

清原裕貴、小林拓、淵上綾子、中野雅、日比紀文 5-アミノサリチル酸不耐潰瘍性大腸炎患者の臨床的特徴 第 73 回日本大腸肛門病学会学術集会 2018/11/9

小林拓【ビギナーズセミナー3】「腸管免疫の基礎と臨床」第 46 回日本臨床免疫学会総会 . 2018/11/8

T Kobayashi; International session 1 "Recent progress in IBD Research" Mucin depletion is a histological risk factor for

clinical relapse in ulcerative colitis with endoscopically normal mucosa. JDDW2018 2018/11/1

T Kobayashi, R Ozaki, T Hibi; Mucin depletion is a histological risk factor for clinical relapse in ulcerative colitis with endoscopically normal mucosa. 第 60 回日本消化器病学会大会 2018/11/1

小林拓 シンポジウム 1「CAP の今後の課題、高齢者や妊娠患者などの特殊症例に対する CAP の有効性と安全性」潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法の長期予後調査臨床研究第 39 回日本アフエレーシス学会 2018/10/26

Taku Kobayashi Mechanism-based treatment strategy for IBD: How to use new medicines properly “ JAK inhibitors ” FALK symposium 212 2018.9.7 Kyoto

中川倫夫、西川清広、小林 拓、浅井 哲、鮫島由規則、鈴木康夫、渡辺 守、日比紀文 インフリキシマブ・バイオシミラーの炎症性腸疾患を対象とした特定使用成績調査の中間報告 第 104 回日本消化器病学会総会 2018/4/19

小林 拓、宇田晃仁、廣居伸蔵、宇田川絵里、峯山智佳、日比紀文 診察データベースを用いた本邦における潰瘍性大腸炎に対する抗 TNF- 抗体製剤の使用実態解析 第 104 回日本消化器病学会総会 2018/4/19

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