

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—

研究分担者 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：

インフリキシマブを維持投与中の寛解期潰瘍性大腸炎患者を休薬群と継続群に割り付けるランダム化比較試験を行った。95人が割り付けられ、継続群では80.4%と、休薬群の54.3%に比べて有意に48週目に寛解を維持していた患者が多かった。再燃後の再投与は2/3で有効、CRPと組織学的炎症の残存が再燃に創刊していた。結果はLancet Gastroenterol Hepatol誌に掲載された。

共同研究者

本谷 聡（JA北海道厚生連札幌厚生病院  
IBDセンター）

久松理一（杏林大学消化器内科）

平井郁仁（福岡大学消化器内科）

仲瀬裕志（札幌医科大学消化器内科）

渡辺憲治（兵庫医科大学炎症性腸疾患セン  
ター内科）

松本主之（岩手医科大学医学部内科学講座  
消化器内科・消化管分野）

渡辺 守（東京医科歯科大学）

日比紀文（北里大学北里研究所病院）

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

日本の24の専門施設で多施設非盲検ランダム化比較試験を実施した。登録対象は少なくとも14週間前に開始した8週間毎のインフリキシマブ点滴静注（5 mg / kg）で治療され、寛解状態にある潰瘍性大腸炎。年齢と併存疾患に関する除外基準は設けなかった。割付後6か月以上の寛解、ステロイドフリー、およびMayo内視鏡サブスコア（MES）が0または1であることが確認された患者について、中央でランダム化割付が行われた。独立機関におけるコンピューターによる層別ランダム化の手法を用いて、患者をインフリキシマブ継続群または休薬群のいずれかに1：1でランダム

A. 研究目的

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

に割りつけた。免疫調節薬の有無と MES (0 または 1) を割付因子とした。患者も医療者もランダム化の結果に対し盲検化されなかった。主要評価項目は、full analysis set 上の 48 週目の寛解率とした (intention to treat の原則に基づき、ランダム化後に有効性データのない参加者を除外した)。本試験は、大学病院医療情報ネットワークセンターの試験レジストりに登録された (UMIN000012092)。

### C. 研究結果

2014 年 6 月 16 日から 2017 年 7 月 28 日までの間に、122 人の患者がスクリーニングの対象となり、計 95 人の患者がインフリキシマブ継続群 (n = 48) または休薬群 (n = 47) にランダムに割りつけられた。92 人の患者 (両方のグループで n = 46) が full analysis set に含まれた。インフリキシマブ継続群のうち 37 人 (80.4%[95%CI 66.1-90.6]) および休薬群のうち 25 人 (54.3%[39.0-69.1]) が 48 週目に寛解であった。群間差は調整前 26.1% (95% CI 7.7-44.5; p=0.0076) 調整後 27.3% (95% CI 8.0-44.1; p=0.0059) であった。継続群の 48 人のうち 8 人 (17%) および休薬群 47 人中 6 人 (13%) が有害事象を発症した (群間差 3.9%[95%CI-10.3-18.1]; p=0.59)。インフリキシマブ継続群では、1 人の患者が投与時反応を、2 人の患者が乾癬様皮膚病変を呈した。再燃後にインフリキシマブで再治療された休薬群の 12 人の患者のうち 8 人 (66.7%、95% CI 34.9-90.1) は、8 週間以内に寛解した。再投与によって投与時反応をきたした患者はいなかった。

### D. 考察

インフリキシマブを休薬した患者と継続した患者の群間差にあたる約 27%が休薬によって増加した再燃と考えられた。したがって、イ

ンフリキシマブの休薬は、再燃のリスクと再治療の有効性の両方を考慮に入れつつ、慎重に検討する必要がある。

### E. 結論

インフリキシマブ投与している寛解期潰瘍性大腸炎におけるインフリキシマブの休薬は、再燃を増加させる。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

① [Kobayashi T](#), Motoya S, Nakamura S, Yamamoto T, Nagahori M, Tanaka S, Hisamatsu T, Hirai F, Nakase H, Watanabe K, Matsumoto T, Tanaka M, Abe T, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T, on behalf of the HAYABUSA Study Group.

Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis in remission (HAYABUSA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2021 Jun;6(6):429-437.

② [Kobayashi T](#), on behalf of the HAYABUSA Study Group. Stringent criteria for withdrawal of biologics in ulcerative colitis - Authors' reply *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2021 Sep;6(9):688.

③ [Kobayashi T](#). Stopping anti-TNF in CD remitters: *Cons.Inflammatory Intestinal Diseases* 2021 Aug 10;7(1):59-63.

#### 2. 学会発表

① 「「私ならこうする。エキスパートが教える 内科治療の実際」抗 TNF $\alpha$  抗体にまつわる諸問題とその実際～悪性腫瘍や休薬を中心に～」日本炎症性腸疾患学会 (JSIBD) 医師向け教育セミナー 2020.12.7

② Kobayashi T

2021.11.27

Optimal therapeutic strategies: thinking out of the box De-escalation of therapy in patients with quiescent IBD AOCC2020, Korea, Dec 16-18,2020.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

③ Kobayashi T, Motoya S, Nakamura

S, Yamamoto T, Nagahori M, Tanaka S, Hisamatsu T, Hirai F, Nakase H, Watanabe K, Matsumoto T, Tanaka M, Abe T, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T, HAYABUSA

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

The first prospective, multicenter, randomized controlled trial on discontinuation of infliximab in ulcerative colitis in remission; Endoscopic normalization does not guarantee successful withdrawal.” DDW2020 2-5 May 2020.

④ Kobayashi T, Motoya S, Nakamura

S, Yamamoto T, Nagahori M, Tanaka S, Hisamatsu T, Hirai F, Nakase H, Watanabe K, Matsumoto T, Tanaka M, Abe T, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T, HAYABUSA

The first prospective, multicenter, randomized controlled trial on discontinuation of infliximab in ulcerative colitis in remission; Endoscopic normalization does not guarantee successful withdrawal.” ECCO2020, Austria, Feb 12-15,2020.

⑤ Kobayashi T

Stopping biologics: an acceptable alternative? SEBRADII 2021.8.17

⑥ 小林 拓、本谷 聡、中村 志郎、山本 隆

行、長堀 正和、田中 信治、久松 理一、平井 郁仁、仲瀬 裕志、渡辺 憲治、松本 主之、鈴木 康夫、渡辺 守、日比 紀文  
潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ休薬に関するランダム化比較研究  
(HAYABUSA 試験) 結果報告 第12回日本炎症性腸疾患学会学術集会 (JSIBD)