

201015025A

# 厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

**「重症クローン病患者に対するタクロリムス治療」に向けての**

**臨床試験の実施に関する研究**

**平成 22 年度 総括・分担研究報告書**

研究代表者 千葉 勉

平成 23 (2011) 年 5 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 「重症クローン病患者に対するタクロリムス治療」に向けての  
臨床試験の実施に関する研究** 千葉 勉 ----- 1

## II. 分担研究報告

1. **「重症クローン病患者に対するタクロリムス治療」に向けての  
臨床試験の実施に関する研究**  
千葉 勉・仲瀬裕志・岡崎和一・八隅秀二郎 ----- 11
2. **重症クローン病に対するタクロリムス治療の有効性と安全性：  
臨床試験におけるノンコンプライアンス（治療不順守）の調整**  
佐藤俊哉 ----- 17
3. **「重症クローン病患者に対するタクロリムス治療」に向けての  
臨床試験の実施に関する研究**  
**-クローン病の重症化、及びタクロリムスの効果を規定するホスト因子の同定-**  
松田文彦 ----- 21

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 27

# I . 総括研究報告

## 「重症クローン病患者に対するタクロリムス治療」に向けての 臨床試験の実施に関する研究

研究代表者 千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 教授

### 研究要旨

クローン病（CD）は難治性炎症腸疾患で、わが国でも急増しつつあるが、特に若年者に発症し、難治性であり、さらに保険適応薬剤に抵抗性の例が多いため、新しい薬剤の開発、保険承認が期待されている。そこで本研究では、わが国で開発された優れた免疫抑制剤であるタクロリムスの重症 CD に対する保険適応承認を最終目標として、「重症 CD 患者に対するタクロリムス治療」の臨床試験を実施し、治療効果について質の高いエビデンスを得ることを目的とした。今年度は、昨年度から開始した本試験を継続し、11 例のエントリーを行った。また CD 患者 238 症例の検体収集をおこなった。

### 研究分担者

仲瀬 裕志：京都大学大学院医学研究科  
内視鏡部 講師

岡崎 和一：関西医科大学内科学第三講座  
（消化器肝臓内科） 教授

八隅秀二郎：財団法人田附興風会医学研究所  
第 1 研究部 研究主幹

佐藤 俊哉：京都大学大学院医学研究科  
健康解析学講座 教授

松田 文彦：京都大学大学院医学研究科  
附属ゲノム医学センター 教授

抵抗性の重症例が 20–30% 存在するため、大きな問題となっている。タクロリムスはわが国で開発された免疫抑制剤で、移植後拒絶、リウマチなどに保険承認を得て優れた効果をあげている。また最近潰瘍性大腸炎に対して保険適応承認が得られた。しかし CD については、その効果が期待されながら、患者数が少ないなどの理由で臨床試験の計画はない。

私たちは平成 18 年度以前からすでに重症 CD 患者に対してタクロリムス治療を行い、優れた効果を確認してきた。一方欧米では CD 患者に対してすでにタクロリムス治療がなされており、特に重症

### A. 研究目的

クローン病（CD）は難治性炎症性腸疾患で、わが国でも急増しつつあるが、主に若年者に発症し教育や就労が困難となることが多く、また保険適応薬剤に

例に対する治療法の一つとして確立している。そこで私たちはその後、平成19年度厚生労働省：医療技術実用化総合事業において、「タクロリムスの難治性CD治療に向けての臨床試験実施計画に関する研究」をおこない、今回の大規模臨床試験に向けての基礎的検討で、高容量を30日間投与することで優れた効果を確認した。

そこで本研究では、タクロリムスの保険適応承認を最終目標として、「重症CD患者に対するタクロリムス治療」の臨床試験を実施し、治療効果について質の高いエビデンスを得ることを目的とした。

## B. 研究方法

- (1) 2009年度に最終的な臨床試験計画書を作成し、「京都大学医の倫理委員会」に提出した。その内容としては、
  - 1) 既存の内科治療によっても緩解導入及び緩解維持が困難なCD患者で、かつタクロリムス投与開始時のCrohn Disease Activity Index (CAI)が220以上の患者を対象として、「タクロリムスの緩解導入および維持療法に対する有効性、安全性を検討する無作為二重盲検プラセボ対象試験」をおこなう。
  - 2) 対象患者は80例とし、従来の薬剤投与を変更することなく、実薬投与群、プラセボ投与群のいずれかに無作為に割つけ、主要な評価を2, 4週におこなう。薬剤投与量は血中濃度が10-15 ng/mlとなるよう設定する。ただしステロイド剤は、CAIが治療前より70ポイント以上低下した時点で減量を可能とする（ステロイドに対する減量効果は治験の副次効果とする）。
  - 3) 投与方法は点滴または経口投与で開始し、治療法の決定は経口摂取が可能かどうかで判断する。点滴投与は原則2週間までとし、その後可能な限り経口投与に移行する。
  - 4) 投与開始2, 4週間後に評価し、CAIが70点以上減少した例を「有効」、150点以下となった症例を「緩解」とする。また投与前、投与後8, 16週で内視鏡検査をおこない、内視鏡的、病理学的重症度を判定する。
  - 5) 同時に瘻孔、狭窄、痔瘻などの臨床型に分けて治療成績を比較し、将来の保険適応対象についての検討をおこなう。
  - 6) 4週後にキーオープンして、プラセボ、実薬群の希望者に対して、その後タクロリムスを継続投与し、長期維持療法の有効性、安全性も評価する。
- (2) (1)に基づき臨床試験を開始し、計11例のCD患者に対してタクロリムス（あるいはプラセボ）投与をおこなった。
- (3) 京都大学附属病院、関西医科大学病院、田附興風会研究所北野病院に加え、大垣市民病院、豊橋市民病院、藤田保健衛生大学病院の協力を得て、CD患者について検体および臨床情

報の収集をおこなった。

### C. 結果と考察

- (1) パイロット試験の結果を受けて 2009 年 4 月から本試験を開始した。2011 年 3 月の時点での試験登録患者数は 11 人であり、このうち 8 人までが試験を終了することができている。
- (2) 平均年齢 38(30-46)歳, 男性 6、女性 5 名であり、大腸型 5 人、小腸大腸型 6 人であった。
- (3) 治療前の平均 CDAI 302 (221-440)であった。
- (4) 試験経過中明らかな有害事象は認められなかった。
- (5) CD 患者の検体収集：京都大学附属病院、関西医科大学病院、田附興風会研究所北野病院の協力を得て、CD 患者 238 例について検体および臨床情報の収集をおこなった。
- (6) 目標症例数 80 例に対して、登録症例 11 例と、臨床試験の進行が遅れているが、この原因として、まず当初の研究開始が遅れたことに伴って（追加採択）、倫理委員会への申請の提出、さらにその承認が遅れたことが上げられる。さらに重要なこととして、本試験が、難治性で重症のクローン病患者を対象としているために、プラセボ群にあたることに対する患

者の不安が強く、かつタクロリムスの有効性についてすでに比較的知れ渡っているために、結局、適応患者の多くが、無作為二重盲検試験へのエントリーを希望しなかった点あげられる。

- (7) 今後本試験は、本研究助成期間が終了しても継続して臨床試験を完遂する予定であるが、上記 (6) の問題をいかに解決するかが重要な課題である。
- (8) 本試験では、全症例の臨床試験が終了した段階で、結果の解析をおこなう。
- (9) なお現在収集中の患者の DNA 検体については、難治性の CD 症例として、治療抵抗性、あるいは難治に関与する SNP 解析をおこなうこととしている。

### D. 結論

- (1) タクロリムスの重症 CD に対する保険適応承認を最終目標として、「重症 CD 患者に対するタクロリムス治療」の臨床試験を実施し、治療効果について質の高いエビデンスを得ることを目的とした。
- (2) 難治性 CD 患者にタクロリムス投与の本試験において、11 例の登録をおこない、8 例について臨床試験を終了した。
- (3) 今後は、本研究期間が終了後も本臨床試験を継続し、当初の計画を

完遂させる。

- (4) 多数の CD 患者の検体収集をおこなった。

#### E. 健康危険情報

該当なし。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Masuda S, Inui K, Chiba T: Tacrolimus therapy as an alternative to thiopurines for maintaining remission in patients with refractory ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol (in press).
2. Nakase H, Yamamoto S, Matsuura M, Chiba T: Tacrolimus: rescue therapy or experimental for severe ulcerative colitis? Aliment Pharmacol Ther 33:413-414:2011.
3. Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease. –importance of evaluation of small intestinal permeability- Inflammatory Bowel Disease 2011; 17: E23-5.
4. Matsumura K, Nakase H, Chiba T: Efficacy of Oral Tacrolimus on Inetestinal Behcet’s Disease. Inflamm Bowel Disease 16:188-189:2010.
5. Akitake R, Nakase H, Tamaoki M, Ueno S, Mikami S, Chiba T: Modulation of Th1/Th2 balance by Infliximab Rescues Postoperative Occurrence of Small-Intestinal Inflammation Associated with Ulcerative Colitis. Dig Dis Sci 55: 1781-1784:2010.
6. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Masuda S, Inui K, Chiba T: Efficacy and safty of infliximab as rescue therapy for ulcerative colitis refractory to tacrolimus. J Gastroenterol Hepatol 25:886-891:2010.
7. Nakase H, Fujiyama Y, Oshitani N, Oga T, Nonomura K, Matsuoka T, Murayama T, Teramukai S, Chiba T, Narumiya S. Effect of EP4 agonist (ONO-4819CD) for patients with mild to moderate ulcerative colitis refractory to 5-aminosalicylates: A randomized phase 2, placebo-controlled trial. Inflammatory Bowel Disease 16: 731-733, 2010.
8. Watanabe T, Chiba T: Defective interleukin-10 signaling in human inflammatory bowel disease. Gastroenterology 138:2016-2018: 2010.
9. Honzawa Y, Nakase H, Takeda Y, Nagata K, Chiba T: Heat shock protein 47 can be a new target

- molecule for intestinal fibrosis related to inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 16: 2004-2006: 2010.
10. Yamamoto S, Nakase H, Chiba T: Oral Tacrolimus (FK506) in refractory paediatric colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 31:677-678: 2010.
11. Nakase H, Yoshino T, Honzawa Y, Chiba T: Low Prevalence of CMV Infection in Patients with Crohn's Disease in Comparison with Ulcerative colitis-Effect of different immune response on prevalence of CMV infection-. *Dig Dis Sci* 55:1498-9:2010.
12. Nakase H, Yamamoto S, Matsuura M, Honzawa Y, Chiba T: Cytomegalovirus affects clinical outcome of infliximab therapy on patients with ulcerative colitis refractory to tacrolimus. *Aliment Pharmacol Ther* 32: 510-511: 2010.
13. Yoshino T, Nakase H, Honzawa Y, Matsumura K, Yamamoto S, Takeda Y, Ueno S, Uza N, Masuda S, Inui K, Chiba T: Immunosuppressive effects of tacrolimus on macrophages ameliorate experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis* 16: 2022-2033: 2010.
14. 佐藤俊哉 : ノンコンプライアンスの調整. 丹後俊郎、小西貞則編, 医学統計学の事典, pp. 54-57. 朝倉書店, 2010.
15. Hirosawa, K., Kawaguchi, T., Matsuda, F. and Yamada, R. (2010) Estimation of P-value of MAX test with double triangle diagram for 2 x 3 SNP case-control tables. *Genet. Epidemiol.* **34** 543-551.
16. Ohmura, K., Terao, C., Maruya, E., Katayama, M., Matoba, K., Shimada, K., Murasawa, A., Honjo, S., Takasugi, K., Tohma, S., Matsuo, K., Tajima, K., Yukawa, N., Kawabata, D., Nojima, T., Fujii, T., Yamada, R., Saji, H., Matsuda, F. and Mimori, T. (2010) Anti-citrullinated peptide antibody-negative RA is a genetically distinct subset: a definitive study using only bone-erosive ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford). Sep 9. [Epub ahead of print]
17. Murakami, Y., Toyoda, H., Tanaka, M., Kuroda, M., Harada, Y., Matsuda, F., Tajima, A., Kosaka, N., Ochiya, T. and Shimotohno, K. (2011) The Progression of Liver Fibrosis Is Related with Overexpression of the miR-199 and 200 Families. *PLoS One.* **24** e16081.
18. Terao, C., Yamada, R., Ohmura, K., Takahashi, M., Kawaguchi, T., Kochi, Y., Human Disease Genomics Working Group, RA Clinical and Genetic Study



- Consortium, Okada, Y., Nakamura, Y., Yamamoto, K., Melchers, I., Lathrop, M., Mimori, T. and Matsuda, F. (2011) The human AIRE gene at chromosome 21q22 is a genetic determinant for the predisposition to rheumatoid arthritis in Japanese population. *Hum. Mol. Genet.* Apr 19. [Epub ahead of print]
19. Nakata, I., Yamashiro, K., Yamada, R., Gotoh, N., Nakanishi, H., Hayashi, H., Tsujikawa, A., Otani, A., Saito, M., Iida, T., Oishi, A., Matsuo, K., Tajima, K., Matsuda, F. and Yoshimura, N. (2011) Association between the SERPING1 Gene and Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Japanese. *PLoS One.* 19, e19108.
20. Terao, C., Ohmura, K., Katayama, M., Takahashi, M., Kokubo, M., Diop, G., Toda, T., Yamamoto, N., Human Disease Genomics Working Group, RA Clinical and Genetic Study Consortium, Shinkura, R., Shimizu, M., Gut, I., Heath, S., Melchers, I., Manabe, T., Lathrop, M., Mimori, T., Yamada, R. and Matsuda, F. (2011) Myelin basic protein as a novel genetic risk factor in rheumatoid arthritis - A genome-wide study combined with immunological analyses. *PLoS One.* In the press.
- ## 2. 学会発表
1. 本澤有介、仲瀬裕志、千葉 勉：クローン病に対する内視鏡的拡張術と免疫調節剤との併用における長期予後の検討。第96回日本消化器病学会総会・パネルディスカッション，2010.4.23.
  2. 本澤有介、仲瀬裕志、千葉 勉：インフリキシマブの難治性潰瘍性大腸炎に対する治療効果の検討。第18回日本消化器関連学会週間（JDDW2010）・シンポジウム，2010.10.13.
  3. 仲瀬裕志：潰瘍性大腸炎治療におけるタクロリムス使用法の実際・京都大学での使用経験について。第18回日本消化器関連学会週間（JDDW2010）・サテライトシンポジウム，2010.10.14.
  4. 山本修司、仲瀬裕志、千葉 勉：重症潰瘍性大腸炎に対するタクロリムスによる寛解導入療法の短期および長期成績の検討。第18回日本消化器関連学会週間（JDDW2010）・パネルディスカッション，2010.10.15.
  5. 佐藤俊哉：平均因果効果の二重ロバスト推定。2010年度統計関連学会連合大会，日本計量生物学会企画セッション「計量生物学における統計的因果推論の役割」，2010.9.8.

**G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)**

該当なし。

## II. 分担研究報告

## 「重症クローン病患者に対するタクロリムス治療」に向けての 臨床試験の実施に関する研究

研究代表者 千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 教授

研究分担者 仲瀬 裕志 京都大学大学院医学研究科内視鏡部 講師

研究分担者 岡崎 和一 関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科）教授

研究分担者 八隅秀二郎 財団法人田附興風会医学研究所第1研究部 研究主幹

### 研究要旨

クローン病（CD）は難治性炎症腸疾患で、わが国でも急増しつつあるが、特に若年者に発症し、難治性であり、さらに保険適応薬剤に抵抗性の例が多いため、新しい薬剤の開発、保険承認が期待されている。そこで本研究では、わが国で開発された優れた免疫抑制剤であるタクロリムスの重症 CD に対する保険適応承認を最終目標として、「重症 CD 患者に対するタクロリムス治療」の臨床試験を実施し、治療効果について質の高いエビデンスを得ることを目的とした。今年度は、昨年度から開始した本試験を継続し、11 例のエントリーを行った。

### A. 研究目的

クローン病（CD）は難治性炎症性腸疾患で、わが国でも急増しつつあるが、主に若年者に発症し教育や就労が困難となることが多く、また保険適応薬剤に抵抗性の重症例が 20-30% 存在するため、大きな問題となっている。タクロリムスはわが国で開発された免疫抑制剤で、移植後拒絶、リウマチなどに保険承認を得て優れた効果をあげている。また最近潰瘍性大腸炎に対して現在保険適承

認が得られた。しかし CD については、その効果が期待されながら、患者数が少ないなどの理由で臨床試験の計画はない。

私たちは平成 18 年度以前からすでに重症 CD 患者に対してタクロリムス治療を行い、優れた効果を確認してきた。一方欧米では CD 患者に対してすでにタクロリムス治療がなされており、特に重症例に対する治療法の一つとして確立している。そこで私たちはその後、平成

19 年度厚生労働省：医療技術実用化総合事業において、「タクロリムスの難治性 CD 治療に向けての臨床試験実施計画に関する研究」をおこない、今回の大規模臨床試験に向けての基礎的検討で、高容量を 30 日間投与することで優れた効果を確認した。

そこで本研究では、タクロリムスの保険適応承認を最終目標として、「重症 CD 患者に対するタクロリムス治療」の臨床試験を実施し、治療効果について質の高いエビデンスを得ることを目的とした。

## B. 研究方法

(1) 2009 年度に最終的な臨床試験計画書を作成し、「京都大学医の倫理委員会」に提出した。その内容としては、

- 1) 既存の内科治療によっても緩解導入及び緩解維持が困難な CD 患者で、かつタクロリムス投与開始時の Crohn Disease Activity Index (CDAI) が 220 以上の患者を対象として、「タクロリムスの緩解導入および維持療法に対する有効性、安全性を検討する無作為二重盲検プラセボ対象試験」をおこなう。
- 2) 対象患者は 80 例とし、従来の薬剤投与を変更することなく、実薬投与群、プラセボ投与群のいずれかに無作為に割つけ、主要な評価を 2, 4 週におこなう。薬剤投与量は血中濃度が 10-15 ng/ml となるよう設定する。ただし

ステロイド剤は、CDAI が治療前より 70 ポイント以上低下した時点で減量を可能とする（ステロイドに対する減量効果は治験の副次効果とする）。3) 投与方法は点滴または経口投与で開始し、治療法の決定は経口摂取が可能かどうかで判断する。点滴投与は原則 2 週間までとし、その後可能な限り経口投与に移行する。

4) 投与開始 2, 4 週間後に評価し、CDAI が 70 点以上減少した例を「有効」、150 点以下となった症例を「緩解」とする。また投与前、投与後 8, 16 週で内視鏡検査をおこない、内視鏡的、病理学的重症度を判定する。

5) 同時に瘻孔、狭窄、痔瘻などの臨床型に分けて治療成績を比較し、将来の保険適応対象についての検討をおこなう。6) 4 週後にキーオープンして、プラセボ、実薬群の希望者に対して、その後タクロリムスを継続投与し、長期維持療法の有効性、安全性も評価する。

(2) (1)に基づき臨床試験を開始し、計 11 例の CD 患者に対してタクロリムス（あるいはプラセボ）投与をおこなった。

## C. 結果と考察

(1) パイロット試験の結果を受けて 2009 年 4 月から本試験を開始した。2011 年 3 月の時点での試験登録患

者数は 11 人であり、このうち 8 人までが試験を終了することができている。

- (2) 平均年齢 38 (30-46) 歳, 男性 6、女性 5 名であり、大腸型 5 人、小腸大腸型 6 人であった。
- (3) 治療前の平均 CDAI 302 (221-440) であった。
- (4) 試験経過中明らかな有害事象は認められなかった。
- (5) 目標症例数 80 例に対して、登録症例 11 例と、臨床試験の進行が遅れているが、この原因として、まず当初の研究開始が遅れたことに伴って (追加採択)、倫理委員会への申請の提出、さらにその承認が遅れたことが上げられる。さらに重要なこととして、本試験が、難治性で重症のクローン病患者を対象としているために、プラセボ群にあたることに対する患者の不安が強く、かつタクロリムスの有効性についてすでに比較的知れ渡っているために、結局、適応患者の多くが、無作為二重盲検試験へのエントリーを希望しなかった点があげられる。
- (6) 今後本試験は、本研究助成期間が終了しても継続して臨床試験を完遂する予定であるが、上記 (5) の問題をいかに解決するかが重要な課題である。

- (7) 本試験では、全症例の臨床試験が終了した段階でキーオープンし、結果の解析をおこなう。

#### D. 結論

- (1) タクロリムスの重症 CD に対する保険適応承認を最終目標として、「重症 CD 患者に対するタクロリムス治療」の臨床試験を実施し、治療効果について質の高いエビデンスを得ることを目的とした。
- (2) 難治性 CD 患者にタクロリムス投与の本試験において、11 例の登録をおこない、8 例について臨床試験を終了した。
- (3) 今後は、本研究期間が終了後も本臨床試験を継続し、当初の計画を完遂させる。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Masuda S, Inui K, Chiba T: Tacrolimus therapy as an alternative to thiopurines for maintaining remission in patients with refractory ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol (in press).
2. Nakase H, Yamamoto S, Matsuura M, Chiba T: Tacrolimus: rescue therapy or experimental for severe ulcerative colitis? Aliment Pharmacol Ther 33:413-414:2011.

3. Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease. –importance of evaluation of small intestinal permeability- Inflammatory Bowel Disease 2011; 17: E23-5.
4. Matsumura K, Nakase H, Chiba T: Efficacy of Oral Tacrolimus on Inetestinal Behcet’s Disease. Inflamm Bowel Disease 16:188-189:2010.
5. Akitake R, Nakase H, Tamaoki M, Ueno S, Mikami S, Chiba T: Modulation of Th1/Th2 balance by Infliximab Rescues Postoperative Occurrence of Small-Intestinal Inflammation Associated with Ulcerative Colitis. Dig Dis Sci 55: 1781-1784:2010.
6. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Masuda S, Inui K, Chiba T: Efficacy and safty of infliximab as rescue therapy for ulcerative colitis refractory to tacrolimus. J Gastroenterol Hepatol 25:886-891:2010.
7. Nakase H, Fujiyama Y, Oshitani N, Oga T, Nonomura K, Matsuoka T, Murayama T, Teramukai S, Chiba T, Narumiya S. Effect of EP4 agonist (ONO-4819CD) for patients with mild to moderate ulcerative colitis refractory to 5-aminosalicylates: A randomized phase 2, placebo-controlled trial. Inflammatory Bowel Disease 16: 731-733, 2010.
8. Watanabe T, Chiba T: Defective interleukin-10 signaling in human inflammatory bowel disease. Gastroenterology 138:2016-2018: 2010.
9. Honzawa Y, Nakase H, Takeda Y, Nagata K, Chiba T: Heat shock protein 47 can be a new target molecule for intestinal fibrosis related to inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 16: 2004-2006: 2010.
10. Yamamoto S, Nakase H, Chiba T: Oral Tacrolimus (FK506) in refractory paediatric colitis. Aliment Pharmacol Ther 31:677-678: 2010.
11. Nakase H, Yoshino T, Honzawa Y, Chiba T: Low Prevalence of CMV Infection in Patients with Crohn’s Disease in Comparison with Ulcerative colitis-Effect of different immune response on prevalence of CMV infection-. Dig Dis Sci 55:1498-9:2010.
12. Nakase H, Yamamoto S, Matsuura M, Honzawa Y, Chiba T: Cytomegalovirus affects clinical outcome of infliximab therapy on patients with ulcerative colitis

refractory to tacrolimus. Aliment Pharmacol Ther 32: 510-511: 2010.

13. Yoshino T, Nakase H, Honzawa Y, Matsumura K, Yamamoto S, Takeda Y, Ueno S, Uza N, Masuda S, Inui K, Chiba T: Immunosuppressive effects of tacrolimus on macrophages ameliorate experimental colitis. Inflamm Bowel Dis 16: 2022-2033: 2010.

## 2. 学会発表

1. 本澤有介、仲瀬裕志、千葉 勉: クロウン病に対する内視鏡的拡張術と免疫調節剤との併用における長期予後の検討. 第96回日本消化器病学会総会・パネルディスカッション, 2010. 4. 23.
2. 本澤有介、仲瀬裕志、千葉 勉: インフリキシマブの難治性潰瘍性大腸炎に対する治療効果の検討.

第18回日本消化器関連学会週間 (JDDW2010)・シンポジウム, 2010. 10. 13.

3. 仲瀬裕志: 潰瘍性大腸炎治療におけるタクロリムス使用法の実際・京都大学での使用経験について. 第18回日本消化器関連学会週間 (JDDW2010)・サテライトシンポジウム, 2010. 10. 14.
4. 山本修司、仲瀬裕志、千葉 勉: 重症潰瘍性大腸炎に対するタクロリムスによる寛解導入療法の短期および長期成績の検討. 第18回日本消化器関連学会週間 (JDDW2010)・パネルディスカッション, 2010. 10. 15.

## F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当なし



## 重症クローン病に対するタクロリムス治療の有効性と安全性： 臨床試験におけるノンコンプライアンス（治療不順守）の調整

研究分担者 佐藤俊哉 京都大学大学院医学研究科医療統計学 教授

### 研究要旨

ランダム化臨床試験は人に対する実験であるため、科学性よりも倫理性が優先されなければならない。このため有害事象をはじめとした様々な理由により、試験参加者が割り付けられた治療を守れない、ノンコンプライアンスの問題が起こる。現在、ノンコンプライアンスに対しては *intention-to-treat* の原理で対処することが世界的にも標準となっているが、*intention-to-treat* の原理では通常は真の治療効果よりも薄まった治療効果を推定することになるし、新医薬品の候補が市場に出た場合でもノンコンプライアンスの程度はおなじであることを仮定している。これらの問題に対し、操作変数推定量により真の治療効果を推定することが提案されている。本研究では、操作変数について解説を行う。

### A. 研究目的

ランダム化臨床試験では、治療を対象者にランダムに割り付けることで、治療効果の推定を行う。もし試験参加者が割り付けられた治療を 100%守り、途中中止も脱落もなく試験を終えることができれば、治療を割り付けられたグループ間の結果の単純な比較で、治療効果を調べることができる。

しかし、臨床試験は人を対象とした実験であるため、様々な理由から割り付けられた治療を遵守できないノンコンプライアンスが起きる。ノンコンプライアンスが起きている場合、*intention-to-treat* の原理に沿って割り付け通りに解析する

と、実際には A 治療を受けていない試験参加者を A 治療グループとして解析することになってしまうし、割り付けられた治療を守った参加者だけを解析する *per-protocol* の解析も割り付けを守るかどうかランダムに決まっていなければバイアスが入ってしまう。

近年、このようなノンランダム・ノンコンプライアンスを調整し、治療効果を調べる方法が提案されている。以下では、治療効果推定のためのモデル、治療効果推定に必要な仮定について述べる。

### B. 研究方法

すべての対象者は治療 A、B のどちら

かをランダムに割り付けられ、 $i$  番目の対象者は治療 A を受けた場合の 2 値 (死亡、生存などのイベント) の結果  $U(A)$  (イベントが起きれば 1、起きなければ 0) と、治療 B を受けた場合の 2 値の結果  $U(B)$  を持っているとする。この対象者が実際に治療 A を受けた場合には  $U(A)$  が観察され、治療 B を受けた場合には  $U(B)$  が観察されることになる。

このとき対象者  $i$  の治療効果は、

$$U(A) - U(B)$$

で表され、この差が 1 であれば治療効果あり、-1 であればマイナスの効果あり、ゼロならば治療効果なし、と判断できる。

このモデルでは、対象者  $i$  が治療 A を受けた場合には  $U(B)$  を観察することはできないし、治療 B を受けた場合には  $U(A)$  を観察することはできない。事実に反した観察できない量を含んだモデルであるため、反事実因果モデル、あるいは潜在結果モデルとよばれる。

このように対象者  $i$  個人についての治療効果は調べることはできないが、すべての対象者は治療 A、B のどちらかを受ける (正值性)、対象者が実際に受けた治療に対応する潜在結果変数  $U$  が観察される (一致性または排除規定)、どちらの治療を受けるかと潜在結果変数は独立である、という 3 つの仮定のもとで平均因果効果が識別可能となる (Angrist, Imbens, and Rubin (1996), Robins (1997))。

以下ではこのモデルを用いて、ノンコンプライアンスを考慮した治療効果を導く。

### C. 研究結果

2 値の結果変数に対する治療 A、B の効果を調べるために、 $N$  人を対象としたランダム化臨床試験を実施する。 $N$  人の対象者全員が治療 A を受けた場合のイベント発生数を  $T(A)$ 、 $N$  人全員が治療 B を受けた場合のイベント発生数を  $T(B)$  と書くと、治療効果は、

$$T(A)/N - T(B)/N$$

で表される。これは、個人の治療効果  $U(A) - U(B)$  の平均であり、平均因果効果とよばれる。

この試験を実施したと仮定して  $n$  人が治療 A に、 $m$  人が治療 B に割り付けられ、それぞれ結果であるイベント発生数の期待値が  $X$  人、 $Y$  人であったとする。さらに、潜在的な結果である、治療 A グループの  $n$  人が治療 A を受けた場合のイベント発生数を  $X(A)$ 、おなじ治療 A グループの  $n$  人が治療 B を受けた場合のイベント発生数を  $X(B)$ 、などと表す。一致性の仮定から  $X(A) = X$ 、 $Y(B) = Y$  である。ランダム化により、治療の割り付けと潜在結果変数は独立であるので、 $T(A)/N = X(A)/n$ 、 $T(B)/N = Y(B)/m$  となる。したがって完璧に実施されたランダム化臨床試験では平均因果効果は識別可能であり、因果リスク差、

$$CRD = X(A)/n - Y(B)/m = X/n - Y/m$$

となる。これより、実際に臨床試験を実施し、観察されたリスク差で平均因果効果を推定することができる。

しかし、なんらかの理由で割り付けられた治療が守れなかった対象者が存在する場合、試験結果の期待値は表 1 に示す構造を持つ。

表 1. ノンコンプライアンスがある場合の臨床試験の結果の期待値

割り付け	イベント発生数	合計	実際の治療	イベント発生数	合計
A	X	n	A	$X_A$	$n_A$
			B	$X_B$	$n_B$
B	Y	m	A	$Y_A$	$m_A$
			B	$Y_B$	$m_B$

治療 A に割り付けられた  $n$  人中、実際に治療 A を受けたのは  $n_A$  人であり  $X_A$  人がイベントを発生、 $n_B$  人は（誤って）治療 B を受け  $X_B$  人がイベントを発生する。治療 B に割り付けられた  $m$  人も同様である。

ノンコンプライアンスが存在する場合、因果リスク差は、

$$CRD = [X_A + X_B(A)]/n - [Y_A(B) + Y_B]/m$$

であり、 $X(A) \neq X$ 、 $Y(B) \neq Y$  であるため、intention-to-treat (ITT) の原理による割り付け治療にもとづいたリスク差、

$$RD_{ITT} = X/n - Y/m$$

は因果リスク差に一致しない。また、割り付けられた治療を守った  $n_A$  人と  $m_B$  人のみの per-protocol (PP) によるリスク差、

$$RD_{PP} = X_A/n_A - Y_B/m_B$$

もノンコンプライアンスがランダムでない場合は一致しない。

ノンコンプライアンスが起きている場合には intention-to-treat による比較も per-protocol による比較も因果リスク差としての解釈はできずバイアスが存在する。

## 操作変数 (instrumental variables)

とは、

- 1) 結果と実際の治療の両方に影響する変数と独立
- 2) 実際の治療に影響する
- 3) 結果に直接影響を与えず、実際の治療を通じてのみ影響する

変数である (Greenland (2000))。

ランダム化臨床試験では、割り付けはランダムであるので 1) を満たし、対象者も医師もできるだけ割り付けを守ろうとするであろうから 2) を満たし、割り付け自体が結果に影響することはないであろうから 3) も満たすため、「ランダム割り付け」は上記の操作変数となっている。

ノンコンプライアンスが存在する場合、治療効果には観察不可能な量  $X_B(A)$  と  $Y_A(B)$  があり、識別可能ではなかったが、操作変数と平均因果効果が個人間で一定であるという強い仮定のもとでは因果リスク差は、

$$RD_{IV} = RD_{ITT} / (n_A/n - m_B/m)$$

となる (佐藤 (1994))。これより実際に観察された臨床試験の結果から因果リスク差を推定することが可能となり、 $RD_{IV}$  を操作変数推定量という。

## D. 考察

操作変数推定量は、ランダム臨床試験だけではなく、観察研究においても交絡要因の測定を必要としない交絡の調整法として近年用いられている (Stukel, et al.(2007))。今後、ランダム化臨床試験におけるノンコンプライアンスの問題をはじめとした未知・未測定 of 交絡要因の調整法としての利用が期待される。

## E. 結論

操作変数が存在するだけでも、治療効果の範囲を調べることができる（佐藤 (2006), Chiba, Sato, and Greenland (2007)）。さらに仮定を加えることで、ノンコンプライアンスを考慮した因果リスク差の操作変数推定量を求めることができる。

### 【参考文献】

- Angrist JD, Imbens GW, Rubin DB. Identification of causal effects using instrumental variables (with discussions). *J Am Statist Assoc* 1996; 91: 444-472.
- Chiba Y, Sato T, Greenland S. Bounds on potential risks and causal risk differences under assumptions on confounding parameters. *Statist Med* 2007; 26: 5125-5135.
- Greenland S. An introduction to instrumental variables for epidemiologists. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 722-729.
- Robins JM. Causal inference from complex longitudinal data. In, Berkane M, ed., *Latent Variable Modeling and Applications to Causality*, pp. 69-117. Springer, 1997.
- 佐藤俊哉. ランダム化にもとづいた intent-to-treat 解析. *応用統計学* 1994; 23: 21-34.
- 佐藤俊哉. ランダム化に基づく解析. 丹後俊郎, 上坂浩之編, *臨床試験ハンドブック*, pp. 535-556. 朝倉書店, 2006.
- Stukel AT, Fisher ES, Wennberg DE, et al. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias. *JAMA* 2007; 297: 278-285.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

佐藤俊哉. ノンコンプライアンスの調整. 丹後俊郎、小西貞則編, *医学統計学の事典*, pp. 54-57. 朝倉書店, 2010.

### 2. 学会発表

佐藤俊哉. 平均因果効果の二重ロバスト推定. 2010 年度統計関連学会連合大会, 日本計量生物学会企画セッション「計量生物学における統計的因果推論の役割」, 早稲田大学早稲田キャンパス, 2010 年 9 月 8 日.