

TI療法検討のためのstrategy

- 小児では未検討
- ある程度の精度で有効性を早めに報告することが必要

1. phase/II □ 他の有望な薬剤とのrandomized PPP

merit: 早めにphase/IIの結果が出る。rPIIはcycloTopoなどの比較結果が精度は低い(報告できるためpositiveだった場合のインパクトは大きい)

2. phase II (大きな)phaseII

merit: 1より、全体としての症例数は抑えられ、TI療法のみ有効性は精度高く求まる。Positive/negativeによらず結果報告の意義はある。

1はphase/IIで有効性までみるので、それ以上開発を進められなくても、実地臨床でも3rd lineなどとして活用できる可能性も残る。症例集積が実地には不明のため、米国型の2では試験終了まで継続する意味が不明となる可能性もある(科研究の期間には間違いなく終了不可能)。

phase/IIのphase

- 用量レベル設定
 - 投与法は最も検討されていて、用量のあたりがつけやすい(cycloTopoを利用)、5分静投与法を採用
 - target doseはcycloTopoのcounter dose + α + CDOPを除く他の薬剤との併用療法時のtopotecanの用量
 - 2nd line対象なので、できるだけ有効性を確保するため、target dose近くの用量レベルから開始し、レベルも3~4程度
 - 成人TI療法phaseより最高レベルはtopo1.0以下、IFO1.5までか?
- Target dose: topo0.75mg/m² + IFO 1.2g/m² × 5d
 用量レベル: ±20%doseを個々の薬剤で設定。4段階+1

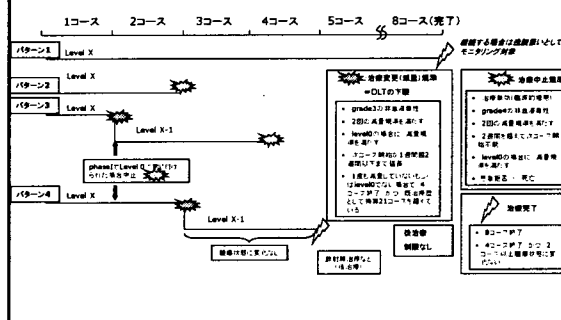
用量level	TOPO (mg/m ² /d)	IFO (g/m ² /d)
Level 0	0.6	1.0
Level 1	0.75	1.0
Level 2	0.75	1.2
Level 3	0.75	1.5
Level 4	0.9	1.5

MESNAは必須
Hydrationは必須で
は必須(脱水はめんど
くさい)の処置は

phase/IIのphaseII

- phaseIIによる推奨用量(MTD-1)で検討
 - 80%doseまでの減量規準を設ける
 - phaseIIのRD-1レベルの症例も有効性解析に含める
 - 対象は多疾患のまま検討し、大まかに有効性評価する(early phaseIIとする)
 - 安全性の要素を含むエンドポイントを設定。「奏効」のエンドポイントへの寄与を少なくすることで奏効割合の違いを吸収
 - 実地臨床でも有用性が高く、結果解釈も困らないエンドポイントにする必要あり
- 「治療遂行割合」
 具体的なデザインは「問題点」で相談

治療方法 (phase部分もII部分も共通)



TI療法phase/II施行の問題点

試験対象

対象疾患: 固形がん(現在)土?

- 脳腫瘍を含めるか否か? 脳腫瘍のうちmedulloのみ?
 - 薬剤の中脳神経移行がよいものは, phaseI, early phaseIIでは対象として含んでいるものが多い。ただし多くはmedulloblastoma。
 - 極端に予後不良な疾患 (glioblastoma) を含む場合、phaseIIの有効性評価を一緒に行うのは(可能だが)デザインも複雑になり結果の解釈もしにくい
 - solution: ①脳腫瘍はきめない(シンプル)
 ②phase部分には脳腫瘍全部+phaseII部分はmedulloのみ (phaseIIが早く終わる+骨髄転移例によるMTDαの影響)
 ③phaseII部分どちらもmedulloのみ含む(①と②の間)
- リンパ腫は含めるか?
 - phaseIIではあるが併用療法であり、血液がんとは区別するのが一般
 - solution: 対象としない

試験対象2

骨髄転移例について

○ phaselでは結果(MTD)に影響する

- 骨髄転移の多いがん種は小児がんくらいなので、成人では考慮はしない。小児でも基本的には考慮していない
- 骨髄転移例を除く場合、得られたMTDは骨髄転移例に外挿できない。非骨髄転移例を除いた場合も同様。別々の開発は現実的でない。

- solution: 造血能(labo data)での規準はおいているので、骨髄転移例の影響を考えると、骨髄転移による過剰条件は設けない。phasel終了後に骨髄転移例のDLT出現についてgroup内で検討

造血能の規準: Neutro \geq 1500 or 2000?
Throm $>$ 7.5万 or 10万 or 12万?

治療法(G使用と用量レベル1)

用量レベル設定: level数は増やすことは難しいが、levelの内容を変更は可

用量level	TOPO (mg/m ² /d)	IFO (g/m ² /d)
Level 0	0.6	1.0
Level 1	0.75	1.0
Level 2	0.75	1.2
Level 3	0.75	1.5
Level 4	0.9	1.5

(G-CSFの予防投与無し)

CycloTopoのCY量はmesnaを使用していない1969の小児へのCYのphaselのMTDの50%として設定(250mg/回 \times 5)。NeutropeniaがDLTのメインでG-CSF freeの場合RDは0.6となったと想定される。

治療法(G使用と用量レベル2)

● G-CSFの使用について

CycloTopo開発の時は時代背景として、血液毒性以外のDLTが無いことから、G-CSF(G)の併用がMTDを上昇させることができるとされていた。成人の単剤のphaselでは明らかにMTD上昇となったのは1/3のみ(Saltz et al.)。Neutropeniaは減らせてもthrombocytopeniaが減らせないため。

GIによる発熱episodeやinfection軽減効果はほとんどないが、小児では予防投与+、成人では予防投与-が一般。

例) CycloTopoのphaselのLevel設定

Level 1	Level 2
0.6mg	0.75mg

ただし、Neutropeniaのみが問題の場合は、他のDLT出現時と同様、2コース目から減量はするが、Gも使用している。
最終的にneutropeniaの発現がなくなる症例があることで(FNやinfectionは減少無し)、本当は0.6がRDなのに、G-下で0.75をRDとした

治療法(G使用と用量レベル3)

● 2コース目以降のG使用と減量方法

減量規準(=DLT)のうちNeutropeniaのみが該当する場合、

1. 用量レベルを下げる。Gの予防投与はなし
2. MTD決定に寄する1コース目だけは用量レベルを下げるが、2コース目以降に出現の場合は、用量レベルは変えないでGの予防投与を開始するステップを用量レベルを下げる前に設ける。
3. 用量レベルを下げて、G-CSFの予防投与はなし
4. 用量レベルを下げて、かつ、G-CSFの予防投与をそれ以降のコースでは必須。

いずれにするか?

1コース目のDLTとしてのneutropenia出現時に用量レベルを変えないという試験はみあたらない。

治療法3

● 治療変更規準(DLT下限)について(項目)

- 治療変更の際の
 - phaselでも「増量なし」としていることについて
 - 減量levelは1段階だけとしていることについて
- 治療中止規準について(項目)
- 治療完了の定義について
 - 特に8コースでの中止(10コースを超える使用はどの試験も奏効例の1)
 - 4コース以降の投与
- 次コース開始規準:
 1. 現コースでGrade3の前血液毒性(以下を除く)を認めた場合、Grade2以下となる
 2. GOT, GPTが \leq 150 (upper limit)での定量は施設基準を管理するかどうかの問題有り。CRCがないと精度の高い管理は無理)
 3. Cre \leq 1.0
 4. 電解質?(Na, Ca, P?)
 5. 尿タンパク?
 6. 血尿Grade1以下
 7. 下痢Grade1以下

試験デザイン1

pl/IIの全体のデザインの選択肢には...

1. 3例コホートによるpl₀ そのままpl(現在の記載)

3例コホートの増量試験(9-15例)後、plのMTD(+MTD-1レベル)の症例で、有効性の中間解析を行い、plをplの第一段階として、(無効中止にならない)pl(第二段階目)を進める。

2. CRM(continuous reassessment method)によるpl/II MTD決定および有効性も評価

前疾患対象にしたCRMによるpl₀ 2 stage designでpl
この試験は前記がんでのplの1stage必要症例が集まったときに終了

CRM: 至適用量付近のみの検討。見込み違いは怖い。

3例コホート: 一般的。効率が悪い(統計的ではない)。

エンドポイント

● 第II相試験のエンドポイント

早期II相試験の位置づけもあり、安全性評価としての側面を含む「4コースの完遂割合」

1. 完遂割合でよいか？

merit: 奏効割合とは異なり、毒性が強くて中止した症例は「有効」とは判断されないため、phasel症例の毒性中止症例の扱いが簡単になり、恣意的な推定値操作の余地はなくなる。

demerit: phaselIおよびphaselIIでは一般に奏効割合がプライマリ・エンドポイントが多い。有効性指標として解釈しにくい。

2. 完遂割合の場合のコース数は？

phaselでのメジアンは2-3コースが大半。ただ、palliation対象の症例も多い。2nd lineのphaselIIでは3-4が一般。

有効性(閾値・期待値)

想定するのは「CycloTopoを超える」

cyclotopo(91):

CR, PR例(25)でmedian6コース(2-13), SD例(17)でmedian3コース

●PD例はすべて4コース未満とし、SD例の半分が4コース行えなかったと仮定:30%弱

3コースの完遂は期待値50%+ α =55%、閾値35%?

4コースの完遂は期待値30%、閾値15%程度(奏効割合下限)

このとき、精度は α 0.1, α 0.2(early phaselIでは一般)で症例数はそれぞれ32-36、35-40人程度(2 stage design(SWOG, minimax, optimal))

明らかに奏効が異なる疾患を含む場合は別。

奏効の定義

● 小児ではRECISTではなく、2方向積がまだ広く使われている。

腫瘍縮小効果の規準は

1. primary(解析)は2方向積
2. secondary(解析)はRECIST

今後行う様々な試験で、奏効評価にRECISTを用いることの妥当性を検討する礎とする。

登録とICの問題

● 登録の休止について

○ 3例コホートの場合:

3例ずつDLTを効安で検証。その間休止。

○ CRMの場合:

1例ずつが基本だが、DLTの有無が判明していない登録例が3例いることを許容。その状態の時、休止。DLTの効・安検証は5例毎に依頼。

○ いずれもphasel終了後phaselI前に、4コースの完遂の程度がわかる頃を目指して有効性の中間解析を行う。その間は登録中止。

● IC登録前に登録の可否、用量レベルが確認できるようWeb siteを用意する予定(電話での確認も可能)。その他メールなど必要?

付随研究関連

あまり1つの試験に詰め込みたくないが・・・

- PK studyの施行?
- その他

PK studyについて(一般化の問題)

● 企業治験なしに適応外承認が得られる可能性

○ 小児薬物療法根拠収集事業の枠組みでの学会要望

□ FDA、EMAで適応がないため困難。成人のphasel,IIでも安全性の問題が指摘されている

○ 2課長通知

□ 申請側(企業)、審査側(機構)からみると必須

PK studyについて
(実地臨床上のエビデンス)

- PK study上、両薬剤とも大きく代謝に変化がないことを確認できれば・・・
 - Ifosfamide, topo単剤のPD studyで血液毒性を臨床上のeffectとしたときは、相関があるとされる
 - 安全性について強固な証拠として使える

ちなみに、採血ポイント数は
cycloTopoで4点(0,3,6,24)+1(5日目)、他の試験でも同程度

2007年6月1日臨床研究センター勉強会
**Body Mass Index (BMI)と肥満度の
 相関について**
 - 肥満の代替指標について

国立成育医療センター内分泌代謝科
 臨床研究フェロー
 磯島 豪

背景

- 小児肥満, II型糖尿病は増加している
 (Ranjana, et al. NEJM 2002; 346: 802-10)
- 肥満とは, 脂肪組織が過剰に蓄積した状態である
- 肥満の簡便なスクリーニングは身長, 体重測定である
- 成人では, BMI(体重÷身長² (kg/m²))が肥満の代替指標として使用されている
- 小児肥満の代替指標として日本では肥満度が, 海外ではBMIが使用されている
- 2006年日本小児BMIの標準曲線が報告された
 (Inokuchi, et al. Annals of Human Biology 2006; 33: 444-53)

成人におけるBMIの評価

- WHOの基準 BMI ≥ 25 kg/m² 過体重
 BMI ≥ 30 kg/m² 肥満
 (World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, Geneva, 3-5 Jun 1997. Geneva: WHO; 1998. (WHO/NUT/98.1.))
- 日本ではBMI ≥ 25 kg/m²で肥満(日本肥満学会)
- BMI 22が標準体重
 わが国における肥満度と疾患の関連について多数を対象にした分析結果から, 最も疾患の少ないのはBMI 22 kg/m²であったため標準体重となった
 (Tokunaga K, et al. Int J Obes 1991;15:1-5)

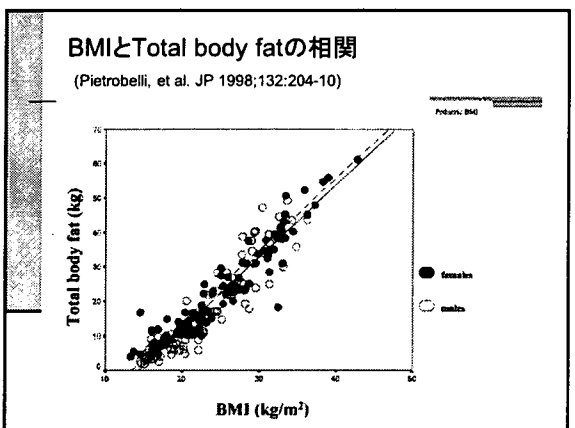
**肥満の代替指標についての
 International Obesity Task Forceによる合意**
 (Dietz WH, et al. JP 1998; 132: 191-3)

- 小児の脂肪量を反映する最も妥当な指標はBMIである
 ⇒ Pietrobelli, et al. JP 1998;132:204-10等の論文が散在
- 思春期最後に, BMI 25 kg/m², 30 kg/m²に相当するパーセンタイルから小児肥満, 過体重の基準を作成する
 (Cole, et al. BMJ 2000; 320; 1240-1243) ⇒ 後述

BMIと脂肪量の相関に関する検討の1つの紹介
 (Pietrobelli, et al. JP 1998;132:204-10)

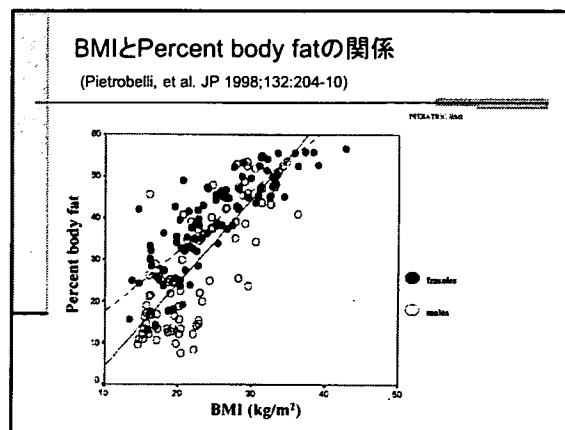
	Boys before puberty (n = 48)	Girls before puberty (n = 66)	Boys after puberty (n = 41)	Girls after puberty (n = 32)	Total (n = 188)	t (p)*
Age (yr)	9.0 ± 2.2	9.4 ± 2.2	15.1 ± 2.3	15.3 ± 1.9	11.6 ± 3.7	-0.85 (0.40)
Weight (kg)	41.7 ± 16.7	48.0 ± 17.8	67.4 ± 20.7	67.3 ± 20.9	53.9 ± 21.6	0.29 (0.8)
Height (cm)	136.0 ± 13.2	138.5 ± 14.5	166.1 ± 13.2	159.0 ± 7.6	147.7 ± 17.9	-1.47 (0.15)
BMI (kg/m ²)	21.8 ± 6.1	23.9 ± 5.8	23.9 ± 5.4	26.5 ± 7.7	23.8 ± 6.3	2.22 (0.03)
TBF (kg)	15.0 ± 11.5	19.9 ± 11.1	19.8 ± 14.5	28.1 ± 16.5	19.9 ± 13.6	2.84 (0.005)
PBF (%)	31.1 ± 14.6	39.2 ± 10.6	26.7 ± 14.4	38.4 ± 12.8	34.2 ± 13.8	5.19 (<0.0001)

* Student's t test. *p Value for boys versus girls.
 Both boys and girls were similar in mean age and body weight. The girls in the sample had greater BMI (p < 0.03), TBF (p = 0.005), and PBF (<0.0001) than the boys.



Variable	β	SE β	p Value	Intercept	R ²	SE	p Model
Model A*							
BMI	2.06	0.09	<0.0001				
Overall model				-29.91	0.85	5.11	<0.0001
Model B*							
BMI	2.07	0.09	<0.0001				
Age	0.02	0.15	0.53				
Overall model				-29.15	0.85	5.12	<0.0001
Model C†							
BMI	1.96	0.07	<0.0001				
Overall model				-26.06	0.89	4.40	<0.0001
Model D†							
BMI	1.90	0.06	<0.0001				
Age	0.53	0.12	<0.0001				
Overall model				-30.65	0.91	4.02	<0.0001

β , Unstandardized regression coefficient; p model, significance level for model; SE, standard error for model.
*Male subjects only.
†Female subjects only.

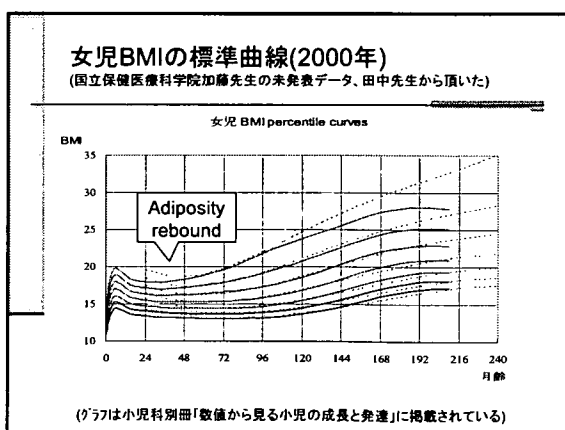
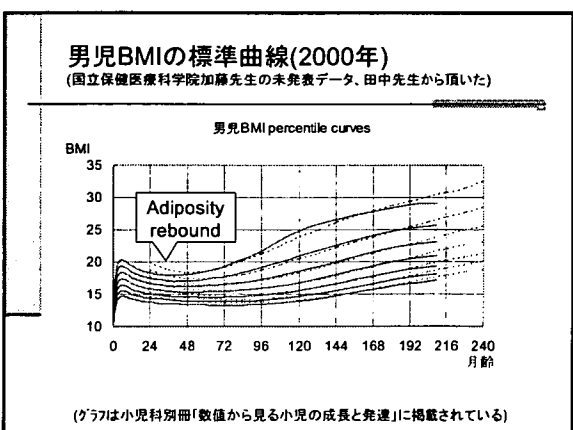


Variable	β	SE β	p Value	Intercept	R ²	SE	p Model
Model A*							
BMI	1.98	0.16	<0.0001				
Overall model			0.0001	-16.08	0.630	8.91	<0.0001
Model B*							
BMI	2.20	0.14	<0.0001				
Age	-1.37	0.21	<0.0001				
Overall model				-4.80	0.75	7.34	<0.0001
Model C†							
BMI	1.43	0.09	<0.0001				
Overall model				3.25	0.69	6.28	<0.0001
Model D†							
BMI	1.54	0.86	<0.0001				
Age	-0.94	0.16	<0.0001				
Overall model				11.36	0.78	5.40	<0.0001

β , Unstandardized regression coefficient; p model, significance level for model; SE, standard error for model.
*Male subjects only.
†Female subjects only.

現在日本での小児肥満判定について

- 小児肥満の判定基準
 - 幼児期 肥満度15%以上
 - 学童期 肥満度20%以上
- 成人と違い成長とともにBMIは変動するためBMI絶対値による判定は困難である。BMI各年齢におけるPercentile値(ないしはSD値)などを設定し、これによる判定を行うことにより、BMIによる小児の過体重の評価が可能となろう。
(村田光範他 第21回日本肥満学会 評議会報告要旨,2000年10月)



肥満度

- 標準体重に対する過体重度のこと
肥満度(%)=(実測体重-標準体重)÷標準体重×100
- 標準体重は、年齢や身長により変わる
- 標準体重の算出方法には、村田らの方法(以下村田法)と伊藤らの方法(以下伊藤法)の2種類ある

村田らの標準体重の作成方法

(山崎公恵、他、日本小児科学会雑誌 1994; 98: 96-102)

- 村田法は学校保健統計で報告されている年齢別身長体重相関表から、等確率偏差積円法を用いて5%棄却積円内に存在した資料について1次式で相関を求めたもの
- 5歳以上の児に対して年齢別に身長に対する標準体重が求められる
標準体重(kg)=a×身長-b (a, bは年齢ごとに決まる)
⇒1歳ごとに身長と体重が傾きと切片の違う回帰直線から算出されるため、年齢が変わる6ヶ月の前後では同じ身長でも標準体重が変化する
⇒年齢別に標準体重を算出することで思春期を考慮した

伊藤らの標準体重の作成方法

(伊藤善也、他、肥満、小児科診療 2003; 66: 1913-19)

- 年齢別の身長体重相関表から全年齢の身長体重相関表を作成した後、各身長における50パーセントの体重を求め、身長と体重の相関式を3次式で表したもの
- 乳幼児発育調査に基づいて求めた式と学校保健統計に基づいて求めた式の2種類存在するが、年齢に対する区別は幼児と学童のみで、身長に対して標準体重が決まる

2006年に報告されたBMI標準曲線の特徴

- 通産省が1978年 - 1981年に行った横断的調査
- 日本13ヶ所(北海道、岩手、福島、新潟、石川、東京、静岡、愛知、京都、大阪、広島、高知、鹿児島)から得られた1.5歳から18.5歳の男児14012人、女児13781人のデータ
- 標準曲線作成にはLMS method (Cole, et al. European Journal of Clinical Nutrition 1990; 44: 45-60)を使用

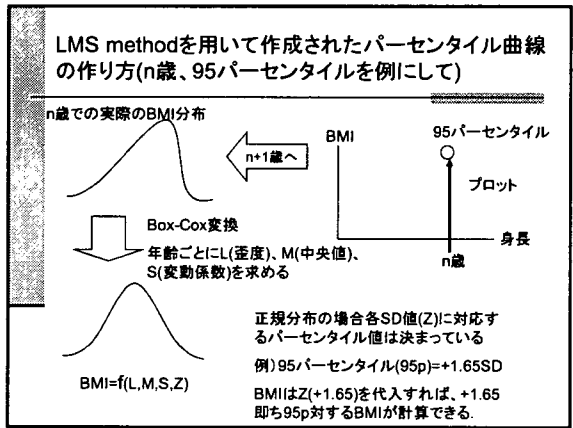
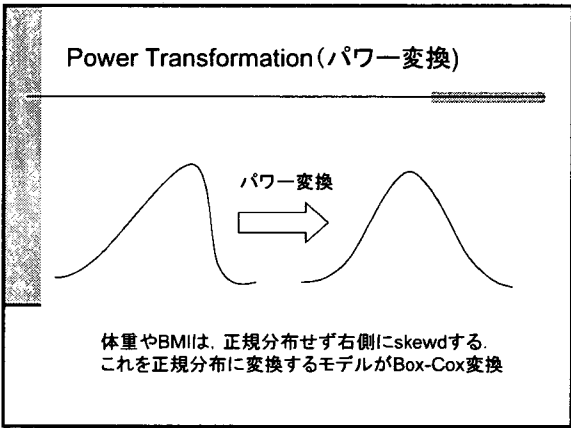
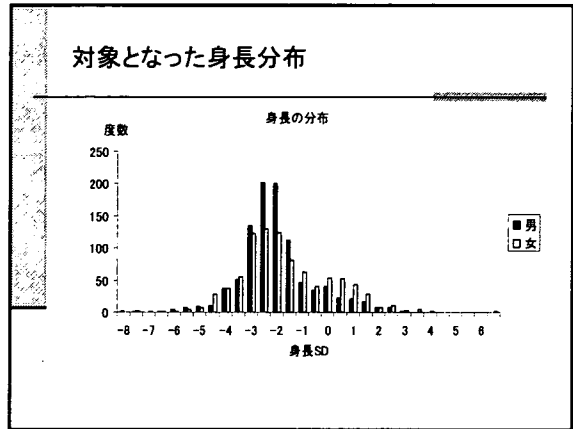
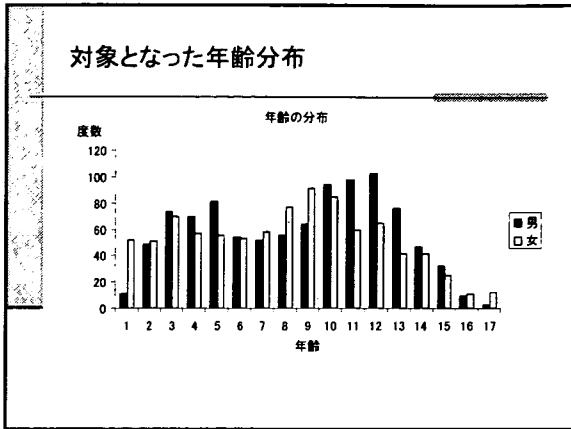
疑問

- 現在は肥満度を診療で用いているが、困ったことはない。でも海外のようにBMIを肥満の代替指標として用いることはできないのだろうか？
- ちなみに外人のcase presentationでは、体重やBMIをSD値で表示している人もいたが、30kg(75<P<90)のような記載をしている人が多かった(1回の小さな経験より)

肥満度とBMI Z値が相関するかどうか調べてみた

対象

- 国立小児病院内内分泌代謝科初診外来に1976年2月から2001年6月までに種々の理由で受診した2244人の記録(身長、体重、歴年齢)から肥満度及びBMI Z値の両方が算出できた1.5歳から17.5歳の男児971人、女児906人



LMS method (詳しいことはよくわかりません!)

(Cole, et al. European Journal of Clinical Nutrition 1990; 44: 45-60)

$$C100a(t) = M(t)[1 + L(t)S(t)Za]^{1/L(t)} \quad (1)$$

- LMS methodとは、正数である独立変数を年齢特異的にBox-Cox変換することでデータを正規分布に使用しようという前提としている
- LMS methodでは、相加平均、相乗平均、調和平均が組み入れられた公式から歪度を代表するL値、中央値を代表するM値、変動係数を代表するS値が各年齢層で計算される(次のスライド)
- 上記公式(1)においてZaは、a領域における標準正規偏差(正規分布に相当する標準偏差)であり、C100a(t)は、Zaに対応するパーセンタイル値を示す。tは年齢であり、L(t)、M(t)、S(t)、C100a(t)は、年齢tに対応する曲線を示す。実際には、あるパーセンタイルに対応する標準正規偏差(SD)をZ値に入れ(例えば97パーセンタイルにZ=+1.881を入れる)、それぞれ年代のL値、M値、S値(表1)を式(1)に代入することで得られた値をそのパーセンタイルのBMIとしてプロットすることで作成されたものがLMS methodで作成されたパーセンタイル曲線である。

逆に(1)式をZについて解いて、各年代ごとのL,M,SとBMIを入れれば、BMIに対応するZ値が計算できる

LMS methodの実際の計算

どうしてこうなるかはよくわかりません!

実際のデータから平均(M)、変動係数(S)を相加、相乗、調和の3種類出す

$$A = \log(S_a/S_h)$$

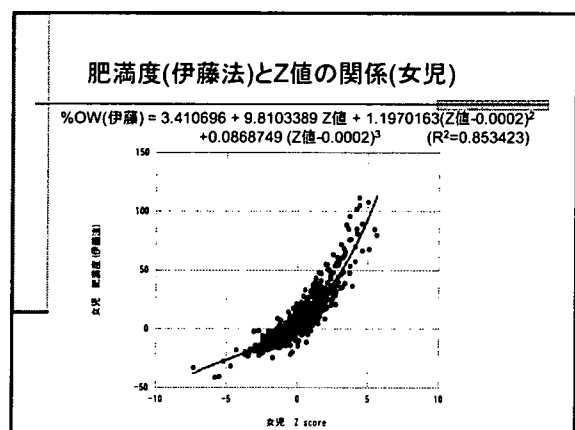
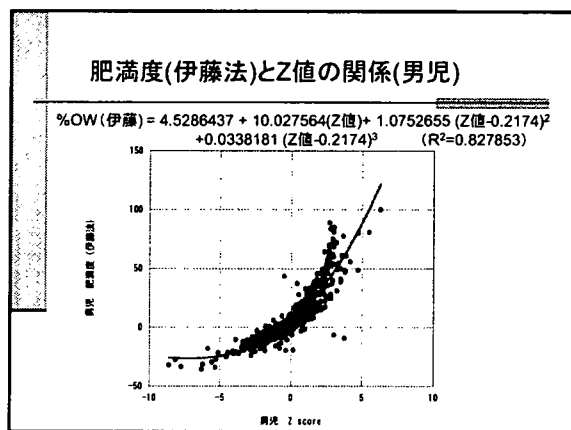
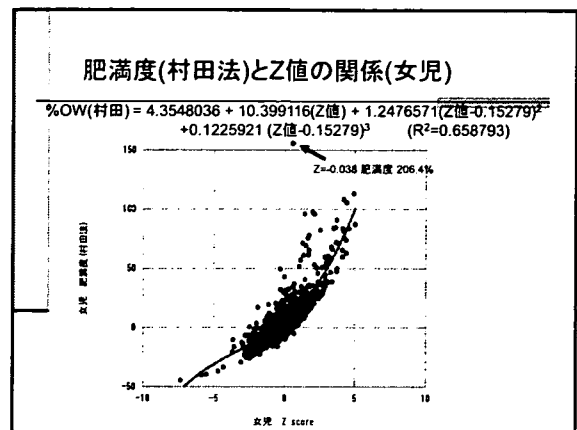
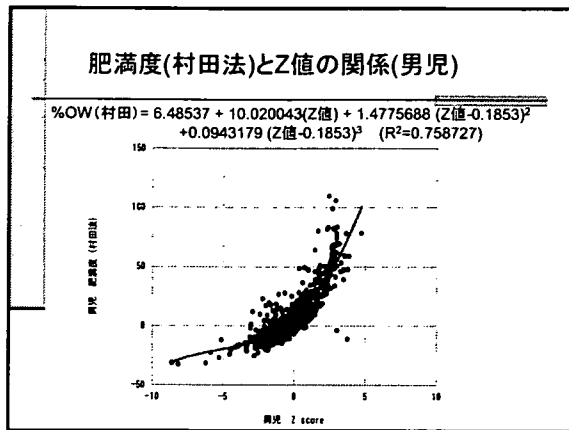
$$B = \log(S_a S_h / S_g^2)$$

$$L = -A/2B \quad (\text{標準誤差} = 1/\sigma(nB))$$

$$S = S_g \exp(AL/4) \quad (\text{標準誤差} = S\sigma([S^2 + 0.5]/n))$$

$$M = M_g + (M_a - M_h)L/2 + (M_a - 2M_g + M_h)L^2/2$$

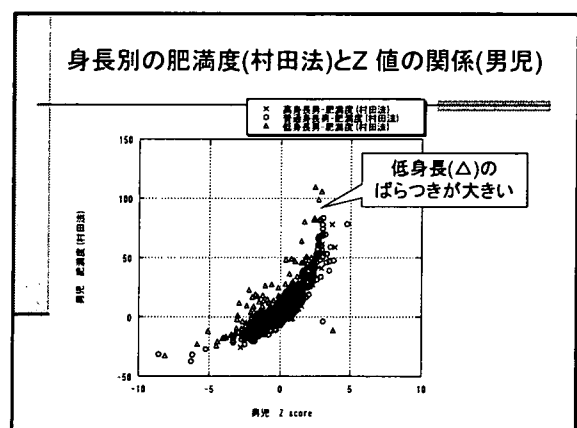
(標準誤差 = MS/σn)
(略語 a=arithmetic g=geometric h=harmonic)
L値、M値、S値を各年齢層ごとに算出する

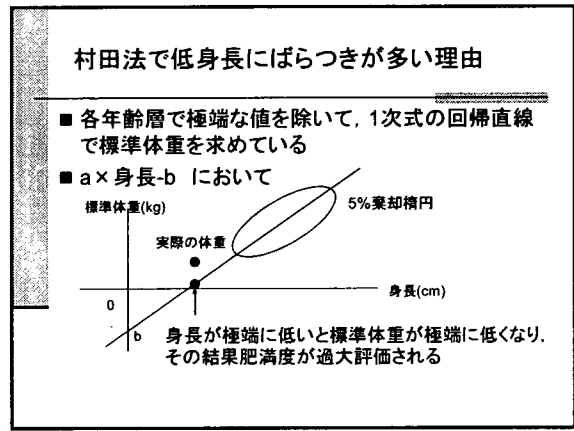
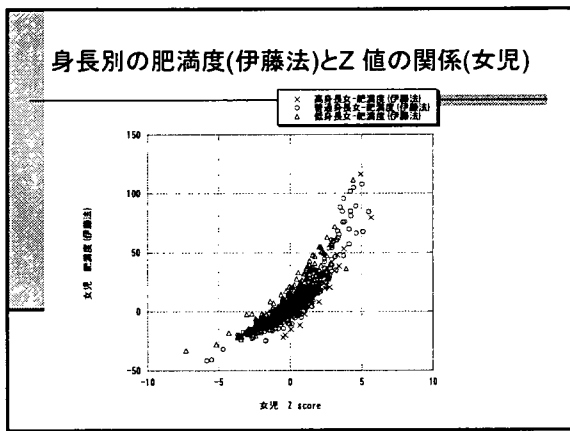
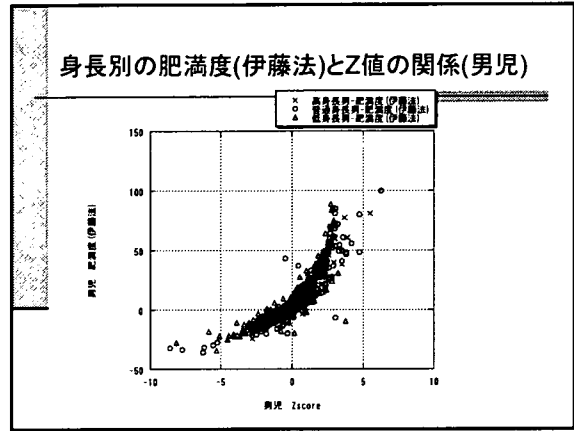
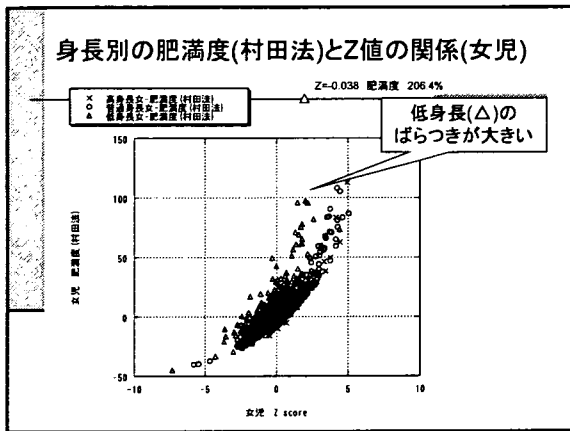


結果について

- 予想された通り肥満度とBMI Z値は非常に良い相関をした
- 伊藤法の方が、村田法よりも相関が良かった

⇒ 村田法は各年齢層で極端な値を除いていることから±2SDを基準に高身長、普通身長、低身長にわけてプロットしてみた

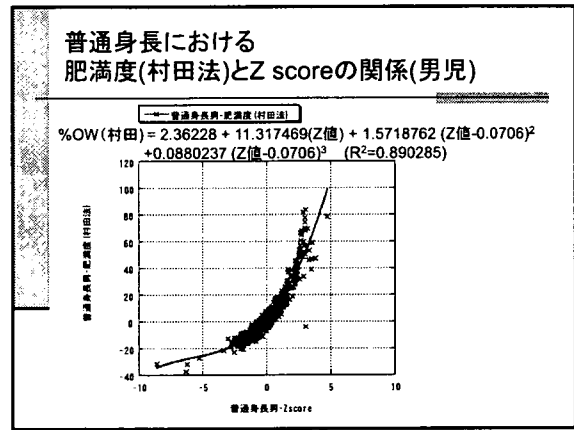




村田法女兒で極端に外れ値となった症例

11歳0ヶ月女兒
身長105.2cm(-5.75SD) 体重 18.6kg
BMI 16.8 kg/m² ⇒ Z値 -0.038

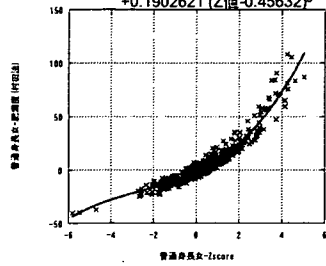
- 村田法による標準体重
11歳における $a=0.784$ $b=76.406$ より
標準体重=6.07kg ⇒ 肥満度 206.4%
- 伊藤法による標準体重
身長105.2cm ⇒ 標準体重16.3kg ⇒ 肥満度 14.1%
⇒ 村田法では肥満度を過大評価



普通身長における
肥満度(村田法)とZ scoreの関係(女兒)

——— 普通身長と肥満度(村田法)

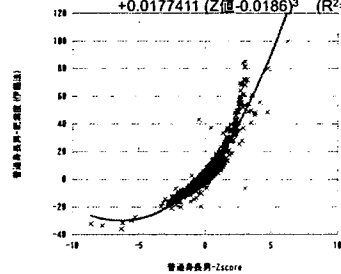
$$\%OW(\text{村田}) = -1.841271 + 11.065958(\text{Z値}) + 1.7785752(\text{Z値}-0.45632)^2 + 0.1902621(\text{Z値}-0.45632)^3 \quad (R^2=0.930001)$$



普通身長における
肥満度(伊藤法)とZ値の関係(男児)

——— 普通身長と肥満度(伊藤法)

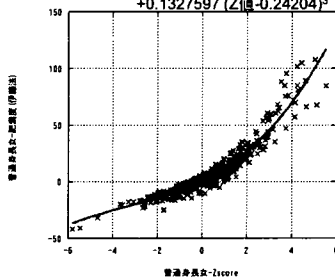
$$\%OW(\text{伊藤}) = 3.86318 + 11.508421(\text{Z値}) + 1.0760536(\text{Z値}-0.0186)^2 + 0.0177411(\text{Z値}-0.0186)^3 \quad (R^2=0.868741)$$



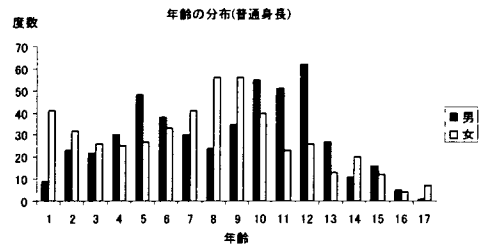
普通身長における
肥満度(伊藤法)とZ scoreの関係(女兒)

——— 普通身長と肥満度(伊藤法)

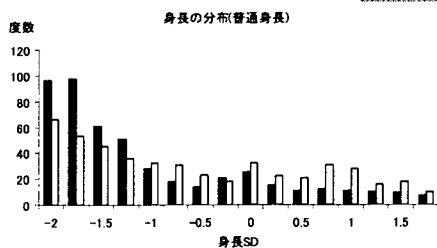
$$\%OW(\text{伊藤}) = 0.97075 + 10.426893(\text{Z値}) + 1.4348312(\text{Z値}-0.24204)^2 + 0.1327597(\text{Z値}-0.24204)^3 \quad (R^2=0.919129)$$



普通身長の子の年齢の分布



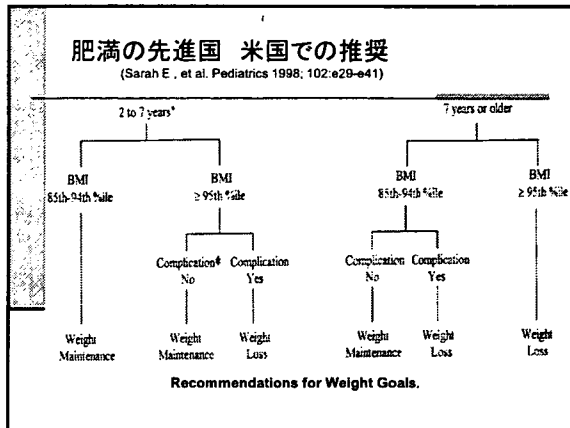
普通身長の子の分布



普通身長とはいえ、低身長に偏っている。
それでも相関はかなり良い

BMIと肥満度は非常に良い相関する!!

- BMIと肥満度は非常に良い相関することがわかった
- ⇒ BMIを肥満の代替指標として使っている国ではどのように使用しているのだろうか?
- ⇒ 肥満度20%以上は過体重、30%以上は肥満といった使い方がBMIでもできるだろうか?



Percentileに対応する肥満度

percentile		95p	85p	5p
村田法	男	26.5%	18.0%	-5.65%
	女	24.7%	16.2%	-9.47%
伊藤法	男	23.4%	15.7%	-8.49%
	女	23.2%	15.0%	-9.91%

正規分布では 5 percentile=-1.65 SD
85 percentile=+1.04 SD
95 percentile=+1.65 SD

肥満度に対応するZ値

肥満度		30%	20%	-15%
村田法	男	+1.46	+1.01	-2.39
	女	+1.63	+1.14	-1.69
伊藤法	男	+1.73	+1.33	-2.46
	女	+1.88	+1.32	-2.07

LMS methodはイギリスで生まれた方法。アメリカの昔の論文には%overweightという単語が存在する。1997年の合意からBMIを使用する傾向にあるアメリカの現場はどうなの？

米国でのアンケート調査

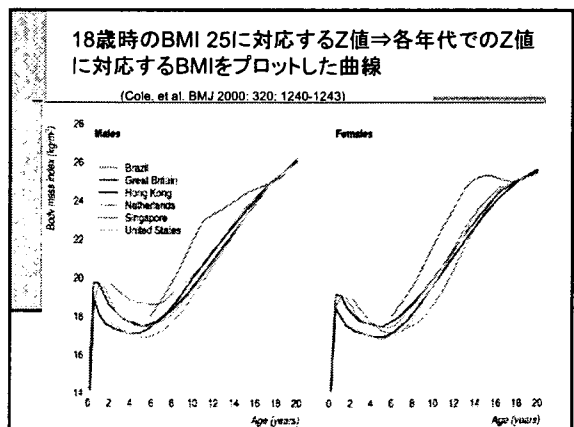
PNP: Pediatric Nurse Practitioners
(Sarah E. et al. Pediatrics 2002; 110: 222-228)
RD: Registered Dietitians

Assessment Method	% Pediatricians* (n = 178-188)	% PNPs* (n = 288-278)	% RDs* (n = 288-822)
BMI	82.1	77.9	73.0
	80.6	78.7	82.3
Skinfold thickness	75.8	68.3	74.7
	76.2	81.5	77.9
Waist-hip ratio/waist circumference	72.3	64.0	44.6
	19.2	16.6	37.8
Skinfold thickness percentile	12.5	13.3	19.9
	3.7	1.8	6.9
Waist-hip ratio/waist circumference	2.7	0.8	6.4

18歳時BMI25、30に対する各国のZ値

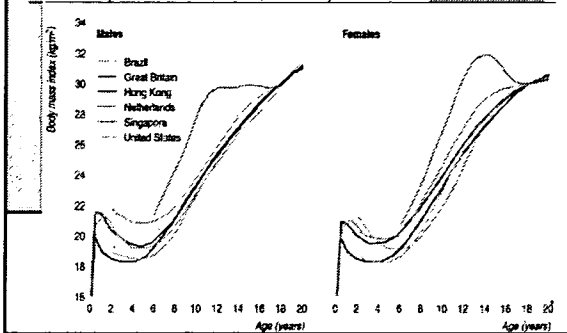
(Cole. et al. BMJ 2000; 320: 1240-1243)

国	男		女	
	BMI=25 Z 値	BMI=30 Z 値	BMI=25 Z 値	BMI=30 Z 値
ブラジル	1.68	3.1	1.03	2.1
英国	1.30	2.37	1.19	2.25
香港	1.19	1.86	1.29	2.10
オランダ	1.60	2.71	1.52	2.73
シンガポール	1.25	2.12	1.48	2.33
米国	0.91	1.84	0.97	1.76
日本	1.52	2.59	1.87	3.36



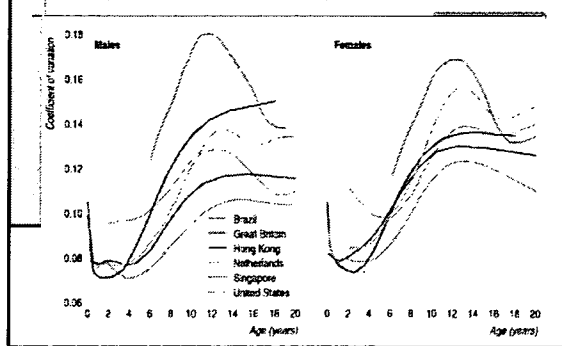
18歳時のBMI 30に対応するZ値⇒各年代でのZ値に対応するBMIをプロットした曲線

(Cole, et al. BMJ 2000; 320; 1240-1243)



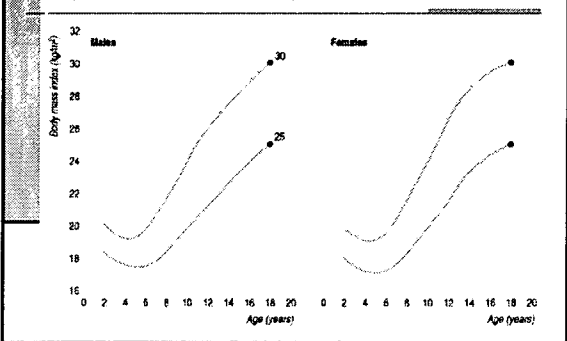
変動係数S値の各国の年齢での推移

(Cole, et al. BMJ 2000; 320; 1240-1243)



各年齢における過体重、肥満の基準の一案

(Cole, et al. BMJ 2000; 320; 1240-1243)

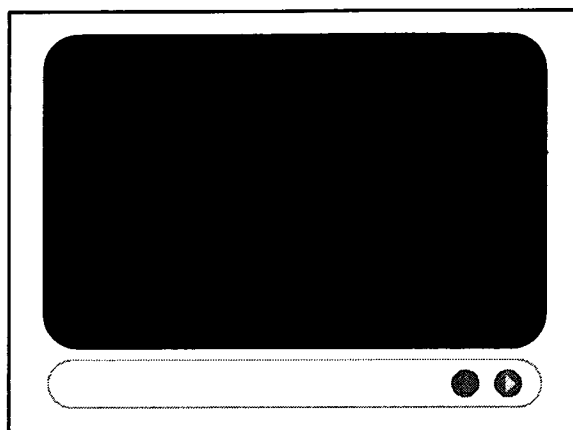


本検討の問題点

- Z値を求めるために使用した標準曲線が1980年前後のものであり、BMIと比較した肥満度とは secular trendが存在する
- 定義上普通身長でも圧倒的に低身長に偏っている
- 現在では、国によっては分布上正常範囲に入っても理想の体型というわけではないので、肥満を集団で評価するのは問題がある
(A fat man said, "I'm not fat in the US.")

結語(個人的な見解)

- 肥満度、BMIのどちらを用いても診療上大きな問題はない⇒どちらを用いても構わないが、国際的にはBMIが主流であり、文献上は1997年以降はBMIを使用しているものが圧倒的に多い。(Weight for heightのパーセントイルを用いているものもある)
- 世界と同じようにどこかのパーセントイルを基準にしても、代替指標であり診療上大きな問題はないと考える(日本人に合わせた基準であれば良い)
- ⇒また他の代替指標を見たり、必要なら検査すればいい
- 肥満の評価は、集団で評価できない
- ⇒BMI、肥満度どちらを用いるにしてもどこかを理想の値としなければならない



要約

【対象】閉経後骨粗しょう症の女性
 【試験内容】ゾレドロン酸5mg1年1回投与の有効性
 【試験期間】3年間
 【デザイン】二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験
 【主要評価項目】新規脊椎骨折と股関節骨折
 【副次評価項目】骨密度、骨代謝マーカー、安全性
 【結果】脊椎骨折の相対危険度 0.30(95%CI: 0.24-0.38)、
 骨盤骨折のハザード比 0.59(95%CI:0.42-0.83)、骨密度、
 骨代謝マーカーの改善、安全性は心房細動を除き同等
 【結論】ゾレドロン酸1年1回5mg投与は閉経後骨粗しょう症
 に有効 (研究はNovartis Pharmaにサポートを受けた)

背景

- 閉経後女性の骨折は、障害の原因として重要である
- 骨粗しょう症に関わる医療費は、アメリカだけでも年間180億円と見積もられている
- ビスフォスフォネートは破骨細胞による骨吸収を阻害して脊椎骨折を減少させる
- 経口ビスフォスフォネートはコンプライアンスが悪い
- ゾレドロン酸を1回投与により骨代謝を減少させ、少なくとも12ヶ月は骨密度を改善させたという報告がある

無機ピロリン酸とビスフォスフォネート

When R¹ is an OH group, binding to bone is enhanced

R² site determines anti-resorptive potency biochemically, including effects on binding to hydroxyapatite

Both phosphonate groups act as a "bone hook" and are essential for both binding to hydroxyapatite and biochemical mechanism of action

ビスフォスフォネートは生理的な石灰化抑制物質である無機ピロリン酸のアナログである

Inorganic pyrophosphate (PP_i)

Russell, R. G. G. Pediatrics 2007;119:S150-S162

ビスフォスフォネートの分類

"Simple" bisphosphonates

Etidronate (Didronel)

Clodronate

Nitrogen-containing bisphosphonates

Pamidronate (Aredia)

Alendronate (Fosamax)

Ibandronate (Boniva)

Zoledronate (Zometa)

Risedronate (Actonel)

1000倍の骨吸収抑制作用?

Russell, R. G. G. Pediatrics 2007;119:S150-S162

ビスフォスフォネートの作用点

Non-nitrogen-containing BPs

Incorporated into intracellular analogues of ATP

clodronate, etidronate, tiludronate

Nitrogen-containing BPs

Inhibit the prenylation and function of GTP-binding proteins required for osteoclast formation, function, and survival

Rho
Rac
cdc42

alendronate, risedronate, ibandronate, pamidronate, zoledronate

Russell, R. G. G. Pediatrics 2007;119:S150-S162

方法

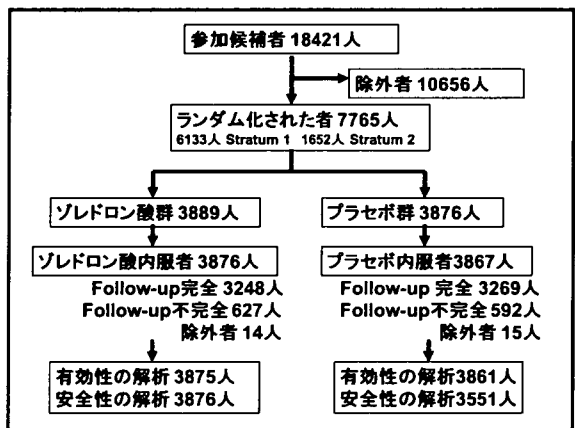
- 国際的、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照臨床試験
- 治療群 ソレドロン酸5mgを15分で投与
プラセボ群 プラセボを15分で投与
- 試験開始時、12ヶ月時、24ヶ月時に上記治療を施行
- 全員がカルシウム(1000-1500mg)とビタミンD(400-1200IU)を経口で内服
- 3ヶ月ごとに電話インタビュー
- 6, 12, 24, 36ヶ月時にクリニックを受診

対象

- 65-89歳の閉経後女性
- 大腿骨頸部の骨密度が
Tスコア -2.5以下、または
Tスコア -1.5以下
2つの軽度脊椎骨折または1つの中等度脊椎骨折
- ビスフォスフォネート服用歴のある者も試験に参加したが、ワッシュアウトの時間が取られた
- 他の骨粗しょう症の治療の併用は許され、第1層には、併用治療の無いもの、第2層には併用治療のあるものが割り当てられた

除外基準

- 副甲状腺ホルモン、フッ化ナトリウム、ストロンチウムの使用歴、6ヶ月以内の蛋白同化ホルモン、成長ホルモン使用歴、12ヶ月以内の糖質ステロイドの全身投与歴のあるもの
- 血清カルシウムが2.75mmol/l以上または2.0mmol/l以下
- クレアチニンクリアランスが2回測定して1回でも30ml/minを下回っているもの
- 蛋白尿が2+以上のもの



評価項目

- 主要評価項目
第1層の人では、新規脊椎骨折と股関節骨折
第2層の人では、大腿骨骨折
- 副次評価項目
脊椎以外の骨折、検査上の骨折、骨密度の変化(股関節、大腿骨頸部、腰椎)、骨代謝マーカーの変化

安全性

- 有害事象は、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) で分類された
- 点滴後3日以内に起こる5大副作用(発熱、筋肉痛、インフルエンザ様症状、頭痛、関節痛)は、個々に分析された
- 腎機能評価に、5035人において点滴後9-11日の血清クレアチニンが測定され、0.5mg/dl以上上昇している人を重大な上昇とした
- 559人において3回目の点滴前と点滴後9-11日に、12誘導心電図が施行された(QT延長のある人は除かれた)
- 視覚障害、顎骨壊死、低カルシウム血症、腎機能、骨治療不全、心血管障害、股関節や膝の骨壊死、死亡が有害事象としてモニターされた

統計学的解析

- 効果の評価はランダム化した人の中で途中で信頼性の問題で参加施設から除かれた29人を除く全ての人で行った。少なくとも1回ゾレドロン酸を投与されたものは安全性の評価を行った。
- 第1層の脊椎新規骨折は、相対危険度と95%信頼区間で表現した。検査上の骨折は、Kaplan-Meier法を用いて、ハザード比で表現した。骨マーカーについては共分散分析。安全性についてはフィッシャーの検定を行った。
- 主要評価項目については中間解析がされて、最終的に脊椎骨折については $P < 0.0496$ 、骨盤骨折については $P < 0.0408$ を有意とした。
- その他は、両側検定で $P < 0.05$ を有意とした。
- プラセボで年間1.9%(脊椎骨折)1.8%(骨盤骨折)の発症率と考慮、90%のパワーで、ゾレドロン酸群が50%の骨折を減らせるように例数を設定した。

結果

- 脊椎骨折 プラセボ群 10.9% ゾレドロン酸群 3.3%
リスク差 7.6%⇒NNT=13人
- 骨盤骨折 プラセボ群 1.4% ゾレドロン酸群 2.5%
リスク差 1.1%⇒NNT=91人

Table 2. Relative Risk of Fracture Incidence in the Two Study Groups.*

Type of Fracture	Placebo no. of patients (%)	Zoledronic Acid	Relative Risk or Hazard Ratio (95% CI)†	P Value
Primary end points				
Morphometric vertebral fracture (stratum 1)	310 (10.9)	92 (3.3)	0.30 (0.24-0.38)	<0.001
Hip fracture	88 (2.5)	52 (1.4)	0.59 (0.42-0.83)	0.002
Secondary end points				
Nonvertebral fracture	368 (10.7)	292 (8.0)	0.75 (0.64-0.87)	<0.001
Any clinical fracture	456 (12.8)	308 (8.4)	0.67 (0.58-0.77)	<0.001
Clinical vertebral fracture	84 (2.6)	39 (9.5)	0.23 (0.14-0.37)	<0.001
Multiple (≥2) morphometric vertebral fractures (stratum 1)	66 (2.3)	7 (9.2)	0.11 (0.05-0.23)	<0.001

脊椎骨折の相対危険度 0.3(95%CI: 0.24-0.38)
脊椎以外の骨折の相対危険度 0.75(95%CI: 0.64-0.87)

骨密度と代謝マーカー

- 骨密度 ゾレドロン酸群が上昇した
骨盤 6.02%(95%CI: 5.77-6.28)
腰椎 6.71%(95%CI: 5.69-7.74)
大腿骨頸部 5.06%(95%CI: 4.76-5.36)
- 骨代謝マーカーはゾレドロン群が低下した(図3)

Event	Placebo (N = 3852) no. of patients (%)	Zoledronic Acid (N = 3862)	P Value
General			
Any adverse event	3616 (93.9)	3688 (95.5)	0.002
Any serious adverse event	1158 (30.1)	1126 (29.2)	0.40
Death	112 (2.9)	130 (3.4)	0.27
Discontinuation of follow-up owing to adverse event	70 (1.8)	30 (0.8)	0.41
Renal events			
Increase in serum creatinine ≥ 0.3 mg/dL	10 (0.4)	31 (0.8)	0.001
Urinary protein $> 2+$	5 (0.2)	13 (0.3)	0.06
Calculated creatinine clearance < 30 mL/min	152 (3.9)	160 (4.1)	0.69

・有害事象全体ではゾレドロン酸群が多かったが、重篤な有害事象は有意な差を認めなかった。
・ゾレドロン酸群でクレアチニン上昇認めたが一過性だった

	Placebo (N = 3852) no. of patients (%)	Zoledronic Acid (N = 3862)	P Value
Five most common post-dose symptoms (≤3 days after infusion)‡			
Pyrexia	79 (2.1)	621 (16.3)	<0.001
Myalgia	66 (1.7)	365 (9.5)	<0.001
influenza-like symptoms	61 (1.6)	301 (7.8)	<0.001
Headache	90 (2.3)	273 (7.1)	<0.001
Arthralgia	76 (2.0)	245 (6.3)	<0.001
Any of the five most common post-dose symptoms			
After first infusion	237 (6.2)	1221 (31.6)	<0.001
After second infusion	79 (2.1)	253 (6.6)	<0.001
After third infusion	42 (1.1)	108 (2.8)	<0.001

五大副反応：発熱、筋肉痛、インフルエンザ様症状、頭痛、関節痛
五大副反応はプラセボよりも多い

Cardiovascular events	Placebo (N = 1852) no. of patients (%)	Zoledronic Acid (N = 1862) no. of patients (%)	P Value
Atrial fibrillation			
Any event	73 (1.9)	94 (2.4)	0.12
Serious adverse event	20 (0.5)	50 (1.3)	<0.001
Stroke			
Serious adverse event	88 (2.3)	87 (2.3)	0.94
Death from stroke	11 (0.3)	20 (0.5)	0.15
Myocardial infarction	45 (1.2)	38 (1.0)	0.44
Death from cardiovascular causes	33 (0.9)	39 (1.0)	0.55

・重篤な心房細動がゾレドロン酸群で0.8%多かった
 ・559人の12誘導心電図検査では両者に差は無かった

考案

- 70%脊椎骨折率を下げたのはビスフォスフォネート経口治療による研究に比べて大きい
- 最初の経静脈投与後に起こる五大副作用は他のビスフォスフォネートと同様であった
- 顎骨壊死は認められず、後から調査したら両群で疑い例が1例あった
- 重篤な心房細動はゾレドロン酸投与群で有意に多かったが、発症時期は投与後30日を越えて様々であった
- 不整脈や心房細動とゾレドロン酸の関係についての研究はない(今回血中カルシウムは両群で差は無かった)

結論

- 1年1回ゾレドロン酸5mg点滴投与は3年間の追跡では、脊椎骨折や他の骨折の危険度を有意に持続的に低下させる
- この治療法の安全性は、一般的には許容できる範囲内である
- ビスフォスフォネート内服は、現実にはコンプライアンスが悪いので、1年1回ゾレドロン酸点滴投与は有望な治療法である可能性がある

今後の文献検索の予定

- 骨形成不全症の自然歴
- 骨形成不全症に対するビスフォスフォネート治療
 - ⇒バミドロン酸に対しては、小児内分泌学会で保険適応は無いがガイドラインを出している
- ビスフォスフォネートの安全性 短期使用
- ビスフォスフォネートの安全性 長期使用
 - ⇒成人において、アレンドロネート10年使用というのが最長か?
- ビスフォスフォネートの副作用のまとめ
 - ⇒顎骨壊死や大理石病など
- 小児に対するビスフォスフォネートの安全性(骨密度は骨増量を表しているが骨強度を表しているものではない)
 - ⇒世界で骨形成不全症に対する保険適応のある国はない?

小児ネフローゼ症候群の初期治療に関する臨床試験のプロトコル紹介

6月12日
腎臓科佐古まゆみ

医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究

研究課題
小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備

主任研究者
和歌山県立医科大学小児科 吉川徳茂

これまでの流れ

- 2005年11月 2006年度厚生労働科学研究費補助金に申請
- 2006年3月⇒採択されず
- 2006年6月 2007年度申請に向けて始動
- 2006年8月 第1回ネフローゼ症候群試験検討会
試験のコンセプト検討、申請対策検討
- 2006年10月 第2回ネフローゼ症候群試験検討会
プロトコル第1.0版、CRF案、説明同意文書案作成
- 2006年11月 2007年度厚生労働科学研究費補助金に申請
- 2007年4月 採択
- 2007年5月 第1回班会議

研究の背景 1

小児ネフローゼ症候群
年間発症患者約1000人
(小児慢性特定疾患治療研究事業に登録)

1960年代に国際小児腎臓病研究班が合意・提唱した2ヶ月間のプレドニゾン治療(国際法)

↓ 90%
寛解

↓ 60%再発

↓ 40%頻回再発

↓
ステロイドの長期使用による有害作用
(成長障害、骨粗しょう症etc)

研究の背景 2

- 再発防止のため、初発時ステロイドの長期投与がおこなわれているが、長期投与による副作用が大きな問題である
- 日本小児腎臓病学会で実施したアンケート調査では、初発時のプレドニゾン治療期間は2～12ヶ月と施設により大きな差がある (2005)

適切なプレドニゾン治療法の科学的な検定が早急に必要である

目的

- 再発と副作用の少ない国際的に通用する小児ネフローゼ症候群の初期治療法の確立
- 腎臓専門医と一般小児科医の参加した小児腎疾患拡大臨床試験ネットワークの構築

これまでの研究

- メタアナリシスによると、3-7ヶ月の初発時プレドニゾン治療は2ヶ月の国際法治療に比し、再発を減らす(コクランレビュー2005)
 - これまでの治療研究ではステロイドの副作用の評価が不十分、症例数も少ない(1群20-30例)(コクランレビュー2005)
 - 「適切にデザインされた、十分な症例数のランダム化比較試験が必要である」と結論(コクランレビュー2005)
- わが国の国際法による頻回再発頻度(約20%)は海外での長期投与方法(20-30%)と変わらない

仮説
2ヶ月投与(国際法)と6ヶ月投与(長期投与方法)の有効性に差がない

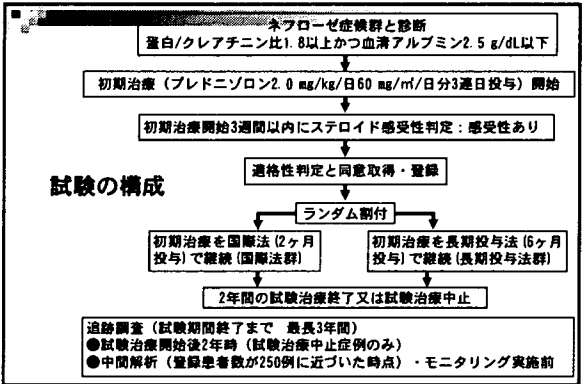
検証
2ヶ月投与は6ヶ月投与に対し非劣性
ハザード比の閾値1.3

研究計画

初発小児ネフローゼ症候群を対象としたプレドニゾン国際法(2ヶ月投与)と長期投与方法(6ヶ月投与)の有効性と安全性の多施設共同オープンランダム化比較試験

- プレドニゾン国際法(2ヶ月投与)が長期投与方法(6ヶ月投与)に対して頻回再発までの期間において非劣性であることを検討する
- 国際法(2ヶ月投与)と長期投与方法(6ヶ月投与)の有害事象を比較する

主要評価項目：頻回再発までの期間
 目標症例数：250例(各群：125例)
 症例登録予定期間：2007年9月～3年間
 試験実施予定期間：2007年9月～5年間



適格基準

- ① 以下のすべてを満たす初発の特異性ネフローゼ症候群と診断された患者
 - i) 尿蛋白/クレアチニン比1.8以上
 - ii) 血清アルブミン2.5 g/dL以下
- ② 初期治療プレドニゾン60 mg/m²/日分3連日投与(最大投与量80 mg/日)が行われている患者
- ③ 初期治療開始3週間以内*にステロイド感受性を示す(試験紙法で早期尿蛋白陰性化を3日間連続して確認できた)患者
- ④ 初期治療開始時年齢が1歳以上15歳以下の患者
- ⑤ 説明同意文書による同意が患者の代諾者から得られた患者

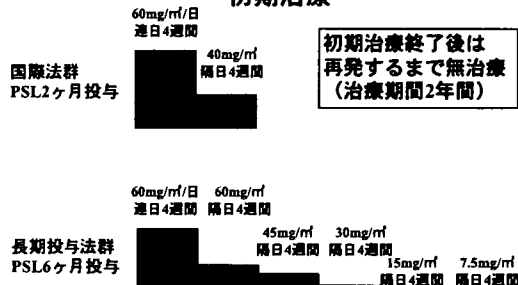
除外基準

- ① IgA腎症等の腎炎性ネフローゼ症候群と診断された患者
- ② 血管性紫斑病、全身性エリテマトーデスを伴う患者
- ③ 登録前に免疫抑制剤による治療歴のある患者
- ④ 初期治療開始時に薬剤治療にてコントロール不良な高血圧を有する患者*
- ⑤ 登録時に腎機能低下(推定糸球体濾過率60 mL/分/1.73/m²未満)を有する患者
- ⑥ ステロイド治療により病状を増悪させるおそれのある活動性のある感染症(結核など)を有する患者
- ⑦ 初期治療開始時に重篤な肝機能障害(GOT又はGPTが基準値上限の2.5倍以上)を有する患者
- ⑧ 妊娠中、又は試験治療期間中に妊娠を希望する患者
- ⑨ その他、研究責任医師又は分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者

登録後の除外

- 登録後、プレドニゾン投与開始4週間以内に、試験紙法で早期尿蛋白2+以上を3日間以上連続して確認した患者は、本試験の対象とならないため、「登録後の除外」とし、登録後除外緊急報告書(別添資料)に報告する。

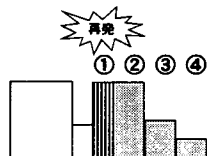
初期治療



再発時治療

●国際法群 (2ヶ月投与)

- ①60 mg/m²/日 or 2.0 mg/kg/日(最大投与量80 mg/日)分3連日投与試験紙法で尿蛋白陰性を3日間連続して確認するまで
- ②60 mg/m²/回 or 2.0 mg/kg/回(最大投与量80 mg/回)隔日朝1回投与2週間
- ③30 mg/m²/回 or 1.0 mg/kg/回(最大投与量40 mg/回)隔日朝1回投与2週間
- ④15 mg/m²/回 or 0.5 mg/kg/回(最大投与量20 mg/回)隔日朝1回投与2週間

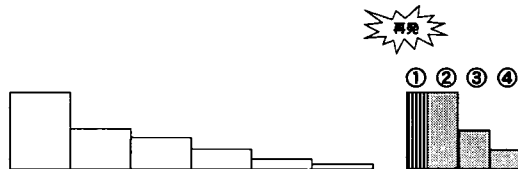


再発時治療

●長期投与方法群 (6ヶ月投与)

6ヶ月投与中に再発した場合
⇒再発時期に応じて再発時治療を規定

6ヶ月投与終了後に再発した場合
⇒国際法群と同じ再発時治療を行う



併用禁止薬

- プレドニゾン以外の免疫抑制剤
シクロスポリン, シクロフォスファミド, アザチオプリン, ミゾリピンなど
- 柴苓湯

試験治療の中止基準

- ①試験治療期間中に頻回再発の定義を満たした場合
- ②試験治療期間中にステロイド抵抗性の定義を満たした場合
- ③患者又は代諾者が試験治療の中止を申し出た場合
 - i) 有害事象と関連する理由により、中止を申し出た
 - ii) 有害事象と関連しない理由により、中止を申し出た
- ④研究責任医師又は分担医師が有害事象により試験治療の継続困難と判断した場合
- ⑤研究代表者又は各実施医療機関の倫理審査委員会から試験中止の連絡を受けた場合
- ⑥試験治療期間中に併用禁止薬を使用した場合
- ⑦追跡不能
- ⑧死亡
- ⑨その他