

観察項目	最終時	試験治療期間 (2年間)												追跡期間 (8.5)
		0	1	2	4	6	9	12	15	18	21	24	(24) 依従時	
治療開始後(月)		0	1	2	4	6	9	12	15	18	21	24	(24) 依従時	
身長、体重、血圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
試験薬剤投与状況	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
有害事象の評価		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
再発の評価		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
尿検査		(再発診断時にも実施)												
早期尿蛋白定性	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
早期尿蛋白定量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
早期尿Cr定量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液検査		(再発診断時にも実施)												
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
TP, Alb, Cr, BUN	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Na, K, GOT, CPT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
骨密度	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

### 追跡調査

2年間の試験治療終了又は試験治療中止

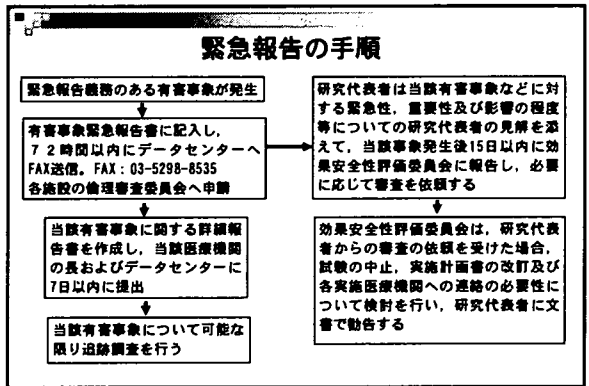
追跡調査 (試験期間終了まで 最長3年間)

- 試験治療開始後2年時 (試験治療中止症例のみ)
- 中間解析 (登録患者数が250例に近づいた時点)・モニタリング実施前

身長、体重、血圧  
寛解状態：完全寛解、再発中、慢性腎不全  
再発：頻回再発化の有無、再発回数、再発確認日、ステロイド感受性又は抵抗性  
治療：プレドニゾン投与状況など  
尿検査：早期尿蛋白定性  
重篤な有害事象の持続状況

### 有害事象

- 本試験での有害事象
  - 2年間の試験治療期間中のあらゆる好ましくない症状、徴候、疾患、検査値の異常
  - 試験治療や処置との因果関係は問わない
- 緊急報告義務のある有害事象
  - ①重篤な有害事象
  - ②重症度がGrade 4又はGrade 5の有害事象
  - ③その他、研究責任医師又は分担医師が医学的に重要な意味があると判断する有害事象



### エンドポイント

**主要評価項目 (primary endpoint)**  
頻回再発までの期間

**副次的評価項目 (secondary endpoint)**  
無再発期間、  
治療終了翌日からの無再発期間  
無再発割合  
再発回数 (回/患者/観察期間)  
ステロイド依存性への移行率  
ステロイド総投与量 (mg/m<sup>2</sup>/患者)、  
無治療期間  
有害事象発現割合

### 解析 - 症例数設定根拠

国際法群の長期投与法群に対するハザード比のマージンを1.3、長期投与法群の1年頻回再発率を19%としたとき、集積期間3年、追跡期間2年で国際法群の非劣性を証明するために必要な症例数

ハザード比 (HR)	HR/1.3	目標症例数	
		検出力70%	検出力80%
0.83	0.64	228	300
0.85	0.65	244	320

- 先行研究結果
  - 国際法(2ヶ月投与) 治療1年後頻回再発率14.9%
  - 4.5ヶ月投与法 治療1年後頻回再発率19.3%
  - 国際法の4.5ヶ月投与法に対するハザード比 0.84 (95%信頼区間0.44-1.58)
- 年間登録可能症例数80例×3年間⇒250例

### 解析対象集団

- 最終解析における有効性評価項目⇒FAS, PPS
- 最終解析における安全性評価項目⇒FAS
- 中間解析⇒FAS

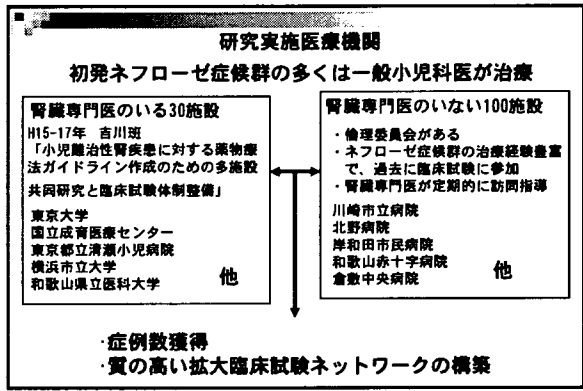
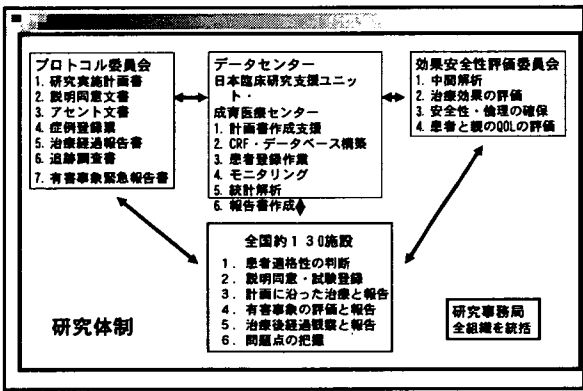
**FAS(Full analysis set) : 最大の解析対象集団**  
登録された患者のうち、登録後に除外された患者を除く患者の集団

**PPS(Per protocol set) : 実施計画書に適合した対象集団**  
FASのうち、中間解析やモニタリングで決定された実施計画書からの逸脱・違反例を除く集団

先行研究のデータは10年以上前  
⇒現在の治療成績は先行研究より改善している可能性あり  
先行研究の対照治療は4.5ヶ月投与だが本試験では6ヶ月投与  
⇒予想より頻回再発率が低いと、実際のイベント数が予測を大きく下回る可能性あり

中間解析（登録患者数が250例に近づいた時点）

- ①2群のイベント時期及びイベント数が同等あるいはそれに近い場合  
結果を公表して試験延長又は公表の予定を立てサンプルサイズを再設定し、試験延長
- ②中間解析時点で非劣性又は優越性が証明される見込みがある場合  
中間解析の結果は公表せずに症例登録を終了し、最終登録者の2年間の観察が終了するまで全対象者を追跡する
- ③試験治療の明らかな劣性あるいは逆に優越性が示された場合  
症例登録及び試験を中止し、中間解析の結果を公表



“小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法を検討：サルブタモール持続吸入を対象とした多施設共同盲検ランダム化比較試験”

計画にあたっての先行調査

2007年6月19日  
国立成育医療センター  
臨床研究フェロー 前川貴伸

背景

気管支喘息発作治療

- ・GINA (global initiative for asthma) 2005
- ・BTS (British guideline)
- ・NAEPP (US guideline) 2002
- ・JPGL (Japanese guideline) 2005
- ・各ガイドラインでの気管支喘息発作に対する初期治療に大きな差異はない。
- ・しかし、重症発作に対する追加治療について日本国内外で大きな違いがある。

背景  
気管支喘息発作治療

- ・日本の小児気管支喘息治療ガイドライン (JPGL2005) では、重症喘息発作治療法として イソプロテレノール持続吸入療法 が推奨されている。
- ・しかし、この治療法は経験に基づく選択であり十分なエビデンスを有さない。従って、他国のガイドラインには一言として記載がない。

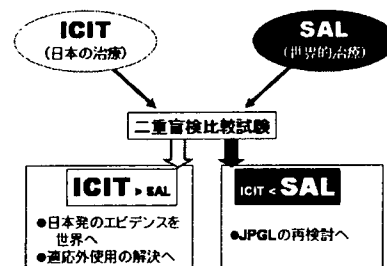
急性発作薬物療法プランJPGL2005 (2~15歳)

	小発作	中発作	大発作
初期治療	b <sub>2</sub> 刺激薬吸入	b <sub>2</sub> 刺激薬反復吸入 O <sub>2</sub> 吸入	入院 b <sub>2</sub> 刺激薬反復吸入 O <sub>2</sub> 吸入、輸液 ステロイド薬静注 アミノフィリン点滴
追加治療	b <sub>2</sub> 刺激薬反復吸入	ステロイド薬投与 (静注・経口) and/or アミノフィリン点滴	イソプロテレノール 持続吸入療法、 ステロイド薬静注 反復

→根拠なく経験敵に標準化されている世界標準との間に齟齬

背景

- ・イソプロテレノール持続吸入療法とサルブタモール持続吸入療法の治療効果を比較するため、多施設共同、盲検化、ランダム化比較試験を立案する。(主任研究者：勝沼先生、慈恵医科大学)
- ・平成19年度厚生労働科学研究費補助金による“医療技術実用化総合研究事業”として研究立案に対する研究費を申請、認可された。



## 背景


### イソプロテノール持続吸入

- ・イソプロテノール持続吸入は経験的ではあるが、国内に症例蓄積がある。
- ・ただし、施設間の治療方法に若干の差異があり、摺り合わせが必要である。

## 背景

### サルブタモール持続吸入

- ・サルブタモール持続吸入は国内ではごく限定された施設での実施に限られている。従って、各施設の絶対的経験が少ない。
- ・過去の喘息重症発作に対する治療効果判定を目的としたRCTではサルブタモール持続吸入をワームアップとするものが多く、一定のコンセンサスはあると考えるが、初期治療としての位置づけ、間欠吸入との位置づけはガイドライン間でも微妙に異なり、未だ流動的である。




## NAEPP

National Asthma Education and Prevention Program

Doses			
Maintenance	Adult Dose	Child Dose*	Comments
<b>Advair</b> 250/10/625 mg inhaler 250/10/625 mg inhaler 250/10/625 mg inhaler	2.5-7.5 mg every 24 hours in 1-4 inhalations or 2.5-7.5 mg every 12 hours in 1-4 inhalations	0.5-2.5 mg every 24 hours in 1-4 inhalations or 0.5-2.5 mg every 12 hours in 1-4 inhalations	Daily active for nighttime and rescue use. For optimal effect, allow 30 minutes to 1 hour after use.
<b>MDI</b> 60 mcg inhaler	4-8 puffs every 24 hours in 1-4 inhalations or 4-8 puffs every 12 hours in 1-4 inhalations	4-8 puffs every 24 hours in 1-4 inhalations or 4-8 puffs every 12 hours in 1-4 inhalations	An alternative as rescue therapy if unable to use inhaler.

<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma>



## NAEPP

National Asthma Education and Prevention Program

- ・EPR(Expert Panel Report) -2を反映させて(慢性期治療に関する改訂) 2002年に改訂。
- ・1時間のベネトリン反復吸入に不応で、発作重症度の高いもので (PEF<50%)、入院治療、SABA持続吸入を考慮。
- ・持続時間についての記載はない。
- ・EPR-3が検討段階にあり、その検討によって持続吸入療法の位置づけが変わる可能性(初期治療として3時間程度持続吸入を行い、不応なら間欠?)

→現在内容を確認中。

**Figure 12. Management of Asthma Attacks: Hospital-Based Care**

**Initial Assessment**

**Initial Treatment**

**Response to Initial Treatment**

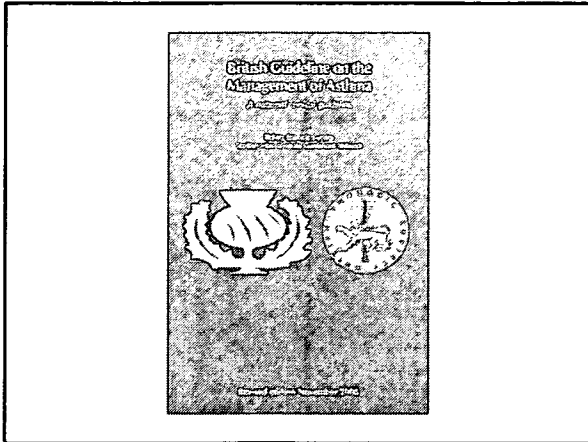
**Poor Response Within 1 Hour**

**Admit to Intensive Care**

**GINA Ped update.2005**

## GINA 2005

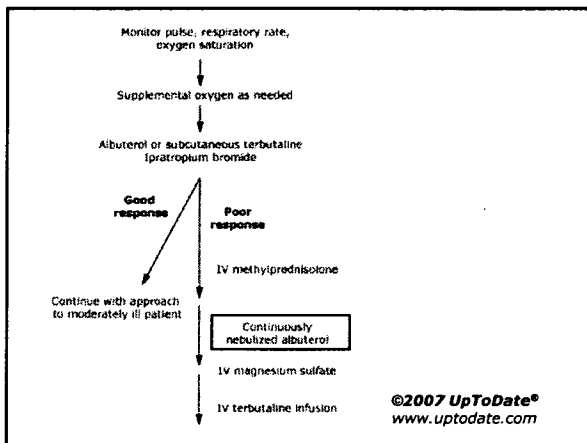
- ・重症気管支喘息発作に対するβ2刺激薬の間欠吸入と持続吸入との優劣は、議論の余地がある。
- ・安全性では持続吸入が紙一重で有利かもしれないし、効果では間欠吸入がやや有利かもしれない



## British Guideline on the Management of Asthma

2008

- Evidence level 1+
- 喘息急性発作に対するβ<sub>2</sub>刺激薬持続吸入は、少なくとも間欠吸入と同等の効果が認められる。また、重症あるいは初期治療不応例などの末梢気道閉塞が強い症例に対してはより効果がある。
- しかし、ほとんどの急性発作はβ<sub>2</sub>刺激薬間欠吸入にしっかり反応してくれる。



## Severe asthma exacerbation (PIS)≥12

- Patients who have received three doses of intermittent therapy and require additional albuterol therapy may be treated intermittently every 30 to 45 minutes or may be switched to continuous therapy. (10mg/h: 5-10kg, 15mg/h: 10-20kg, 20mg/h: 20-kg)

©2007 UpToDate®  
www.uptodate.com

## シミュレーションの主目的

- 実施経験の少ないサルブタモール持続吸入実施可能性、治療量設定、安全性の評価、盲検化可能性を確認する。
- 初期治療-持続吸入の開始基準-治療完了の一連の流れを一般診療に外挿し、妥当な試験治療デザインを考える材料とする。
- 主要評価項目の選別する。
- 急性期治療前の同意取得、CRF記入をシミュレーションする。

## 対象設定①

- 初期治療不応を対象とする。
- ベネトリン吸入3回、ステロイドiv 1回に不応なもの。2時間で評価。
- 実地臨床ではベネトリン反復吸入およびステロイド投与不応を持続吸入療法の適応としている施設が多い。
- ただし、国外の持続吸入療法はより初期治療よりにシフトしている印象はある。

## 対象設定②

- ・ 最重症例をどうするか？
- ・ 初期治療の反応性を観察する余裕のない症例が約10%程度含まれる。
- ・ 治療選択・介入時期などアプローチが異なるので、別の対象群と考え除外するか、あるいは重症度別（スコア別）に層化解析の対象とするか。

## 観察期間

- ・ 国外での持続吸入療法が比較的初期の段階に位置づけされつつある。
- ・ ベネトリンの長時間吸入についての安全性の担保がなされていない。
- ・ 現時点では3時間の持続吸入療法の効果判定とすることを考えている。

## 観察項目①

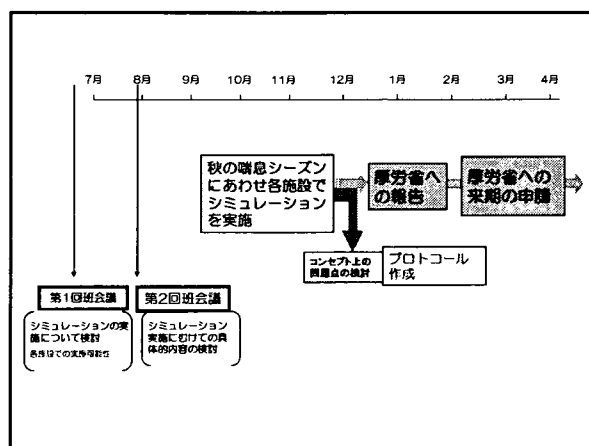
- ・ 有効性評価項目
- ・ 気管支喘息の“臨床的改善”を表現するよい代替エンドポイントがない。
- ・ 過去の気管支喘息発作の臨床研究を振り返ると、ピークフローの実施可能性が低い年齢では、ほぼ全例臨床的スコアリングを代替エンドポイントとして用いている。
- ・ スコアリングについての候補はPスコアとmodified CAS(Clinical Asthma Score)を検討する。

## 観察項目②

- ・ 安全性評価項目
- ・ 有害事象、特に循環器系に対する安全性
- ・ 血清K値の低下
- ・ 血清CK値の上昇
- ・ 心電図変化
- ・ 薬剤血中濃度（特にサルブタモールの蓄積効果の有無を調べる目的）については、3時間に限った研究とするならば、現実的ではないかもしれない。

## まとめ

- ・ 海外での持続吸入の位置づけは変わりつつある事がわかった。
- ・ 問題は、サルブタモール持続吸入を国外の研究との比較可能性を保った形で、いかに日本の実地臨床に外挿できるか検討が必要。
- ・ 観察対象の設定、観察対象に対する治療効果をもっとも鋭敏に反映する評価項目をさらに検討する必要がある。



2007. 6. 26 臨床研究センター抄読会

ARTHRITIS & RHEUMATISM  
Vol. 49, No. 6, May 2007, pp 1149-1200  
DOI 10.1002/art.21779  
© 2007, American College of Rheumatology

### The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment

Results of a Phase IIb Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial

リツキシマブの臨床応用

### 背景

- リツキシマブとは？
- 抗CD20モノクローナル抗体(生物学的製剤)

マウス由来  
ヒト由来

### 背景

リツキシマブのB細胞に対する作用機序

antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity  
complement-mediated cytotoxicity  
apoptosis

### 背景

- 現在日本で適応が認められている疾患は、B細胞性非ホジキンリンパ腫のみ。
- 米国では2006年に関節リウマチにも適応が認められている。
- 米国および日本でSLEに対する臨床試験が進行中である。

その他にもTTP、Wegener's Granulomatosis、ネフローゼ症候群などの疾患での使用報告例もあり。

### 背景

自己免疫疾患におけるB細胞の役割

B細胞レセプター  
コストイムレーション分子  
自己抗体  
自己免疫疾患

### 背景

CD20抗体によるB細胞の分化の制御

B細胞の再構成  
免疫系のリセット  
寛解導入へ

リツキシマブ 通常効果  
リツキシマブ 早期効果

## 背景

### ・ネフローゼ症候群・・・

大量の蛋白尿により血清蛋白が低下する病気  
→浮腫、乏尿、体重増加、腹水などの症状が出現

好発年齢：2-7歳。ただし、学童も少なくない

発生頻度：小児人口100,000人中5人

治療：ステロイド（プレドニン）

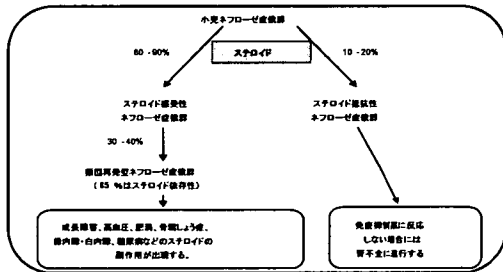
## 背景

### ・ネフローゼの原因・・・

1. 糸球体基底膜の荷電状態の変化
  - もともと基底膜は陰性荷電だがその破壊によって同じ陰性のアルブミンが漏出しやすくなる。
2. 液性因子
  - T細胞機能異常が示唆されている。
  - 実際、vascular permeability factorやglomerular permeability factorなどが蛋白尿の原因として知られている。
3. 糸球体上皮細胞に存在する蛋白、又は糖蛋白の異常
  - 現在知られているのは、先天性ネフローゼのネフリン、遺伝性ステロイド抵抗性ネフローゼのポドシン、p-アクチニン4。これらは「遺伝子異常」で生じる。

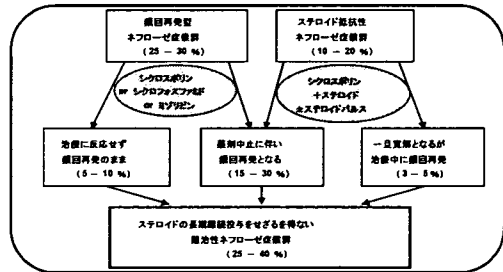
## 背景

### ・ネフローゼの予後・・・



## 背景

### ・ネフローゼの予後・・・



## 背景

### ・ネフローゼの予後・・・

- ステロイド長期使用による副作用
  - 眼病変(白内障・緑内障)
  - 骨病変(骨粗しょう症・大腿骨頭壊死 etc)
  - 肥満・耐糖能異常 など・・・
- ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群
  - 数カ月おきの血漿交換、ステロイドパルスなどが必要になる

## 背景

### ・(最終目標)ネフローゼ症候群への適応

2004年以降、海外の学術雑誌や国際学会で小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の有効性・安全性を示唆する症例報告が散見される。

- Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. Benz K, et.al *Pediatr Nephrol* (2004) 19:794-797
- Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. Nozu K, Iijima K et.al *Pediatr Nephrol* (2005) 20:1660-1663
- Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (2006) 21:1698-1700



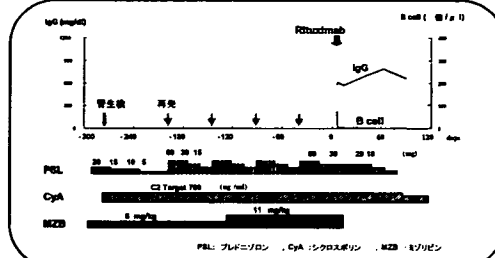
## 背景

### ・ 当院での経験例・・・

【症例】 14歳 男  
 【診断】 ステロイド依存性ネフローゼ症候群  
 【経過】 9歳 ネフローゼ症候群発症  
 ステロイド依存性で、これまでシクロスポリン、シクロホスファミド  
 (2.5 mg/kg/day 12週)の治療歴があるが、ステロイドを中止できず、  
 PSLを20 mg/日での約6年間内服していた。  
 12歳4ヵ月 発症後第2回  
 著明な成長障害(身長125.8 cm)、高血圧(122/70)、貧血(ヘモグロビン9.1 g/dl)あり、  
 シクロスポリン再導入、ミゾリビン服用下にもステロイド依存性  
 14歳4ヵ月 Rituximab 投与(375 mg/m<sup>2</sup>)  
 Rituximab 投与2ヵ月後にPSL中止、3ヵ月後の現在寛解維持。  
 【治療成績評価】 寛小変性(12歳4ヵ月)

## 背景

### ・ 当院での経験例・・・



ARTHRITIS & RHEUMATISM  
 Vol. 54, No. 5, May 2004, pp 1270-1280  
 EMBL 10.1002/art.21278  
 © 2004, American College of Rheumatology

## The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment

Results of a Phase IIb Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial

### Study design.

This phase IIb, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, international multifactorial trial of 9 different treatment regimens examined 2 dosage levels (and rituximab placebo) of both rituximab and glucocorticoids in a 3 × 3 configuration with concomitant MTX in patients with active RA.

Patients were evaluated at 4-week intervals between baseline and week 24.

### Patients. (include)

Outpatients were eligible for study if they were between 18 and 80 years of age.

Patients must have failed prior treatment, manifesting as a lack or loss of response to treatment with at least 1 but not more than 5 DMARDs (other than MTX) and/or biologic response modifiers.

Patients who were already taking oral glucocorticoids (10 mg/day of prednisone or equivalent) were included if the dosage had been stable for at least 4 weeks before trial entry.

### Patients. (exclude)

Patients were excluded if they had significant systemic involvement secondary to RA.

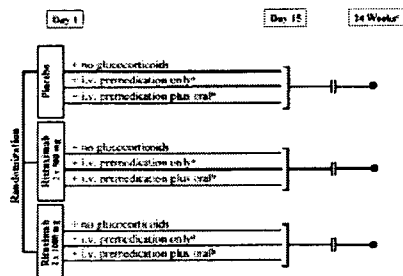
Evidence of significant other illnesses or laboratory abnormalities.

History of severe allergic or anaphylactic reactions to humanized or murine monoclonal antibodies.

Previous treatment with rituximab or any lymphocyte-depleting therapies.

In addition, patients were excluded if they had a history of recurrent significant infection.

## Study treatment.



All patients received a weekly regimen of MTX (10–25mg orally or parenterally) with folate (5 mg/week).

## Trial end points.

The **primary end point** of the trial was the proportion of RF-positive patients who met the **ACR 20% improvement criteria** (achieved an ACR20 response) at week 24.

**Secondary and exploratory analyses** examined group differences in **ACR50 and ACR70 responses**, and the effect on individual parameters of the ACR improvement criteria.

## Safety outcomes

were expressed as the incidence of **adverse events**, graded according to National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (CTC), version 2.0.

CD19 counts, measured by fluorescence-activated cell sorting, were used as a marker of the onset and **duration of peripheral B cell depletion**

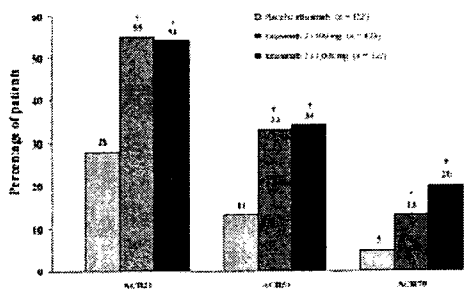
Effects on Ig levels, protective antibody titers, and human antichimeric antibody (HACA) levels were also evaluated.

## Statistical analysis.

Primary analyses were based on **intent-to-treat (ITT)**, with nonresponders imputed for all categorical end points (e.g., ACR and EULAR responses), and the last observation was carried forward for continuous variables (e.g., ACR improvement criteria and DAS28).

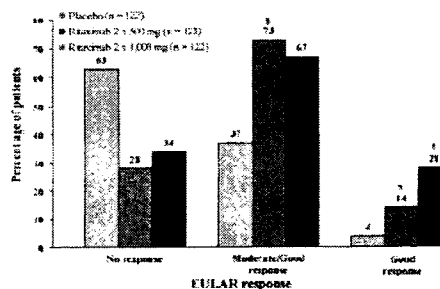
Contrast tests were conducted for rituximab 2 1,000-mg infusions versus placebo, and rituximab 2 500-mg infusions versus rituximab 2 1,000-mg infusions, in addition to a dose-response relationship in the ACR20 response across the upper- and lower-dose rituximab and placebo groups. No comparisons between the rituximab 2 500-mg infusions and placebo were originally planned.

## Efficacy outcomes.



There was no statistically significant difference in the odds of achieving an ACR20 response between the groups taking 2 × 1,000-mg infusions of rituximab versus 2 × 500-mg infusions of rituximab (odds ratio 0.93,  $P = 0.768$ ).

## EULAR



Trend toward a higher proportion of patients achieving a good EULAR response with 2 1,000-mg infusions of rituximab.

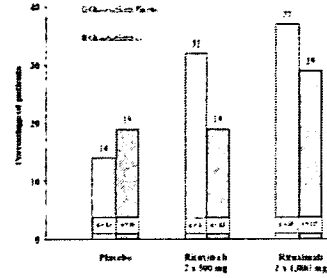
### Safety outcomes.

Table 3. Most frequently reported adverse events in the safety population (n = 4657)

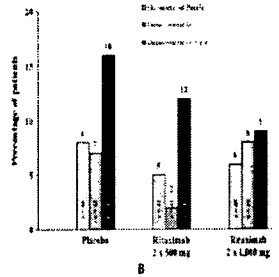
Adverse events	Rituximab placebo (n = 129)	Rituximab 2 x 500-mg infusions (n = 129)	Rituximab 2 x 1,000-mg infusions (n = 125)
All events	165 (126)	169 (131)	164 (132)
Flu-like symptoms	24 (18)	24 (19)	27 (22)
Headache	19 (15)	14 (11)	21 (17)
Nausea	13 (10)	5 (4)	19 (15)
URI	4 (3)	10 (8)	12 (10)
Nasopharyngitis	4 (3)	4 (3)	10 (8)
Arthralgia	3 (2)	2 (2)	11 (9)
Diarrhea	2 (2)	0 (0)	4 (3)
Fatigue	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Hypertension	1 (1)	1 (1)	3 (2)
Rhinitis	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Pharyngitis	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Upper respiratory tract infection	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Systemic lupus erythematosus	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Systemic sclerosis	1 (1)	0 (0)	0 (0)

\* All adverse events affecting ≥5% of patients in any one group are shown. Values are the number (%).  
 † RA is the primary endpoint. URI = upper respiratory tract infection.  
 ‡ Fluid allergy and exacerbation of RA in 1 patient each.  
 § Central infections: total number of central infections included in study for each group: 10 placebo, 10 rituximab 2 x 500-mg, 10 rituximab 2 x 1,000-mg. All infections occurred within 24 hours of rituximab infusion. Infection of the respiratory tract, urinary tract, and central nervous system in 1 patient each.  
 ¶ Infection, upper respiratory tract, viral, unspecified, occurred within 24 hours of rituximab infusion. Infection of the respiratory tract, urinary tract, and central nervous system in 1 patient each.

The majority (82%) of events in each group were mild to moderate in severity (NCI CTC grades 1-2).

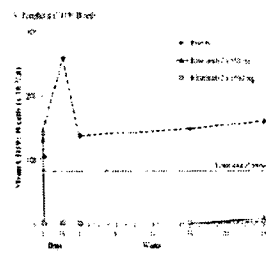


Without glucocorticoid premedication, these events were reported by 14% of the placebo group, 32% of the rituximab 2 x 500-mg infusions group, and 37% of the rituximab 2 x 1,000-mg infusions group, as compared with 19%, 19%, and 29% of these groups, respectively, following IV glucocorticoid premedication.

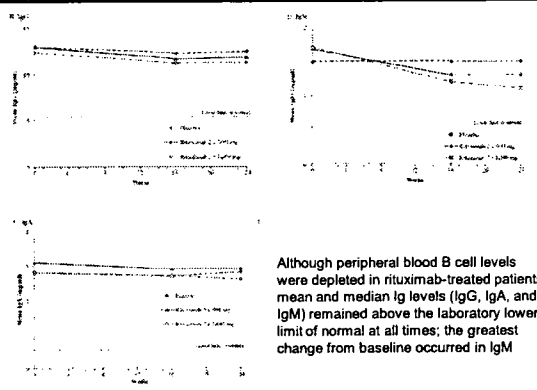


The number of patients who experienced these symptoms following the second infusion of the treatment course was substantially lower in all groups, irrespective of glucocorticoid premedication.

The addition of 2 weeks of oral prednisone treatment did not appear to provide any further reduction of acute infusion reactions with the second infusion.



**Pharmacodynamics.**  
 In the placebo group, peripheral B cell levels remained stable around baseline levels throughout the study period, after an initial transient increase during the 2-week glucocorticoid dosing period between rituximab placebo infusions. Treatment with rituximab was associated with nearly complete depletion of peripheral blood B cells, which persisted throughout the 24-week study period. Peripheral blood B cell recovery began after week 16.

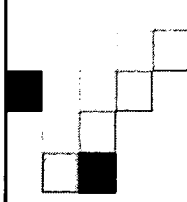


Although peripheral blood B cell levels were depleted in rituximab-treated patients, mean and median Ig levels (IgG, IgA, and IgM) remained above the laboratory lower limit of normal at all times; the greatest change from baseline occurred in IgM.

### DISCUSSION

Results of the DANCER trial have confirmed that a single course of rituximab, given as 2 infusions 2 weeks apart, is highly effective over 24 weeks in the treatment of active RA in patients who have shown an incomplete response to MTX.

No dose-response relationship was established, based on the ACR20 criteria, for the 2 rituximab doses studied. There were, however, trends to indicate that the dose may influence the achievement of high-level response (i.e., ACR70 response and good EULAR response), and further evaluation of both rituximab doses is warranted.



**既存のデータを利用する  
2次データ分析、副次研究、  
系統的レビュー**

July2007臨床研究センター勉強会  
臨床研究フェロー 斉藤真梨

**目次**

- 2次データ分析 (Secondary data analysis)
  - 既存の研究データを分析すること
- 副次(付随)研究 (Ancillary study)
  - 進行中の研究に調査項目を追加して主目的と違う仮説について検討すること
- システマティックレビュー (Systematic Review)
  - 同じテーマを扱った過去の文献の成績を集めて、結果を要約すること
  - 解析方法をMeta-Analysisという

2

**共通の利点と欠点**

- 利点
  - 迅速性と経済性
- 欠点
  - 調査内容、データの質が変えられない
    - データタイプ(実測値でなくカテゴリ化されているなど)
    - 未測定因子
    - 欠損データ、不正確なデータ
  - 副次研究の利用の欠点
    - 追加する項目数が限られる
    - 対象集団を選べない

3

**目次**

- 2次データ分析 (Secondary data analysis)
  - 既存の研究データを分析すること
- 副次(付随)研究 (Ancillary study)
- システマティックレビュー (Systematic Review)

4

**2次データのタイプ**

- 個人データ
  - 情報が個人別になっているデータ
  - 過去の研究、地域単位のデータベース、診療記録など
- 集団データ
  - 集団ごとのリスクとアウトカムの頻度データ
  - 生態学的研究 (ecologic study)
  - 交絡や他の因子の影響をうけているかもしれない
  - 精度は個人データに劣る

5

**データベース**

- 行政データベース
  - CDCの死亡登録
  - Medicare
  - Veterans Administrationなど
- 疾病データベース
  - National Cancer Instituteのがん登録
  - 米国心筋梗塞データベース (National Registry of Myocardial Infarction)

6

## 2大データベース

- CDCの死亡登録(個人データ)
  - 1978以降の全米の死亡状況
  - 研究として問い合わせると研究対象者の生死が確認できる
- NCIのがん登録(集団データ)
  - 癌種ごとの発生率
  - 全米の約15%をカバー

Race/Ethnicity	Incidence Rates by Race	
	Male	Female
All races	555.8 per 100,000 yr*	411.2 per 100,000 yr*
White	555.7 per 100,000 yr*	421.8 per 100,000 yr*
Black	543.7 per 100,000 yr*	398.8 per 100,000 yr*
Hispanic or Latino	552.7 per 100,000 yr*	398.8 per 100,000 yr*
Hispanic or Latino of Mexican race/ethnicity	521.7 per 100,000 yr*	382.8 per 100,000 yr*
Hispanic or Latino of other race/ethnicity	629.7 per 100,000 yr*	391.2 per 100,000 yr*

7

## 治療のEfficacyの検討

- 臨床試験
  - 治療のefficacyを評価するうえでは理想的
  - 一般化が制限されている
- 大規模データベース
  - 精度はよくないが...
  - 治療の利用度の評価
  - 異なる方法や対象集団でのefficacyの評価
    - 実地医療におけるeffectivenessの評価に役立つ

8

## 2次データ研究のはじめ方

- テーマを決める⇒データを探す
  - 教科書200頁表13-2
  - 文献を調べる、重要な予測因子とアウトカムを考える、それらを含むデータベースを探す...
- データを決める⇒テーマを探す
  - 教科書200頁表13-1
  - データの内容を把握する、まとめる、興味ある関連を見つける...

9

## 目次

- 2次データ分析 (Secondary data analysis)
- 副次(付随)研究 (Ancillary study)
  - 調査項目を追加して主目的と違う仮説について検討すること
- システマティックレビュー (Systematic Review)

10

## 副次研究

- 進行中の研究に後から別のテーマと必要な測定を追加する
- もとの研究タイプは問わない
  - 臨床試験、コホート研究、ケースコントロール研究、横断研究
  - 例) Nested Case Control研究
- 2次データ利用との違い
  - 研究が進行中なので必要な測定の追加が可能
  - 追加できる数は限られる
  - 対象集団は決まっている

11

## 副次研究の例

- HERS研究 (Heart and estrogen/Progesterone Replacement Study)
  - 閉経後女性を対象としたホルモン療法と心血管系疾患の発症の関連を調べるRCT
  - 「ホルモン療法の知的機能への影響の検討」を追加
- 大規模骨粗鬆症研究
  - 高齢女性を対象とした骨粗鬆症のリスク因子を研究するコホート研究
  - 「介護施設入所のリスクの研究」を追加

12

## 副次研究のはじめ方

- 自分のテーマと関連のあるデータを取っている研究を探す
  - 研究リストの探索、製薬会社の情報、専門家
- 主任研究者や研究の委員会の承認が必要
  - 追加的な予算
  - 追加的なインフォームドコンセント
  - オーサーシップの確認

13

## 目次

- 2次データ分析 (Secondary data analysis)
- 副次(付随)研究 (Ancillary study)
- システマティックレビュー (Systematic Review)
  - 同じテーマを扱った過去の文献の成績を集めて、結果を要約すること
  - 解析方法をメタアナリシス (Meta-Analysis) という

14

## システマティックレビュー

- あるテーマに関する既存の研究を集める
- 質と結果を評価する
- 総合的に1つの結論が導けるかを検討する
- 通常のレビュー (narrative review) との違い
  - 研究選択手法が明確
  - 結果が量的に統合される
- 以下メタアナリシスとよぶ

15

## メタアナリシスの目的

- リスクの定量化
- 発生が稀で、通常の研究対象者数では検出しにくい副作用の把握
- サブグループ分析
  - 例) 閉経前の女性は心血管系疾患のリスクが低い
  - ○○を併用した群では治療効果が高い

16

## 研究のながれ

- 研究の検索
  - 研究データベースの検索
    - MEDLINE, EMBASE, CANCERLIT, AIDSLINE
  - 学術誌の直接検索、総説文献の検討、コクランレビューの検索など
- 研究の選択基準と除外基準の設定
  - 対象疾患、介入方法、盲検化の有無、脱落割合など
  - 複数の査読者で読み合わせ、採用するかどうかを決める
  - 研究の選択については後述

17

## 研究のながれ

- データ抽出
  - 要約シート
    - デザイン、対象集団、サンプルサイズ、介入内容、アウトカムなど
  - 論文になかった情報は著者に問い合わせる
  - 必要な情報が得られない研究は除外する
- 解析
- 結果の提示
  - QUOROM (Quality of Reporting of Meta-analysis)
  - CONSORTのメタアナリシス版
  - メタアナリシス報告のリスト
  - 研究の選択過程のフロー

Moher D1999, Walker A1999

18

## 解析の部分

- 均質性の検討
- 各研究の効果の併合
- 感度解析
  - 研究採用基準を変えて結果をみる
- サブグループ解析
  - 部分集団で同じ(異なる)仮説を検討する

19

## 均質性の検討

- 複数の研究をまとめてよいかを検討する
- $I^2$ 乗検定
  - 帰無仮説: 研究間に差がない
  - 対立仮説: 研究間のどこかに差がある
  - $P$ 値<0.10~0.15なら研究間の異質性が疑われる
- 経験的には $P$ 値が0.10を超えていれば、異質性は小さいと考える

大橋靖雄 Critical Eyes on Research Methodology

20

## 併合効果の計算

- 固定効果モデル(Fixed effect model)
  - 各研究の推定値=共通の真値+誤差
  - 各研究の効果の推定値を、分散の逆数( $\propto$ 症例数やイベント数)で重み付けして平均し、併合効果を算出
  - Petoの方法、Mantel Heanzel法など
    - リスク比やオッズ比

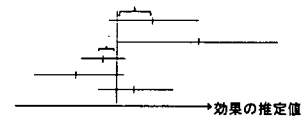
$$\log RR = \frac{\sum w_i \log RR_i}{\sum w_i}, \quad w_i = Var(RR_i)$$

$$RD = \frac{\sum w_i RD_i}{\sum w_i}, \quad w_i = Var(RD_i)$$

21

## 併合効果の計算

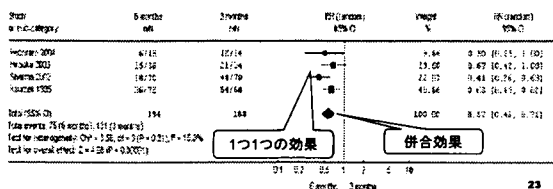
- 変量効果モデル(Random effect model)
  - Dersimonian and Lairdの方法とも
  - 最近の主流
  - 各研究の推定値=共通の真値+研究の偏り+誤差
  - 固定効果モデルより有意になりにくい(Conservativeな)結果になる



22

## 結果の見方

- フォレストプロット
  - 箱とヒゲが一つの研究を表す
  - 点推定値と95%信頼区間、箱の大きさが情報量の大きさ
- 併合結果がひし形
  - 真ん中が点推定値、両角が信頼区間



23

## 信頼区間、p値の解釈

- 一回のRCT(Phase III)
  - 予想した効果が有意に検出されるようにデザインされている
  - 期待通りの結果なら有意であるべき
  - 有意でない=予想より効果が小さい、結果のバラつきが大きい
- メタアナリシス
  - 全データのサンプルサイズは膨大
  - 信頼区間が狭いのはあたりまえ
  - 一番知りたいことは併合効果の推定値

24

## Cochran共同計画

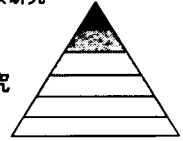
- 「全ての治療にはRCTが必要。世界のRCTからエビデンスを抽出し、更新し、世界に伝えるべきである」
- 1992年イギリスのNational Health Serviceの一環として開始
- RCTを中心に、世界中の臨床試験のシステマティックレビューを行い公開するプロジェクト
- ちなみにロゴ
  - 早産の可能性のある妊婦を対象として行った副腎皮質ホルモン予防投与の新生児急性呼吸窮迫症候群の予防効果のメタアナリシスの結果を表したものである



25

## エビデンスレベル最高？

- 米国医療政策研究局のエビデンス分類
  - RCTのメタアナリシス
  - 1つ以上のRCT
  - 1つ以上のランダム化のない比較研究
  - 1つ以上の良くデザインされた準実験研究
  - よくデザインされた複数の記述研究
  - 専門家委員会の意見や権威の経験
- メタアナリシスは後ろ向き観察研究
- 新しい試験結果が出る度に更新されなければならない



Chalmer 1991  
26

## メタアナリシス批判

- まとめて発表することの妥当性
  - 試験の異質性(対象集団、治療法、評価法など)
- 具体例(Fossati1998)
  - Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer
  - RCT189件(総対象者数31510人)をメタアナリシス
  - 奏効割合は論文から、ハザードは生存曲線から推定
  - 結果: 12のリサーチクエスチョン中8つに有意差
  - 過去にエビデンスが示されているregimenのうち生存にmodestな影響しかなく、QOLも評価できていないものもあつた

27

## 統合するための仮定

- Buyseらの指摘
- Publishされていない研究はされた研究と同じ結果
  - 出版バイアスがあるはず
- Publishされた研究にはバイアスがない
  - プロトコル不遵守の記載などが無視されている
- イベントが観察されなかった対象者はすべて打ち切り
  - ささまざまな理由で打ちきりになっているはず
- 全ての研究は比較可能comparable
  - 対象者の性質(first-line, second-lineなど)、治療法が異なっている

Buyse M 1999  
28

## Buyseらの主張

- メタアナリシスは臨床的、統計的に異なる研究を併合するもの
- 研究の内容は前述の仮定にあうか吟味されるべき
- Publishの有無に関わらず個票ベースで行うべき
  - Individual Patient Data(IPD), Meta-analysis of individual patient data(MAP)
  - ↔ Meta-analysis of the Literature(MAL)
  - 国際的なネットワークの存在
  - 異なるタイプのデータから共通の変数を作成する作業
  - 個人情報の問題

Buyse M 1999  
丹後 2002  
29

## 実際には

- 研究の選択基準
- デザイン重視
  - ランダム化、盲検化、脱落などの情報がのっているか
  - 対象集団、介入方法、評価方法
  - 試験の質が悪くないか(追跡不能やプロトコル違反など)

Berlin JA, et al. 1999  
30



## 一昔前

- Qualityスコア
  - 多くのスコアリング法
  - 重みを付ける要素(ランダム化、脱落、盲検化...)が違う
  - 感度解析してみるとまったく性質が異なる



Juni P 1999  
31

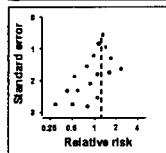
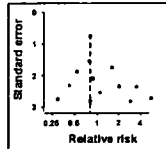
## 結局...

- 感度分析をするしかない
  - 研究の選択基準をいくつか用意
  - 結果がどれだけ変わるかを定量的に調べる
  - 結果はロバストなほどよい
  - メタ回帰 (Meta Regression)
    - 行って研究の異質性に影響する要因を探す
    - 研究の偏り=年代+人種+...
- 見つからなかった研究の影響は？

32

## 出版バイアス (publication bias)

- 効果の大きい研究、有意差のみ  
られた研究ほど、論文化されて  
いる可能性
- Funnel Plotを書いてみる
- 論文化されていないものを探す
  - 学会発表や学位論文
  - 実際は検索の困難さ、質の評価の  
困難さから除外されることが多い
  - 結果は大規模研究に引っ張られる  
ので感度解析でフォロー



33

## RCTかメタアナリシスか

- どちらを信用するのは controversial
  - 急性心筋梗塞後の硫酸マグネシウム静注の不整脈予防効果
  - 小規模研究 (N=76-400) 7件のメタアナリシス
  - 死亡のリスクが55%減少することが示された (1991)
  - 2000人を対象に行ったLIMIT-2で死亡率が24%減少することが示された (1992)
  - Circulation 査読者のコメント (1993)
    - An effective, safe, simple and inexpensive treatment
    - A more precise estimate of the mortality benefit
  - 58000人を対象に行ったISIS-4で全体でも、どのサブグループでも死亡率への効果が検証されなかった (1995)

Spiegelhalter DJ 2004

34

## 観察研究でも

- メタアナリシスが行われているのは介入試験だけではない
  - コホート研究、ケースコントロール研究
- 観察研究には系統的なバイアスの存在が疑われる
  - Non-responderによる selection bias
  - Information bias
  - Recall bias
  - Measurement error...
- 一見統合できたように見える推定値は誤用を招く

Greenland 1994

35

## 現状

- どれもメタアナリシスが悪いという主張ではない
  - 小サンプルサイズの試験しかできない状況もある
- 臨床試験の登録制度
  - 出版バイアスの低下が期待できる
- 個々の論文に関する情報の表示、確認
  - 研究方法、サンプルサイズ、介入(曝露)の頻度、アウトカムの頻度、フォローアップ期間、対象集団の性質
- 大規模試験ができればメタアナリシスを意識した研究を行うべき (JAMA)
  - エンドポイントの設定、対象集団、デザインの記述

Walker 1999

36

## まとめ

- 2次データ分析
  - 大規模データベースを利用する研究
- 副次研究
  - 進行中の研究にのっかって新しい知見を得る研究
- システマティックレビュー
  - 複数の研究を量的に統合する研究
  - たくさんの仮定の確認が必要
  - 限界も多いことを認識する

37

## 参考文献

- スティーブン・B・ハリー著、木原雅子訳. 医学研究のデザイン<sup>2nd</sup> 13章. メディカル・サイエンス・インターナショナル(1999)
- 大橋靖雄. Critical Eyes on Research Methodology 第3回
- 丹後俊郎著. メタアナリシス入門. 朝倉書店(2002)
- Buyse M, Carlson RW, Piedbois P. Meta-analyses of published results are unreliable. JCO 1999;17(5):1646-7
- Berlin JA, Rennie D. Measuring the Quality of Trials: The Quality of Quality Scales. JAMA 1999;282(11):1083-5
- Dersimonian and Laird. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials. 1985;7(3):177-88
- Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31510 women. JCO 1998;16(10):3439-60

38

## 参考文献

- Greenland S. Invited commentary: a critical look at some popular meta-analytic methods. AJE 1994;140(3):290-6
- Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The Hazards of Scoring the Quality of Clinical Trials for Meta-analysis. JAMA 1999;282(11):1054-60
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S et al. improving the quality of reports of meta-analysis of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Lancet 1999;354(27):1896-900
- <http://www.update-software.com/cochrane/cochrane-frame.html>
- Walker A. Meta-style and expert review. Lancet 1999;354(9193):1834-5.
- Chalmers TC. Problems induced by meta-analyses. Stat Med 1991;10(6):971-9
- Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP. Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health-care Evaluation. John Wiley & Sons(2004)

39

2007年7月10日臨床研究センター勉強会  
小児骨形成不全症に対する  
ビスフォスフォネート治療について

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

- 骨形成不全症に対するビスフォスフォネート治療は、短期的な効果は劇的であるが、長期的な安全性は不明である
- 骨形成不全症に対するビスフォスフォネート治療が適応外使用にて行われている
- 米英独仏でも、まだ骨形成不全症に対するビスフォスフォネート使用は認可されていない

骨形成不全症(Osteogenesis Imperfecta)とは？

- 骨脆弱性、骨量減少を伴う遺伝性疾患である
- 胎児骨折や骨変形を伴うものから骨折をしないものまで臨床症状は多様である
- 青色強膜、歯牙形成不全、難聴、関節過伸展などを伴う
- 95%がI型コラーゲン(COLA1, COLA2)の異常である
- 診断は、臨床症状と全身骨写真などからされる
- 臨床症状から4種類に分類されることが多い

骨形成不全症の分類

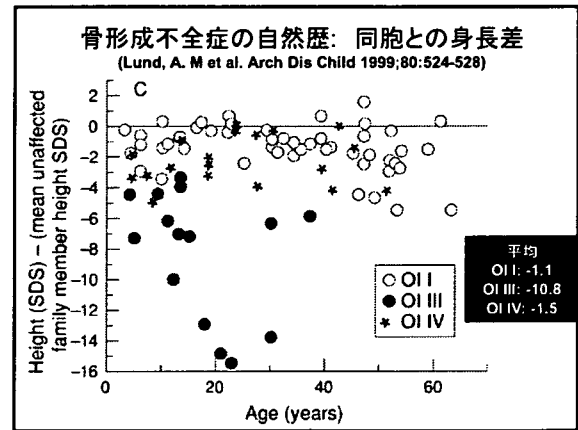
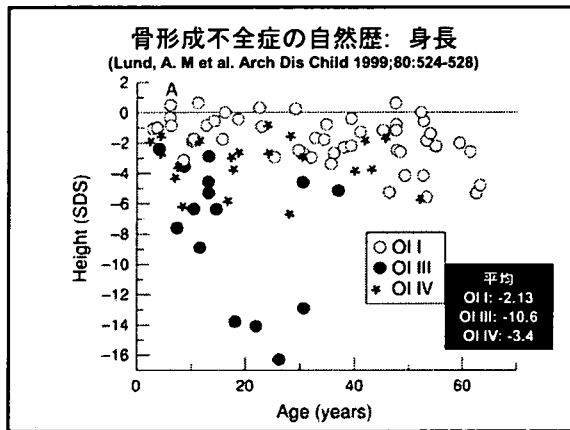
Sillenceの分類(Sillence DO, et al. J Med Genet. 1979;16:101-116)  
(小児内科 vol36 2004より引用)

骨形成不全症の分類(2)

- IV型の人の中にI型コラーゲン遺伝子異常を伴わないものが存在する
- ⇒ Glorieuxらは、臨床的組織学的特徴からさらに3種類の型を独立させて7つへの分類を提唱した  
(Frank Rauch, Francis H Glorieux, Lancet 2004;363:1377-85)  
(Francis H Glorieux, et al. JBMR 2000;15:1650-58)  
(Francis H Glorieux, et al. JBMR 2002;17:30-38)  
(Ward LM, et al. Bone 2002;31:12-18)
- III型の常染色体劣性遺伝の人たちに、CRTAP遺伝子異常が2007年に報告され、VIII型が加わった  
(Cabral, et al. Nature Genet 2007;39:359-365)
- ⇒ 骨形成不全症に対するビスフォスフォネート治療の報告で、必ずしもI型コラーゲン遺伝子検索しているわけではない
- ⇒ Glorieuxらはコラーゲン遺伝子異常のない型でのビスフォスフォネートの有効性も報告している

骨形成不全症の鑑別診断

- Bruck syndrome
- Osteoporosis-pseudoglioma syndrome
- Panostotic fibrous dysplasia
- Idiopathic hyperphosphatasia (Juvenile Paget's disease)
- Hypophosphatasia
- Cole-Carpenter syndrome
- Idiopathic juvenile osteoporosis
- Child abuse



### 骨形成不全症の自然歴: 歩行

(Engelbert, et al. Pediatrics 1997;99:e3)

Table 3. Functional Abilities Related to Type of Osteogenesis Imperfecta\*

Functional Ability	Type I (n=20)		Type III (n=10)		Type IV (n=10)		I	P
	n	%	n	%	n	%		
Stair use/avoid	5	0	0	0	5	50	12	0
Running/walking	5	0	0	0	5	50	12	0
Jumping	2	10	0	0	5	50	10	0.04
Height jumping or feet	2	0	0	0	5	50	10	0
Swimming water	2	10	0	0	5	50	14	0
Wading/water	4	20	0	0	5	50	21	0
Swimming water	1	5	0	0	5	50	24	0
Swimming water	10	50	0	0	5	50	24	0.02

\*Data of children are presented when the highest level of functional ability has been reached.

平均年齢7.3±3.8歳(1.0-15.1歳)  
I型: 6.4±3.9歳(1.0-15.0歳) III型: 6.7±2.8歳(2.0-12.0歳) IV型: 9.2±3.9歳(2.1-15.1歳)

### 骨形成不全症で何が問題となるか?

- 易骨折, 疼痛
- 骨変形に伴う症状

⇒胸郭変形による呼吸不全, 脊椎変形による呼吸不全や神経症状, また側彎や骨折などによる歩行障害

- 低身長
- III型は寿命が短いと言われている(小児期早期と40歳以上に2つの死亡時期のピークがある)

問題は根本的な治療法がまだ確立しておらず, 治療は基本的に対症療法である

### 骨形成不全症の治療法

- 内科的治療
  - ビスフォスフォネート
  - 成長ホルモン
  - 骨髄移植
  - 遺伝子治療
  - その他
- 整形外科的治療
- その他

### 骨形成不全症に対するビスフォスフォネート治療

- 中等症, 重症の骨形成不全症に対する種々の内科的治療(フッ素, ビタミンD, カルシウム, 蛋白同化ステロイド, カルシトニン等)は, 患児の易骨折や骨変形に対して効果が乏しかった
- 骨代謝高回転型の骨量が減少する疾患にはビスフォスフォネートが有効とされ, 骨形成不全症も高回転型の骨疾患である
- 1987年に経口のビスフォスフォネートによるレントゲン所見の改善の報告から使用されるようになった