

F. 健康危険情報 乳酸アシドーシスの報告はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 小児2型糖尿病発症因子。雨宮伸。周産期医学 33:5:617-621, 2003

2. Association of the CTLA-4 gene 49 a/g polymorphism with type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease in Japanese children. Mochizuki M, Amemiya S, Kobayashi K, Kobayashi K, Shimura Y, Ishihara T, Nakagomi Y, Onigata K, Tamai S, Kasuga A, Nanazawa S. Diabetes Care 26:843-7, 2003

3. 小児科領域の症例から学ぶ2型糖尿病-清涼飲料水ケトーシス。小林浩司、石原俊秀、望月美恵、小林理香、雨宮伸。小児科診療66: 1021-1029, 2003

2. 学会発表

1. 2型糖尿病の病態に関する各種指標の治療管理上への応用。小林浩司、菊池信行、矢ヶ崎英晃、長嶺健次郎、三井弓子、望月美恵、志賀健太郎、石原俊秀、雨宮伸。第1回小児2型糖尿病研究会、2003/11/2、京都

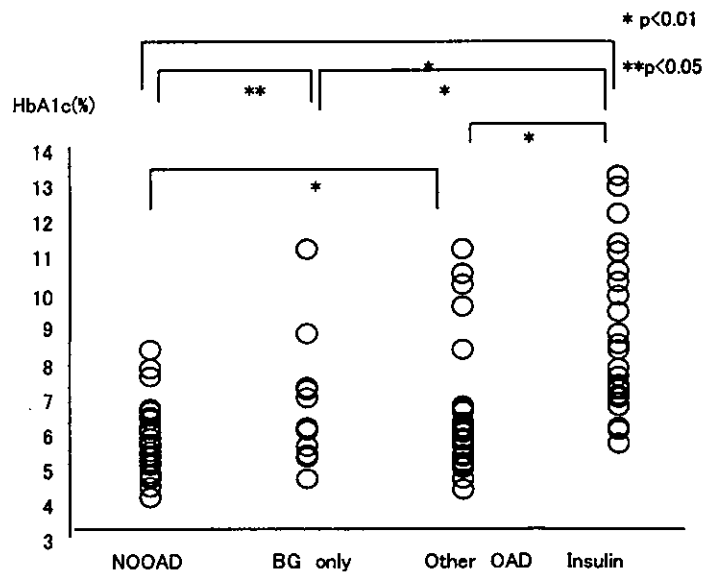
2. 肥満体型に対する高度体重減量と運動部継続にも関わらず発症した思春期2型糖尿病一女兒例。小林浩司、雨宮伸、矢ヶ崎英晃、長嶺健次郎、三井弓子、望月美恵、中澤眞平。第37回日本小児内分泌学会、2003/10/1-3、札幌

3. 学校検尿後の診断が遅れた肥満既往の2型糖尿病の一例：体重減少と運動習慣の関与について。矢ヶ崎英晃、小林浩司、杉山剛、長嶺健次郎、三井弓子、望月美恵、池田久剛、雨宮伸、中澤眞平、第104回甲信地方会、

2003/11/9、山梨

4.1 型糖尿病の血中ケトン体自己測定の意義と有用性。三井弓子、小林浩司、望月美恵、長嶺健次郎、矢ヶ崎英晃、沢登恵美、石原俊秀、内田則彦、中込美子、大山建司、雨宮伸、中澤眞平。第46回日糖尿病学会、2003/5/22-24、富山

H. 知的財産権の出願・登録状況 1.特許取得：なし 2.実用新案登録：なし 3.その他：なし



図：使用薬剤別のHbA1c(CAD 2003, JAPAN)

厚生労働科学研究費効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

：小児疾患に関する臨床研究分野

「小児 2 型糖尿病に関する経口血糖降下のエビデンスの確立の研究」

特にメトホルミンの至適投与量，有効性と安全性の研究」

平成 15 年度報告書

研究協力者 菊池 信行 横浜市立大学医学部小児科

研究要旨：肥満を伴う若年 2 型糖尿病 6 例にメトホルミン治療(750mg/日)を実施した。全例で HbA1c の低下が認められた。また、脂肪肝を併発した 1 例は、肝機能障害も改善した。重篤な副作用および乳酸値の異常高値は認めなかった。メトホルミンは肥満を伴う小児 2 型糖尿病に有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

2 型糖尿病の治療は食事・運動療法が基本であることには小児・成人での違いはない。しかし、自覚症状・病識に乏しい若年 2 型糖尿病に対する薬物の投与を必要としない治療は治療中断の遠因となり、その予後を 1 型糖尿病以上に悪いものになっていると考えられている。そのため、安全で有効な薬物療法の確立が求められている。今回、我々は食事・運動療法のみではコントロールが困難であった若年 2 型糖尿病でメトホルミン治療を試みたので報告した。

B. 研究方法

対象は、食事・運動療法実施中で HbA1c が 7%以上に経過中に悪化した肥満を伴う若年 2 型糖尿病男性 4 名、女性 2 名の計 6 名。薬物開始時年齢は 15.5 ± 1.8 (平均±標準偏差)、診断後年数 1.6 ± 1.5 、BMI 28.0 ± 3.8 、HbA1c $8.7 \pm 1.2\%$ 、HOMA-R 6.0 ± 2.4 であった。

C. 研究結果

投与開始後、3 ヶ月の時点では、全例で耐糖能の改善が認められ、HbA1c は 7.1 ± 0.5 まで低下した。ピグアナイド系薬剤の重篤な副作用である乳酸アシドーシスは認めず、投与中の乳酸値は正常範囲内であった。

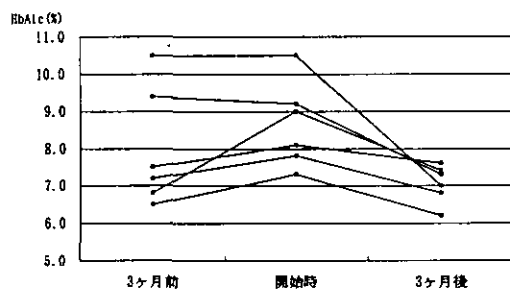


図1. 内服開始前後でのHbA1cの経過

D. 考察

若年発症2型糖尿病の約80%は、肥満を認めインスリン抵抗性が発症に関与していると考えられている。長期効果については今後の課題であるが、メトホルミンはインスリン抵抗性を改善させることにより肥満を伴う若年発症2型糖尿病の耐糖能を改善させたと考えられた。

E. 結論

メトホルミンは若年 2 型糖尿病の HbA1c を低下させた。また、重篤な副作用は認めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

糖尿病をもった女性の計画妊娠 小児科の立場から：
第 19 回日本糖尿病・妊娠学会，新潟。2003,10

2型糖尿病の病態解析と有効性に関する検討

分担研究者 雨宮 伸

小児2型糖尿病患児の社会的問題に関する検討

研究要旨：小児期思春期発症2型糖尿病患者の生活習慣を乱す原因となった、家庭内ないしは社会的問題に関する検討を行った。また、それらの患者が小児科年齢を過ぎてからの糖尿病コントロール状態と小児期の社会的・家庭的問題の関係を検討した。小児期の生活習慣の乱れの原因として、学校や家庭の問題を抱えている症例が多く、その問題を解決出来ないため、社会的自立が出来ずに、糖尿病のコントロールも改善せず、糖尿病合併症が早期に出現している症例があり、小児期からの生活習慣の乱れを是正することの重要性が示唆された。

研究協力者 北里大学医学部小児科 横田
行史（講師）、大津成之、田久保憲行

A. 研究目的

小児期発症2型糖尿病患者が増加し、かつ小児期発症2型糖尿病患者の予後が悪いことが指摘されている。2型糖尿病患者の糖尿病発症の原因は、生活習慣の乱れとされている。そこで、小児期発症2型糖尿病患者の生活習慣を乱す原因となった、家庭内ないしは社会的問題に関する検討を行った。

B. 研究方法

北里大学病院小児科開設（1979年）以来、2000年までの21年間に、当院で診断加療された小児期思春期発症の2型糖尿病患者16例を対象とした。16症例（男児6例、女児9例）の診療録および主治医からの情報より、各症例の家庭内ないしは社会的問題点を抽出し、コントロール状態との関係を解析した。また、小児科から内科への転科

後のコントロール状況や社会的自立状態に関しても一部追跡調査を行った。

C. 研究結果

(1) 1990以前の約10年間では、男女併せて3例、1991年からの5年間で女児のみ4例、1995年から現在までの5年間で男子4例女子3例計7例と症例数の増加が経年的に認められた。(2) 女児は、発症年齢が若く8歳から認められ、12-13歳にピークがある。男児は、12歳から認められ、14歳にピークがあり、女児がより若年から発症していることが示された。(3) 最近北里大学周辺都市においても、学校検尿尿糖陽性者は医療機関を受診し、精査加療を受けるようなシステムが作られつつあり、その一部が本院を受診している。女児では、多くが学校検尿での尿糖陽性をきっかけに診断されている。男児では、女児にくらべ糖尿病の症状を主訴に来院する割合が高い。(4) 全体として、

症例の半数が両親の一方に糖尿病歴がある。男児では、糖尿病家族歴の割合は少ないが、女児で母親の糖尿病歴を有する割合が高かった。(5) 16 例中、3分の2の 12 例で何らかの問題を抱えている。男児 6 例中 4 例が学校問題、女児 10 例中 5 例が家庭の問題を抱えている。学校問題としては、不登校、いじめ、成績の問題、家庭問題としては、両親の別居、離婚、死別や宗教への過度の依存等が認められた。(6)内科へ移行後も自立や社会的適応が出来ずに糖尿病コントロールが悪く、合併症を早期発症している症例(経過を把握できた男性 3 例中 1 例、女性 5 例中 4 例がコントロール不良)が散見された。

D. 考案

(1)男児は、学校問題が多く、不登校で学校検尿を受けていないため、症状で発見される事が多い。(2)女児は、母親が DM で、家庭問題が多いが、通学しているため学校検尿で発見される事が多い。(3)コントロール不良例の多くは女児で、母親の DM 歴があり、学校・家庭の問題を解消できていない。(4)内科へ移行後も自立や社会的適応が出来ずに糖尿病コントロールが悪く、合併症を早期発症する症例が多い。

E. 結論

小児期思春期発症糖尿病患者の生活習慣の乱れは、家庭内学校等の社会的問題が原因である場合が多い。小児科年齢を過ぎて自立できず 2 型糖尿病コントロール例が散見された。小児期からの生活習慣の乱れを是正することの重要性が示唆された。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 横田行史、松浦信夫、菊池信行. 学校検尿による糖尿病スクリーニングの現状と問題点 日本マス・スクリーニング学会誌 13(1):7-13、2003
- 2) 横田行史. 小児の肥満と糖尿病(症状がはっきりしている場合は?). 肥満と糖尿病：2(3):80-82、2003
- 3) 横田行史. 異常インスリン血症/異常プロインスリン血症. 小児内科 35(増刊号):535-537、2003
- 4) Yokota Y, Kikuch N, Matsuura N: Screening of Diabetes by Urine Glucose Testing at School. *Pediatr Diab* (in press)
- 5) 野元けい子、大津成之、田久保憲行、横田行史、松浦信夫：PCR-SBT 法による HLA 遺伝子タイピング-小児期発症 1 型糖尿病の多様性との関連について-。糖尿病 47(1):27-34、2004

2. 学会発表

- 1) Yokota Y, et al. Evaluation of sodium homeostasis in pediatric patients with diabetes complicated with ketoacidosis. 18th International Diabetes Federation Congress. 2003.08.24-29, Paris, France

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

分担研究：2 型糖尿病の病態分析と有効性への影響

(分担研究者 山梨大学医学部小児科 雨宮 伸)

ケトーシスに至った小児・思春期 2 型糖尿病に関する研究

研究要旨

【目的】ケトーシスに至った思春期 2 型糖尿病の 7 例の臨床的特徴を検討する。【症例】7 名の肥満を伴った 2 型糖尿病，ケトーシスありを対象とした。6 例男児で 1 例のみ女児，年齢：12～14 歳，全例高血糖でかつケトーシスであり，内 3 名はアシドーシスとなっていた，血漿浸透圧 283～407mOsm/L，血中 C-ペプチド 0.9～4.0ng/mL，HbA1c11.5～17.5%。アシドーシスの有無による差異：年齢，肥満度には差はなく，不登校歴の頻度が多かった。血糖，血漿浸透圧が高く，血中 C-ペプチドは低値だったが HbA1c は同等だった。【考案】1. インスリンの使用は一過性であったが，絶対的適応（ケトアシドーシス）となった例もあった。2. ケトアシドーシス群は，ケトーシスのみ群と比べ代謝異常が高度で，不登校歴を多く認めた。【結論】不登校児等に対しより早期の学校検尿を含めた医学的な対応が心理社会的対応と共に重要と考えられた。

研究協力者

宮本茂樹，染谷知宏

(千葉県こども病院内分泌科)

A. 研究目的

2 型糖尿病では，重症感染症などの合併がなければ自然にケトーシス→アシドーシスに至ることはない。Joslin のテキストブックに記載されている。今回，当科で経験したケトーシスに至った小児・思春期 2 型糖尿病の 7 例の臨床的特徴とさらにケトアシドーシスに至った 3 例と他の 4 例とを比較検討する。

B. 研究方法および結果

症例 7 名の肥満を伴った (70.5kg～100.0kg) 2 型糖尿病 (抗 GAD 抗体陰性)，ケトーシス (血中 3-OHBA226～3000 μM/L 以上) ありを対象とした。6 例が男児で 1 例のみ女児であった。第 1 回入院時年齢：12～14 歳，なお 3 回ケトーシスとなった児が 3 例あったが検討は，第 1

回入院時の値を用いた。血糖値 254～1460mg/dL，血液 pH6.96～7.46 (7.3 未満をアシドーシスとした)，アシドーシスに至った児は 3 名)，血漿浸透圧 283～407mOsm/L，血中 C-ペプチド 0.9～4.0ng/mL，HbA1c11.5～17.5%であった。アシドーシスの有無による差異：年齢，肥満度に差はなく (有り群なし氏群それぞれ平均値で 13.7 歳と 12.8 歳，48%と 52%)，体重減少 (26kg と 9kg) が多く，不登校歴の頻度 (100%と 50%) が多かった。代謝異常は血糖 (1181mg/dl と 391mg/dl)，血漿浸透圧 (370mOsm/L と 305mOsm/L) が高く，血中 C-ペプチド (1.2ng/mL と 2.4ng/dL) は低値だったが HbA1c (13.7%と 13.2%) は同等だった。

C. 考案

1. ケトーシスに至った 7 例の思春期 2 型糖尿病について報告した。
2. インスリンの使用は全例短期間のみであったが，絶対的適応 (ケトアシドーシス) となっ

た例もあった。

3. ケトアシドーシス群は、ケトーシスのみ群と比べ代謝異常が高度で、体重減少が多く、血清 C-ペプチドが低値で、不登校歴を多く認めた。

D. 結論

報告例の多くは‘清涼飲料水ケトーシス’すなわち本来インスリン非依存性の疾患である2型糖尿病であると考えられたが、生命の危機とも言える重症のアシドーシスに至った児が存在した事実を考えると、不登校児等に対しより早期の学校検尿を含めた医学的な対応が心理社会的対応と共に重要と考えられた。

E. 学会発表

1. 宮本茂樹, 染谷知宏: 保護者の離婚, 死亡が糖尿病コントロールに与える影響について. 第46回日本糖尿病学会総会, 富山市, 平成15年5月22日-24日.

2. 浦上達彦, 宮本茂樹, 他: 小児1型糖尿病に対する超速効型インスリンの有用性についての検討. 第46回日本糖尿病学会総会, 富山市, 平成15年5月22日-24日.

3. 宮本茂樹, 染谷知宏: ケトーシスに至った2型糖尿病の7例. 第37回日本小児内分泌学会, 札幌市, 平成15年10月1日-3日.

4. S.Miyamoto, K.Shiga, et al: Newly onset diabetic ketoacidotic children without elevation of HbA1c levels. 29th annual meeting of the international society for pediatric and adolescent diabetes, Saint-Malo, 2003.9.3-6.

5. 宮本茂樹: 成人に達した1型糖尿病の現状. 第166回日本小児科学会千葉地方会, 千葉市, 平成15年9月15日.

6. 宮本茂樹, 染谷知宏: 外来にてインスリン療法の導入を行った Prader-Willi 症候群の1例. 第9回千葉小児糖尿病研究会, 千葉市, 平成

15年9月9日.

7. 宮本茂樹, 染谷知宏: 副甲状腺機能低下症を合併したミトコンドリア遺伝子異常糖尿病の1例. 第9回小児・思春期糖尿病研究会, 東京都, 平成15年9月21日.

F. 論文発表

1. 宮本茂樹, 染谷知宏, 他: 養護学校通学中でインスリン療法を行っている小児糖尿病の現状と問題点. 小児科臨床 56:1767-1769, 2003

2. 宮本茂樹, 染谷知宏, 他: 小児期発症1型糖尿病患者の成人後の腎症について. ホルモンと臨床 51 増刊: 168-170, 2003

3. 宮本茂樹: 糖尿病昏睡. 小児内科 35 増刊: 529-532, 2003

4. 佐藤浩一, 佐々木望, 宮本茂樹. 肝機能障害および血清脂質値の異常を呈した乳児肥満の臨床的特徴. 肥満研究 9:164-167, 2003

5. H.Sato, S.Miyamoto, et al. Comparison of final height in monozygotic twins, one with idiopathic and isolated growth hormone deficiency treated with low dose of growth hormone. Hormone Research 60:152-155, 2003

6. 浦上達彦, 宮本茂樹, 他: 小児1型糖尿病に対する超速効型インスリンの至適治療法に関する検討. ホルモンと臨床 51:967-971, 2003

7. 宮本茂樹, 染谷知宏, 他. 1型糖尿病における低血糖に伴う一過性局在性神経症状. 小児科臨床 56:1079-1082, 2003

8. 染谷知宏, 宮本茂樹: 内分泌疾患と成長障害. 小児内科 35:437-442, 2003

9. 出野慶子, 中村伸枝, 宮本茂樹, 他: 小児糖尿病ファミリーキャンプの意義. 日本糖尿病・教育看護学会雑誌, 7:5-14, 2003

10. 宮本茂樹, 染谷知宏: 劇症1型糖尿病. 小児科, 45:84-88, 2004.

Ⅲ. 薬理学的病態解析とプロトコール作成

分担研究者
田中敏章

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（効果的医療の確立推進臨床研究事業）
研究報告書

「小児 2 型糖尿病に対する経口血糖降下薬治療のエビデンスの確立
特にメトフォルミンの至適投与量、有効性と安全性の研究」
臨床試験のプロトコール作成

分担研究者 田中敏章 国立成育医療センター内分泌代謝科医長

研究要旨

我が国では、学童の糖尿病検診によって、小児期発症の 2 型糖尿病が稀ではないことが明らかにされたが、経口糖尿病薬は小児における適応はまだ認められておらず、また小児 2 型糖尿病の経口糖尿病薬による治療の歴史も浅いため治療方法も確立されていない。また、海外では小児においてもメトフォルミン 2000mg の投与が認められているが、我が国においては、成人においても 750mg の投与量しか認められていない。

本研究班において、経口糖尿病薬治療を必要とする小児 2 型糖尿病患者を対象に、メトフォルミン（750mg または 1500mg）を投与した場合有効性と安全性を検討するための質の高い臨床研究を行うためにプロトコール（案）を作成した。実際の実施に向けて、さらに検討を重ね、来年度より臨床研究を開始する予定である。

A. 研究目的

我が国では、学童の糖尿病検診によって、小児期発症の 2 型糖尿病が稀ではないことが明らかにされた。従って小児においても経口糖尿病薬による治療が必要で、実際にかかりの施設で種々の経口薬が投与されている。しかしながら、我が国において経口糖尿病薬は、小児における適応はまだ認められておらず、また小児 2 型糖尿病の経口糖尿病薬による治療の歴史も浅いため管理方法も確立されていない。

メトフォルミンは、成人では世界 96 カ国で承認・発売されており、我が国でも 1961 年に承認されている。小児

では米国で 2000 年 12 月 15 日に承認された。現在の問題点として、欧米では 500～3000mg の用量であるのに対し、我が国ではメトフォルミンによる乳酸アシドーシスが問題になったときに用量が 500～750mg と制限され、今日に至っている。

以上のような背景をふまえ、今後我が国で小児 2 型糖尿病に対するメトフォルミン治療の適応拡大のためにデータとなる質の高い臨床研究を行うことを目的として、小児 2 型糖尿病患者を対象に、メトフォルミン 750mg または 1500mg を投与し、有効性及び安全性を検討する一般臨床試験を

プロトコールを作成した。

B. 研究方法

製薬企業からの提供情報も参考に、プロトコール検討会や班会議において内容を検討した。

(倫理面への配慮)

「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省、平成15年7月30日発出)に従った。施設における臨床試験開始に先立って、倫理委員会などによる審査を受け、上記指針に則って臨床試験を実施することとしている。

C. 研究結果

添付のように、プロトコール(案)・症例記録(案)を作成した。

D. 考察

当初のプロトコール(案)では、新患および既治療症例を対象とし、6ヶ月の治療効果・安全性を検討する予定であったが、その後の班会議において更に検討し、実行可能性なども検討した結果、既治療症例だけで主に1500mgの4ヶ月投与の治療効果・安全性を主に検討することになり、プロトコールの改訂作業中である。

E. 結論

小児2型糖尿病に対し、メトフォルミン1500mg投与による有効性・安全性を検討するためのプロトコールおよび症例記録を作成し、それに従って来年度より9の研究協力施設において臨床試験をおこなう。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Aritaki K, Naiki Y, Satoh M, Ikema S, Horikawa R, Tanaka T: Seven cases of diabetes mellitus in Turner syndrome. Clin Pediatr Endocrinol 12(suppl 20):55-59, 2003

田中敏章, 堀川玲子, 藤田敬之助, 小川正道, 立花克彦, 高野加寿恵: Turner症候群における経口ブドウ糖負荷試験—第1報 年齢による耐糖能の変化— 糖尿病 46:846-856, 2003

田中敏章, 堀川玲子, 藤田敬之助, 小川正道, 立花克彦, 高野加寿恵: Turner症候群における経口ブドウ糖負荷試験—第2報 成長ホルモン治療による耐糖能の変化— 糖尿病 46:857-862, 2003

2. 学会発表

田中敏章, 堀川玲子, 高野加寿恵, 藤田敬之助, 小川正道, 立花克彦: Turner症候群における成長ホルモン治療による耐糖能の変化. 第76回日本内分泌学会, 横浜, 5月9日~11日, 2003

田中敏章, 佐藤真理, 内木康博, 有滝健太郎, 堀川玲子, 池間尚子: Prader-Willi症候群と糖尿病. 第76回日本内分泌学会, 横浜, 5月9日~11日, 2003

田中敏章, 佐藤真理, 内木康博, 有滝健太郎, 堀川玲子, 池間尚子: 成長ホルモン治療中に糖尿病を発症した胎内発育不全性低身長症の1例. 第76回日本内分泌学会, 横浜, 5月9日~11日, 2003

IV.プロトコール作成支援と発達薬理学的評価、 データマネージメント・モニタリング支援

分担研究者
中村秀文

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（効果的医療の確立推進臨床研究事業）
研究報告書

プロトコル作成支援と発達薬理学的評価、データマネジメント・モニタリング支援

分担研究者 中村秀文 国立成育医療センター治験管理室長
研究協力者 竹内正弘 北里大学大学院薬学研究科臨床統計部門教授
金原 淳 北里研究所臨床研究所臨床試験企画管理部室長

研究要旨

文献的調査に基づいて、メトフォルミンの薬物動態や用量、安全性等を検討した。国内外の用量に差があり、国内での承認用量は 750mg/日であるが、海外では最大 2000mg/日まで承認されている。しかし、この高用量は内分泌専門家の間でも一般的に認められている投与量である。国内でも施設によっては 1500mg/日の投与を行っており、消化器症状以外の副作用はあまり問題とされていない。安全性上最も危惧される乳酸アシドーシスの発症には明確な用量依存性はないとされており、また海外で報告されている発症頻度もきわめて低い。従って、今回のプロトコルの用法・用量は科学的・倫理的に許容できるものであり、この臨床試験で、日本人小児における有効性とある程度の安全性を評価できるものと考えた。

本臨床試験の品質管理を治験と同レベルに行うことは研究費の額から見ても不可能であるが、データマネジメント、セントラルモニタリングと、一部施設への施設間監査、抽出された一部症例についてのモニタリングを治験開始早期に行うこと、などによりこれまで小児科領域で行われてきた臨床試験と比較してより質の高い品質管理を行うことが可能と考えており、準備中である。プロトコルと症例報告書の内容の修正、完成は統計家やデータマネージャーを交えて行っている。本臨床試験を実施する過程で、臨床家の先生方への臨床試験についての啓発と、臨床試験体制整備を行っていくことが可能であると考えている。

キーワード：データマネジメント、モニタリング、薬物動態

A. 研究目的

文献的調査に基づいて、メトフォルミンの薬物動態や用量、安全性等を検討した。また、小児臨床試験のインフラ整備も本研究の大切な課題のひとつであることから、「小児 2 型糖尿病に対するメトフォルミンの用量、有効性、安全性」を評価する臨床試験の来年度の実施に向けて、プロトコルの作成支援、データマネージャーや統計家との連携体制の確立、データマネジメント・モニタリングの実施準備、効果安全性評価委員会などの立ち上げ準備等を行った。

B. 研究方法

Medline や Drugdex などを利用して文献調査を行い、また製薬企業からの提供情報も参考に、メトフォルミンの薬物動態や用量、安全性等を文献的に検討した。また、委託先の北里研究所と協力し、他の臨床試

験や治験も参考に、プロトコル作成支援、データマネージャーや統計家との連携体制の確立、データマネジメント・モニタリングの実施準備、効果安全性評価委員会などの立ち上げ準備等を行った。プロトコル検討会や班会議においては、臨床試験のプロトコル作成の方法や、品質管理の重要性等について、参加研究者に啓発を行った。

（倫理面への配慮）

臨床試験プロトコルの内容の検討に際し、「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省、平成 15 年 7 月 30 日発出）に従った。施設における臨床試験開始に先立って、倫理委員会などによる審査を受け、上記指針に則って臨床試験を実施することとしている。

C. 研究結果

メトフォルミンの国内における承認用量は 1 日量

500-750mg である。一方、米国の Glucophage の添付文書では、10 歳から 16 歳の 2 型糖尿病患者に対する推奨用量は、500mg を 1 日 2 回からスタートし、500mg/日ごとの増量が可能で、最大量は 1 日量として 2000mg とされている。本邦の臨床現場においては、1500mg あるいは 2000mg までの投与が必要と考えられる症例も少なからず存在しており、施設によっては 1500mg の投与を行っているが、消化器症状以外の副作用はあまり問題とされていない。添付文書上は乳酸アシドーシスの頻度は 0.1%未満とされている。また、欧州においての 20 年以上の使用経験に基づくデータでは乳酸アシドーシスの頻度は 1000 人年あたり 0.03 とかなり低い。また Salper 等による 2003 年のコクランレビューによると、メトフォルミンが 2 型糖尿病患者の乳酸アシドーシスのリスクを高めるというエビデンスはないとされている。

メトフォルミン投与後の Tmax は 1-3 時間で食餌により吸収が遅れることが知られている。Cmax は成人では 2 μg/ml 以下で、腎障害や高齢者では 4 μg/ml 程度まで上がるとされている。生体内利用率は 50-60% である。肝代謝はほとんどなく、90%はそのまま尿中に排泄されるが、尿細管排泄がその主な排泄メカニズムである。血漿半減期は成人では 1.5-4.5 時間とされているが、報告によっては 850mg の 6 日間投与後の半減期が 19.8 時間であったとするものもある。

「小児 2 型糖尿病に対するメトフォルミンの用量、有効性、安全性」を評価する臨床試験のプロトコルは、田中分担研究者がその試案を作成し、松浦主任研究者、各分担研究者と研究協力者、それに北里研究所・北里大学の竹内正弘教授と金原淳室長と他のデータマネージャーの間で検討を行っており、エントリー基準をより明確にすることなどプロトコルを改訂中であり、またリサーチクエッションを明確にし、エントリー可能症例数も念頭に、対象患者は 750mg を少なくとも 3 ヶ月投与し無効であった患者とし、これらの患者に対して 1500mg を 4 ヶ月投与しその有効性と安全性を評価する、という方向で現在検討中である。現在のプロトコルは作成者以外には解り難い面もあり、他の参加医師、データマネージャー、統計家などにも解りやすいように、体裁を整える作業も行っている（メディカル

ライティング）。

本臨床試験の品質管理を治験と同レベルに行うことは研究費の額から見ても不可能であるが、データマネージメント、セントラルモニタリングと、一部施設への施設間監査、抽出された一部症例についてのモニタリングを治験開始早期に行うこと、などによりこれまで小児科領域で行われてきた臨床試験と比較してより質の高い品質管理を行うことが可能であると考えられ、現在その詳細を検討中である。また、効果安全性委員会やモニタリング委員会などの第 3 者組織が必要であることを臨床医の先生方にご理解いただき、その人選や、具体的な活動についての手順についても検討を進めている。

D. 考察

国内外におけるメトフォルミン用量の違いに明らかな根拠があるとは考えにくい。本邦においてはメトフォルミンは「小児に対する安全性が確立していない」とされており、教科書的な考え方と添付文書の内容に明らかに乖離がある。本邦においても臨床現場では、1500mg あるいは 2000mg までの投与が必要と考えられる症例も少なからず存在していること、またすでに 1500mg が投与されている症例においても、全身倦怠、頭痛などの中核症状、消化器症状や肝機能障害など以外の副作用はほとんどなく、臨床的には消化器症状以外はほとんど問題と考えられないこと、乳酸アシドーシスの発症に明確な用量反応性はないと考えられ、またその頻度は極めてまれであること、などから肝機能障害、腎機能低下などのない患者に対しては、1500mg-2000mg/日投与のリスクはさほどないと考えられた。現在の本邦における承認用量と、高用量での消化器症状によるコンプライアンスの低下の可能性を考慮し、効果と副作用を考慮しながら状況によっては投与量を増減できるプロトコルデザインが好ましいのではないかと考えている。

日本の医学教育の中で臨床研究の方法論についてはほとんど取り上げられてこなかった。また小児科領域の臨床試験にはこれまで十分な研究費は投下されてこなかったこともあり、臨床家の先生方の臨床試験に対する理解は必ずしも十分ではなかった。今回は、プロトコル作成の段階から、臨床家のみならず、臨床薬

理学者、生物統計学者、データマネージャーも交えた活発な討論を行い、プロトコルの内容をより適切にする作業を行っている。臨床試験のプロトコル作成にかかる期間は、しばしば臨床試験の実施期間と同程度にかかるといわれており、頻回の会合を行って、可能な限り早く質の高いプロトコル、症例報告書を完成したいと考えている。

データマネジメントとデータセンターで行うセントラルモニタリング、また統計支援については、北里大学・北里研究所が全面的に支援することとなっており、その手順について今後さらに詳細を詰める予定である。また、一部施設への施設間モニタリングを行うことにより、参加される臨床現場の研究者の先生方にも、臨床試験の品質管理の実際を経験いただきたいと考えており、その手順も検討している。本研究のように、きちんとした臨床試験支援体制のもとに臨床試験を実施すれば、より質の高い結果を導き出すことが可能であると考えられ、また同時に、参加研究者に臨床試験に対する理解を深めていただくことが可能であると考えている。また現在、若手小児内分泌科医師を参加させていただきようお願ひしているところであるが、このような臨床試験の方法論を理解した若手研究者を育てることができれば、今後の小児臨床試験の質の向上に大きく貢献できると考えている。

E. 結論

文献的調査に基づいて、メトフォルミンの薬物動態や用量、安全性等を検討した。今回のプロトコルの用法・用量は科学的・倫理的に許容できるものであり、症例数がさほど多くないものの、この臨床試験で、日本人小児における有効性とある程度の安全性を評価できるものと考えている。また、田中分担研究者が作成した「小児2型糖尿病に対するメトフォルミンの用量、有効性、安全性」を評価する臨床試験のプロトコル案について、さらにその内容の吟味、詳細の変更を行った。この過程には、データマネージャーや統計家も参加し、同時にデータマネジメントやモニタリング、効果安全性評価委員会の立ち上げなどの準備も行っている。

参加研究者の臨床試験に対する考え方、理解も徐々に向上しており、本研究の実施により小児内分泌領域

における臨床試験の体制整備も同時に行うことができると考えている。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 中村秀文：知っておきたい用語の解説 トランスレーショナルリサーチ. 小児科臨床 2003;56(8):1724-1726
- ・ 蟻川勝, 花満裕, 中村秀文：小児薬物療法の留意点, Pharma vision, 2003 April;7(4):41-45
- ・ 中村秀文：臨床試験の現況とこれから—総論から各論へ—「2.小児臨床試験の現況と国立成育医療センターを中心とした取り組み」、臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther 2003 May;34(3)
- ・ 中村秀文：「医師主導治験の実施と小児臨床試験の動向について」、臨床評価, 2003 Sep;30(2,3):321-327
- ・ 中村秀文：「適応外使用と治験・臨床試験—よりよい薬物治療のために」、医学のあゆみ, 2003.8.30;206(9):701-706

2. 学会発表

- ・ Nakamura H：Pediatric Drug Research and Development: Japanese Situation. 3rd Congress on Child & Youth Health, Vancouver. 2003. 5.14
- ・ Nakamura H：Research in Children and Other Vulnerable Population. Ethics in Practice and Policy for Japanese-American Clinical Trials, Tokyo. 2003. 5.29
- ・ Nakamura H：The Development of a Specialised Approach to Clinical Research in Children: The Japanese Experience of a Regulatory and Scientific Approach to Convergence. Forum Discussion on International Collaboration in Paediatric Research, London. 2003. 11.19
- ・ Nakamura H：Ethics as a Bridge Between Research and Practice in National Healthcare. An International Conference on Ethical

Review in Asia & Western Pacific, Bangkok,
2003. 12.15

- Nakamura H: Japanese Perspective on Paediatric Drug Development. 2nd Annual Regulatory, Legislative and Practical Aspects of Global Paediatric Drug Development, London, 2004. 1. 19
- 中村秀文: 薬剤師生涯教育講座, 「小児の薬物治療の考え方ーより良い医薬品情報提供のために」, 朱鷺メッセ, 2003. 5.17
- 中村秀文: 医薬品機構技術研修, 「小児医療における薬物治療」, 医薬品医療機器審査センター内 医薬品機構分室, 2003. 5.21
- 中村秀文: 「適応外使用の解決と治療・臨床試験」, 神奈川県立こども医療センター講堂, 2003. 5.27
- 中村秀文: 「治験支援体制 (事務・CRC) に望まれること」, 平成 15 年度治験研修会, 国立国際医療センター, 2003. 7. 3
- 中村秀文: 「医師主導治験と小児臨床試験」, COTEC/市販後臨床試験の情報交換会総会, 塩野義製薬株式会社 東京支店 レクチャーホール, 2003. 7.18
- 中村秀文: EDC の可能性を考える 「電子カルテと EDC との可能性について」, MOSS EDC セミナー, 水天宮ロイヤルパークホテル, 2003. 7.30
- 中村秀文: 「ICH E-11 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」, 第 3 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2003 in 東京, 簡易保険ホールゆうぼうと, 2003.9.5
- 中村秀文: 「小児適応外使用解決の方策」, 小児への適応外 (off-label) 医薬品使用上の問題点について, 日本小児麻酔学会第 9 回大会, あいれふホール, 2003.9.13

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

[英文]

- 01) Mochizuki M, Amemiya S, Kobayashi K, Kobayashi K, Shimura Y, Ishihara T, Nakagomi Y, Onigata K, Tamai S, Kasuga A, Nanazawa S: Association of the CTLA-4 gene 49 a/g polymorphism with type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease in Japanese children. *Diabetes Care* 26:843-7, 2003.
- 02) Yokota Y, Kikuchi N, Matsuura N: Screening of Diabetes by Urine Glucose Testing at School. *Pediatr Diab* (in press).
- 03) Aritaki K, Naiki Y, Satoh M, Ikema S, Horikawa R, Tanaka T: Seven cases of diabetes mellitus in Turner syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol* 12(suppl 20):55-59, 2003.

[邦文]

- 01) 三浦直子, 杉原茂孝, 他: 単純性肥満児における黒色表皮症と β アドレナリン受容体遺伝子多型との関連. *小児内分泌学の進歩* 2003, *ホルモンと臨床* 51: 1021-1025, 2003.
- 02) 池崎綾子, 杉原茂孝, 他: 肥満児における DXA 法による体脂肪分布の検討—アディポサイトカインとの関連について. *小児内分泌学の進歩* 2003, *ホルモンと臨床* 51: 1027-1032, 2003.
- 03) 杉原茂孝: 小児糖尿病治療のポイント, 診断と治療 91: 1641-1645, 2003.
- 04) 岩間彩香, 杉原茂孝, 他: 単純性肥満児における黒色表皮腫とインスリン抵抗性, アディポサイトカインとの関連. *日本小児科学会雑誌* 107: 893-897, 2003.
- 05) 池崎綾子, 杉原茂孝: 栄養 アディポサイトカイン, *小児科* 44: 641-642, 2003.
- 06) 雨宮伸: 小児 2 型糖尿病発症因子. *周産期医学* 33(5): 617-621, 2003.
- 07) 小林浩司, 石原俊秀, 望月美恵, 小林理香, 雨宮伸: 小児科領域の症例から学ぶ 2 型糖尿病—清涼飲料水ケトーシス. *小児科診療* 66: 1021-1029, 2003.
- 08) 横田行史, 松浦信夫, 菊池信行: 学校検尿による糖尿病スクリーニングの現状と問題点. *日本マス・スクリーニング学会誌* 13(1): 7-13, 2003.
- 09) 横田行史: 小児の肥満と糖尿病(症状がはっきりしている場合は?). *肥満と糖尿病* 2(3): 80-82, 2003.
- 10) 横田行史: 異常インスリン血症/異常プロインスリン血症. *小児内科* 35(増刊号): 535-537, 2003.
- 11) 野元けい子, 大津成之, 田久保憲行, 横田行史, 松浦信夫: PCR-SBT 法による HLA 遺伝子タイピング—小児期発症 1 型糖尿病の多様性との関連について—. *糖尿病* 47(1): 27-34, 2004.
- 12) 宮本茂樹, 染谷知宏, 他: 養護学校通学中でインスリン療法を行っている小児糖尿病の現状と問題点. *小児科臨床* 56: 1767-1769, 2003.
- 13) 宮本茂樹, 染谷知宏, 他: 小児期発症 1 型糖尿病患者の成人後の腎症について. *ホルモンと臨床* 51 増刊: 168-170, 2003.
- 14) 宮本茂樹: 糖尿病昏睡. *小児内科* 35 増刊: 529-532, 2003.

- 15) 佐藤浩一, 佐々木望, 宮本茂樹: 肝機能障害および血清脂質値の異常を呈した乳児肥満の臨床的特徴. 肥満研究 9: 164-167, 2003.
- 16) 浦上達彦, 宮本茂樹, 他: 小児 1 型糖尿病に対する超速効型インスリンの至適治療法に関する検討. ホルモンと臨床 51: 967-971, 2003.
- 17) 宮本茂樹, 染谷知宏, 他: 1 型糖尿病における低血糖に伴う一過性局在性神経症状. 小児科臨床 56: 1079-1082, 2003.
- 18) 出野慶子, 中村伸枝, 宮本茂樹, 他: 小児糖尿病ファミリーキャンプの意義. 日本糖尿病・教育看護学会雑誌 7: 5-14, 2003.
- 19) 宮本茂樹, 染谷知宏: 劇症 1 型糖尿病. 小児科 45: 84-88, 2004.
- 20) 田中敏章, 堀川玲子, 藤田敬之助, 小川正道, 立花克彦, 高野加寿恵: Turner 症候群における経口ブドウ糖負荷試験—第 1 報 年齢による耐糖能の変化— 糖尿病 46: 846-856, 2003.
- 21) 田中敏章, 堀川玲子, 藤田敬之助, 小川正道, 立花克彦, 高野加寿恵: Turner 症候群における経口ブドウ糖負荷試験—第 2 報 成長ホルモン治療による耐糖能の変化— 糖尿病 46: 857-862, 2003.
- 22) 中村秀文: 知っておきたい用語の解説 トランスレーショナルリサーチ. 小児科臨床 56(8): 1724-1726, 2003;
- 23) 蟻川勝, 花満裕, 中村秀文: 小児薬物療法の留意点, Pharma vision, April;7(4): 41-45, 2003.
- 24) 中村秀文: 臨床試験の現況とこれから—総論から各論へ—「2.小児臨床試験の現況と国立成育医療センターを中心とした取り組み」. 臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther May: 34(3), 2003.
- 25) 中村秀文: 「医師主導治験の実施と小児臨床試験の動向について」, 臨床評価, Sep; 30(2,3): 321-327, 2003.
- 26) 中村秀文: 「適応外使用と治験・臨床試験—よりよい薬物治療のために」, 医学のあゆみ 206(9): 701-706, 2003.8.30.

厚生労働省効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

「小児2型糖尿病に対する経口血糖降下薬治療のエビデンスの確立

特にメトフォルミンの至適投与量、有効性と安全性の研究」

メトフォルミン臨床試験実施計画書（案）

主任研究者：北里大学医学部 小児科 松浦信夫
分担研究者：東京女子医科大学第二病院 小児科 杉原茂孝
山梨大学医学部 小児科 雨宮 伸
国立成育医療センター 内分泌代謝科 田中敏章
国立成育医療センター 治験管理室 中村秀文
研究協力者：埼玉医科大学 小児科 佐々木 望
日本医科大学 小児科 大木由加志
日本大学駿河台病院 小児科 浦上達彦
国立成育医療センター 思春期診療科 堀川玲子
横浜市立大学医学部 小児科 菊池信行
北里大学医学部 小児科 横田行史
千葉県立こども病院 内分泌科 宮本茂樹

試験計画の概要

1. 試験名：小児2型糖尿病患者を対象としたメトフォルミン投与による一般臨床試験
2. 目的：経口糖尿病薬治療を必要とする小児2型糖尿病患者を対象に、メトフォルミン（750mg または 1500mg）を投与した場合のHbA_{1c}を目安にした血糖のコントロールと安全性を検討する。
3. 対象疾患：2型糖尿病
 - 1) 新規症例（過去1ヶ月間に糖尿病薬による治療が行われていない症例）

以下の基準を満たす症例

 - ① 年齢：10歳以上～20歳未満
 - ② 肥満度：0%以上
 - ③ HbA_{1c}：6.5%以上
 - ④ 基礎疾患なし（但し、脂肪肝によるAST、ALTの異常は登録可能）
 - ⑤ メトフォルミン単独治療が可能な症例
 - 2) 既治療症例（メトフォルミン単独、または他の糖尿病薬との併用、またはメトフォルミン以外の経口糖尿病薬による治療が行われている症例）

上記を満たし、4週間のメトフォルミン750mgの単独前治療が可能な症例（但し、4週間以上薬物治療が行われていない症例は新規症例として扱う）

登録4週間のメトフォルミン単独治療は前治療とし、4週後より24週間の投与につき、有効性・安全性の評価をおこなう。
4. 試験デザイン：一般臨床試験
5. 治療薬：メルピン錠（250mg/T）

投与量

 - 1) 新規症例

1日2回 朝2錠、夕1錠の750mg投与とする。

但し、12週間投与時点のHbA_{1c}が7%以上の場合、1500mg（朝3錠、夕3錠）に増量する。
 - 2) 既治療症例

既治療症例は、登録後より4週間メトフォルミン単独750mgで前治療する。

前治療終了時点にてHbA_{1c}が7%未満の症例は、750mgをさらに12週間投与。この12週間投与時点のHbA_{1c}が7%以上の場合、1500mgに増量し、さらに12週間投与する。7%未満の場合は750mgを継続する。

前治療後のHbA_{1c}が7%以上の症例は、1500mg投与から開始し、問題なければ24週間継続。
6. 投与期間：24週間
7. 評価項目：
 - 1) 有効性評価項目

主要評価項目：HbA_{1c}

副次的評価項目：肥満度とウエストサイズ。肥満度に用いる標準体重は「小児・思春期糖尿病管理の手びき」（南江堂・日本糖尿病学会編）の巻末の表を用いる。
 - 2) 安全性評価項目

概括安全度

副作用および治療薬による臨床検査値の異常変動（乳酸アシドーシスなど）

8. 目標症例数

新規症例 20 例、既治療症例 30 例（実施予定施設；9 施設）

解析可能症例数：

9. 実施予定期間：平成 16 年 4 月～平成 17 年 3 月

10.

背景

我が国では、学童の糖尿病検診によって、小児期発症の 2 型糖尿病が稀ではないことが明らかにされた (1~5)。従って小児においても経口糖尿病薬による治療が必要で、実際にかんりの施設で種々の経口薬が投与されている。しかしながら、我が国において経口糖尿病薬は、小児においての適応はまだ認められておらず、また小児 2 型糖尿病の経口糖尿病薬による治療の歴史も浅いため管理方法も確立されていない。

成人においては、メトフォルミンの効果は確立しており (6)7)、特に肥満患者に有効とされている。小児においても欧米においては 2 型糖尿病の第 1 選択薬として評価されている。米国糖尿病協会の Type 2 diabetes in children and adolescents –Consensus Statement– (8)では、「食事・運動療法で治療目標の効果が得られなかった場合、薬物療法を開始する。第一選択薬はメトフォルミン。メトフォルミン単剤治療を適切な期間(例 3-6 ヶ月)継続しても十分な効果が得られなかった場合、他剤追加等考慮する。」とされている。また、Kaufman も総説 (9)で「小児 2 型糖尿病の治療は、現時点で症状、糖毒性がない場合、まず生活スタイルの改善を始める。2-3 ヶ月後血糖目標に達しない場合単剤療法を考えるべきである。現在、小児科患者での第一選択薬はメトフォルミン(1 日 500mg から開始し、増量は 1 日 2000-2500mg まで)である。現時点で症状があり、血糖が 250mg/dL を超え、ケトーシスがない場合は、インスリンあるいはメトホルミンの単剤治療を考慮すべきである。」と述べている。小児においても、二重盲検比較試験が行われている (10)。10~16 歳の 2 型糖尿病 82 例において、メトフォルミン投与群 (1000mg/日から開始して最大 2000mg/日) とプラセボ群と 16 週間後に比較され、試験終了時の空腹時血糖はメトフォルミン投与群で開始時より有意に低下したが、プラセボ群では増加(-42.9mg/dL vs +21.4mg/dL ; $P < 0.001$)し、HbA1c もメトフォルミン群で有意に改善 (7.5 vs 8.6%, $p < 0.001$) した。メトフォルミン投与により体重の増加、脂質代謝の増悪はなかった。また報告された有害事象は成人と同様のものあり、低血糖、乳酸アシドーシスの発現はなかった。

メトフォルミンは、成人では世界 96 カ国で承認・発売されており、我が国でも 1961 年に承認されている。小児では米国で 2000 年 12 月 15 日に承認された。現在の問題点として、欧米では 500~3000mg の用量であるのに対し、我が国ではメトフォルミンによる乳酸アシドーシスが問題になったときに用量が 500~750mg と制限され、今日に至っている。

以上のような背景をふまえ、今回小児 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 750mg または 1500mg を 6 ヶ月間投与し、有効性および安全性を検討することを目的に一般臨床試験を計画した。