

文献

- 1) Owada M, Hanaoka Y, Taminoto Y, et al. Descriptive epidemiology of non-insulin dependent diabetes mellitus detected by urine glucose screening in school children in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 32:716-724,1990
- 2) 北川照男, 大和田操, 花岡陽子, 他. 日本における小児期発症 NIDDM の実態とその管理. 日本糖尿病学会編. 糖尿病学の療養指導'90. 東京, 診断と治療社, 136-141, 1990
- 3) Kitagawa T, Owada M, Urakami T, et al. Epidemiology of type I (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract* 2(Suppl):S7-S13,1994
- 4) 大和田操, 似鳥嘉一, 北川照男, 他. 我が国における小児期発症 NIDDM の実態. *小児内科* 28:823-828,1996
- 5) Kitagawa T, Owada M, Urakami T, et al. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr* 37:111-116,1998
- 6) DeFronzo RA, Goodman AM, Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333:541-549,1995
- 7) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-865,1998
- 8) American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents – Consensus Statement– *Diabetes Care* 23:381-389,2000
- 9) Kaufman F.R. Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Youth : A New Epidemic *J Pediatr Endocrinol Metab* 15:737-744,2002
- 10) Jones KL, Park J-S, Arslanian S, et al. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:89-94,2002

I. 目的

経口糖尿病薬による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 を投与したときの有効性および安全性を検討する。

II. 対象

小児2型糖尿病で、食事・運動療法で治療目標の効果が得られなかった症例。

(1) 選択基準

1) 新規症例（過去4週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）

(2) 除外基準

- 1) 心・肝・腎・脾等に重篤な合併症のある患者。
- 2) 甲状腺機能亢進症、下垂体性巨人症、クッシング症候群、成長ホルモン分泌不全性低身長症あるいは褐色細胞腫を合併症に有する患者。
- 3) 担癌患者および癌の既往のある患者。
- 4) 薬剤アレルギーの既往のある患者。
- 5) 無自覚な重症低血糖の既往のある患者。
- 6) その他担当医師が不適と判断した患者。

III. 同意

担当医師は、試験開始前に、患者の代理人（家族など患者の最善の利益をはかり得る者）に「同意を得るに際しての説明文書・同意書」（別添1）を用いて下記の事項について説明し、自由意思による同意を文書で得る。また16歳以上の患者からは、代理人のみならず本人からも自由意思による同意を文書で得る。

同意取得に際しての説明事項

1. 試験の目的および方法
2. 試験薬の予期される効果および副作用
3. 糖尿病に対する他の治療方法の有無およびその内容
4. 試験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと
5. 試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること
6. その他、患者の人権の保護に関する配慮

IV. 治療薬

塩酸メトホルミン・メルビン錠（住友製薬）

1錠中 250mg 含有

現在市販されている剤型を用いて、保険診療により治療する。

V. 試験方法

(1) 試験デザイン

一般臨床試験（オープン試験）

(2) 症例の登録（別紙1：症例登録票）

対象となる症例がある場合、担当医師は症例登録票に必要な事項を記入の上、事務局にファクシミリにて症例登録票を送付する。事務局は、症例登録票に記載された内容について試験総括医師に判断を仰ぎ症例の適格性を確認する。その上で、事務局は症例登録票の事務局記入欄に、その症例における試験実施の可否を記入し、担当医師にファクシミリにて返送する。

(3) 試験薬の投与量・投与方法

1) 新規症例

1日2回 朝食後2錠、夕食後1錠の750mg投与とする。12週時点でのHbA_{1c}が7%未満の場合は、その量であと12週継続する。

12週時点のHbA_{1c}が7%以上の場合、1500mg（朝食後3錠、夕食後3錠）に増量し、あと12週間投与する。

2) 既治療症例

既治療症例は、登録後よりメトホルミン単独で4週間750mg（朝食後2錠、夕食後1錠）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週間投与後時点のHbA_{1c}が7%以上の場合、1500mg（朝食後3錠、夕食後3錠）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（朝食後3錠、夕食後3錠）投与から開始し、問題なければ24週間継続。

1ヶ月間のwash outにてHbA_{1c}が7%以上の症例は、1500mg投与（朝食後3錠、夕食後3錠）から開始し6ヶ月間継続する。

新規症例も既治療症例も、副作用等の発現により、1500mgでの治療継続が困難な場合は1000mgまで減量してもよい。

減量規定としては乳酸値20mg/dl以上ないし消化器症状が出現したものを対象とする。

(4) 投与期間

24週間

(5) 食事療法・運動療法

試験期間中を通じて、患者は担当医師の指示に従い、従来通りの食事療法および運

動療法を行う。

(6) 併用禁止薬

- 1) 他の経口血糖降下剤およびインスリン製剤の併用は、試験期間中禁止する。
- 2) 下記の薬剤の併用は原則として避けるが、従来より使用されている場合は、その種類および投与量の変更は試験期間中できる限り避ける。これらの薬剤が併用された場合、薬剤名、用法・用量などを症例記録に記載する。

β遮断剤、サリチル酸誘導体、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン、チアジド系利尿剤、抗高脂血症剤、抗癌薬

3) 併用薬

従来からの合併症に対する治療薬（上述以外のもの）は継続使用して差し支えないが、原則として試験期間中を通じてその用法・用量は変更しないこととする。また、併用した薬剤は、薬剤名、用法・用量などを症例記録に記載する。また、投与量に変更があった場合には、変更理由も記載する。

試験期間中は可能な限り新たな併用薬の使用を避けることとする。やむを得ず使用した場合には、薬剤名、用法・用量、投与期間および投与目的を症例記録に記載する。

VI. 観察・調査・検査項目および評価期間

(1) 観察・調査・検査項目および実施時期

別表に従って観察・調査・検査を行い、症例記録に記載する。また、同一患者については治験期間中、できるだけ同じ担当医師が観察・評価し、症例記録に記載する。

原則として、新規症例ではメトフォルミンによる治療開始4週間前、開始日、4週間後、8週間後、12週間後、16週間後、20週間後、24週間後に来院し、必要な検査を受ける。事情でその日に来られない場合は、±7日以内は可とする。既治療症例では、メトフォルミン単独による前治療治療開始日（本治療の4週間前）、本治療開始日、4週間後、8週間後、12週間後、16週間後、20週間後、24週間後に来院し、必要な検査を受ける。事情でその日に来られない場合は、開始起点を0として±7日以内は可とする。既治療

(2) 患者背景

次の項目について試験開始日の情報を症例記録に記載する。

患者イニシャル、生年月日、性別、同意取得に関する情報、家族歴（特に親、同胞について）、既往歴、糖尿病発症時期。既治療症例では、他の経口糖尿病薬による治療開始時期、治療開始前4週以内のHbA1c値、合併症（糖尿病性、非糖尿病性）の有無とその重症度、またその他の併用薬剤および併用療法。

(3) メトフォルミン処方量

担当医師は、試験開始日および試験期間中で処方量に変更があった場合、処方日、処方量について症例記録に記載する。

(4) コンプライアンス

治験担当医師は、4、8、12、16、20、24週目、または中止・脱落時に、前回観察日以降より当該観察日前日までの服薬状況を問診や患者日誌等を参考に下記の4段階

で判定し、症例記録に記載する。

1. 良好：90%以上指示通りメトフォルミンを服用している。
2. ほぼ良好：75%以上指示通りメトフォルミンを服用している。
3. やや不良：50%以上指示通りメトフォルミンを服用している。
4. 不良：50%未満しか、指示通りメトフォルミンを服用していない。

(5) 身長・体重・肥満度・血圧・ウエストサイズ。

身長・体重・血圧・ウエストは、原則として試験開始前4週以内、試験開始日、4週目、8週目、12週目、16週目、20週目、24週目または中止・脱落時に測定する。これらの測定は、試験開始前4週以内、試験開始日、12、24週目または中止・脱落時には必須である。なお、BMI【体重(kg)／身長(m)²】は事務局で算出する。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。

(6) ウエストサイズ

(7) 一般臨床検査

アルブミン、T-Bil、AST、ALT、LDH、ALP、CPK、アミラーゼ、CHE、T-Chol、LDL-Chol、HDL-Chol、TG、Na、K、Cl、Ca、P、尿一般検査(糖、タンパク等)、末梢血検査を、原則として試験開始日、4週目、8週目、12週目、16週目、20週目、24週目または中止・脱落時に測定する。これらの測定は、試験開始日、12、24週目または中止・脱落時には必須であり、早朝空腹時の検査とする。

これらの測定は、各施設で行う。

(8) 血糖、HbA1c、乳酸

原則として試験開始前4週以内、試験開始日、4週目、8週目、12週目、16週目、20週目、24週目または中止・脱落時に測定する。試験開始前4週以内、試験開始日、12、24週目または中止・脱落時には必須であり、早朝空腹時の検査とする。

これらの測定は、各施設で行う。

(9) インスリン、プロインスリン、Cペプチド、アディポネクチン、レプチン、高感度CPR、IGFBP-1、グリコアルブミン

試験開始日、および12週目、24週目に、空腹時に採血し測定する。

集中測定は三菱化学BCL(株)で行う。

VII. 「有害事象」(アドバースイベント)

試験薬投与後に患者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状(低血糖あるいは高血糖によるものを含む)および臨床検査値異常を「有害事象」(アドバースイベント)として取扱い、その内容、程度、発現時期、消失時期、処置および転帰を記載する。あわせてその症状が血糖の異常に起因するものであるか否かの判定及び試験薬との因果関係についても考察を症例記録に記載する。

(1) 自覚症状・他覚所見

これら「有害事象」(アドバースイベント)のうち、試験薬との因果関係が「あり」、「多分あり」または「可能性あり」と判定された徴候、症状については副作用として取り扱う。副作用の追跡調査は、原則として徴候、症状が消失するまで行う。程度、試験薬の投与および試験薬との因果関係は下記の分類で判定する。

なお、試験薬との因果関係の判定理由は症例記録のコメント欄に記載する。

1) 程度

1. 軽度：通常一過性で患者の日常生活をそこなわない程度
2. 中等度：患者の日常生活を完全にはそこなわないが十分に不快感を与える程度
3. 高度：患者の日常生活の遂行を完全に不可能にする程度

2) 試験薬の投与

1. 継続
2. 減量
3. 一時中断
4. 中止
5. その他

3) 試験薬との因果関係

1. あり
2. 多分あり
3. 可能性あり
4. 多分なし
5. なし

(2) 随床検査値の異常

各種臨床検査項目について、異常の有無を判定する。臨床的に意味のある異常変動が認められた場合、その程度、試験薬の投与および試験薬との因果関係を前述の有害事象の「程度」、「試験薬の投与」および「因果関係」の分類を用いて判定する。臨床検査値の異常変動のうち、試験薬との因果関係が「あり」、「多分あり」または「可能性あり」と判定された項目については、試験薬による臨床検査値の異常変動として取り扱う。また、試験薬による臨床検査値の異常変動と判定された場合、できる限り正常化するまで追跡調査を実施する。

なお、試験薬との因果関係の判定理由は症例記録のコメント欄に記載する。

Ⅷ. 評価

(1) 有効性評価項目と検証すべき仮説

1) 有効性評価項目

1 2週間目および2 4週目における以下の項目

主要評価項目：HbA1c 値

副次的評価項目：肥満度とウエストサイズ

肥満度は、性別・年齢別・身長別標準体重により算出。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) 検証すべき仮説

主要評価項目では、メトフォルミン 750mg 服薬時の最終日に比し、1,500mg 投与 1 2週間目または2 4週目の HbA1c が有意に低下することを検証する。

副次的評価項目では、治療開始日に比し、1 2週間目および2 4週目の肥満度またはウエストサイズが有意に低下する。

(2) 安全性評価項目

1) 概括安全度

担当医師は副作用および臨床的に意味のある検査値の異常変動の有無、程度および因果関係を考慮して、1 2週目および2 4週目（または中止・脱落時）に下記の分類で概括安全度を評価する。

1. 安全である：副作用および試験薬による臨床検査値の異常変動なし
2. ほぼ安全である：副作用または試験薬による臨床検査値の異常変動を認めたが、無処置で投与継続可能な程度

3. 安全性にやや問題がある：副作用または試験薬による臨床検査値の異常変動を認め、対症療法などで投与継続可能な程度
 4. 安全性に問題がある：副作用または試験薬による臨床検査値の異常変動を認め、投与中止が必要であった、または中止すべきであった程度
 5. 判定不能
- 2) 副作用および試験薬による臨床検査値の異常変動

IX. 中止・脱落基準

以下の場合には治験を中止する。その際中止日、中止理由を症例記録に記入する。

1. 乳酸アシドーシス（乳酸値 30mg/dl 以上）が発現した場合。
 2. 代理人もしくは患者等から中止の申し出があった場合。
 3. 試験薬投与が無効または病状の悪化をもたらし、試験担当医師が試験継続を不相当と判断した場合。
 4. 試験実施計画書の遵守が不可能となった場合
 5. 試験継続が困難となるような有害事象（アドバースイベント）あるいは検査値に臨床的に意味のある異常変動が出現した場合。
 6. その他、試験担当医師が試験継続を不相当と判断した場合。
- 患者が途中で来院しなくなった場合は、その理由およびその後の経過について追跡調査し、症例記録に記載する。

X. 問題症例の取り扱い

主任研究者、分担研究者による症例検討会において、問題症例（不適格例、中止例、脱落例、処置違反例、評価データ不完備例等）の取り扱いについて検討する。

XI. 解析方法および解析担当者

(1) 解析方法

1) 症例の取り扱いと患者背景

中央委員会の症例の取り扱いに基づき症例を分類する。

有効性と安全性の主要評価は、試験薬が一回以上投与されたすべての適格症例を対象に行う。この解析から除外された症例の安全性については別にまとめる。

患者背景は、項目別に、連続尺度は記述統計量を算出し、名義尺度および順序尺度は頻度表を作成する。

2) 有効性の解析

有効性の主要および副次的評価項目について、投与前と投与後の各測定時点で、記述統計量を求める。連続量について正規性を仮定した検定では、事前に正規性を検討し、必要なら変数変換を行う。有効性の主要評価項目である 1 2 週目および 2 4 週目の HbA1c については、投与前との差（変化量）を、対応のある t 検定を用いて、 α 両側 5% にて検定する。副次的評価項目である、体脂肪率と肥満度も同様の解析を行う。

3) 安全性の解析

概括安全度は、スコアの頻度を集計する。有害事象（アドバースイベント）、副作用は程度

と頻度を項目別にまとめる。

得られた成績に対して、症例検討委員会の指示に従い必要と思われる追加解析を行うことができるものとする。

(2) 解析責任者

北里大学大学院 薬学研究科臨床統計部門 竹内正弘

XII. 症例記録記載上の注意

1. 症例登録にて試験実施「可」と判定されたすべての症例（中止・脱落例を含む）について、症例記録に内容を記載し提出する。
2. 試験が適切に実施されていることを主任研究者が随時確認するため、試験担当医師は試験終了後速やかに症例記録に試験結果を記載し、班会議事務局を經由して主任研究者へ提出する。
3. 記入に際しては、黒のペンまたはボールペンで記載する。
4. 集中測定した臨床検査については、症例、採血日毎に打ち出した測定結果の伝票を症例記録に添付し、試験担当医師の割印を押すこととする。
5. 担当医師署名欄には署名、捺印する。
6. 訂正箇所は前の記載内容が判読できるように二重線または×印で消し、訂正日を付記するとともに訂正印を押す。修正液は使用しない。なお、効果判定等重要事項の訂正の場合には、訂正理由も付記する。
7. 空欄には「記入漏れ」と区別するために、その理由（実施せず・未検査）または斜線を入れる。
7. 症例記録表紙右上の登録番号は班会議事務局にて記載する。

XIII. 患者のプライバシーの保護

症例記録の作成、取り扱い等において、患者をイニシャルで特定し、患者のプライバシー保護に努める。

XIX. 目標症例数およびその設定根拠

(1) 目標症例数

新規症例 20 例、既治療症例 30 例を目標例数とする（実施予定施設；9 施設）

(2) 目標症例数設定の根拠

実施期間の間にエントリー可能と推定される、実施可能例数。

XV. 試験の実施期間

2004年4月～2005年3月

（症例登録期間：2004年9月まで）

XVI. 班会議組織

(1) 主任研究者

北里大学医学部 小児科 松浦信夫

(2) 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

(2) 試験実施医療機関および試験担当責任医師名

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
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/内分泌代謝科 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

(3) 試験モニタリングおよび解析

北里大学大学院 薬学研究科臨床統計部門 竹内正弘

XVII. 連絡先

(1) 主任研究者

松浦信夫

北里大学医学部小児科

〒228 神奈川県相模原市北里1-15-1

TEL : (042) 778-8111

(2) 研究会事務局

北里大学大学院 薬学研究科臨床統計部門

(3) 集中検査機関：三菱化学 BCL (株)