

平成16年度厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）研究報告書

分担研究：2型糖尿病病因遺伝子の有効性への関与に関する研究

研究協力者：堀川玲子（国立成育医療センター内分泌代謝科）

分担研究者：横田行史（北里大学医学部小児科）

2型糖尿病治療困難例の病因についての研究

研究要旨

学童思春期発症の2型糖尿病患者は、発病の原因に環境要因が大きく関与しているため、治療が困難となることがある。我々は国立成育医療センターに通院中の小児期発症2型糖尿病患者のうち、ブリーダーウィリー症候群を除き、特に治療が困難である4例についてその背景を検討した。症例は男子1名、女子3名。女子は両親の不和、本人の男女交際の問題など、心理的に治療に悪影響を及ぼす背景が存在した。また、インスリンの初期分泌不良や、インスリン分泌量の早期低下など、糖尿病発病の遺伝的背景をしさする所見が認められた。男子は初期治療にはよく反応したものの、本人の精神的成熟の未熟さがみられ、生活習慣病としての糖尿病の対処がうまくいっていない。4例ともに生活習慣の改善を図る環境に家庭がなかった。小児2型糖尿病では、学童思春期の不安定な精神状態をサポートし、家族全体の問題として対処する必要性と、それを援助する医療体制が必要と思われた。

A 研究目的

学童小児の生活習慣病とそれに起因する小児2型糖尿病は先進国と後進国一部地域（都市部）において増加の一途をたどっている。生活習慣病の増加の原因は、主に次の3点に起因する。すなわち1）食生活の問題：食事内容の変化、食事量そのものの増加と脂肪とタンパク質の増加、2）運動の問題：活動量の減少、「遊び」の質と量の変化、活動の場の減少3）ストレス；ストレスの増加、ストレスの処理“coping skill”の獲得が出来ていない、ということである。

2型糖尿病は、適正な治療が行わなければ合併症が進行し、若年で深刻な身体機能の喪失を招くため、是非とも早期治療が必要である。しかしながら、小児・思春期の2型糖尿病では、コントロール不良例が少

なからず存在する。本研究では、今後の取り組み課題を提起することを目的とし、これら症例の背景因子を検討した。

B 研究方法

国立成育医療センター通院中の2型糖尿病患者のうち、コントロールに難渋し手いる者で、ブリーダーウィリー症候群、自閉症、中等度以上の発達遅滞のあるものを除く4例について、その生活環境、家族歴、インスリン分泌能などの生化学所見を検討した。また、一部症例では治療において心理士の介入を行い、その効果を検討した。

これらの解析を行うに当たり、本人及び家族に説明し、文書同意を得た。

C 研究結果 各症例検討

症例1：18歳 男性

【現病歴】11歳（小6）学校検尿にて尿糖指摘。HbA1c 9%、BS > 300 mg/dl、肥満度50%。インスリン分泌能は保たれており、過分泌。NIDDMと診断。初期にインスリン療法。食事療法にて緩解。中学2年より糖尿病増悪。アルファグルコシダーゼ阻害剤（αGI）、メトフォルミンによる薬物療法無効。入院にて食事療法・運動療法を行うとDMは緩解するも、退院後2週間でリバウンド。ジムの会員となるも継続性なし。

【家族歴・家族背景】父 肥満、痛風。母 肥満傾向あり。フルタイムで仕事をしている。妹 偏食。

- 父 自身の食事療法が出来ない。本人に甘い。
- 母 「子供を糖尿病にってしまった」ことへの罪悪感で、本人の買い食いなどを知っていても何も言えない。向き合えない。
- 本人 小6の時から自我が育っていない。甘えたい。「まずいな、とは思っただけ」しかし怠業あり。
- 食事は本人と父母の分、偏食の妹用のもの、父の酒肴の3種類を毎日作る。それぞれ食生活に問題があるが、これを改善する核になる者（明確で継続した意志を持った者）がいない。

【治療の試み】

- 本人に対するアプローチ
 - 合併症の進行（早期腎症、脂肪肝、高尿酸血症、高脂血症）を自覚するよう繰り返し説明

—進路について話し合い、具体的な将来像を考えていくよう補助を試みたが、調理師専門学校への進学が決定。受験まではやややる気が出たが、合格後1ヶ月で2kgの体重増加、HbA1c悪化している。

•母に対するアプローチ（心理士の介入）

—本人に対し「だめなものだめ」ということは、本人の拒否ではない。

—父の協力をとりつけるよう環境父は無関心。母子は自立と干渉のバランスに苦慮（心理士）

症例2：21歳 女性

【現病歴】

周産期異常なし。5歳頃より肥満あり。初潮は9歳10ヶ月とやや早かった。12歳時学校検尿にて尿糖指摘され、当院受診。肥満度50%、OGTTではインスリン初期分泌遅延（ΔIRI/ΔBS=0.09）。2型糖尿病の診断にて入院加療。初期にインスリン療法、後にαGIと食事療法にて治療。低血糖頻発するため3ヶ月で治療中止。通院自己中断した。

治療開始一年後には10kgの体重増加、HbA1c 15.1%、糖尿病性ケトアシドーシスとなり再入院治療。αGIにて治療再開、インスリン導入。その後も通院は不定期、体重増加。17歳時、ボーイフレンドとのけんかの後、突発的にインスリン大量注射。この後HbA1cは10%前後で推移。内服薬の変更など提案するも受け入れず、内服は怠業するがインスリン注射は受け入れられる、とのことでインスリン（Glargine）10U継続。不定期だが通院は続けている。

現在 BMI26.8、糖尿病性網膜症はないが、神経伝導速度の低下を認めている。

【家族歴・家族背景】

- 母方祖父母 いとこ婚。
- 母方祖父糖尿病、母方伯父 29 歳時に腎不全にて死亡。
- 両親離婚、12 歳より母の再婚相手と同居。
- 母、妹も肥満。妹は 2 型糖尿病発病。

症例 3 : 13 歳女児

【現病歴】 症例 2 の妹。

4 歳より肥満。多飲・多尿、体重減少なし。易疲労感はときどきあり。10 歳時、学校健診にて尿糖指摘。区医師会にて OGTT 施行、負荷前血糖値 116 mg/dl、2 時間値 248 mg/dl、黒色表皮症あり BMI 32 と高度肥満であった。黒色表皮症あり、高血圧なし、高脂血症なし。

GOT 189, GPT 374、HbA1c 7.3%、BS 96, IRI 31.2 と、肝機能障害を認めた。

栄養指導にてそれまでの推定摂取カロリー

2200～2600Cal、運動量の不足を認めた。食事指導を行い、水泳教室に週一回通うなどして、2ヶ月間に体重・1kg 減少、HbA1c 7.3 → 6.4%、肝機能障害も改善を見たが、初期の軽快 2ヶ月後再び糖尿病悪化、1年後には肥満の進行はみられないものの HbA1c 9.5%、BS216, IRI124 となりメトフォルミン、αGI による薬物療法開始。1.5 年後、肥満と糖尿病やや改善するもその後通院がなくなった。

症例 4 : 16 歳女性

【現病歴】

14 歳時、オーストラリア留学中に邦人の

定期健診にて尿糖陽性、精査治療目的にて帰国。オーストラリアには母親の強い勧めで留学していたが、現地校にはなじみず精神的に孤立していた。

身長 151.4cm、体重 46kg と肥満なし。

HbA1c 7.2%, FBS 161, IRI 16

75g OGTT にてインスリン初期分泌不良あり。2 型糖尿病の診断にて αGI の内服開始、SU 剤併用するもコントロール不良にてインスリン導入。発病 1 年後、インスリン分泌低下し、インスリン強化療法導入 (NPH 2 回、Q 3 回、1.5U/kg/day)

その後通院不定期。HbA1c 12% となり再入院、現在 HbA1c 7.4%。

【家族歴・家族背景】

家族歴に DM なし。両親やせ型

経過中に両親別居、離婚。

食事は自分で作る、祖母が作る、外食など不規則。食事療法不能。

怠薬も著明。

【治療の試み (症例 2-4)】

通院がとぎれがちになると糖尿病は急激に悪化するため、不定期になっても通院をするよう、通院しやすい環境をセットし、通院期間があく時は電話などで状況を確認するようにした。糖尿病療養指導士の外来での介入を行った。栄養指導については、「理想的」な食事よりも、現在の食事を少しずつ改善できるような、「緩徐な軌道修正」を心がけるようにした。

D. 考察

1. 生活習慣病の背景と治療困難例の特徴

生活習慣病は思春期に多い。思春期とは子供から大人への橋渡しの期間であり、ホルモン環境の変化、体組成の変化、生活環境の変化、食生活独立の開始や心と体のバランスの問題など、成長と成熟の変化が

急激に起こってくる。

我々の経験した治療困難例の特徴としては、家庭環境の問題、思春期の精神発達の問題（不安定、反抗など）に加え、インスリン分泌の異常（初期分泌の低下、インスリン分泌能の早期低下、MODY）があり、糖尿病になりやすい体質が基礎にあることが認められた。症例4は肥満はないものの、間食中心の食生活となっており、他の3例も含め精神的ストレスに対しての「過食」がみられた。このように、単に生活習慣と言うよりも、摂食異常としての肥満の要素が強いと考えられた。

2. 生活習慣病の診療に当たって

生活習慣病を摂食異常の背景からとらえると、その診療に当たっては以下の点を確認する必要がある。

- 病歴：家族歴・既往歴・現病歴
- 養育環境の把握、精神発達の評価
- 成長曲線・肥満度曲線
- 身体所見・検査所見（血液/画像）：
- 器質的疾患の除外
- 肥満の結果としての検査異常の把握
- 心理面談：本人と家族（主に母親）

生活習慣病は家族全体の問題に根ざしていることが多いため、その治療は困難である。医師のみの指導では時間的制約もあり充分ではないことがある。従って、指導においては医師のみでなく看護師、糖尿病療養指導士、栄養士が連絡を取り合ってチーム医療を行うことが、効率も良く成果が

期待できると思われた。また、治療困難例では、成果が目に見えなくても悪化を防ぐこと、不定期になっても通院が途切れないようにすることから開始し、息の長い治療をすることを心がけるべきである。

E. 結語

学童・思春期2型糖尿病においては環境要因と摂食異常としてのアプローチが必要である。

治療困難例には環境要因の他、糖尿病になりやすい遺伝的背景を有するものがみられ、より積極的な多分野の介入・治療が必要であった。

F. 文献

1) Joslin's Diabetes Mellitus 14th edition. LW& W. 2004

2) Pediatric Diabetes. Menon/Sperling KAP 2003.

G. 研究発表

1) 論文発表

堀川玲子 総説：思春期における1型、2型糖尿病の管理。糖尿病臨床スキル・アップ 野田光彦編 メディカルレビュー社 2005（出版予定）

2) 学会発表

内木康博、吉村和子、堀川玲子。2型糖尿病における超遅効型インスリンラジンの治療効果について。小児2型糖尿病研究会 2004,11月

Ⅱ. 分担研究報告

4. 薬理学的病態解析とプロトコール作成
5. 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

〈試験実施計画書〉

分担研究者
田中敏章
中村秀文

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（小児疾患研究事業）

分担研究報告書

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
	青谷恵利子	北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門室長
	野中美和	同上主任
	高見千恵	同上

研究要旨

昨年度行った、メトフォルミンの薬物動態や用量、安全性等の検討結果を踏まえ、また臨床現場の使用実態、試験期間、症例数、この薬の臨床的な位置づけを勘案してプロトコルデザインの骨格(用量、評価、症例数設定など)作成にコーディネーター的に関与した。症例数の関係から新規症例のみならず、既治療症例も対象とし、「まず 750mg/日の治療を行い、無効である場合に 1500mg/日に増量する」という方法で治療した場合の有効性と安全性を評価することとした。適応外使用通知、あるいは平成 17 年度から開始される厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業」を活用して、承認申請の資料として利用するため、データマネジメント、統計、モニタリング委員会、監査委員会、効果安全性評価委員会等の体制を整備し、臨床試験開始を支援した。報告書作成時点では特に体制上の大きな問題もなく臨床試験は進行している。

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

昨年度行った、メトフォルミンの薬物動態や用量、安全性等の検討結果を踏まえ、また臨床現場の使用実態や様々な実施上の制限も勘案してプロトコルの骨格作成に参加し、また臨床試験支援体制を整備した。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、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を立ち上げ、などに全体のコーディネーター的役割で関与し、臨床試験開始及び進行支援にかかわった。

B. 研究方法

昨年度の検討結果を踏まえて、今年度は 1) 参加された先生方が最も臨床的に評価したいと考えている項目、2) 実際の現場での治療実態、3) 想定される既治療及び新規の患者数、4) 研究期間、等を踏まえて、臨床試験デザインについての詰めの作業を行った。この作業は、北里大学の竹内研究協力者、北里研究所の青谷、野中及び高見の各研究協力者の支援を得、コーディネーションを行う作業であった。また、委託先の北里研究所のノウハウと中村が主任研究者を務める本事業の小児麻酔領域におけるクエン酸フェンタニルの医師主導治験におけ

るノウハウを活用し、必要な体制整備を支援した。

(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」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

海外ではメトフォルミンの用量は 2000mg/日まで承認されており、本邦でも国内承認用量の倍量の 1500mg/日までの投与は行われている。最も心配される乳酸アシドーシスについては、その発症にはっきりとした用量反応性はないとされており、少なくとも 1500mg/日までの増量の問題はないであろうと松浦主任研究者を始めとした参加研究者は考えている。これらの理由により、参加研究者が最も臨床的に評価したいと考えるのは 1500mg/日の効果の確認と安全性の評価であった。一方、1) 臨床試験の実施が可能と考えられる施設数が限られており、実質 2 年未満の研究期間での新規患者数はかなり少ない(20-30 例程度)こと、2) 全症例で 1500mg/日に増量する必要はないこと、3) 国内においては 750mg/日投与における有効性と安全性の評価も充分にはないこと等の理由により、750mg/日投与患者についても評価する以下のようなデザインとすることにした。1) 新規症例のみならず既治療群もエントリーする、2) メトフォルミンの単独治療が可能と判断される症例(従って、既治療群ではメトフォルミンが投与されていた場合は 750mg/日以下の投与量で、SU 剤を服用しておらず、また経口血糖降下剤は 2 剤以内であり、投与開始 28 日以内にインシュリン投与を受けていない症例という縛りもかかっている)のみエントリーする、3) 12 週はまず 750mg/日投与を行い、12 週後の HgA1c の値によって、降下が認められないと判断された場合(6.5%以上)は 1500mg/日に増量しさらに 12 週間治療するという治療計画とした。既に広く適応外使用されていることから、プラセボの使用は倫理的に許されないことから、オープン試験とすることとした。

症例数設定の設定根拠は以下のとおりとした。臨床的な経験に基づき、新規、既治療群での 750mg/日 12 週間投与で HbA1c が 6.4%以下の症例のうち 95%以上は、12 週から 24 週までの間もそのまま HbA1c が 6.4%以下であると仮定する。新規、既治療群で 12 週間の 750mg/日の投与で HbA1c が 6.5%以上の症例に対して 1500mg/日を 12 週から 24 週の 12 週間投与した場合の改善率(改善とは 12 週経過時に対し 24 週経過時の HbA1c 値が 0.97 倍を超えて改善していることと定義する)は 95%以上だと仮定する。帰無仮説を 12 週から 24 週までの 12 週間の 1500mg/日投与後の改善率を 80%以下とし、第一種の過誤 5%、検出率を 20%とすると、症例数は 50 例となった。

この症例数はむしろ臨床試験期間中の集積可能症例数から出したものであり、この算定根拠の通りに効果が出ない可能性もある。また改善の定義については小児内分泌専門医との相談で決定したものであるが異論もあろう。しかし適応外使用通知に則った本薬の 1500mg/日の承認申請を念頭においた場合、本臨床試験の目的は、1500mg/日の高い有効性を評価することではなく、臨床現場で実際にやられている、「まず 750mg/日の治療を行い、無効である場合に 1500mg/日に増量する」という方法で治療した場合に、どの程度の効果があり、その際の安全性に問題がないかを評価することである。そこで国内外で報告されているこれまでの有効性データとほぼ同じ有効性が認められ、また安全性に大きな問題が無ければ、十分に適応外使用通知に則って申請するための資料として利用可能であると考えた。

承認申請の資料として利用するためには、品質管理としてデータマネジメントが必須であり、またその他の体制も出来ていないといけない。データマネジメントについては北里研究所にて行い、また統計は竹内研究協力者が行うこととし、モニタリング委員会、監査委員会、効果安全性評価委員会等の体制を整備した。

D. 考察

当研究班での研究では、初年度の採択からプロトコル作成に 1 年程度はかかるために、実質 1 年半程度の臨床試験期間しかないことから、

かなり症例数、期間、デザインなどの設定には苦労した。希少疾病ではこのように真っ向勝負の比較試験でその有効性を評価することは難しいものも多い。特に既に適応外使用が一般的に行われているような医薬品ではプラセボとの比較は倫理的にも許されない。

現状では、メトフォルミンのような海外で既に承認され、国内でも一般的に使用されている適応外使用医薬品については、例え有効性の評価を比較試験などで充分に行なうことは出来なくても、品質管理のされたこのような臨床試験を行って、日本人小児のデータを集めることにより、適応外使用通知、あるいは平成 17 年度から開始される厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業」(5 年計画で約 100 品目の医薬品についてその使用法を評価・整理し、可能な限り治験をせずに承認申請に結びつける)として活用して、適応拡大を計ることも、我々臨床医の大切な使命であると考えている。その為にもこの臨床試験の持つ意味は大きい。

将来的には、このようなオーファンドラッグの開発は、世界と同時に日本においても始めるべきであると考えている。もしそうであれば、より科学性の高い二重盲検比較試験等を実施し、海外の症例と合わせて十分に比較試験による評価が可能な症例数を確保することが可能であろう。メトフォルミンについては、そのような真っ向勝負が出来ないジレンマを感じながらのプロトコル作成と体制整備であったが、この研究班での経験とインフラは、今後この小児内分泌領域で国際共同臨床試験・治験を実施するための貴重な経験とインフラになるであろうと期待している。この報告書作成時点では特に大きな問題も無く臨床試験は進行している。

E. 結論

臨床試験全体のコーディネーター(各作業担当者の間の交通整理役)としてメトフォルミンの臨床試験プロトコルを「まず 750mg/日の治療を行い、無効である場合に 1500mg/日に増量する」というスタイルで、実施可能な症例数で、厳密な品質管理を行い実施するための支援を行った。データマネジメント、生物統計、モニタリング委員会、監査委員会、効果安全性評価

委員会等の体制も整備し可能な限りの質の高い管理を行うこととしており、現在のところ大きな問題も無く順調に進行中である。

臨床試験の王道といわれる二重盲検比較試験は適応外使用医薬品であることから倫理的に行うことが出来ず、症例数や試験期間などの制限も多い状況でのプロトコル作成と体制整備であった、この研究班での経験とインフラは、今後この小児内分泌領域で国際共同臨床試験・治験を実施するための貴重な経験とインフラになるであろうと期待している。

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:「小児のくすり」の開発と治験の現況・医師主導體制の重要性・小児内科. 2004;36:707-712.
- ・ 中村秀文: 治験と臨床試験: 適応外使用を含めて. 小児外科. 2004;36:839-845.
- ・ 荻原正嗣、中島研、中村秀文: 妊婦および小児の薬の not to do. レジデントノート 2004;6:1299-1303.
- ・ 中村秀文: 適応外使用を解決しよう. メディカル朝日. 2005 Jan, 42-43.

2. 学会発表

- ・ 中村秀文: TDM 研究、現状の留意点(倫理性). 第 20 回日本 TDM 学会学術集会(シンポジウム). 大阪. 2004.6.5.
- ・ 中村秀文: 治験と臨床試験・小児医療の質の向上のために・. 第 39 回日本小児腎臓病学会学術集会(特別講演). 熊本. 2004.7.1
- ・ Hidefumi Nakamura: Pediatric Research in Children. International Course on Research Ethics. 長崎 2004.7.27
- ・ 中村秀文: EBM と治験・臨床試験を通じた小児医療の改善・科学から臨床へ・. 第 34 回 JAEPO 特別講演. 東京. 2004.8.12
- ・ 中村秀文: EBM と治験・臨床試験を通じた適応外使用の解決と小児医療の改善. 第 31 回日本小児臨床薬理学会年会(会長講演). 静岡. 2004.9.18.

- 中村秀文、土田尚：小児薬物治療適正化のための方向性。第 20 回新薬審査部門定期説明会。東京。2004.10.22
- 中村秀文：小児適応外使用の現状と解決のための方策。第 36 回日本小児感染症学会(ワークショップ「オフラベルの薬をどうするか」)。2004.11.13.
- 中村秀文：成育領域における治験と臨床試験・適応外使用解決と医療レベルの向上のために。成育医療研修会 2004.11.18.
- Hidefumi Nakamura: The development of a clinical research network for medicines for children in Japan. EFGCP Annual Conference. Brussels 2005.1.26.
- 中村秀文：小児科学会薬事委員会アクションプランと今年度の大西班の活動について。適応外使用からの脱却の道 その 3：本格的解決の開始に向けて。東京。2005.1.28.
- 中村秀文：医師主導治験取り組みの現状：フェンタニル。適応外使用からの脱却の道 その 3：本格的解決の開始に向けて。東京。2005.1.28.

試験実施計画書

厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業

「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

特にメトホルミンの至適投与量、有効性と安全性の研究」

1. 試験の概要.....	1
2. 試験計画の経緯および背景.....	6
3. 試験の目的および評価項目.....	8
3.1. 試験の目的.....	8
3.2. 評価項目.....	8
4. 対象.....	10
4.1. 対象疾患.....	10
4.2. 選択基準.....	10
4.3. 除外基準.....	11
4.4. 目標症例数.....	12
5. 試験方法.....	12
5.1. 試験デザイン.....	12
5.2. 試験薬.....	12
5.2.1. 試験薬.....	12
5.2.2. 試験薬の用法・用量.....	13
5.2.3. 投与期間.....	14
5.2.4. 症例登録.....	14
5.3. 試験治療の医療費体系.....	15
5.4. 試験開始前、試験中に禁止される治療法ならびに許容される治療法.....	15
5.4.1. 禁止される治療法.....	15
5.4.2. 許容される治療法.....	15
5.4.3. その他の管理.....	16
5.4.3.1. 食事療法・運動療法、ライフスタイルの改善.....	16
5.4.3.2. 乳酸アシドーシス発現時の対応.....	16
5.4.3.3. 低血糖発現時の対応.....	16
6. 観察・調査、検査項目および実施時期.....	16
6.1. スクリーニング（事前検査）.....	18
6.1.1. 被験者背景因子.....	18
6.1.2. 理学的検査.....	18
6.1.3. 臨床検査.....	18
6.1.4. 異常所見の有無.....	19
6.1.5. 食事療法・運動療法の遵守状況.....	19
6.2. 試験実施期間中の観察・調査、検査項目.....	19
6.2.1. 安全性の評価.....	19
6.2.1.1. 副作用、有害事象の発現.....	19
6.2.1.2. 他覚所見の観察・調査、検査項目.....	19
6.2.2. 有効性の評価.....	20
6.3. 服薬状況.....	22

6.4.	追跡調査.....	23
7.	試験の中止, 中断又は終了.....	23
7.1.	試験終了基準.....	23
7.2.	中止基準.....	23
7.3.	中止の調査・処置.....	24
7.4.	臨床試験審査委員会による審査・承認.....	25
7.5.	被験者の選定とインフォームド・コンセント.....	25
7.5.1.	被験者の選定.....	25
7.5.2.	同意説明文書等の作成.....	25
7.5.3.	インフォームド・コンセント.....	26
7.5.4.	被験者への新たな情報の提供.....	26
7.6.	被験者のプライバシーの保護.....	26
7.7.	健康被害発生時の対応.....	27
7.8.	被験者の主治医への連絡.....	27
7.9.	試験実施計画書からの逸脱または変更.....	27
7.10.	試験の中止・中断.....	27
8.	有害事象.....	27
8.1.	予測される副作用.....	28
8.2.	薬物相互作用.....	28
8.3.	予測される副作用に対する処置.....	29
8.4.	有害事象のモニタリング.....	29
8.5.	有害事象に関する用語の定義.....	29
8.5.1.	有害事象.....	29
8.5.2.	副作用.....	29
8.5.3.	重篤な有害事象.....	30
8.5.4.	報告を有する有害事象.....	30
8.5.5.	予測できない副作用.....	30
8.5.6.	試験薬との因果関係.....	30
8.5.7.	有害事象の重症度判定.....	31
8.6.	有害事象の記録.....	31
8.7.	重篤な有害事象の報告.....	31
8.8.	「報告を有する有害事象 (乳酸値 30mg/dl 以上)」の報告.....	31
9.	症例の取り扱いおよび統計解析.....	32
9.1.	解析対象.....	32
9.1.1.	安全性解析対象.....	32
9.1.2.	有効性解析対象.....	32
9.1.3.	欠落, 不採用および異常データの取扱い.....	32
9.2.	解析方法.....	32

9.2.1.	背景因子	32
9.2.2.	安全性評価	33
9.2.3.	有効性評価	33
10.	試験の品質管理.....	33
10.1.	データの品質管理	33
10.1.1.	データマネージメント	33
10.2.	症例調査票の作成	33
10.2.1.	症例調査票の作成.....	33
10.2.2.	症例調査票の記入上の注意	34
10.3.	試験の終了	34
11.	公表に関する取り決め.....	34
11.1.	論文発表に関する authorship 等に関する取り決め	34
12.	試験実施体制	34
12.1.	研究班代表者、研究事務局.....	34
12.2.	研究班分担研究者	35
12.3.	試験実施医療機関および試験責任医師.....	35
12.4.	症例登録センター	36
12.5.	外注検査測定実施機関	36
12.6.	統計解析者	36
12.7.	データセンター	37
12.8.	モニタリング委員会.....	37
12.9.	監査委員会	37
12.10.	効果安全性評価委員会	37
13.	試験実施期間	38
14.	参考文献.....	38

1. 試験の概要

[試験課題名]

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
特にメトホルミンの至適投与量、有効性と安全性の研究

[目的]

経口血糖降下剤による治療を必要とする小児 2 型糖尿病患者を対象に、メトホルミンを投与したときの有効性につき、HbA1c を主要評価項目として、12 週経過時に対する 24 週経過時点の HbA1c 値の変化を「改善」「維持」「悪化」のカテゴリーに分類し検討する。また、副次評価項目として、肥満度、ウエストサイズ（臍囲）、血中グリコアルブミン、空腹時血糖、血清脂質、小児における本剤の安全性も評価する。

[評価項目]

主要評価項目

HbA1c

12 週経過時に対する 24 週経過時点の HbA1c 値の変化を「改善」「維持」「悪化」のカテゴリーに分類し検討する。

副次評価項目

肥満度

ウエストサイズ（臍囲）

血中グリコアルブミン

空腹時血糖

血清脂質

HbA1c

安全性

[対象]

小児 2 型糖尿病患者で、以下の選択基準・除外基準を満足する症例とする。入院・外来の区分は不問とする。

[選択基準]

1. 少なくとも 4 週間以上の食事療法、運動療法を「日本糖尿病学会マニュアル」に準じて実施した症例
2. 年齢：10 歳以上 20 歳未満（登録時の年齢）
3. 投与開始予定日 7 日以内の測定データより以下の基準が満たされている症例

- (ア) 肥満度：0%以上
 - (イ) HbA1c：5.8%以上
 - (ウ) 重篤な既往症や合併症がなく、投与開始予定日 7 日以内の臨床検査値より心、肝、腎などの機能が保持されている症例（但し、脂肪肝による AST、ALT の異常は登録可能）
4. メトホルミン単独治療が可能な症例
 5. 本試験の被験者となることを同意説明文書を用いて説明し、代諾者若しくは保護者より文書での同意が得られている症例（16 歳以上の被験者からは、代諾者のみならず本人からも自由意志による同意を文書で得る）
 6. 前治療に関しては以下のように規定する
 - (ア) 「新規症例」：投与開始前 28 日以内に糖尿病薬による治療が行われていない症例
 - (イ) 「既治療症例」：投与開始前 28 日以内に経口血糖降下剤による治療が行われている症例で、以下の全ての条件を満たすものとする
 - ・メトホルミン服用中の場合は 1 日投与量が 750mg 以下であること
 - ・登録時に SU 剤服用中でないこと
 - ・経口血糖降下剤の併用は 2 剤以内であること

【除外基準】

1. 投与開始前 28 日以内にインスリンによる治療が行われている症例
2. 乳酸アシドーシスの既往のある症例
3. 腎機能障害（軽度障害も含む）のある症例
4. 透析をしている症例（腹膜透析を含む）
5. 重度の肝機能障害のある症例（施設基準値の約 2 倍以上を目安とする。但し、脂肪肝による AST、ALT の異常は検査値にかかわらず登録可能）
6. ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある症例およびその他の低酸素血症を伴いやすい状態の症例
7. 脱水症
8. 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある症例
9. 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の症例
10. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある症例
11. 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の症例
12. 妊娠中、あるいは試験期間中に妊娠を希望する女性
13. 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある症例
14. 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として有する症例
15. 担癌患者および癌の既往のある症例
16. 自覚症状のない重症低血糖の既往のある症例

17. 過去の医療行為においてコンプライアンスが著しく不良である症例
18. その他、試験担当医師が不適当と判断した症例

[中止基準]

試験担当医師は、以下の項目に該当する場合にはその被験者の試験を中止する。

1. 乳酸値 30mg/dl 以上が発現した場合
2. 被験者又は代諾者より試験参加の同意の撤回、中止の申し出があった場合
3. 被験者の都合により試験が中断された場合（転居、転医・転院、多忙、追跡不能等）
4. 試験開始後、被験者が対象症例ではないことが判明した場合
5. 12週経過時の HbA1c 値が 10%以上となった場合
6. 偶発的な事故が発生した場合
7. 有害事象が発現し（原疾患の増悪、合併症の増悪または偶発症を含む）、試験の継続が困難となった場合
8. 効果不十分又は症状悪化のため、試験の継続が困難となった場合
9. 本試験実施計画書から重大な逸脱があり評価不能と判断される場合
10. 被験者が試験担当医師の指示どおり服薬していないことが判明した場合
11. その他、試験責任医師又は試験担当医師が試験の継続を困難と判断し中止が妥当と判断した場合

[目標症例数]

目標登録症例数として、合計 50 例

（新規症例と既治療症例の合計 50 症例）

[試験方法]

1. 試験デザイン

中央登録方式による多施設共同オープン試験（非遮蔽、非比較、非対照）

2. 試験薬の用法・用量

1). 投与量および投与方法

(1) 新規症例

メトホルミン 750mg（1 日量 3錠を朝食後、夕食後に分割投与する）を 12 週間投与し、

① 12 週経過時点の HbA1c が 6.4%以下の場合、

メトホルミン 750mg（1 日量 3錠を朝食後、夕食後に分割投与する）をさらに 12 週間投与する。

② 12 週経過時点の HbA1c が 6.5%以上の場合、

メトホルミン 1500mg（1 日量 6錠を朝食後、夕食後に分割投与する）に増量

し、さらに 12 週間投与する。

(2) 既治療症例

既治療症例は、本試験開始前日にて他の糖尿病薬を中止し、メトホルミン 750mg (1 日量 3 錠を朝食後、夕食後に分割投与する) を 12 週間投与する。

① 12 週経過時の HbA1c が 6.4% 以下の場合

メトホルミン 750mg (1 日量 3 錠を朝食後、夕食後に分割投与する) をさらに 12 週間投与する。

② 12 週経過時の HbA1c が 6.5% 以上の場合

メトホルミン 1500mg (1 日量 6 錠を朝食後、夕食後に分割投与する) に増量し、さらに 12 週間投与する。

【試験期間】

平成 16 年 7 月 ～ 平成 17 年 9 月

(最終エントリー締め切り：平成 17 年 3 月)

但し、症例集積状況によって、試験期間、エントリー期間を延長することがある。

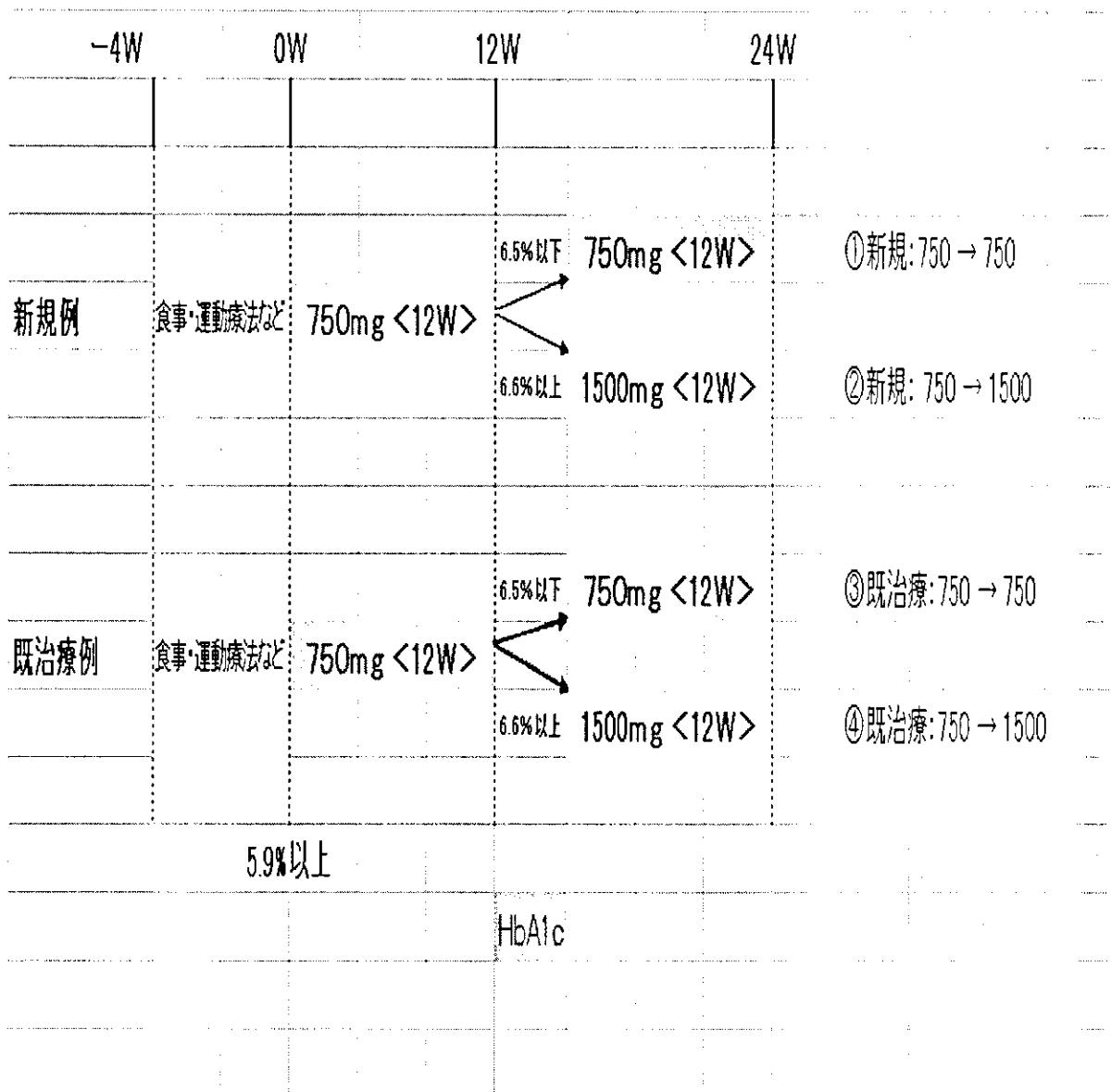
【試験実施施設】

全 10 施設 (詳細は参加施設一覧参照)

【試験組織】

研究班代表者	聖徳大学 人文学部児童学科 教授 松浦信夫
研究事務局責任者	聖徳大学 人文学部児童学科 教授 松浦信夫
分担研究者	東京女子医科大学附属第二病院 小児科 杉原茂孝 山梨大学医学部附属病院 小児科 雨宮 伸 国立成育医療センター 臨床検査部 田中敏章 国立成育医療センター 治験管理室 中村秀文
登録センター代表者	社団法人北里研究所 臨床薬理研究所 所長 竹内 正弘
統計解析者	北里大学大学院 薬学研究科臨床統計部門 教授 竹内 正弘
モニタリング委員会	東京女子医科大学附属第二病院 小児科 杉原茂孝 山梨大学医学部附属病院 小児科 雨宮 伸
監査委員会	国立成育医療センター 治験管理室 中村秀文 北里大学東病院 薬剤部 黒山 政一
効果安全性評価委員会	和洋女子大学大学院総合生活研究科、家政学部健康栄養科 村田 光範 国立成育医療センター 臨床検査部 田中敏章

メトホルミンの臨床試験のシエーマ (このページを横にして1ページとする)



2. 試験計画の経緯および背景

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¹⁻³⁾。従って小児においても経口血糖降下剤による治療が必要で、実際にはかな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血糖降下剤は、小児における適応はまだ認められておらず、また小児における臨床試験も行われていない。小児 2 型糖尿病の経口血糖降下剤による治療の歴史も浅いため、その投与量、投与方法、有効性、安全性も確立されていない。このような現状を改善するため、今回公的研究費を用いた臨床試験を実施することになった。

成人においては、メトホルミンの血糖改善効果は確立しており⁶⁾、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 Statement⁸⁾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。第一選択薬はメトホルミンである。メトホ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ホルミン(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osis 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、メトホルミンの有効性を検討する二重盲験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、メトホルミン投与群(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ホ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 もメトホルミン群で有意に改善(7.5 vs 8.6%, $p < 0.001$)した。メトホ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であり、低血糖、乳酸アシドーシスの発現はなかった。

小児におけるメトホルミン使用の報告は肥満、耐糖能障害を伴った多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)でも報告されている。平均 14 歳、体重 96kg の本症 15 例にメトホルミン 850mg を 1 日 2 回内服(1,700mg/日)、3 ヶ月間投与したところ、耐糖能、インスリン抵抗性、男性化症状の改善を認めている。従来本症に 1,000mg 投与で改善が見られなかったとの報告は投与量に問題があったと結論している¹¹⁾。

メトホルミンは、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、我が国ではメトホ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。

メトホルミンの治療量に関する正式な用量反応性の検討は行われず、投与量の決定は主に動

物実験によって決められた。その後用量反応についてはいくつかの検討が行われ報告されている。Ohmura らは日本人成人(平均年齢 58 歳、平均 BMI 24)でメホルミン 500mg から 750mg/日の投与3か月間投与により空腹時血糖、HbA1c 値の有意な低下を報告している¹²⁾。Garber らも11週間に亘り、二重盲検および 500mg から 500mg 毎に 2,500mg までの用量依存的な有効性を検討している¹³⁾。プラセボとの差は空腹時血糖、HbA1c 値で用量反応性に認められたが、2,000mg 以上では用量反応性は認めていない。すなわち、有効性は通常の間用いられている最高量 2,000mg でほぼ頂値に達していると報告している¹³⁾。この様に弱い用量反応性は認められるが、その差は大きくなく、多くの研究は 1,000mg と 2,000mg(TODAY¹⁴⁾, ドイツ治験¹⁵⁾)が用いられており、日本人の体格を考え本研究では 750mg と 1,500mg の2投与量として検討することになった。

糖尿病薬の有効性についての検討は既に多くの研究が行われている。HbA1c 値は過去 2-3 カ月の血糖の平均値を反映しているもので、その測定方法の誤差を排除すると最も評価方法として有用であると考えられている。今回 HbA1c を主要評価項目としたのは、今回の参加施設は何れも小児インスリン治療研究会参加施設であり、HbA1c 値測定誤差は 3%以内に調整されている施設である。空腹時血糖値は測定条件により変化しやすいが、評価する 3 点については空腹時採血を行うこと、またグリコアルブミンは過去 2-3 週の平均血糖値を反映するもので、同一検査施設で測定する。この両者を副次評価項目として検討すると共に、空腹時測定する血清脂質、ウエスト、肥満度も副次的に評価する。

以上の評価項目による有効性の検討を行うと共に、定期的に診察および血液検査を行い低血糖の有無、乳酸値および種々の生化学検査値の異常を含めた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。