

3. 試験の目的および評価項目

3.1. 試験の目的

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。

3.2. 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。

[設定根拠]

糖尿病の病態を評価する指標としては、血糖値が考えられるが、血糖値は検査した時点での血中のブドウ糖濃度を示すものであり、直前の食事や運動等の状態に影響を受けやすい。一方、HbA1c は、検査時の状況に左右されず、過去 1～2 ヶ月遡った平均的な血糖の状態の指標となり、糖尿病の病態を正確に評価する指標となり得るものと考え、本試験の主要評価項目に設定した。

副次評価項目

肥満度

メトホルミン投与 12 週時と 24 週時の肥満度を比較検討する。また、12 週、24 週時の肥満度と投与開始前（0 週時）との比較も行う。肥満度に用いる標準体重は、10 歳から 17 歳については性別・年齢別・身長別標準体重（村田光範：小児の肥満の最前線，小児科臨床，56：2315-2326，2003）、18 歳と 19 歳については、身長（m）²×22 を用いる。

ウエストサイズ（臍囲）

メトホルミン投与 12 週時と 24 週時のウエストサイズ（臍囲）を比較検討する。また、12 週、24 週時のウエストサイズ（臍囲）と投与開始前（0 週時）との比較も行う。

血中グリコアルブミン

メトホルミン投与 12 週時と 24 週時の血中グリコアルブミンを比較検討する。また、12 週、24 週時の血中グリコアルブミンと投与開始前（0 週時）との比較も行う。

空腹時血糖

メトホルミン投与 12 週時と 24 週時の空腹時血糖を比較検討する。また、12 週、24 週時の空腹時血糖と投与開始前 (0 週時) との比較も行う。

血清脂質

メトホルミン投与 12 週時と 24 週時の血清脂質を比較検討する。また、12 週、24 週時の血清脂質と投与開始前 (0 週時) との比較も行う。

HbA_{1c}

メトホルミン投与 12 週時、24 週時の HbA_{1c} 値の変化を投与開始前 (0 週時) と比較し、「改善」「維持」「悪化」のカテゴリーに分類し検討する。

安全性

メトホルミン投与期間中に発現した新たな自覚症状・他覚所見、および臨床検査値の異常変動を評価する。有害事象及び副作用の発現率について、2 群 (750mg-750mg、750mg-1500mg) で検討する。

[設定根拠]

小児の 2 型糖尿病患者では、肥満を伴うことが多く、体重減少に伴う病態の改善は知られているところである。しかし、成長過程にある小児患者での体重の変動は大きく、男女差も大きいことからその評価は困難を極める。そこで、肥満度およびウエストサイズの経時的な変化を小児糖尿病患者の病態を把握することができる評価項目になり得ると考え、本試験の副次評価項目に設定した。血清脂質の変動は、栄養状態の推移を経時的に追うことで糖尿病の病態と関連付け検討することを目的とした。また、メトホルミンが体重変動やウエストサイズに悪影響を及ぼすことがないことを、本試験にて確認することも目的とする。プロインスリンは 2 型糖尿病のインスリン抵抗性およびインスリン分泌能の指標として、また IGFBP-1 は肝糖新生の亢進の指標として検討する。いずれもメトホルミン投与および増量により、低下することが期待されるが、HbA_{1c} と関連または独立した改善の指標か否かを検討する。高感度 CRP は、動脈硬化進展の要因となる炎症の指標として検討する。メトホルミン投与および増量により、低下することが期待されるが、HbA_{1c} と関連または独立した改善の指標か否かを検討する。アディポネクチンおよびレプチンは、インスリン抵抗性の指標として、とくに内臓脂肪蓄積との関連で検討する。いずれもメトホルミン投与および増量により、アディポネクチンの増加とレプチンの低下が期待されるが、HbA_{1c} と関連または独立した改善の指標か否かを検討する。グリコアルブミンは過去 2-3 週間の平均血糖値を反映するもので、空腹時血糖よりは変動は少なく、これも副次評価項目に加えた。血糖値は、糖尿病の病態を評価する指標として最も有効であるが、直前の食事や運動等の状態に影響を受けやすく、その評価は難しいが、今回は早朝空腹時の採血を実施することに規定し、評価項目とした。安全性に関しては、メトホルミンでは小児における使用経験が少なく、安全性のデータは確立されていないため、本試験の副次評価項目にて検討することとした。

4. 対象

4.1. 対象疾患

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。

4.2. 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
 - ① 肥満度：0%以上
 - ② HbA1c：5.8%以上
 - ③ 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
 - ① 「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
 - ② 「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

[設定根拠]

- 1) 本試験の対象となる被験者での治療の第一選択は、食事療法・運動療法・ライフスタイルの改善であり、被験者の倫理的配慮より設定した。
- 2) ～6) 本試験の目的とする被験者を選定する条件として設定した。

4.3. 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) 担瘤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、試験担当医師が不相当と判断した症例

[設定根拠]

- 1) 被験者への倫理的配慮および試験の適正な実施のため設定した。
- 2) ～12) 添付文書中の投与禁忌のため設定した。
- 13) ～15) 被験者への安全性を考慮し、設定した。
- 16) 試験の適正な実施のため設定した。
- 17) 試験担当医師が前述以外の全般的要因を勘案し、被験者の安全性確保を配慮して本試験の参加の可否を判断できる余地を残すため設定した。

4.4. 目標症例数

目標登録症例数として、合計 50 例

[設定根拠]

新規、既治療症例群での 750mg, 週間投与で HbA1c 6.4%以下の症例は、12 週から 24 週までの 12 週間でも、95%以上の症例が HbA1c の測定値は 6.4%以下であると仮定する。新規、既治療群での 1500mg, 12 週間投与で HbA1c 6.5%以上の症例が 12 週から 24 週までの 12 週間での改善率は同様だと仮定する。帰無仮説を、12 週から 24 週での 12 週間での 1500mg 群での改善率を 80%以下であるとし、第 1 種の過誤 5%、検出力を 20%とした場合、必要症例数は、50 症例となる。

5. 試験方法

5.1. 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）

[設定根拠]

薬物治療を必要とする被験者を対象とするため、プラセボコントロール試験は倫理的配慮より実施せず、またメトホルミンの対照となり得る同種・同効薬もなく、本試験デザインとなった。また、小児を対象としているため、安全性の観点より盲検性試験は適切でないと判断した。

5.2. 試験薬

使用薬剤に関する一次情報は薬剤添付文書（別紙）の記載内容とする。薬剤添付文書の改訂時には新添付文書を参照のこと。薬剤添付文書は本試験計画書に添付したが、最新版は「医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>」で参照できるので、常に最新情報を把握するように努めること。

5.2.1. 試験薬

塩酸メトホルミン錠

（商品名：メルビン錠 [住友製薬]、グリコラン錠 [日本新薬]、ネルビス錠 [三和化学]、メデット錠 [トーアエイヨー/山之内製薬]）

剤形：白色の割線入り素錠

含量：1 錠中 塩酸メトホルミン 250mg 含有

5.2.2. 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、

③ 12 週経過時点の HbA_{1c} 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。

④ 12 週経過時点の HbA_{1c} 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。

③ 12 週経過時の HbA_{1c} 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。

④ 12 週経過時の HbA_{1c} 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。

- * 新規症例も既治療症例も、12 週経過時の HbA_{1c} 値が 10% 以上となった場合には、本試験を中止し、適切な治療に切り替える (7.2 「中止基準」参照)。
- * 試験期間中に HbA_{1c} 値が 5.8% 未満になった場合も、24 週間の試験期間は継続する。

<減量基準>

- * 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 (食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、消化不良、便秘、腹痛、腹部膨満感) が出現したものを対象とする。

<薬剤投与上の注意事項>

- * 嘔吐などによりメトホルミンが吐き出された場合には、新たな追加投与は行わない。
- * 何らかの理由により内服できなかった場合、次の服薬までに 6 時間以上あいていれば服薬を可とし、6 時間以内の場合はその分の内服は中止とし、次回以降を通常通り服薬する。

[設定根拠]

日本糖尿病学会編「糖尿病診療ガイド」ではHbA1c値5.8%未満で「優」、5.8～6.4%では「良」とのコントロールであると評価されている。今回は、12週間は全症例1日750mg投与し、12週経過時点でのHbA1c値により、「優」「良」以外のコントロール不十分であると考えられる症例に関しては、メトホルミンを増量し、1日投与量を1500mgとしてその効果を検討することとした。

5.2.3. 投与期間

24週間

[設定根拠]

主要評価項目をHbA1cとしており、HbA1cが過去1～2ヶ月遡った平均的な血糖の状態の指標となることを考慮すると、メトホルミン投与後の正確な薬効評価としては、服薬後3ヶ月程度経過時点が妥当であると考えられる。また本試験では、12週経過時点で投与量を変更する症例があるため、それぞれの投与量での有効性を評価するためには各服薬期間が3ヶ月ずつ必要であり、投与期間は合計24週間となる。尚、24週間以上の長期に渡り試験を継続することは、メトホルミン単剤では効果が不十分である被験者にとって不利益となる事が考えられるため、本試験期間を24週間と設定した。

5.2.4. 症例登録

試験担当医師は、試験開始時に被験者の背景および選択基準に合致すること、除外基準に抵触しない事を確認した上で速やかに症例登録センターにFAXにより登録を行う。症例登録センターは、対象としての適格性を確認後、試験担当医師に連絡する。登録日は、症例登録センターより「登録結果のお知らせ」にて適格の連絡がなされた日とする。

試験担当医師は、症例登録センターより適格である旨の連絡を受けた以降、被験者に服薬の指示を出す。(症例登録センターからの適格性の連絡を待たずに処方することは構わないが、被験者への服薬の指示は、必ず適格である旨の連絡を受けた後とする。)試験の開始は、登録前の検査を行った日より7日以内とする。

症例登録センター

社団法人 北里研究所・臨床薬理研究所内

〒108-8642 東京都港区白金5-9-1

FAX: 0120-579-183 (フリーダイヤル), 03-5791-6407

TEL: 03-5791-6400

受付時間: 月曜日～金曜日 9:00～17:00

(ただし、土曜日・日曜日・祝日、11/5および12/28～1/3は除く。これらの休業日にはFAX受領は行うが登録は翌業務日となる場合がある。)

症例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

5.3. 試験治療の医療費体系

本試験に伴う試験薬の処方、診察・検査等は通常の保険診療に準じて行う。(但し一部の検査は集中測定にて行うため、その費用は研究班の費用より支払われる。)

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

5.4.1. 禁止される治療法

試験期間中は、次の薬剤の使用を禁止する。

- 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) 以下の薬剤の併用は原則として避けるが、試験開始前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・用量などを症例調査票に記載する。

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、抗痙攣剤

[設定根拠]

- 1) 本試験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考える薬剤は併用禁止とした。
- 2) 併用により低血糖症状が起こるおそれのある薬剤、血糖降下作用が減弱することがある薬剤との併用を極力避けるため設定した。

5.4.2. 許容される治療法

試験開始前から使用している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・用量などを症例調査票に記載する。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調査票に記載する。

[設定根拠]

被験者への安全性、倫理性に配慮し、基礎治療は可能とした。但し、本試験薬の有効性評価への影響を考慮し、原則として新規の投与は行わないこととした。

5.4.3. その他の管理

5.4.3.1. 食事療法・運動療法、ライフスタイルの改善

被験者には、試験期間中を通じて、「日本糖尿病学会マニュアル」に準じて食事療法および運動療法を継続するよう指導する。また、これらの遵守状況を「守られている」「ほぼ守られている」「全く守られていない」に判定し、症例調査票に記載する。

【設定根拠】

小児2型糖尿病の治療においては、食事療法、運動療法、ライフスタイルの改善は基本であることから設定した。

5.4.3.2. 乳酸アシドーシス発現時の対応

乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸／ピルビン酸比の上昇、血液 pH の低下等を示す）は、予後不良のことが多いので、悪心、嘔吐、腹痛、下痢等の胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果などを待つことなく適切な処置（アシドーシスの補正（炭酸ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等）を行うこと。特に投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。

【設定根拠】

添付文書中の記載より抜粋した。

5.4.3.3. 低血糖発現時の対応

ビッグアナイド系薬剤で重篤かつ遷延性の低血糖があらわれたとの報告があるので、被験者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）が認められた場合には、通常はショ糖を投与すること。

【設定根拠】

添付文書中の記載より抜粋した。

6. 観察・調査、検査項目および実施時期

本試験の観察・調査、検査項目および実施時期は、表 A の Study Schedule に従って行う。

を許容とする。

6.1. スクリーニング（事前検査）

試験担当医師は、本試験の候補となる被験者に対し少なくとも 4 週間の食事療法、運動療法を「日本糖尿病学会マニュアル」に準じて実施する。また、表 A に準じて必要な検査・観察項目についてスクリーニングを実施する。

6.1.1. 被験者背景因子

被験者背景：被験者識別コード、性別、生年月日、身長、体重、肥満度、不登校の有無など

原疾患：初回発病時期、罹患期間、重症度

原疾患の治療歴：現在までに使用した薬品名、投与量、投与期間

既往歴：同意取得時までに治癒した疾患

合併症：同意取得時に罹患中の疾患の有無、疾患名、重症度、糖尿病性・非糖尿病性の有無

併用薬：薬剤名、一日投与量、投与経路、投与理由、投与期間など

家族歴：親、同胞について

試験参加の同意：代諾者若しくは保護者からの文書同意が得られていること（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）、同意取得年月日

6.1.2. 理学的検査

投与開始前 7 日間以内に以下の検査を実施する。

身長、体重、血圧（座位）、ウエストサイズ（臍囲）は、同一の試験担当医師が試験期間を通して測定することが望ましい）、なお、肥満度計算に用いる標準体重は、10 歳から 17 歳については性別・年齢別・身長別標準体重（村田光範：小児の肥満の最前線，小児科臨床，56：2315-2326，2003）、18 歳と 19 歳については、身長（m）²×22 を用いデータセンターで算出する。

6.1.3. 臨床検査

投与開始前 7 日間以内に以下の検査を実施する。

1) 一般臨床検査

末梢血検査（赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板）、
TP、アルブミン、T-Chol、TG、HDL-Chol、LDL-Chol、ALP、AST、ALT、T-Bil、
LDH、CPK、CHE、アミラーゼ、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、P、Ca、

尿一般検査(糖、タンパク、ケトン体)

2) 血糖、HbA1c、乳酸

投与開始前7日以内に実施する。これらの測定は、早朝空腹時とする。また、施設間格差をなくすため、HbA1cの測定は日本糖尿病学会の標準化方法に統一する。

6.1.4. 異常所見の有無

試験薬投与開始前のあらゆる異常所見の有無を観察する。

6.1.5. 食事療法・運動療法の遵守状況

食事療法・運動療法の遵守状況を「守られている」「ほぼ守られている」「全く守られていない」に判定する。

6.2. 試験実施期間中の観察・調査、検査項目

6.2.1. 安全性の評価

6.2.1.1. 副作用、有害事象の発現

試験担当医師は試験期間中（試験薬投与開始から投与終了時まで）に観察、または被験者が訴えた全ての有害事象（低血糖あるいは高血糖によるものを含む）の内容、程度、発現時期、消失時期、処置および転帰を、試験薬との因果関係に関わらず、症例調査票の有害事象欄に記入する。試験中に発現した疾患、試験の開始以前から認められていた疾患の悪化も、有害事象として症例調査票に記入する。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および試験薬との因果関係についても症例調査票に記載する。

臨床検査異常値の定義は、試験担当医師の判断により臨床経過等より臨床上有意な変動と判定されたものを異常変動として取り扱い有害事象とする。

なお、欠側により異常変動が判定できない場合は判定不能とし、投与前値が欠側している場合の投与後異常値については、有害事象とみなす。

副作用、有害事象の定義に関しては8.5項に順ずる。

6.2.1.2. 他覚所見の観察・調査、検査項目

1. 臨床検査

次の項目について、表Aの観察・検査スケジュールに従い臨床検査を実施する。

1) 一般臨床検査

末梢血検査（赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板）、
TP、アルブミン、T-Chol、TG、HDL-Chol、LDL-Chol、ALP、AST、ALT、T-Bil、
LDH、CPK、CHE、アミラーゼ、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、P、Ca、

尿一般検査(糖、タンパク、ケトン体)

2) 血糖、HbA1c、乳酸

血糖は、早朝空腹時血糖とする。

また、施設間格差をなくすため、HbA1c の測定は日本糖尿病学会の標準化方法に統一する。

3) 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CRP、IGFBP-1、グリコアルブミン

早朝空腹時採血とする。集中測定(三菱化学BCL(株))にて測定を行う。

これら臨床検査を実施する際1回当たりの総採血量は20mL程度である。本試験期間中に実施する臨床検査は最低3回を予定しているため、24週間の試験期間中での総採血量は60mL程度となる。

2. 理学的検査

次の項目について表Aのスケジュールに従い理学検査を実施する。

身長、体重、血圧(座位)、ウエストサイズ(臍囲)は、同一の試験担当医師が試験期間を通して測定することが望ましい、なお、肥満度計算に用いる標準体重は、10歳から17歳については性別・年齢別・身長別標準体重(村田光範:小児の肥満の最前線,小児科臨床,56:2315-2326,2003)、18歳と19歳については、身長(m)²×22を用いデータセンターで算出する。

6.2.2. 有効性の評価

1) 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。

【有効性のカテゴリー判定基準】

維持:12週経過時に対し24週経過時のHbA1c値が0.97倍から1.03倍以内の場合

悪化:「維持」より悪化している場合

(12週経過時に対し24週経過時のHbA1c値が1.03倍を超えて悪化している場合)

改善:「維持」より改善している場合

(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場合)

* 「維持」と「改善」を合わせて「有効」と評価する。また、24週経過時のHbA1c値が6.4%以下の症例も「有効」として評価する。

[設定根拠]

糖尿病の病態を評価する指標としては、血糖値が考えられるが、血糖値は検査した時点

での血中のブドウ糖濃度を示すものであり、直前の食事や運動等の状態に影響を受けやすい。一方、HbA1cは、検査時の状況に左右されず、過去1～2ヶ月遡った平均的な血糖の状態の指標となり、糖尿病の病態を正確に評価する指標となり得るものであると考え、本試験の主要評価項目に設定した。

また、有効性のカテゴリー判定基準については、HbA1cの測定誤差3%を考慮し、誤差範囲内を「維持」、それ以上の悪化と改善をそれぞれ基準として設定した。また、日本糖尿病学会編「糖尿病診療ガイド」ではHbA1c値5.8%未満で「優」、5.8～6.4%では「良」とのコントロールであると評価されており、この「優」「良」を「改善」として設定した。また、「維持」と「改善」を合わせて「有効」とし、また、HbA1c値の変動はこのいずれにも該当しなくても24週時のHbA1cが6.4%以下であれば、コントロールは良好であると考えられるため、これも含めて「有効」と設定することとした。

2) 副次評価項目

肥満度

メトホルミン投与12週時と24週時の肥満度を比較検討する。また、12週、24週時の肥満度と投与開始前(0週時)との比較も行う。肥満度に用いる標準体重は、10歳から17歳については性別・年齢別・身長別標準体重(村田光範:小児の肥満の最前線,小児科臨床,56:2315-2326,2003)、18歳と19歳については、身長(m)²×22を用いる。

ウエストサイズ(臍囲)

メトホルミン投与12週時と24週時のウエストサイズ(臍囲)を比較検討する。また、12週、24週時のウエストサイズ(臍囲)と投与開始前(0週時)との比較も行う。

血中グリコアルブミン

メトホルミン投与12週時と24週時の血中グリコアルブミンを比較検討する。また、12週、24週時の血中グリコアルブミンと投与開始前(0週時)との比較も行う。

空腹時血糖

メトホルミン投与12週時と24週時の空腹時血糖を比較検討する。また、12週、24週時の空腹時血糖と投与開始前(0週時)との比較も行う。

血清脂質

メトホルミン投与12週時と24週時の血清脂質を比較検討する。また、12週、24週時の血清脂質と投与開始前(0週時)との比較も行う。

HbA1c

メトホルミン投与12週時、24週時のHbA1c値の変化を投与開始前(0週時)と比較し、「改善」「維持」「悪化」のカテゴリーに分類し検討する。

安全性

メトホルミン投与期間中に発現した新たな自覚症状・他覚所見、および臨床検査値の異常変動を評価する。有害事象及び副作用の発現率について、2群(750mg・750mg、750mg・1500mg)で検討する。

[設定根拠]

小児の2型糖尿病患者では、肥満を伴うことが多く、体重減少に伴う病態の改善は知られているところである。しかし、成長過程にある小児患者での体重の変動は大きく、男女差も大きいことからその評価は困難を極める。そこで、肥満度およびウェストサイズの経時的な変化を小児糖尿病患者の病態を把握することができる評価項目になり得ると考え、本試験の副次評価項目に設定した。血清脂質の変動は、栄養状態の推移を経時的に追うことで糖尿病の病態と関連付け検討することを目的とした。また、メトホルミンが、体重変動やウェストサイズ、血清脂質に悪影響を及ぼすことがないことを本試験にて確認することも目的とする。グリコアルブミンは過去2・3週間の平均血糖値を反映するもので、空腹時血糖よりは変動は少なく、これも副次評価項目に加えた。血糖値は、糖尿病の病態を評価する指標として最も有効であるが、直前の食事や運動等の状態に影響を受けやすく、その評価は難しいが、今回は早朝空腹時の採血を実施することに規定し、評価項目とした。安全性に関しては、メトホルミンでは小児における使用経験が少なく、安全性のデータは確立されていないため、本試験の副次評価項目にて検討することとした。

6.3. 服薬状況

試験担当医師は、12, 24週目、または中止・脱落時に、問診より服薬状況を確認し、以下の4段階で判定、症例調査票に記載する。また、服薬していない場合には、その理由を症例調査票に記載する。なお、「1」または「2」と判定されたものについての有効性を採用とし、投与遵守状況が「3」または「4」と判定されたものについては逸脱症例として取り扱う。

1. 90%以上服用している
2. 70%以上、90%未満の服薬
3. 50%以上、70%未満の服薬
4. 50%未満の服薬

なお、服薬目安の早見表を参考に示す。

		1:90%以上	2:70%以上90%未満	3:50%以上70%未満	4:50%未満
750mg服用時	1週間	19錠以上	15錠 ~ 18錠	10錠 ~ 14錠	9錠以下
	2週間	38錠以上	30錠 ~ 37錠	21錠 ~ 29錠	20錠以下
	4週間	76錠以上	59錠 ~ 75錠	42錠 ~ 58錠	41錠以下
1500mg服用時	1週間	38錠以上	30錠 ~ 37錠	21錠 ~ 29錠	20錠以下
	2週間	76錠以上	59錠 ~ 75錠	42錠 ~ 58錠	41錠以下
	4週間	152錠以上	118錠 ~ 151錠	84錠 ~ 117錠	83錠以下
1000mg服用時	1週間	26錠以上	20錠 ~ 25錠	14錠 ~ 19錠	13錠以下
	2週間	51錠以上	40錠 ~ 50錠	28錠 ~ 39錠	27錠以下
	4週間	101錠以上	79錠 ~ 100錠	56錠 ~ 78錠	55錠以下

6.4. 追跡調査

試験中止時あるいは、試験終了時に有害事象が消失又は試験開始前の状態に戻っていない場合には、必要な項目について被験者の協力が得られない場合を除き、試験担当医師が追跡調査必要なしと判断するまで実施し、その結果を症例調査票に記載する。

7. 試験の中止，中断又は終了

7.1. 試験終了基準

24週間の投与が終了した場合を試験終了とする。

7.2. 中止基準

1. 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（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

【設定根拠】

- 1) 添付文書中に、乳酸アシドーシスが発現した場合は投与中止が記載されているため設定した。
- 2) 同意取得時の説明事項である。
- 3) 同意取得時の説明事項であり、また適切な評価ができなくなる可能性があるため設定した。
- 4) データ取得対象として不適切症例となるため設定した
- 5) 被験者の安全性に配慮して設定した。

- 6) 被験者の安全性に配慮して設定した。
- 7) 被験者の安全性および適切な評価ができなくなる可能性があるため設定した。
- 8) 被験者への倫理的配慮および安全性に配慮して設定した。
- 9) データ取得対象として不適切症例となるため設定した。
- 10) データ取得対象として不適切症例となるため設定した。
- 11) 試験責任医師が前述以外の全般的要因を勘案し、被験者の安全確保を配慮して本試験の参加の可否を判断できる余地を残すため設定した。

なお、試験を中止した場合、必要に応じて適切な処置・治療を行い、可能な限り試験終了時に予定されている観察、検査、評価等を実施する。有害事象により中止した場合は、症状（検査値）が試験開始前の状態に回復するか、試験担当医師が被験者の安全性を考慮し、これ以上の観察の必要ないと判断するまで経過観察を行う。また、中止理由、処置、その後の経過（被験者が来院しない場合は、電話や手紙などにより追跡調査を実施する）等を可能な限り調査し症例調査票に記入する。

なお、本臨床試験そのもの中止を考慮すべき事象が発生した場合には、試験担当医師は研究事務局と協議の上で試験の中止を決定し、病院長および臨床試験審査委員会に報告する。同時に、中止の旨をその理由と共に試験参加者に連絡する

7.3. 中止の調査・処置

試験中止の調査・処置については、以下の通りとする。

- 1) 中止の際には当該被験者を中止例として扱い、中止時に実施すべきすべての観察、評価を行う。さらに中止年月日（試験担当医師が中止と判断した日）、理由について症例調査票に記載する。
- 2) 有害事象の発現、合併症悪化等の安全上の問題が生じ、試験を中止した場合、試験担当医師は適切な処置を実施するとともに、被験者の協力を得られない場合を除いて、試験担当医師は被験者が安全であると確認し、追跡調査必要なしと判断するまで追跡調査を行う。
- 3) 被験者が試験の途中で参加を取りやめようとする場合、又は取りやめた場合には、被験者はその理由を明らかにする必要はないが、試験責任医師又は試験担当医師は被験者の権利を十分に尊重した上で、その理由を可能な限り確認する。
- 4) 試験薬投与期間中に被験者の都合によって来院しなくなった場合には、試験責任医師又は試験担当医師は手紙、電話等で追跡調査を行い、連絡方法、来院しなくなった理由とその確認日、および被験者の健康状態（有害事象発現の有無等）を可能な限り調査し、その確認日およびその内容を症例調査票に記載する。

倫理的配慮

本試験は、ヘルシンキ宣言（2002年 米国ワシントン）に基づく倫理的原則および臨床研究

に関する倫理指針(2003年7月30日厚生労働省)に従い、本試験実施計画書を遵守して実施する。

7.4. 臨床試験審査委員会による審査・承認

本試験は、あらかじめ医療機関の臨床試験審査委員会等の適切な委員会にて本試験実施計画書、症例調査票、同意説明文書・同意書等の内容等について審査を受ける。臨床試験審査委員会が試験の実施を承認した後に実施する。

なお、試験期間を通じ、臨床試験審査委員会の審査の対象となる文書が追加、更新又は改定された場合には、各医療機関の取り決めに従い、必要な場合には審査を受けるものとする。

7.5. 被験者の選定とインフォームド・コンセント

7.5.1. 被験者の選定

試験担当医師は選択・除外基準に基づく被験者の選定にあたり、人権保護の観点から、また試験の目的に応じ、被験者の健康状態、症状、年齢、性別などを考慮し、本試験に参加を求める事の適否について慎重に検討する。また、本試験は未成年者を対象とするため、代諾者若しくは保護者より文書での同意を得るが、これらの者が同意能力を欠く場合(精神病、重度の痴呆等)には、同意能力を有する別の代諾者若しくは保護者より同意を得るものとする。なお、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こと。

7.5.2. 同意説明文書等の作成

試験責任医師は、代諾者若しくは保護者(16歳以上の被験者は、代諾者と本人)から本試験への参加の同意を得るために用いる同意文書等を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。

作成または改訂にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および臨床研究に関する倫理指針を遵守する。作成又は改訂された同意文書等は、あらかじめ臨床試験審査委員会の承認を得る。

なお、同意説明文書には、以下の項目を含むものとする。

1. 臨床試験が研究を伴うこと
2. この臨床試験の目的、実施方法、参加予定患者数、期間、作用および予想される副作用、他の治療法の有無とその内容
3. 患者さまおよびご家族の方(代諾者)の自由意志により自発的に臨床試験に参加すること
4. 実施計画などに変更があった場合、変更内容について十分な説明が受けられること。ま

- た、新たな情報が得られた場合には、すみやかに伝えられること
- 5.臨床試験の実施機関中といえども、いつでもご家族の方（代諾者）または患者さまの意志により参加を中止することができること、また中止した際にも一切不利益を受けないこと
 - 6.臨床試験への参加が中止される場合があること
 - 7.この臨床試験において守るべき事項を確認し、試験期間中は担当医師の指示に従うこと
 - 8.臨床試験の終了後においても追跡調査のための各種検査に協力すること
 - 9.この臨床試験により健康被害が生じた場合
 - 10.この試験の関係者がこの臨床試験に係わる医療記録を閲覧することがあること。また、臨床試験から得られる情報は匿名化された上で学会、医学雑誌等へ発表、厚生労働省へ報告する資料として使用されること
 - 11.情報の取り扱いに際しては、プライバシーの保護について十分配慮されていること
 - 12.臨床試験に参加した場合の費用
 - 13.臨床試験担当医師の氏名、職名、連絡先および実施医療機関の相談窓口

7.5.3. インフォームド・コンセント

試験責任医師又は試験担当医師は、本試験の実施に先立ち、予め臨床試験審査委員会の承認が得られた同意説明文書に基づいて、被験者および代諾者若しくは保護者に対して本試験の内容等を十分に説明する。被験者および代諾者若しくは保護者には、質問する機会および本試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与え、本試験の内容を良く理解したことを確認した上で、試験開始前に本試験への参加について自由意志による同意を代諾者若しくは保護者より、16歳以上の被験者からは代諾者のみならず本人からも文書で得る。

同意文書等には、説明を行った試験担当医師および同意した代諾者若しくは保護者（16歳以上の被験者からは代諾者のみならず本人）が署名し、日付を記入し、その写しを代諾者若しくは保護者に渡すものとする。同意書はコピーをとり、原本をカルテに保管し、コピーを代諾者若しくは保護者に渡す。

7.5.4. 被験者への新たな情報の提供

本試験期間中に、本試験に継続して参加するかどうかについての意志に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、試験担当医師は当該情報を速やかに被験者および代諾者若しくは保護者に説明し、試験への継続参加の意志を確認し、これらを記録として診療録に残す。同意説明文書等の改訂が必要であると試験責任医師が判断した場合には、各医療機関の取り決めに従い臨床試験審査委員会の承認を得る。

7.6. 被験者のプライバシーの保護

症例調査票の作成、被験者のデータの取り扱い等については、被験者のプライバシーの

保護に配慮する。被験者の氏名やイニシャルは使用せず、被験者識別コード（施設コード・症例番号）で特定するものとする。

7.7. 健康被害発生時の対応

本試験の実施により被験者に健康被害が発生した場合には、試験担当医師は、適切な措置を行うと同時にその原因の究明に努める。また、発生した有害事象の治療は、原則として通常の保険診療にて行うものとする。

7.8. 被験者の主治医への連絡

試験担当医師は、被験者に他の主治医がいるか否かを確認し、他の主治医がいる場合、代諾者若しくは保護者の同意のもとに当該主治医に被験者の試験への参加について知らせるものとする。

7.9. 試験実施計画書からの逸脱または変更

試験実施計画書からの逸脱または変更については、以下の通りとする。

- 1) 試験責任医師および試験担当医師は、臨床試験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく試験実施計画書の逸脱又は変更を行ってはならない。但し、被験者の緊急の危険を回避するためのものであるなど、医療上やむを得ないものである場合、又は試験の事務的事項のみに関する変更である場合には、この限りではない。
- 2) 試験責任医師および試験担当医師は、試験実施計画書から逸脱した行為を理由のいかんによらず逸脱又は変更の内容および理由を全て記録し、報告、通知は各医療機関の取り決めに従う。

7.10. 試験の中止・中断

本試験進行中に、以下の理由により本試験の中止・中断又は本試験実施計画書等の変更を余儀なくされた場合は、主任研究者は速やかにその内容および理由を全ての参加施設の試験責任医師および医療機関の長に連絡する。試験責任医師は、当該情報について速やかに医療機関の長および臨床試験審査委員会に文書で報告するものとする。

- 1) 新たな重大な毒性知見が報告された場合
- 2) 重篤な有害事象の発現により本試験実施計画書の変更が必要と判断された場合

8. 有害事象

試験担当医師は試験中に観察、又は被験者が訴えた全ての有害事象を、試験薬の種類又は試験薬との因果関係に関わらず、症例調査票の有害事象欄に記入する。試験中に発現し