

100%を超える高度肥満が長期間持続しているが耐糖能異常を全く認めない例もあった。

糖尿病発病例では、いずれも肥満の発症は早く、肥満度が進んだ後に糖尿病を発症している。例外の一例は、糖尿病のコントロールが不良のため肥満が進行しなかったとも言える。糖尿病発病例でのHOMA指数は2.8〜22.7で、3例では5以上の高値を示したが残り5例では4以下で、HOMA指数と肥満度に相関は認めなかった。顕性糖尿病ではないが経口糖負荷試験で糖尿病型を示した3例のHOMA指数はそれぞれ0.6、1.7、4.6と、高値は示さなかった。肥満があり経口糖負荷試験を施行したが糖尿病型を示さなかった17例において、インスリン抵抗性増大を示したのはわずかに一例のみであった。

薬物療法が試みられ、塩酸メトフォルミンが2症例で過食傾向と肥満度の改善に一時有効であった。一例でメトフォルミンを自己中止したところ、それまで100前後になっていた空腹時血糖が200近い値となり、再開し改善した。ただし、この2例の糖尿病がコントロールされているのは、塩酸メトフォルミンにより食欲が抑制されたというより、罹病期間がまだ短く、食行動が親の監視下にあることがコントロールを保つ最も大きな要因であった。食欲抑制剤のマジンドールは有効性を認めず、一名では思考の混乱とパニック、いらつきが認められ、中止した。

#### D. 考案

本症候群における糖尿病の合併率は7〜20%と言われているが<sup>1</sup>、成人に限ってみると頻度は上昇するものと思われる。PWSでもインスリン依存型糖尿病の報告もあるが<sup>2,3</sup>、まれと思われる。従来PWSにおける糖尿病の発症機序は、肥満に起因してインスリン抵抗性の増大がおこり、インスリン非依存型糖尿病に至るものと考えられてきた<sup>4</sup>。実際にインスリン抵抗性改善薬のトログリタゾンは、PWSの2型糖尿病治療薬として有効

であるとの報告もある<sup>5</sup>。

Zipfらは、小児PWS患者と、年齢・性別・肥満度を対応させた非PWS肥満児におけるインスリン抵抗性を比較した<sup>1,6</sup>。その結果、PWSでは予想されたようなインスリン抵抗性の亢進は認められず、耐糖能異常の原因は単に肥満によるインスリン抵抗性増大にのみあるわけではなく、別の要因があることが示唆された。我々の症例でもインスリン抵抗性を示したのは28例中4例にすぎなかった。

糖尿病成因のもう一つの候補として、成長ホルモン分泌不全が報告されている<sup>7</sup>。

PWSでは肥満度が高くなくても成長ホルモン分泌低下が見られ、この結果糖消費の最大のプールである筋量が低下し、脂肪組織の割合が増加する。これが糖尿病の発症の一因となる、というわけであるが、この場合もインスリン抵抗性増大が介在するはずである。現在までの報告によると、成長ホルモン治療は体脂肪率を低下させ、肥満を改善して糖尿病の危険率を下げるのに効果がある<sup>7,8</sup>。また、PWSの臨床的特徴の一つである低身長<sup>9</sup>の改善に有効であると報告されている<sup>7,9</sup>。しかし、成長ホルモンはそれ自体が血糖上昇作用があるため、使用に当たっては注意が必要である。Lindgrenらは5年間にわたり前思春期PWS18名を成長ホルモンで治療し、BMI-SDSの良好な改善を見たが、うち2名が急速な体重増加を認めた後2型糖尿病を発症し、成長ホルモン投与中止により軽快したことを報告している<sup>9</sup>。

このように、肥満とそれに起因（或いは付随）する内分泌環境の乱れやインスリン抵抗性増大が、PWSにおける糖尿病の主病因であるが、インスリン抵抗性を示さず糖尿病を発病している症例においては、別の遺伝的要因が関与していることも考えられる。

糖尿病の病態は、一般の肥満を伴った2型糖尿病と同じである。食事療法に困難を来すことが多いため、長期的コントロールは不良である。合併症の頻度は具体的な数字の報告が無いため明らかでない。我々は、長期合併

症の進行以前に、重症睡眠時無呼吸など他の重篤な合併症により死亡した症例を経験しているが、剖検時所見では大血管の粥状硬化症がかなり進行していた。自験の非糖尿病若年死亡例（死亡年齢13歳、呼吸不全により死亡）においても粥状硬化症の年齢不相応な進行が認められた。文献的にも26歳で冠動脈粥状硬化症の進行による心筋梗塞例が報告されている<sup>10</sup>。このように大血管障害の進行が早いことから、同様に細小血管障害による糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経障害）も進行は早いと思われる。

PWSは新生児・乳児期早期にはいわゆる「フロッピーインファント」の状態を呈し、哺乳困難でチューブ栄養を必要とする場合もある。しかし、早い例では離乳中期以降、多くが幼児期早期より過食傾向を認めるようになる。診断が明らかでない例では特に、新生児・乳児期早期の体重増加不良で苦勞をした経験から、母親など養育者が積極的に食事摂取を増やそうとすることも相まって、早期からの肥満が起こってくる。幼児期のPWSでは、食欲過剰による盗食などの行動異常はあまり見られないが、与えればいくらかでも食べるという傾向は明らかである。よって、この時期の過食は、家庭での食事量の適正化によりかなり抑制が可能である。家族や周囲の接し方によって、食事量は制限といった意識ではなく抑えられる例が多い。また、食事や間食が養育者の管理の元で行われる時期なので、肥満はコントロールしやすい。しかし、小学校中学年以上になると、食事量のコントロールは容易でなくなってくる。学校給食、交友関係の広がりに伴った間食の増加、盗食などの食行動異常の顕性化により過食・肥満が加速する。

PWSの長期合併症は、高度肥満に起因するものであるため、合併症の一つである耐糖能異常もこの頃から起こってくる。顕性糖尿病は、早いものでは小学校高学年から見られ、6歳で発症という報告もある<sup>11</sup>。

PWSでは時に異食を認める。これが満腹

中枢の問題だけで説明ができるのかは疑問である。摂食の問題は、他の性格異常とも密接に絡み、予想以上に複雑なのかもしれない。しかし我々の経験では、心理療法を行っているPWSで過食や肥満をコントロールできた例は今のところ無い。

Kaufmanらは、PWSを集団で生活させ食事・運動療法を行い、効果があったとしている<sup>12</sup>。しかし、我々の経験では、複数のPWS患者が同時に入院し減量を行うと、PWS患者間の諍いが高頻度に起こることから、このような方法が長期間維持できるかは疑問である。マジンドールなど食欲抑制剤を併用すると、ごく短期では有効でも長期的効果は期待できないのが現状である。逆に、マジンドールの内服により不眠・多弁・異常行動などの精神症状を呈した例の報告<sup>13</sup>、及び同様の自験例一例もあり、注意を要する。

薬物療法としては、先に述べたように、インスリン抵抗性改善薬のトログリタゾンが治療に有効であったとの報告がある<sup>5</sup>。スルフォニルウレア剤は、元々インスリン抵抗性が高くインスリン過分泌状態であったり、逆にインスリンの枯渇が見られたりするので、選択順位は低くなる。塩酸メトフォルミンは肥満型糖尿病の治療薬として有効であり、PWSにおける使用報告もある<sup>14</sup>。我々は塩酸メトフォルミンと $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤を使用して治療している。塩酸メトフォルミンを使用している2例は、時に逸脱は見られるものの恒常的な過食が抑制されているため、現在のところ比較的順調に経過している。ただし、この2例の糖尿病がコントロールされているのは、塩酸メトフォルミンにより食欲が抑制された他、家族が過食をより気をつけるよう努力している点が大きい。

## E. 結論

PWSにおける耐糖能異常について述べた。糖尿病の発症は過食による肥満に伴っている。治療のポイントは過食の抑制であるが、困難なことが多く、糖尿病のコントロールや予後

の改善は難しいことが多い。

F. 文献

- 1) Zipf WB. Glucose homeostasis in Prader-Willi syndrome and potential implications of growth hormone therapy. *Acta Paediatr Suppl* 88:115-117, 1999.
- 2) Bassali R, Hoffman WH, Chen H, Tuck-Muller cm. Hyperlipidemia, insulin-dependent diabetes mellitus, and rapidly progressive diabetic retinopathy and nephropathy in Prader-Willi syndrome with del(15)(q11.2q13). *Am J Med Genet* 71:267-270, 1997.
- 3) Anhalt H, Eckert KH, Hintz RL, Neely EK. Type I diabetes mellitus, ketoacidosis and thromboembolism in an adolescent with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 85:516, 1996.
- 4) Kousholt AM, Beck-Nielsen H, Lund HT. A reduced number of insulin receptors in patients with Prader-Willi syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 104:345-351, 1983.
- 5) Yamakita T, Ishii T, Mori T, Yoshioka K, Sato T, Tanaka S, Kurimasa H, Fujita K, Fujii S. Troglitazone ameliorates insulin resistance in a diabetic patient with Prader-Willi syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 42:205-208, 1998.
- 6) Schuster DP, Osei K, Zipf WB. Characterization of alterations in glucose and insulin metabolism in Prader-Willi subjects. *Metabolism* 45:1514-1520, 1996.
- 7) Lee PD. Effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res Supl* B:S75-79, 2000.
- 8) Angul M, Castro-Magana M, Mazur GB, Canas JA, Vitollo PM, Sarrantonio M. Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 9:393-400, 1996.
- 9) Lindgren Ac, Ritzen EM. Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr Suppl* 88:109-111, 1999.
- 10) Lamb AS, Johnson WM. Premature coronary artery atherosclerosis in a patient with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 28:873-880, 1987.
- 11) Sills IN, Rapaport R. Non-insulin dependent diabetes mellitus in a prepubertal child with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 11:281-282, 1998.
- 12) Kaufman H, Overton G, Leggott J, Clericuzio C. Prader-Willi syndrome: effect of group home placement on obese patients with diabetes. *South Med J* 88:182-184, 1995.
- 13) 太田敏之、神野和彦、大西博之、野本勝弘。食欲抑制薬マジンドールにより精神症状を呈した Prader-Willi 症候群が疑われる一女兒例。小児科診療 63:1609-1612, 2000.
- 14) Can NN, Feher MD, Bridges NA. Metformin therapy for diabetes in Prader-Willi syndrome. *J R Soc Med* 91:598, 1998.

## II. 分担研究報告

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

分担研究者  
中村秀文

平成 17 年度厚生労働省科学研究補助金（小児疾患臨床研究事業）分担研究報告書

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

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

各施設の倫理委員会承認後に開始された、「小児 2 型糖尿病に対するメトフォルミンの指摘投与量、有効性と安全性の研究」の臨床試験において、データマネージャーや統計家との連携体制により、データマネジメント・セントラルモニタリングの実施等を行い、また臨床試験の進捗等にアドバイスを行った。

2005 年 12 月 28 日に登録終了し、最終的な症例集積は 47 症例となった。平成、18 年 1 月 29 日にはモニタリング委員会が開催され、17 症例を対象に有害事象の評価や、対応などが協議された。特に体制上の大きな問題もなく臨床試験は進行しており、平成 18 年夏ごろ目処に臨床試験を終了する予定である。その結果は小児薬物療法根拠情報収集事業を通して承認申請データとして活用される予定である。

本研究で整備された多施設臨床試験インフラは、平成 18 年には製薬企業主導治験に実際に活用されようとしており、本研究による臨床試験体性整備は実際に活用可能な成果を上げたといえよう。

キーワード：データマネジメント、セントラルモニタリング

#### A. 研究目的

各施設の倫理委員会承認後に開始された、「小児 2 型糖尿病に対するメトフォルミンの指摘投与量、有効性と安全性の研究」の臨床試験において、データマネージャーや統計家の連携体制により、データマネジメント・セントラルモニタリングの実施等を行い、また臨床試験の進捗等にアドバイスを行った。

グを行った。また中村は監査委員として、臨床試験実施に対して全般的なアドバイス・指導を行った。

（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」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した。

#### B. 研究方法

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により、進行中の臨床試験のセントラルモニタリン

#### C. 研究結果

2005 年 12 月 28 日に登録終了し、最終的な症例集積は 47 症例となった。平成、18 年

1月29日にはモニタリング委員会が開催され、野中からモニタリング報告が成された。1月23日までにデータセンターに症例調査票が送付された17症例を対象にプロトコル治療開始後の経緯について説明が成され、以下について検討が行われた。

肥満度は年齢で算出するために、投与期間中に誕生日を迎えると標準体重が変わることになる。また17歳までは肥満度、18歳ではBMIを用いるために、18歳の誕生日にまたがる症例でも算出方法の統一が必要となる。これについては、我々の説明が十分に実施医師に口頭説明で理解いただけなかったことから、データセンターにて具体的にデータが導くのかを図指揮したものをモニタリング委員に提示し、このような場合の肥満度計算法を決定していただくこととなった。

乳酸値が16週時に24.0mg/dLと高値だった症例については、担当医師へのデータセンターからの内容確認書による問い合わせでは異常変動ではないとの回答であった。有害事象と判断する乳酸値の目安等について、モニタリング委員に随時相談していくこととなった。

CRFは1月23日以降も続々と回収され、回収状況は良好であると報告された。委員会の時点での有害事象発現状況についてのサマリーが行われたが、特に問題となると考えられる有害事象はないと判断された。

17症例中5例が中止となっている点については、既治療症例において12週間投与量の増量が出来ないために糖尿病が悪化したと考えられる3症例については、プロトコル作成上の問題によるとの意見が出された。

その他、プロトコル逸脱症例についての判断などについて、適宜モニタリング委員の見解を踏まえ、効果安全性評価委員会にて決定

されることとなった。

臨床試験全体については、スケジュール管理ツールを新しく作成すること、検査についての徹底、運動療法の指示の徹底など、モニタリング委員会時点で問題と考えられる点について、改善案等が提示された。

#### D. 考察

症例エントリーが遅れたことから、3年間での臨床試験終了は難しい状況となったが、引き続き臨床試験を継続し、平成18年夏頃には試験を終了、その後症例検討会を経て、データ解析、評価が行われることになる。

本研究では、症例数が少ない本疾患の臨床試験を3年という短い期間で終わらせるために、既治療症例を入れるなどの工夫が行われたが、既治療症例に対してメトフォルミン750mg12週間投与で、途中での増量が出来ないことから、糖尿病の悪化を招き、試験中止になる症例が出た。今回の臨床試験の主要評価項目との関係上、増量規定を途中で変更することは出来ない。増量規定については、今後の臨床試験立案の際には十分に検討する必要がある。

また、本邦で小児に承認されている2型糖尿薬がない一方で、海外では有効性・安全性が確立していることから、比較試験を組むことが困難であり、本試験のようなデザインとなった。今後は、本試験のデータをもとに、厚生労働省の小児薬物療法根拠情報収集事業によりメトフォルミンの1500mg/日までの適応拡大を行う予定である。将来的には本剤を対照とした比較試験を立案していくことが可能となろう。

本研究は、いまだ進行中であり、またその成果は臨床試験の現場を理解しないものには解り辛いであろうが、小児2型糖尿病に、

セントラルモニタリングを厳密に行う多施設臨床試験体制を確立したことは大いに評価されるべきであると考えられる。実際に、本研究班の枠組みを活用して、小児2型糖尿病の治験を実施したいという製薬企業が現れており、平成18年度の実施に向けて、現在最終準備中である。

#### E. 結論

2005年12月28日に登録終了し、最終的な症例集積は47症例となった。平成18年1月29日にはモニタリング委員会が開催され、1月23日までにデータセンターに症例調査票が送付された17症例を対象にプロトコル開始後の経緯について説明が成され、対応などが協議された。平成18年夏ごろ目処に臨床試験を終了し、その結果は小児薬物療法根拠情報収集事業を通して承認申請データとして活用される予定である。

本研究で整備された多施設臨床試験インフラは、平成18年には製薬企業主導治験に実際に活用されようとしており、本研究による臨床試験体性整備は実際に活用可能な成果を上げたといえよう。

#### F. 研究危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表等

- 中村秀文: 医師主導の治験による小児への適応拡大. 月刊薬事、47(7): 1149-1154、2005.
- 中村秀文、藤村正哲: 特集 動き出した小児薬物治療の適正化 薬の知識、57(1): 1-13、2006.
- 中村秀文、清水裕子: 小児患者に対する

倫理的配慮とインフォームド・アセント. GCP ハンドブック 医薬品の臨床試験の実施の基準 第3版. じほう pp79-90、2005年7月.

##### 2. 学会発表等

- Hidefumi Nakamura: The development of a clinical research network for medicines for children in Japan. EFGCP Annual Conference. Brussels 2005.1.26.
- Hidefumi Nakamura: The International Scene. The Japanese experience. Pediatric Clinical Pharmacology –Challenges & Opportunities. 2nd Canadian Therapeutics Congress. Vancouver, 2005.4.14.
- 中村秀文: 海外における取り組みの現状、第108回日本小児科学会学術集会シンポジウム「小児医薬品のオフラベル問題-現状と解決への道」東京. 2005年4月23日.
- 中村秀文: 研究結果を臨床応用するために-適切な臨床試験の重要性について-. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会ワークショップ「病巣感染と小児腎疾患」、仙台. 2005年5月12日.
- 中村秀文: 小児薬物療法の問題点と解決の方策. 製薬協・医薬品評価委員会 第30回PMS部会総会、東京. 2005年5月20日.
- 中村秀文: こどもの治験と臨床試験-適応外使用の解決と小児医療の改善のために-. 第106回熊本小児科学会特別講演、熊本. 2005年6月12日.
- Hidefumi Nakamura: The Development of a Clinical Research

Framework for Children's Medicines  
in Japan. 41<sup>st</sup> Drug Information  
Association Annual Meeting.  
Washington DC, 2005.6.29.

- 中村秀文:小児薬物療法の現状と将来展望. 第24回城南地区薬剤師セミナー特別講演、東京. 2005年7月9日.
- 中村秀文:適応外使用解決、小児治験・安全性情報収集の推進と非臨床試験. 第45回日本先天異常学会学術集会シンポジウム3「小児医薬品開発のための安全性評価」、東京. 2005年7月16日.
- 中村秀文:小児の未承認薬・適応外使用問題解決の進捗状況と問題点 - 分科会の取り組みと具体的事例を踏まえて. 第32回日本小児臨床薬理学会・ランチョンセミナー2、東京. 2005年10月22日.
- 中村秀文:小児薬物療法改善に向けての具体的な方向性と活動方針. 厚生労働科学研究医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究 (H16-医薬-001)」(主任研究者:松田一郎)普及啓発事業「小児薬物療法の新たな展開をもとめて」I. 小児薬物療法の充実に向け関係者の密接な連携を目指して. 2005年12月9日.
- 中村秀文:クエン酸フェンタニル - 治験開始後の状況と問題点を中心に -. 厚生労働科学研究医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究 (H16-医薬-001)」(主任研究者:松

田一郎)普及啓発事業「小児薬物療法の新たな展開をもとめて」II. 医師主導治験への取り組み、これまでの進展と企業側の対応、東京. 2005年12月9日.



# <試験実施計画書>

田中敏章  
中村秀文

試験実施計画書（最終 Version）

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. 本剤の成分又はビッ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、試験担当医師が不相当と判断した症例

#### [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 HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> 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 18 年 6 月

(最終エントリー締め切り：平成 17 年 12 月)

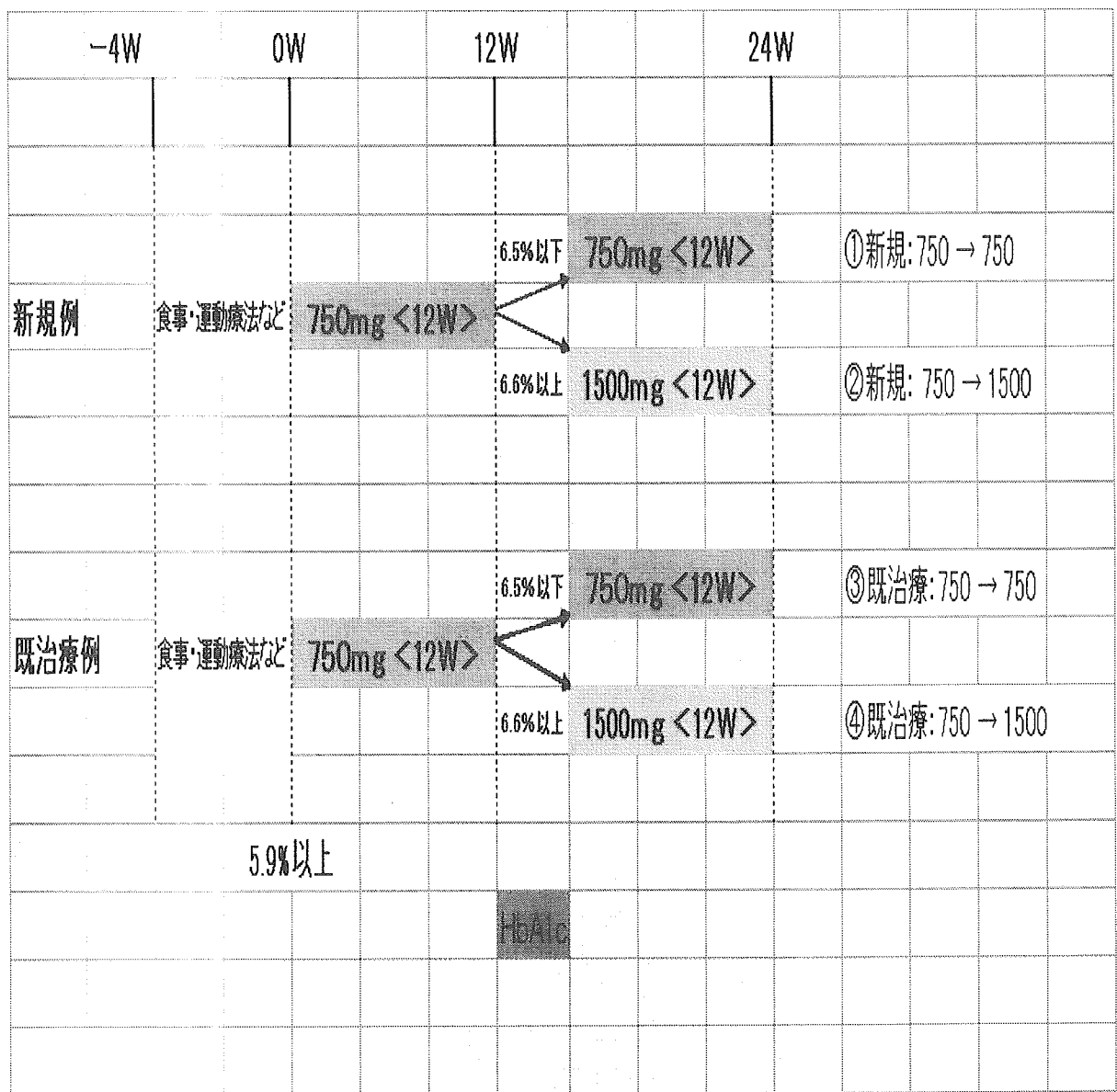
[試験実施施設]

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東医療センター 小児科 杉原茂孝<br>埼玉医科大学付属病院 小児科 雨宮 伸<br>北里大学病院 小児科 横田行史<br>国立成育医療センター 臨床検査部 田中敏章<br>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<br>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<br>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<br>村田 光範<br>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ェーマ (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<sup>1-5)</sup>。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<sup>6)</sup>、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<sup>8)</sup>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<sup>9)</sup>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、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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。

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BMI24)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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。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<sup>13)</sup>。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(TODAY<sup>14)</sup>、ドイツ治験<sup>15)</sup>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。