

## 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」

Version6 : 2005/09/29

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

Version6 : 2005/09/29

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

Version6 : 2005/09/29

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、HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> 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

HbA<sub>1c</sub>

12 週経過時に対する 24 週経過時点の HbA<sub>1c</sub> 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

HbA<sub>1c</sub>

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 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 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 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]

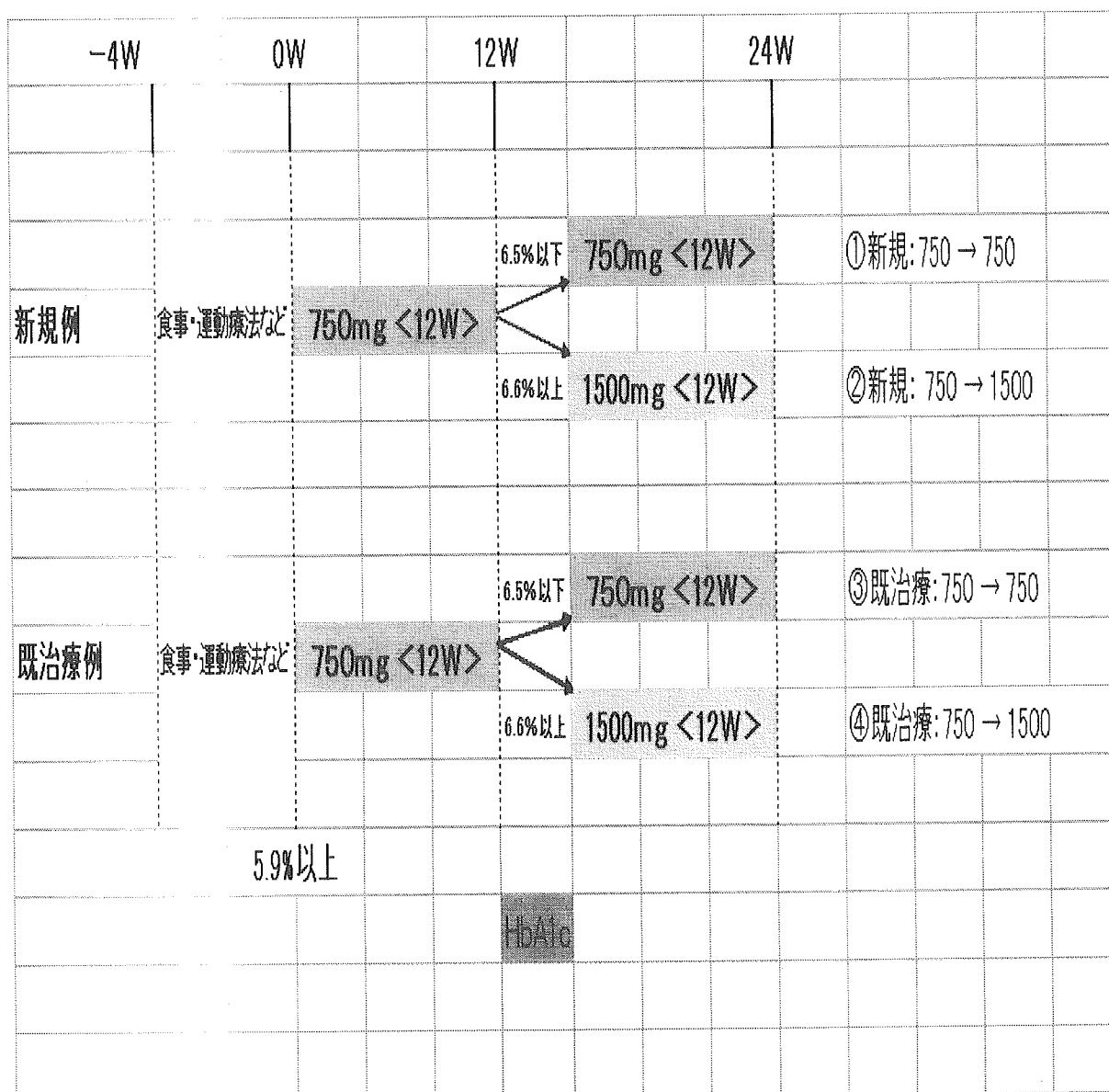
全 10 施設 (詳細は参加施設一覧参照)

[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 埼玉医科大学付属病院 小児科 雨宮 伸 北里大学病院 小児科 横田行史 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<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>7)</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>8)</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 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<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。

### 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）<sup>2</sup>×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<sub>1c</sub>

メトホルミン投与 12 週時、24 週時の HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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

#### [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<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。

#### ④ 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。

#### ③ 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。

#### ④ 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。

- \* 新規症例も既治療症例も、12 週経過時の HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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、通常はシヨ糖を投与すること。

#### [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。