

表 A 観察・検査項目および実施時期

項目	開始4週間 以前または 診断時	開始前 (投与開 始前 7日 以内)	4週	8週	12週	16週	20週	24週	中止・脱落時	
同意取得	←————→									
患者背景		◎								
試験薬	処方量	◎	←————→		◎	←————→			◎	
	コンプライアンス		←————→		◎	←————→			◎	
身長・体重・肥満度	△	◎	△	△	◎	△	△	◎	◎	
血圧		◎	△	△	◎	△	△	◎	◎	
ウエスト	△	◎	△	△	◎	△	△	◎	◎	
一般臨床検査*1		◎	△	△	◎	△	△	◎	◎	
糖尿病 関係検査	空腹時血糖	△	◎	△	△	◎	△	△	◎	
	HbA1c	△	◎	△	△	◎	△	△	◎	
	乳酸	△	◎	△	△	◎	△	△	◎	
	インスリン*2		◎							
	プロインスリン*2 (絶対値とインスリン比)									
	Cペプチド*2									
	アディポネクチン*2			◎					◎	
	レプチン*2									
	高感度CRP*2									
	IGFBP-1*2									
グリコアルブミン*2										
有害事象		←————→								

◎は、必須項目。採血は早朝空腹時とする。

△は、必要時、実施する。

*1: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:集中測定にて行う。(外注検査測定は、三菱化学BCL(株)、採血量は11mL)

表Aに従って観察・調査・検査を行い、症例調査票に記載する。また、同一被験者については試験期間中、できるだけ同一の試験担当医師が観察・評価する。(特に、ウエストサイズ(臍囲)は、測定者間誤差を排除するため、同一の試験担当医師が測定することが望ましい。)

原則として、メトホルミン投与開始前7日以内、12週間後、24週間後に来院し、必要な検査を受ける。投与開始以降の観察はいずれの場合も、事情による来院日のずれは±7日以内

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 카테고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、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

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。

8.1. 予測される副作用

本試験薬服用時に予想される副作用を添付文書より抜粋し、以下に記載する。

1. 重大な副作用

1) 乳酸アシドーシス（頻度不明）

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。

2) 低血糖（頻度不明）

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、患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。

2. その他の副作用

- 1) 消化器：食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、消化不良、便秘、腹痛、腹部膨満感（5%以上又は頻度不明）
- 2) 血液：貧血、白血球減少、血小板減少、（0.1%未満）
- 3) 過敏症：発疹（5%以上又は頻度不明）
- 4) 肝臓：肝機能異常（0.1～5%未満）
- 5) 代謝異常：ケトーシス（5%以上又は頻度不明）
- 6) その他：味覚異常（5%以上又は頻度不明）、全身倦怠感、頭痛、頭重、眠気（0.1～5%未満）

8.2. 薬物相互作用

本試験薬服用時に注意が必要となる薬物相互作用を添付文書より抜粋し、以下に記載する。

1) ヨード造影剤

併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止する等適切な処置を行う。

2) 腎毒性の強い抗生物質（ゲンタマイシン等）

併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に中止する等適切な処置を行う。

- 3) たん白同化ステロイド、グアネチジン、サリチル酸剤（アスピリン等）、β-遮断剤（プロプラノロール等）、モノアミン酸化酵素阻害剤

併用により低血糖症状が起こるおそれがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与する。

- 4) エピネフリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン、卵胞ホルモン、利尿剤、ピラジナミド、イソニアジド、ニコチン酸、フェノチアジン系薬剤

併用により血糖降下作用が減弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。

*尚、添付文書の「併用注意」の項には、経口血糖降下剤およびインスリン製剤につき記載されているが、本試験中これらの薬剤は併用禁止薬に規定されており、併用する可能性はないため、本項の記載からは除外している。

8.3. 予測される副作用に対する処置

有害事象が発現した際には、試験担当医師は適切な処置を行い、試験継続が困難と判断した場合には試験薬の投与を中止する。その際には、治療に用いた薬剤名（剤形）、投与量および投与日時について症例調査票に記載する。

8.4. 有害事象のモニタリング

試験担当医師は全ての有害事象について、その因果関係（例えば試験薬か他の疾患によるものかなど）を判定するための十分な情報を入手し、因果関係を判定した結果を症例調査票に記載する。さらに、有害事象又はその後遺症が持続している場合は、試験終了若しくは中止後も追跡調査する。追跡調査はその有害事象または後遺症が消失するか、試験担当医師が容認し得る程度に安定するまで続けるものとする。なお、試験薬との因果関係は8.5.6項に示す基準に基づいて5段階に分けて評価する。

8.5. 有害事象に関する用語の定義

8.5.1. 有害事象

試験期間中に生じる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、本試験薬との因果関係の有無は問わない。

8.5.2. 副作用

投与量にかかわらず、投与された試験薬に対するあらゆる有害で、意図しない反応（臨床検査値の異常変動を含む）、すなわち有害事象のうち、本試験薬との因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係（8.5.6項参照）について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応をいう。

8.5.3. 重篤な有害事象

有害事象のうち、次のいずれかに該当するものをいう。重篤な有害事象とは、投与量を問わず、発現する以下の事象を指す。

- (1) 死亡に至ったもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 入院又は入院・加療期間の延長が必要となったもの
- (4) 永続的又は重大な機能不全に陥ったもの
- (5) その他の重大な医学的事象

*死亡、生命を脅かす事象、あるいは入院を要する事象とはならなかった場合でも、被験者を危機にさらしたり、上記のいずれかの結果に至らぬよう内科的あるいは外科的処置を要すると医学的に判断される場合は重篤な有害事象とみなされる。

8.5.4. 報告を有する有害事象

7.2 中止基準の 1) 乳酸値 30mg/dl 以上が発現し、本試験を中止した被験者については、報告を有する有害事象と定義する。

8.5.5. 予測できない副作用

副作用のうち、試験薬添付文書等に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質、症状の程度又は、発現数、発現頻度、発現条件等の発現傾向が記載内容と一致しないもの。

8.5.6. 試験薬との因果関係

以下の基準により、因果関係を「1.関連なし」と判定されたもの以外を副作用（臨床検査値の異常を含む）とする。

- 1) 関連なし：その有害事象の発現と試験薬との因果関係があるとする妥当性がないもの
- 2) 可能性小：有害事象が試験薬の使用により発現した可能性がある場合、即ち他の理由が確実ではない場合や時間的な関連性が妥当であることなどから、因果関係を除外することができない場合
- 3) 可能性大：有害事象が試験薬の使用により発現した可能性がある場合、即ち他の理由による可能性がほとんどない有害事象、あるいは時間的な関連性が示唆される有害事象
- 4) 関連あり：他の理由により合理的な説明が成り立たない有害事象、あるいは時間的な関連性が高く示唆される有害事象
- 5) 関連不明：評価のための材料あるいは情報が不足し、試験薬との関連性の判定が不可能である場合。または、事象発現と試験薬投与との時間的な関係が無く、他の原因が

見出せない場合。

8.5.7. 有害事象の重症度判定

- 1) 軽度：通常、一過性で、被験者の日常生活を損なわず、治療を要しない程度（正常な活動が可能である）
- 2) 中等度：被験者の日常生活に多少の支障をきたし、十分な不快感を与え治療を要する程度（活動に不快感を伴う）
- 3) 高度：被験者の日常生活の遂行に大きな支障があり、治療を要する程度（正常な活動が困難である）

8.6. 有害事象の記録

試験責任医師又は試験担当医師は、試験薬投与開始後に発現した新たな有害事象について、その内容、重篤区分（重篤、非重篤）、重症度、発現・増悪の日時および確認日、消失日時、処置、転帰および転帰確認日ならびに試験薬との因果関係を症例調査票に記載する。

試験責任医師又は試験担当医師が臨床上重要と判断した臨床検査値の異常変動については、その根拠とともに症例調査票に記載する。

有害事象と試験薬との因果関係については、因果関係が「関連なし」の場合に限り判定の根拠を症例調査票に記載する。

8.7. 重篤な有害事象の報告

試験薬との因果関係の有無にかかわらず、重篤な有害事象が発現した場合は、試験担当医師は、安全確保を第一優先に迅速かつ適切な処置を講じた後、当該医療機関により定められた手順に従い、速やかに当該医療機関の長に報告する。また、別添する「有害事象報告書」にて研究事務局に速やかに報告する。

また、試験責任医師は、必要と認めた場合は試験薬の製造販売元（医薬品情報担当者）に対しても有害事象報告を行う。

研究事務局は、試験担当医師より報告された重篤な有害事象につき、伝達が必要であると判断する情報をすべての試験参加施設の試験責任医師に文書で連絡する。

8.8. 「報告を有する有害事象（乳酸値 30mg/dl 以上）」の報告

7.2 中止基準の 1) 乳酸値 30mg/dl 以上が発現し、本試験を中止した被験者については、報告を有する有害事象として、試験担当医師は別添する「有害事象報告書」にて研究事務局に速やかに報告する。また、研究事務局は、当該情報をすべての試験参加施設の試験責任医師に文書で連絡する。

9. 症例の取り扱いおよび統計解析

9.1. 解析対象

9.1.1. 安全性解析対象

メトホルミンを一回でも服用した症例で、安全性に関する何らかの情報が得られている症例とする。ただし、GCP 不遵守例は除くものとする。

9.1.2. 有効性解析対象

FAS (Full Analysis Set, 最大の解析対象集団)

登録された全ての症例から、下記の症例を除外した集団とする。

- (1) GCP 不遵守例：文書同意が未取得の症例、臨床試験審査委員会の審議がされていない施設における症例等、重大な GCP 不遵守が見られた症例
- (2) 投与後未観察例：投与開始後の HbA1c が全く観察されなかった症例

PPS (Per Protocol Set, 試験実施計画書に適合した解析対象集団)

FAS 解析対象集団から、下記の症例を除いたものとする。

- (1) 不適格例：選択基準に合致しない症例、又は除外基準に抵触する症例
- (2) 未投与例：試験薬を全く服用していない症例
- (3) 処置違反例：使用禁止薬を服用又は併用禁止療法を実施した症例、用法・用量に関して違反した症例、観察・評価の方法や時期に関して違反した症例等

9.1.3. 欠落、不採用および異常データの取扱い

評価において判定不能とされた症例については、解析対象集団より除く。試験実施計画書で取り扱いを規定できなかった逸脱症例が出現した場合には、研究班代表者の確認の上、取り扱いを決定する。

9.2. 解析方法

主要評価項目である、両群（新規症例・既治療症例）での改善率については、改善率 80% 未満という帰無仮説を二項分布を用いて検証する。

副次評価項目；

副次評価項目である、肥満度、ウエストサイズ、空腹時血糖、血清脂質、HbA1c については、主要評価項目である改善率との相関関係、リスク因子としての影響を統計的に考察する。また、副次評価項目と 2 用量、750mg, 1500mg との関連を統計的に考察する。

9.2.1. 背景因子

主要評価項目である改善率に影響を及ぼすと考えられる因子「過去 2 年間に不登校があ

った、またはそれに準じる症例」(不登校の定義：年間30日以上欠席)、については、マンテルヘンセル法、ロジスティック回帰モデルを応用し、主要評価項目である改善率との関連を統計的に考察する。

9.2.2. 安全性評価

有害事象および副作用の発現率について、2群(750mg-750mg、750mg-1500mg)で検討する。

1) 有害事象

有害事象発現率は、発現例数/安全性解析対象例とし、発現した全事象を対象としたときの有害事象の発現率、および副作用の発現率を比較する。比較には、カイ二乗検定、Fisher 正確検定を用いる。

症状別の有害事象の発現率、副作用発現率の比較は記述的に行う。

2) 臨床検査値、生理学的検査値

計量値は投与群別に、投与前後における要約統計量(median, min, max 等)を提示する。

9.2.3. 有効性評価

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の変化を3カテゴリー、「改善」、「維持」、「悪化」に分類する。HbA1cの測定誤差3%を考慮し、「維持」を前値の0.97-1.03以内と定義する。「維持」を基準とし悪くなった場合を「悪化」、良くなった場合を「改善」と定義する。HbA1cの値が6.4%以下、または、6.5%以上の場合には「維持」、「改善」の場合には「有効」と定義する。

10. 試験の品質管理

10.1. データの品質管理

本試験は、社団法人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が、セントラルモニタリングを実施し、品質管理(QC: Quality Control)を行う。また、必要に応じてオンサイトモニタリングも実施する。

10.1.1. データマネージメント

本試験は、社団法人北里研究所臨床薬理研究所 データセンター部門が、データマネージメントを実施する。

10.2. 症例調査票の作成

10.2.1. 症例調査票の作成

試験担当医師は、同意を取得した症例すべてについて、個々の症例の試験終了後速やか

に症例調査票を作成し、作成日を記入の上、署名を行う。その際、症例調査票中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。

10.2.2. 症例調査票の記入上の注意

症例調査票の用紙に記載する際には、以下について留意する。

- 1) 黒又は青のボールペン又は万年筆等消えない方法で記載する。
- 2) 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調査票に添付し、試験担当医師の割印を押すこととする。
- 3) 記載事項に変更・修正がある場合は、変更・修正以前の記載がわかるように二重線で修正し、その箇所に捺印又は署名の上、変更・修正した日付を記入する。なお、大幅ないし重大な事項（有害事象、[自覚症状・他覚所見および臨床検査値の異常変動]の有無およびそれらにおける試験薬との因果関係、薬剤番号および同意取得に関する事項）の変更・修正については、変更・修正理由を併せて記載する。
- 4) 空欄には「記入漏れ」と区別するために、その理由(不明・判定不能・欠測)又は斜線等を記載する。
- 5) 症例調査票の作成等においては、被験者の氏名およびイニシャルは用いず、被験者識別コードで特定するなど、被験者のプライバシーの保護に努める。

10.3. 試験の終了

試験責任医師は、試験終了後、速やかに医療機関の長に試験の終了報告書を提出する。

11. 公表に関する取り決め

11.1. 論文発表に関する authorship 等に関する取り決め

原則として論文発表に関する authorship は、以下の通りとする。

厚生科学研究の報告書は主任研究者が作成する。その他の論文発表などの authorship は、研究班代表者と相談の上、決定する。

12. 試験実施体制

12.1. 研究班代表者、研究事務局

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

〒271-8555 千葉県松戸市岩瀬 550
TEL : 047-365-1711
FAX : 047-365-1711
E-mail : seimatsu@seitoku.ac.jp

[業務内容]

試験計画の立案を行い、実施医療機関への試験の依頼、多施設間の調整、試験結果の取りまとめ、総括報告書の作成および内容の確認等の業務に直接関わる責任者である。

12.2. 研究班分担研究者

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

[業務内容]

試験計画の立案、実施医療機関への試験の依頼、多施設間の調整、試験結果の取りまとめ、総括報告書の作成および内容の確認等の業務に関して研究班代表者の補助を行う。

12.3. 試験実施医療機関および試験責任医師

試験実施医療機関および試験責任医師は、以下の通りとする。

東京女子医科大学附属東医療センター 小児科 杉原茂孝
埼玉医科大学附属病院 小児科 雨宮 伸
埼玉医科大学附属病院 小児科 佐々木 望
日本医科大学附属病院 小児科 大木由加志
駿河台日本大学病院 小児科 浦上達彦
国立成育医療センター 内分泌・代謝科 堀川玲子
横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 小児科 菊池信行
北里大学病院 小児科 横田行史
千葉県こども病院 内分泌科 宮本茂樹
新潟大学医歯学総合病院 小児科 内山 聖

[業務内容]

試験責任医師は、実施医療機関において試験の実施に関して責任を有し、試験実施計画書に従って正確に症例調査票を作成し、内容を確認、必要に応じ記載事項の変更・修正を

行う。また、試験担当医師の作成した症例調査票を点検する。試験実施中、実施状況の概要を実施医療機関の長に文書で報告し、重篤な有害事象が発生した場合は、試験の研究事務局、実施医療機関の長、臨床試験審査委員会へ報告し情報を提供する。さらに、試験の中止等を報告および、終了報告書を作成し実施医療機関の長への報告も試験責任医師の業務とする。

12.4. 症例登録センター

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

臨床試験コーディネーティング部門

〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

TEL : 03-5791-6400

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

E-mail : ctcc@kitasato.or.jp

[業務内容]

症例登録センターは、試験担当医師からの被験者の登録情報について、試験実施計画書の選択基準および除外基準への適合性を確認し、被験者の登録を行う。また、試験担当医師へ登録した被験者の登録番号の通知を行う業務とする。

12.5. 外注検査測定実施機関

三菱化学 BCL 株式会社

〒 264-0022 千葉県若葉区桜木町 562-18

TEL : 043-234-0651

FAX : 043-234-0607

責任者：須藤 克訓

12.6. 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

〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

TEL : 03-3444-6322

FAX : 03-3444-2546