

20123/171A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド
持続皮下注療法の有効性・安全性に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 依藤 亨

平成25(2013)年3月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

I. 総括研究報告

先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注療法の有効性・安全性に関する研究.....	2
研究代表者 依藤 亨 (大阪市立総合医療センター)	

II. 分担研究報告

1. 先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注療法の有効性・安全性に関する研究.....	9
---	---

分担研究者： 依藤 亨 (大阪市立総合医療センター)
横谷 進 (国立成育医療研究センター)
緒方 勤 (浜松医科大学)
有阪 治 (獨協医科大学)
長谷川行洋 (東京都立小児総合医療センター)
増江道哉 (木沢記念病院)
西堀弘記 (木沢記念病院)

2. 先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法の国内既使用例の検討.....	59
--	----

分担研究者： 依藤 亨 (大阪市立総合医療センター)

3. 18F-DOPA PET 検査による先天性高インスリン血症の膵臓病変局在診断の有用性と限界に関する研究.....	61
---	----

分担研究者： 増江道哉 (木沢記念病院)
西堀弘記 (木沢記念病院)

4. 局所性先天性高インスリン血症の画像診断法の確立.....	64
---------------------------------	----

分担研究者： 緒方 勤 (浜松医科大学)

5. オクトレチド血中濃度測定系の確立.....	68
--------------------------	----

分担研究者： 依藤 亨 (大阪市立総合医療センター)

6. 本邦における先天性高インスリン血症の遺伝疫学研究 分担研究者： 依藤 亨 (大阪市立総合医療センター)	70
---	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	72
--------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別冊.....	89
----------------------	----

I. 総括研究報告

先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下 注療法の有効性・安全性に関する研究

研究代表者

依藤 亨 大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科部長

研究要旨

先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド皮下注射療法の有効性・安全性を確立して将来的な保険適応を目指す臨床試験を計画し、平成24年度に下記の成果を得た。

（1）医療として行われた症例を集積したレジストリによる観察研究と、先進医療としての前向き介入研究を並行して行い、最終的に双方を合わせて保険承認を目指すことを計画した。日本小児内分泌学会のバックアップを得て患者のリクルートをはかり、最先端医療としての局所型本症の遺伝子診断・PET診断を組み込んだ。計画立案にあたっては、臨床試験専門家の協力、医薬品医療機器総合機構の指導も得た。残りの研究期間に先進医療としての承認を得て、患者リクルートを進める予定である（全分担研究者）。

（2）先進医療化のための前提として、本邦における先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド既治療例を集積し、臨床経過を解析し報告した（依藤）。（3）本臨床研究において局所性病変の同定に必要な ^{18}F -DOPA PETの診断精度の確立のための臨床的検討を行った（増江、西堀）。（4） ^{18}F -DOPA PETの将来的な普及を目指しての基礎的検討を行った（緒方）。（5）本臨床研究において局所性病変の同定に必要な K_{ATP} チャネル遺伝子診断の正確性・迅速性を確立するための予備的検討を行い、我が国における膵局所性病変患者の頻度について事前検討を行った（依藤）。（6）前向き介入研究の精度を高め、安全性確立のために必要なオクトレオチド血中濃度測定を確立した（依藤）。（7）先進的医療の普及のために現時点での本症の最新医療情報を患者家族に広く伝えるためのホームページを開設した（依藤、増江、西堀）。

分担研究者

依藤 亨（大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科部長）

横谷 進（国立成育医療研究センター生体防御系内科部長）

緒方 勤（浜松医科大学小児科教授）

有阪 治（獨協医科大学小児科教授）

長谷川行洋（神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科部長）

増江道哉（木沢記念病院小児科部長）

西堀弘記（木沢記念病院放射線科部長）

A 研究目的

先天性高インスリン血症は、新生児・乳児期に重篤な低血糖症をきたす稀少難治疾患で、適切に対応しないと高頻度に重篤な神経学的後遺症を残す。現時点ではジアゾキサイド内服のみが保険適用で、これらの治療に反応不良な場合は膵亜全摘が行われてきたが、術後は大部分の症例に医原性のインスリン依存性糖尿病を発症した。ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドは本症に対しての血糖上昇効果が報告されており、長期使用で自然治癒も見込まれる。本格的な臨床試験の上で薬事承認を目指すことが望ましいが、国内年間発症が10-20例の超稀少難病で、かつ治療に緊急性を要する新生児・乳児の疾患であるため、従来の枠組みでは本格的な臨床試験は困難であった。

本研究では、こうした実態を打開するため、将来の保険適用を目指した臨床試験を計画した。

B. 研究方法

1) 先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注療法の有効性・安全性確立のための臨床研究

国内年間発症数10-20人のジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症に対して将来的な保険適用を目指した臨床試験のありかたを検討し、プロトコルを作成した。策定に当たり、過去の疫学的調査を参考にし、分担研究者の会議、臨床試験専門家の助言、新生児医療専門家の助言、医薬品医療機器総合機構の対面助言を受けた。さらに計画は日本小児内分泌学会理事会、評議員会にも諮った。

2) 本邦における先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド既治療例の臨床経過の検討

臨床研究の一部を先進医療として行うことを計画したため、その前提として本邦における先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注療法の既施行例の臨床経過を担当医を通じて収集した。

3) 18F-DOPA PET 検査による先天性高インスリン血症の膵臓病変局在診断の有用性と限界に関する研究

現時点で、本邦において18F-DOPA PETが唯一可能な施設である木沢記念病院中部療護センターにおいて蓄積したデ

ータを解析し、診断上の有用性と問題点を検討した。

4) 局所性先天性高インスリン血症の画像診断法の確立

18F-DOPA PETによる画像診断法の精度をより高めるために、 $[^{18}\text{F}]\text{F}$ を用いた $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ 合成法を検討した。検討にあたり、市販の原料を用いた同位体交換反応とキラル補助基を用いる反応を比較し、その純度、収率を検討した

5) 本邦における先天性高インスリン血症の遺伝疫学研究

本邦における先天性高インスリン血症患児のゲノム DNA から KATP チャネル遺伝子 (ABCC8, KCNJ11) の全エクソンを PCR 増幅、直接シーケンス法により解析し、変異陽性の場合は両親の検索による変異の親由来を検討した。

6) オクトレオチド血中濃度測定技法の研究

比較的大量のオクトレオチド皮下注射を安全に行うため、血中濃度測定の基礎的検討を、Peninsula Laboratories 社 EIA キットを用いて行った。さらに実際のオクトレオチド使用患者の血清を用いて、その有用性・再現性を確認した。

C. 研究結果

1) 先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注療法の有効性・安全性確立のための臨床研究

(分担報告書 依藤 亨、横谷 進、緒方 勤、有阪 治、長谷川行洋、増江道哉、西堀弘記)

本年度はプロトコルの確立を行うことを目標とし、最終的に下記の経過となった。すなわち、小児内分泌学会のバック

アップを得て患者のリクルートをはかるとともに、患者が発生した病院の担当医師がホームページ上から登録してオクトレオチド治療の経過を報告するレジストリによる観察研究と、先進医療としての前向き臨床研究を並行して行い、最終的に双方を合わせて公知申請として保険承認を目指すための研究を行う。レジストリ研究、前向き臨床研究ともに、最先端医療としての局所型本症の遺伝子診断・PET 診断を組み込むこととし、計画の策定にあたっては臨床試験専門家、医薬品医療機器総合機構の助言を得て、プロトコルを完成させた。また、計画は日本小児内分泌学会理事会、評議員会で承認を得た。

2) 本邦における先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド既治療例の臨床経過の検討

(分担報告書 依藤 亨)

国内でのジアゾキサイド不応性 KATP チャネル性先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法が行われた症例 15 例を集積し臨床経過を検討した。本治療は全例に有効で、うち 3 例は最終的に治癒して治療を離脱していた。重篤な副作用は見られなかったが、高用量で長期に使用した際に 2 歳以降の成長障害がみられる症例があり、オクトレオチドによる成長ホルモン分泌障害によるものと考えられた。

3) 18F-DOPA PET 検査による先天性高インスリン血症の膵臓病変局在診断の有用性と限界に関する研究

(分担報告書 増江道哉・西堀弘記)

現時点で¹⁸F-DOPA PETを行える我が国唯一の施設である木沢記念病院中部療護センターにて、実施した28症例を検討した結果、国内では非典型例や膵頭部病変のため手術困難な症例も多く、必ずしも¹⁸F-DOPA PET検査した全症例が手術可能というわけではなかった。また欧米人に比較すると診断が困難な症例が多いため、診断医の経験も重要であると考えられた。

4) 局所性先天性高インスリン血症の画像診断法の確立

(分担報告書 緒方 勤)

現在、臨床研究での^{[18F]FDOPA}は、前駆体を^{[18F]F₂}の求電子置換反応により標識化する方法が一般的に用いられている。一方で、^{[18F]F}を用いた^{[18F]FDOPA}合成法も報告されている。^{[18F]F}を用いた場合には、反応工程数が増えるものの、安定した比放射能と高い収率で目的物を与える。自動合成装置での標識合成に適した手法を選択することとし、

1. 市販の原料を用いた同位体交換反応
2. キラル補助基を用いる反応のそれぞれの方法を検討した結果高い収率で合成可能なキラル補助基を用いる標識法を自動合成装置に応用するのが適切であることが判明した。

5) オクトレオチド血中濃度測定系の検討

(分担報告書 依藤 亨)

本臨床研究では、通常の成人の適応に対するオクトレオチド使用量より多い量を使用するため、血中濃度の検討は重要である。現在、オクトレオチド血中濃度の測定は、現在外部委託を受注する検査機関がなく臨床研究に支障をきたすと想定されたため、研究班内部での測定を試

みた。その結果、Peninsula Laboratories社のオクトレオチド用EIAキットS-134が安定した結果を与える事が明らかになった。実際に、オクトレオチド使用中の乳児患者血清を検体として測定したところ、 $9.87 \mu\text{g/kg/日}$ で持続皮下注中の血中濃度が 10 ng/mL 以上でかなり高値であることが判明した。

6) 本邦における先天性高インスリン血症の遺伝疫学研究

(分担報告書 依藤 亨)

107例の持続性先天性高インスリン血症の K_{ATP} チャンネル遺伝子解析を行った。変異が同定できない症例については、 $GLUD1$ 、 GCK 遺伝子も解析した。内訳はジアゾキサイド不応性51例では44例に K_{ATP} チャンネル遺伝子遺伝子異常を同定し、親由来は両親由来7例、父由来36例、母由来1例であった。すなわち、ジアゾキサイド不応性本症の86.2%は K_{ATP} チャンネル遺伝子異常により、うち81.8%は父由来片アレル変異、すなわち局所性病変の可能性があると考えられた。

D. 考察

ジアゾキサイド不応性の先天性高インスリン血症の診療は、従来の保険診療の枠組みでは、低血糖の治癒と引き換えに生涯にわたるインスリン依存性糖尿病が不可避であった。本研究では、新たな試みとして、小児内分泌学会のバックアップを得て患者のリクルートをはかるとともに、患者が発生した病院の担当医師がホームページ上から登録してオクトレオチド治療の経過を報告するレジストリによる観察研究と、先進医療としての前向き臨床研究を並行して行い、最終的に双方を合わせて公知申請とし

て保険承認を目指すための研究を行うこととし、関係当局の助言も得て臨床試験を行える体制を整えた。本年度はプロトコルの作成に時間を費やし、患者のリクルートに入ることができなかつたため、実際の成果は次年度以降の結果によることになったが、本研究の結果、オクトレオチドの有用性、安全性が確立して一般に使用可能となれば患者の利益と医療費抑制効果は大きいと考えられる。また、大規模医療施設でも数年に1例以内の発症率である小児の稀少疾患、特に治療に急を要する疾患に対しての保険適用拡大の新たなモデルケースになりうると考えられ、今後の厚生労働行政に対する寄与も大きいと考える。

また、本研究では遺伝子診断と 18F-DOPA PET による先端医療を組み込んで、オクトレオチドの使用と合わせ本症のトータルケアの完成を目指しているが、そのための研究基盤をプロトコルの作成と並行して整備した。すなわち、大規模な遺伝疫学的研究により、臨床研究の対象となり得る患者群の遺伝背景を予め予測できた。また、欧米人と比して、18F-DOPA PET の局所性病変の診断への有用性に劣る我が国症例に対して、より良い PET 解析ができるための基礎的、臨床的基盤を臨床研究プロトコルの作成と並行して行い、患者リクルート前に体制を整えることができた。さらに、受託ベースで施行不可能なオクトレオチド血中濃度の測定についても研究班内で実施可能な目途が立ち、臨床試験に入ってスムーズに検討することができる準備を整えた。

研究期間が残り2年間となったため、患者リクルートが今後の最大の課題と考

えられる。患者登録開始ができれば、あらゆるルートを通じてリクルートを行うことが今後の最大の課題と考えられるため、日本小児内分泌学会内でのコンセンサスの獲得、新生児担当医への広報、疾患についてのホームページ作成と公開を通じて準備を行った。

E. 結論

平成24年度の研究の結果、オクトレオチド持続皮下注射療法の先天性高インスリン血症への保険適用を目指した臨床試験を行うための、プロトコルを作成し、本年度中に患者リクルートを開始する準備ができた。プロトコルや関連手順書、説明同意文書、症例報告書の作成と並行し、開始後の患者リクルートのための体制づくり、先端医療としての18F-DOPA PET、遺伝子診断、オクトレオチド血中濃度の測定に関しても並行して準備し、本研究班で研究を完結できる目途が立ったといえる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文・著書発表

(1) Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y, Fujimaru R, Matsubara K, Aizu K, Suzuki S, Nagasaka H, Nishibori H, Masue M. Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of K(ATP)-channel hyperinsulinism.

Clin Endocrinol (Oxf). Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78:891-7.

(2) 依藤 亨 先天性高インスリン血症の診療最前線 医学のあゆみ 2012, 240; 232-237

(3) 依藤 亨 低血糖 小児科診療 2012, 75; 409-415

(4) 依藤 亨 高インスリン性低血糖症—先天性高インスリン血症を中心に— 小児科臨床 2012, 65;959-964.

(5) 依藤 亨 新生児高インスリン血症性低血糖症の診断と治療 小児科診療特集新生児医療-up to date 2012, 75;1553-1557.

(6) 依藤 亨 日本人小児の単一遺伝子性インスリン分泌異常症の実態 Diabetes Frontier 2012, 23;708-714.

(7) 依藤 亨 高インスリン血症性低血糖症 小児疾患の診断治療指針第4版 「小児内科」「小児外科」編集委員会 共編 東京医学社 2012 pp180-181

2. 学会発表

(1) 2012/9/1 Tohru Yorifuji
Congenital hyperinsulinism and related disorders. ISPAD Science School for Physicians 2012 in Japan. (Plenary Lecture, Kyoto)

(2) 2012/9/29 依藤 亨、川北理恵、細川悠紀、藤丸季可、増江道哉、西堀弘記、松原康策、会津克哉、鈴木 滋 K_A T_Pチャネル性先天性高インスリン血症のオクトレオチド持続皮下注療法 第46回日本小児内分泌学会学術集会 (大阪)

(3) 2012/11/17 Tohru Yorifuji
Investigation and Management of

Acute Hypoglycemia 7th Biennial Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPES) Scientific Meeting (Invited Symposium Lecture, Bali Indonesia)

(4) 2012/11/15-17 Michiya Masue, Hironori Nishibori, Seisuke Fukuyama, Takeshi Kasai, Manabu Takenaka, Tohru Yorifuji. Spontaneous resolution of congenital hyperinsulinism is a functional change; Analysis by PET study. 日本先天代謝異常学会 (第54回) 岐阜

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

II. 分担研究報告

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下

注療法の有効性・安全性確立のための臨床研究

分担研究者

依藤 亨（大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科部長）

横谷 進（国立成育医療研究センター生体防御系内科部長）

緒方 勤（浜松医科大学小児科教授）

有阪 治（獨協医科大学小児科教授）

長谷川行洋（神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科部長）

増江道哉（木沢記念病院小児科部長）

西堀弘記（木沢記念病院放射線科部長）

研究要旨

先天性高インスリン血症の重要な治療としてのオクトレオチド持続皮下注療法の有効性・安全性を検討する臨床試験を行い、将来の保険適用を目指すためのロードマップを作製した。超稀少難病であるため、通常の治験の枠組みでは研究が困難であったが、新たな試みとして、小児内分泌学会のバックアップを得て患者のリクルートをはかるとともに、患者が発生した病院の担当医師がホームページ上から登録してオクトレオチド治療の経過を報告するレジストリによる観察研究と、先進医療としての少数例の前向き介入研究を並行して行い、最終的に双方を合わせて公知申請として保険承認を目指すための研究を行うこととした。そのためのプロトコル、関連文書を作成した。レジストリ研究、前向き介入研究ともに、最先端医療としての局所型本症の遺伝子診断・PET 診断を組み込み、医療方針の策定にあたっては事務局が積極的に関与する方向である。必要な手続きを終え次第早期に患者リクルートを開始し、研究期間内での症例登録の完了を目指して広報活動も同時に行っている。

A. 研究目的

先天性高インスリン血症は、新生児・乳児期に重篤な低血糖症をきたす疾患で、適

切に対応できないと高頻度に重篤な神経学的後遺症を残す。我が国では、内科的治療としてはジアゾキサイド内服のみが保険適用で、治療に反応不良な場合は95%以上の膵全摘が行われてきた。しかしながら、術後も大部分は低血糖が残存するかインスリン依存性糖尿病を発症した。近年になって本症に膵全体に異常β細胞が広がるびまん型と一部に限局する局所型があることが判り、局所型は部分膵切除による摘出で治療できることが明らかになった。研究代表者らは平成21-23年度難治性疾患克服研究事業の中で、本症の我が国での発症実態を明らかにするとともに（川北ら日児誌2011）、局所型本症の診断・治療体制を本邦で初めて確立した（Yorifuji et al. J Clin Endocrinol Metab 2011）。それにより、一部の患者に対しては後遺症なき治療が可能になったが、びまん性病変や手術の難しい膵頭部病変では治療の困難性が残存しており、膵全摘を余儀なくされることがある。オクトレオチド皮下注は、海外ではオフラベルで本症に対して使用されており、その有用性は確立している。我が国でも、術前の一時的な管理の目的で散発的に使用されてきたが、保険適用はない。我々の先行研究で、インスリンポンプを使用したオクトレオチド持続皮下注射により、外科手術困難例が内科的に長期管理可能で治療も望めることが明らかになった（松原ら日児誌2011）。本格的な治療を経て保険承認を目指すことが望ましいが、緊急性を要する新生児・乳児稀少疾患に対する臨床試験は従来の治療の枠組みでは施行困難である。すなわち、（1）患者の発症頻度が低く全国どこ

の病院に発生するか判らないこと（2）新生児が多く、遠方へ輸送することが困難であること（3）治療が緊急を要することなどの困難があった。本研究は、オクトレオチドの本症診療への有効性・安全性を確認するとともに、予め参加施設を特定せず、患者発生施設が迅速にエントリーできる。従来治療の枠組みに納まらなかった疾患に対する治療・保険診療確立への道を開くモデルケースでもある。日本小児内分泌学会の重点課題のひとつとして位置づけ、学会の支援を得て、患児のリクルート、研究の遂行を行うものである。年間10症例前後の症例数と考えられるが、本研究ではその50%以上を把握することを目標とし、成果を持って研究機関終了後の本治療の保険承認を目指す。

B. 研究方法

新生児・乳児の超稀少難病であるため、通常の治療が困難であると考えられたため、研究班内での討議、治療・臨床試験の専門家の助言、新生児医療の専門医からの助言、医薬品医療機器総合機構からの助言を得て、臨床試験の実施計画を確定した（参考資料1、2）。

C. 研究結果

少数例の先進医療による前向き介入研究と、先進医療外で医療として行われたオクトレオチドの使用をレジストリとした観察研究を並行して行い、両者を合わせて公知申請の枠組みで本剤の先天性高インスリン血症への保険適用を目指すこととした（参考資料3）。前者は5例程度を対象として、治療に準じた厳密性を

より管理された形で行い、主にその有効性を証明する目的で行う。また後者は、15例を目途に症例集積を行い、超稀少疾患に対する治療効果、アドバースイベントをより広く収集する目的で行う。研究の進行にあたっては外部 CRO にも一部業務の委託を行い、さらに医学的な進行についてはアドバイザリーコミッティへの定期的な報告と助言を求めて継続する

(参考資料平成 24 年度に介入研究、レジストリ研究のプロトコル、同意説明文書を作成した(参考資料 4)。平成 25 年度はレジストリ研究についてはホームページを開設のうえで、臨床研究登録する。登録後は担当医にホームページを通じて登録をする方法で早期に研究開始の予定である。また、介入研究は先進医療として申請し、承認とともに同様に開始の予定である。

D. 考察

平成 24 年度を通じて、臨床研究の枠組みと保険適用を目指した研究のロードマップが概ね確定したが、今後の最大の課題点は研究期間内での患者リクルートとなると考えられる。日本小児内分泌学会理事会、評議員会の承認を得てリクルートを学会ベースで行うとともに、新生児医療分野の専門医への広報、患者自身への疾患ホームページを通じた広報など、あらゆる手段で期間内の予定症例確保に努力する必要がある。

E. 結論

平成 24 年度を通じて、先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮

下注射療法の安全性有効性を検討し、将来的な保険適応を目指した臨床研究の枠組みと保険適用を目指した研究のロードマップが概ね確定した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文・著書発表

本年度は計画策定のみにつき、研究成果の論文発表はなし。

2. 学会発表

(1) 2012/9/1 Tohru Yorifuji
Congenital hyperinsulinism and related disorders. ISPAD Science School for Physicians 2012 in Japan. (Plenary Lecture, Kyoto)

(2) 2012/9/29 依藤 亨、川北理恵、細川悠紀、藤丸季可、増江道哉、西堀弘記、松原康策、会津克哉、鈴木 滋 K_{ATP} チャンネル性先天性高インスリン血症のオクトレオチド持続皮下注療法 第46回日本小児内分泌学会学術集会(大阪)

(3) 2012/11/17 Tohru Yorifuji
Investigation and Management of Acute Hypoglycemia 7th Biennial Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPES) Scientific Meeting (Invited Symposium Lecture, Bali Indonesia)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

【参考資料1】プロトコル策定までの経過

2012年9月

科学研究費採択通知、科研費交付までの間に準備を開始

⇒(株)日本メドトロニックと接触 ポンプの使用薬剤(現在インスリンのみ)の適応拡大には薬事申請が必要。承認申請の意思はないと回答。

⇒ノバルティスと接触 サンドスタチンの開発は終わっており、再度企業主導での治験や開発は不可能。承認申請(適応追加)については、試験の結果を見てから決めたい。

⇒国立成育医療研究センター治験推進室(中村秀文氏、佐古まゆみ氏)に相談

参加施設の事前選定、登録は必須と考えられる。治験以外にも先進医療Bとしての可能性示唆

2012年10月

科研費交付申請

2012年10月

医薬品医療機器総合機構(PMDA)個別相談(依藤)

⇒治験とすることを勧められる。治験として計画の詳細を検討するも、科研費の範囲内での実現困難が予想された(保険、CRO、モニタリング等、GCP準拠が困難)。

2012年11月

(株)トップと接触

⇒トップのポンプはインスリン以外のホルモン剤にも適応あり、年明けに新製品もでる予定。

2012年11月

担当CRO候補として数社と面談。(株)ファイブリングスに内定

2012年11月

成育中村氏と持続的に相談

2012年11月

国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部山本晴子氏にも相談

2012年12月

厚生労働省医薬食品局 審査管理課に訪問

⇒ウルトラオープンなので、前向きの臨床試験は施設登録の段階で難しい事を説明。レジストリとしての観察研究を行ってデータを集め、公知申請を目指すことで一応の承認。

2012年12月 PMDA 事前面談

⇒厚労科研が介入研究を対象としたものであること、レジストリのみでは精密でないことから、介入研究とレジストリ研究を組み合わせ、最終的に公知申請を目指すことを提案。一応の了承をえた。対面助言申込み。

2012年12月末

研究費交付

2012年1月

PMDA へ対面助言用プロトコル、同意説明書の作成、相談事項送付。

2012年1月

研究に付随する遺伝子診断、薬物血中濃度測定の基礎実験を並行で行う

2012年2月

ノバルティスファーマ開発責任者と電話会議。前向きに考えることで同意を得る。

2012年2月

PMDA より質問事項、質問事項に回答

2012年2月

厚生労働省医政局研究開発振興課へ先進医療事前相談申込み

2012年3月

研究開発振興課にて先進医療事前相談

2012年3月

PMDA 対面助言。

助言に基づいてプロトコルを改訂。

【参考資料2】班会議議事

第1回班会議

日時： 年1月18日(金)17:00～19:00

場所： 大宮ビジネスセンター

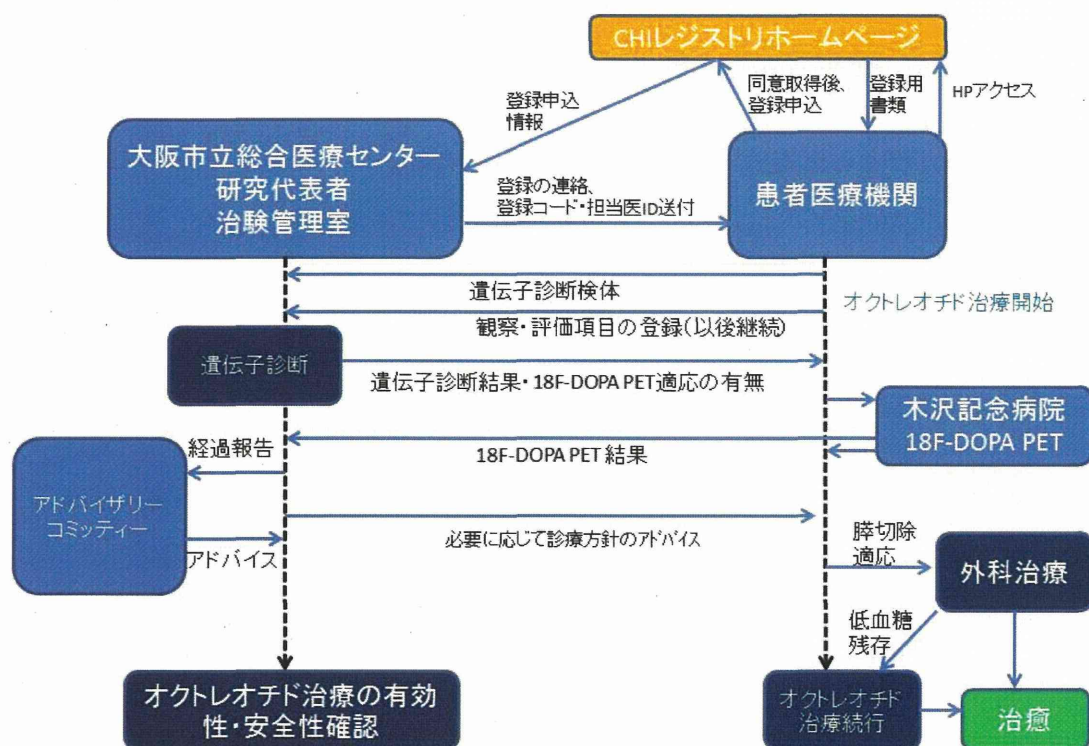
ミーティングルーム2

1. 研究課題について
2. 進捗状況の報告
3. レジストリ研究(案)について

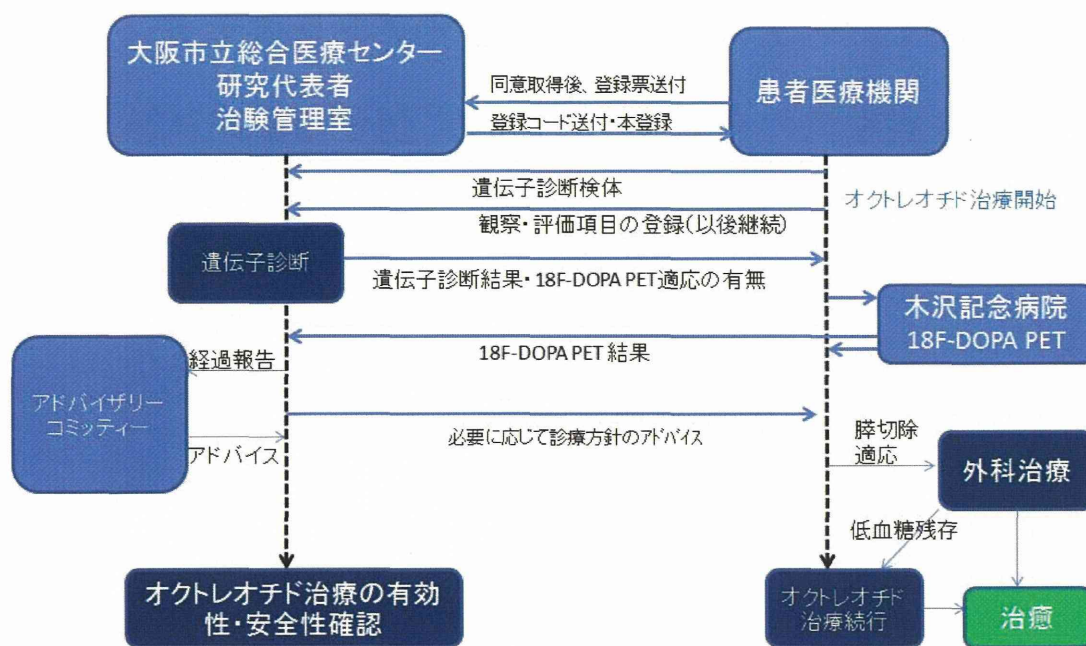
4. 諸費用について
5. 各施設の倫理委員会等の状況確認
6. 今後の予定
7. 協議事項

【参考資料3】レジストリ研究、介入研究の概略と保険承認までのロードマップ

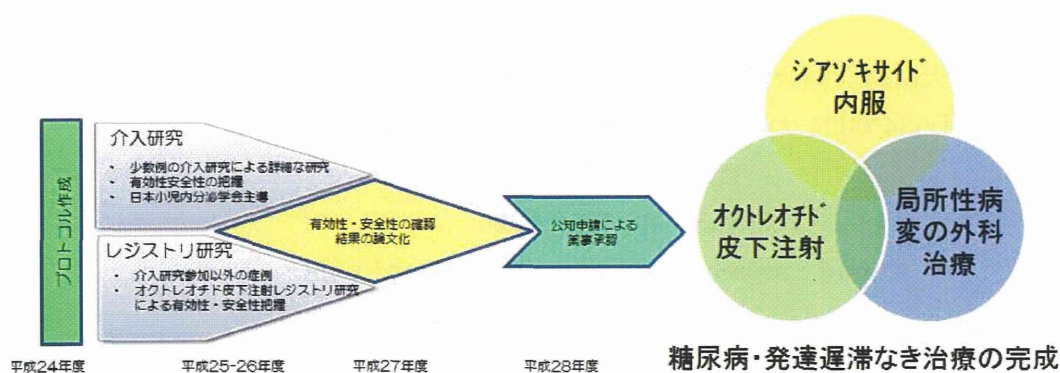
(1) レジストリ研究の概略



(2) 介入研究の概略



(3) 保険承認までのロードマップ



【参考資料4】介入研究・レジストリ研究の研究実施計画書と関連文書（案）

先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド
持続皮下注射療法の有効性・安全性に関する臨床試験
(SCORCH study)

研究実施計画書

研究代表者：依藤 亨
大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌内科
〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2 丁目 18 番 22 号
TEL 06-6929-1221
FAX 06-6929-1090
E-mail : scorch-study@hospital.city.osaka.jp

研究事務局：大阪市立総合医療センター 臨床研究センター
〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2 丁目 18 番 22 号
TEL 06-6929-1221
http://www.byouin.city.osaka.lg.jp/ocgh/department/bumon/k_c.html

平成 25 年 4 月 14 日 Ver1.6

目 次

- 0. 概要
 - 0.1 目的
 - 0.2 対象
 - 0.3 方法
 - 0.4 目標症例数と研究期間
 - 0.5 研究デザイン
 - 0.6 問合せ先

- 1. 目的

- 2. 背景情報

- 3. 対象
 - 3.1 適格規準
 - 3.2 除外規準

- 4. 治療薬剤と投与方法について
 - 4.1 治療薬剤
 - 4.2 投与方法
 - 4.3 副作用
 - 4.4 投与に使用する器材
 - 4.5 持続血糖測定装置

- 5. 研究の方法
 - 5.1 デザイン
 - 5.2 登録の手順
 - 5.3 治療計画
 - 5.4 補助診断
 - 5.5 観察及び検査項目（別表 1）

- 6. 目標症例数および研究実施期間

- 7. データの収集
 - 7.1 データの収集

7.2 データクリーニング

8. モニタリング

9. 評価項目・方法

9.1 有効性の評価

9.2 安全性の評価

10. 治療の中止基準

11. 有害事象発生時の取扱

11.1 予想される有害事象

11.2 重篤な有害事象

11.3 重篤な有害事象への対応

12. 研究の終了、中止、中断

12.1 研究の終了

12.2 研究の中止、中断

13. 倫理的事項

13.1 患者の保護

13.2 倫理指針への対応

13.3 被験者に説明し同意を得る方法

13.4 医療機関の倫理審査委員会の承認

13.5 利益相反(COI)管理について

14. 被験者の人権への配慮 (プライバシーの保護)

15. 研究に参加することにより期待される利益及び起こりえる不利益

16. 患者の費用負担

17. 健康被害の補償および保険への加入

17.1 補償について

17.2 保険

18. 研究資金

19. 試料等の保存

20. 記録等の保存

20.1 研究代表者

20.2 研究参加施設

20.3 研究責任医師

21. 研究結果の総括

22. 研究成果の発表

23. 実施計画書等の変更

24. 参考文献