

| | | | | | | | |
|------|--|--|--|--|--|--|-------------------------|
| 発達評価 | | | | | | | ○（治療開始後 1 年以上経過後 1 回）*1 |
|------|--|--|--|--|--|--|-------------------------|

- *1 期間中のすべての変更又は事象を記録する。
- *2 他の低血糖に対する治療については、経腸栄養、グルカゴン皮下注射・静脈注射、グルココルチコイド投与、カルシウム拮抗剤、瘻切除のいずれかとする。
- *3 血糖値はいずれも哺乳前（又は食前）、ただし持続ブドウ糖輸液・経腸栄養の持続注入中は続行可とする。
- *4 研究期間終了時まで実施する。
- *5 観察期間終了後 1 年以内のデータが複数ある場合は、最も遅い時期の数値を当該ポイントのデータとする。

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レジストリ
(SCORCH レジストリ)

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-registry@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
1

2013年4月13日(Ver 2.0)

目次

| | |
|--------------------|-----------------|
| 0. 概要 | |
| 0.1 | 目的 |
| 0.2 | 対象 |
| 0.3 | 方法 |
| 0.4 | 登録患者数と研究期間 |
| 0.5 | 研究デザイン |
| 0.6 | 問合せ先 |
| 1. 目的 | |
| 2. 背景情報 | |
| 3. 研究対象 | |
| 3.1 | 登録適格規準 |
| 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 |
| 5. 研究デザイン | |
| 5.1 | デザイン |
| 5.2 | 研究の流れ |
| 5.3 | データクリーニング |
| 5.4 | 目標症例数 |
| 5.5 | 研究実施期間 |
| 5.6 | 観察項目（時期は別表のとおり） |
| 6. 評価項目・方法 | |
| 6.1 | 有効性の評価 |
| 6.2 | 安全性の評価 |
| 7. 倫理的事項 | |
| 7.1 | 患者の保護 |
| 7.2 | インフォームドコンセント |
| 7.3 | 医療機関の倫理審査委員会の承認 |
| 7.4 | 実施計画書等の変更 |
| 7.5 | 利益相反(COI)管理について |
| 8. 記録などの保存 | |
| 8.1 | 研究代表者 |
| 8.2 | 医療機関担当医 |
| 9. 本研究の主たる研究班(資金源) | |

10. 研究結果の総括

11. 研究成果の発表

12. 参考文献

25. 概要

25.1 目的

ジアゾキサイド不応性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、安全性を検討する。

25.2 対象

生後2週以後～1歳未満のジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症患者

25.3 方法

・先天性高インスリン血症によるジアゾキサイド不応性の低血糖に対し、オクトレオチド皮下注射療法が行われた症例の患者背景、身体所見、検査所見（生化学、画像所見）、治療内容、臨床経過を集積するレジストリを構築する。

患者を診療する医療機関の担当医は、代諾者同意の上でレジストリホームページ上から症例登録を行い、逐次データを入力して長期に渡るデータベースを構築する。

・登録を受けた事務局は、入力されたデータをもとにした観察研究を行う。また、超稀少難病である本症の診療にあたり、原因遺伝子検査、必要に応じた¹⁸F-DOPA PET検査を無償提供し、適切な診療方針や使用機材の適正な使用方法についてのアドバイスを担当医に対して適宜行う。

25.4 登録患者数と研究期間

予定登録患者数：15症例（上限は設けない）

研究期間：レジストリの臨床研究としての登録後～平成28年3月31日

25.5 研究デザイン

観察研究

25.6 問合せ先

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

研究代表者：依藤 亨

〒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-registry@hospital.city.osaka.jp

26. 目的

先天性高インスリン血症によるジアゾキサイド不応性の低血糖に対し、オクトレオチド持続皮下注射療法又は頻回皮下注射療法が行われた症例の患者背景、身体所見、検査所見（生化学・画像所見）、治療内容、臨床経過を集積するレジストリを構築し、その有効性・安全性を検討する。

27. 背景情報

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性疾患である。我が国では平成 21-23 年度難治性疾患克服研究事業によって、年間発症率は約 35,400 出生に 1 人(一過性高インスリン血症を除く)と推定される。この時期の重度の低血糖は高頻度に重篤な神経学的後遺症を残すため、適切な血糖管理が極めて重要である。一過性の病型と持続性の病型があり（表 1）、前者は通常生後 3-4 週以内の経過で自然軽快するが、後者は以後も持続し、その多くは遺伝子異常によるものと推定されている。従来我が国では、内科的治療としては高濃度ブドウ糖持続輸液とジアゾキサイド内服のみが保険適用であったが、重症持続例の大部分を占める K_{ATP} チャネル遺伝子（ABCC8、KCNJ11）異常による本症のほとんどがジアゾキサイド不応性である。内科的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が、術後低血糖がコントロールされた症例の大部分に医原性のインスリン依存性糖尿病を発症してきた（文献 1）。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局所に限局する局所型があることが判り、局所性病変は遺伝子検査・ ^{18}F -DOPA PET による局在診断に基づいた病変部の部分切除により治癒できることが明らかになり（文献 2）、我が国でも局所型本症の診断・治療体系が確立された（文献 3、4）。しかしながら、びまん性病変を持つものや膵頭部局在病変を持ち、部分切除困難な例に対しては従来の困難が残存している。

オクトレオチドは、持効性ソマトスタチンアナログで、本症による低血糖症に対する有効性が国内外より報告されており、日本小児内分泌学会の診療ガイドラインにも記載されている（文献 5-11）。我が国におけるオフラベル使用例の 15 例を集積した先行研究でも、持続皮下注射が全例に有効で、うち 3 例は長期使用により手術を回避して神経後遺症なく治癒したことが示されている（文献 12-13）。すなわち、オクトレオチド皮下注射治療は、ジアゾキサイド無効の本症に対して短期的・長期的に有用である可能性があり、症例によっては膵全摘による医原性糖尿病の発症を回避できる可能性もある。しかしながら、現在まで系統だった臨床試験がないため、国内外で本症を適応とした保険承認はなく、その有効性・安全性の早急な評価が求められている。

表 1. 高インスリン性低血糖症の診断基準（日本小児内分泌学会）

| |
|---|
| 低血糖時における検査（critical sample） インスリン $>2.5 \mu$ IU/mL 遊離脂肪酸 <1.5 mmol/L β ヒドロキシ酪酸 <2.0 mmol/L |
| 血糖を正常に保つブドウ糖静注量 $>6-8$ mg/kg/min |

表 2 先天性高インスリン血症の病因分類

| | | | |
|-----|--------------------|---|--|
| 先天性 | 持続性 (非症候 群性) | K _{ATP} チャネル遺伝子異常 SUR1 (<i>ABCC8</i>) Kir6.2 (<i>KCNJ11</i>) グルタミン酸脱水素酵素 (<i>GLUD1</i>) 遺伝子異常 グルコキナーゼ (<i>GCK</i>) 遺伝子異常 <i>HADH</i> (short chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) 欠損症 <i>UCP2</i> 異常症 インスリン受容体異常症 運動誘発性 (<i>SLC16A1</i> 異常症) | AR、AD、局所性 AD、高アンモニア血症 AD、活性型変異 AR AD AD AD |
| | 持続性 (症候群 性) | Beckwith-Wiedemann 症候群 Congenital deficiency of glycosylation 1a、1b、1c など | |
| | 一過性 | 糖尿病母体児 SGA 出生児 ストレス誘発性高インスリン血症 母体リトドリン塩酸塩投与後 <i>HNF4A</i> 異常症 | AD |
| 後天性 | | インスリン過多投与 インスリンノーマ Adult nesidioblastosis 胃バイパス術後 胃食道逆流(Nissen)術後 | |

AD、常染色体優性遺伝： AR、常染色体劣性遺伝

28. 研究対象

28.1 登録適格規準

- 生後 2 週以後～1 歳未満でジアゾキサイド不応性先天性高インスリン性低血糖症と診断され、オクトレオチド頻回皮下注射療法、オクトレオチド持続皮下注射療法を行う症例、又は行った症例であること。
- 本研究参加について代諾者から書面で同意が得られること。

28.2 除外規準

特に設けない

ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症の診断基準 (参考)

- ①持続性に低血糖を示し、血糖 45 mg/dL 未満の時点で血中インスリン 3 μU/mL 以上を証明できること。
- ②血糖 60 mg/dL 以上を維持するためにブドウ糖静注量 (GIR) 6 mg/kg/分以上が必要であること。
- ③ジアゾキサイド 15 mg/kg/日分 3 内服単独で血糖 60 mg/dL 以上を維持できないこと。

29. 治療薬剤と投与方法について

29.1 治療薬剤

オクトレオチド皮下注用：サンドスタチンは、ソマトスタチンの生物学的活性を示す重要な部分である 4 つのアミノ酸 (Phe-Trp-Lys-Thr) をそのままの配列で残した 8 個のアミノ酸からなる環状ペプチドで、ソマトスタチンに比べ、血中半減期は 100 ～ 105 分と長く、世界で初めて臨床応用が可能となった持続性ソマトスタチンア

ナログ製剤である。成長ホルモンや消化管ホルモンのほか、開発当初から膵β細胞からのインスリン分泌も強力に抑制することが知られている（文献6-11）。現在は、先端巨大症・下垂体性巨人症、消化管ホルモン産生腫瘍（VIP産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）・消化管神経内分泌腫瘍、進行再発癌による消化管閉塞に対して保険適用がありノバルティスファーマ（株）が販売している。

29.2 投与方法

頻回皮下注射（1日3-4回）又はポータブル輸液ポンプを用いた持続皮下注射。

29.3 副作用

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治療の副作用として、治療開始初期の消化器症状、白色便、胆石、肝機能障害、長期大量使用時の成長障害のほか、重篤な副作用として壊死性腸炎が報告されている（文献14）。また、因果関係不明であるが心筋肥厚（文献15）、治療中止後のけいれん発作（文献16）、長期使用時の肝機能障害（文献17）が報告されている。他の適応に対する使用時に報告された成人を対象とする副作用を表にあげる。

表3：副作用・臨床検査値異常の発現状況一覧表（消化管ホルモン産生腫瘍）

| | 承認時迄の状況 ¹⁾ | 使用成績調査の累計 | 計 |
|------------|-----------------------|-----------|------------------|
| 調査施設数 | 24 | 111 | 135 |
| 調査症例数 | 26 | 168 | 194 |
| 副作用等の発現症例数 | 14 ²⁾ | 41 | 55 ³⁾ |
| 副作用等の発現件数 | 20 ²⁾ | 63 | 83 ³⁾ |
| 副作用等の発現症例率 | 53.8% | 24.4% | 28.4% |
| 副作用等の種類 | 副作用の種類別発現症例（件数）率（%） | | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | 3例（11.5） | 1例（0.6） | 4例（2.1） |
| そう痒感 | 1（3.8） | — | 1（0.5） |
| 発赤 | 1（3.8） | — | 1（0.5） |
| 皮下出血 | 1（3.8） | — | 1（0.5） |
| 中枢・末梢神経系障害 | — | 2例（1.2） | 2例（1.0） |
| 冷感 | — | 1（0.6） | 1（0.5） |
| 頭重（感） | — | 1（0.6） | 1（0.5） |
| 自律神経系障害 | — | 1例（0.6） | 1例（0.5） |
| 冷汗 | — | 1（0.6） | 1（0.5） |

| | | | |
|--------------|------------|-------------|-------------|
| 精神障害 | 1 例 (3.8) | — | 1 (0.5) |
| インポテンス | 1 (3.8) | — | 1 (0.5) |
| 消化管障害 | 6 例 (23.1) | 24 例 (14.3) | 30 例 (15.5) |
| 嘔気 | 3 (11.5) | 12 (7.1) | 15 (7.7) |
| 嘔吐 | 3 (11.5) | 6 (3.6) | 9 (4.6) |
| 下痢 | 3 (11.5) | 11 (6.6) | 14 (7.2) |
| 胃もたれ感 | — | 1 (0.6) | 1 (0.5) |
| 食欲減退 | — | 1 (0.6) | 1 (0.5) |
| 腹痛 | — | 1 (0.6) | 1 (0.5) |
| 胃不快感 | 1 (3.8) | — | 1 (0.5) |
| 下腹部痛 | — | 1 (0.6) | 1 (0.5) |
| 便秘 | — | 1 (0.6) | 1 (0.5) |
| 腹部膨満 | — | 1 (0.6) | 1 (0.5) |
| 肝臓・胆管系障害 | 1 例 (3.8) | 7 例 (4.2) | 8 例 (4.1) |
| 肝障害 | — | 2 (1.2) | — |
| 肝機能障害 | — | 2 (1.2) | 2 (1.0) |
| AST (GOT) 上昇 | 1 (3.8) | 1 (0.6) | 2 (1.0) |
| ALT (GPT) 上昇 | 1 (3.8) | 1 (0.6) | 2 (1.0) |
| ビリルビン値上昇 | — | 1 (0.6) | 1 (0.5) |
| 白色便 | — | 2 (1.2) | 2 (1.0) |
| γ-GTP 上昇 | — | 1 (0.6) | 1 (0.5) |
| 代謝・栄養障害 | 2 例 (7.7) | 2 例 (1.2) | 4 例 (2.1) |
| Al-P 上昇 | 1 (3.8) | 1 (0.6) | 2 (1.0) |
| 低カルシウム血症 | 1 (3.8) | — | 1 (0.5) |
| 低血糖 | — | 1 (0.6) | 1 (0.5) |
| 一般的全身障害 | 1 例 (3.8) | 2 例 (1.2) | 3 例 (1.6) |
| 胸内苦悶感 | 1 (3.8) | — | 1 (0.5) |

| | | | |
|----------|------------|------------|------------|
| 全身けん怠（感） | — | 1 (0.6) | 1 (0.5) |
| 脱力（感） | — | 1 (0.6) | 1 (0.5) |
| 適用部位障害 | 4 例 (15.4) | 10 例 (6.0) | 14 例 (7.2) |
| 注射部疼痛 | 4 (15.4) | 10 (6.0) | 14 (7.2) |

- 1) 承認申請後、更に追加臨床試験を実施した症例を含む。
- 2) 臨床検査値異常を除く。
- 3) 承認時までの調査の臨床検査値異常を除く。

30. 研究デザイン

30.1 デザイン

観察研究

30.2 研究の流れ

症例登録

30-2-1. 担当医による同意書の取得と症例登録

ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症患者を診療する担当医は本レジストリホームページにアクセスし、研究の概要を確認する。

研究プロトコル、代諾者向け説明・同意書、症例登録フォームはホームページよりダウンロード可能とする。担当医は代諾者に研究の説明書を用いて説明したうえで、レジストリ参加についての同意書を取得する。同意取得後、ホームページ上から登録申込みを行う。

[登録申込みの際に必要な情報]

- ① 臨床情報提供についての同意の有無
- ② 被験者の適格性の有無
- ③ 遺伝子検査希望の有無

先天性高インスリン血症レジストリホームページ

URL：未定

先天性高インスリン血症レジストリ研究事務局

Eメールアドレス：scorch-registry@hospital.city.osaka.jp

TEL：06-6929-1221

FAX：06-6929-1090

30-2-2. 事務局での症例登録

研究事務局は、登録申込み情報を確認の上、72時間以内に登録の適格性を判定し、担当医にメールで連絡する。適格の場合は、同時に各々の患者に登録コードを割り当て連絡し、また研究者用ページへのID、パスワードを送付する。以後の研究者ページへのアクセスはこのID、パスワードを用いて行う。

[連結可能匿名化]

登録コードが施設に通知された時点で、参加施設において患者氏名と登録コードの対照表を作成する（連結可能匿名化）。この対照表は、いかなる場合にも提出を求められることはなく、施設にて厳重に管理するものとする。

[登録開始時期に既にオクトレオチド皮下注射を開始している症例の取り扱い]

登録適格基準を満たし、登録時までに必要な観察事項を適切に取得されている場合は登録可能とし、登録フォームにその旨を記載し、別表 1 のチェック時期ごとの症例報告書を作成し、事務局に FAX で送付する。

治療開始

30-2-3. オクトレオチド皮下注射療法の開始

各医療機関は、オクトレオチド頻回皮下注射又は持続皮下注射療法を開始する。本症は稀少難治性疾患であるため、担当医からのその他の診療上の問題点等の質問に対しても事務局は適宜対応する。

治療開始時点での持続ブドウ糖静注量と低血糖に対する補助治療（経腸栄養、グルカゴン皮下注射・静脈注射、グルココルチコイド投与、カルシウム拮抗剤）、その他の合併疾患に対する治療の内容を症例報告書（CRF）に記載する。

30-2-4. 遺伝子検査

原因遺伝子変異の検索が必要な場合は、各医療機関は添付の遺伝子検査用の説明文書により代諾者に説明し、同意書を取得したうえで、同意書とともに血液検体（EDTA 抗凝固血 1-2mL）を研究代表者に送付する。

研究事務局では、検体からゲノム DNA を抽出したうえで、KCNJ11、ABCC8 遺伝子の全エクソンを PCR ダイレクトシーケンス法で解析し、変異の有無を報告する。遺伝子検査は大阪市立総合医療センター臨床研究センターにて行う。検査結果は、直ちに担当医に報告する。

30-2-5. データ登録と有害事象に対する対応

各医療機関担当医は、別表 1 のチェック時期ごとに 5.6 の記載事項を症例報告書に記入し、FAX でデータセンターに送付する。

30-2-6. 併用治療

併用療法（経腸栄養、グルカゴン皮下注射・静脈注射、グルココルチコイド投与、カルシウム拮抗剤、膵切除、その他合併症に対する治療）は担当医の判断に委ねる。併用療法の変更に際しては、担当医はその判断根拠、実施内容を記録し、症例報告書（CRF）に記載する。

遺伝子検査により、父由来の ABCC8 又は KCNJ11 遺伝子の片アレル変異が同定された場合は、膵局所性病変の可能性があり膵部分切除にて治癒する可能性がある。その場合、術前検査として 18F-DOPA PET が必要である。事務局はその旨を遺伝子検査結果とともに担当医に伝達し、18F-DOPA PET 検査を希望する場合は平成 27 年 3 月 31 日までの期間、検査費を負担する。

30-2-7. 治療終了報告

各医療機関担当医は、治療終了時に終了報告を電子メールで事務局に連絡するとともに、終了時の観察・検査項目を症例報告書に記入し、FAX でデータセンターに送付する。

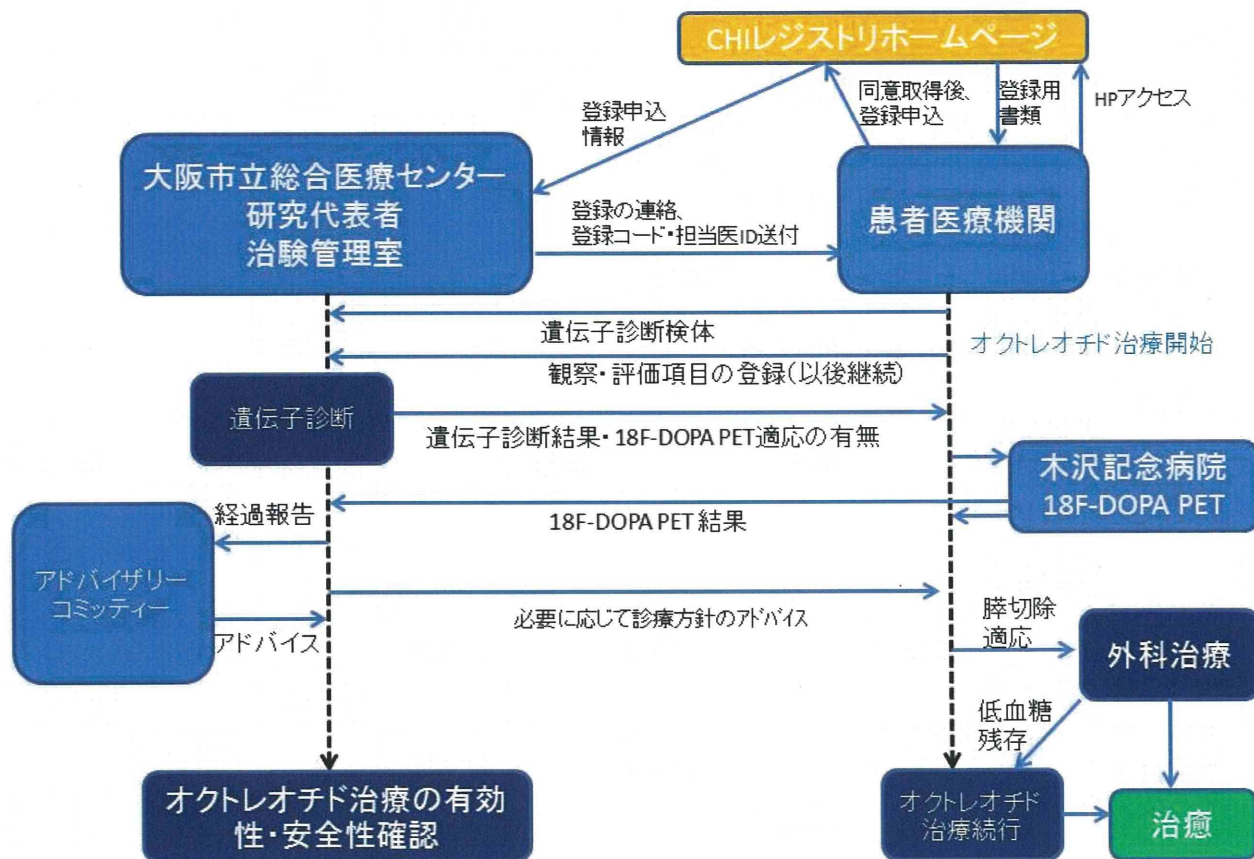
30-2-8. 追跡報告

各医療機関担当医は、治療終了後 1 年以内の経過（観察項目は別表 1 参照）を調査票に記入し、FAX でデータセンターに送付する。

30.3 データクリーニング

研究事務局では、提出された登録フォーム、本登録後の担当医より提出された症例報告書、治療終了時報告書などで収集した臨床情報について、記載内容をチェックし、空欄や内容矛盾、その

他の不備について、電話、FAX、メールなどによって記載者に直接問い合わせを行って内容を確認したうえで、共同データベースへの入力作業を行う。



30.4 目標症例数

15 例（但し上限は設定しない）

〔設定根拠〕

平成 24 年度の年間出生数（103 万 3 千人）及び先天性高インスリン血症の年間発症率（約 35,400 出生に 1 人）より、年間の本症発症人数は約 30 人と推定される。また、ジアゾキサイド不応性の本症患者は全体のおよそ 50%とされていることから、本研究の対象となる新生児数は年間に 15 例と推定される。

以上より、本研究実施期間に集積可能な最大限の症例数として、15 例を設定した。

30.5 研究実施期間

臨床研究登録より平成 28 年 3 月 31 日（但し、新規に治療開始する患者の登録及び遺伝子検査・18F-DOPA PET 検査の無償提供は平成 27 年 3 月 31 日までとする）

30.6 観察項目（時期は別表のとおり）

- 患者背景・診断時臨床所見
- 併用薬・他の低血糖治療の内容
- 有害事象
- オクトレオチド投与方法

オクトレオチド投与量

平均ブドウ糖静注量

身体計測

身長、体重、頭囲

臨床検査

末梢血血液像：血算、白血球分画

生化学検査：血糖*、Na、K、Cl、Ca、AST、ALT、ALP、TBil、DBil、BUN、CRE、TP、ALB

*哺乳前（又は食前）、ただし持続ブドウ糖輸液・持続注入は続行可とする

簡易血糖測定値

発達検査（使用テスト名を明らかにする）。

腹部超音波検査

胆嚢の形態、胆石の有無を評価する。

【註】規定観察・検査スケジュール（別表1）以外の臨床情報

上記の観察項目が、別表以外のスケジュールで実施された場合、その観察結果は、CRFに記録する。

[項目設定の根拠]

現在までの国内外からの使用報告から、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治療の頻度の高い副作用として、治療開始初期の消化器症状、白色便、胆石、肝機能障害、長期大量使用時の成長障害があげられ、頻度は低い（不明）が、重篤な副作用として壊死性腸炎が報告されている（文献14）。また、因果関係は不明であるが心筋肥厚（文献15）、治療中止後のけいれん発作（文献16）、長期使用時の肝機能障害（文献17）が報告されている。他の適応に対する使用時に報告された成人を対象とする副作用（表3）と合わせ、これらの観察項目を設定した。

31. 評価項目・方法

31.1 有効性の評価

主要評価項目：投与開始4週後（±3日）でのブドウ糖輸液量が8.64 g/kg/日（6 mg/kg/分）以下に減量できたものを有効例、離脱できたものを著効例とし、有効例/総患者数を有効率、著効例/総患者数を著効率として評価する。

副次評価項目：①上記以外の観察ポイントでの有効率、著効率：各ポイントでブドウ糖輸液量を同様の基準で評価する。②神経学的予後：治療開始後1年以上経過を観察できた患者について発達テストによる発達指数を検討し、発達指数86以上を正常域、70-85を境界域、70未満を発達遅滞と定義する。③治療中の低血糖：治療中の低血糖を45 mg/dL未満と定義、無症候性・症候性・重篤と分類して症例報告書(CRF)に記載することとする。重篤は他者の介助、昏睡、ブドウ糖静注又はグルカゴン投与が必要である場合と定義し、それ以外の低血糖症状を来たして血糖値で確認できたものを症候性と定義する。

31.2 安全性の評価

身体計測値、有害事象、臨床検査、腹部超音波検査により治療の安全性を評価する。

有害事象の定義

有害事象とは、治療薬開始後から最終投与後7日までに患者に生じたあらゆる好ましくない、意図しない医療上の出来事であり、試験薬との因果関係を問わない。なお、原疾患に伴う低血糖については、有害事象として取り扱わない。

オクトレオチド投与中に生じた有害事象については、症状、所見、疾患名又は異常変動を示した検査項目、検査値、発現日又は検査日、転帰確認日、コメント（処置であればその具体的内容、転帰の詳細、治療薬との因果関係の判定とその根拠）を症例報告書に記載する。

予想される有害事象

消化器：嘔気、嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満

皮膚：皮膚発赤、そう痒感、注射部位の疼痛

肝・胆道系：AST、ALT 上昇、 γ GTP 上昇、ビリルビン上昇、白色便、胆石、胆嚢拡張

代謝・栄養：高血糖、ALP 上昇、Ca 低下

重篤な有害事象

有害事象のうち、以下の重篤性分類に該当するものを重篤な有害事象と判定する。重篤な有害事象が発現した場合には、その症状又は臨床検査値、重篤と判断した理由などを「重篤な有害事象に関する報告書」に記載する。

- ① 死亡
- ② 死亡につながる恐れのある症例
- ③ 治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- ④ 障害（永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの）
- ⑤ ①から④に挙げる症例に準じて重篤である症例
- ⑥ 後世代における先天性の疾病又は異常

有害事象の重症度

有害事象の重症度は、以下に分類される。

- ④ 軽度：日常生活に支障をきたさない程度のも（無処置で容易に耐えられる）
- ⑤ 中等度：日常生活に支障をきたすもの（処置により試験薬投与後の検査・観察が実施可能な程度）
- ⑥ 高度：日常生活を送れなくなったもの

有害事象の試験薬との因果関係

有害事象の因果関係（すなわち、試験薬との関連性）は、担当医が判定する。担当医は症例報告書(CRF)の記載にあたって、「有害事象が試験薬によるものかもしれないという合理的な可能性があると考えますか？」という質問に対して「はい」又は「いいえ」のいずれかを明示しなければならない。また、試験手順と関係する有害事象についても因果関係を判定する。有害事象のうち、試験薬との因果関係が否定できないものを副作用とする。

有害事象の転帰

有害事象の転帰は、以下に分類される。

- ①回復：有害事象が消失、又はもとの状態まで戻っている。
- ②軽快：有害事象は完全に回復していないものの、ほぼ消失、又は、ほぼもとの状態に戻っている。
- ③回復したが後遺症あり：有害事象はもとの状態まで回復したものの、後遺症が残っている。
- ④未回復：有害事象は継続中である。
- ⑤死亡：有害事象の結果、死亡した。

重篤な有害事象への対応

● 研究事務局への報告

研究参加施設の担当医は、重篤な有害事象の発現を知り得た場合、当該事象について重篤な有害事象に関する報告書を作成し、研究事務局に提出する。

● 研究事務局の対応

研究事務局担当者（依藤、細川、川北）は有害事象の重篤度の評価を行う。研究代表者はまた、advisory committee（横谷進（日本小児内分泌学会理事長）、緒方勤（同副理事長）、有阪治（同薬事委員会長）、長谷川行洋（同あり方委員長）、楠田聡（東京女子医科大学母子総合医療センター））へ報告し必要な指示を得る。

32. 倫理的事項

32.1 患者の保護

本研究に関するすべての研究者は Helsinki 宣言に従って本研究を実施する。

32.2 インフォームドコンセント

登録に先だって、担当医は代諾者にレジストリ登録について各研究参加施設の倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を渡し、口頭で詳しく説明する。代諾者が説明文書の内容を理解した上で、書面による同意を得る。

32.3 医療機関の倫理審査委員会の承認

本研究は Helsinki 宣言（2008 年 10 月、WMA ソウル総会(韓国)修正版）、「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）に準拠して行い、各研究参加施設の倫理審査委員会において承認を得る。

32.4 実施計画書等の変更

臨床研究実施計画書の改訂が必要となった場合、研究責任者は分担研究者と十分協議、検討し、改訂された臨床研究実施計画書（案）の内容とその遵守について合意する。

改訂が生じた場合は、あらためて大阪市立総合医療センター臨床研究倫理委員会において承認を得る。さらに、各研究参加施設においても倫理審査委員会の承認を得るとともに、改訂された臨床研究実施計画書を各研究参加施設の長に提出する。

なお、事務的事項などの試験計画の本質に関わらない内容について変更する場合は、改訂した版を随時、各研究参加施設の長及び、各研究参加施設の責任医師に報告する。

32.5 利益相反(COI)管理について

各研究参加施設における研究責任者や臨床研究コーディネーターなど研究参加施設での診療において本臨床研究に関わる者の COI については、当該機関の規定に従う。

研究代表者など、本臨床研究に中心的な役割をもって関わる者の COI については、研究事務局が管理する。

33. 記録などの保存

33.1 研究代表者

研究代表者は別途定める「記録の保存に関する手順書」に従い、本臨床研究に関する記録を本研究の中止もしくは終了の後 3 年が経過した日までの期間適切に保存する。なお、当該記録の保存について、研究代表者が所属する研究参加施設の長にその業務を依頼することができる。また、

当該研究代表者がその所属する研究参加施設に所属しなくなった場合については、その所属する研究参加施設の長が当該記録の保存業務を担うことができる。

また、これらの資料について研究事務局がこれよりも長期間の保存を必要と判断する場合には、保存期間及び保存方法について協議する。

33.2 医療機関担当医

医療機関担当医は、研究の実施に係る文書を研究参加施設の長の指示に従って保存する。

34. 本研究の主たる研究班(資金源)

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究「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」(課題番号 H24—難治等(難)—一般—070)

35. 研究結果の総括

研究代表者は研究期間終了時点でのデータを用いて、有効性及び安全性に関する中間結果を取りまとめ、報告書を作成する。また、すべての登録症例の治療終了後には、総括報告書を作成する。

36. 研究成果の発表

本臨床研究は、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN)「臨床研究登録システム」に登録する。成果は研究班に帰属し、個人が同定されない形で学会、学術誌等に報告される

37. 参考文献

(1) Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, Laborde K, Velho G, Verkarre V, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fékété C, Saudubray JM, Robert JJ, de Lonlay P. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. Diabetes Care. 2012 Feb;35(2):198-203.

(2) Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, Brunelle F, Fournet JC, Robert JJ, Aigrain Y, Bellanné-Chantelot C, de Lonlay P. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. Orphanet J Rare Dis. 2011 Oct 3;6:63.

(3) 平成 21 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)総括・分担研究報告 先天性高インスリン血症の実態把握と治療適正化に関する研究 研究代表者 依藤 亨

(4) 平成 22-23 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)総合研究報告書 先天性高インスリン血症の病態解明と治療適正化に関する研究 研究代表者 依藤 亨

(5) DeClue TJ, Malone JI, Bercu BB. Linear growth during long-term treatment with somatostatin analog (SMS 201-995) for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. J Pediatr. 1990;116:747-50.

(6) Tauber MT, Harris AG, Rochiccioli P. Clinical use of the long acting somatostatin analogue octreotide in pediatrics. Eur J Pediatr. 1994 May;153(5):304-10.

(7) Bruining GJ, Bosschaart AN, Aarsen RS, Lamberts SW, Sauer PJ, Del Pozo E. Normalization of glucose homeostasis by a long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in a newborn with nesidioblastosis. Acta Endocrinol Suppl (Copenh). 1986;279:334-9

(8) Hindmarsh P, Brook CG. Short-term management of nesidioblastosis using the somatostatin analogue SMS 201-995. N Engl J Med. 1987 Jan 22;316(4):221-2.

- (9) Kirk JM, Di Silvio L, Hindmarsh PC, Brook CG. Somatostatin analogue in short term management of hyperinsulinism. *Arch Dis Child.* 1988 Dec;63(12):1493-4.
- (10) Glaser B, Landaw H. Long-term treatment with the somatostatin analogue SMS 201-995: alternative to pancreatectomy in persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Digestion.* 1990;45 Suppl 1:27-35
- (11) 長谷川奉延、田中敏章、神崎 晋、杉原茂孝、横谷 進、田中弘之、原田正平、藤枝憲二：高インスリン血症性低血糖症の診断と治療ガイドライン 日本小児科学会雑誌 110・10：1472-1474, 2006
- (12) 松原康策、和田珠希、依藤 亨、増江道哉、西堀弘記、磯目賢一、由良和夫、仁紙宏之、深谷 隆 3年間のオクトレオチド持続皮下注射により膵手術を回避できた先天性高インスリン血症 日本小児科学会雑誌 2011;115, 1445-1450.
- (13) 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).* 2012 Oct 15. [Epub ahead of print]
- (14) Laje, P, Halaby L, Adzick NS, Stanley CA. (2010) Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes* 11, 142-7.
- (15) Banerjee I, Avatapalle B, Petkar A, Skae M, Padidela R, Ehtisham S, Patel L, Rigby L, Flanagan S, Ellard S, Jones C, Ciotti G, Malaiya N, Clayton PE. The association of cardiac ventricular hypertrophy with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2012 Nov;167(5):619-24. doi: 10.1530/EJE-12-0632. Epub 2012 Aug 15.
- (16) Baş VN, Ozkan M, Zenciroğlu A, Cavuşoğlu YH, Cetinkaya S, Aycan Z. Seizure due to somatostatin analog discontinuation in a case diagnosed as congenital hyperinsulinism novel mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(5-6):553-5.
- (17) Avatapalle B, Padidela R, Randell T, Banerjee I. Drug-induced hepatitis following use of octreotide for long-term treatment of congenital hyperinsulinism. *BMJ Case Rep.* 2012 Jul 30;2012. doi:pii: bcr2012006271. 10.1136/bcr-2012-006271.

(別表 1) 観察・検査スケジュール

| | 登録時 | 治療前 2 週以内 | 治療開始時 | 1 週後 (±2 日) | 2 週目から 4 週後 | 5 週目から研究期間終了時*1 までの治療継続中 | 治療終了時 | 治療終了後 1 年以内*4 |
|---|-----|-----------|-------|-------------|----------------|--------------------------|---------------------------|---------------|
| 頻度 | 1 回 | 1 回 | 1 回 | 1 回 | 1 回/1 週(±3 日) | 1 回/3 か月 (±3 週) | 1 回(±3 週) | 期間中 1 回 |
| 患者背景・診断時臨床所見 | ○ | | | | | | | |
| 併用薬・併用治療*2 の内容 | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 有害事象 | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| オクトレオチド投与方法 (持続 or 頻回) | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| オクトレオチド投与量 (μg/kg/日) | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 平均ブドウ糖静注量 (g/kg/日) | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 臨床検査 | | | | | | | | |
| 検査頻度 | | 1 回 | 1 回 | 1 回 | 1 回/1 週 (±3 日) | 1 回/3 か月 (±3 週) | 1 回 | 期間中 1 回 |
| 身体計測 | 体重 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 身長 | | | | ○ (期間中 1 回) | ○ | | ○ |
| | 頭囲 | | | | | | | ○ |
| 血糖値*3 | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 末梢血液像 (血算、白血球分画) | | ○ | | | ○ | ○ | ○ | |
| 血液生化学 (Na、K、Cl、Ca、AST、ALT、ALP、TBil、DBil、BUN、CRE、TP、ALB) | | ○ | | | ○ | ○ | ○ | |
| その他検査 | | | | | | | | |
| 腹部超音波検査 | | | | | | ○ (期間中 1 回) | | |
| 発達評価 | | | | | | | ○ (治療開始後 1 年以上経過後 1 回) *1 | |

*1 平成 28 年 3 月 31 日まで

*2 他の低血糖に対する治療については、経腸栄養、グルカゴン皮下注射・静脈注射、グルココルチコイド投与、カルシウム拮抗剤、膵切除のいずれかとする。

*3 血糖値はいずれも哺乳前（又は食前）、ただし持続ブドウ糖輸液・持続注入は続行可とする。簡易血糖測定値・血清血糖測定値・血漿血糖測定値の区別を記載する。

*4 観察期間終了後 1 年以内のデータが複数ある場合は、最も遅い時期の数値を当該ポイントのデータとする。

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

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）

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持続皮下注射療法の有効性・安全性を検討するため、国内において本療法が行われた症例を集積して臨床経過を検討した。対象は K_{ATP} チャネル遺伝子変異を同定し、1か月以上オクトレオチド持続皮下注射を行ったジアゾキサイド抵抗性の15症例。一例を除き ^{18}F -DOPA PETによって病変の局在を検討し、びまん性病変ないし切除困難が予想される膵頭部病変を伴う患児を対象として、インスリンポンプを用いた在宅オクトレオチド持続皮下注射による治療を行った。オクトレオチドは全例に有効であった。オクトレオチド使用量は経過とともに減少する傾向があり、うち、2例ではそれぞれ5歳、3歳で治療終了できたが、両アシル変異の3症例では完全なコントロールが困難で、2例に追加治療を必要とした。1例は胃瘻造設にて夜間持続注入、1例は膵部分切除の上でオクトレオチドを継続した。重篤な短期的副作用は見られなかったが、長期大量使用において3歳以降の身長増加が不良となる症例があった。

A. 研究目的

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を先進医療としての臨床試験で行うにあたり、従来医療として行われた症例を集積して、その有効性・安全性を検討する。本症に対するオクトレオチド療法は、1990年前後からその有効性が示唆され実際に使用されているにもかかわらず詳細な臨床経過をまとめた研究がなく、先進各国を含めて保険承認がない状態が続いている。本研究は、前向き介入試験を行うために必要な事前情報を収集する目的で行った。

B. 研究方法

K_{ATP} チャネル遺伝子変異を同定し、1か月以上オクトレオチド持続皮下注射を行ったジアゾキサイド抵抗性の15症例。一例を除き ^{18}F -DOPA PETによって病変の局在を検討し、びまん性病変ないし切除困難が予想される膵頭部病変を伴う患児を対象とした。頻回皮下注によってオクトレオチドの有効性を確認したのちに、インフォームドコンセントを得たうえで、インスリンポンプを用いた在宅オクトレオチド持続皮下注射による治療を行った。血糖値を維持するために必要な追加治療は随時行った。

C. 研究結果

(1)オクトレオチドは全例に有効であった。一時的な食思不振、好中球減少がみら