

201324108A

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25年度総括・分担研究報告書

研究代表者 依藤 亨

平成26(2014)年3月

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皮下注射療法の保険適用をめざした臨床試験ストラテジーの確立	7
	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)	
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療法の有効性・安全性に関する研究 (観察研究、SCORCH レジストリ)	11
	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)	
3.	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 (前向き介入研究、SCORCH スタディ)	30
	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)	
4.	先天性高インスリン血症 31 症例の 18F-DOPA PET による局在診断と治療予後に関する研究	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)	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	66
IV.	研究成果の刊行物・別冊	74

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

新生児・乳児の超稀少難治疾患である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、オクトレオチド皮下注射療法の有効性・安全性を確立して保険適用を目指す臨床試験である。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、日本小児内分泌学会のバックアップを得て行っている。平成 25 年度に下記の成果を得た。(1) **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保険適用をめざした臨床試験ストラテジーの確立** (依藤、横谷、緒方、有阪、長谷川)。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 (SCORCH レジストリ) 15 例以上と、より精密な先進医療としての前向き介入研究 (SCORCH スタディ) 5 例を並行して行い、最終的に双方を合わせて公知申請による保険承認を目指している。1 年間の観察期間をとる臨床試験では、現行の規制下で行うと、最短で 3 年 6 か月程度がかかることが明らかになった。(2) **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療法の有効性・安全性に関する観察研究 (SCORCH レジストリ)** (依藤、横谷、緒方、有阪、長谷川、増江、西堀) SCORCH レジストリは、医薬品医療機器総合機構の対面助言を経て、平成 25 年 8 月より患者登録を開始した。本年度中に 11 名の登録を得て、データ入力中である。(3) **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 (SCORCH スタディ)** (依藤、横谷、緒方、有阪、長谷川、増江、西堀)。SCORCH スタディは対面助言終了後に先進医療 B を申請し、平成 25 年 12 月に先進医療会議承認を得て、平成 26 年 1 月にリクルートを開始した。同時に全国の協力医療機関を募り 67 施設から参加の意思表示を得た。個々の施設での倫理委承認後、協力施設申請の上で参加施設を増加する予定であるが、平成 25 年 3 月時点では 2 施設のみの認可で、リクルートは 0 例である。今後、協力施設の承認を急ぎ、患者をリクルートしていく予定である(4) **先天性高インスリン血症 31 症例の 18F-DOPA PET による局在診断と治療予後に関する研究** 並行して本臨床研究において局所性病変の同定に必要な 18F-DOPA PET の診断精度の確立のための臨床的検討を行っている (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（東京都立小児総合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臍垂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皮下注射療法の保険適用をめざした臨床試験ストラテジーの確立

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、医薬品医療機器総合機構の助言を受けたうえで、最終的に5例の前向き介入研究（Subcutaneous Continuous OctReotide for Congenital Hyperinsulinism, SCORCH スタディ）による精

密な有効性安全性の評価を行い、さらに本邦で医療として行われた症例を集積する観察研究としてのレジストリ研究（SCORCH レジストリ）で15例以上の症例を集積してより広く効果安全性の情報を収集して、両者の情報を合わせて保険承認を目指すこととした。（依藤、横谷、緒方、有阪、長谷川、増江、西堀）

2) 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療法の有効性・安全性に関する観察研究（SCORCH レジストリ）（依藤、横谷、緒方、有阪、長谷川、増江、西堀）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、国内で医療としてオクトレオチド皮下注射が使用された症例を対象にした観察研究としてのレジストリを開始した。15例以上を目標とし、ホームページを介して担当者登録、患者登録を行い、データを電子的に送付してもらおう。データは、データセンターにてクリーニングし登録する。

3) 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（SCORCH スタディ）（依藤、横谷、緒方、有阪、長谷川、増江、西堀）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、先進医療Bとして、オクトレオチド持続皮下注射療法の前向き介入試験を行う。プロトコルの確立ののち、先進医療の承認を得て、大阪市立総合医療センターで開始し、その後国内の主要な小児医療施設に協力医療機関として参加することを依頼して施設数

を増やし、患者発生した場合に近隣の医療機関で治療が可能な体制を確立する。

4) 先天性高インスリン血症 31 症例の

18F-DOPA PET による局在診断と治療予後に関する研究

(増江、西堀) 木沢記念病院において 18F-DOPA PET を施行した 31 例を対象に、遺伝子型、臨床経過、手術所見と PET 所見を比較して、同検査の有用性と限界を検討した。

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皮下注射療法の保険適用をめざした臨床試験ストラテジーの確立

(分担報告書 依藤 亨、横谷 進、緒方 勤、有阪 治、長谷川行洋)

平成 24 年度に引き続きいて、プロトコルを作成し、医薬品医療機器総合機構での事前相談、対面助言を受けて、SCORCH レジストリ 15 例以上、SCORCH スタディ 5 例の臨床研究を行って公知申請の枠組みで保険承認を目指すこととした。

SCORCH スタディは先進医療 B として行うため、引き続いて先進医療申請を行い、平成 25 年 12 月に大阪市立総合医療センターが承認を受けた。引き続き、国内の主要医療機関に協力実施機関としての登録を依頼し、各施設での倫理委承認、先進医療申請の後、協力施設としての登録を行うことで、臨床試験全体の枠組みを確立できた。本症のみならず、今後の同様の新生児・乳児稀少疾患の臨床試験のモデルを確立した。1 年間の観察期間をとる臨床試験では、現行の規制下で行うと、最短で 3 年 6 か月程度がかかることが明らかになった。

2) 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・安全性に関する観察研究(SCORCH レジストリ)(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)

平成 25 年 8 月に臨床試験の患者登録を開始した。平成 25 年度中に 11 例の担当者登録があり、現在データ蓄積中である。平成 25 年度末の時点では有害事象で重篤なもの

は報告されていない。有効性に関しては、データ収集中で解析を行っていない。

3) 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・安全性に関する研究(SCORCH スタディ)

(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) 平成 26 年 1 月より、まず大阪市立総合医療センターから先進医療による臨床試験を開始した。その後、日本小児内分泌学会のバックアップを得て、国内の主だった小児医療施設 67 施設から参加の意思を得て、順次申請中であるが、倫理委員会手続きとその後の先進医療今日六施設としての登録手続きに要する時間が長く、平成 25 年度末の時点で参加施設は 2 施設に留まっており、症例登録は 0 例である。今後の手続きと症例登録に努力する必要がある。

4) 先天性高インスリン血症 31 症例の

18F-DOPA PET による局在診断と治療予後に関する研究(分担研究報告書 増江、西堀)

18F-DOPA PET 検査は、局在性集積を認めた場合は病変を診断できる検査で適切な部分切除が行えることで術後治癒率を向上させることができると考えられた。しかし、非典型例においては、病変局在を示しても広がりやを反映しない場合があり、膝頭部の偽陽性と膝体・尾部の偽陰性に注意が必要であると考えられた。PET びまん型や手術の難しい PET 頭部型は内科的治療を継続して自然治癒を待つ選択もあると考えられた。

D. 考察

ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症は、新生児・乳児の超稀少疾患で、かつ救急疾患である。このような疾患に対して、通常の治験で薬剤の保険承認を得るのは困難であったが、今回の臨床試験はそのモデルのひとつとなり得ると考えられた。症例が国内のどの施設にいつ発生するかが不明で、かつ慢性疾患のように遠方へ転院す

ることが困難であるため、予め多数の参加施設を国内に配置し、患者が発生した地区の近隣で臨床試験を行う体制とした。個々に施設では患者が生じない可能性が高い。このようなシステムを構築するためには、学会のバックアップが必須である。また、現行システムでは、計画開始から終了までの期間が長期に渡り、資金計画や体制の維持に困難が生じることも判明した。SCOCH レジストリは比較的順調であるが、SCORCH スタディは今後迅速に症例登録を進める必要があると考えられた。また、長期的には本疾患のような超稀少疾患に対応できるような、規制システムそのものの改革も検討すべきと考えられた。

E. 結論

平成 24 年度に計画した 2 組の臨床試験 (SCOCH レジストリ、SCORCH スタディ) を開始した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文・著書発表

本年度は臨床試験の開始のみにつき、研究成果の論文発表はなし。下記は、疾患周知のための総説。

(1) 依藤 亨 新生児期発症の先天性高インスリン血症 小児科臨床 2013, 66 (2), 226-231.

(2) 依藤 亨 低血糖鑑別のための負荷試験 小児内科 2013, 45:2013-5

(3) Yorifuji T, Masue M, Nishibori H. Congenital hyperinsulinism: Global and Japanese perspectives. (Invited Review) Ped Int 2014

(4) Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives (Invited Review) Annals Pediatr Endocrinol Metab 2014

2. 学会発表

(1) 2013/5/24 Tohru Yorifuji
Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives (Plenary Lecture) 33rd Scientific Meeting of the Korean Society of Pediatric Endocrinology (Busan, Korea)

(2) 2013.11.21 依藤 亨、川北 理恵、細川 悠紀、玉川 信吉、藤丸 季可 先天性高インスリン血症の遺伝子診断:アップデート 第 58 回日本人類遺伝学会 (仙台)

(3) 2013/11/29 Tohru Yorifuji, Rie Kawakita, Yuki Hosokawa, Nobuyoshi Tamagawa. Molecular and clinical analysis of Japanese patients with congenital hyperinsulinism. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (Urayasu)

(4) 2014/1/24 依藤 亨 先天性高インスリン血症 Update 第 23 回臨床内分泌代謝アップデート (名古屋、Keynote Lecture)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

II. 分担研究報告

先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド皮下注射療法の保険適用をめざした臨床試験ストラテジーの確立

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（東京都立小児総合医療センター内分泌代謝科部長）

研究要旨

ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症は、国内発症数が 10–20 人/年の新生児・乳児の超稀少疾患で、治療の遅れが中枢神経後遺症につながる可能性のある救急性を有する。本症に対して、オクトレオチド皮下注射療法の有効性・安全性を確立して保険適用を得るために、5 例程度の先進医療としての前向き介入研究と 15 例以上の観察研究（レジストリ）を組み合わせた臨床試験を計画し、開始した。今後のデータの集積が待たれる。このような疾患に対して、正規の臨床試験の上で保険承認を目指すためのモデルケースとなると考えられる。現在症例集積中であるが、現行の倫理審査体制と先進医療審査体制のもとで計画する場合、1 年間の観察期間の研究であれば、研究費の獲得から研究の終了まで、少なくとも 3 年 6 か月が必要であることが判明した。より迅速な薬剤提供のためには、制度そのものの検討も必要と考えられた。

A. 研究目的

小児に使用される薬剤の多くは、正規の臨床試験を経ず、成人における保険承認を拡大解釈するかたちで使用されることが多いが、実際には薬剤代謝酵素活性が年齢依存性に变化するほか、肝機能、腎機能なども年齢依存性に变化することから、有害事象を経験することが多い。小児のなかでも、新生児・乳児の稀少救急疾患においては、臨床試験を行って有効性・安全性を確認することはとりわけ困難である。臨床試験のためにはあらかじめ実施施設を特定しておく必要があるが、乳児の稀少救急疾患においては、症例数が少なく統計学的処理が可能な患者数が確保しにくいことに加え、全国どの病院に発生するか判らないこと、発生してから実施施設へ移動す

ることが困難なことが多いことなどから、臨床試験はほとんど行われてこなかった。

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% 以上の膵垂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癒できることが明らかになった。また、局所型病変の同定には遺伝子検査と 18F-DOPA PET が有用であることも明らかになった。これにより、一部の患者

に対しては後遺症なき治癒が可能になったが、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、膵垂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、海外ではオフレ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癒も望めることが明らかになった (Yorifuji et al. Clin Endocrinol 2013)。

本格的な治験を経て保険承認を目指すことが望ましいが、ジアゾキサイド不応性の本症の発症頻度は先行する全国調査で 10-20 例/年と極めて少ないことが知られている。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、従来治験の枠組みに納まりにくい新生児・乳児の超稀少疾患に対する臨床試験を経た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。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

平成 24 年度に策定した研究の枠組みとして、5 例程度の精密な前向き介入試験 (SCORCH スタディ、Subcutaneous Continuous OctReotide for Congenital Hyperinsulinism) を先進医療 B として行って、有効性・安全性を科学的に確認するほか、有害事象と有効性をより広く収集するため、国内で医療として行われた症例のデータを観察研究としてレジストリ形式で収集することとした (SCORCH レジストリ)。最終的に両者を合わせて保険承認のための、公知申請を試みることにした【資料 1】。策定に当たり、平成 24 年度から 25 年 4 月までに医薬品医療機器総合機構での事前相談、対面助言をうけた。平成 25 年度は、上記の枠組みを実行して両臨床試験の開始にたどり着くことを目指した。

SCORCH スタディは先進医療承認を得るため、引き続き先進医療事前相談、技術審査部会の審査をうけ、最終案を大阪市立総合医療センター臨床研究倫理委員会で承認を受けたのち、先進医療申請し平成 25 年 12 月に承認をうけて、平成 26 年 1 月より開始した。先進医療承認と同時に、国内の主要小児医療機関に依頼して協力実施施設としての倫理委員会審査と届出書類の作成の開始を依頼し、協力実施施設を可能な限り増やして症例をカバーする計画とした。

C. 研究結果

SCORCH レジストリは対面助言を受けて、大阪市立総合医療センター倫理委において最終案の承認を受けたうえで、データセンターと症例登録のためのホームページを設立した。データセンターを (株) ファイブリングスにおき、中央モニタリングとデータクリーニングを行うこととし、最終的に臨床研究登録の上で平成 25 年 8 月に症例登録を開始した。

SCORCH スタディは先進医療承認を得るため、引き続き先進医療事前相談、技術審査部会の審査をうけ、最終案を大阪市立総合医療センター臨床研究倫理委員会で承認を受けたのち、先進医療申請し平成 25 年 12 月に承認をうけて、平成 26 年 1 月より開始した。先進医療承認と同時に、国内の主要小児医療機関に依頼して協力実施施設としての倫理委員会審査と届出書類の作成の開始を依頼した。協力実施施設での倫理委手続きとその後の先進医療協力施設追加に時間がかかり、開始後 3 か月の時点では、実施可能施設 2 施設のみで症例数 0 である。

D. 考察

計画全体としては、当初計画通りの方向で進行しつつあるが、現行のシステムのもとで行う場合に手続き上の時間が長くなる傾向にある。要因としては、

- (1) 先進医療として行う場合、事前の医薬品医療機器総合機構との相談を終えたうえで、先進医療の相談が開始するため、約 6 か月の遅れが生じる事。

- (2) 上記手続きにより、計画に変更点が生じるため、再度自施設倫理委員会の審査が必要となり、ここでも約1か月の遅れが生じること。
- (3) 研究代表者施設の倫理委員会承認と、先進医療承認が終了しないと協力医療機関での倫理委員会申請が開始できず、個々の施設で申請後承認まで3か月以上の時間がかかること。

などが、主なものであった。本計画のストラテジーは本症のような新生児・乳児の超稀少疾患で、かつ急性疾患である場合の臨床試験の方向性として有効と考えられるが、現行の制度上計画策定から開始に至るまでに当初予定より大幅に時間がかかることが判明した。規制制度の短縮化が望ましいが、現行のシステムで同様の研究を計画する場合、1年間の経過を観察する介入研究においては、計画策定に約6か月、その後の手続きに約1年6か月、実際のリクルートと臨床研究に約2年が必要である。研究後のデータ解析、論文化のために6か月を見込むとすると、約3年6か月の研究期間が最低限必要と考えられる。科学研究費を原資とする場合、研究費供与期間と実際の研究期間にずれが生じることも明らかとなった。観察研究（レジストリ研究）の場合は、およそ2年6か月で完了できるが、データの精度は劣り、かつ症例集積にバイアスがかかる可能性があり、危険をとまなう。長期的には、事前の施設特定を行わず、患者発生時にただちにエントリーできるシステムを作成することが、望ましいと考えられた。

E. 結論

平成25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を開始した。有用な薬剤を早期に提供するためには、現行のシステムにかわる、より迅速な臨床試験体制が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文・著書発表

本年度は臨床試験の開始のみにつき、研究成果の論文発表はなし。下記は、疾患周知のための総説。

(1) 依藤 亨 新生児期発症の先天性高インスリン血症 小児科臨床 2013, 66 (2), 226-231.

(2) 依藤 亨 低血糖鑑別のための負荷試験 小児内科 2013, 45;2013-5

(3) Yorifuji T, Masue M, Nishibori H. Congenital hyperinsulinism: Global and Japanese perspectives. (Invited Review) Ped Int 2014

(4) Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives (Invited Review) Annals Pediatr Endocrinol Metab 2014

2. 学会発表

(1) 2013/5/24 Tohru Yorifuji

Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives (Plenary Lecture) 33rd Scientific Meeting of the Korean Society of Pediatric Endocrinology (Busan, Korea)

(2) 2013.11.21 依藤 亨、川北 理恵、細川 悠紀、玉川 信吉、藤丸 季可 先天性高インスリン血症の遺伝子診断:アップデート 第58回日本人類遺伝学会(仙台)

(3) 2013/11/29 Tohru Yorifuji, Rie Kawakita, Yuki Hosokawa, Nobuyoshi Tamagawa. Molecular and clinical analysis of Japanese patients with congenital hyperinsulinism. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (Urayasu)

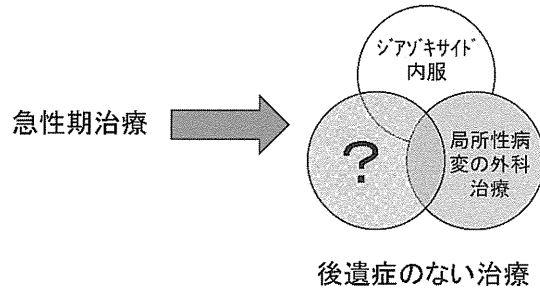
(4) 2014/1/24 依藤 亨 先天性高インスリン血症 Update 第23回臨床内分泌代謝アップデート(名古屋、Keynote Lecture)

H. 知的財産権の出願・登録状況

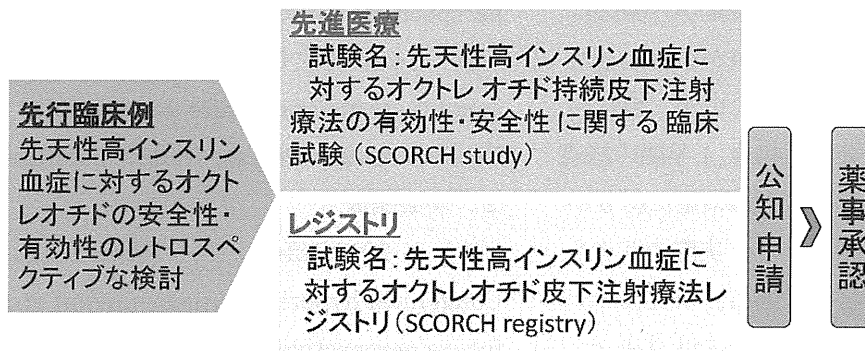
特になし

【資料1】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皮下注射療法の有効性・安全性を検討し、保険承認をめざす



【資料2】臨床試験から保険承認までのロードマップ



2013-2014年度(2015年度観察終了)

【資料3】計画策定から平成25年度末までの経過

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| • 2012年10月 科研費採択内示 | • 2013年7月 先進医療実施届提出 |
| • 2012年10月 PMDA個別相談 | • 2013年8月 SCORCHレジストリ開始 |
| • 2012年11月 PMDA事前相談 | • 2013年9月 先進医療技術部会 |
| • 2012年12月 PMDA事前相談 | • 2013年10月 先進医療技術部会対応 |
| • 2013年1月 PMDA事前相談 | • 2013年11月 SCORCHスタディ改訂プロトコル倫理委承認 |
| • 2013年3月 PMDA対面助言 | • 2013年11月 協力研究機関依頼(67施設) |
| • 2013年3月 先進医療事前相談 | • 2013年12月 先進医療会議承認内示 |
| • 2013年4月 PMDA事前相談 | • 2013年12月 協力医療機関倫理申請依頼 |
| • 2013年5月 PMDA相談終了 | • 2014年1月 先進医療開始 |
| • 2013年5月 先進医療事前相談 | • 2014年3月 2施設目の協力医療施設承認 |
| • 2013年6月 SCORCHレジストリ改訂プロトコル倫理委承認 | |

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・安全性に関する観察研究（SCORCH レジストリ）

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（東京都立小児総合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・安全性を検討するため、国内において本療法が行われた症例を集積する観察研究としてのレジストリ研究を開始した。広く薬剤そのものの有効性・安全性を検討するため、対象は持続皮下注射のみでなく、頻回皮下注射療法を行ったものを含むこととした。最終的に保険承認を目指すため、計画策定には医薬品医療機器総合機構での対面助言を受けて平成 25 年 8 月に登録を開始した。観察研究であるため、診療方針や補助治療には介入を行わず、必要に応じて遺伝子診断や 18F-DOPA PET 診断を提供して臨床データを集積することとし、データセンターを別に設けてデータクリーニングを行い、必要に応じて担当医にクエリを送って正確なデータ収集につとめることとした。ホームページを通じて症例登録を行うこととし、目標症例数は 15 例以上としたが、平成 25 年度中に 11 例の登録を行ってデータの集積中である。

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。研究計画全体としては、別途行う精密な介入研究と並行して、観察研究としてのレジストリ研究を行い、両者を合わせて保険承認を申請する計画であり、後者のレジストリ研究として SCORCH スタディとして立ち上げた。より広くオクトレオチドの有効性・安全性を確認し有害事象を収集するため、本研究では持続皮下注射・頻回皮下注射とも登録可能とした。また、先行研究として行い、既に公表済みの症例（Yorifuji et al. Clin Endocrinol 2013;78:891-7 は含まないこととした。

B. 研究方法

ジアゾキサイド抵抗性先天性高インスリン血症でオクトレオチド持続皮下注射または頻回皮下注射療法を行った症例を対象とし、診療方針には介入しない観察研究である（資料 4）。ホームページ

（<http://byouin-city-osaka.jp/>）を通じた登録によりデータを収集する。目標症例数 15 症例以上とし、必要に応じて KATP チャネル遺伝子検査、18F-DOPA PET 診断を提供することとした。データセンターを（株）ファイブリングスに置き、データクリーニングを行うこととした。

C. 研究結果

（1）平成 25 年 5 月に医薬品医療機器総合機構での相談を終え、その後最終案を大阪市立総合医療センター倫理委で承認を受けたうえで、ホームページを開設し、臨床研究登録の上で、平成 25 年 8 月より試験を開始した。

（2）平成 25 年度末の時点で 11 医療施設 11 例の登録があり、データを集積中である。現在データ集積中のため、有害事象以外の解析は行っていないが、重篤な有害事象の報告はない。

D. 考察

レジストリ研究は、より広くオクトレオチド治療に伴う有害事象を検討する目的では有用であるが、ブドウ糖静注量や他の治療への介入を行わない。本症のような救急疾患で、多くの治療が同時進行で試みられ、かつ自然経過に個人差のある疾患では、有効性の評価には困難が伴う。有効性を確実に評価するためには、別途により精密な介入研究が必要であるが、本疾患のような超稀少疾患で第3相試験が困難な場合には有効な手段であると考えられた。症例収集後の解析結果を待ちたい。

E. 結論

ジアゾキサイド不応性の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・安全性をより広く検討するための観察研究としてのレジストリ研究を開始して進行中である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文・著書発表

本年度は臨床試験の開始のみにつき、研究成果の論文発表はなし。下記は、疾患周知のための総説。

(1) 依藤 亨 新生児期発症の先天性高インスリン血症 小児科臨床 2013, 66 (2), 226-231.

(2) 依藤 亨 低血糖鑑別のための負荷試験 小児内科 2013, 45;2013-5

Yorifuji T, Masue M, Nishibori H. Congenital hyperinsulinism: Global and Japanese perspectives. (Invited Review) Ped Int 2014

(3) Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives (Invited Review) Annals Pediatr Endocrinol Metab 2014

2. 学会発表

(1) 2013/5/24 Tohru Yorifuji
Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives (Plenary Lecture) 33rd Scientific Meeting of the Korean Society of Pediatric Endocrinology (Busan, Korea)

(2) 2013.11.21 依藤 亨、川北 理恵、細川 悠紀、玉川 信吉、藤丸 季可 先天性高インスリン血症の遺伝子診断:アップデート 第58回日本人類遺伝学会(仙台)

(3) 2013/11/29 Tohru Yorifuji, Rie Kawakita, Yuki Hosokawa, Nobuyoshi Tamagawa. Molecular and clinical analysis of Japanese patients with congenital hyperinsulinism. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (Urayasu)

(4) 2014/1/24 依藤 亨 先天性高インスリン血症 Update 第23回臨床内分泌代謝アップデート(名古屋、Keynote Lecture)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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13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13番22号
TEL 06-6929-1221
http://www.byouin.city.osaka.lg.jp/ocgh/department/bumon/k_c.html

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(COD)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

0. 概要

0.1 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。

0.2 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

0.3 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。

0.4 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

0.5 研究デザイン

観察研究

0.6 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 13 番 22 号

TEL 06-6929-1221

FAX 06-6929-1090

E-mail : scorch-registry@hospital.city.osaka.jp

1. 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。

2. 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 μ 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} チャンネル遺伝子異常 SUR1 (ABCC8) Kir6.2 (KCNJ11) グルタミン酸脱水素酵素 (GLUD1) 遺伝子異常 グルコキナーゼ (GCK) 遺伝子異常 HADH (short chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) 欠損症 UCP2 異常症 インスリン受容体異常症 運動誘発性 (SLC16A1 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 HNF4A 異常症	AD
後天性		インスリン過多投与 インスリノーマ 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

3. 研究対象

3.1 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。

3.2 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。

4. 治療薬剤と投与方法について

4.1 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。

4.2 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。

4.3 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)