

3. 対象

3.1 適格規準

下記の①～⑤をともに満たす患者（参考：表2）

- ① 生後2週以後～1歳未満で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 μ U/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。
【註】一過性先天性高インスリン血症はジアゾキサイド反応性であることが知られている。
- ④ 代諾者*から書面による同意を得られること。
*代諾者とは、被験者の親権を行う者、後見人その他これらに準じる者をいう。
- ⑤ 本人・両親の遺伝子検査に同意が得られ、検体採取が可能であること。
(既に施行済みの場合は該当せず。)

表 2. 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

3.2 除外規準

- ① 高インスリン血症以外の明らかな低血糖の原因をもつ症例
- ② 下記に該当する他臓器障害をもつ症例
 - a. 血便、イレウス、腸管拡張などの腸機能障害をもつ症例
 - b. 呼吸不全に対して人工換気中の症例
 - c. 重度の肝機能障害（AST、ALT、DBil：年齢別基準値*の3倍以上又はChild-Pugh分類Cの肝不全）をもつ症例
 - d. 重度の腎機能障害（BUN、CRE：年齢別基準値*の3倍以上）を持つ症例
 - e. その他主治医ないし研究事務局が適応でないと判断した症例

*血液生化学検査値は下記の年齢別基準値（「日本人小児の臨床検査基準値」（小児基準値研究班編、(財)日本公衆衛生協会出版、1996）を元に設定した。）を用いる。

AST

男児	基準範囲 (IU/L)	女児	基準範囲 (IU/L)
0～1ヶ月	19～61	0～1ヶ月	20～71
2ヶ月	21～70	2ヶ月	21～73
3ヶ月	23～75	3ヶ月	21～75
4ヶ月	24～82	4ヶ月	22～76
5ヶ月	26～86	5ヶ月	22～76
6ヶ月	25～85	6ヶ月	22～76
7ヶ月	26～86	7ヶ月	22～76
8ヶ月	25～84	8ヶ月	21～75
9ヶ月	24～81	9ヶ月	21～74
10ヶ月	23～77	10ヶ月	20～73
11ヶ月	23～74	11ヶ月	20～72

ALT

男児	基準範囲 (IU/L)	女児	基準範囲 (IU/L)
0～1ヶ月	10～50	0～1ヶ月	11～68
2ヶ月	11～55	2ヶ月	11～69
3ヶ月	12～62	3ヶ月	11～69
4ヶ月	13～64	4ヶ月	11～69
5ヶ月	13～65	5ヶ月	11～67
6ヶ月	12～62	6ヶ月	10～63
7ヶ月	11～58	7ヶ月	10～61
8ヶ月	10～54	8ヶ月	9～57
9ヶ月	10～50	9ヶ月	8～52
10ヶ月	8～45	10ヶ月	7～46
11ヶ月	8～42	11ヶ月	6～41

BUN

男児	基準範囲 (mg/dL)	女児	基準範囲 (mg/dL)
0～1ヶ月	4.0～15.4	0～1ヶ月	3.6～16.2
2ヶ月	3.9～15.1	2ヶ月	3.3～15.8
3ヶ月	3.9～14.7	3ヶ月	3.1～15.4
4ヶ月	3.5～14.2	4ヶ月	3.0～15.1
5ヶ月	3.5～14.3	5ヶ月	2.9～15.0
6ヶ月	3.7～14.7	6ヶ月	3.2～15.5
7ヶ月	4.0～15.4	7ヶ月	3.7～16.3
8ヶ月	4.7～16.7	8ヶ月	4.3～17.3
9ヶ月	5.3～17.9	9ヶ月	5.0～18.5
10ヶ月	6.3～19.6	10ヶ月	5.7～19.7
11ヶ月	7.4～21.4	11ヶ月	6.5～21.0

CRE

男児	基準範囲 (mg/dL)	女児	基準範囲 (mg/dL)
0～11ヶ月	0.2～0.6	0～11ヶ月	0.0～0.8

DBil

男児	基準範囲 (mg/dL)	女児	基準範囲 (mg/dL)
1ヶ月	0.2～1.3	1ヶ月	0.2～1.6
2ヶ月	0.1～1.0	2ヶ月	0.1～1.2
3ヶ月	0.1～0.8	3ヶ月	0.1～0.8
4ヶ月	0.1～0.7	4ヶ月	0.1～0.6
5ヶ月	0～0.6	5ヶ月	0.1～0.6
6ヶ月	0～0.6	6ヶ月	0.1～0.5
7ヶ月	0～0.6	7ヶ月	0.1～0.5
8ヶ月	0～0.6	8ヶ月	0.1～0.5
9ヶ月	0～0.5	9ヶ月	0.1～0.4
10ヶ月	0～0.5	10ヶ月	0.1～0.3
11ヶ月	0～0.4	11ヶ月	0.1～0.3

4. 治療薬剤と投与方法について

4.1 治療薬剤

サンドスタチン皮下注用（別添 1 参照）：サンドスタチン（オクトレオチド）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 6-12）。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

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)
発疹	—	1 例 (0.6)	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例 (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。

4.4 投与に使用する器材

トップシリンジポンプ TOP-8200（株式会社トップ 別添 2 参照）
 ポータブルインスリン用輸液ポンプ（承認番号：22400BZX00342000）でインスリン中心としたホルモン剤の持続皮下投与用として使用承認されているポータブル輸液ポンプである。本研究では、オクトレオチド投与の目的で使用される。本研究では、附属品としてトップ留置針携帯ポンプ用（認証番号：21500BZZ00171000）、トッププラスチックシリンジ携帯シリンジポンプ専用（届出番号：13B1X00085000049）を使用する予定である。

4.5 持続血糖測定装置

皮下留置型持続血糖測定装置（日本メドトロニック（株）、別添 3 参照）メドトロニック ミニメド CGMS-Gold（承認番号：22100BZY00010000）を使用する。皮下留置した専用センサーを使用して最大 3 日間の連続血糖測定が可能である。新生児においても使用経験があり、年長児・成人同様に使用できる。本研究では、初期血糖上昇効果の判定、中止時における血糖値の日内変動検討のために使用する。

5. 研究の方法

5.1 デザイン

介入研究：多施設共同非盲検試験

臨床試験は倫理上の観点から全例実薬により、対照群は設けない。

5.2 登録の手順

担当医による同意書の取得と症例登録

本臨床試験実施施設の担当医は患者発生時に代諾者に研究の説明書を用いて説明したうえで、臨床試験参加についての同意書を取得する。同意取得後、登録フォーム（別添）に必要な事項を記載し研究事務局へ FAX で送信する。

[登録の際に必要な情報]

- ① 臨床情報提供についての同意の有無
- ② 登録時患者情報、臨床検査所見
- ③ 遺伝子検査の必要性の有無

事務局での症例登録

研究事務局は、登録フォームを確認の上、24 時間以内に登録の適格性を判定し、担当医に電子メールで連絡する。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、必要な資材・薬剤を各医療機関に提供する（持続血糖測定装置とその付属品、ポータブル輸液ポンプとその付属品、オクトレオチド）。

連結可能匿名化

治療施設担当医は患者氏名と登録コードの対照表を作成し、以後の観察及び検査項目の登録は登録コードを用いて行う。

患者登録の連絡先と受付時間

大阪市立総合医療センター 臨床研究センター

TEL：06-6929-1221(代表)

FAX : 06-6929-1090

平日 9~17 時 (祝日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

E-mail : scorch-study@med.osakacity-hp.or.jp

5.3 治療計画

初期治療は入院にて行い、症状改善に応じて外来治療へ移行して継続する。

① 初期治療 (オクトレオチド投与開始後 48 時間まで)

哺乳前 (または食前) の簡易血糖測定を 1 日 4 回以上行って、オクトレオチド開始 24 時間前までに持続ブドウ糖静注などの方法で、血糖値 45 mg/dL 以上に安定化させる。その時点で、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。

その後、持続血糖測定装置と心拍モニターを装着し、記録を開始する。24 時間後、オクトレオチド持続皮下注射をポータブル輸液ポンプを用いて 5 μ g/kg/日より開始、哺乳前 (または食前) の簡易血糖測定を 1 日 4 回行い、血糖 110 mg/dL 未満の場合にはオクトレオチド持続皮下注射を 25 μ g/kg/日を上限として 5 μ g/kg/日ずつ増量する。

オクトレオチド治療開始後 48 時間は低血糖に対する補助治療、その他の合併疾患に対する治療の内容は変更しないこととし、この間の血糖値の調節はブドウ糖輸液速度とオクトレオチド皮下注量の増減で対応することとする。

持続血糖測定装置での血糖測定はオクトレオチド開始前 24 時間から開始後 48 時間まで継続する。持続血糖測定中の高血糖に対しては、ブドウ糖輸液量の減量で対応する (下記参照) が、輸液を中止しても高血糖が持続する場合のオクトレオチドの減量は主治医の判断に委ねる。また、投与中にその他の有害事象が発生した場合のオクトレオチドの減量も主治医の判断に委ねるが、オクトレオチドによることが明らかな重篤な有害事象が発生した場合は原則的にオクトレオチド投与を中止、オクトレオチドの続行により当該有害事象の増悪、又は回復の阻害の可能性があると判断された場合は、オクトレオチドの減量を考慮することとする。

[オクトレオチド増量の基準について]

血糖値 110 mg/dL は、日本糖尿病学会が定める空腹時血糖値の上限である。乳児、新生児における哺乳前 (又は食前) 血糖値の正常上限値より高い可能性があるが、本治療では許容される範囲での非生理的高血糖を実現して、ブドウ糖輸液量を減量することが目的であるため、哺乳前 (又は食前) 血糖値 110 mg/dL 未満をオクトレオチド増量の基準と設定した。

[高血糖時のブドウ糖輸液量変更の手順]

哺乳前 (又は食前) 血糖値の 200 mg/dL 以上が 2 回以上連続する場合、ブドウ糖輸液量の減量を行う。血糖上昇が見られても 48 時間以内に効果が減弱することがあるので、哺乳前 (又は食前) 血糖測定を継続しながら 10-20% ずつ輸液量を減量することを原則とする。ただし、極端な高血糖やその他の臨床状態の変化によりブドウ糖輸液の減量方法は変更可能とする。

[ブドウ糖静注量・オクトレオチド投与量変更の際の判断根拠、実施内容の記載について]
治療中のブドウ糖静注量・オクトレオチド投与量の変更にあたっては、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。

② 継続治療 (オクトレオチド投与開始後 48 時間以降)

上記のオクトレオチド投与量の範囲で血糖上昇が得られて他の治療 (高濃度ブドウ糖輸液、持続注入など) を減量することができ、かつ主治医の判断でオクトレオチドの中止を要する副作用を認めなかった場合は、治療を継続しつつ血糖値に応じて 25 μ g/kg/日を上限としてオクトレオチド投与量を主治医の判断により調整して、ポータブル輸液ポン

プを用いて投与する。継続治療中は下記の基本方針に沿って診療を行うが、合併症など臨床症状の変化に対しての診療は主治医の裁量とする。継続治療中のブドウ糖静注量、オクトレオチド投与量、低血糖に対する補助治療、その他の合併症に対する治療内容の変更の際は、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。

5.5 の観察及び検査項目を別表 1 の観察・検査スケジュールに従って観察期間終了後 1 年以内の追跡調査まで続行する。なお、観察期間は軽快による治療終了又は研究期間終了までとする。また、治療中は簡易血糖測定器による自己血糖測定を施行し、退院した場合も継続する。治療中の有害事象を把握し研究事務局より各研究参加施設に連絡を行う。

[継続治療中の血糖管理の基本方針]

継続治療中の簡易血糖値の測定頻度は、別表 1 に規定の観察スケジュールを最小限とするが、可能な限り連日測定する。原則として、一日のうち最も長い哺乳（又は食事）間隔の後の最初の哺乳（又は食事）前に測定する。低血糖症状が疑われる際には随時に測定する。また、血糖低下傾向のあるその他の時間帯での測定も主治医の指示により患者ごとに随時追加する。在宅時の簡易血糖測定値は、別途配布する患者日誌に全測定値を随伴症状と共に記録する。

- ・ 45 mg/dL 未満の低血糖を避けつつ、持続輸液からの離脱を目標としてオクトレオチド投与量を調節する。
- ・ 治療中の 45 mg/dL 未満の低血糖に対しては、可能であれば摂食、摂食困難な場合はブドウ糖静注（0.2-0.4 g/kg/回）又はグルカゴン 0.02mg/kg の静注ないし筋注により対応する。施行後に血糖値の上昇を確認する。
- ・ オクトレオチド持続皮下注射 25 μ g/kg/日においても、輸液からの離脱が困難な場合や離脱後の血糖値が安定しない場合は、低血糖気味となる時間帯にあわせて糖原病用ミルク（明治 GSD-N）やコーンスターチ（ \sim 2g/kg/回）を併用すると離脱可能となる場合がある。コーンスターチは生後 6 か月以降の開始とする。より重症の場合は、胃瘻の造設による持続経管栄養を行うこともできる。
- ・ 上記治療においても血糖維持が困難な場合は、グルカゴン 1-20 μ g/kg/時の持続静注が有効なことがあるが、長期の継続は困難である。オクトレオチドと併用することもできる。
- ・ オクトレオチド、グルカゴンの治療においても、血糖コントロールが困難と判明した場合は、その時点で外科的治療*を考慮する。（* 外科治療は、小児の膵切除に経験のある小児外科医・膵臓外科医が行うことが必要である。本症の診療に経験のある小児内分泌医、術中迅速診断の経験の豊富な病理医の存在も不可欠である。）95%以上の膵垂全摘は極力避ける。遺伝子検査により父由来の ABCC8 ないし KCNJ11 の片アレル変異が同定されれば、膵局所性病変の可能性がある。この場合は、内科的治療で血糖コントロールが可能であっても、膵部分切除により後遺症なく根治して内科的治療も不要になる可能性がある。そのため、18F-DOPA による膵 PET 検査を遺伝子検査により局所性病変の可能性があると判明した時点で早期に施行する。両アレル変異が同定される場合は、びまん性病変が確実であるため PET 検査は不要である。
- ・ 継続治療中にオクトレオチドによると考えられる有害事象が発生した場合や、ブドウ糖輸液を中止しても高血糖が持続する場合の投与の中断又は減量については、初期治療中の対応に準じる。中断又は減量の期間や程度については担当医師が決定する。まれな有害事象であるが、壊死性腸炎の発症には注意が必要で、治療中の腹部膨満に注意する。胆石の発症では必ずしも治療中断の必要はないが、定期的な腹部超音波検査でフォローし、程度に応じて対応する。減量や中断により改善した場合は、担当医師の判断で投与量に戻すことや投与再開ができる。

③ 治療終了

オクトレオチド治療を継続した結果、軽快により治療を終了する場合は、薬剤投与終了の上で持続血糖測定装置を使用して 3 日間の血糖値連続測定を行うとともに、その間に生後 6 か月以内は 4~6 時間、6~12 か月では 6~8 時間、1~5 歳では 12 時間の絶食時間を一度以上入れることとし、低血糖 (<45mg/dL) を起こさないことを最終的な治療終了の条件とする。

治療終了時に発達検査を実施する。

また、観察期間終了後 1 年以内に身長、体重及び頭囲測定を実施する。

[オクトレオチド投与量設定の根拠]

本治療は、先進各国で保険承認はないが多くのガイドラインに取り上げられており、Arnoux らの Best practice guideline(2010) (文献 2) では 10-50 μ g/kg/日、英国 NHS による East Cheshire ガイドライン (2011) (文献 18) では 5-20 μ g/kg/日、日本小児内分泌学会 (2006) (文献 11) では 2-15 μ g/kg/日、また、この分野で世界をリードする米国フィラデルフィア小児病院 (DeLeón) の総説(2007) (文献 19) では 5-20 μ g/kg/日とされている。日本小児内分泌学会の治療ガイドラインの投与量は比較的低用量であるが、古い文献ほど低用量の傾向があり、最近のトレンドは高用量になる傾向にある。

日本でのオフラベル使用 15 例を集積した Yorifuji らの報告(文献 13)では、オクトレオチドとして 25 μ g/kg/日を上限とした場合、全例がブドウ糖輸液から離脱しており、投与開始時の軽度の消化器症状と 17 μ g/kg/日以上を投与した場合に 2 歳以降に現れる成長率の低下を除くと重篤な副作用はなく治療が可能であった。長期使用例の成長率低下も症状改善に伴うオクトレオチドの減量によって回復している。

上記ガイドラインや総説に記載はないが、文献上オクトレオチドによると考えられる最も重篤な有害事象は 2010 年に報告された壊死性腸炎である(文献 14)。2009 年までに海外で 7 例の報告がみられる。15-192 μ g/kg/日の使用量の範囲で発症している。使用量と発症頻度との相関は明らかではなく、まれな有害事象である。早期に同定して対応することで予後の改善が期待できるため、プロトコル上十分な注意喚起を行うことで対応する。

投与方法は頻回皮下注射と持続皮下注射が認められているが、頻回皮下注射では在宅医療が困難であること、Yorifuji らの報告によると頻回皮下注射から持続皮下注射に変更した症例の多くは同等の効果を得るためのオクトレオチドの総使用量が減少したことより、本臨床試験では持続皮下注射と設定した。

なお、現在、皮下投与で承認を取得している成人の用法用量においては 300 μ g/日を 1 日量の上限としており、体重 50kg の場合、6 μ g/kg/日となる。体重換算での比較では、本研究の投与量の上限は、成人の投与量の約 4 倍となるが、(1) 上記の論文報告(文献 13)から 25 μ g/kg/日を上限とすることで、全例が輸液離脱できたこと、(2) 本臨床試験の最大使用量が海外での使用量 5-50 μ g/kg/日と比べて多い方ではないこと、(3) 同年齢層の乳幼児においてオクトレオチドが使用される他の疾患として、先天性又は術後の乳び腹水、乳び胸水が最も高頻度に報告されているが、乳び胸水の場合の使用量が持続静注により 7.2-240 μ g/kg/日となっており (文献 20)、今回の投与量が際立って多いとは言えないと考えられる点などから、適切な設定と考えられる。

5.4 補助診断

① 遺伝子検査

各研究参加施設で、代諾者より別途同意説明文書を用いて同意を得る。同意の報告とともに、患児、両親の EDTA 抗凝固血 1-2mL を大阪市立総合医療センター遺伝子診療部に送付し、ABCC8、KCNJ11 の全エクソンシーケンスによる遺伝子解析を行う。遺伝子解析にかかる費用は研究事務局が負担する。

なお、研究参加時点において当該検査を施行済みの場合、再検査は不要とする。

② 18F-DOPA PET

遺伝子解析結果が、父由来片アリル変異である場合は、局所性病変の可能性があるため、木沢記念病院にて¹⁸F-DOPA PET を施行し、病変の局在性を検討する。¹⁸F-DOPA PET 施行に際しては、別途同意説明文書を用いて代諾者より同意を得る。この結果をもって以後の長期的な治療方針の方向性を決定する。PET 検査にかかる費用は研究事務局が負担する。

5.5 観察及び検査項目（別表 1）

① 患者背景

患者背景（生年月日、性別、身長、体重、新生児所見、家族歴）は、症例報告書（CRF）の一部として収集する。試験開始時に罹患しているすべての疾患、併用薬剤、併用療法* について調査する。

* 他の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調査する。

② 身体計測

登録時及び各規定時(又は中止時)に、身長、体重、頭囲を計測する。

③ オクトレオチド投与量

④ 臨床検査

末梢血血液像：血算、白血球分画

生化学検査：哺乳前（又は食前）血糖*、Na、K、Cl、Ca、AST、ALT、ALP、LDH、TBil、DBil、 γ GTP、BUN、CRE、TP、ALB、総コレステロール

内分泌学的検査：インスリン、FT4、TSH、IGF-1

*持続ブドウ糖輸液・経腸栄養の持続注入は続行可とする。

簡易血糖測定値

【註】簡易血糖値の測定頻度は、別表 1 に規定の観察スケジュールを最少限とするが、連日測定することが望ましい。

可能な限り一日のうち最も長い哺乳（又は食事）間隔の後の最初の哺乳（又は食事）前に測定する。低血糖症状が疑われる際には随時に測定する。また、血糖低下傾向のあるその他の時間帯での測定も主治医の指示により患者ごとに随時追加する。在宅時の簡易血糖測定値は、別途配布する患者日誌に全測定値を随伴症状と共に記録する。

⑤ 発達検査

新版 K 式発達検査 2001（Kyoto Scale of Psychological Development 2001）を用いる。

⑥ 腹部・胸部超音波検査

超音波検査により、胆嚢の形態、胆石の有無、心筋肥厚の有無を評価する。

[心筋肥厚の評価方法]

傍胸骨アプローチによる左室短軸断層蔵をガイド下に腱索～乳頭筋レベルの左室 M モード記録から心室中隔径、左室径、左室後壁厚を計測する。心電図を同期して QRS の立ち上がりの時点で境界面の前縁から次の境界面の前縁までを計測する。

⑦ 持続血糖測定

皮下留置型持続血糖測定装置を用い、オクトレオチド持続皮下注射療法開始前 24 時間から開始後 48 時間までの測定を行う。測定結果は CGMS ソリューションソフトウェアを用いて本体より読み込み、Excel データとして保存し解析に用いる。初期治療時および治療終了時の測定を必須とする。

⑧ 心拍モニター

心拍モニター測定装置を用い、オクトレオチド持続皮下注射療法開始前 24 時間から開始後 48 時間までの異常の有無を確認する。

⑨ ブドウ糖静注量

ブドウ糖持続静注量と血糖上昇のための随時静注量から、24 時間ブドウ糖静注量を算出する。

⑩ オクトレオチド血中濃度測定(中央測定)

EIA 法を用い、オクトレオチド血中濃度を測定する。

⑪ 有害事象

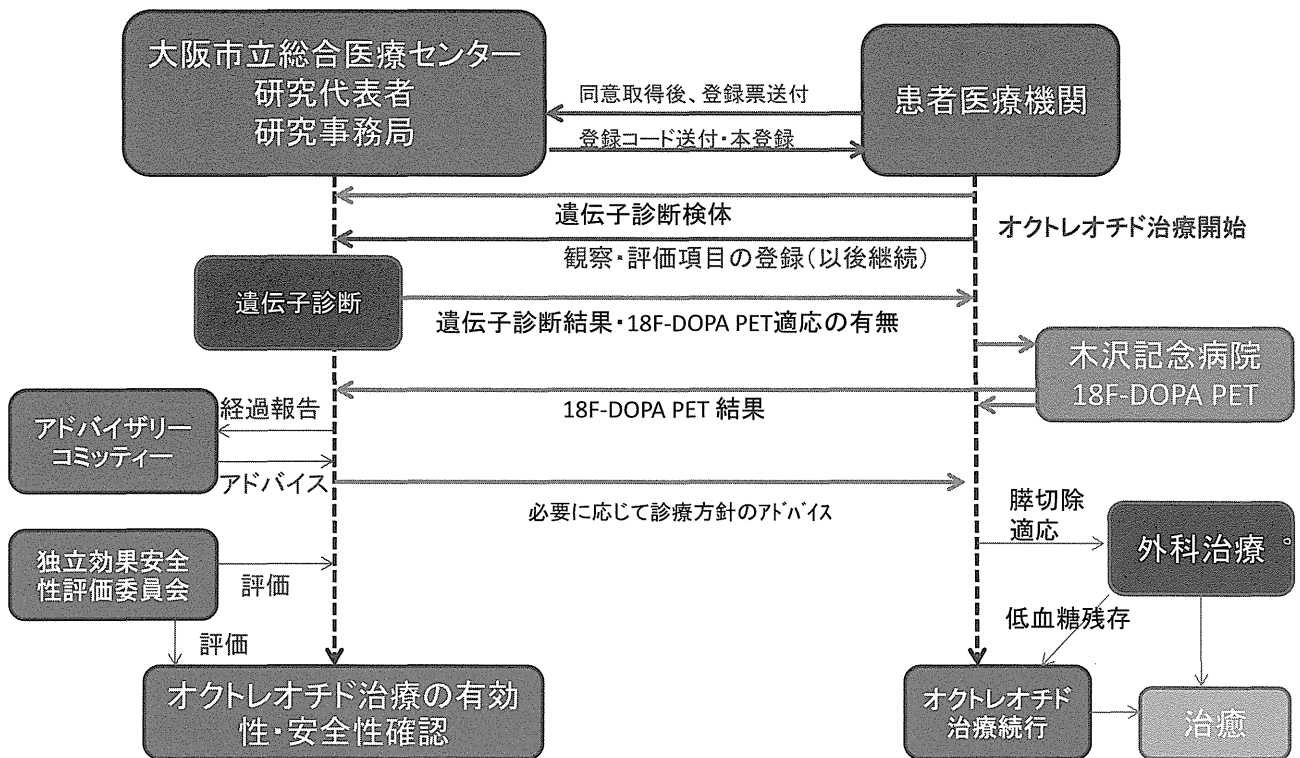
「11.有害事象発生時の取扱い」に定義する有害事象について、事象名、重症度、因果関係、発現日、経過を観察する。

⑫ 規定観察・検査スケジュール（別表1）以外の臨床情報

上記②～⑩の規定の観察項目が、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、症例報告書（CRF）に記録する。

【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、これらの項目を設定した。



6. 目標症例数および研究実施期間

目標症例数：5例

【設定根拠】

先行研究の本症患者15例の後方視的検討では有効率100%であった（文献13）が、疾患の性質上有害事象を検討するための第3相試験が不可能と考えられるため、発症頻度から研究期間内に集積可能な最大限の症例数として設定した。

研究実施期間：臨床研究登録後～平成29年3月31日

（患者登録は平成28年3月31日までとする。）

7. データの収集

7.1 データの収集

データセンターを株式会社ファイブリングスに設置し、症例データベースを作成する。研究参加施設担当医は、観察および検査項目を各時点の症例報告書（CRF）に記載し、FAXで事務局に送付する。

7.2 データクリーニング

本研究事務局では、提出された前登録票、本登録後の担当医による入力データ、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、電子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定したうえで、データセンターにおいて共同データベースへの入力作業を行う。

8. モニタリング

本臨床試験では別途定める「モニタリングに関する手順書」に則り、FAX、電話及び電子メールを通信手段とする中央モニタリングを実施する。なお、必要な際には各施設の手続きに従い実地によるモニタリングを実施する。

9. 評価項目・方法

9.1 有効性の評価

[主要評価項目]

（短期有効性）投与開始前 24 時間と、投与開始後 48 時間以内で同一治療*条件ごとの平均血糖値を患者ごとに比較し評価する。平均血糖値が投与前と比較して 50 mg/dL 以上上昇したものを有効例とし有効例/総患者数を有効率として評価する。

* 同一治療とは「持続ブドウ糖静注量が同一」、及び「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）の内容が同一」であることと定義する。

* 同一被験者について治療前後の血糖値を比較するため、測定値の独立性がないこと、疾患の性質により被験者の数が少ないことから、治療前後の血糖値の変化を統計学的に処理することが困難と考えられるため、臨床的に有用と考えられる上記指標を用いて有効性を評価することとする。有効症例がある場合は、有効性ありと評価されるが、臨床的有用度に関しては、9.3の独立効果安全性評価委員会にも諮問する。

[副次評価項目]

①（長期有効性）投与開始 1 週後（±2 日）、2 週後（±3 日）、4 週後（±3 日）、以後は 3 か月ごと（±3 週間）に投与開始後 1 年又は治療終了のどちらか早い方までの各ポイントでブドウ糖輸液量を観察する。ブドウ糖輸液量が 6 mg/kg/分(8.64 g/kg/日)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。

②発達予後（発達テストによる発達指数）。治療開始後 1 年以上経過を観察できた患者について検討し、発達指数 70 以上を正常域、69 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。重篤は意識障害を伴い他者の介助、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。

9.2 安全性の評価

[評価項目]

身体計測値、有害事象、臨床検査、腹部・胸部超音波検査、心拍モニターにより治療の安全性を評価する。

[設定根拠]

臨床検査項目及び有害事象は標準的な安全性評価項目であるため設定した。さらに、本治療法特有に報告される副作用（4.3）を評価するため上記項目を設定した。

9.3 独立効果安全性評価委員会

有効性・安全性をより客観的に評価するため、独立効果安全性評価委員会を設置する（平野慎也（大阪府立母子保健総合医療センター）、大日方薫（順天堂大学浦安病院）、河田興（京都医療センター））。独立効果安全性評価委員会は臨床試験終了後の本薬剤の安全性、有効性を独立に評価するほか、試験進行中の経過を定期的・随時に報告を受け、必要な評価を行う。

10. 治療の中止基準

以下の場合にはプロトコル治療を中止する。なお、中止時には治療終了時の検査項目を可能な限り実施する。

- ①重篤な副作用が発現し、主治医ないし研究事務局がプロトコル治療継続の適応でないと判断した場合
- ②オクトレオチドを 25 μ g/kg/日まで増量しても、血糖 45 mg/dL 以上を維持するために必要な補助治療の減量ができない場合は開始後 48 時間の持続血糖測定終了後、プロトコル治療を中止する。
- ③代諾者が同意を撤回した場合

11. 有害事象発生時の取扱

11.1 有害事象の定義

有害事象とは、試験薬投与開始日から最終投与後7日までに発現した、被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む。）をいい、本試験薬との因果関係の有無は問わない。

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。

11.2 予想される有害事象

- ① 消化器：嘔気、嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満
- ② 皮膚：皮膚発赤、そう痒感、注射部位の疼痛
- ③ 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
- ④ 代謝・栄養：高血糖、ALP上昇、Ca低下

11.3 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

11.4 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。

- ① 軽度：日常生活に支障をきたさない程度のもの（無処置で容易に耐えられる）
- ② 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)

- ③ 高度：日常生活を送れなくなったもの

11.5 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。

11.6 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。

11.7 重篤な有害事象への対応

① 患者への対応

担当医は、有害事象を認めたときは直ちに適切な処置を行うとともに、症例報告書(CRF)に記載する。治療中に本剤によることが明らかな重篤な有害事象が発生した場合は原則的に中止、オクトレオチドの続行により当該有害事象の増悪、又は回復の阻害の可能性があると判断された場合は、オクトレオチドの減量を考慮することとする。判断の基準は主治医の裁量に委ねる。また、試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合は患者にその旨を伝える。

② 研究事務局への報告

研究参加施設の責任医師は、重篤な有害事象の発現を知り得た時点から24時間以内に、当該事象の内容を研究事務局に連絡する。この初回報告に続いて、3日以内の早い時期に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。

③ 研究参加施設の長への報告

責任医師は直ちに所属する研究参加施設の長に文書にてその内容を報告する。

④ 研究事務局の対応

研究事務局担当者は有害事象の重篤度の評価を行い、重篤（24時間以内）、非重篤（1週間以内）に各研究参加施設担当者に電子メールにより連絡を行う。研究代表者はまた、a advisory committee（緒方勤（日本小児内分科学会理事長）、大藪恵一（同副理事長）、横谷進（同前理事長）、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）、および独立効果安全性評価委員会（平野慎也（大阪府立母子保健総合医療センター）、大日方薫（順天堂大学浦安病院）、河田興（京都医療センター））へ報告し必要な指示を得る。

12. 研究の終了、中止、中断

12.1 研究の終了

研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は臨床試験を終了する。なお、臨床試験が終了した際は、研究責任医師は、速やかに研究終了報告書を施設長に提出する。

- ① 予定実施症例数に達し、すべての症例の観察期間が終了した場合
- ② 予定試験実施期間の終了時期に達した場合

12.2 研究の中止、中断

研究代表者は下記の情報が得られた場合には、臨床試験の一部又は全体の中止、中断について検討する。

- ① 「予測できない」重篤な有害事象の発生
- ② 「予測される」重篤な副作用の発生件数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が試験薬のインタビューフォームから予測できないことを示す情報
- ③ 副作用の発生件数、発生頻度、発生条件などが著しく変化したことを示す研究報告
- ④ がんその他の重大な疾病、障害もしくは死亡が発生する恐れがあることを示す研究報告
- ⑤ 試験実施体制の変更（例：責任医師の異動など）により、試験の継続が困難と判断された場合
- ⑥ その他、試験実施中の新たな情報又は情勢の変化により、試験継続が不適切と判断された場合。

13. 倫理的事項

13.1 患者の保護

患者の個人名と登録コードの対照表は、患者が受診した施設にのみ存在し、いかなる理由があっても、提出を依頼されることはない。

13.2 倫理指針への対応

本臨床試験は Helsinki 宣言（2013 年 10 月、WMA フォルタレザ総会（ブラジル）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、研究実施計画書及び患者への同意説明文書は各研究参加施設の倫理審査委員会において承認を得る（内部委員、外部委員より構成）。

13.3 被験者に説明し同意を得る方法

症例登録に先だって、担当医は代諾者に各施設の倫理審査委員会にて承認が得られた説明文書を渡し、口頭で詳しく説明する。保護者は説明文書の内容を理解した上で、書面による同意を得る。

「代諾者」を以下の通り定義する。

本臨床試験への参加について、被験者に代わって同意をすることが正当なものと認められる者。被験者の親権者、後見人その他これらに準じる者で、両者の生活の実質や精神的共同関係から見て、被験者の最善の利益を図りうる者。

なお、本臨床試験でいう代諾者には、両親又は法的保護者が該当すると考えられる。

担当医は、被験者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、研究に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得ることとする。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

- ① 研究への参加は任意であること、同意しなくても不利益を受けないこと、同意は撤回できること
- ② 研究の意義（背景）、目的、対象、方法、実施期間、予定被験者数
- ③ 研究に参加することにより期待される利益、起こりえる不利益
- ④ 個人情報を含めた試料等の取扱い、保存期間と廃棄方法、研究方法等の閲覧
- ⑤ 研究成果の発表及び特許等が発生した場合の取り扱い
- ⑥ 研究に係る被験者の費用負担、研究資金源と利益相反
- ⑦ 研究の組織体制、研究に関する問い合わせ、苦情等の相談窓口（連絡先）
- ⑧ 健康被害が発生した場合の対応と補償の有無

13.4 医療機関の倫理審査委員会の承認

本研究への参加に際しては、研究実施計画書及び患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会で承認されなければいけない。

13.5 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試験に関わる者のCOIについては、当該機関の規定に従う。

研究代表者など、本臨床試験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。

14. 被験者の人権への配慮（プライバシーの保護）

患者の個人名と登録コードの対照表は、患者が受診した施設にのみ存在し、いかなる理由があっても、提出を依頼されることはない。

また補助診断項目に含まれる遺伝子検査、18F-DOPA PET検査については実施に先立ち、実施施設（大阪市立総合医療センター、木沢記念病院）の倫理審査委員会で承認を得た同意説明文書により代諾者の同意を得るものとする。

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

利益：本研究参加により、高インスリン血症による低血糖が改善し神経後遺症などの不利益が回避されることが期待される。

不利益：持続皮下注用の輸液ポンプや持続血糖測定装置の装着に伴う痛みと、オクトレオチドの使用による副作用発生の可能性が考えられる。

16. 患者の費用負担

臨床試験に必要なオクトレオチド製剤、インスリンポンプとその付属品、持続血糖測定装置とその付属品に関しては研究事務局が購入して各参加施設に供与する。高インスリン血症の診療のうち、保険診療に関わる部分については通常の診療として保険償還を請求する。

遺伝子検査、PET検査にかかる費用は研究費で負担し、患者に費用請求は行わない。

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

本研究に起因して健康被害が発生し研究参加施設に保証の責任が生じた場合は、その健康被害が研究参加施設の故意又は重大な過失による場合を除き、研究事務局がその一切の責任を負う。

なお、この健康被害には、臨床試験にかかわる業務の一部を委託した場合における当該業務により生じた健康被害を含む。

17.2 保険

研究事務局は、臨床試験に関連して被験者に生じた健康被害の治療に要する費用その他の損失を補償するための手順を定めるとともに、その履行を確保するための保険に加入する。

18. 研究資金

平成24年度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）および、平成27年度日本医療研究開発機構研究費 医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究事業）「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」（課題番号 未定）による。

19. 試料等の保存

補助診断のために行う遺伝子検査のための試料は、先天性高インスリン性低血糖症の遺伝子解析研究の説明文書に記載された保存方法に準じて大阪市立総合医療センター臨床研究センターにおいて保存される。

20. 記録等の保存

20.1 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、本臨床試験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研究事務局とその対応について協議する。

20.2 研究参加施設

研究参加施設の長又は研究事務局の設置者が保存すべき必須文書は、本研究の中止もしくは終了後3年が経過した日まで適切に保存する。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研究事務局とその対応について協議する。

20.3 研究責任医師

研究責任医師は、試験の実施に係る文書を本研究の中止もしくは終了後3年が経過した日まで適切に保存する。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研究事務局とその対応について協議する。

21. 研究結果の総括

研究代表者は最終症例の登録終了から1年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。効果安全性の評価については、独立効果安全性評価委員会に対して全経過を報告し、その評価を受ける。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。

22. 研究成果の発表

本臨床試験は、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 「臨床試験登録システム」に登録する。成果は研究班、日本小児内分泌学会に帰属し、個人が同定されない形で学会、学術誌等に報告される。

23. 実施計画書等の変更

臨床試験実施計画書の改定が必要となった場合、研究代表者は advisory committee と十分協議、検討し、改訂された臨床試験実施計画書 (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、改訂された臨床試験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、実施医療機関の長及び、参加施設責任医師に報告する。

24. 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.

(18) National Health Service East Cheshire. 2011 Prevention Detection and Management of Hypoglycaemia in the Newborn

(19) De León DD, Stanley CA. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007 ;3:57-68.

(20) Animitra Das, Prakeshkumar S Shah. Octreotide for the treatment of chylothorax in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):1-16.

(別表 1) 観察・検査スケジュール

観察項目

	登録時	治療前 1 週以内	治療開始時	48 時間後 まで	1 週間 (±2 日)	2 週目から 4 週後	5 週目から 1 年 後又は治療終 了時まで	1 年後又は治 療終了時	観察期間終了後 1 年以内*5
頻度	1 回	1 回	1 回	1 回	1 回	1 回/1 週(±3 日)	1 回/3 か月 (±3 週間)	1 回	期間中 1 回
患者背景情報	○								
身長		○					○	○	○
体重		○			○	○	○	○	○
頭囲		○					○	○	○
オクトレオチド投与量 (μg/kg/日) *1			○	○	○	○	○	○	
平均ブドウ糖静注量 (g/kg/日)			○	○	○	○	○	○	
併用薬・併用治療*2 の内容*1			○	○	○	○	○	○	
有害事象*1			○	○	○	○	○	○	

臨床検査

血糖値*3		○	○	○	○	○	○	○	
簡易血糖測定記録			○ (開始前 24 時間から開始後 48 時間、哺乳前又は食前の 1 日 4 回)		○ (連日、哺乳前又は食前)	○ (連日、哺乳前又は食前)	○ (週 3 回以上)		
末梢血液像 (血算、白血球分画)		○			○	○	○	○	
生化学検査 (Na、K、Cl、Ca、AST、ALT、LDH、ALP、TBil、DBil、γGTP、BUN、CRE、TP、ALB、総コレステロール)		○			○	○	○	○	
インスリン		○			○		○	○	
FT4、TSH、IGF-1		○					○	○	

その他検査

持続血糖測定			○ (開始前 24 時間~開始後 48 時間)					○ (治療終了の場合)	
心拍モニター			○ (開始前 24 時間~開始後 48 時間)						
オクトレオチド血中濃度					○				
腹部・胸部超音波検査		○			○ (期間内に 1 回)		○	○	
発達検査								○*4	

*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、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・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に実施する。

*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
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 別冊
(研究の実施体制)

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-study@ med.osakacity-hp.or.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.osakacity-hp.or.jp/ocgh/department/bumon/k_c.html