

2014/5025B

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患実用化研究事業

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24-26年度総合研究報告書

研究代表者 依藤 亨

平成27(2015)年3月

## 目 次

[I]	先天性高インスリン血症診療の現況について.....	3
[II]	総合研究報告書.....	4
	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	
[III]	分担研究者ごとの平成 24－26 年度研究のまとめ.....	8
[IV]	添付資料.....	12
[V]	研究成果の刊行に関する一覧表.....	68
[VI]	班員名簿.....	69
[VII]	主要原著論文別冊.....	70

## [I] 先天性高インスリン血症診療の現況について

先天性高インスリン血症は新生児、乳児期の持続性低血糖症の最も多い原因である。新生児期の重症低血糖症は重篤な中枢神経後遺症をきたしうるため、迅速・適切な対応が必要である。従来、高濃度ブドウ糖輸液やステロイド投与で血糖を維持しつつ、本症に対して唯一保険適用のあるジアゾキサイド内服投与を試みてきたが、新生児期発症の重症例の多くはジアゾキサイド不応性であった。中枢神経障害を避けるため、ジアゾキサイド不応例には 95%以上の膵全摘が行われてきたが、多くの症例では術後も低血糖が残存し、また治癒した症例の大部分は、術後インスリン依存性糖尿病を発症して、その成績は必ずしも良好なものではなかった。

近年、分子遺伝学的理解の進歩により、本症の診療は急速な進歩を遂げた。持続性先天性高インスリン血症の大部分は遺伝子異常によるものであり、原因遺伝子は多岐にわたるが、ジアゾキサイド不応性の重症例に限ると、約 90%は膵β細胞上の ATP 感受性カリウムチャネル ( $K_{ATP}$  チャネル) 遺伝子異常によるものであることが明らかになった。 $K_{ATP}$  チャネル性先天性高インスリン血症には、常染色体劣性、優性遺伝形式をとるもののほか、特殊な遺伝形式をとるものとして局所性病変が知られている。常染色体劣性、優性では異常β細胞は膵全体に存在する(びまん性)が、局所性先天性高インスリン血症では膵の一部に異常β細胞が集積しており、その他の部位のβ細胞は正常である。局所性先天性高インスリン血症は、父由来の  $K_{ATP}$  チャネル遺伝子異常をヘテロ接合性に持つ個体に発症することが知られている。すなわち、局所性先天性高インスリン血症は、 $K_{ATP}$  チャネル遺伝子 (*KCNJ11*, *ABCC8* 遺伝子) の遺伝子診断により疑われ、<sup>18</sup>F-DOPA PET を行うことで局在診断が可能である。臨床的に重要なことは、膵局所性病変であれば、病変部の局所切除により、後遺症なく治癒させることが可能なことである。

実地臨床で、ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症に遭遇した場合は、高濃度ブドウ糖輸液により血糖を維持しつつ、上記の検査を行って膵局所性病変の有無を検索し、局所性病変が同定されれば、膵部分切除を試みる。しかしながら、患児がびまん性病変をもつことが判明した場合や局所性でも膵頭部など手術困難な部位に病変が存在する場合には従来の困難が残存する。

オクトレオチドは持効型ソマトスタチンアナログで、先天性高インスリン血症に対する有効性は 1990 年前後から散発的に報告されてきた。我が国でもオフラベルで膵切除前の血糖維持の目的で使用されてきたが、近年、持続皮下注射により数年以内の経過で治癒する症例があることが明らかになってきた。すなわち、本剤の長期使用による治療がジアゾキサイド不応性、びまん性の本症患者において、膵全摘を回避して糖尿病の発症をみずに治癒に導くことができる手段となる可能性が明らかになった。しかしながら、現在オクトレオチドは先天性高インスリン血症に対して保険承認を得ている国はなく、本研究によりその有効性・安全性が確認されれば、有力な治療手段となる可能性がある。

## [II] 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

総括研究報告書

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（H24-難治等(難)-一般-070）

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

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、オクトレオチド持続皮下注療法の医師主導臨床研究を日本小児内分泌学会の協力を得て行う研究である。平成 24 年度に我が国での使用例を後方視的に調査し、インスリンポンプを使用した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を明らかにした。引き続き、より詳細に前方視的に有用性・安全性を確認するための臨床研究をデザインし、医薬品医療機器総合機構での対面助言の上、プロトコルの作成を行った。その結果、少数の前向き介入試験と観察研究としてのレジストリ研究を組み合わせる研究を行い、本療法の有効性・安全性を確認したうえで保険承認を目指すこととした。レジストリ研究は平成 25 年 8 月に開始し、目標 15 例のところ 14 例を登録してデータ登録中である。また、介入試験は先進医療 B として行うこととなり、先進医療会議の承認を得て、平成 26 年 1 月 1 日より開始した。対象症例は、年間 10-15 例以内と考えられるため、あらかじめ可能性のある施設を先進医療協力医療機関として全国に配置して症例の集積をはかっている。当初、協力医療機関が不足していたが、徐々に増加して研究期間終了時点で目標 5 例中 4 例を登録した。従来の枠組みでは、本症のような治療に緊急性を要する新生児・乳児の超稀少疾患に対する本格的な臨床試験は困難であったが、本研究はそのモデルケースとなると考えられる。また、研究に遺伝子診断・18F-DOPA PET 診断も組み込み、医療方針の策定にあたっては事務局が積極的に関与して、世界最先端レベルの医療を提供できる体制を整えた。研究過程で、18F-DOPA PET 診断に関する基礎的、臨床的検討も並行して行っている（増江、西堀、緒方）。介入試験、観察研究とも、平成 26 年度末で予定症例に届かないため、1 年間の期間延長を行って研究を完遂することとなり、現在もデータの集積中である。

**(業務項目担当者名)**

**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・安全性に関する臨床試験**

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 副院長)

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科 部長)

**18F-DOPA PET 診断**

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)

緒方 勤 (浜松医科大学小児科 教授)

**A. 研究目的**

先天性高インスリン血症の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、それに反応不良な場合は中枢神経後遺症を避けるため膵垂全摘が行われてきたが、術後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。本研究は、膵垂全摘を極力さけるため、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持続皮下注療法の医師主導臨床研究を日本小児内分泌学会の協力を得て行い、最終的な保険承認を目指すための研究である。研究に遺伝子診断・18F-DOPA PET 診断も組み込み、最新の治療体制とするとともに18F-DOPA PET 診断に関する基礎的、臨床的検討も並行して行った。

**B. 研究方法**

(臨床試験)平成24年度に我が国での使用例を後方視的に調査し、オクトレオチドの

臨床的効果について、予備的検討を行った。引き続き、より詳細に前方視的に有用性・安全性を確認するための臨床研究をデザインし、医薬品医療機器総合機構での対面助言の上、プロトコルの作成を行った。その結果、先進医療として行う少数の前向き介入試験と観察研究としてのレジストリ研究を組み合わせて研究を行い、本療法の有効性・安全性を確認したうえで保険承認を目指すこととした(依藤、横谷、緒方、長谷川、有阪)。また、治療にあたり後遺症のない膵部分切除で治癒する可能性がある膵局所型先天性高インスリン血症を診断するため、遺伝子診断(依藤)と18F-DOPA PET 診断を行い、また18F-DOPA PET のより良い施行方法を検討した(増江、西堀、緒方)。

(倫理面への配慮)

臨床試験、遺伝子診断、18F-DOPA PET ともHelsinki宣言と関連ガイドラインに準拠した倫理面への配慮を行い、所属施設倫理審査委員会の承認の上、施行した。

**C. 研究結果**

当初の予定症例数、レジストリ研究15例以上、介入試験5例に対し、実際に期間内にエントリーできたのはレジストリ研究13例、介入試験4例であった。レジストリ研究では評価可能な11例中10例が臨床的に有効、介入研究では平均血糖50mg/dL以上の上昇とする当初の有効性項目の設定は達成できなかったが、そこに及ばない血糖上昇であった4例中2例が臨床的に有効で輸液を離脱した。重篤な有害事象はみられなかった。研究期間を1年間延長して目標症例数をリクルートする予定である(依藤、横谷、緒方、長谷川、有阪)。18F-DOPA PET

については、核種のより良い合成方法を確立するとともに、その診断的意義、限界を検討した。局在性病変では極めて有用な局在診断方法であることが確認できたほか、一部の症例ではびまん性、局所性の鑑別が困難であることも明らかになった（増江、西堀、緒方）。

#### 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多くの症例に対して、オクトレオチド皮下注射、持続皮下注射が有効で、一部症例では外科手術を回避できることが確認された。18F-DOPA PET は局所性病変の同定に極めて有用であるが、診断が困難な場合もあり、遺伝子診断、臨床所見と合わせた総合的判断が必要と考えられる。

#### 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してオクトレオチド皮下注射、持続皮下注射の有効性安全性を確認するための臨床試験を行った。予定症例数に不足しているが、大部分の症例に対して有効で、重篤な有害事象なく、輸液離脱して外科手術を回避できた。

#### F. 健康危険情報

業務項目報告参照。

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

- (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). 2013;78:891-7.

- (2) Yorifuji T, Masue M, Nishibori H. Congenital hyperinsulinism: Global and Japanese perspectives. Pediatr Int. 2014; 56(4):467-76.
- (3) Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. Annals Pediatr Endocrinol Metab 2014, 19; 57-68.
- (4) 増江道哉、西堀弘記、高田勲矢、依藤 亨 先天性高インスリン血症の 18F-DOPA PET による局在診断と治療予後 日児誌 2014, 118; 1342-1349.

##### 2) 学会発表

- (1) 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）
- (2) 依藤 亨、細川悠紀、川北理恵、増江道哉、西堀弘記、長谷川行洋、有阪 治、緒方 勤、横谷 進 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臨床試験 第 47 回日本小児内分泌学会（東京）
- (3) 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）

(4) 依藤 亨、細川悠紀、川北理恵、  
藤丸季可、玉川信吉、中村哲郎 わ  
が国の先天性高インスリン血症の  
臨床的・分子遺伝学的解析 第 27  
回近畿小児科学会（奈良）

(5) 依藤 亨 小児の低血糖症：  
update 第 24 回臨床内分泌代謝  
Update（大宮）

(6) 依藤 亨 小児低血糖の診かた  
第 28 回近畿小児科学会（アフタヌ  
ーンセミナー、大阪）

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

### [III] 分担研究者ごとの平成 24－26 年度研究のまとめ

タイトル	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・安全性に関する臨床試験
氏名 (所属機関)	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 副院長) 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)
研究成果の概要	
<p>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、オクトレオチド持続皮下注療法の医師主導臨床研究を日本小児内分泌学会の協力を得て行う研究である。本症の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、それに反応不良な場合は中枢神経後遺症を避けるため腓垂全摘が行われてきたが、術後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。先行研究の中で、局所型本症の診断・治療体制を本邦で初めて確立して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、びまん型や手術の難しい腓頭部局所型では治療の困難性が残存してきた。オクトレオチドは、海外では以前からオフラベルで使用され有用性は確立しているが、原因遺伝子型ごとの適切な使用方法は明らかではなかった。本研究では、平成24 年度に我が国での使用例を後方視的に調査し、インスリンポンプを使用した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を明らかにした(Yorifuji et al. Clin Endocrinol 2013;78:891)。引き続き、より詳細に前方視的に有用性・安全性を確認するための臨床研究をデザインし、医薬品医療機器総合機構での対面助言の上、プロトコルの作成を行った。その結果、少数の前向き介入試験と観察研究としてのレジストリ研究を組み合わせる研究を行い、本療法の有効性・安全性を確認したうえで保険承認を目指すこととした。レジストリ研究は平成25 年8 月に開始し、目標15 例のところ13 例を登録してデータ登録中である。また、介入試験は先進医療Bとして行うこととなり、先進医療会議の承認を得て、平成26 年1 月1 日より開始した。</p> <p><b>SCORCH スタディ</b></p> <p>平成 26 年 1 月 1 日から平成 27 年 3 月 31 日までに目標症例数 5 例に対し、4 例が登録された。有効性の検討では臨床的有効例が 2 例、無効例が 2 例であった。無効例の 1 例は初期治療による血糖上昇が見られず中止となっており、1 例は一過性に血糖上昇がみられたが、再度低下したため中止となった。臨床的有効例 2 例は初期治療による平均血糖値の上昇がそれぞれ 26.1 mg/dL, 19.3 mg/dL と研究実施計画書に規定した 50 mg/dL 以上の上昇に満たなかったものの、治療継続によりブドウ糖輸液量の減少が得られ、それぞれ治療開始後 5 日、11 日で輸液離脱可能となった。(長期有効性評価の著効率 50%)</p>	



治療中の低血糖は持続皮下注射の留置針の不具合で起こった1件のみであった。

発達予後については治療開始後1年未満のため未評価である。

有害事象は全4件報告された。試験薬との因果関係があると判断されたものは嘔吐、白色便の2件で、うち1件は試験薬の減量を要したが、中止を要したものはなかった。重篤な有害事象は見られなかった。

### SCORCH レジストリ

平成26年1月1日から平成27年3月31日までに13例が登録された。

有効性の検討として評価可能な11例中、臨床的有効例10例であった。

主要評価項目として規定された治療開始後4週でのブドウ糖輸液量は有効例（ブドウ糖輸液6mg/kg/min以下に減量）は7例（有効率63.6%）で、著効例（ブドウ糖輸液離脱）は6例（著効率54.5%）であった。

副次評価項目である治療開始後4週以降のブドウ糖輸液量では、有効例が10例（有効率90.9%）、著効例10例（著効率90.9%）であった。

神経学的予後の評価として、登録13例中4例で発達検査が施行されており、全例とも年齢相当の発達（発達指数70以上）であった。

有害事象は全27件報告された。うち試験薬との因果関係ありとされた17件のうち、下痢、白色便、食思不振などの消化器症状が5件(29.4%)あり、胆石、胆泥は4件(23.5%)に見られた。他、高血糖、白血球増多、リンパ球増多、甲状腺機能低下症、乳腺肥大、湿性咳嗽、蜂窩織炎が報告されたが、重篤な有害事象はなかった。研究期間を1年間延長して目標症例数をリクルートする予定である。従来の枠組みでは、本症のような治療に緊急性を要する新生児・乳児の超稀少疾患に対する本格的な臨床試験は困難であったが、本研究はそのモデルケースとなると考えられる。また、研究に遺伝子診断・PET診断も組み込み、世界最先端レベルの医療を提供できる体制を整えた。現在期間延長のうえで症例集積後、論文作成、公知申請の予定としている。

## ロードマップ

### 先行臨床例

先天性高インスリン血症  
に対するオクトレオチドの  
安全性・有効性のレトロ  
スペクティブな検討

### 先進医療

試験名: 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)

試験デザイン: 多施設共同非盲検試験

期間: 2013年～2015年

症例数: 5症例

評 価 項 目	有効性 - 主要評価項目: 短期有効率(平均血糖値上昇)
	副次評価項目: 1)長期有効率(ブドウ糖輸液量)
	2)発達指数
	3)低血糖発現
安全性 - オクトレオチド治療の安全性	

### レジストリ

試験名: 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 registry)

デザイン: 観察研究

期間: 2013年～2015年

症例数: 15症例

評 価 項 目	有効性 - 主要評価項目: 投与開始4週後の有効率 (ブドウ糖輸液量)
	副次評価項目: 1)投与開始4週後以外の時期の有効率
	2)発達指数
	3)低血糖発現
安全性 - オクトレオチド治療の安全性	

公知申請

薬事承認

### 欧米での現状

薬事承認 (米国: 無、欧州: 無)、ガイドライン記載: 有、進行中の臨床試験: 無

## 達成した開発目標 (平成 26 年度末)

- ・ PMDA 対面助言 (平成 25 年 4 月 9 日)
- ・ SCORCH レジストリ (観察研究) プロトコルの確定 (平成 25 年 4 月 13 日)
- ・ SCORCH レジストリ (観察研究) 倫理審査委員会の承認 (平成 25 年 6 月 26 日)
- ・ SCORCH レジストリ (観察研究) 計画書に基づく研究開始 (平成 25 年 8 月 5 日)
- ・ SCORCH スタディ (介入研究) 先進医療事前相談終了 (平成 25 年 5 月 28 日)
- ・ SCORCH スタディ (介入研究) プロトコルの確定 (平成 25 年 10 月 6 日)
- ・ SCORCH スタディ (介入研究) 倫理審査委員会の承認 (平成 25 年 11 月 28 日)
- ・ SCORCH スタディ (介入研究) 先進医療実施届出書提出 (平成 25 年 10 月 11 日)
- ・ SCORCH スタディ (介入研究) 先進医療承認・開始 (平成 26 年 1 月 1 日)

## 添付資料

- 1 SCORCH スタディ (介入研究) プロトコル、プロトコル別冊、同意説明文書
- 2 SCORCH レジストリ (観察研究) プロトコル、同意説明文書
- 3 研究班会議議事録

タイトル	18F-DOPA PET 診断
氏名 (所属機関)	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) 緒方 勤 (浜松医科大学小児科 教授)
研究成果の概要	
<p>現在、臨床研究での<math>[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}</math>は、前駆体を<math>[^{18}\text{F}]\text{F}_2</math>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、<math>[^{18}\text{F}]\text{F}</math>を用いた<math>[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}</math>合成法も報告されている。<math>[^{18}\text{F}]\text{F}</math>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。<math>\text{K}_{\text{ATP}}</math>チャンネル遺伝子異常のある先天性高インスリン血症の31症例に18F-DOPA PET 検査を実施した。遺伝子局在型のPET 検査で局在型は61%、局在型の71%は頭部型であった。PET 検査で同定された局在は病変とすべて一致した。しかし、病変の広がりまでは反映しない場合があった。この理由として、PET のバックグラウンドが高い可能性、欧米人に比べて手術しなくてもオクトレオチドで治療できる軽症型が多いため病変のPET 集積が弱くコントラストがつきにくい可能性が考えられた。</p> <p>軽症型が多いことより、非典型例や手術の難しい頭部局在型は自然軽快を待つてオクトレオチドによる内科的治療で経過観察するのもよい選択であると考えられた。</p>	

## [IV] 添付資料

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 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](http://www.osakacity-hp.or.jp/ocgh/department/bumon/k_c.html)

## 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
  - 9.3 独立効果安全性評価委員会
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

## 0. 概要

### 0.1 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高インスリン血症患者。

### 0.3 方法

ブドウ糖輸液によって血糖値を維持しつつ、ポータブルインスリン用輸液ポンプを用いたオクトレオチド持続皮下注射を  $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を上限として開始する。短期血糖上昇効果を持続血糖測定装置を用いて評価したのち、有効例においては、以後の血糖維持効果を、必要なブドウ糖輸液のブドウ糖静注量の減少を指標にして定期的に観察する。所定の観察期間に臨床経過、検査項目、有害事象を集積し、本治療の有効性・安全性を評価する。

### 0.4 目標症例数と研究期間

目標症例数：5症例

研究期間：臨床研究登録後～平成29年3月31日

### 0.5 研究デザイン

介入研究：多施設共同非盲検試験

### 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-study@med.osakacity-hp.or.jp



## 1. 目的

ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症患者の低血糖に対するオクトレオチド持続皮下注射療法の有用性・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。この時期の重症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、重症持続性例の大部分を占める  $K_{ATP}$  チャネル遺伝子 (*ABCC8*、*KCNJ11*) 異常による本症は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、以前から 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  $\beta$  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・ $18F$ -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療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（文献 5-10）、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 11）。頻回皮下注射、持続皮下注射ともに行われ、いずれも有効性が報告されている。我が国での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療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・長期治療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. 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 <i>SUR1 (ABCC8)</i> <i>Kir6.2 (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. 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 $\mu$ 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 $\mu$ IU/mL
遊離脂肪酸<1.5 mmol/L
$\beta$ 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 <sup>1)</sup>	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 <sup>2)</sup>	41	55 <sup>3)</sup>
副作用等の発現件数	20 <sup>2)</sup>	63	83 <sup>3)</sup>
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）