

「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（整理番号 B014）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

大阪市立総合医療センターから申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：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

適応症：ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症（高インスリン血性低血糖症）

内容：

（先進性）

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。内科的治療に反応不良な場合は、これまで95%以上の膵垂全摘が行われてきたが、しばしば、医原性のインスリン依存性糖尿病が発症した。

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。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癒したことが示されている。したがって、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、症例によっては膵垂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。

（概要）

ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症（高インスリン血性低血糖症）を対象にオクトレオチド持続皮下注射療法の有効性、安全性を検討する多施設単群非盲検試験。有効性の主要評価項目は短期有効性（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、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）、副次評価項目は長期有効性（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）、発達予後及び治療中の低血糖である。安全性の評価項目は身体計測値、有害事象、臨床検査、腹部超音波検査、胸部超音波検査・心拍モニターによる心合併症の評価で、予定組み込み症例数は5例である。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。

（効果）

ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症（高インスリン血性低血糖症）にともなう低血糖症状の改善が期待される。

（先進医療に係る費用）

先進医療にかかる費用 1,690,833円（厚生労働省科学研究費より支出予定）

申請医療機関	大阪市立総合医療センター
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成25年9月12日(木) 16:30～18:00
(第9回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

大阪市立総合医療センターから申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第9回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B014に対する第9回先進医療技術審査部会における指摘事項参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

大阪市立総合医療センターからの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B014)

評価委員 主担当：山中
副担当：金子 副担当：佐藤 技術委員： ー

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	大阪市立総合医療センター
医療技術の概要	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に対して、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の有効性と安全性を検討する多施設共同非盲検単群試験。

【実施体制の評価】 評価者：金子

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 既に適応外で施行されている治療であり、申請施設、予定参加施設の体制も問題ない。稀少疾患の薬事承認のモデルケースとして注目したい。	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。) 実施体制とは関係がありませんが、同意・説明文書2ページ目最後の行で“新生児・乳児期に多く発症し”とありますが、“極めて稀に”のほうが適切と思います。	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 説明文書はわかりやすくできている。補償は、保険で対応するとのことである(保護者向けの補足資料も確認したが、標準的な内容である)。患者相談等の対応もされている。 (患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 希少疾患である先天性の高インスリン血症が対象であり、さらにジアゾキシド抵抗性の場合の第二選択肢として位置づけられる治療法であることから、治療対象数は更に少なくなると考えられる。少数例の評価に留まることについては了承する。また、被験者ごとに平均血糖値の上昇や平均ブドウ糖静注量の減少を検討する方針にも異議はない。 ・ しかし、評価に用いられるデータの測定時点が「48時間以内」と不明確である上に、どの統計解析手法を想定しているのかについて記載がない。この点を明確にされたい。 ・ 対照群が設定されていないことを踏まえると、本試験の結果がどのような場合に臨床的な意義を有すると言えるのか、事前に明確にしておくことが望ましい。 ・ 安全性について若干の懸念はあるが、過去1-3年の文献に基づいた用量設定であり、現時点では、経験的に安全性が高いと考えられる妥当な用量設定と考える。 ・ アドバイザリーコミッティのメンバーが1名を除いて全員が試験関係者である。試験ステアリングコミッティのような役割としては了解できるが、重篤な有害事象に関する評価や試験の進行を管理する独立データモニタリング委員会のような第三者機関として考えているのであれば、適切とは言えない。アドバイザリーコミッティの位置づけとメンバーについて整理すること。 ・ 試験の監査を行うことが望ましい。 		

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	5例		予定試験期間	～平成28年3月31日
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>非常に稀な新生児疾患を対象とした治療開発である。日本および欧米の複数の治療ガイドラインが当該疾患に対する本医療技術について言及しているが、これまでいずれの臨床試験も実施されていない。そのような現状を踏まえて、本研究の実施後に公知申請を行う計画となっており、意義のある申請と評価する。計画書の内容やデータセンター体制についても、解析部分以外については概ね問題ない。上記の実施条件欄に記載の事項の修正が適切になされれば、適と判断する。</p>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p>				

先進医療B014 に対する第9回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：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

日付 2013年10月18日

所属 大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌内科

氏名 依藤 亨

1. 予定協力医療機関を明確にすること。

初回先進医療実施届出書を提出した際は4施設と記載しましたが、学会等で周知したことにより、現時点で参加予定を表明している協力医療機関は以下の13施設となりました。

国立成育医療研究センター生体防御系内科部、浜松医科大学小児科、獨協医科大学小児科、東京都立小児総合医療センター内分泌代謝科、慶応大学小児科、九州大学小児科、日本大学小児科、千葉県こども病院内分泌科、北海道大学小児科、鳥取大学小児科、日赤和歌山医療センター小児科、大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科、熊本大学小児科。

しかしながら、本疾患は超稀少疾患(全国で年間20例程度の発生率)であり、患者登録を推進するために先進医療が承認されれば、学会主導で様式9号に記載している施設基準をみたく施設に協力医療機関として参加を依頼する方針です。日本小児内分泌学会評議員施設から、60施設程度、それ以外の施設から30施設前後を予定しています。上記の他に参加表明いただいた施設が明らかになれば、先進医療技術審査部会に協力医療機関の追加申請を随時させていただく予定です。

先進医療実施届出書に上記を加筆・修正いたしました。

2. 評価に用いられるデータの測定時点が「48時間以内」と不明確である上に、どの統計解析手法を想定しているのかについて記載がない。実施計画書内の統計解析の節に、予定している解析方法について記述すること。また、解析結果の判断基準についても明確にされたい(特に、次の指摘事項3について)。

評価は、投与開始後48時間に渡って行う持続血糖測定装置の測定値を使用します。持続血糖測定装置においては、48時間以内のワンポイントを使用して評

価するものではなく、同期間内に 5 分に 1 回継続して血糖値を測定して、一定の治療条件下（ブドウ糖静注量）での平均値で評価するため、上記のような表現といたしました。

統計学的解析に関しては、当初は個々の患者において、平均血糖値の変化を対応のある一元配置分散分析により検定することを計画していましたが、PMDA との事前相談・対面助言の過程で、（１）同一被験者について治療前後の血糖値を比較する場合、測定値の独立性がなく、一元配置分散分析による検定にそぐわないこと。（２）本研究は帰無仮説を棄却する通常の統計学的検定にそぐわないため、臨床的に有用と考えられる指標の達成率を評価するなどの方法が良いと思われること（３）例数が少ないため、統計学的検討を行うよりも個々の症例を丁寧に評価して判断するのが重要であること、の指摘を受けました。当方においても統計担当者とは相談し、上記指摘が適切であると結論し、本申請のような評価方法をとることといたしました。

臨床的に有用と考えられる指標として、わずかな血糖上昇では有用と言えず、持続血糖測定装置による血糖測定の平均値が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ことといたしました。

本臨床試験の対象となる症例においては、治療による改善がなければ、従来の膵垂全摘を行って、治癒と引き換えにインスリン依存性糖尿病となる可能性が高くなります。従って、5 例中 1 例でも上記基準で有効であれば、手術を回避することができるため臨床的に有用と判断できますが、今回の指摘を受けて独立評価安全性評価委員会を新たに設置したため安全性を考慮した上でも有用と考えられるかどうかを同委員会にも諮問し最終的に判断することといたしました。

なお、研究実施計画書に上記の事情が明らかとなるよう、「9. 評価項目と方法」の項に下記を追記いたしました。

* 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。

3. 本試験の解析結果がどのような場合にどのような臨床的な意義を有すると言えるのか、事前に明確にしておくこと
--

上記指摘事項2にも記載した通り、臨床的に有用と考えられる指標として、持続血糖測定装置による血糖測定の平均値が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ことといたしました。この程度の血糖上昇があれば、臨床的に高血糖をきたすこととなり輸液の減量が可能となります。

5例中1例でも上記基準で有効であれば、高カロリー輸液のリスク軽減や手術の回避につながるため臨床的に有用と判断できますが、今回の指摘を受けて独立評価安全性評価委員会を新たに設置したため安全性を考慮した上でも有用と考えられるかどうかを同委員会にも諮問し最終的に判断することといたしました。

4. アドバイザリーコミッティのメンバーが1名を除いて全員が試験関係者である。試験ステアリングコミッティのような役割としては了解できるが、重篤な有害事象に関する評価や試験の進行を管理する独立データモニタリング委員会のような第三者機関として考えているのであれば、適切とは言えない。アドバイザリーコミッティの位置づけとメンバーについて整理し、実施計画書内に記載すること。

重要なお指摘ありがとうございました。

アドバイザリーコミッティに関しては、ご指摘通り、大部分が試験関係者により構成されており、試験の実施を推進する医学専門家としての役割を果たすものとして設置しています。

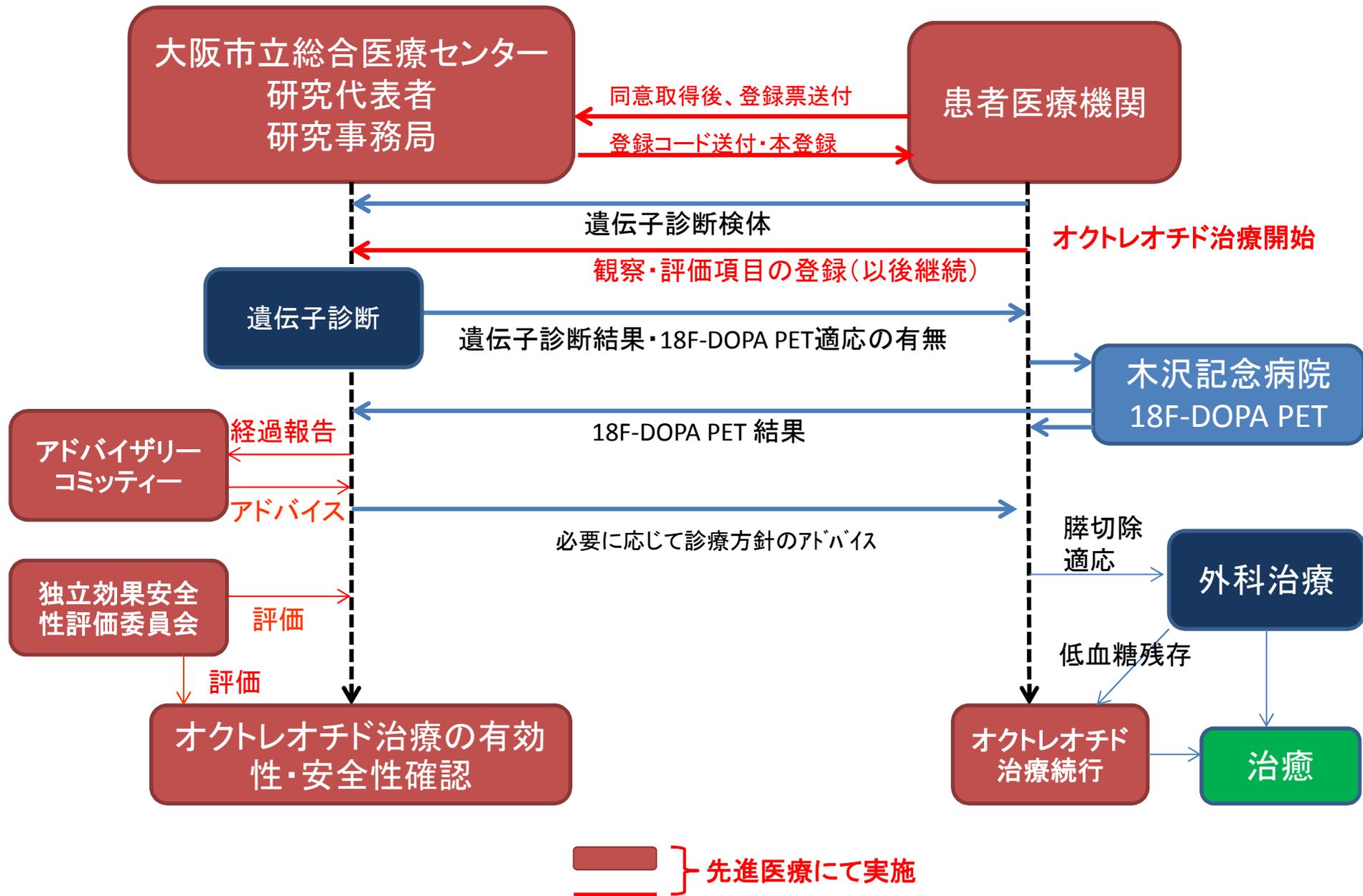
また、指摘事項を受けて、本試験での有効性・安全性をより客観的に評価するため、別途試験関係者ではない先生方で構成される、「独立効果安全性評価委員会」を設置することとしました。同委員会のメンバーは本研究関係者でないこと、新生児医療に精通していること、臨床試験の経験があり効果安全性評価委員会の役割を理解していることなどの基準で選定し、同意を頂きました。

上記を受けて、研究実施計画書内では「9.3 独立効果安全性評価委員会」として新たにセクションを設け、構成員とその役割について、明記しました。

また、重篤な有害事象発生時には研究事務局やアドバイザリーコミッティとは独立した立場から評価や試験の実施継続を判断する立場であることを明確にするため、「11.7 重篤な有害事象の対応」に研究事務局の対応について記載を追加しました。

5. 同意取得向上のため、同意説明文書に諸外国に症例等があれば解り易く記述してはどうか

患者さんの臨床研究参加について、ご配慮いただき感謝いたします。ただ、同意説明文書内に既に「2. 先天性高インスリン血症」の項において、「海外では先天性高インスリン血症に対しての有効性が確立しており、日本でも術前の一時的な管理の目的で使用されてきましたが、最近の研究で手術が難しい患者さんの長期管理に有効であること、手術せずにこの治療のみで治癒できる本症の患者さんがいることが判ってきています。」との一文を入れているため、新たに追加で使用例の記載を追加することは差し控えることといたしました。



【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】について

【概要】

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。内科的治療に反応不良な場合は膵垂全摘が行われてきたが、しばしば医原性のインスリン依存性糖尿病が発症した。持効性ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドの頻回皮下注射、持続皮下注射は、本症における有効性が報告されており、本症に対する短期・長期治療に有用である可能性がある。

【適応症】

- ① 生後2週以後～1歳未満で持続性に低血糖を示し、血糖45mg/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60mg/dl以上を維持するためにブドウ糖静注量(GIR)6mg/kg/分以上が必要であること。
- ③ ジアゾキサイド15mg/kg/日、分3内服投与で血糖60mg/dl以上を維持できないこと。

(※ジアゾキサイド:膵 β 細胞のATP依存性K⁺チャンネルを開いてインスリンの分泌を抑制し、血糖を上昇させる。高インスリン血症性低血糖症に対して保険適用されている。)

【実施方法】

オクトレオチド投与開始24時間前までに持続ブドウ糖静注などの方法で血糖45mg/dl以上に安定化させる。オクトレオチド持続皮下注射を5 μ g/kg/日より開始し、血糖110mg/dl未満の場合には25 μ g/kg/日を上限として5 μ g/kg/日ずつ増量する。投与開始48時間後までは持続血糖測定を行い、その後は簡易血糖測定を適宜行って、45mg/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。

【評価項目】

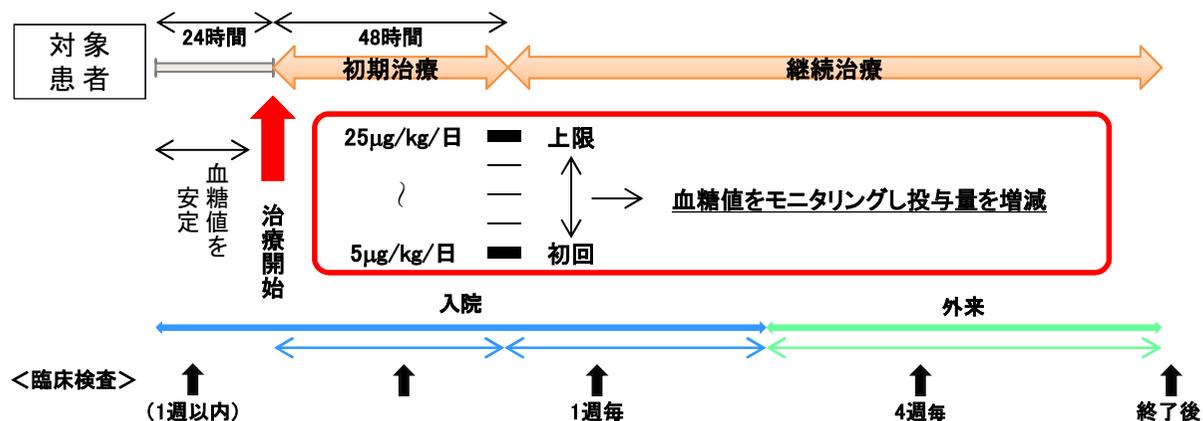
短期有効性: 投与開始前24時間と比較した開始後48時間以内の平均血糖値の上昇

長期有効性: ① 1年後までのブドウ糖輸液量

- ② 発達予後
- ③ 低血糖の回数

【国内での先行研究】

持続皮下注射が15例中15例に有効であった。15例中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。



薬事承認申請までのロードマップ

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

【別添 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射療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：先天性高インスリン血症（高インスリン血性低血糖症）

効能・効果：ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症にともなう低血糖症状の改善

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、先天性高インスリン血症に対する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} チャンネル遺伝子（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%以上の膵垂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。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・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癒できることが明らかになり、我が国でも局所型本症の診断・治療体系が確立された。しかしながら、局所性病変の診断・治療には長時間を要するため、その間の血糖の維持が困難で長期の入院加療が必要になる。また、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、ソマトスタチン受容体を介して膵 β 細胞からのインスリン分泌を抑制することが知られている。ジアゾキサイド不応例の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、また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。まれな新生児疾患であること、投与が遅れると重度の神経後遺症を来すなどの本疾患の特性から、我が国のみならず先進 6 か国（米、英、仏、独、加、豪）においても臨床試験が行われていないが、国内外の報告、総説、教科書への記載などから有効性はほぼ確実である。

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癒したことが示されている。

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} チャンネル遺伝子異常 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

【別添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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格規準として下記の①～⑤をともに満たす患者とする。

- 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3. 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

また、除外規準として、下記①～②に該当する患者は除外する。

- 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研究実施計画書3.2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。

選定方法

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、登録フォームに必要事項を記載し研究事務局へFAXで送信する。

研究事務局は、登録フォームを確認の上、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）。

【別添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」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

有効性の評価

【主要評価項目】（PMDAには事前相談を3回及び対面助言を1回行い、下記の評価項目及び臨床研究パッケージについて了承を得ている。）

（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、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週間（±2日）、2週間（±3日）、4週間（±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。

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・胸部超音波検査による胆嚢の形態、胆石の有無、心筋肥厚の有無の評価及び心拍モニターによる初期治療中の不整脈の監視を行い、治療の安全性を評価する。

【別添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射療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：研究期間：先進医療承認後～平成28年3月31日

予定症例数：5症例

既の実績のある症例数：3例（同様の治療を行ったものでプロトコルには、本研究との相違点あり）

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	先天性高インスリン血症	(自) 24年7月13日 (至) 24年8月4日	軽快	治療により、高濃度ブドウ糖輸液を離脱し、外来にて治療可能となった。現在も継続中。
年齢 0歳 性別 男・女				
整理番号2	先天性高インスリン血症	当院への入院なし。前医よりの引き継ぎ症例。	治療中	治療により、外科治療を回避でき、外来にて治療可能となった。現在も継続中。
年齢 4歳 性別 男・女				
整理番号3	先天性高インスリン血症	(自) 22年7月15日 (至) 22年9月18日	転医治療中	治療により血糖値の上昇が見られたが、ブドウ糖輸液から離脱できなかったため、部分膵切除を追加して離脱した。
年齢 0歳 性別 男・女				

他2例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号2		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号3		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				

他0例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

試験期間は厚生労働省難治性疾患克服研究事業終了後1年間の観察期間とした。難治性疾患克服研究事業終了に近い時期に登録された症例においては、主要評価項目である短期血糖上昇効果は登録後早期に検討可能であるが、長期有効性・安全性を十分に検討するためには登録後1年間の観察が必要と考えられるためである。

また、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1）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。

【別添5】「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」 の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 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 $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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 $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を上限として $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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 $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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。

別添 1：研究実施計画書 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、様式 5 表 4 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 $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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（ $\sim 2\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ ）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 $1-20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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。両アリ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を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。