

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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・安全性に関する研究

2. 研究開発代表者： 依藤 亨（大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌内科）

3. 研究開発の成果

先天性高インスリン血症に対する有効な内科的治療のひとつとして、オクトレオチド持続皮下注射療法の有効性・安全性を確立して保険承認を目指すための臨床試験（SCORCH スタディ（先進医療 B）、SCORCH レジストリ（観察研究））を行った。

【SCORCH スタディ】

1歳未満で、ジアゾキサイド内服単独で血糖 60mg/dL 以上を維持できない症例について、高濃度ブドウ糖輸液で血糖値を維持しつつ、持続皮下注射用ポンプを使用してオクトレオチドを $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で投与を開始した。投与開始後は哺乳前血糖測定と並行して 48 時間の持続血糖測定を継続した。オクトレオチドは血糖値に応じて $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を上限として使用した。初期治療で血糖上昇が得られて、輸液減量が可能となった症例については、以後も治療を継続した。有効性の主要評価項目は初期治療での短期有効性（血糖上昇）で、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した。平均血糖値が投与前と比較して $50 \text{ mg}/\text{dL}$ 以上上昇したものを有効例とした。有効性の副次評価項目は長期有効性で、①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、ブドウ糖輸液量を観察した。ブドウ糖輸液量が $6 \text{ mg}/\text{kg}/\text{分}$ 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規定し、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した。目標とした 5 例を登録したが、うち 2 例は初期治療で無効のため中止した。残り 3 例のうち 1 例では血糖 $50 \text{ mg}/\text{dL}$ 以上の上昇が得られた。2 例では血糖上昇は $50 \text{ mg}/\text{dL}$ に満たなかったが、臨床的に有効と考えられたため治療を継続し、それぞれ治療開始後 174 日、5 日、11 日に輸液離脱した。平成 28 年 3 月 31 日現在、治療開始後 517 日、521 日、321 日で続行中である。この間、有害事象は 23 件観察されたが、試験薬との因果関係ありとされたものは消化器症状と ALP 上昇の 3 件で、うち 1 例で投与量の減量を要した。重篤な有害事象は 1 例に気管支喘息による入院が 2 度生じたが、オクトレオチドとの因果関係は否定的であった。

【SCORCH レジストリ(UMIN000011356)】

国内で本症に対してオクトレオチド持続皮下注射または頻回皮下注射が行われた症例について、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法、オクトレオチド投与量、平均ブドウ糖静注量、身体計測、末梢血血液像、生化学検査、簡易血糖測定値、発達検査、腹部超音波検査結果を収集した。16 例において主要評価項目である 4 週目でのブドウ糖輸液量の評価が可能であった。うち著効（輸液離脱）が 8 例（50%）、有効（ブドウ糖輸液の $6 \text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$ 以下の減量）12 例（75%）であった。最終的に 13 例がブドウ糖輸液を離脱した。輸液離脱できなかつた 3 例のうち、2 例は $^{18}\text{F-DOPA PET}$ により局在病変が同定され、病変部部分切除により治癒した。他の 1 例は、早産超低出生体重児（22 週、 530 g 出生）で、未熟性による重症慢性肺疾患により死亡したがオクトレオチドとの因果関係はないと判断された。輸液離脱 13 例のうち、1 例は手術なく自然治癒してオクトレオチド離脱し、2 例は局在病変部の部分切除により治癒した。残りの 10 例はオクトレオチド継続中である。全体で 29 件の有害事象が観察されたが、因果関係のある重篤な有害事象は見られなかつた。