

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Efficacy and safety of octreotide for the treatment of congenital hyperinsulinism: a prospective, open-label clinical trial and an observational study in Japan using a nationwide registry.
- 研究開発担当者： (日本語) 大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌内科 部長 依藤 亨
所属 役職 氏名： (英語) Chief, Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Children's Medical Center, Osaka City General Hospital, Tohru Yorifuji
- 実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日
- 分担研究 (日本語) 試験進行のモニタリング・診療方針決定のアドバイス
開発課題名： (英語) Monitoring of the progress of clinical trial
Advise on clinical decision makings
- 研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人浜松医科大学 小児科学 教授 緒方 勤
所属 役職 氏名： (英語) Professor, Department of Pediatrics, Hamamatsu Medical University, Tsutomu Ogata
- 分担研究 (日本語) 試験進行のモニタリング・診療方針決定のアドバイス
開発課題名： (英語) Monitoring of the progress of clinical trial
Advise on clinical decision makings

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学 小児科学 教授 大菌 恵一
所属 役職 氏名 : (英語) Professor, Department of Pediatrics, Osaka University, Keiichi Ozono

分担研究 (日本語) 試験進行のモニタリング・診療方針決定のアドバイス
開発課題名 : (英語) Monitoring of the progress of clinical trial
Advise on clinical decision makings

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 生体防御系内科部 部長 横谷 進
所属 役職 氏名 : (英語) Chief, Department of Medical Subspecialties,
National Center for Child Health and Development, Susumu Yokoya

分担研究 (日本語) 試験進行のモニタリング・診療方針決定のアドバイス
開発課題名 : (英語) Monitoring of the progress of clinical trial
Advise on clinical decision makings

研究開発分担者 (日本語) 獨協医科大学 小児科学 教授 有阪 治
所属 役職 氏名 : (英語) Professor, Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University,
Osamu Arisaka

分担研究 (日本語) 試験進行のモニタリング・診療方針決定のアドバイス
開発課題名 : (英語) Monitoring of the progress of clinical trial
Advise on clinical decision makings

研究開発分担者 (日本語) 東京都立小児総合医療センター 内分泌代謝科 部長 長谷川 行洋
所属 役職 氏名 : (英語) Chief, Division of Endocrinology and Metabolism,
Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Yukihiro Hasegawa

分担研究 (日本語) PET 解析
開発課題名 : (英語) PET analysis

研究開発分担者 (日本語) 木沢記念病院 小児科 部長 増江 道哉
所属 役職 氏名 : (英語) Chief, Department of Pediatrics, Kizawa Memorial Hospital,
Michiya Masue

分担研究 (日本語) PET 解析
開発課題名 : (英語) PET analysis

研究開発分担者 (日本語) 木沢記念病院 放射線科 部長 西堀 弘記
所属 役職 氏名 : (英語) Chief, Department of Radiology, Kizawa Memorial Hospital,
Hironori Nishibori

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

緒方 勤教授（浜松医科大学小児科）、大藪 恵一教授（大阪大学小児科）、横谷 進部長（国立成育医療研究センター生体防御系内科部）、有阪 治教授（獨協医科大学小児科）、長谷川 行洋部長（東京都立小児総合医療センター内分泌代謝科）、増江 道哉部長（木沢記念病院小児科）、西堀 弘記部長（木沢記念病院放射線科）を分担研究者とし、外部より楠田 聡教授（東京女子医科大学母子総合医療センター）、西連地 利巳准教授（獨協医科大学公衆衛生学）、井上 永介室長（国立成育医療研究センター生物統計室）、平野 慎也副部長（大阪府立母子保健総合医療センター新生児科）、大日方 薫准教授（順天堂大学浦安病院小児科）、河田 興医長（京都医療センター小児科）の協力と日本小児内分泌学会のバックアップを得て、先天性高インスリン血症に伴うジアゾキサイド抵抗性低血糖症に対するオクトレオチド皮下注射（持続皮下注射）の臨床試験を行い、その有効性・安全性を証明した。

先天性高インスリン血症は、新生児・乳児の持続性低血糖症の主たる原因で、適切に血糖管理を行わないと重篤な中枢神経後遺症をきたす。従来、高カロリー輸液や胃瘻などの栄養療法、ジアゾキサイド内服が行われ、重症例では95%以上の膵垂全摘が行われてきた。しかしながら、膵垂全摘を行った症例でもしばしば低血糖が残存し、また低血糖が改善した症例のほとんどがインスリン依存性糖尿病を発症してきた。近年の医療の進歩により、本症の一部は膵の一部に病変が局在する局所型であることが判り、遺伝子診断と18F-DOPA PETで局在診断ができれば部分切除で根治できることが明らかになってきたが、その他の症例では従来の困難が残存してきた。対象となる症例の国内での年間発生数は10-20名の超希少疾患である。

オクトレオチドは持効性ソマトスタチンアナログで、下垂体ホルモンや腸管ホルモン産生腫瘍の治療に使用されているが、インスリン分泌に対しても抑制的に働くことが知られている。本研究では、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療法の有効性・安全性を検討した。研究は先進医療Bとして行うオクトレオチド持続皮下注射を用いた前方視的単群オープンラベル試験5例（SCORCHスタディ）として行い、また別により広く有効性・安全性を確認するために、国内で、オフラベルでオクトレオチド皮下注射・持続皮下注射治療を受けた症例を観察研究として登録するレジストリ研究（SCORCHレジストリ）を並行して行った。

SCORCHスタディの5例では、3例で臨床的に意義ある血糖上昇が得られ、それぞれ開始後5、11、174日目にブドウ糖輸液から離脱し、うち1例では開始後606日で原疾患の軽快に至ってすべての治療を終了できた。2例は継続治療中であるが、オクトレオチド必要量は減少してきている。SCORCHレジストリでは、19例の患者を登録し、オクトレオチド開始時点でブドウ糖輸液を必要とした17例のうち、開始後4週の時点で、11例でブドウ糖輸液量が元の50%以下に減量できており、またうち9例では輸液中止できていた。両研究を合わせ、695.4患者一月の期間にオクトレオチドに起因すると考えられる重篤な有害事象を認めなかった。

これらの成果は先進医療総括報告書として報告するとともに、SCORCHスタディとSCORCHレジストリの結果を合わせた英文論文としてアクセプトされた。今後、日本小児内分泌学会、関係企業と今後の保険承認に向けた方向性を検討中である。

英文

This study was intended to conduct a clinical trial to test the efficacy and safety of subcutaneous injection(continuous subcutaneous infusion) of octreotide for the treatment of hypoglycemia caused by diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. The study was conducted by a group consisting of Tohru Yorifuji (Chief, Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Children's Medical Center, Osaka City General Hospital), Tsutomu Ogata (Professor, Department of Pediatrics, Hamamatsu Medical University), Keiichi Ozono (Professor, Department of Pediatrics, Osaka University), Susumu Yokoya(Chief, Department of Medical Subspecialties, National Center for Child Health and Development), Osamu Arisaka(Professor, Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University), Yukihiro Hasegawa (Chief, Division of Endocrinology and Metabolism, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center), Michiya Masue(Chief, Department of Pediatrics, Kizawa Memorial Hospital), Hironori Nishibori(Chief, Department of Radiology, Kizawa Memorial Hospital) in collaboration with Satoshi Kusuda(Department of Neonatology, Maternal and Perinatal Center, Tokyo Women's Medical University), Toshimi Sairenchi(Department of Public Health, Dokkyo Medical University), Eisuke Inoue (Division of Biostatistics, Department of Data Management, National Center for Child Health and Development), Shinya Hirano(Department of Neonatology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health), Kaoru Obinata (Department of Pediatrics, Juntendo University Urayasu Hospital), Kou Kawada(Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kyoto Medical Center) and the Japanese Society for Pediatric Endocrinology.

Congenital hyperinsulinism is the most common cause of persistent hypoglycemia in the neonatal/infantile period. When the patients are left with continuous hypoglycemia, they tend to develop severe neurological sequelae. Traditionally, nutritional therapy including hypertonic glucose infusion or gastrostomy and oral diazoxide have been the only medical treatment for this disorder, and when ineffective, subtotal pancreatectomy > 95% has been performed. However, the results were often suboptimal. Hypoglycemia persisted in many of the patients who underwent pancreatectomy, and when effective, most of the patients developed postoperative insulin-dependent diabetes mellitus. Recently, it has been known that part of the patients have the focal form of the disorder in which abnormal insulin secreting cells are localized to a restricted area of the pancreas. When the focal form was diagnosed by the genetic analysis and 18F-DOPA PET, the patients could be cured by partial pancreatectomy. However, in patients with the diffuse form, the difficulties still remain. This is a rare disorder with an estimated incidence of 10-20 cases per year in Japan.

Octreotide is a long-acting somatostatin analog which is known to inhibit secretion of pituitary hormones or enteric hormones, and has been approved for the treatment of pituitary adenoma or enteroendocrine tumors. Octreotide is also known to inhibit secretion of insulin from the pancreas.

In this study, we conducted a clinical trial to test the efficacy and safety of subcutaneous injection of octreotide for the treatment of diazoxide-unresponsive congenital

hyperinsulinism. The whole study consisted of two studies, a prospective open-label clinical trial to treat 5 patients with continuous subcutaneous infusion of octreotide as Advanced Medical Care B (SCORCH study), and an observational study to collect the clinical outcome of patients for whom subcutaneous octreotide injection was used off-label in Japan (SCORCH registry).

In the 5 patients in the SCORCH study, clinical meaningful elevation of blood glucose was observed in 3 patients, and they could be off glucose infusion at day 5, 11, and 174, respectively. In one of them, the patient reached a clinical remission while on octreotide and could be withdrawn from any treatment after 606 days of octreotide treatment. The other 2 patients are still under treatment, however the required dosage of octreotide is decreasing. In the SCORCH registry, 19 patients were registered. In the 17 patients who required glucose infusion at the initiation of octreotide, after 4 weeks of treatment, the amount of glucose infusion was reduced to < 50% in 11, and stopped in 9. Combining both studies, during the 695.4 patient-months of octreotide treatment, severe adverse events with causal relationship with octreotide were not observed.

These results were reported to the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan as a report of Advanced Medical Care B, and a manuscript of the combined results of SCORCH study and SCORCH registry was submitted and accepted for publication. The roadmap toward the approval of octreotide for congenital hyperinsulinism is being discussed between the researchers, industry, and the Japanese Society for Pediatric Endocrinology.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 2 件）

1. Hosokawa Y, Kawakita R, Yokoya S, Ogata T, Ozono K, Arisaka O, Hasegawa Y, Kusuda S, Masue M, Nishibori H, Sairenchi T, Yorifuji T. Efficacy and safety of octreotide for the treatment of congenital hyperinsulinism: a prospective, open-label clinical trial and an observational study in Japan using a nationwide registry. *Endocrine J* 2017 (in press)
2. Sakakibara A, Hashimoto Y, Kawakita R, Hosokawa Y, Nagahara K, Hasegawa Y, Hoshino S, Nagasaka H, Yorifuji T. Diagnosis of congenital hyperinsulinism: biochemical profiles during hypoglycemia. *Pediatr Diabetes* 2017 (in press).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 多施設共同臨床試験：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（SCORCH スタディ），口頭，細川 悠紀，榊原 杏美，橋本 有紀子，川北 理恵，依藤 亨，増江 道哉，西堀 弘記，長谷川 行洋，有阪 治，横谷 進，大藪 恵一，緒方 勤，第 50 回日本小児内分泌学会（東京），2016. 11. 16，国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
特許出願：なし