

先進医療の内容 (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：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、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。1 年間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。

(先進性)

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。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 $50 \text{mg}/\text{dL}$ 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 $6 \text{mg}/\text{kg}/\text{分}$ ($8.64 \text{g}/\text{kg}/\text{日}$) 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。

① 初期治療

(オクトレオチド投与開始後 48 時間まで)

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 $45 \text{mg}/\text{dL}$ 以上に安定化させ、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 $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ より開始し、 $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を上限として血糖上昇が得られるまで $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ずつ増量する。

② 継続治療（オクトレオチド投与開始後 48 時間以降）

上記の治療で血糖上昇が得られて他の治療を減量することができ、かつ投与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、血糖値に応じて 25 μg/kg/日 を上限として投与量を調整する。表 4. の観察・検査スケジュールに従って軽快による治療終了時、または投与開始後 1 年まで、規定のスケジュールで症例報告書を回収する。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。

表 4. 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 週後 (±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
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)			○	○	○	○	○	○	
平均ブドウ糖静注量 (g/kg/日)			○	○	○	○	○	○	
併用薬・併用治療の内容			○	○	○	○	○	○	
有害事象			○	○	○	○	○	○	
臨床検査									
血糖値		○	○	○	○	○	○	○	
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		○					○	○	
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)		○	○	

② 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、年齢に応じた時間の絶食によっても低血糖 (<45mg/dL) を起こさないことを条件に治療終了とする。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。

(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

(先進医療にかかる費用)

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）

様式第 3 号

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称					
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					
2 - 1. 使用する医薬品又は医療機器について					
①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）					
医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	薬事法承認又は認証番号（16桁）	薬事法承認又は認証上の適応（注1）	薬事法上の適応外使用の該当（注2）
トップシリンジポンプ TOP-8200	株式会社ト ップ	TOP- 8200	22400BZX 00342000	本機は、主に在宅において、インスリンや医薬品及び溶液の注入を予め設定された注入量で連続（持続）注入又はボーラス注入するために使用する携帯用微量注入ポンプである。	適応内
トップ留置針携帯ポンプ用	株式会社ト ップ	A30 A90	21500BZZ 00171000	＜「インスリンポンプ用輸液セット」として使用する場合＞ ・皮下又は血管へのインスリンの微量持続投与に用いる。 ＜「輸液ポンプ用輸液セット」として使用する場合＞ ・注射用医薬品を注入する目的で使用する。	適応内
トップシリンジ携帯シリンジポンプ専用	株式会社ト ップ	—	13B1X000 85000049	本品は薬液を吸引した後、携帯シリンジポンプに取り付け、人体の皮内・皮下に薬液を微量持続投与するために使用する。	適応内
②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品 （未承認又は適応外のものから記載すること。）					
品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認又は認証番号（16桁）	薬事法承認又は認証上の適応（注1）	薬事法上の適応外使用の該当（注2）
サンドスタチン皮下注用 100 μ g	ノバルティスファーマ株式会社	1A (1mL)	22000AMX 02417000	1. 下記疾患に伴う諸症状の改善 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	適応外

				腫瘍) 2. 下記疾患における成長ホルモン、ソマトメジン-C 分泌過剰状態及び諸症状の改善 先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合） 3. 進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善	
--	--	--	--	--	--

③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請状況
サンドスタチン皮下注用 100 μ g	申請していない

④医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

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のため、5-25 μ g/kg/日で持続皮下注射を行う。効果が不十分な場合には1日量25 μ gまで漸増し、24時間持続皮下注射を行う。
--

⑤未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注1) 薬事法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 薬事法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、薬事法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

先天性高インスリン血症に対する承認なし

欧州での薬事承認の状況

先天性高インスリン血症に対する承認なし