

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児内分泌学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>3 位 (全 3 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>オクトレオチド酢酸塩</p>
	<p>販売名</p>	<p>サンドスタチン注射液 50 μg, 100 μg</p>
	<p>会社名</p>	<p>ノバルティスファーマ (株)</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本小児内分泌学会 日本小児科学会 日本未熟児新生児学会 日本周産期・新生児医学会 (選定理由) 先天性高インスリン性低血糖症は、重症者ほど発症年齢が低く、多くは新生児期に治療抵抗性の重篤な低血糖症として発症する。初期治療にあたる担当医は上記学会のどれかに所属していることが多い。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>先天性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</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>一日 3-4 回皮下注あるいは持続皮下注射 いずれも 1-25 μg/kg/日</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>先天性高インスリン性低血糖症 (膵島細胞症、nesidioblastosis と同義) は、多くは新生児期に発症する。この時期に重度の低血糖にさらされたものの多くは、重篤な神経後遺症をきたすため、早期に適切な治療を行うことが極めて重要である。現在、保険適用のある内科的治療としては、ブドウ糖の持続注入とジアゾキサイド (販売名: アログリセム) 内服があるが、重症の本症においては、中心静脈からのブドウ糖の大量輸液を行っても血糖維持が困難なことがしばしばである。また、ジアゾキサイドは有用な薬剤であるが、重症例の大部分を占める ATP 感受性カリウムチャネルの異常による本症には無効であることが知られている<sup>1-3)</sup>。従って、内科的管理が困難と考えられた場合、従来は 95% 以上の膵垂全摘が行われてきた。しかしながら手術にあたっては、下記の 2 点の問題点がある。1 点目は短期的な問題で、手術施行可能になるまでの血糖を如何に維持するか。2 点目は長期的な手術の効果そのものである。膵垂全摘は、施行できる施設に限られる手術で、多くの新生児診療施設では施設内で行えない。もともと、高カロリー輸液で維持できない手術患者を手術可能な施設へ移送する間も低血糖が続くことになると長期的な神経予後はさらに悪化する可能性が高い。この間の血糖を維持する方策が必要である。また、膵垂全摘術後の経過は必ずしも芳しくなく、多くは手術をしても低血糖が残存するか、あるいは低血糖が改善した患児の大部分はインスリン依存性糖尿病をきたすことが知られている<sup>1-3)</sup>。</p> <p>オクトレオチドはソマトスタチンの持効性アナログで、膵β細胞からのインスリン分泌を直接抑制する作用を持つ。開発当初より先天性高インスリン血症に対する効果が報告されてきた<sup>13-18)</sup>。重症例でも有効性を持つことが多く、国内外の多くの施設で保険適用外であるにもかかわらず手術前の血糖維持を目的に短期的にオクトレオチド皮下注射が使用されてきた<sup>7,9-12,19)</sup>。また、短期使用だけでなく長期使用によって手術そのものが回避され、医原性糖尿病の発症を防げたという報告も少なくない<sup>6,8,9,12)</sup>。</p> <p>患者の発症数が少なく、治験を行うことが困難なため、主要 6 か国でも保険承認は受けていないが、本症の診断・治療で世界をリードしている欧米の施設からの総説・刊行物では以前から標準治療のひとつとしてオクトレオチド皮下注が挙げられており、日本小児内分泌学会ガイドラインにも記載されている<sup>1-5)</sup>。国内でも神経後遺症を回避するため、やむをえず保険適用外使用されている症例が多く存在する<sup>7-12,19)</sup>。</p>
---	--

	<p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>現在新生児、乳児の先天性高インスリン血症の研究、診療は国際的にみて米英仏の下記3施設が世界をリードしており、診療方針の国際的な基準のほとんどがこれら3施設により樹立されている。すなわち、米国フィラデルフィア小児病院先天性高インスリン血症センターの <b>Charles A. Stanley</b> 博士を中心とするグループ、英国ロンドンのグレートオーモンドストリート小児病院の <b>Khalid Hussain</b> 博士を中心としたグループ、および仏国パリのネッカー小児病院の <b>Pascale de Lonlay</b> 博士を中心としたグループである。オクトレオチドによる先天性高インスリン血症に対する使用そのものは、1988年前後から短期的な有効性、1993年ごろから長期治療の有用性が報告されている<sup>13-19)</sup>が、現在上記3施設から出版されている診療指針のいずれにもオクトレオチドの有効性と使用量、使用条件について記載されている<sup>1-3)</sup>。本症の発症数が少なく治験を組むことが困難なため、欧米においても系統的な臨床試験が行われておらず、保険承認も得られていないが、臨床的有用性と安全性については世界中の小児内分泌医が広く知るところである。</p> <p>我が国でも、欧米同様発症頻度が少なく、手術が考慮される重症例は年間数件の発生数にとどまると考えられ、どの病院に発生するか不明なこと、新生児例が多く遠距離を輸送することが困難であること、治療が緊急を要し、その遅れが高度の後遺症につながる可能性があることなどから、治験を組むことが困難である。しかしながら、本症に短期的にオクトレオチドを使用した経験のある施設は多く、長期使用についても安全に施行できたという報告が散見される<sup>6,8,9,12)</sup>。日本小児内分泌学会の本症診療ガイドラインにおいても上記の実情を踏まえて、オクトレオチド治療が記述されている<sup>5)</sup>。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	Sandostatin Solution for injection or infusion (Novartis)
	効能・効果	先天性高インスリン血症に対する承認なし
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	Sandostatin Solution for injection or infusion (Novartis)
	効能・効果	先天性高インスリン血症に対する承認なし
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	Sandostatin Solution for injection or infusion (Novartis)
	効能・効果	先天性高インスリン血症に対する承認なし
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	Sandostatine Solution for injection or infusion (Novartis)
	効能・効果	先天性高インスリン血症に対する承認なし
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	Sandostatin Solution for injection or infusion
	効能・効果	先天性高インスリン血症に対する承認なし
	用法・用量	
	備考	
豪州	販売名 (企業名)	Sandostatin Solution for injection or infusion (Novartis)
	効能・効果	先天性高インスリン血症に対する承認なし
	用法・用量	
	備考	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライ	Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic

<p>に関する承認がない適応外薬についての、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>		ン名	Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (成人低血糖症の評価と対応：米国内分泌学会ガイドライン)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	膵島細胞症 (先天性高インスリン血症の旧名)、インスリノーマ、スルホニル尿素剤過多による高インスリン性低血糖症の内科的治療としてオクトレオチド皮下注射が記載されており、無効の場合膵摘除を行うと記載されている)。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	本ガイドラインでは用量には触れず
		ガイドラインの根拠論文	Boyle PJ, Justice K, Krentz AJ, Nagy RJ, Schade DS 1993 Octreotide reverses hyperinsulinemia and prevents hypoglycemia induced by sulfonylurea over-doses. J Clin Endocrinol Metab 76:752-756
		備考	成人対象のガイドラインである
	英国	ガイドライン名	National Health Service (英国国営医療制度) East Cheshire. 2011 Prevention Detection and Management of Hypoglycaemia in the Newborn (新生児低血糖症の予防・発見・対処) .
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	ブドウ糖静注に抵抗性の重症先天性高インスリン血症
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	5-20 $\mu$ g/kg/時の持続静注を記載している。
		ガイドラインの根拠論文	Mehta A. Prevention and management of neonatal hypoglycaemia. Arch Dis Child 1994; 70: F54-65
		備考	
	独国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライン	

		の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	Best Practice Guideline article: Congenital hyperinsulinism (先天性高インスリン血症：最良診療ガイドライン)。
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	ジアゾキサイド不応性の先天性高インスリン血症
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	ジアゾキサイド不応性の先天性高インスリン血症の場合、手術を行う前にオクトレオチド 10-50 $\mu$ g/kg/日 持続皮下注射または 6-8 時間おきの皮下注射を試みるべきと記載
		ガイドライ ンの根拠論文	Thornton PS, Alter CA, Katz LE, Baker L, Stanley CA. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. J Pediatr 1993;123:637-43.
		備考	仏国、独国、英国、ベルギーの著者の共同執筆。筆頭著者が仏国。持続皮下注射についてはインスリン用ポンプを使用。
	加国	ガイドライ ン名	不明
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	不明
効能・効果 (または効			

	能・効果に関連 のある記載箇 所)	
	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

##### 1) 文献の検索方法

PubMed、医中誌、Google scholar により congenital hyperinsulinism または hypoglycemia x octreotide として検索（平成 23 年 9 月）。

##### 2) 検索結果

和文論文 26 件、英文論文 1660 件より下記参考文献を選定。

##### 3) 文献、成書の選定理由

上記より、先天性高インスリン血症の治療としてのオクトレオチド投与に関して記載した総説と査読のある論文を選定。日本人を対象とした報告については症例報告も採用した。総説に関しては過去 5 年以内のものとした。

<海外における臨床試験等>

##### 1) 該当なし

<日本における臨床試験等>

##### 1) 該当なし

#### (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) De León DD, Stanley CA. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007 ;3:57-68. (ジアゾキサイド不応性の先天性高インスリン血症に対

しては、オクトレオチド 5-20 $\mu$ g/kg/日を 3-4 回に分けて皮下注射すべきで、多くの場合有効であると記載)

2) Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Horm Res.* 2008;69:2-13. (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 5-25 $\mu$ g/kg/日を 6-8 時間おきの静注ないし皮下注、または持続皮下注にて試みるべきと記載)

3) Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ, Hussain K, Blankenstein O, Mohnike K, Valayannopoulos V, Robert JJ, Rahier J, Sempoux C, Bellanné C, Verkarre V, Aigrain Y, Jaubert F, Brunelle F, Nihoul-Fékété C. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev.* 2010;86:287-94. (ジアゾキサイド不応性の先天性高インスリン血症の場合、手術を行う前にオクトレオチド 10-50  $\mu$ g/kg/日を持続皮下注射または 6-8 時間おきの皮下注射を試みるべきと記載)

4) Boyle PJ, Justice K, Krentz AJ, Nagy RJ, Schade DS 1993 Octreotide reverses hyperinsulinemia and prevents hypoglycemia induced by sulfonyleurea over-doses. *J Clin Endocrinol Metab* 76:752-756 (健常人 8 人に対してスルホニル尿素剤を投与して低血糖を起こさせたのち、オクトレオチドまたはジアゾキサイドを投与した群とブドウ糖輸液のみを行った群を比較したところ、オクトレオチド群の血糖が早期に改善したと記載)

5) Mehta A. Prevention and management of neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 1994; 70: F54-65 (グルコース静注でも低血糖が持続する場合ジアゾキサイド、アドレナリン、ハイドロコチゾンとならんでオクトレオチド 2-5 $\mu$ g 皮下注を勧めている)

6) Hussain K, Aynsley-Green A, Stanley CA. Medications used in the treatment of hypoglycemia due to congenital hyperinsulinism of infancy (HI). *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004 Nov;2 Suppl 1:163-7.

(本邦ガイドラインに根拠文献として記載されているが、同一著者により同一対象で最新の内容に改訂されたものが上記 (2) であるため、本文献については内容省略)。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) The Washington Manual of Pediatrics Dusenbery SM, White AJ  
Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2009年 (新生児高インスリン性低血糖症の治療にオクトレオチド 2-10 $\mu$ g/kg/日を 6-8 時間おきの皮下注射または持続静注で使用と記載)

2) Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care Nichols DG eds. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2008年 (Chapter 92 : Disorders of Glucose Homeostasis, Treatment of Hypoglycemia の項 pp1612 カリウムチャンネルまたはスルホニル尿素受容体に欠損のある小児では低血糖は典型的にはジアゾキサイドに反応しないので、ソマトスタチンの持効型アナログであるオクトレオチドを 5-20  $\mu$  g/kg/日で 6-8 時間ごとに皮下注射できると記載)

<日本における教科書等>

1) 小児内分泌学 日本小児内分泌学会編 診断と治療社 2010年

(D 低血糖症の項 pp491 に高インスリン血症の治療として、ジアゾキサイド無効の場合、保険適応上の問題はありますが、一般的によく使用されるのはオクトレオチド (サンドスタチン®) である。と記載され、同ページの表 27 に使用量として 5-25  $\mu$  g/kg/日、皮下注 分 3-4 ないし持続皮下注、静注 と記載)

2) 小児疾患診療のための病態生理 2 東京医学社 2009年 (V.代謝栄養性疾患一6 高インスリン血症性低血糖症の項 pp531 2) ソマトスタチン誘導体(酢酸オクトレオチド) ジアゾキサイドが無効であった場合に試みられる。ソマトスタチン誘導体はカルシウムの流入を防ぐことにより、インスリン分泌を低下させる。酢酸オクトレオチド 2-5  $\mu$  g/kg/day (最大 15  $\mu$  g/kg/day) を 1 日 3-4 分割して皮下注投与あるいは持続皮下注すると記載)

3) 今日の小児治療指針 第 14 版 医学書院 2006年 (低血糖・インスリン過剰症の項 pp207 治療の実際 5) 高インスリン血症 (インスリン/血糖値>0.3、ケトン体陰性) が確認されたら、ジアゾキサイド 10mg/kg/日を分 3 で内服開始する。1-2 週間で効果が不十分なら 20mg/kg/日まで増量する。ジアゾキサイド (シェリングプラウ社) は我が国では未承認薬であるが、大強者が個人輸入して配布している。ソマトスタチンアナログ (サンドスタチン) 20-50  $\mu$  g/kg/日を、3-4 回/日に分割皮下注、または持続皮下注射も試みられるが、長期では身長増加率低下と胆石に注意する。内科的治療で低血糖のコントロールができないときは、神経学的後遺症の回避を目的に膵亜全摘術を行わざるをえない

が、術後の糖尿病発症の報告は多い。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:709-28. (米国内分泌学会の成人対象の低血糖症診療ガイドライン。膵島細胞症(先天性高インスリン血症の旧名)、インスリンノーマ、スルホニル尿素剤過多による高インスリン性低血糖症の内科的治療としてオクトレオチド皮下注射が記載されており、無効の場合膵摘除と記載されている。)

(引用部)

Medical treatment with diazoxide, octreotide, or both can be used if resection of an insulinoma is not possible and in patients with a nontumor-cell disorder, although partial pancreatectomy may be required.

2) Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ, Hussain K, Blankenstein O, Mohnike K, Valayannopoulos V, Robert JJ, Rahier J, Sempoux C, Bellanné C, Verkarre V, Aigrain Y, Jaubert F, Brunelle F, Nihoul-Fékété C. Best Practice Guideline article. Congenital hyperinsulinism. Early Hum Dev. 2010;86:287-94. (仏、英、独、ベルギーの著者による先天性高インスリン血症の診療ガイドライン。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 10-50µg/kg/日を 6-8 時間おきの静注ないし皮下注、または持続皮下注にて試みるべきと記載)

(引用部)

4. Management of hypoglycemia concomitantly to the diagnosis の項

Octreotide must be tried before considering surgery in case of diazoxide-unresponsiveness [12]. Doses vary from 10 to 50 µg/kg/day depending on authors, administered continuously or every 6 or 8 h. Higher doses may lead to a worsening of the hypoglycemias by suppressing both glucagon and growth hormone. At initiation of octreotide treatment, some patients may present vomiting and/or diarrhea and

abdominal distension, which will resolve spontaneously within 7–10 days. Gallbladder sludge or stones are rare but can necessitate ursodesoxycholic acid treatment. It should be screened by abdominal ultrasound twice a year. Glycemia levels can rise significantly immediately after octreotide initiation, however this positive response can be transient, so that a 48 hour observation period should be performed to conclude definitively on the responsiveness to octreotide at a given dose.

3) National Health Service (英国国営医療制度) East Cheshire. 2011 Prevention Detection and Management of Hypoglycaemia in the Newborn (新生児低血糖症の予防、発見、対処)。(ブドウ糖静注に抵抗性の重症先天性高インスリン血症に対してオクトレオチド 5-20  $\mu$ g/kg/時の持続静注を記載している。)

(引用部、フローチャート G)

For persistent/resistant cases, after discussion with Paediatric Endocrinologists at Royal Manchester Children's Hospital on 0161 276 1234 the newborn may require IV Glucagon or Octreotide (see flow charts F and G from RMCH). (使用量に関しては文献フローチャート G に上記のように記載)

<日本におけるガイドライン等>

1) 長谷川奉延、田中敏章、神崎 晋、杉原茂孝、横谷 進、田中弘之、原田正平、藤枝憲二、日本小児内分泌学会 高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン 日本小児科学会雑誌 110-10:1472-1474, 2006 (ジアゾキシドにてコントロール不良の先天性高インスリン血症に対する第2選択として、オクトレオチド皮下注射を 2-5 $\mu$ g/kg/日から開始し 15 $\mu$ g/kg/時まで増量可能と記載)。

(引用部)

5 高インスリン血性低血糖症の治療の項

ジアゾキシド治療により血糖コントロール不良、あるいは副作用のためジアゾキシドが使用できない際の第二選択はソマトスタチンアナログであるオクトレオチド皮下注である。初期投与量として 2~5 $\mu$ g/kg/日から開始し、最大量は 15 $\mu$ g/kg/日である。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 先天性高インスリン血症を対象とした臨床試験は行われていない。発症頻度が3-4万出生に一人で、うち手術を必要とする患者が年間国内で数例であるため、また新生児であり臨床試験のために遠方へ移動しにくいいため臨床試験を行いにくいことがひとつの理由である。

2) 散発的な症例に対するオクトレオチド使用報告も散見される<sup>9-12)</sup>。いずれも本治療の有効性を報告している。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 要望効能

先天性高インスリン血症性低血糖症にともなう低血糖症状の改善

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。国内外を問わず、重症例では術前にはほぼ全例に使用されているのが実情と推測される。副作用の報告として成人同様の胆石、消化器症状のほか、成長ホルモン分泌の抑制による奇異性低血糖、低出生体重児における壊死性腸炎の報告があるが、全体として先に承認されたジアゾキサイドと比較して副作用は軽度である<sup>6-20)</sup>。

<要望用法・用量について>

1) 一日3-4回皮下注あるいは持続皮下注射

いずれも1-25 $\mu$ g/kg/日

ガイドライン・文献により使用量は異なるが、過去1-3年の文献では概ね20-50 $\mu$ g/kg/日を最大とするものが多いことから妥当な用量と考えられる。用法に関しては、既に適応のある疾患での用法、各種ガイドライン、総説での用法によった。この上限量は、同様の事情で保険承認外で国内でも使用されている新生児乳び胸水、乳び腹水に対する使用量（100-240 $\mu$ g/kg/日）よりも格段に少なく、経験的に安全性が高いと考えられる。新生児に使用することが多いため、量の調節が難しく、23G針以上太さの針による筋肉注射が必要な持続製剤（販売名：オクトレオチドLAR）は使用困難で、反復皮下注射ないしインスリンポンプによる持続皮下注が必要である。

<臨床的位置づけについて>

1) 重症の先天性高インスリン性低血糖症では、中心静脈からのブドウ糖投与においても血糖が維持できないことがしばしばであり、ジアゾキサイドも大部分無効である。直ちに手術が行えない場合は、中枢神経後遺症を予防するために欠かせない薬剤であるといえる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) あらかじめ参加施設を特定せず、中心施設と治験データセンターのみを決定しておき、患者が発生した際に電話・ファックス等で数時間以内に迅速に参加登録できるような臨床試験の体制が確立できれば臨床試験が可能であると考えられる。プラセボ対象試験は倫理上認められないため、症状に応じた用量変更条件を盛り込んだ検証試験（第Ⅲ相試験）が望ましい。

5. 備考

<その他>

1) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業により、全国調査が行われ、川北らにより 2011 年に結果が公表されている<sup>7)</sup>。2 年間の調査で持続性先天性高インスリン血症は約 35400 出生に一人の割合で発症し、オクトレオチドはジアゾキサイド無効の 22 人に使用されたと報告されている。本調査の回答率が約 60% であるため実際には使用症例はさらに多いと考えられる。同調査では副作用は 22 例中 2 例に経験され消化器症状が 1 例、胆石が 1 例であったがいずれも治療は不要であった。有用であるにもかかわらず保険適用外であることが問題とされた。これに対し、既に承認済みのジアゾキサイドによる副作用の乏尿・浮腫、うっ血性心不全は 106 人中 25 人（23.6%）に認めたとされた。

6. 参考文献一覧

1) De León DD, Stanley CA. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007 ;3:57-68.

2) Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. Horm Res. 2008;69:2-13.

3) Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ, Hussain K, Blankenstein O, Mohnike K, Valayannopoulos V, Robert JJ, Rahier J, Sempoux C, Bellanné C, Verkarre V, Aigrain Y, Jaubert F, Brunelle F, Nihoul-Fékété C. Best Practice Guideline article. Congenital hyperinsulinism. Early Hum Dev. 2010;86:287-94.

4) Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER,

Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709-28.

5) 長谷川奉延、田中敏章、神崎 晋、杉原茂孝、横谷 進、田中弘之、原田正平、藤枝憲二、日本小児内分泌学会 高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン 日本小児科学会雑誌 110-10 : 1472-1474, 2006

6) Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: Long-term octreotide treatment without pancreatectomy *J Pediatr* 123: 644-650, 1993.

7) 川北理恵、杉峰啓憲、長井静世、河井昌彦、楠田聡、依藤亨 本邦における先天性高インスリン血症の実態調査 日本小児科学会雑誌 2011;115:563-569.

8) Thornton PS, Alter CA, Katz LE, Baker L, Stanley CA. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr* 123:637-43, 1993.

9) 村上真理、虫明聡太郎、大藪恵一 高インスリン血症をともなう低血糖の内科的診断・治療,内視鏡あるいはカテーテルを用いた部位診断/外科的治療 小児科診療 68, 1882-1886, 2005.

10) 松川 啓義, 貞森 裕, 松田 浩明, 篠浦 先, 吉田 龍一, 八木 孝仁: 脾温存膵体尾部切除でオクトレオチド投与から離脱した乳児持続性高インスリン血症性低血糖症の 1 例 . 日臨外会誌 71: 191-195, 2010 .

11) 大藪恵一、三善陽子 PHHI (persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy) 日本臨床 66, 688-693, 2008

12) 松原康策、和田珠希、依藤 亨、増江道哉、西堀弘記、磯目賢一、由良和夫、仁紙宏之、深谷 隆 3年間のオクトレオチド持続皮下注射により膵手術を回避できた先天性高インスリン血症 日本小児科学会雑誌 2011, 115; 1445-1450

13) DeClue TJ, Malone JI, Bercu BB. Linear growth during long-term treatment with somatostatin analog (SMS 201-995) for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr.* 1990;116:747-50.

14) Tauber MT, Harris AG, Rochiccioli P. Clinical use of the long acting somatostatin analogue octreotide in pediatrics. *Eur J Pediatr.* 1994

May;153(5):304-10.

1 5) Bruining GJ, Bosschaart AN, Aarsen RS, Lamberts SW, Sauer PJ, Del Pozo E. Normalization of glucose homeostasis by a long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in a newborn with nesidioblastosis. *Acta Endocrinol Suppl* (Copenh). 1986;279:334-9

1 6) Hindmarsh P, Brook CG. Short-term management of nesidioblastosis using the somatostatin analogue SMS 201-995. *N Engl J Med*. 1987 Jan 22;316(4):221-2.

1 7) Kirk JM, Di Silvio L, Hindmarsh PC, Brook CG. Somatostatin analogue in short term management of hyperinsulinism. *Arch Dis Child*. 1988 Dec;63(12):1493-4.

1 8) Glaser B, Landaw H. Long-term treatment with the somatostatin analogue SMS 201-995: alternative to pancreatectomy in persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Digestion*. 1990;45 Suppl 1:27-35

1 9) Tanaka Y, Funahashi H, Imai T, Naruse T, Suzumura K, Oda Y. The effectiveness of administering a minimal dose of octreotide long-term prior to surgery for insulinoma: report of a case. *Surg Today*. 2000;30:541-3.

2 0) Kuno T, Fujita I, Ohta M, Kanemitsu H, Miyazaki S, Miyamoto S. Normal growth after administration of octreotide: report on a case of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy treated by continuous subcutaneous injection of octreotide. *Endocr J*. 1999;46 Suppl:S47-9.

2 1) Mehta A. Prevention and management of neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 1994; 70: F54-65.

2 2) Boyle PJ, Justice K, Krentz AJ, Nagy RJ, Schade DS 1993 Octreotide reverses hyperinsulinemia and prevents hypoglycemia induced by sulfonylurea over-doses. *J Clin Endocrinol Metab* 76:752-756