

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本内分泌外科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	1 位 (全 1 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	オクトレオチド酢酸塩
	販売名	サンドスタチン LAR
	会社名	ノバルティスファーマ株式会社
	国内関連学会	日本内分泌学会 (選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	下記疾患に伴う諸症状の改善 インスリノーマ グルカゴノーマ
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人にはオクトレオチドとして 20mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により 10mg、20mg 又は 30mg を 4 週毎に投与する。ただし、初回投与後 2 週間は薬物濃度が十分な濃度に達しないことから、本剤投与前に投与していた同一用量のオクトレオチド酢酸塩注射液を併用する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 第1回受付時の要望番号 82 に含まれていた内容であり、今回、新たな資料を追加して提出した。
「医療上	1. 適応疾病の重篤性	

<p>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><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>インスリノーマでは過剰なインスリンにより低血糖をきたし、これによる自律神経症状や意識障害を反復するとともに、慢性化すると記憶障害や精神症状を呈する。また、グルカゴノーマでは、過剰に産生されるグルカゴンにより重度の下痢、腹痛、体重減少、糖尿病、壊死性遊走性紅斑と呼ばれる特徴的な皮疹など様々な臨床症状を呈する。これらの症状の進行は治療しなければ不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす。特にグルカゴノーマについては他に有効な治療法がない。また、機能性腫瘍のホルモン過剰分泌に伴う症状が予後に関連する可能性も示唆されている<sup>1)</sup> ことから、オクトレオチドのこれら疾患への適応拡大が望まれる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" 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>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>オクトレオチドは、インスリノーマについてはジアゾキシドとともに標準的治療法に位置づけられている。また、グルカゴノーマについては、NCCN ガイドラインなど欧米のガイドラインにおいて第一選択薬と位置づけられており、他に有効な治療薬もない。</p> <p>疾病の希少性からエビデンスレベルの高い臨床試験を実施することは困難な領域であるが、同時に有効な治療薬がない、もしくは極めて少ない疾患領域でもあり、本剤の適応拡大が望まれる。</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国   <input checked="" type="checkbox"/> 英国   <input checked="" type="checkbox"/> 独国   <input checked="" type="checkbox"/> 仏国   <input type="checkbox"/> 加国   <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="403 1944 1369 2038"> <tr> <td data-bbox="403 1944 507 1995"></td> <td colspan="2" data-bbox="507 1944 1369 1995">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)<u>に下線</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1995 507 2038">米国</td> <td data-bbox="507 1995 746 2038">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="746 1995 1369 2038">Novartis Pharmaceuticals Corporation</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>		米国	販売名 (企業名)	Novartis Pharmaceuticals Corporation
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>						
米国	販売名 (企業名)	Novartis Pharmaceuticals Corporation					

当国の承認内容を記載する。)	<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 先端巨大症</li> <li>・ 転移性カルチノイド腫瘍に伴う重度の下痢/潮紅</li> <li>・ VIP 産生腫瘍に伴う水様性下痢</li> </ul>
	<p>用法・用量</p>	<p>(カルチノイド腫瘍、VIP 産生腫瘍について抜粋)</p> <p>皮下注製剤 100-600 mcg/day から投与開始。その後、LAR20mg を 4 週に 1 回、2 ヶ月間投与する。その後は症状に応じて 10-30mg/4 週の範囲で用量調節する。</p>
	<p>備考</p>	
	<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p> <p>Novartis Pharma AG</p>
	<p>効能・効果</p>	<p>先端巨大症患者の治療：</p> <p>先端巨大症患者のうち、症状のコントロール及び成長ホルモン、IGF-1の減少のため Sandostatin皮下投与により適切にコントロールされている先端巨大症患者のうち、手術又は放射線療法が適応とならない、あるいは奏効しない患者の治療、又は放射線療法の最大効果が得られるまでの暫定期間中の患者の治療</p> <p><u>消化管ホルモン産生腫瘍：</u></p> <p><u>Sandostatin皮下投与により適切に症状がコントロールされている患者に対する下記の消化管ホルモン産生腫瘍に伴う諸症状の改善</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍</li> <li>・VIP産生腫瘍</li> <li>・<u>グルカゴノーマ</u></li> </ul> <p>Sandostatinには抗腫瘍作用はなく、腫瘍そのものを治療するものではない。 (インスリン産生腫瘍は適応なし)</p>
	<p>用法・用量</p>	<p>(消化管ホルモン産生腫瘍について抜粋)</p> <p><u>消化管ホルモン産生腫瘍</u></p> <p>Sandostatin皮下投与により症状が適切にコントロールされた後、Sandostatin LAR 20mg を4週毎に筋肉内投与することから開始する。Sandostatin LARの初回投与後2週間は、</p>

		<p>これまでの有効であった用量でSandostatin皮下投与を継続する必要がある。3ヵ月投与後、本剤に対する反応を評価すべきである。</p> <p>3ヵ月間の投与後、症状が部分的にしかコントロールされていない場合には、Sandostatin LARを30mgに増量し4週毎に投与する。</p> <p>3ヵ月間の投与後、症状及び生物学的マーカーが良好にコントロールされている場合は、Sandostatin LARを10mgに減量し4週毎に投与する。</p> <p>Sandostatin LARの投与期間中に消化管ホルモン産生腫瘍に伴う症状が悪化した場合は、本剤投与前に用いた用量でSandostatinの皮下投与の追加が推奨される。</p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	Novartis Pharma GmbH
	効能・効果	<p>1.- 紅潮や重度の下痢といったカルチノイド症候群の特徴を示す転移性カルチノイド腫瘍</p> <p>下記の消化管ホルモン産生腫瘍の症状改善 - 重度の水様性下痢を伴うVIP産生腫瘍</p> <p>2. 外科的処置や放射線療法及びドーパミン作動薬投与抵抗性の先端巨大症患者における症状改善、血漿中成長ホルモン（GH）及びインスリン様成長因子-I濃度の低下</p> <p><u>壊死融解性遊走性紅斑による炎症性皮膚浸潤を伴うグルカゴノーマ</u></p> <p>オクトレオチド LAR 徐放性製剤（毎月投与）による治療は、先端巨大症患者のうち、外科的処置の適応とならない、あるいは希望しない患者の治療、又は放射線療法の最大効果が得られるまでの観察期間中の患者の治療</p>
	用法・用量	<p>（消化管ホルモン産生腫瘍について抜粋）</p> <p>オクトレオチド LAR 徐放性製剤（毎月投与）は、深部の殿部筋肉内投与のみとし、絶対に静脈投与してはならない。繰り返し投与にあたっては左右の殿部筋肉に交互に注射する</p>

			<p>こと。</p> <p><u>消化管ホルモン産生腫瘍</u></p> <p>オクトレオチド皮下投与の治療を受けている患者は、オクトレオチド LAR 徐放性製剤（毎月投与）の治療に移行することができる。オクトレオチド LAR 徐放性製剤（毎月投与）は 20mg の 4 週間間隔で投与を開始するのが望ましい。オクトレオチド LAR 徐放性製剤（毎月投与）の投与開始後最初の 2 週間は、これまで有効であった用量でオクトレオチド皮下注用製剤の投与を継続すること。オクトレオチドの投与を過去に受けていない患者に対しては、オクトレオチドの有効性及び安全性を確認するため、オクトレオチド LAR 徐放性製剤（毎月投与）の治療を上記のとおり開始する前に、オクトレオチド 0.1mg で 1 日 3 回の皮下投与を短期間（約 2 週）の治療から開始することを推奨する。オクトレオチド LAR 徐放性製剤（毎月投与）20mg を 3 ヶ月投与後、臨床症状及び生化学マーカーが良好にコントロールされている患者においては、そのまま治療を継続することが可能である。必要に応じて、オクトレオチド 10mg（オクトレオチド LAR 徐放性製剤（毎月投与）10mg に相当）に減量し、4 週間隔で投与してもよい。オクトレオチド LAR 徐放性製剤（毎月投与）20mg を 3 ヶ月投与後、臨床症状及び生化学マーカーのコントロールが不十分な患者においては、オクトレオチド 30mg（オクトレオチド LAR 徐放性製剤（毎月投与）30mg に相当）に増量し、4 週間隔で投与することができる。オクトレオチド LAR 徐放性製剤（毎月投与）投与にも関わらず臨床症状がコントロールされていない場合は、オクトレオチド皮下注用製剤を追加投与することを推奨する。その場合の用量は、サンドスタチン LAR 徐放性</p>
--	--	--	--

		製剤（毎月投与）の投与開始□に用いた用量とする。特に、オクトレオチド皮下注用製剤の追加投与は、オクトレオチドが有効血中濃度に達するまでの間、オクトレオチドLAR徐放性製剤（毎月投与）の投与開始から最初の2ヵ月目まで必要となると考えられる。
	備考	
仏国	販売名（企業名）	Novartis Pharma SAS
	効能・効果	<p>先端巨大症の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>－オクトレオチド皮下投与により適切に治療されている患者</li> <li>－手術、放射線療法又はドーパミン作動薬投与の適応とならない、あるいはこれらが奏効しない患者、又は放射線療法の効果が得られるまでの観察期間中の患者</li> <li>－カルチノイド腫瘍</li> </ul> <p><u>オクトレオチド皮下注用製剤投与により適切にコントロールされている下記の消化管ホルモン産生腫瘍に伴う臨床症状の治療</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>－VIP産生腫瘍</li> <li>－<u>グルカゴノーマ</u></li> </ul> <p>オクトレオチド皮下注用製剤投与により適切にコントロールされている患者の原発性甲状腺腫の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>－外科的処置、放射線療法又は療法の治療施行後であるものの、分泌異常を示す場合</li> <li>－外科的処置又は放射線療法が適応とならない患者</li> <li>－放射線療法の途中であり、効果が確認されていない患者</li> </ul> <p>（インスリノーマは適応なし）</p>
	用法・用量	<p>（消化管ホルモン産生腫瘍について抜粋）</p> <p>オクトレオチドL.P.徐放性製剤は深部の殿部筋肉内投与のみとする。繰り返し投与にあたっては左右の殿部筋肉に交互に注射すること。</p> <p>消化管ホルモン産生腫瘍</p> <p>オクトレオチド皮下注用製剤の投与により臨床症候が十分にコントロールされている</p>

		<p>患者に対しては、オクトレオチド L.P.徐放性製剤 20 mg を 4 週間隔で開始することを推奨する。サンドスタチン L.P.徐放性製剤の投与開始後最初の 2 週間は、これまで有効であった用量でオクトレオチド皮下注用製剤の投与を継続すること。</p> <p>オクトレオチド皮下注用製剤の投与を受けたことのない患者に対しては、上述のとおり、オクトレオチドの治療効果及び全身的な耐容性を評価するためオクトレオチド 100 μg で 1 日 3 回の皮下投与を短期間(約 2 週間)実施してから、本剤投与を開始すること。</p> <p>投与 3 ヶ月後の時点で臨床症状及び生化学マーカーが完全に正常化した患者において、サンドスタチン L.P.徐放性製剤の用量を 10 mg に減量し、4 週間隔で投与することができる。</p> <p>また、投与 3 ヶ月後の時点で臨床症状のコントロールが不十分な患者に対して、オクトレオチド L.P.徐放性製剤の用量を 30mg に増量し、4 週間隔で投与することができる。</p> <p>オクトレオチド L.P.徐放性製剤投与にも係わらず消化管ホルモン産生腫瘍に伴う症状の増悪が認められた場合、オクトレオチド L.P.徐放性製剤の投与開始前に用いた用量でオクトレオチド皮下注用製剤を追加投与することを推奨する。消化管ホルモン産生腫瘍に伴う症状の増悪は基本的に、オクトレオチド濃度が有効治療域に達していない最初の 2 ヶ月目までに発現すると考えられる。</p>
	備考	
加国	販売名 (企業名)	Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.
	効能・効果	<p>1) カルチノイド腫瘍、VIP 産生腫瘍に伴う症状の改善</p> <p>2) 先端巨大症 (インスリノーマ、グルカゴノーマは適応なし)</p>
	用法・用量	<p>(上記 1 について)</p> <p>皮下注製剤を投与していない患者は、まず下記</p>

			<p>の用量の皮下注製剤を2週間投与する。                  カルチノイド腫瘍：100-600 <math>\mu</math>g/日                  VIP 産生腫瘍：200-300 <math>\mu</math>g/日                  その後、LAR 製剤 20mg/月より開始。LAR 開始後2週間は上記の皮下注製剤投与も継続する。                  LAR 投与開始後3カ月目より、効果不十分の場合は30mg/月への増量を検討する。</p>												
		備考													
	豪国	販売名（企業名）	Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited												
		効能・効果	<p>1) カルチノイド腫瘍、VIP 産生腫瘍に伴う症状の改善                  2) 先端巨大症                  （インスリノーマ、グルカゴノーマは適応なし）</p>												
		用法・用量	<p>（上記1について）                  皮下注製剤を投与していない患者は、まず皮下注製剤を0.1mg/日を2週間投与する。                  その後、LAR 製剤 20mg/月より開始。LAR 開始後2週間は上記の皮下注製剤投与も継続する。                  LAR 投与開始後3カ月目より、効果に応じて10mg/月への減量もしくは30mg/月への増量を検討する。</p>												
	備考														
<p>欧米等6か国での標準的使用状況                  （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、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>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国    <input checked="" type="checkbox"/> 英国    <input checked="" type="checkbox"/> 独国    <input checked="" type="checkbox"/> 仏国    <input checked="" type="checkbox"/> 加国    <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">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）</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Neuroendocrine Tumors, Version 1.2011<sup>2)</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</td> <td>Pancreatic Endocrine Tumors (Islet Cell Tumors) PancNET-2 : Glucagonoma Stabilize glucose levels with IV fluids, octreotide, and zinc 【Category2A】</td> </tr> <tr> <td></td> <td>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</td> <td>Octreotide 150-200 mcg SC TID or octreotide LAR 20-30mg IM every 4 weeks. Dose and frequency may be further increased for symptom control as</td> </tr> </table>				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	ガイドライン名	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Neuroendocrine Tumors, Version 1.2011 <sup>2)</sup>		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	Pancreatic Endocrine Tumors (Islet Cell Tumors) PancNET-2 : Glucagonoma Stabilize glucose levels with IV fluids, octreotide, and zinc 【Category2A】		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	Octreotide 150-200 mcg SC TID or octreotide LAR 20-30mg IM every 4 weeks. Dose and frequency may be further increased for symptom control as
	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	ガイドライン名	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Neuroendocrine Tumors, Version 1.2011 <sup>2)</sup>													
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	Pancreatic Endocrine Tumors (Islet Cell Tumors) PancNET-2 : Glucagonoma Stabilize glucose levels with IV fluids, octreotide, and zinc 【Category2A】													
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	Octreotide 150-200 mcg SC TID or octreotide LAR 20-30mg IM every 4 weeks. Dose and frequency may be further increased for symptom control as													

		所)	needed. Short acting octreotide can be added to octreotide LAR for rapid relief of symptoms or for breakthrough symptoms.
		ガイドラインの根拠論文	Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic system. Öberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Ann Oncol 2004;15:966-73. <sup>3)</sup>
		備考	米国では、NCCN Clinical Practice Guidelines に掲載された治療法は NCCN Drug & Biologics Compendium に収載される。これに収載された治療法は米国の公的医療保険メディケアの保険償還の対象となる。
	英国	ガイドライン名	ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors. Part 1 – Stomach, Duodenum and Pancreas. (Neuroendocrinology 2006; 84(3):151-216 <sup>4)</sup> )
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Diazoxide (50-300 mg/day, can be increased up to 600 mg/day) suppresses insulin secretion by direct action on the beta cells and by enhancing glycogenolysis Diazoxide is the most effective drug for controlling hypoglycemia. However, side effects are: edema, weight gain, renal impairment, and hirsutism. Verapamil and diphenylhydantoin have also been reported to be successful in the control of hypoglycemia. In refractory cases, glucocorticoids such as prednisolone can be effective as well. Somatostatin analogs like octreotide and lanreotide can be useful in preventing hypoglycemia in those patients with somatostatin receptor subtype 2-positive tumors, but can worsen hypoglycemia in those patients with tumors that do not express this receptor subtype . Interferon-alpha has been shown to be beneficial in selected cases.
		ガイドライン	Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder

		の根拠論文	WW, Hofland LJ: Octreotide. N Engl J Med 1996; 334: 246-254. <sup>5)</sup>
		備考	
独国		ガイドライ ン名	英国と同じ。
		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	英国と同じ。
		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	
加国		ガイドライ ン名	Consensus recommendations for the diagnosis and management of well-differentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours : a revised statement from a Canadian National Expert Group (Kocha W, et al. Curr Oncol. 2010;17:49-64 <sup>6)</sup> )
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	10. MEDICAL MANAGEMENT 10.1 SSAs Somatostatin analogs bind selectively to somatostatin receptors and are indicated in the management of symptomatic functional

			<p>gastroenterohepatic NETs to lower hormone production, to provide symptom control, and to reduce the risk of carcinoid crises and other severe events.</p> <p>10.1.1 Functional Tumours</p> <p>Somatostatin analogs have been used primarily to relieve symptoms of carcinoid syndrome; they can significantly improve symptoms in most patients by reducing or normalizing circulating 5-HIAA levels. As noted earlier, short-acting octreotide may also be used to prevent carcinoid crisis during procedures such as surgery or hepatic arterial infusion.</p> <p>Treatment of Symptomatic Patients: Patients with symptomatic tumours should be treated with ssa therapy to manage symptoms, reduce 5-HIAA levels, and stabilize tumour growth. Treatment initiation usually involves subcutaneous administration of short-acting octreotide for 3–7 days to ensure tolerability, followed by administration of the more convenient LAR formulation 4. Lifelong treatment is likely.</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>-Octreotide IR: 100–500 <math>\mu</math>g subcutaneously three times daily</p> <p>-Octreotide LAR: intramuscularly starting at 30 mg every 4 weeks; titrate up as required.</p> <p>The usual starting dose for octreotide lar of 30 mg every 4 weeks may be titrated up to 60 mg for breakthrough symptoms, if needed. It may be necessary to go beyond 60 mg based on perceived patient benefit.</p> <p>Patients with “breakthrough” symptoms during the 4th week of therapy may also be considered for injections every 3 weeks.</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>Öberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic system. <i>Ann Oncol</i> 2004;15:966–73. <sup>3)</sup></p>

		備考	
豪州	ガイドライ ン名		Australian neuroendocrine tumours consensus workshop: meeting management challenges in Australia (Cancer Forum November 2008 Vol 32 Issue No 3 <sup>7)</sup> )
	効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)		-Systemic treatment Based on current evidence, somatostatin analogues: should be used in symptomatic functional GEP-NETs
	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)		記載なし。
	ガイドライ ンの根拠論 文		-Modlin IM, Oberg K, Chung D, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008;9:61-72. <sup>8)</sup> - De Herder W, O'Toole D, Rindi G, Wiedenmann B (Eds). et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors. Part 1 – Stomach, Duodenum and Pancreas. Neuroendocrinology 2006; 84(3):151-216 <sup>4)</sup>
	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) PubMedにて以下の検索式で検索を実行（検索時期：2011年9月）

-glucagonoma octreotide AND (Humans[Mesh] AND Randomized Controlled Trial[ptyp])

-inslinoma octreotide AND (Humans[Mesh] AND Randomized Controlled Trial[ptyp])

2) 医中誌WEBにて1983年～2011年を対象に“オクトレオチド AND インスリノーマ”、“オクトレオチド AND グルカゴノーマ”で検索。（検索時期：2011年9月）

＜海外における臨床試験等＞

1) 上記1) の検索の結果、インスリノーマおよびグルカゴノーマを対象とした無作為化比較試験は報告されていなかった。

＜日本における臨床試験等＞

1) 上記2) の検索の結果、インスリノーマおよびグルカゴノーマを対象とした無作為化比較試験は報告されていなかった。

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

＜ガイドライン引用文献＞

1) Öberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15:966–73. <sup>3)</sup>

前腸～中腸の機能性神経内分泌腫瘍（グルカゴノーマ、VIP オーマ、ガストリノーマ、インスリノーマ）の症状改善にはオクトレオチドが有効である。長期間作用型（LAR）製剤を投与する前に、短時間作用型（IR）を 3～7 日間投与して忍容性を確認する。LAR 製剤投与開始後、血中濃度が治療域に達するまで 14 日間は IR 製剤を併用する。その後、急激な症状がでた場合は適宜 IR 製剤を併用し、症状のコントロールをはかる（レスキュー）。

IR 製剤の開始用量は 100-500  $\mu$  g/day である。LAR 製剤の導入は 20mg/4weeks から開始し、症状に応じて 10mg/4weeks への減量や 30mg/4weeks に増量する。60mg/4weeks までは増量効果が期待できる。

2) Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ:

Octreotide. *N Engl J Med* 1996; 334: 246–254. <sup>5)</sup>

オクトレオチドは、ホルモンの過剰分泌に伴う様々な症状を改善する。VIP 産生腫瘍患者の下痢、脱水、低カリウム血症、インスリノーマ患者における低血糖症状、グルカゴノーマに伴う壊死性皮疹などである。150-300  $\mu$  g/日の投与で 50-85%の患者に臨床的改善が認められる。特にオクトレオチドは VIP 産生腫瘍とグルカゴノーマに伴う症状改善に効果を発揮する。

3) Modlin IM, Oberg K, Chung D, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61–72. <sup>8)</sup>

ソマトスタチンアナログは症候性神経内分泌腫瘍の症状コントロール治療の主流である。75%の患者でホルモン値の低下が認められる。

4) De Herder W, O'Toole D, Rindi G, Wiedenmann B (Eds). et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors. Part 1 – Stomach, Duodenum and Pancreas. *Neuroendocrinology* 2006; 84(3):151–216 <sup>4)</sup>

**【インスリノーマ】**

- ・低血糖改善には、ジアゾキシドが最も有効性の高い薬剤である。
- ・オクトレオチドも、ソマトスタチン受容体 サブタイプ2 陽性の症例には効果が期待できるが、これらの受容体を発現していない症例における低血糖悪化には注意が必要である。

**【Rare functioning pancreatic endocrine tumors (グルカゴノーマを含む)】**

- ・症状改善にはソマトスタチンアナログとインターフェロンが有効である。
- ・グルカゴノーマに関しては、60-80%の患者で皮疹や下痢の改善が認められる。

<その他>

1) M H. Kulke Current Oncology Reports 9:177-183,2007<sup>9)</sup>

進行性神経内分泌腫瘍患者における有用な薬物療法についての調査

- ・神経内分泌腫瘍(インスリノーマ、グルカゴノーマ、VIPoma、ガストリノーマ、カルチノイドなど)は過剰に産生されるホルモンにより低血糖や下痢など様々な症状を呈する
- ・NET の症状コントロールにソマトスタチンアナログは有用である。

2) Plockinger, U. and Wiedenmann, B Best.Pract Res Clin Endocrinol Metab. 21(1):145-162,2007<sup>10)</sup>

ソマトスタチンアナログやインターフェロン $\alpha$ のような biotherapy の症状コントロールと抗腫瘍治療についてのレビュー

- ・ホルモン分泌過剰による症状改善にソマトスタチンアナログが有用である。インスリノーマについてはソマトスタチンアナログはグルカゴンの分泌も抑制してしまうため重症な低血糖を予防するために好ましい Primary therapy はジアゾキシドである。しかし、グルカゴノーマについてもソマトスタチンアナログは症状改善効果が認められている。

(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) Harrison's Online; Featuring the complete contents of Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e (ハリソン内科学 オンライン版)

Part 16. Endocrinology and Metabolism > Section 1. Endocrinology > Chapter 350. Endocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Pancreas > Pancreatic Endocrine Tumors<sup>11)</sup>

**【インスリノーマ】**

- ・ジアゾキシドが 50-60%の患者に有効である。
- ・長期間作用型のソマトスタチンアナログが 40%の患者に有効である。
- ・オクトレオチドは成長ホルモンやグルカゴンの分泌抑制作用から低血糖を悪化させる可能性もあるので注意が必要である。

**【グルカゴノーマ】**

- ・長期間作用型のソマトスタチンアナログにより 75%の患者の発疹が改善する。
- ・ソマトスタチンアナログにより、体重減少、疼痛、下痢といった症状の改善も認められるが、耐糖能異常は改善しない。

<日本における教科書等>

1) 「膵・消化管神経内分泌腫瘍 診断・治療実践マニュアル」 総合医学社 P151-152

- ・ソマトスタチンアナログ（本邦ではオクトレオチド）は多くの機能性神経内分泌腫瘍のホルモン過剰症状治療の第一選択となっている。
- ・カルチノイド症候群、VIP オーマ、グルカゴノーマの症状改善に極めて有効である。
- ・インスリノーマの場合でも有効症例は多いが、効果の低い症例もあることを知っておく必要がある。インスリノーマの場合、インスリン分泌抑制作用の不十分な症例の場合、オクトレオチド低血糖に拮抗するホルモンであるグルカゴンの分泌も抑えるため、治療により低血糖が悪化することもあり、注意が必要である。

2) 「内分泌・代謝病学」 医学書院 P376-380、P392-393

- ・インスリノーマの薬物療法：腫瘍が悪性で転移している場合には抗癌剤として、ストレプトゾシン(本邦未承認)の投与を試みる。また、降圧剤のジアゾキサイドはインスリン分泌抑制作用があり、有用な場合もある。また、ソマトスタチンアナログもこの腫瘍に発現するソマトスタチン受容体のサブタイプと親和性が高ければ有用なこともある。
- ・グルカゴノーマの治療：手術による治療を行うが、悪性で転移の認められるものでは、ダカルバジン、ストレプトゾシン(本邦未承認)などによる化学療法やソマトスタチンアナログによるホルモン分泌抑制療法を行う。

3) 「内分泌代謝疾患・糖尿病 診療マニュアル」 医薬ジャーナル社 P91-93

- ・インスリノーマの内科的治療：転移のある悪性インスリノーマ例で、ストレプトゾシン、ソマトスタチンアナログ、ジアゾキサイドなどが使用される。

4) 「内分泌代謝学入門」 金芳堂 P272-274

- ・インスリノーマ治療：外科的切除が原則。ジアゾキサイド、ソマトスタチンアナログ(オクトレオチド)の記載あり
- ・グルカゴノーマ内科的治療：ソマトスタチンアナログ(オクトレオチド)の記載のみあり

(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) 上記「欧米等6か国での標準的使用状況」およびその引用文献として記していないガイドラインを以下に記載する。

**Consensus Guidelines for the Standard of Care for Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: Biotherapy**

**Neuroendocrinology 2009; 90:209-213** <sup>12)</sup>

- ・「ソマトスタチンアナログの使用方法は、これより先に刊行されているガイドラインに準拠する。」と記載されている。
- ・主な適応は、機能性神経内分泌腫瘍におけるホルモン関連症状の治療である。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本においては、本疾患に対するガイドラインは刊行されていない。

(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

特記なし。

(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) インスリン産生腫瘍の諸症状の改善については、本邦ではジアゾキシドが使用可能であるが、ジアゾキシド不応・不耐用例に対する治療法はなく、海外においてもジアゾキシドと並び推奨薬となっているオクトレオチドの適応拡大が望まれる。また、グルカゴン産生腫瘍の諸症状の改善については、本邦において適応を有する薬剤はなく、NCCN ガイドラインなど欧米のガイドラインにおいて標準治療薬として推奨されているオクトレオチドの適応拡大が望まれる。

腫瘍の進行抑制を目的とした治療薬の開発は本邦でも進んでいるが・ホルモン由来の症状改善を目的とした治療薬の開発は進んでいない。海外において症状改善の標準治療薬として位置付けられているオクトレオチドの適応拡大が望まれる。

<要望用法・用量について>

1) 国内で既に承認されている消化管ホルモン産生腫瘍の症状コントロールと同様の用法・用量となっている。この用法・用量での安全性も蓄積されていることから、有効性・安全性の両面から妥当な設定と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) インスリン産生腫瘍についてはジアゾキシドとともに標準的治療法に位置づけられている。

グルカゴン産生腫瘍については、NCCN ガイドラインなど欧米のガイドラインにおいて第一選択薬と位置付けられており、他に有効な治療薬もない。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

##### 1) インスリン産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍

罹患者数が極めて少ないことから[本邦における 2005 年度の年間推計受療者数はそれぞれ約 1,000 人 (インスリン産生腫瘍)、約 73 人 (グルカゴン産生腫瘍)]<sup>13)</sup>、比較試験の実施は困難であり、臨床試験を実施する場合、単アームの非盲検試験が考えられる。

また、海外でも同様の背景により無作為化比較試験が実施されておらず、エビデンスレベルの観点では、真の意味で有効性が確立されているとは言い難いことから、適切な臨床試験の規模について言及することはできない。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

1)

2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Neuroendocrine Tumors, Version I.2011

3) Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic system. Öberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Ann Oncol 2004;15:966-73.

4) ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors. Part 1 – Stomach, Duodenum and Pancreas. Neuroendocrinology 2006; 84(3):151-216

5) Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ: Octreotide. N Engl J Med 1996; 334: 246-254

6) Consensus recommendations for the diagnosis and management of well-differentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours : a revised statement from a Canadian National Expert Group

Kocha W, et al. Curr Oncol. 2010;17:49-64

7) Australian neuroendocrine tumours consensus workshop: meeting management challenges in Australia

Cancer Forum November 2008 Vol 32 Issue No 3

8) Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours.

Modlin IM, Öberg K, Chung D, et al. Lancet Oncol 2008;9:61-72

9) M H. Kulke Current Oncology Reports 9:177-183,2007

10) Plockinger, U. and Wiedenmann, B Best.Pract Res Clin Endocrinol Metab. 21(1):145-162,2007

1 1) Harrison's Online; Featuring the complete contents of Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e (ハリソン内科学 オンライン版)

Part 16. Endocrinology and Metabolism > Section 1. Endocrinology > Chapter 350. Endocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Pancreas > Pancreatic Endocrine Tumors

1 2) Consensus Guidelines for the Standard of Care for Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: Biotherapy  
Neuroendocrinology 2009; 90:209-213

1 3) Ito T et al: J Gastroenterol. 2010 Feb;45(2):234-43.