

(別添様式1-2)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（3））

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； 一般社団法人 日本小児内分泌学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する品目	成分名 (一般名)	オクトレオチド酢酸塩
	関連企業名 (ある場合)	ノバルティスファーマ (株)
	国内関連学会	一般社団法人 日本周産期・新生児医学会 一般社団法人 日本新生児成育医学会 (選定理由) 対象疾患を診療対象としているため
	募集対象の分類 (必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの <input type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの <small>※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。</small> <input checked="" type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	ジアゾキシド不応性先天性高インスリン血症に伴う低血糖症状の改善
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	オクトレオチドとして1日量5 μ g/kg/日より開始する。1日3~4回に分けて皮下投与、又は24時間持続皮下投与する。なお、症状により適宜増減し、最高用量は25 μ g/kg/日までとする。
	備考	(特記事項等) 第2回未承認薬・適応外薬の要望受付時に適応外薬として要望した要望番号II-56と同一薬剤、同一疾患に対する要望内容である。今回新たなエビデンス(国内で先進医療Bとして行ったプロスペクティブ介入研究(SCORCHスタディ)、国内での使用例を集積した観察研究(SCORCHレジストリ)、および、用量等が収束しつつある国内外での最近の使用動向を記載した文献)を追加して提出する。

		<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)	約 50 人 <推定方法> 平成 21~22 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業の研究班による全国調査でオクトレオチドの対象となる持続性先天性高インスリン血症 (congenital hyperinsulinism、以下 CHI) の発症頻度は、約 35,400 人に 1 人であった (1)。年間、我が国で約 25-30 人が発生することになるが、同調査ではうち約 1/3 がジアゾキシド不応性でオクトレオチドを使用されていたため、年間本剤の対象となる新規患者が 8-10 人発生することになる。約 5 年で自然軽快すると考えると、現に治療を必要とする患者は国内に、大まかに 50 人前後と考えられる。自然軽快済みの既往者や低血糖後遺症の治療を行っている患者も含めると、国内に約 700-800 人が存在すると考えられる。	
「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。 複数の項 目に該当 する場合 は、最も 適切な 1 つにチェ ックす る。)	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input 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 <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) CHI は、主として新生児・乳児期にインスリンの過剰分泌によって重症な低血糖症をきたす稀少難治性疾患である。低血糖による意識障害、けいれんなどの神経症状がみられ、高度の低血糖が持続した場合は、高頻度にてんかんや重度発達遅延などの重篤な中枢神経後遺症を残す。中枢神経後遺症を残した場合、現在の治療では回復は見込めず、生涯にわたり日常生活に著しい影響を及ぼす。神経後遺症をさけるために、膵切除術や持続高カロリー輸液、胃瘻などからの持続注入が行われるが、膵切除術では術後インスリン依存性糖尿病を起こしたり、低血糖が治癒しなかったりすることが多く、持続高カロリー輸液や持続注入を継続することも患者家族への負担が極めて大きい。このように日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であるため、重篤な疾患と判断した。	
	2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input checked="" type="checkbox"/> イ 国内外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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) CHI の治療には、第一選択として、高濃度ブドウ糖の持続輸液と	

既に保険承認のあるジアゾキシドの内服治療が実施されるが、重症かつ持続性の CHI では、ジアゾキシドでの効果がみられないことが多い。特に、重症例の大部分を占める K_{ATP} チャンネル (*ABCC8*、*KCNJ11* 遺伝子がコード) の異常による新生児発症 CHI に対し、ジアゾキシドは多くの場合無効であることが知られている (2)。

ジアゾキシド不応例の場合、中枢神経後遺症を回避するために膵切除術が行われてきた。膵切除にあたっては、病変が局所性であるかびまん性であるかを判断することが極めて重要である。局所性病変の場合は病変部のみの膵部分切除が根治的であるが、びまん性病変の場合は 95%以上の膵垂全摘が必要となるからである。病型診断には遺伝子診断や $18F$ -DOPA PET 検査が必要で、2-3 週間以上の時間が必要であるが、ジアゾキシド不応例ではこの期間、現在承認されている高濃度ブドウ糖の持続輸液のみで血糖維持を行うことが容易ではなく、血糖を維持するためのセカンドライン治療が必要である。また、病型診断でびまん性病変となった場合、膵垂全摘術によっても血糖を適切にコントロールすることは難しく、術後も低血糖が十分に改善しないことがしばしばである。この場合も術後管理のための適切なセカンドライン治療が必要である。また、95%膵切除で低血糖が改善しない症例では、従来 98%までのさらなる膵切除が行われてきたが、これらの外科治療で低血糖が回復できた場合は、逆に医原性のインスリン依存性糖尿病をきたすことがほとんどであった。この場合は、低血糖の改善と引き換えに、一生涯にわたり、糖尿病のインスリン治療が必要となる。公表文献では、95%以上膵切除した 45 名の患者で、糖尿病の発症率は術後 11 年で 96% (3) , 膵垂全摘を受けたびまん性病変の 58 名では術後 14 年で高血糖 100%、インスリン依存性糖尿病が 91%であった (4) と報告されている。長期予後を考えると、膵垂全摘術は避けることが望ましく、適切なセカンドライン治療により残存低血糖をコントロールすることが望ましいが、従来保険承認されている治療としては、ジアゾキシドのほかは、年余にわたる在宅中心静脈栄養や、胃瘻などを利用した持続栄養が可能なのみであり、合併症のリスクや患者家族の負担は大きなものがあつた。

オクトレオチド (以下、本剤) は、ジアゾキシド不応例に対するセカンドライン治療に該当する。本剤の先天性高インスリン血症に対する有効性は 1990 年前後から報告されてきた (5,6) 。CHI の低血糖に対して血糖上昇効果が期待でき、かつ用量を調節することで血糖値を適切にコントロールすることができる。特に、ジアゾキシドで効果が十分に得られない、 K_{ATP} チャンネルの異常による CHI

	<p>に対し効果が期待でき、膵切除までの病型診断の期間中の血糖維持、術後残存低血糖、びまん性病変で膵垂全摘を回避する場合の内科的治療などが容易になる。CHI は、長期的には異常膵β細胞のアポトーシスにより疾患そのものが軽快していくため(7)、本剤が著効してブドウ糖輸液が不要になる症例では、治療を長期に継続することで内科的に治癒に持ち込むことができる(6,8)。この場合は、膵垂全摘による糖尿病も回避でき、後遺症なく治癒に至ることができる。</p> <p>CHI は新生児・乳児の超希少疾患で、系統だった臨床試験が乏しかったため、本剤は現時点で主要 6 カ国のいずれの国でも要望効能に対して承認されていない(添付資料)が、内外の医療現場ではジアゾキシド不応性の場合の第二選択薬として広く使用されており、多くの総説、ガイドラインにおいても標準的セカンドライン治療として記載されている(9-21a,b)。他のセカンドライン薬剤としてグルカゴン持続静注、カルシウム拮抗剤が挙げられるが、いずれも保険適用外であるほか、前者は中性 pH で水にほとんど溶けず、輸液チューブ内で容易に析出するため長期使用困難であり、また後者が有効な症例はまれであるため、オクトレオチドが最も有力なセカンドライン治療薬である(21a,b)。</p> <p>前回(2012年)の適応外薬としての要望以後、国内においては、2013年に K_{ATP} チャネル性 CHI を対象とした本剤のプロスペクティブ観察研究の結果が公表され、全例に有効性が認められ、安全性も確認された(8)。この結果をうけて、日本小児内分泌学会主導で、世界に先駆けて先進医療 B としてのプロスペクティブ介入研究が計画され、医薬品医療機器総合機構での対面助言(戦 P48)のうえ、2014年1月より開始された。さらの本研究のコンパニオン研究として我が国での使用実態を調査するレトロスペクティブ観察研究が実施され、いずれにおいても日本人 CHI 患者においての本剤の有効性及び安全性が確認された(22)。これらのことより、CHI に対する本剤の使用は、医療上有用で上記の条件を満たしていると判断した。</p>
追加のエビデンス(使用実態調査を含む)収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)

備考	
----	--

2. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況	<input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了	
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	
	中間解析又は最終解析結果の概要	
備考		
優れた試験成績が論文等で公表されているもの	〔論文等における試験成績の概要〕	
	※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線	
	根拠とする論文等の名称	Hosokawa Y, Kawakita R, Yokoya S, Ogata T, Ozono K, Arisaka O, et al. 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;64(9):867-80.
臨床試験登録 I D	UMIN000012620、UMIN000011356	

<p>効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</p>	<p>ジアゾキシド不応性先天性高インスリン血症に伴う低血糖症状の改善</p>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</p>	<p>オクトレオチドとして1日量5μg/kg/日より開始する。1日3-4回に分けて皮下投与または持続皮下投与する。症状により増減し、最高用量は25μg/kg/日までとする。</p>
<p>試験成績の概要</p>	<p>先進医療Bとしてのプロスペクティブ介入研究の主たる解析時点での報告および並行して行われた国内使用例の観察研究を合わせた報告である。先進医療Bではジアゾキシド不応性先天性高インスリン血症5例中3例に有意な血糖上昇がみられ、ブドウ糖輸液の減量が可能となった。開始後5, 11, 174日で3例ともブドウ糖輸液から離脱し、うち1例では606日目に治癒により治療終了した。国内の使用例(19例)を集積した観察研究では、64.7%で有効であり、開始後1週でブドウ糖輸液が50%未満に減少した。いずれの研究においてもオクトレオチドによると考えられる重篤な有害事象は見られなかった。</p>
<p>特に優れた試験成績と判断した理由</p>	<p>本症に対するオクトレオチドの有効性は国内外で報告されてきたが、本試験は世界で初めてのプロスペクティブ介入研究であり、他の条件を固定してオクトレオチドの効果のみを観察した点、データクリーニング、原資料の監査、生物統計家の関与、独立効果安全性評価委員による結果判定など、厳密な体制で行われた点が特に優れている。</p>
<p>希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由(該当する場合に記載する。)</p>	<p>先行する厚生労働科学研究により、本症の対象となる患者は年間我が国で約8-10人の発症である。治療対象となる患者総数も50人前後と考えられ、希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断した。</p>
<p>備考</p>	

先進医療 B での実績	<input type="checkbox"/> 未実施 <input checked="" type="checkbox"/> 実施中	
	〔先進医療 B の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	UMIN000012620
	効能・効果 （または効能・効果に関連する事項）	先天性高インスリン血症（高インスリン性低血糖症）に伴う低血糖症状の改善（生後2週以上12月未満の患者に係るものであって、ジアゾキサイドの経口投与では、その治療に係る効果が認められないものに限る。）
	用法・用量 （または用法・用量に関連する事項）	オクトレオチドとして1日量 $5 \mu\text{g/kg}$ /日より開始する。投与法は24時間持続皮下注射。なお、症状により適宜増減し、最高用量は $25 \mu\text{g/kg}$ /日までとする。
実績の概要 （結果が得られている場合）	<p>主たる解析時点(2016年7月31日までの収集データ)での結果を示す。</p> <p>ジアゾキシド不応性で高濃度ブドウ糖の持続静注により血糖値を維持している CHI 患者5名を登録し、オクトレオチドの持続皮下投与を行った。全例について有効性の主要評価項目（投与開始後48時間までの血糖上昇）と副次評価項目（長期有効性、発達予後、治療中の低血糖）と有害事象を観察できた。うち3例では臨床的に有意な持続的血糖上昇が得られ、徐々にブドウ糖輸液量を減量して、開始後5、11、174日でそれぞれブドウ糖輸液を離脱した。以後、オクトレオチド治療を継続しているが、うち1例では治療の継続で徐々に必要量が低下し、606日目に治癒によりすべての治療を終了した。因果関係のある重篤な有害事象はみられず、オクトレオチド皮下注療法 of ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症に対する有効性、安全性が確認された。</p>	
備考	1) オクトレオチド酢酸塩は、サンドスタチン皮下注用 $50 \mu\text{g}$, $100 \mu\text{g}$ として、次の疾患に対しては既に承認済みである。【効能又は効果】 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	

		<p>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</p> <p>2) オクトレオチド投与には持続皮下注射ポンプおよびが必要であるが、既に国内で承認されている。使用した TOP-8200 シリンジポンプの認証上の適応は下記のとおりである。「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。」</p> <p>3) 先進医療 B は 2019 年 3 月 31 日までの予定で行っている。有効性が認められ、疾患治癒に至っていない 2 例については、主たる解析時点以降もオクトレオチド治療を継続した。主たる解析時点では、疾患治癒によるオクトレオチド治療の終了は 3 例中 1 例であったが、2018 年 8 月、さらに 1 例が疾患治癒により治療終了した。残りの 1 例では治療を継続中である。主たる解析時点以後も、オクトレオチドによると考えられる重篤な有害事象は発生していない。</p>	
--	--	---	--

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) MEDLINE® (1946 - 現在), Embase® (1947 - 現在), Allied & Complementary Medicine™ (1985 - 現在), DH-DATA: Health Administration, Medical Toxicology & Environmental Health (1983 - 現在)を対象に、octreotide AND hyperinsulinism AND hypoglycemia の検索式で検索し、1988 年 1 月 1 日以降、英語および日本語を条件とした。

その結果 434 件が検索された。このうち、本申請と同一製剤を使用した内科的治療に関する文献 71 件を検討した（検索日 2018 年 9 月 8 日）。

- 2) 和文文献については、さらに医学中央雑誌 web より、高インスリン血症 AND 低血糖 AND オクトレオチドで検索し、年次を問わず 95 件を検索した（検索日 2018 年 9 月 9 日）。うち、会議録、診断に関する文献、症例報告を除く 7 件について検討した。

<海外における臨床試験等>

- 1) プロスペクティブな臨床試験は行われていない。レトロスペクティブ研究として、2014 年英国 Great Ormond Street 小児病院 (23) より、2001 - 2013 年に同施設で経験された 28 例のジアゾキシド不応性 CHI に対して平均 52.4 ヶ月 (6 ヶ月 - 9.5 歳) の間オクトレオチド治療を行った結果について報告がある。海外での同療法の最も多数、長期間の研究である。42.8% の症例では、食事療法とオクトレオチドのみで血糖が維持できた。オクトレオチドの平均使用量は $17.8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ($7.5 - 30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) で、一過性の肝酵素上昇と無症候性の胆石が主な副作用であったと報告している。
- 2) 米国希少疾患機構 (National Organization for Rare Disorders、NORD) 報告 2016 年版に、先天性高インスリン血症に対する標準治療として、オクトレオチドの頻回皮下注射または持続皮下注射の記載がある。開始初期には特に有効であるが、経過とともに効果の減弱することがあること、使用量 $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を越えると効果が減弱することがあること、消化器症状、胆石が副作用であるが、まれに甲状腺機能低下症、成長障害が起こりうること、壊死性腸炎のリスクのある新生児には使用すべきでない事の記載がある (添付資料)。
(<https://rarediseases.org/rare-diseases/congenital-hyperinsulinism/>)
- 3) 豪州クイーンズランド州政府による診療ガイドライン Queensland clinical guidelines (2018 年 8 月改訂) に、ブドウ糖静注で管理が困難な新生児低血糖症に対する治療として、ジアゾキシド不応の場合のオクトレオチド皮下注射が記載されている。開始量として、 $2 - 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ を 1 日 3 - 4 回使用すること、反応により増減することが記載されている。また、壊死性腸炎に対して特に注意が必要と記載されている (添付資料)。
(https://www.health.qld.gov.au/data/assets/pdf_file/0019/142156/g-hypogly.pdf)
- 4) 英国ウェールズ州の新生児低血糖症ガイドライン (Wales neonatal network guideline, 2017 年 7 月改訂) に治療抵抗性の本症に対する治療として、オクトレオチド $5 - 20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の静注が記載あり (添付資料)。
(<http://www.walesneonatalnetwork.wales.nhs.uk/sitesplus/document/s/1034/Management%20of%20Hypoglycaemia%20on%20the%20neonatal%20unit%20CGG%2002%2007%2014%20final.pdf>)

- 5) 海外における保険償還情報として、米国の主要薬剤給付管理組織のひとつである CVS caremark の 2018 年の報告 (1734-A) にオクトレオチドの保険償還の条件として、FDA 承認の適応疾患に加え、カバーされるべき compendial use として先天性高インスリン血症が記載されている (添付資料)。

(https://www.nhp.org/provider/medicalpolicies/Octreotide-Sandostatin-Sandostatin_LAR.pdf)

<日本における臨床試験等* >

- 1) 2013 年、我が国におけるプロスペクティブ観察研究として、ジアゾキシド不応性本症に対するオクトレオチド皮下注射療法が行われた K_{ATP} チャネル性 CHI15 例について報告された (8)。0.5-25 μ g/kg/日のオクトレオチド投与量で治療が開始され、全例に有効で、うち 13 例ではブドウ糖静注から離脱した。また、3 例では治療継続により治癒し、オクトレオチドを終了した。一過性の消化器症状以外には、重篤な副作用は見られなかったが、高用量で治療を継続した 2 例では成長ホルモン抑制による可逆性の成長障害がみられたと報告された。
- 2) 上記先行研究の結果を受けて 2017 年より先進医療 B として行われたプロスペクティブ介入研究 (SCORCH スタディ) 5 例の結果が報告された (22)。ジアゾキシド不応性 CHI5 例に対して、持続皮下注射により 5 μ g/kg/日のオクトレオチド投与が行われ、反応に応じて 25 μ g/kg/日まで増量された。3 例では有効で、治療が継続され、開始後 5, 11, 174 日にそれぞれブドウ糖輸液を離脱した。うち 1 例では治療の継続で徐々にオクトレオチドの必要量が低下し、606 日目に治癒によりすべての治療を終了した。重篤な有害事象は見られなかった。
- 3) 2017 年、SCORCH スタディのコンパニオン研究として、我が国でのジアゾキシド不応性 CHI19 例に対するオクトレオチド療法の結果が報告された (22)。オクトレオチド使用量は平均 20.2 μ g/kg/日 (4.8-72 μ g/kg/日) で、64.7% では開始後 1 週間以内にブドウ糖輸液量が元の 50%未満に減少し、52.9%では同時点で輸液離脱していた。オクトレオチドと関連があると考えられる重篤な有害事象は見られなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

- 1) Lord K, De León DD. Hyperinsulinism in the Neonate. Clinics in Perinatology. 2018;45(1):61-74. (文献 9)
ジアゾキシド不応性の CHI の治療としてオクトレオチド 2-20 μ g/kg/日皮下注射を記載。新生児期の使用は有害事象のため使用対象に制限があると記載。
- 2) Galcheva S, Al-Khawaga S, Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. Best Practice and Research: Clinical

Endocrinology and Metabolism. 2018;32(4):551-73. (文献 10)

ジアゾキシド不応性のCHIの治療としてオクトレオチドを記載。5-35 μ g/kg/日、6-8時間毎の皮下注ないし持続皮下注と記載。可能性のある有害事象として、消化器症状(食欲不振, 下痢), 肝機能障害, QT延長症候群、壊死性腸炎 (15 μ g/kg/日以上使用時), 胆石, 腸管運動低下, 下垂体ホルモン抑制をあげた。

- 3) Shah P, Rahman SA, Demirbilek H, Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2017;5(9):729-42. (文献 11)

ジアゾキシド不応性の CHI のセカンドライン治療として、オクトレオチドを 5-35 μ g/kg/日の 6-8 時間毎の皮下注か持続皮下注を行うと記載。

- 4) Maiorana A, Dionisi-Vici C. Hyperinsulinemic hypoglycemia: clinical, molecular and therapeutical novelties. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2017;40(4):531-42. (文献 12)

ジアゾキシド不応性の CHI のセカンドライン治療としてオクトレオチドを記載。5-20 μ g/kg/日を 1 日 3-4 回に分けて皮下注と記載。副作用としてタキフィラキシー、注射部結節、下痢、胆石、肝機能障害、壊死性腸炎を記載。

- 5) Vora S, Chandran S, Rajadurai VS, Hussain K. Hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy: Current concepts in diagnosis and management. Indian pediatrics. 2015;52(12):1051-9. (文献 13)

ジアゾキシド不応性 CHI の治療としてオクトレオチド 5-25 μ g/kg/日を 6-8 時間ごとの皮下注で使用すると記載。

- 6) Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia. Pediatric Clinics of North America. 2015;62(4):1017-36.(文献 14)

ジアゾキシド不応性の CHI の治療としてオクトレオチドを記載。開始量 5 μ g/kg/日の持続皮下注または 6-8 時間毎の皮下注とし、3-4 日ごとに増量して最大量を 35 μ g/kg/日とした。

- 7) Yorifuji T, Masue M, Nishibori H. Congenital hyperinsulinism: Global and Japanese perspectives. Pediatrics International. 2014;56(4):467-76. (文献 15)

日本小児科学会英文誌。ジアゾキシド不応性の CHI のセカンドライン治療として 5-25 μ g/kg/日のオクトレオチド皮下注 (持続皮下注または 1 日 3-4 回の頻回皮下注) を行うと記載。

- 8) Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2014;19(2):57-68. (文献 16)

韓国小児内分泌学会英文誌。ジアゾキシド不応性の CHI のセカンドライン治療として 5-25 μ g/kg/日のオクトレオチド皮下注 (持続皮下注または 1 日 3-4 回の頻回皮下注) を行うと記載。

- 9) Arya VB, Mohammed Z, Blankenstein O, De Lonlay P, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Hormone and Metabolic Research*. 2014;46(3):157-70. (文献 17)

ジアゾキシド不応性 CHI のセカンドライン治療として、オクトレオチド 5-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 6-8 時間毎の皮下注で使用すると記載。持続皮下注の可能性も記載した。

- 10) Arnoux J-B, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011;6:63. (文献 18)

ジアゾキシド不応性 CHI に対する治療としてオクトレオチド (開始量 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 最大量 15-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の 6-8 時間ごとの皮下注、または持続皮下注を記載。開始後効果が減弱することがあるので、2 日間で効果判定することを推奨。副作用は主として開始直後に起こり 7-10 日で改善する消化器症状と記載。まれな副作用として壊死性腸炎と胆石を記載。

- 11) Sweet CB, Grayson S, Polak M. Management strategies for neonatal hypoglycemia. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*. 2013;18(3):199-208. (文献 19)

ジアゾキシド不応性の CHI の治療としてオクトレオチド 7-40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の 4-6 時間毎の皮下注または持続皮下注を記載。主たる副作用は軽度の消化器症状であるとするが、胆石の報告があることも記載。

- 12) McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2017;26(1):26-31. (文献 24)

2007-2010 年に CHI に対して 1 日以上オクトレオチドを使用した 103 例の有害事象報告。オクトレオチドの使用量は 1.33-96 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で投与期間は 1-84 日。死亡 2 例 (壊死性腸炎 1 例、敗血症/慢性肺疾患/心筋症 1 例)、その他の SAE は 11 件で高血糖 (3)、血栓症 (2)、胃管挿入トラブル (1)、低酸素血症 (3)、高血圧 (1)、低血糖 (3)、腸重積 (1)、低血糖性けいれん (1)、注射部脂肪過形成 (1)、壊死性腸炎 (1)であった。

- 13) Welters A, Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E, et al. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: A descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10(1). (文献 25)

先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド治療のメタアナリシスで、長期使用例 79 例を含む 355 例の使用例を報告。主たる副作用は数週以内に軽快する消化器症状と報告。胆石は 4 例に認められたのみであるが、無症候性の胆石の頻度は高い可能性を示唆した。3 例に可逆性の肝機能障

害を報告。8例に壊死性腸炎を認めたが、うち4例は心肺のリスク因子をもち、全例が生後1ヶ月未満、使用量平均が $21.5 \mu\text{g/kg/日}$ で多く、全例が $21.5 \mu\text{g/kg/日}$ 以上を使用していたと報告。

14) Testoni D, Hornik CP, Neely ML, Yang Q, McMahon AW, Clark RH, et al. Safety of octreotide in hospitalized infants. *Early human development*. 2015;91(7):387-92.(文献 26)

428例の乳児に対する490回のオクトレオチドのオフラベル使用時の有害事象の検討。対象疾患は乳び胸50%、胸水32%、低血糖症22%。持続投与の場合の使用量中央値は $40 \mu\text{g/kg/日}$ 、間歇的投与の場合の中央値は $7.5 \mu\text{g/kg/回}$ であった。血小板減少(47/1000 infant-days)、高カリウム血症(21/1000 infant-days)、白血球増多(20/1000 infant-days)が頻度の高い有害事象で、その他高血糖1/1000 infant-days、低血糖3/1000 infant-daysがみられた。対応が必要な有害事象としては、昇圧を必要とする低血圧(12%)が最も高頻度であった。壊死性腸炎は9/490(2%)に見られた。総死亡は11人であった(3%)。

(3) 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) 川北理恵ら 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. (文献 1)

平成21~22年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業の研究班による全国調査結果の報告。2007年10月から2009年9月の2年間に出生した高インスリン血症の患児118例を同定し、うち一過性127人、持続性61例であった。オクトレオチドは持続性群のうち14例に使用されており、平均使用量は $16.9 \mu\text{g/kg/日}$ (2.5~30)であった。うち2例に消化器症状(詳細不明)ないし壁在胆石を認めた。

(4) 上記の(1)から(3)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) 上記の臨床研究、国内での使用実態調査、国内外での文献調査などから、ジアゾキシド不応性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射療法の有効性、安全性が明らかになったと考える。既に本症に保険適応のあるジアゾキシドは新生児重症型本症のほとんどに無効である。オクトレオチド皮下注射療法により、長期間にわたる内科的管理が可能になる症例が過半数を超えることが明らかになった。海外におけるプロスペクティブ介入研究がなく、我が国で行ったものが唯一の研究であり、また症例数が少ないことが問題点として挙げられるが、年間の発症数から考えて上限に近い症例数であり、また並行して行った観察研究の症例と合わせ、十分な症例数になったと考える。これにより、今まで

膵亜全摘術を受けて生涯にわたるインスリン依存性糖尿病を発症してきた症例や不適切な血糖管理で重度中枢神経障害をきたした症例が格段に減少し、後遺症のない治癒に至る症例が増加すると考えられる。既存の保険診療で治療困難な本症に対する妥当な要望効能・効果と考える。

<要望用法・用量について>

1) 有効性の観点から

現在まで、海外においては CHI に対するオクトレオチド療法の系統だった臨床試験は行われていない。そのため、本剤の治療開始用量は、以前は施設、国により $2-50 \mu\text{g/kg/日}$ の広い範囲に分布していた。しかしながら、経験が集積するに従い使用量は収束しており、過去 10 年の Peer-reviewed journal の総説では 2-(2) に示すように開始量の下限を $5 \mu\text{g/kg/日}$ 、上限を $25-50 \mu\text{g/kg/日}$ とするものがほとんどである。申請予定の用量 ($5 - 25 \mu\text{g/kg/日}$) は国内で世界に先駆けて作成されたエビデンスベースの診療ガイドラインの推奨量と同じで、海外での用量の範囲内に含まれている。

2012 年に日本人 CHI 患者を対象にして行われた 15 名のプロスペクティブ観察研究 (8) の結果では、ほとんどの患者 (15 名中 10 名) で $5 \mu\text{g/kg/日}$ 以上の投与が必要であったこと、また有効であってもブドウ糖輸液の離脱に至るためには $21 \mu\text{g/kg/日}$ までの用量が必要であり、膵切除までの内科管理のために輸液と併用でも $25 \mu\text{g/kg/日}$ までの量が必要であったことから $25 \mu\text{g/kg/日}$ までの量は必要と考えられた。

この結果を受けて、2013 年から先進医療 B として行われたプロスペクティブ介入研究 (SCORCH スタディ) (22) では $5 \mu\text{g/kg/日}$ を開始量とし、上限を $25 \mu\text{g/kg/日}$ として治療が行われ、有効率は 60% であった。同時期に公表された英国 Great Ormond Street 小児病院での海外最大の観察研究では、 $7.5-30 \mu\text{g/kg/日}$ (平均 $17.8 \mu\text{g/kg/日}$) の用量で治療が行われ、有効率 42.8% であったと報告されている (23)。また、SCORCH スタディのコンパニオン研究として行われ、国内での使用実績を調査した観察研究 (SCORCH レジストリ) (22) では、19 例の症例が登録され、オクトレオチドの用量は平均 $20.2 \mu\text{g/kg/日}$ ($4.8-72 \mu\text{g/kg/日}$) であった。3 例で $25 \mu\text{g/kg/日}$ を越えていた ($25.2, 27.5, 72$) が、その他の症例ではすべて $25 \mu\text{g/kg/日}$ までの使用であった。開始時にブドウ糖輸液を行っていた 17 例のうち、64.7% では開始後 1 週間以内にブドウ糖輸液量が元の 50% 未満に減少し、52.9% では同時点で輸液離脱していた。両研究とも最大用量は英国の研究より低かったが、有効率は劣らなかった。これらのことから有効性の観点では申請使用量は適切であると考えた。

2) 安全性の観点から

本剤の副作用として報告されるものには、投与初期の白色便、腹部症状、胆汁・胆泥の形成、低血圧 12%（最も高頻度）などの頻度の高いもののほか、肝機能障害、血小板減少、高カリウム血症、白血球増多、QT 延長、壊死性腸炎の発症、長期大量使用時の成長障害などがあげられる（24-26）。このうち、壊死性腸炎を除く副作用については、発症後の中止で回復することが期待される。壊死性腸炎はまれな副作用で、現在まで国内での発症の報告はないが、発症すると致死的になることがあるため、特に重要である。海外での症例集積では、発症した症例のオクトレオチド使用量は非発症例と比較して多く、平均 $21.5 \mu\text{g/kg/日}$ で起こしていること（25）が報告されている。予防のためには最大用量を低めに保つことが重要と考えられ、有効性を確保できる最小の上限量とした申請用量は適切と考える。対象を生後 2 週以降の CHI とすることで、さらに安全性が確保されると考える。

3) 用法の観点から

現在までの報告では、1 日 3-4 回の頻回皮下注射、持続皮下注射のほか、静脈投与の報告が見られる。同様の効果を得るために必要な用量は持続注射の方が頻回皮下注射より少ない傾向にあると報告されており（8）、安全性の観点からも長期管理のためには持続皮下注射が望ましいと考えられる。しかしながら、持続皮下注射用のポンプの導入にはレンタル業者との契約等の前提が必要で、緊急時は頻回皮下注射で治療を導入しておいて、有効性が確認された後に持続皮下注射に移行するのが現実的である。国内のレトロスペクティブ研究での持続皮下注射使用例も、多くはそのような経過で導入を行っていたため、頻回皮下注射、持続皮下注射の両方の用法が必要である。静脈内投与も実際には可能で、有効性も確認されている。そのため、低出生体重児などで皮下投与が困難な症例に対して行われているが、使用例は少なく、現時点では安全性の確認が不十分である。また、サンドスタチン皮下注用の承認用法が皮下注射であるため、本申請では静脈注射は含めなかった。

4) 総合的観点から

上記の検討により、 $25 \mu\text{g/kg/日}$ 以上の用量が必要な患者が存在する可能性はあるが、安全面も考慮した用量として $5-25 \mu\text{g/kg/日}$ の開始時使用量は妥当と考えられた。また、上記は開始用量であるが、治療継続により治癒に向けて減量できることが多く、症状により適宜増減する用法とした。

<臨床的位置づけについて>

1) 日本小児内分泌学会・日本小児外科学会の先天性高インスリン血症診療ガイドライン（文献 21a,b）に述べられているように、オクトレオチドはジアゾキシド不応性先天性高インスリン血症に対するセカンドライン治療の位置づ

けで、重症例の膵切除までの内科的管理、また治療継続による治癒を目指した長期治療の手段として是非必要な治療であると考え。適切なセカンドライン治療が行えない場合、術前病型診断が不十分なまま緊急の膵垂全摘を行わざるを得なくなる可能性があり、医原性に生涯にわたるインスリン依存性糖尿病をきたす場合もある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 一般的には多数の対象としたプロスペクティブな比較対象試験を行うことが望まれるが、本症の超希少性、緊急性を考慮すると実施困難である。また、発症患者を実施施設に輸送することも困難な場合が多い。SCORCH スタディ (22) では、日本小児内分泌学会主導で患者のリクルートを行い、あらかじめ49施設で倫理委員会承認を得て研究を行ったが、3年間の登録期間に5名を登録するにとどまった。しかしながら、先進医療として原資料の監査まで行う治療に準じる体制で、世界で初めての精密な研究を行うことができた (22)。また、本研究と並行して行った観察研究 (SCORCH レジストリ) では19名の登録が得られ (22)、両者を合わせて695.4患者一月でオクトレオチドの有効性、安全性が確認できた (22)。また、これらの研究に含まれない先行研究 (8) での15名の患者と合わせ39人のジアゾキシド不応性本症患者に対する検討が行われたことになる。年間国内発症数8-10人と推定される本症としては、実質的に観察可能な患者数の上限に近く、さらなる有効性、安全性の確認は市販後調査などで行うしかないと考える。国際共同治療はもう一つの選択肢であるが、欧米の症例と我が国の症例では遺伝的異質性がある可能性がある。すなわち、我が国では大量のオクトレオチドでもコントロールが困難な、K_{ATP}チャネルの両アリル変異が少なく、最大用量の設定に海外でデータを反映しにくい可能性がある

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- (1) 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.
- (2) Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H et al. Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. Eur J Pediatr 1998;157:628-33.
- (3) Arya VB, Senniappan S, Demirbilek H, Alam S, Flanagan SE, Ellard S,

- et al. Pancreatic endocrine and exocrine function in children following near-total pancreatectomy for diffuse congenital hyperinsulinism. *PLoS One* 2014;9:e98054.
- (4) Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, Laborde K, Velho G, Verkarre V, et al. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care* 2012;35:198–203.
 - (5) 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.
 - (6) Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr* 1993;123:644–50.
 - (7) Lachmann MJ, Salgin B, Kummer S, Welters A, Döing C, Zenker M, et al. Remission of congenital hyperinsulinism following conservative treatment: An exploratory study in patients with KATP channel mutations. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:281–7.
 - (8) Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y, Fujimaru R, Matsubara K, Aizu K, et al. Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of KATP-channel hyperinsulinism. *Clin Endocrinol* 2013;78:891–7.
 - (9) Lord K, De León DD. Hyperinsulinism in the Neonate. *Clin Perinatol* 2018;45:61–74.
 - (10) Galcheva S, Al-Khawaga S, Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Best Pract Res: Clin Endocrinol Metab* 2018;32:551–73.
 - (11) Shah P, Rahman SA, Demirbilek H, Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:729–42.
 - (12) Maiorana A, Dionisi-Vici C. Hyperinsulinemic hypoglycemia: clinical, molecular and therapeutical novelties. *J Inher Metab Dis* 2017;40:531–42.
 - (13) Vora S, Chandran S, Rajadurai VS, Hussain K. Hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy: Current concepts in diagnosis and management. *Indian Pediatr* 2015;52:1051–9.
 - (14) Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:1017–36.
 - (15) Yorifuji T, Masue M, Nishibori H. Congenital hyperinsulinism: Global and Japanese perspectives. *Pediatr Int* 2014;56:467–76.

- (16) Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:57–68.
- (17) Arya VB, Mohammed Z, Blankenstein O, De Lonlay P, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Horm Metab Res* 2014;46:157–70.
- (18) Arnoux J-B, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:63.
- (19) Sweet CB, Grayson S, Polak M. Management strategies for neonatal hypoglycemia. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013;18:199–208.
- (20) Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ, Hussain K, Blankenstein O, Mohnike K, et al. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev* 2010;86:287–94.
- (21) (a) Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, Adachi M, Soneda S, Minagawa M, et al. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endocrinol* 2017;26:127–52.
 (b) 日本小児内分泌学会・日本小児外科学会 「先天性高インスリン血症診療ガイドライン」 2016年10月1日 (Minds ガイドラインライブラリ — <https://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0280/G0000938>)
- (22) Hosokawa Y, Kawakita R, Yokoya S, Ogata T, Ozono K, Arisaka O, et al. 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;64:867–80.
- (23) Demirbilek H, Shah P, Arya VB, Hinchey L, Flanagan SE, Ellard S, et al. Long-term follow-up of children with congenital hyperinsulinism on octreotide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3660–7.
- (24) McMahan AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2017;26:26–31.
- (25) Welters A, Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E, et al. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: A descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:150.
- (26) Testoni D, Hornik CP, Neely ML, Yang Q, McMahan AW, Clark RH, et al. Safety of octreotide in hospitalized infants. *Early Hum Dev* 2015;91:387–92.

添付資料

- (1) SCORCH スタディ総括研究報告書 (先進医療 B)

- (2) SCORCH レジストリ 総括研究報告書
- (3) 主要国におけるオクトレオチドの薬剤情報 (米国、EU、豪州、加州)
- (4) 米国希少疾患機構 (NORD) による疾患情報
- (5) 豪州クイーンズランド州政府ガイドライン
- (6) 英国ウェールズ州の新生児低血糖症ガイドライン (Wales neonatal network guideline)
- (7) 米国 CVS caremark の保険償還情報