

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（3））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ノバルティスファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IVS-15
	成分名 (一般名)	オクトレオチド酢酸塩
	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 (要望された効能・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 (要望された用法・用量について記載する。)	オクトレオチドとして1日量5 µg/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 µg/kg/日までとする。
	備考	(特記事項等) <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。)	<推定対象患者数> 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は、出生数あたりの持続性先	

	<p>天性高インスリン血症（congenital hyperinsulinemia, 以下CHI）の年間発症率は、約 35400 人に 1 人であった¹⁾。ここから年間発症数は約 25～30 人と考えられ、このうち約 1/3 の患者（約 8～10 人）が一次治療のジアゾキシド不応となりオクトレオチド（以下、本剤）の適応になると考えられる。発症から約 5 年で自然軽快すると考えられるため、約 50 人が本剤の治療対象患者数と推定した。</p>
<p>現在の国内開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中) <input type="checkbox"/>現在開発していない <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし (特記事項等)</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 本剤の投与対象となる持続性の CHI は、発症頻度が約 35,400 人に 1 人（年間 25～30 人発症）と極めて希少な疾患であり、さらにジアゾキシド不応例に限定すると上記の 1/3（年間 8～10 人）まで減少する。加えて、CHI が主として新生児又は乳児期に発症すること、及び治療が緊急を要することから発症患者を治験施設に紹介・転院させることも困難である。そのため、通常医薬品の製造販売承認時に求められる有効性及び安全性の検証を目的とした臨床試験を実施することは現実的に極めて困難である。 一方で、本剤は、CHI の効能・効果を有していないものの、国内外で科学的根拠となり得る論文及び症例報告が数多く存在し、CHI における有効性及び安全性が確認されていることから、国内外の教科書及び診療ガイドラインにおいて本剤による治療が推奨されている。さらに、国内では先進医療 B としてプロスペクティブの介入試験（SCORCH 試験）が実施され、本剤の有効性及び安全性が確認されている²⁾。 以上より、本剤の CHI に対する有用性は、医学薬学上公知と考えられることから、公知申請が妥当であると考ええる。</p>
<p>「医療上の必要性に係</p>	<p>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（致命的な疾患） <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 <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p>

る基準への該当性（該当するものにチェックし、分類した根拠について載す。）

（上記に分類した根拠）

CHI は、新生児・乳児期にインスリンの分泌過多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。CHI 患者では、低血糖による意識障害、痙攣等の神経症状がみられ、高度の低血糖が持続した場合、高頻度にてんかんや重度発達遅延等の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、一生にわたり、日常生活に著しい影響を及ぼす。したがって、CHI は「その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

2. 医療上の有用性

□ア 既存の療法が国内にない

■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

□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

□エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

CHI の治療には、初回治療として、高濃度ブドウ糖の持続輸液と既承認薬で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) の異常による CHI に対し、ジアゾキシドは無効であることが知られている³⁾。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考慮される。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%以上の膵全摘が必要となるためである。この病型診断には、通常、2~3週間以上の期間を要する。ジアゾキシド不応例の場合、この診断までの期間に使用できるのは高濃度ブドウ糖輸液のみであり、血糖コントロールは容易ではない。このため、いずれの病型にかかわらず、病型診断までの期間に使用できる薬物治療が必要である。また、びまん性病変と診断された場合、膵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。95%膵切除で低血糖が改善しない場合、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としても、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、低血糖の改善と引き換えに、一生にわたり、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例の患者で、糖尿病の発症率は術後11年で96%⁴⁾、膵全摘を受けたびまん性病変の58例では術後14年で高血糖100%、インスリン依存性糖尿病が91%⁵⁾と報告されている。長期予後を考えると、膵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血糖をコントロールすることが望ましい。

	<p>このほか、現在、保険償還される治療には、在宅中心静脈栄養や胃瘻などを利用した持続栄養があるが、合併症のリスクや患者家族の負担は大きい。</p> <p>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として、CHIの低血糖に対する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} チャネルの異常によるCHI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が容易になる。また、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、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。この場合は、膵垂全摘による糖尿病も回避できる。このため、国内外ともにセカンドライン治療として本剤が選択され、海外及び国内の治療ガイドラインにおいても、本剤の使用が記載されている。</p> <p>他のセカンドライン薬剤として、グルカゴン持続静注及びカルシウム拮抗剤があるが、いずれも承認範囲外である。グルカゴン持続静注は中性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が困難である。カルシウム拮抗剤は、効果が得られる患者は少なく、いずれの薬剤でも治療上の問題がある。</p> <p>ジアゾキシド不応性CHIは、新生児・乳児の緊急性を有する超希少疾患であるため、従来臨床試験による有効性・安全性の評価がなされてこなかった。しかしながら、国内において、少数例ではあるものの、CHIの新生児・乳児患者を対象に、本剤のプロスペクティブな観察研究⁶⁾及び介入試験（先進医療Bとして実施されたSCORCH試験）、並びにレトロスペクティブな観察研究（SCORCH registry²⁾）が実施され、日本人CHI患者における、本剤の有効性及び安全性が確認されている。希少な疾患でかつ既承認の薬剤がないため、直接的な比較はできないが、これらの臨床成績から有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れていると考えられる。以上より、「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」に該当すると判断した。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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 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に下線	
	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に下線	
	根拠とする論文等の名称	
	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）	
試験成績の概要		
特に優れた試験成績と判断した理由		

	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。）		
	備考		
先進医療 B での実績	<input type="checkbox"/> 未実施 <input 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）		
	実績の概要 （結果が得られ ている場合）		
	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>

要望書に対する補足等なし

<海外における臨床試験等>

要望書に対する補足等なし

<日本における臨床試験等※>

要望書に対する補足等なし

※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) Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med*; 23 September 2018⁷⁾

CHIにおける現在の治療戦略，長期的なアウトカムを記載した総論。ジアゾキシド不応例に対するセカンドライン治療として本剤が記載されている。初回投与量は5 µg/kg/dayで，30～35 µg/kg/dayまで漸増すると記載されている。

(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

該当なし

(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>

要望のあった効能・効果は以下のとおりである。

- ・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

本要望における効能・効果は以下の理由より妥当と判断した。

国内外の公表文献では，本剤のジアゾキシド不能のCHIに対する症例報告及び症例集積が100報以上確認されている。これらの文献では，有効性として，持続皮下投与，反復皮下投与，又は静脈内投与することによる血糖上昇効果が確認されている。特に，国内ではCHIの新生児・乳児患者を対象とした，本剤のプロスペクティブな観察研究（以下，プロスペクティブ観察研究）及び介入試験（SCORCH試験），並びにレトロスペクティブな観察研究（SCORCH registry）で，日本人患者における，本剤の血糖上昇効果が確認されている。また，ブドウ糖静注の減量又は中止や，膵切除術の施行を回避できる例が報告され，本剤を長期投与することで，低血糖が回復した例も報告されている。

安全性に関しては，主な副作用として，消化器症状及び肝機能障害が報告されているが，重症度は軽度であり，本剤の投与中止を要していない。消化器症状及び肝機能障害は，サンドスタチン皮下注用の国内添付文書で副作用として注意喚起されており，管理可能と考える。長期投与により胆石の形成が報告されているが，国内添付文書の副作用として記載され，重要な基本的注意に，本剤の投与前及び投与中の定期的な超音波・X線による胆嚢及び胆管検査を推奨している。また，発現頻度は低いQT延長が報告されており，国内添付文書で重大な副作用として徐脈が記載されている。発現頻度は低い重症度の高い副作用として壊死性腸炎が報告されている。壊死性腸炎を発現した患者は，全例生後1ヵ月以内の投与例で，もともと壊死性腸炎のリスク（心筋症，うっ血性心不全，動脈管開存症）のある患者であったこと等が報告されており，壊死性腸炎とオクトレオチドとの因果関係は明らかでない。なお，CHI患者の新生

時及び乳児患者では、もともと壊死性腸炎が発現するリスクがある。以上より、CHI 患者における本剤の安全性プロファイルは、既承認の適応と比較して、大きな違いはないと考える。

これらの結果を基に、国内外の教科書及び診療ガイドラインでは、本剤はCHI に対するセカンドライン治療として位置づけられている。

以上より、要望効能・効果は妥当と判断した。

<要望用法・用量について>

要望のあった用法・用量は以下のとおりである。

- オクトレオチドとして1日量5 µg/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 µg/kg/日までとする。

本要望における用量・用法は以下の理由より妥当と判断した。

1. 有効性及び安全性の観点

CHI に対する本剤の用量は、海外の主な診療ガイドラインでは10～50 µg/kg/日、日本小児内分泌学会のガイドラインでは5～25 µg/kg/日となっている。海外の総説論文では、本剤を6ヵ月以上投与された患者における用量は2.3～50 µg/kg/日で、海外での用量が高い傾向にあるが、要望用法は、国内外ガイドラインの用量範囲内に含まれている。

開始用量(5 µg/kg/日)は、日本人CHI 患者を対象に実施されたプロスペクティブ観察研究の結果から、ほとんどの患者(15例中10例)で5 µg/kg/日以上の投与が必要であり、開始用量を5 µg/kg/日以上で投与した10例で安全性上の問題は見られなかった。その後実施したSCORCH 試験でも開始用量を5 µg/kg/日とし、有効性及び安全性が確認されたことから、日本人のCHI 患者における開始用量を5 µg/kg/日とすることは妥当と判断した。

最高用量(25 µg/kg/日)に関しては、日本人CHI 患者を対象にしたプロスペクティブ観察研究及びSCORCH 試験で、最高用量を25 µg/kg/日と定められていた。プロスペクティブ観察研究では、登録された15例で最高用量として21～25 µg/kg/日が投与され、15例全例に有効性がみられた。安全性では、副作用として一過性の消化器症状(食欲減退、便秘、便の変色)が3例にみられた。その他、17 µg/kg/日以上を投与した場合に、成長率の低下が2例にみられたが、症状改善に伴う本剤の減量によって回復しており、本観察研究において、最大用量25 µg/kg/日を投与した際の忍容性が確認された。

SCORCH 試験には5例が登録され、最高用量として15.7～25 µg/kg/日が投与された。臨床的な有効性は5例中3例(60%)にみられた。本剤継続投与中に臨床的な有効性を示した3例全例でブドウ糖輸液からの離脱が可能となり、うち1例は観察期間中に本剤の中止が可能となった。最高用量として25 µg/kg/日を投与された患者は3例で、うち1例で臨床有効性が見られたが、残りの2例では有効性が認められず初期治療のみで投与を終了した。安全性では、5例中3例に副作用がみられ、うち2例が最高用量として25 µg/kg/日を投与されていたが、報告された事象はいずれも軽度で重篤な副作用はみられず、成長に関

する影響もみられなかった（最高用量 20 µg/kg/日の 1 例でみられた副作用：下痢及び白色便，最高用量 25 µg/kg/日の 2 例でみられた副作用：嘔吐，白血球増加症，リンパ球増加症，好酸球増加症，アルカリフォスファターゼ上昇，脱毛）。以上より，本試験においても最大用量 25 µg/kg/日を投与した際の忍容性が確認された。

SCORCH registry では，19 例が登録され，投与開始後 4 週時点の本剤の平均投与量は 19.0 µg/kg/日（4.8～72 µg/kg/日）であった。19 例中 3 例に 25 µg/kg/日より高い用量（25.2，27.5 及び 72 µg/kg/日）の投与が確認されているが，その他 16 例では 25 µg/kg/日までの投与であった。最高用量が 25 µg/kg/日までであった 16 例のうち，開始時にブドウ糖輸液を行っていた 14 例中 10 例（71.4%）で，本剤開始 4 週時点のブドウ糖輸液量が開始時点に比べて 50%以上減少しており，7 例（57.3%）でブドウ糖輸液からの離脱に至った。最終観察時点では 12 例（85.7%）でブドウ糖輸液から離脱が可能であり，結果は良好であった。最高用量 72µg/kg/日が投与された症例（被験者識別番号 R-10）については，詳細は不明であるが，最高用量が 25.2 及び 27.5 µg/kg/日の 2 例（被験者識別番号 R-10 及び R-12）に関しては，新生児期に体重の上下動が存在することも踏まえると本用量は概ね 25.0 µg/kg/日程度であったと考えられる。安全性では，25 µg/kg/日を超えて投与された 3 例も含む 19 例において，本剤による副作用が 23 件みられたが，大半が軽度～中等度であり，重篤な副作用はみられなかった。

また，発現頻度は低いが高重症度の高い本剤の副作用として壊死性腸炎が報告されている。海外の集積報告では，本事象発生例は 8 件（平均 21.5 µg/kg/日）報告されているが，本剤と用量との関係性は不明確であり，国内においては，現在までに本事象は報告されていない⁸⁾。

以上，国内の試験成績より，本剤の最高投与量を 25 µg/kg/日とした場合に多くの患者で有効性がみられていること，及び 25 µg/kg/日までの安全性が確認されていること，並びに国内のガイドラインにおいて本用量が推奨されていることから，有効性が確保できる最低用量かつ安全性が確認されている最高用量である，最高用量を 25 µg/kg/日として適宜増減する要望用量は妥当と判断した。

2. 薬物動態の観点

小児と成人の薬物動態の比較：

本剤の既承認の用量と薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）から，日本人成人の体重を 60 kg と仮定して成人のクリアランス（CL）平均値を概算した。その結果，先端巨大症・下垂体性巨人症患者に 100 µg 単回皮下投与時の CL は約 3.67 L/kg/day，消化管閉塞を伴う進行・再発癌患者に 300 µg/day 持続皮下投与時の CL は約 1.67 L/kg/day であった。SCORCH 試験に参加した小児 CHI 患者 5 例から計算された CL の範囲は 1.56～5.18 L/kg/day であり，成人の CL と明らかな差はなかった。したがって，小児 CHI 患者においても，成人と同様の薬物動態特性を示すと考える。

小児と成人の曝露量の比較：

上記で概算した成人の CL 値（1.67～3.67 L/kg/day）を用いて，本剤の既承認

の適応症における開始用量（100 及び 300 $\mu\text{g}/\text{day}$ ）での定常状態における濃度（ C_{ss} ）を算出したとき、100 $\mu\text{g}/\text{day}$ では 0.45～1.00 ng/mL 、300 $\mu\text{g}/\text{day}$ では 1.36～2.99 ng/mL であった。また、日本人健康成人に本剤 50 及び 100 μg を単回皮下投与したときの平均濃度（ C_{ave} ：AUC_{0-t} 値を時間 t で割り算出）は約 0.82 及び 1.55 ng/mL 、最高濃度（ C_{max} ）は 2.44 及び 4.80 ng/mL であった。さらに、外国人健康成人に本剤 50, 100, 200 及び 400 μg を単回皮下投与したときの C_{ave} は約 0.794, 1.36, 4.12 及び 7.57 ng/mL 、 C_{max} は 2.82, 4.87, 14.2 及び 24.4 ng/mL であった。

日本人小児 CHI 患者の CL 値（1.56～5.18 $\text{L}/\text{kg}/\text{day}$ ）を用いて、本剤の予定開始用量 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 並びに最高用量 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で持続皮下投与したときの C_{ss} を推定した。5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 投与時の C_{ss} は 0.97～3.21 ng/mL であり、既承認である成人 100 $\mu\text{g}/\text{day}$ 投与時の C_{ss} より高い傾向があるものの、成人 300 $\mu\text{g}/\text{day}$ 投与時の C_{ss} と同程度又は下回ったことから、本剤を 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の用量で投与開始することは妥当と考える。一方、最高用量 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 投与時の C_{ss} は 4.83～16.04 ng/mL であり、成人 300 $\mu\text{g}/\text{day}$ 投与時の C_{ss} を上回った。

しかしながら、成人で投与経験のある 200 μg を単回皮下投与時の C_{max} と同程度であり、400 μg 皮下投与時の C_{max} を下回っていた。

以上より、小児 CHI 患者に本剤を持続皮下投与したときの薬物動態は成人と同様であると考えられる。また、小児 CHI 患者と成人の曝露量の比較から、本剤を予定開始用量である 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ にて投与開始することは妥当であると考えられる。増量時の最高用量 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ は、成人の既承認での用量範囲における曝露量を上回るものの、成人で投与経験のある最高用量での C_{max} 未満であり、また患者の状態に応じて慎重に漸増することで患者の安全性は確保されることが考えられる。

3. 用法の観点

本剤の用法は、国内外のガイドライン及び公表文献で、持続皮下投与、6～8 時間ごとの反復皮下投与、又は静脈内投与と記載されている。日本人 CHI 患者を対象にした 2 つのプロスペクティブな研究でも、持続皮下投与、又は 6～8 時間ごとの反復皮下投与で有効性及び安全性が確認されていることから、これらの用法が妥当と判断した。

<臨床的位置づけについて>

CHI は、新生児・乳児期にインスリンの分泌過多によって重症な低血糖症をきたす希少難病性疾患で、高度の低血糖が持続した場合、中枢性神経後遺症が残り、一生にわたり日常生活に著しい影響を及ぼす。そのため速やかな血糖コントロールが重要であるが、既承認のジアゾキシド不応例に対するセカンドライン治療として承認された薬剤は存在しない。適切なセカンドライン治療が行えない重症例の場合、緊急の膵垂全摘が行われるが、多くの場合、生涯に渡る医原性のインスリン依存性糖尿病を発症する。本剤はジアゾキシド不応の CHI 患者において、国内外で臨床的有用性が報告されており、国内外のガイド

ライン及び教科書で推奨されていることから、CHI に対する有用な治療選択肢になり得ると考えられ、また重症例では膵垂全摘による医原性インスリン依存性糖尿病の発症回避も期待される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

「1.要望に関連する事項／企業としての開発の意思」に記載したとおり、CHI は新生児・乳児期に発症する超希少性の難治性疾患である。そのため通常医薬品の製造販売承認時に求められる有効性及び安全性の検証を目的とした臨床試験を実施することは極めて困難である。一方で、本剤は CHI を適応症としていずれの国でも承認されていないが、下記に記載のとおり、国内外のガイドライン及び教科書に記載があり、国内で実施された先進医療Bの試験報告、及び国内外の論文及び症例報告等も多く存在する事から、その臨床的有用性は公知であると考えられる。以上より、追加の試験は不要であり、公知申請が妥当であると考えられる。

1) 国内外における診療ガイドライン

欧州及び豪州におけるガイドライン⁹⁻¹¹⁾に CHI に対する本剤の記載がある。日本においてもガイドラインでセカンドライン治療として推奨されている。

2) 国内外の教科書

小児科領域の国際的教科書 Nelson Text of Pediatrics 20th edition に本剤の有用性が記載されている。国内の小児内分泌学の標準的教科書である小児内分泌学(第2版)にもセカンドライン治療として本剤が記載されている。

3) 先進医療 B の試験報告

ジアゾキシド不応の CHI 日本人患者を対象にプロスペクティブな単群オープンラベル試験が先進医療 B 下で実施され、5例の患者に本剤が投与され、本剤の有効性及び安全性が確認された。

4) 国内外における論文

英国でレトロスペクティブな調査(28例)において本剤の有効性及び安全性が確認された。また国内でも、プロスペクティブ観察研究及びレトロスペクティブ観察研究(SCORCH registry)が2報報告されており合計34例の患者において本剤の有効性及び安全性が報告されている。

5. 備考

<その他>
該当なし

6. 参考文献一覧

- 1) 川北, 杉峰, 長井等 (2011) 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; 115:563-569

- 2) [Hosokawa Y, Kawakita R, Yokoya S, et al (2017)] 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. *Endocr J*; 64(9): 867-880.
- 3) [Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H et al (1998)] 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.* ; 157:628–33.
- 4) [Arya VB, Senniappan S, Demirbilek H, et al (2014)] Pancreatic endocrine and exocrine function in children following near-total pancreatectomy for diffuse congenital hyperinsulinism. *PLOS One*; 9(5): e98054.
- 5) [Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, et al (2012)] Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care*; 35(2): 198-203.
- 6) [Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y, et al (2013)] Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of KATP-channel hyperinsulinism. *Clin Endocrinol*; 78(6):891-7.
- 7) [Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, et al. (2018)] Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med*; 23 September 2018
- 8) [Welters A, Lerch C, Kummer S, et al (2015)]. 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.
- 9) [Arnoux JB, Lonlay P, Ribeiro MJ, et al. (2010)] Best practice guideline article. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev*; 86: 287-94.
- 10) [Mehta A (1994)] Prevention and management of neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child*; 70: F54-65.
- 11) [Gillepie R (2015)] Congenital Hyperinsulinism Treatment & Management.; Updated Dec 16, 2015
<https://emedicine.medscape.com/article/923538-treatment>, accessed 2018年11月