

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

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。)	☒ 学会 (学会名；日本膵臓学会) ☐ 患者団体 (患者団体名；) ☐ 個人 (氏名；)	
要 望 す る 医 薬 品	成 分 名 (一 般 名)	ヒト合成セクレチン
	販 売 名	ChiRhoStim®
	会 社 名	ChiRhoClin, Inc.社 (米国 Burtonsville)
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外 薬の分類 (必ずいずれかを チェックする。)	☒ 未承認薬 ☐ 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。)	内視鏡的逆行性胆管膵管造影時に十二指腸主乳頭およ び副乳頭の確認を容易にするための膵液分泌の刺激
	用 法 ・ 用 量 (要望する用法・ 用量について記載 する。)	体重 1kg あたり 0.2μg を 1 分以上かけて静脈投与する。
	備 考	(特記事項等)
		☐ 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	約 _____ 人 <推定方法>	

象患者数、推定方法について記載する。)	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)
「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 ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☐ 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 ☐ 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） 内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）後の合併症として ERCP 後膵炎「ERCP 後膵炎ガイドライン 2023（日本膵臓学会 急性膵炎調査研究委員会 急性膵炎分科会）」があり、その発生率は 3.5～10%とされている。重症率は 0.4～0.5%、膵炎による致命率は 0.02%～0.7%と報告されている（参考文献 1）。 ERCP 後膵炎は、ERCP 手技に起因する十二指腸乳頭部の浮腫と Oddi 括約筋の攣縮により膵管内の造影剤貯留と膵管内圧上昇が誘導され、その結果その他の成因による急性膵炎と同様に膵腺房細胞内で活性化されたトリプシンが他の消化酵素を次々に活性化するカスケード反応により自己消化に至る膵の炎症性疾患である。重症化した場合、他の成因による急性膵炎と同様、多臓器不全や壊死感染を併発し致命的となる場合がある。 ERCP 後膵炎の発症に関連する手技関連危険因子としては、膵管挿管、挿管回数 5 回以上、挿管時間 10 分以上などが報告されており、膵管内への造影剤注入ならびに十二指腸乳頭部に対する機械的刺激が、本症の発症機序に深く関与すると考えられている（参考文献 1）。 2. 医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ 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 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 ☒ 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 （上記の基準に該当すると考えた根拠） ヒト合成セクレチン製剤である ChiRhoStim® は、2004 年 4 月 9 日に米国食品医薬品局（FDA）より、以下の診断目的に対して承認を受けている。米国においては、本剤は診断補助薬として確立した位置づけを有し、臨床現場

	において広く使用されている。 1. 膵外分泌機能評価を目的とした膵液分泌刺激 2. ガストリノーマ診断におけるガストリン負荷試験 3. ERCP 施行時におけるファーター乳頭および副乳頭の同定、ならびに膵管カニュレーション補助を目的とした膵液分泌刺激 一方、本邦においては、かつてブタ由来セクレチン製剤（セクレパン®）が膵外分泌機能検査およびガストリノーマ診断負荷試験等に広く使用されていたが、BSE 問題等を背景として 2003～2004 年に製造販売が中止され、以降、国内で使用可能なセクレチン製剤は存在しない状況が継続している。 このため、日本消化器病学会「慢性膵炎診療ガイドライン」（参考文献 2）および自己免疫性膵炎診療ガイドライン（参考文献 3）においては、セクレチン負荷試験が過去に膵外分泌機能評価の標準的検査であったことが明記される一方、現時点では国内製剤の供給がないため、実臨床において実施不能であることが明示されている。 また、膵神経内分泌腫瘍診療ガイドライン（参考文献 4）においても、ガストリノーマの局在診断に有用な負荷試験（SASI test）としてセクレチン負荷試験の有用性が記載されているものの、同様に薬剤供給の欠如により、実施は極めて困難であるとされている。 このように、欧米諸国においてはセクレチンが診断補助薬として各種ガイドラインに明確に位置付けられ、その臨床的有用性が既に確立されている。一方で本邦においては、製剤供給の欠如という制度的制約により、上記診断手法が長年にわたり臨床現場から失われており、さらに ERCP 施行時におけるファーター乳頭および副乳頭の視認性向上を通じた手技の安全性確保、ならびに ERCP 後膵炎の発症軽減といった潜在的臨床的利益が享受されていないのが現状である。 しかしながら、 ・本剤の薬理作用は生理学的に普遍的であり、人種差を示唆する科学的根拠が存在しないこと ・膵疾患に対する高い医療ニーズを有する本邦において、診断精度の向上に資する薬剤であること ・ERCP 後膵炎リスク低減への寄与が合理的に期待されること を総合的に勘案すると、本剤は本邦においても医療上の有用性が高く、未充足の診断・診療ニーズを補完し得る薬剤であると考えられる。
追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	☒ 可 ☐ 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。)	☒ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 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に下線）	
	米国	販売名（企業名）	ChiRhoStim®（ChiRhoClin. Inc 社）
		効能・効果	1) 膵外分泌機能低下の診断を補助するための重炭酸イオンを含めた膵液分泌の刺激 2) ガストリノーマ診断のためのガストリン分泌刺激 3) <u>内視鏡的逆行性胆管膵管造影時に十二指腸主乳頭及び副乳頭の確認を容易にするための膵液分泌の刺激</u>
		用法・用量	1) 体重 1kg あたり 0.2μg を 1 分以上かけて静脈投与する。 2) 体重 1kg あたり 0.4μg を 1 分以上かけて静脈投与する。 3) <u>体重 1kg あたり 0.2μg を 1 分以上かけて静脈投与する。</u>
		備考	添付文書
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪州	販売名（企業名）		

		効能・効果	
		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 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。)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 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 ン名	
		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	
	英国	ガイドライ ン名	
		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	
	独国	ガイドライ ン名	
		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	
		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	
		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 (または効能・効果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	
		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、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略>

文献検索は PubMed を用い、「Secretin」「Post-ERCP」「Pancreatitis」をキーワードとして、2025 年 12 月 9 日までを対象期間として実施した。検索の結果、関連文献として計 8 報が抽出された。内訳は、英語論文 6 報（総説 3 報、European Society of Gastrointestinal Endoscopy：ESGE による臨床ガイドライン 1 報、前向き無作為化比較試験 2 報）であった。これらは、ERCP 関連合併症、特に ERCP 後膵炎（post-ERCP pancreatitis：PEP）に対するセクレチンの位置づけ、ならびに予防効果および手技補助効果を評価し得る情報を含むことから、主要文献として選定した。

なお、既報の無作為化比較試験はブタ合成セクレチン（ChiRhoClin, Inc.社）を用いたものであり、ヒト合成セクレチン（ChiRhoStim[®]、ChiRhoClin, Inc.社）自体を用いた無作為化比較試験は現時点で確認されない。しかしながら、ヒト合成セクレチンは、既存の薬理的知見に加え、ヒト由来アミノ酸配列を有することから安全性、品質および供給安定性の観点から FDA の承認を受け、米国における標準的セクレチン製剤として臨床使用されている。

<作用機序仮説（ERCP 後膵炎抑制に関する合理性）>

セクレチンは ERCP 施行前に投与されることにより、主として

- Oddi 括約筋の弛緩を介した膵管内圧低下（参考文献 5-7）
- 膵液分泌促進による膵管内造影剤のフラッシング促進（参考文献 8）

を惹起し得る。これらの作用を通じて、膵管内圧上昇および造影剤停滞に起因する病態進展を緩和し、PEP の発症抑制に寄与する可能性があると考えられる。

<海外における無作為化比較試験等>

上述の通り、これまでに報告された無作為化比較試験はブタ合成セクレチン（ChiRhoClin, Inc.社）を対象としたものであり、ヒト合成セクレチン（ChiRhoStim[®]、ChiRhoClin, Inc.社）を用いた無作為化比較試験については、現時点で公表文献として確認されない。

<ヒト合成セクレチン（ChiRhoStim®）を用いた特定臨床研究>

- ① ヒト合成セクレチン製剤と専用カテーテルを用いて胃カメラにより回収した十二指腸洗浄液を検体とする膵癌診断に関する検証試験

（jRCTs051200117：研究代表医師 谷内田真一）

研究の目的	膵癌（もしくは画像診断で膵癌を疑う）患者と②非膵癌で検査時に他臓器に癌を有さない患者を対象として、新規の「十二指腸洗浄液回収用カテーテル」とヒト合成セクレチンを用いた場合の、上部消化管内視鏡検査下の十二指腸洗浄液による膵癌診断能の感度と特異度を評価する。
試験デザイン	多施設共同単群非盲検介入試験
研究の経過	2021年7月15日に第一症例目の同意を取得し、2023年3月16日に最終症例の登録を終了し、2023年3月17日に最終症例の観察を終了した。
プロトコル治療	本研究では、ヒト合成セクレチン製剤 ChiRhoStim®を 0.2 µg/kg を 1 分以上かけて経静脈投与する。また、新規の十二指腸洗浄液回収用カテーテル（秋田住友ベーク株式会社製）を、十二指腸を洗浄後の回収時に使用する。
主要評価項目	本検査法による膵癌診断の感度と特異度
副次評価項目	十二指腸洗浄液の回収量
研究対象者の内訳	169 例から同意を取得した。手術適応膵癌症例において患者の手術拒否や心疾患等の他臓器合併症等のため手術適応外となった 19 症例を除外し、150 例にセクレチンを投与した。うち 72 症例がコントロール群、78 症例が膵癌群であった。 コントロール群のうち膵腫瘍性病変を認めない症例群（58 症例）と膵癌群のうち手術を実施した症例群（58 症例）を最大の解析対象集団とし、セクレチンが投与された 150 症例を安全性解析対象集団とした。
安全性評価項目	有害事象の発現頻度は 1.3%であった。重篤な有害事象の発現頻度は 0.7%であった。死亡例はみられなかった。有害事象を 2 例に認めたが、1 例は検査後の全身倦怠感であっ

	た。この症状がヒト合成セクレチンによる症状か、上部消化管内視鏡検査による症状や検査前の鎮静剤等の影響かは不明である。検査翌日には回復した。もう 1 例は消化管穿孔である。本症例は合成ヒトセクレチン投与後に上部消化管内視鏡検査を行ったところ、膵癌により十二指腸狭窄があり上部消化管内視鏡を通過させた結果、発生した。その後に専用カテーテルによる操作は実施していない。したがって、原疾患（膵癌）に伴う有害事象であり、本検査との関連はないと考えている。 疾病等の発現はなかった。
簡単な要約	十二指腸洗浄回収液中の <i>KRAS</i> 遺伝子 10 万コピーあたりの変異数で AUC (Area under the ROC [Receiver operating characteristic] curve) を描出した。その結果、AUC は 0.934 (95%信頼区間: 0.904, 0.964) であった。Youden index にもとづきにカットオフ値を決定した。<i>KRAS</i> 遺伝子 10 万コピーあたりの変異数: 111 コピーであった。その場合の特異度は 100%、感度は 83.1%であった。本検査法は研究計画開始時の想定よりも特異度と感度が高い検査法であり、安全性も検証された。
② 膵癌ハイリスク群を対象とした合成ヒトセクレチン製剤と専用カテーテルを用いた胃カメラによる膵癌診断の有用性の検討 (jRCTs051200116: 研究代表医師 谷内田真一)	
研究の目的	「十二指腸洗浄液回収用カテーテル」と「ヒト合成セクレチン」を用いた十二指腸洗浄回収液による膵癌スクリーニング検査法の膵癌ハイリスク群における臨床的有用性を検討する。
試験デザイン	多施設共同単群非盲検介入試験
研究の経過	2021 年 7 月 15 日に第一症例目の同意を取得し、2023 年 3 月 16 日に最終症例の登録を終了し、2023 年 3 月 17 日に最終症例の観察を終了した。
プロトコル治療	本研究では、ヒト合成セクレチン製剤 ChiRhoStim®を 0.2 µg/kg を 1 分以上かけ

	て経静脈投与する。また、新規の十二指腸洗淨液回収用カテーテル（秋田住友ベーク株式会社製）を、十二指腸を洗淨後の回収時に使用する。
主要評価項目	本研究による膵癌スクリーニング検査法の感度と特異度、予測値
副次評価項目	十二指腸洗淨液の回収量
研究対象者の内訳	同意を取得した 129 例のうち、128 例が本検査を受けた。除外された 1 例はヒト合成セクレチンを溶解中にバイアルのコアリングが発生し、中止となった。この 128 例を最大の解析対象集団、安全性評価対象集団とした。
安全性評価項目	有害事象はみられなかった。
簡単な要約	本研究では複数の前向きハイリスク群コホート研究から患者を登録し、ハイリスク患者から本検査における膵癌診断の特異度や感度を算出することを目的に研究を開始した。登録された症例の内訳を解析したところ、約半数は IPMN の患者であった。IPMN は膵癌の前がん病変と位置付けられている。その一方で罹患数の高い疾患であり（2～6%）であることから、登録数が多かったと考えられる。本研究では最終的に主要評価項目を提示することは出来なかったが、IPMN の診断において十二指腸洗淨回収液中の KRAS 変異が診断に有用であることが明らかとなった。

<海外における臨床試験等>

上述のとおり、既報の無作為化比較試験は、いずれもブタ合成セクレチン（ChiRhoClin, Inc.社製）を用いて実施された 2 報に限られており、ヒト合成セクレチン（ChiRhoStim®、ChiRhoClin, Inc.社製）自体を用いた無作為化比較試験は、現時点において公表文献として確認されていない。

<日本における臨床試験等※>

該当なし。

※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

ERCP 施行時におけるカニュレーション試行回数の増加およびカニュレーションに要

する時間の延長は、ERCP 後膵炎の発症率上昇と有意に相関することが複数の研究により報告されている。さらに、これらの手技関連因子は、近年公表された総説においても ERCP 後膵炎の主要なリスクファクターの一つとして明確に位置づけられている（2025 年総説：参考文献 9）。

（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>

消化器病学の分野において国際的に最も権威ある標準教科書の一つである「Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease」では、セクレチンの生理作用および臨床的意義について以下のように整理されている（参考文献 10）。

セクレチンは膵管上皮細胞を刺激することにより、膵外分泌、とりわけ重炭酸に富む膵液分泌を速やかに増強する。ヒト合成セクレチンの投与により膵液分泌はさらに促進され、十二指腸腔内への膵液流出が明瞭となる。この生理作用に基づき、ERCP 施行時には膵管の描出が改善され、膵管カニュレーションおよび膵機能の評価を補助する効果が得られる。

<日本における教科書等>

本邦教科書・総説等における記載状況

膵疾患、消化器内視鏡、消化管機能検査に関する主要成書においては、

- セクレチン負荷試験が、かつて膵外分泌機能評価のゴールドスタンダードの一つであったこと
- 長年にわたり臨床実装されていたこと
- 薬剤供給上の制約

について記載されている（参考文献 11 と 12）。

（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>

上述の ESGE（European Society of Gastrointestinal Endoscopy）の臨床ガイドラインにおいては、主乳頭と副乳頭の正確な同定及びカニュレーションに際してセクレチンが有用である可能性が指摘されている（参考文献 13）。しかしながら、同文献にはヒト合成セクレチンが「欧州」においては入手困難である旨も明記されている。

<日本におけるガイドライン等>

日本消化器内視鏡学会および日本膵臓学会が策定した ERCP 関連偶発症ならびに ERCP 後膵炎予防に関する各種ガイドラインにおいては、NSAIDs 投与、予防的膵管ステント留置、十分な輸液負荷などの介入が推奨されている。一方で、セクレチン製剤については、国内において承認・流通していない薬剤である現状を反映し、予防薬あるいは補助薬としての記載はなされていない。

しかしながら、本邦の ERCP 後膵炎ガイドライン（参考文献 1）においても、ERCP 後膵炎の手技関連危険因子として、カニュレーション回数 5 回以上および挿管時間 10 分以上が明確に示されている。これらの知見を踏まえると、セクレチン製剤の使用によりカニ

ュレーション操作が円滑化し、その試行回数や手技時間が低減される場合には、ERCP 後膵炎の発症リスクが低下する可能性があると考えられる。

(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

日本における本用途に関する無作為化比較試験はこれまでに実施されていない。しかし、ChiRhoStim®を用いた特定臨床研究に関する報告が3編存在し、計346例に投与されたが、いずれにおいても重篤な合併症は認められなかったとされている（参考文献 14～16）。

(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＞

- 以上のようにセクレチンの導入により ERCP における乳頭部の正確な同定と円滑なカニュレーションを可能にする。

＜要望用法・用量について＞

- 米国で ChiRhoStim®に認められている用法・用量 “体重 1kg あたり 0.2μg を 1 分以上かけて静脈投与する” を要望する。

＜臨床的位置づけについて＞

臨床的意義としては、ERCP 施行時におけるカニュレーション試行回数を減少させるとともに、ERCP 後膵炎の発症率を低減させる。

＜日本人で要望効能・効果、用法・用量での有効性、安全性が期待できると考えた理由＞

1. 海外の承認状況に基づく有効性・安全性の妥当性

ヒト合成セクレチン（ChiRhoStim®）は、米国 FDA において、

- 膵外分泌機能障害診断のための膵液分泌（重炭酸を含む）刺激
- ガストリノーマ診断のためのガストリン分泌刺激
- ERCP 時におけるファーター乳頭および副乳頭の同定・カニュレーションを容易にするための膵液分泌刺激

の適応で承認されている。添付文書上、乳頭同定の目的には 0.2 μg/kg を 1 分間で静脈投与する単回投与が推奨用量とされており、これは本要望の用法・用量と同一である。

開発時の臨床試験および市販後使用成績では、当該用量での主な有害事象は一過性の悪心、顔面紅潮、軽度の血圧変動等であり、いずれも軽度・可逆的で、重篤な安全性シグナルは認められていない。試験登録症例にはアジア人も含まれているが、人種間で安全性プロファイルに有意な差は報告されていない（添付文書参照）

以上より、本要望の用法・用量（0.2 μg/kg 単回静注）は、海外で既に十分な臨床使用実績を有するレジメンであり、機能的乳頭同定に有効で、かつ安全性許容範囲内であることが確認されている。

2. 国内外ガイドラインおよび教科書の記載

2-1. 海外ガイドライン・専門書

欧米の消化器内視鏡関連ガイドライン・教科書では、ヒト合成セクレチンは

- ERCP 時に膵液分泌を亢進させることにより十二指腸乳頭からの膵液流出を明瞭化し、主乳頭・副乳頭の同定および膵管カニュレーションを容易にする薬剤
- Secretin-enhanced MRCP (S-MRCP) として、膵管径の一過性拡張と膵液流出を利用した画像診断補助薬

として位置付けられている。用量は 0.2 µg/kg 静注が標準であり、本要望と整合する。

これらの資料において、セクレチンの膵液分泌促進作用および乳頭同定補助作用は既に確立した診断技術として記載されており、効能・効果の妥当性自体は国際的にコンセンサスが得られていると考えられる。

以上の海外ガイドライン、専門書および承認状況を総合すると、米国ではヒト合成セクレチンは承認薬として臨床使用され、膵外分泌機能試験、ガストリノーマ負荷試験に加え、セクレチン負荷 MRCP (S-MRCP) や ERCP 施行時の膵管評価補助に広く用いられている。これらは日常診療において診断補助法として定着しており、本剤の臨床的有用性を支持する根拠と考えられる。

2-2. 本邦ガイドライン・教科書

日本消化器病学会「慢性膵炎診療ガイドライン」など本邦のガイドラインおよび膵疾患の成書においては、

- ブタ由来セクレチン（セクレパン®）によるセクレチン試験が、膵外分泌機能評価の標準的検査として長年広く用いられていたこと
- BSE 問題に伴う生物由来製剤の供給中止により、2004 年以降は本邦でセクレチン製剤が入手不能となり、セクレチン試験を含む関連診断技術が実施できない状況にあること

が明記されている。

すなわち、本邦ガイドラインにセクレチンが推奨薬として記載されていない理由は、薬剤の供給がないという制度的要因に起因するものであり、有効性や必要性が否定された結果ではないと解釈される。

3. 国内における使用実態

3-1. ブタ由来セクレチンの長期使用経験

ブタ由来セクレチンは 50 年以上にわたり本邦で

- ERCP 時の膵液分泌刺激

等の目的で広く使用されてきた。多くの教科書・総説では、その診断的有用性が確立していたこと、重篤な安全性上の問題は経験されていないことが記載されている。

ブタ由来製剤とヒト合成セクレチンは、標的受容体・薬理作用・用量レンジが共通であり、長年の国内使用経験はヒト合成セクレチンの有効性・安全性を裏付ける重要な間接エビデンスと位置付けられる。

3-2. 合成ヒトセクレチンの特定臨床研究等での使用経験

近年、本邦でも特定臨床研究等において、米国製ヒト合成セクレチン（ChiRhoStim®）を輸入し、

- 胃カメラ下セクレチン負荷膵液採取（参考文献 14）
- ERCP 時の膵液分泌刺激（参考文献 15,16）

などの目的で使用した報告が散見される。いずれも、本要望と同等またはそれ以下の用量

で実施されており、重大な安全性シグナルは報告されていない。日本での使用実績においても、本要望用法・用量での投与に伴う有害事象は認められていない。このことは、海外臨床試験・市販後成績で示されている安全性プロファイルと整合的である。

4. 日本人における有効性・安全性が期待できると判断した理由

4-1. 有効性について

1. 薬理作用の普遍性

セクレチンは十二指腸粘膜由来の内因性ホルモンであり、膵導管上皮細胞の受容体を介して重炭酸・水分を主体とする膵液分泌を促進する。

この作用機序は人種に依存しない普遍的生理反応であり、ブタ由来セクレチン使用時の国内データからも、日本人において十分な膵液分泌亢進が得られることが既に確認されている。

2. ERCP 時の乳頭同定補助という効能・効果の妥当性

ERCP 時にヒト合成セクレチンを 0.2 µg/kg 静注すると、投与後数分以内に主膵管内圧と膵液流量が増加し、乳頭開口部からの透明な膵液の流出が明瞭となることが ERCP および S-MRCP に関する海外報告から示されている。この効果により、十二指腸主乳頭・副乳頭の位置同定や膵管開口部の確認が容易となることは、海外ガイドライン・専門書で既に記載されており、効能・効果に関する科学的妥当性は高い。

3. 国内外の既存エビデンスとの整合性

ブタ由来セクレチンを用いた国内の歴史的な使用経験、ならびにヒト合成セクレチンを用いた特定臨床研究において、いずれも日本人で十分な膵液分泌亢進の向上が得られている。

これらは、海外承認用量と同一レジメンを用いた本要望効能・効果の妥当性を、日本人データの観点からも支持するものである。

以上より、日本人においても本要望効能・効果（ERCP 時の乳頭同定補助）に対する有効性が期待できると判断した。

4-2. 安全性について

1. 単回低用量・短時間作用であること

本要望の用法・用量（0.2 µg/kg 単回静注）は、海外添付文書上も最小有効用量として位置付けられており、薬理作用は一過性で、数十分以内に消失する。半減期が短く、体内蓄積や長期毒性の懸念は小さい。

2. 海外臨床試験・市販後成績との整合性

海外臨床試験および市販後成績では、上述の用量で重篤な薬剤関連有害事象はまれであり、主な有害事象は軽度の悪心や顔面紅潮など自制的のものに留まっている。

また、試験登録症例にはアジア人も含まれているが、人種差を示す安全性シグナルは報告されていない。

3. 国内の長期使用経験および特定臨床研究の結果

ブタ由来セクレチンが本邦で長年使用された歴史において、セクレチン特有の重篤な安全性問題はほとんど報告されていない。さらに、ヒト合成セクレチンを用

いた国内特定臨床研究での使用実績においても、本要望用量と同等のレジメンで重篤な有害事象は認められておらず、少なくとも我々の症例では有害事象は認めていない。

4. 構造および免疫原性の観点

ヒト合成セクレチンはヒト由来アミノ酸配列を有するペプチドホルモンであり、ブタ由来製剤と比較して理論上免疫原性が低いと考えられる。

海外の市販後成績でも、アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応は極めて稀である。

以上を総合すると、日本人においても本要望用法・用量での安全性は海外成績および国内使用実態と整合的に許容可能と考えられ、ERCP 時の乳頭同定補助目的での使用において、有効性と安全性のバランスが取れた診断補助薬として臨床導入が期待できると判断した。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

ChiRhoStim®（ヒト合成セクレチン、ChiRhoClin, Inc.社製）は、米国において累積 10 万人以上に投与された使用実績を有するが、これまでに重篤な副作用の報告は認められていない。さらに、同等の薬理作用を有するブタ由来セクレチン（セクレパン®、エーザイ株式会社）は、過去に本邦において長期間にわたり広く臨床使用されていたが、その使用期間中に重篤な有害事象が問題となった報告はない。また、ブタ合成セクレチン（ChiRhoClin, Inc.社製）を用いたランダム化比較試験においては、その有効性が科学的に検証されている。

これらの蓄積された安全性および有効性に関する知見を総合的に勘案すると、ChiRhoStim®について改めて特別な臨床試験を実施する必要性は低いと考えられる。

5. 備考

1) 要望内容の対象となる国内の推定 ERCP 検査数：

令和 5 年度の NDB における「治療 ERCP」算定件数（K685、K687、K688、K691 および K692）は約 163,000 例であった。これらは「治療」を対象とした集計値であることから、「診断」を目的とした ERCP を含めると、年間少なくとも 20 万件以上の施行が行われていると推定される。

6. 参考文献一覧

- 1) ERCP 後膵炎ガイドライン 2023 日本膵臓学会（急性膵炎調査研究委員会 急性膵炎分科会） 膵臓 2024, 39: 79-158.
- 2) 慢性膵炎診療ガイドライン 2021（改訂第 3 版） 編集：日本消化器病学会 出版社：南江堂 2021 年
- 3) 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2020 日本膵臓学会・厚生労働省（IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針を目指す研究班） 膵臓 2020, 35: 465-550.
- 4) 膵・消化器神経内分泌腫瘍（NEN）診療ガイドライン 2019 年（第 2 版） 編集：日本神経内分泌研究会（JNETS） 出版社：金原出版 2019 年

- 5) DiMagno EP, Hendricks JC, Dozois RR, Go VL. Effect of secretin on pancreatic duct pressure, resistance to pancreatic flow, and duodenal motor activity in the dog. *Dig Dis Sci.* 1981, 26: 1-6.
- 6) Carr-Locke DL, Gregg JA, Chey WY. Effects of exogenous secretin on pancreatic and biliary ductal and sphincteric pressures in man demonstrated by endoscopic manometry and correlation with plasma secretin levels. *Dig Dis Sci.* 1985, 30:909- 17.
- 7) Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Stewart ET, Arndorfer RC. Intraluminal pressure recording from the human sphincter of Oddi. *Gastroenterology.* 1980, 78: 317-24.
- 8) Jin S, Orabi AI, Le T, Javed TA, Sah S, Eisses JF, Bottino R, Molkentin JD, Husain SZ. Exposure to radiocontrast agents induces pancreatic inflammation by activation of nuclear factor- κ B, calcium signaling, and calcineurin. *Gastroenterology.* 2015, 149: 753-64.
- 9) Kodilinye SM, Shiratori Y, Kalloo AN. Avoiding the complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Curr Opin Gastroenterol.* 2025, 41: 306-12.
- 10) Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease (第 11 版) . Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Elsevier 2020 年
- 11) 消化器病学 基礎と臨床、編者：浅香正博、菅野健太郎、千葉勉 出版社：西村書店 2013 年
- 12) 内科学 (第 11 版)、総編集：矢崎義雄 出版社：朝倉書店 2017 年
- 13) Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, Arvanitakis M, Bories E, Costamagna G, Devière J, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Giovannini M, Gyokeres T, Hafner M, Halttunen J, Hassan C, Lopes L, Papanikolaou IS, Tham TC, Tringali A, van Hooft J, Williams EJ. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2016, 48: 657-83.
- 14) Yachida S, Yoshinaga S, Shiba S, Urabe M, Tanaka H, Takeda Y, Shimizu A, Sakamoto Y, Hijioka S, Haba S, Ashida R, Kushiya Y, Asano K, Kobayashi M, Murawaki Y, Onishi K, Yamashita T, Kimura H, Totoki Y, Kamada H, Isomoto H, Hattori S, Morizane C, Ohkawa K, Kitano M, Hara K, Ikezawa K, Hanada K, Matsumoto K. *KRAS* mutations in duodenal lavage fluid after secretin stimulation for detection of pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2025 Feb 4. Online ahead of print.
- 15) Takeda Y, Matsumoto K, Onoyama T, Yamashita T, Koda H, Hamamoto W, Sakamoto Y, Shimosaka T, Kawahara S, Horie Y, Isomoto H. Efficacy and safety of pancreatic juice cytology with synthetic secretin in diagnosing malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Diagnostics (Basel).* 2022, 12: 744.
- 16) Takeda Y, Matsumoto K, Onoyama T, Yamashita T, Koda H, Hamamoto W, Sakamoto Y, Shimosaka T, Kawahara S, Seki Y, Kurumi H, Horie Y, Isomoto H, Yamaguchi N. Pancreatic juice cytology evaluations using synthetic secretin and serial pancreatic juice aspiration cytological examination for the diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma.

Diagnostics (Basel). 2023, 13: 1536.

資料 1 ChiRhoStim の添付文書