

平成 29 年 5 月 25 日

「オクトレオチド皮下注射療法（告示25）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

大阪市立総合医療センターから提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要等

| |
|---|
| <p>先進医療の名称： オクトレオチド皮下注射療法</p> |
| <p>適応症等： 先天性高インスリン血症（生後二週以上十二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。）</p> |
| <p>医療技術の概要： 本試験は、オクトレオチド皮下注射療法の有効性と安全性が確認できたが、現在治療中である2例について継続治療を行う必要があるため、平成31年3月31日まで延長されている。 本総括報告書は、（主たる解析時点での）総括報告書であり、試験終了後には、改めて（全データを含めた）総括報告書が作成されることとなっている。 ※第46回先進医療会議 資料先-5 「先進医療Bにかかる総括報告書及びその提出の時期について」参照</p> <p>先天性高インスリン血症は、新生児・乳児期に重篤な低血糖症をきたす稀少難治性疾患である。本試験は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オクトレオチド持続皮下注射療法の有効性、安全性を検討することを目的とした、多施設単群非盲検試験である。</p> <p>生後2週以後～1歳未満のジアゾキサイド不応性高インスリン血症患者を対象として、ブドウ糖輸液によって血糖値を維持しつつ、ポータブル輸液ポンプを用いたオクトレオチド持続皮下注射を25 μg/kg/日を上限として施行した。短期血糖上昇効果を持続血糖測定装置を用いて評価したのち、有効例においては、以後の血糖維持効果を、必要なブドウ糖静注量の減少を指標にして定期的に観察した。</p> <p>有効性評価：（主要評価項目）投与開始前24時間と、投与開始後48時間以内で同一治療条件ごとの平均血糖値を患者ごとに比較し、50mg/dL以上上昇したものを有効とした。平均血糖値が50mg/dL未満については、「持続的血糖上昇が得られて1週以内のブドウ糖輸液減量が可能になったもの」を臨床的有効例とした。</p> <p>安全性評価：身体計測値、有害事象、臨床検査、腹部・胸部超音波検査、心拍モニターにより評価した。</p> <p>登録症例数：5例 試験期間：登録期間2年3か月・追跡期間3年(平成31年3月31日まで)</p> |

医療技術の試験結果：

安全性の評価結果：オクトレオチドとの関連が否定できない有害事象として、消化器症状、ALP 上昇などが発生したがいずれも軽度であった。重篤な有害事象として、気管支喘息発作により 2 度入院する症例が発生したが、オクトレオチド投与継続のまま軽快したため、オクトレオチドとの関連は否定され、小児によく見られる偶発症と判断された。この見解は独立効果安全性評価委員会及びアドバイザリーコミッティにも支持された。以上より、今回登録された症例においては安全性に問題がなかったと評価した。

有効性の評価結果：研究全体として 5 例をエントリーし、全例について主要評価項目を観察できた。当初設定した平均血糖値 50mg/dL の上昇例（有効例）は 1 例であったが、明らかな血糖上昇がみられ、治療の継続が必要と考えられた臨床的有効例を含めると合計 3 例（60%）で、この 3 例について治療を継続した。この 3 例はブドウ糖輸液離脱が可能であり、うち 1 例では治療開始 20 か月時にオクトレオチドも漸減中止することができた。

5 例のうち残りの 2 例では一過性の血糖上昇がみられたが、48 時間以内に前値同様に低下しており、有効性が認められないと判断されたため初期治療のみで終了した。以上の結果より、無効例が存在する一方で臨床的に明らかに有効な症例も存在した。更なる症例の蓄積が重要であると考えられた。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1)開催日時：平成 29 年 5 月 18 日（木）16:00～17:35
（第 58 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要及び検討結果

大阪市立総合医療センターから提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙 1）第 58 回先進医療技術審査部会 資料 3 - 1 参照

（評価技術の概要）

（別紙 2）第 58 回先進医療技術審査部会 資料 3 - 2 参照

先進医療B 総括報告書に関する評価表 (告示 25)

評価委員 主担当： 石川 _____
副担当： 山中 _____ 技術専門委員： ー _____

| | |
|-----------|--|
| 先進医療の名称 | オクトレオチド皮下注射療法 |
| 申請医療機関の名称 | 大阪市立総合医療センター |
| 医療技術の概要 | <p>本試験は、オクトレオチド皮下注射療法の有効性と安全性が確認できたが、現在治療中である2例について継続治療を行う必要があるため、平成31年3月31日まで延長されている。</p> <p>本総括報告書は、(主たる解析時点での)総括報告書であり、試験終了後には、改めて(全データを含めた)総括報告書が作成されることとなっている。</p> <p>※第46回先進医療会議 資料先-5 「先進医療Bにかかる総括報告書及びその提出の時期について」参照</p> <p>先天性高インスリン血症は、新生児・乳児期に重篤な低血糖症をきたす稀少難治性疾患である。本試験は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オクトレオチド持続皮下注射療法の有効性、安全性を検討することを目的とした、多施設単群非盲検試験である。</p> <p>生後2週以後～1歳未満のジアゾキサイド不応性高インスリン血症患者を対象として、ブドウ糖輸液によって血糖値を維持しつつ、ポータブル輸液ポンプを用いたオクトレオチド持続皮下注射を 25μg/kg/日を上限として施行した。短期血糖上昇効果を持続血糖測定装置を用いて評価したのち、有効例においては、以後の血糖維持効果を、必要なブドウ糖静注量の減少を指標にして定期的に観察した。</p> <p>有効性評価：(主要評価項目)投与開始前24時間と、投与開始後48時間以内で同一治療条件ごとの平均血糖値を患者ごとに比較し、50mg/dL以上上昇したものを有効とした。平均血糖値が50mg/dL未満については、「持続的血糖上昇が得られて1週以内のブドウ糖輸液減量が可能になったもの」を臨床的有効例とした。</p> <p>安全性評価：身体計測値、有害事象、臨床検査、腹部・胸部超音波検査、心拍モニターにより評価した。</p> <p>登録症例数：5例</p> |

| | |
|-----------|--|
| | 試験期間：登録期間2年3か月・追跡期間3年(平成31年3月31日まで) |
| 医療技術の試験結果 | <p>安全性の評価結果：オクトレオチドとの関連が否定できない有害事象として、消化器症状、ALP 上昇などが発生したがいずれも軽度であった。重篤な有害事象として、気管支喘息発作により2度入院する症例が発生したが、オクトレオチド投与継続のまま軽快したため、オクトレオチドとの関連は否定され、小児によく見られる偶発症と判断された。この見解は独立効果安全性評価委員会及びアドバイザリーコミッティにも支持された。以上より、今回登録された症例においては安全性に問題がなかったと評価した。</p> <p>有効性の評価結果：研究全体として5例をエントリーし、全例について主要評価項目を観察できた。当初設定した平均血糖値 50mg/dL の上昇例（有効例）は1例であったが、明らかな血糖上昇がみられ、治療の継続が必要と考えられた臨床的有効例を含めると合計3例（60%）で、この3例について治療を継続した。この3例はブドウ糖輸液離脱が可能であり、うち1例では治療開始20か月時にオクトレオチドも漸減中止することができた。</p> <p>5例のうち残りの2例では一過性の血糖上昇がみられたが、48時間以内に前値同様に低下しており、有効性が認められないと判断されたため初期治療のみで終了した。以上の結果より、無効例は存在するが過半数の症例に対して有効と考えられた。</p> |

主担当：石川構成員

| | |
|--|---|
| 有効性 | <p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p> |
| <p>コメント欄：先天性高インスリン血症（CHI）はそもそもまれな疾患のため、症例数を達成することに困難性がある。また、異なる原因によって様々な病型があり、その病型によつての治療効果はバラツキがある。今回集められた症例からすると臨床的有効例60%となっているが、想定内の不応例もあったためと考えられる。既にセカンドライン治療については諸外国の文献が多く見られているが、ジアゾキ</p> | |

サイド不応性 CHI 患者を対象に行われた今回技術は症例によってはほぼ予想通りの効果となっており、今後のセカンドライン治療選択に於いても標準的に推奨できるものと考えられる。しかしながら 5 例中 3 例という数であり、今後も症例数を積み重ねる必要がある。

| | |
|---|--|
| 安全性 | <p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p> |
| <p>コメント欄：今回のレポートを見る限り重篤な副作用はなく、安全性に大きな問題があるとは言えない。しかしながら、海外も含めてのオクトレオチドによるこれまでの治療レポートではいくつかの軽くない副反応も出現していることを考えると、安全性に関しては今後の症例の積み重ねを必要としている。</p> | |

| | |
|--|---|
| 技術的成熟度 | <p><input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p> |
| <p>コメント欄：現在の糖尿病治療などに見られるように血糖値のモニタリング、乳児の栄養学、薬剤の持続注入の機器の進歩などにより、オクトレオチドを用いた血糖管理は安全に継続する条件はそろっていると考えられる。現在多くの施設で行われている、乳児期よりの I 型糖尿病児の治療経験が十分あれば、実施できると考えられる。</p> | |

| | |
|-----------|---|
| 総合的なコメント欄 | <p>今回、多くの施設や学会などの協力があったて決められた期間に今回の目標症例数を達成したとのことであるが、今後も継続して症例数を重ねるべきである。治療技術、診断技術は一定の確立が見られているため、今後さらに症例を</p> |
|-----------|---|

| | |
|--|--|
| | 積み重ねればセカンドライン治療として有力な手段となり得ると考えられ、今後の保険適応等についても稀少疾患との関連性から考慮され指示されるものであろう。 |
|--|--|

| | |
|--|--|
| 薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄 | |
|--|--|

副担当：山中構成員

| | |
|-----|---|
| 有効性 | <p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p> |
|-----|---|

コメント欄：

先行研究における本症患者 15 名のレトロスペクティブな検討では、劇的な効果が見られたようであるが、今回、主要評価項目の短期有効率は 20%にとどまった。ただし、副次評価項目の臨床的有效率は 60%であり、過去の海外における同様の研究と近い成績が得られていることは研究結果の再現性という観点で、本試験を実施した意義はある。また、長期的には原疾患の治癒によるオクトレオチドからの離脱も可能になる症例がいることが示唆されている。今後、さらに症例を積み重ねる必要がある。なお、登録例のほとんどで評価項目が欠測している。わずか 5 例に対する試験であるから、試験の質という観点でやや残念である。

| | |
|-----|--|
| 安全性 | <p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p> |
|-----|--|

コメント欄：

本研究の範囲内でオクトレオチドによると考えられる重篤な有害事象は観察されていない。過去の報告では生後一か月未満に重篤な有害事象が起こるため、この対象のデータを蓄積されたい。今後、さらに症例を積み重ねる必要がある。

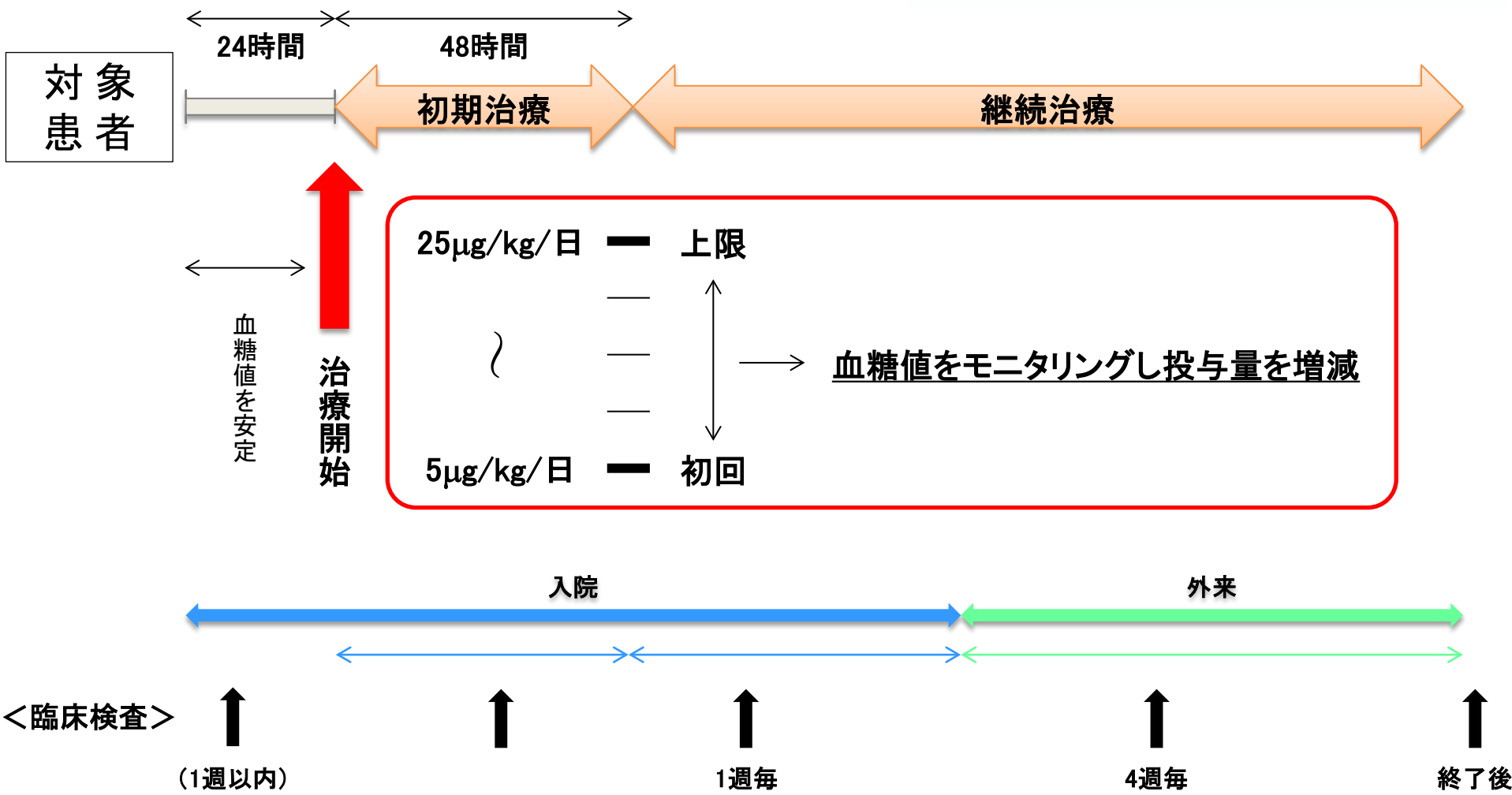
| |
|--|
| |
|--|

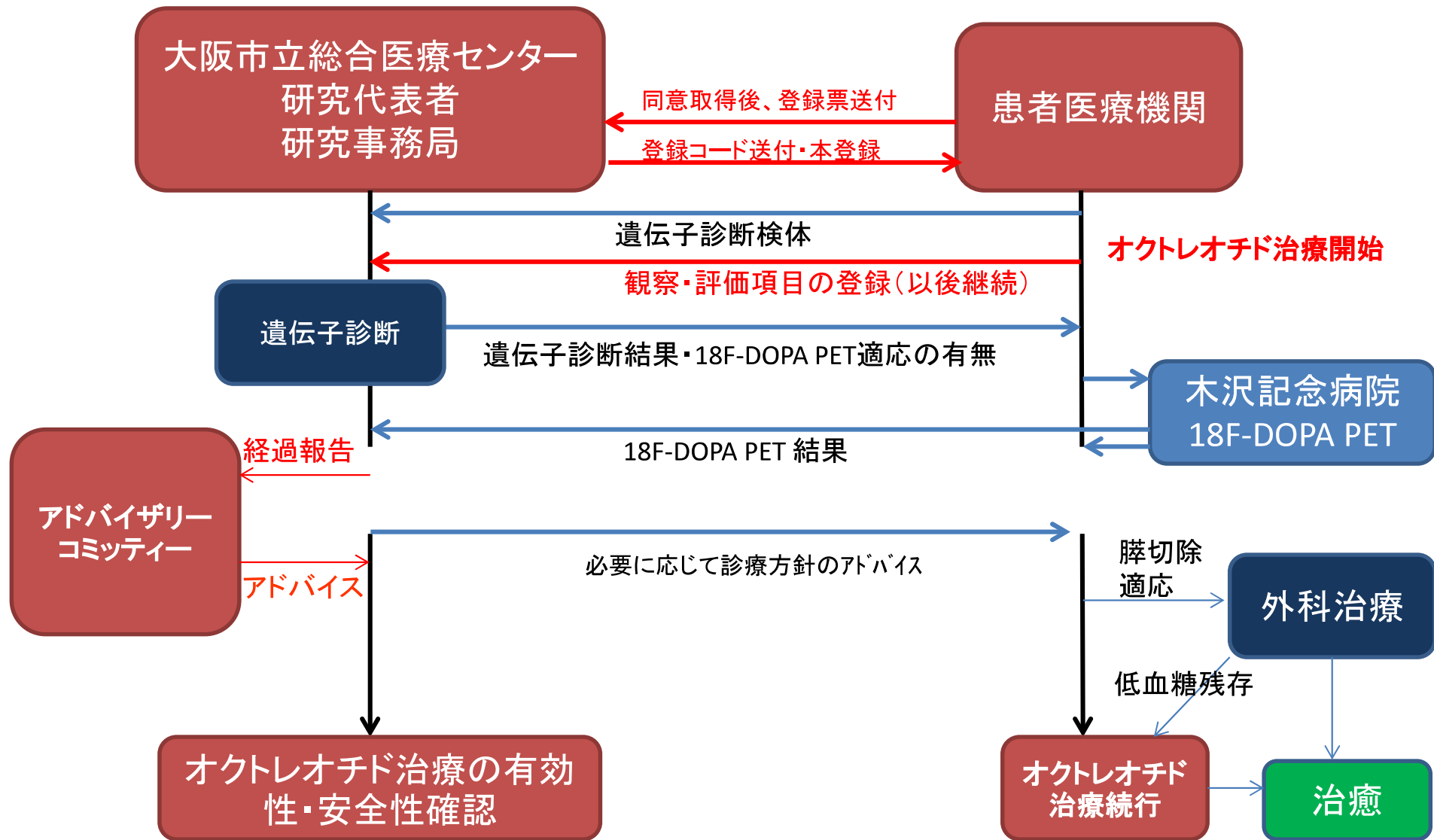
| | |
|--------|---|
| 技術的成熟度 | <p><input type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p><input type="checkbox"/> D. その他</p> |
| コメント欄： | |

(別紙 2)

オクトレオチド治療の概略

第58回先進医療技術審査部会
平成29年5月18日
資料 3 - 2





先進医療にて実施

薬事承認申請までのロードマップ

先行臨床例

先天性高インスリン血症に対するオクトレオチドの安全性・有効性のレトロスペクティブな検討

先進医療

試験名: 先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法の有効性・安全性に関する臨床試験 (SCORCH study)

試験デザイン: 多施設共同非盲検試験

期間: 2013年～2015年

症例数: 5症例

| | |
|---------------------|------------------------------|
| 評価項目 | 有効性 - 主要評価項目: 短期有効率(平均血糖値上昇) |
| | 副次評価項目: 1)長期有効率(ブドウ糖輸液量) |
| | 2)発達指数 |
| | 3)低血糖発現 |
| 安全性 - オクトレオチド治療の安全性 | |

レジストリ

試験名: 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レジストリ(SCORCH registry)

デザイン: 観察研究

期間: 2013年～2015年

症例数: 15症例

| | |
|---------------------|------------------------------------|
| 評価項目 | 有効性 - 主要評価項目: 投与開始4週後の有効率(ブドウ糖輸液量) |
| | 副次評価項目: 1)投与開始4週後以外の時期の有効率 |
| | 2)発達指数 |
| | 3)低血糖発現 |
| 安全性 - オクトレオチド治療の安全性 | |

公知申請

薬事承認

欧米での現状

薬事承認 (米国:無、欧州:無)、ガイドライン記載:有、進行中の臨床試験:無