

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本膵臓学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>2 位 (全 2 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ヒト合成セクレチン</p>
	<p>販売名</p>	<p>ChiRhoStim®</p>
	<p>会社名</p>	<p>ChiRhoStim, Inc.社 (米国 Burtonsville)</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>

要望内容	効能・効果 （要望する効能・効果について記載する。）	ガストリノーマ診断のためのガストリン分泌刺激
	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 0.4 μg を 1 分以上かけて静脈投与する。
	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）
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 _____ 人 <推定方法>	
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。）	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <input checked="" 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 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） ガストリノーマは、主に膵臓と十二指腸に発生する神経内分泌腫瘍であり、Zollinger-Ellison 症候群（ガストリンの過剰産生による再発性・難治性消化性潰瘍）を呈する。肝転移あるいは骨転移を起こしやすく（資料 1）、転移が認められた症例の 5 年生存率は約 40%、10 年生存率は約 30%である（資料 2）。	
	<p>2. 医療上の有用性</p> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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 <input checked="" type="checkbox"/> 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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ガストリノーマは、主に膵臓と十二指腸に発生する神経内分泌腫瘍である。以下のように、正確に診断するためには、セクレチンを必要とする場合が多い。</p> <p>1) 血液検査でガストリンの著明な高値が認められれば、ガストリノーマと診断できる。しかし、判断に迷うレベルの場合は、ガストリン分泌を刺激する必要がある、中でもセクレチン負荷試験は最も信頼性の高い標準的な負荷試験とされている(資料3)。カルシウム負荷試験も用いられるが、セクレチン負荷試験の方がより感度が高い(資料4)。</p> <p>2) 転移が無い症例は手術による根治が見込まれる。しかし、腫瘍サイズが小さいほどCT、MRIによる局在診断が難しくなり、直径5mm以下の症例は画像診断ではとらえられない。その場合、膵・十二指腸領域を栄養する動脈枝にカテーテルを挿入して選択的にセクレチンを負荷し、血中ガストリンを測定することにより局在診断ができる(資料5)。この方法(選択的動脈内セクレチン注入試験)は、本邦の今村が考案したものであり(資料6)、世界的に評価を受けている(資料4、資料5)。</p>
備考	

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、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	<p>米国</p> <p>販売名(企業名)</p> <p>効能・効果</p> <p>用法・用量</p>	<p>ChiRhoStim® (ChiRhoStim, Inc.社)</p> <p>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</p> <p>2) <u>ガストリノーマ診断のためのガストリン分泌刺激</u></p> <p>3) 内視鏡的逆行性胆管膵管造影時に十二指腸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</p> <p>1) 体重1kgあたり0.2µgを1分以上かけて静脈投与する。</p>

			2) <u>体重 1kg あたり 0.4 μg を 1 分以上かけて静脈投与する。</u> 3) 体重 1kg あたり 0.2 μg を 1 分以上かけて静脈投与する。	
		備考	添付文書（資料 7）	
	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		
	豪国	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。）	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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>

無作為化比較試験は無い。

ChiRhoStim®の添付文書によると、血中半減期は約45分である(資料7)。

<海外における臨床試験等>

1) 米国

① 対象：6名のガストリノーマ患者

② プロトコール：0.4 µg/kg 体重の ChiRhoStim®を静脈投与

③ 副作用：29名(5%)に見られた(嘔気、顔面紅潮、腹痛など)。

④ ガストリノーマ患者では、6名全員で、血中ガストリン濃度が全員110 pg/mL以上に上昇した。

<日本における臨床試験等* >

1) 行われていない。

※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) Strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger-Ellison syndrome rather than a more common benign cause. Murugesan SV, Varro A,

Pritchard DM. Aliment Pharmacol Ther. 2009 May 15;29(10):1055-68. (資料 4)
ガストリノーマ(Zollinger-Ellison 症候群)に診断に関する総説。診断のアルゴリズムが提唱されており(図 3)、セクレチン負荷試験は重要な位置を占める。

(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) Textbook of Gastroenterology, 5th Edition, Edited by Tadataka Tamada, 2008, WILEY (資料 5)

ガストリノーマの診断におけるセクレチン負荷試験の役割が詳しく記載されている。

<日本における教科書等>

- 1) 最新内科学体系 54 膵疾患 2 (中山書店) (資料 2)

セクレチン負荷試験は、最も信頼性の高い負荷試験であると記載されている。

- 2) 消化器病学 基礎と臨床 (西村書店) (資料 1)

セクレチン負荷試験、選択的動脈内セクレチン注入試験の有用性が記載されている。“ただし、セクレパン®(ブタセクレチン)は現在国内では製造中止である”、“しかしながら、セクレパン®の製造再開は未定である”と記載されている。

(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) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. Neuroendocrinology. 2009;90(2):194-202. (資料 3)

ヨーロッパにおける神経内分泌腫瘍慢性膵炎の診断に関するコンセンサスガイドライン。ガストリノーマの標準的な診断法であるセクレチン負荷試験の適応、方法、判定基準が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン第 1 版 (2013 年 11 月) 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン作成委員会編 (資料 8)

“ガストリノーマが疑われた場合には、カルシウム静注試験またはセクレチン静注試験が有用である (グレード A)”と記載されている。

(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

1)

(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、セクレチン負荷試験は、ガストリノーマを正確に診断するための標準的な方法であり、ChiRhoStim®(ヒト合成セクレチン)を用いたセクレチン負荷試験を国内で実施できることが望ましい。米国でChiRhoStim®に認められている効能・効果“ガストリノーマ診断のためのガストリン分泌刺激”を要望する。

<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0.4µg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>

現在、国内ではセクレチンが入手困難であるため、ガストリノーマの診断には、カルシウム負荷試験が用いられている。しかし、今村らの報告(資料9)によると、セクレチン負荷試験が陽性でカルシウム負荷試験が陰性の症例、逆に、セクレチン負荷試験が陰性でカルシウム負荷試験が陽性の症例、の両者が存在する。また、一般的には、セクレチン負荷試験の方が感度が良いとされている(資料2、資料4)。ChiRhoStim®(ヒト合成セクレチン)が導入されセクレチン負荷試験を実施できるようになれば、カルシウム負荷試験と併用されると思われる。

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)について米国で行われた臨床試験では、重篤な副作用は認められていない。また、ほぼ同等の作用を持つブタ抽出セクレチン(セクレパン、エーザイ)が日本で長く使われていた時も、重篤な副作用は報告されていなかった。そのため、特に実施すべき試験はないと思われる。

5. 備考

要望内容の対象となる国内の推定患者数：

ガストリノーマ

膵内分泌腫瘍の受療率 2.23 人/100,000 人であり、ガストリノーマはその 7.9%
Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. Ito T, et al. J Gastroenterol. 2010 Feb;45(2):234-43. (資料 10)

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 消化器病学 基礎と臨床 (西村書店) より抜粋
- 2) 最新内科学体系 54 膵疾患 2 (中山書店) より抜粋
- 3) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):194-202.
- 4) Strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger-Ellison syndrome rather than a more common benign cause. Murugesan SV, Varro A, Pritchard DM. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 May 15;29(10):1055-68.
- 5) Textbook of Gastroenterology, 5th Edition, Edited by Tadataka Tamada, 2008, WILEY より抜粋
- 6) Curative resection of multiple gastrinomas aided by selective arterial secretin injection test and intraoperative secretin test. Imamura M, Takahashi K, Isobe Y, Hattori Y, Satomura K, Tobe T. *Ann Surg*. 1989 Dec;210(6):710-8.
- 7) ChiRhoStim 社(米国)の注射用ヒト合成セクレチン (ChiRhoStim®) の添付文書
- 8) 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン第 1 版 (2013 年 11 月) 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン作成委員会編
- 9) Intravenous calcium injection test is a novel complementary procedure in differential diagnosis for gastrinoma. Wada M, Komoto I, Doi R, Imamura M. *World J Surg*. 2002 Oct;26(10):1291-6.
- 10) Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. Ito T, et al. *J Gastroenterol*. 2010 Feb;45(2):234-43.