

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

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	II-56
	成分名 (一般名)	オクトレオチド酢酸塩
	販売名	サンドスタチン皮下注用 50 μ g、同 100 μ g
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
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。)	先天性高インスリン血性低血糖症にともな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。)	先天性高インスリン血性低血糖症に伴う低血糖症状の場合、オクトレオチドとして1日量で体重1kgあたり1-25 μ gを2-3回に分けて皮下注射または持続皮下投与する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<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 checked="" 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)	
企業としての開発の意思	<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) これまでに、本邦並びに欧米のいずれの国においても、対象となる患者が非常に少ないことから、有効性及び安全性、用量設定を確認する臨床試験が実施されていない。後段(「医療上の必要性に係る基準」への該当性の項)で述べるように、本疾患に対する本剤のエビデンスレベルは高いとは言えず、また、以下の理由により、本邦における臨床試験の実施も困難と考える。	

	<p>1) 高インスリン血性低血糖症におけるインスリン過剰分泌に対する治療の第一選択薬はインスリン分泌を抑制するジアゾキシドであり、本剤は、ジアゾキシド抵抗性あるいは副作用のためジアゾキシドが使用できない際の第二選択肢として、位置づけられると考えられる。本疾患の対象患者数は極めて少なく、本剤の治療対象患者数は更に少ないものと考えられる。</p> <p>2) 当該疾患の患者を多く治療する病院を事前に把握することが困難である。</p> <p>3) 新生児例が多く、長距離の移動あるいは転院が困難である。</p> <p>4) 治療が緊急を要し、その遅れが高度の後遺症につながる可能性がある。</p>
<p>「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、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>先天性高インスリン血症は新生児、乳児期に多く発症し、インスリンの高分泌によって難治性の低血糖をきたす疾患である。</p> <p>治療に緊急を要し、治療の遅れが、痙攣や意識障害を起こすだけでなく、発達遅滞や痙攣、脳性麻痺等の神経学的後遺症に繋がる恐れがあることから上記基準に相当する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>本邦並びに主要な6カ国において、本剤の当該疾患患者に対する有効性及び安全性を確認する臨床試験は実施されていない。また、米国、英国、仏国の治療ガイドラインに本疾患に対する本剤の記載はあるものの、用法及び用量の記載がないか、統一されておらず、記載されている場合でも、エビデンスレベルの高い臨床試験は実施されていないことから、臨床試験成績に基づき設定されたものではないと考える。</p>
<p>備考</p>	

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 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> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		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
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
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																																																									
<p>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</p>	<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																																																									
	<p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			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・																																																	
	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・																																																									

チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		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	
	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>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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>

国内外の使用経験による報告、総説、教科書において、本剤が先天性高インスリン血症低血糖症に伴う低血糖症症状の改善に対し使用されていることが報告されているものの、本剤の用量設定、有効性及び安全性を確認する臨床試験が実施されておらず、当該効能・効果に関する臨床的な有用性の解釈（有効性及び安全性（長期使用に係る安全性も含む））について注意を払う必要がある。また、本剤は国内外共に小児適応が承認されておらず、現時点で小児における有効性及び安全性が十分に確認されているとは言えない。

<要望用法・用量について>

本邦並びに6ヵ国において、本剤の当該疾患患者に対する有効性及び安全性を確認する臨床試験は実施されていない。また、米国、英国、仏国の治療ガイドラインに本疾患に対する本剤の記載はあるものの、用法及び用量の記載がないか、統一されておらず、記載され

ている場合でも、エビデンスレベルの高い臨床試験は実施されていないことから、臨床試験成績に基づき設定されたものではないと考える。

<臨床的位置づけについて>

高インスリン血性低血糖症におけるインスリン過剰分泌に対する治療の第一選択薬はインスリン分泌を抑制するジアゾキシドであると考えられるが、ジアゾキシド抵抗性あるいは副作用のためジアゾキシドが使用できない際の第二選択肢として、オクトレオチド皮下注が位置づけられると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

国内外における臨床試験実施状況やこれまでに蓄積されているエビデンスレベルを踏まえると、本邦で、薬事承認を取得するためには、当該疾患の患者の対象が小児であることから、当該疾患を有する小児を対象とした用量設定試験並びに検証試験が必要と考えられる。しかしながら、要望書にも繰り返し記載されているように、患者の発症数が少なく治験が困難であることから、これらの試験を国内外で実施することは困難である。

以上のことから、臨床試験に近い手段としては、学会により、使用実態調査を行い、国内の使用実績及び日本人小児患者に使用されている用法・用量並びに安全性を調査することが一つの方法として考えられる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

要望書に記載された文献で要望者より未提出の文献を以下に記載し、文献を提出する。

要望 - 13)

DeClue TJ, Malone JJ, Bercu BB. Linear growth during long-term treatment with somatostatin analog (SMS 201-995) for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. J Pediatr. 1990;116:747-50.

要望 - 14)

Tauber MT, Harris AG, Rochiccioli P. Clinical use of the long acting somatostatin analogue octreotide in pediatrics. Eur J Pediatr. 1994 May;153(5):304-10.

要望 - 15)

Bruining GJ, Bosschaart AN, Aarsen RS, Lamberts SW, Sauer PJ, Del Pozo E. Normalization of glucose homeostasis by a long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in a newborn with nesidioblastosis. Acta Endocrinol Suppl (Copenh). 1986;279:334-9

要望 - 16)

Hindmarsh P, Brook CG. Short-term management of nesidioblastosis using the somatostatin analogue SMS 201-995. *N Engl J Med.* 1987 Jan 22;316(4):221-2.

要望 - 17)

Kirk JM, Di Silvio L, Hindmarsh PC, Brook CG. Somatostatin analogue in short term management of hyperinsulinism. *Arch Dis Child.* 1988 Dec;63(12):1493-4.

要望 - 18)

Glaser B, Landaw H. Long-term treatment with the somatostatin analogue SMS 201-995: alternative to pancreatectomy in persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Digestion.* 1990;45 Suppl 1:27-35

要望 - 19)

Tanaka Y, Funahashi H, Imai T, Naruse T, Suzumura K, Oda Y. The effectiveness of administering a minimal dose of octreotide long-term prior to surgery for insulinoma: report of a case. *Surg Today.* 2000;30:541-3.

要望 - 20)

Kuno T, Fujita I, Ohta M, Kanemitsu H, Miyazaki S, Miyamoto S. Normal growth after administration of octreotide: report on a case of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy treated by continuous subcutaneous injection of octreotide. *Endocr J.* 1999;46 Suppl:S47-9.