

(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-57.1_57.2
	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 LAR 筋注用 10mg, 同 20mg, 同 30mg
	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。)	下記疾患による諸症状の改善 インスリン産生腫瘍 (インスリノーマ) グルカゴン産生腫瘍 (グルカゴノーマ)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常, 成人にはオクトレオチドとして 20mg を 4 週毎に 3 ヶ月間, 殿部筋肉内に注射する。その後は症状により 10mg, 20mg 又は 30mg を 4 週毎に投与する。ただし, 初回投与後 2 週間は薬物濃度が十分な濃度に達しないことから, 本剤投与前に投与していた同一用量のオクトレオチド酢酸塩注射液を併用する。
	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)
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 checked="" type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input 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) グルカゴノーマ及びインスリノーマともに, 第 1 回の未承認薬・適応外薬検討会議にて両疾患に対する医療上の有用性が高いと判断されず, また, 第 1 回未承認・適応外薬検討会議以降に, 両適応症	

	<p>に関して、新たなエビデンスの追加がみられないため開発が困難であると考ええる。</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) グルカゴノーマ</p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" 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 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</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>グルカゴノーマは多くの場合、腫瘍自体の増殖は緩徐であるが、その一方で大多数の例では診断時にすでに遠隔転移をきたしている。遠隔転移を伴う悪性例の5年生存率は33.4%である(要望書 参考文献7)。従って、本疾患は「ア. 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)」に該当すると考えられる。</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</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>海外のコンセンサスレポートやガイドラインでは、オクトレオチドが症状をコントロールする薬剤として記載されている(要望書 参考文献3, 4)。しかしながら、当該適応に対する臨床試験は行われておらず、エビデンスレベルは低い。</p> <p>以上より、「上記の基準に該当しない」に該当すると考える。</p> <p>2) インスリノーマ</p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" 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</p>

	<p>(上記に分類した根拠)</p> <p>インスリノーマの大多数は良性であるが、5～10%は悪性化し、悪性例の5年生存率は55.6%である(要望書 参考文献7)。また、良性のインスリノーマであっても過剰なインスリンにより低血糖をきたし、これによる自律神経症状や意識障害を反復するとともに、慢性化すると記憶障害や精神症状を呈する。</p> <p>従って、本疾患は「ア. 生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患)」, 「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」に該当すると考えられる。</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</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>本邦では「高インスリン性低血糖」を適応としてジアゾキシド(アログリセムカプセル 25mg, MSD)が2008年に承認されており、欧米と同様の対症療法が可能となっている。一方、本剤については、欧米のいずれの国においても、本効能・効果に関する承認は取得していない。また、NCCNのガイドラインにおいて本剤のインスリノーマに対する使用が推奨されているものの、そのエビデンスレベルは低いとされている(NCCN category 2B*)。従って、本疾患に対する本剤の位置づけは必ずしも標準療法であるとは認められないと考えられる。</p> <p>以上より、「上記の基準に該当しない」に該当すると考える。</p> <p>*NCCN category 2B : The recommendation is based on lower-level evidence and there is non-uniform NCCN consensus (but no major disagreement)</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>	<p><u>サンドスタチン LAR 筋注用 (オクトレオチド酢酸塩の徐放性注射剤) は、効能又は効果に関連する使用上の注意に記載されている通り、LAR 製剤が投与される患者は投与前にサンドスタチン皮下注用 (オクトレオチド酢酸塩注射液) を 2 週間以上投与し、有効性及び忍容性を確認されている患者が対象となっている。要望書中に記載されている各国の LAR 製剤の効能効果、用法・用量については記載通りであるが、以下にサンドスタチン皮下注用製剤の効能効果、用法・用量について補足する。</u></p> <p><input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>																
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="395 840 502 1075" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="502 840 762 884">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 840 1386 884"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 884 762 974">効能・効果</td> <td data-bbox="762 884 1386 974">グルカゴノーマ及びインスリノーマの両適応はない。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 974 762 1019">用法・用量</td> <td data-bbox="762 974 1386 1019"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1019 762 1075">備考</td> <td data-bbox="762 1019 1386 1075"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1075 502 2007" rowspan="2">英国</td> <td data-bbox="502 1075 762 1120">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1075 1386 1120">Novartis Pharma AG</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1120 762 2007">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1120 1386 2007"> <p>1, 消化管膵神経内分泌腫瘍 機能性の消化管膵神経内分泌腫瘍に伴う以下の症状の緩和 -カルチノイド症候群を特徴とするカルチノイド腫瘍 -VIP 産生腫瘍 <u>-グルカゴノーマ</u> サンドスタチンは抗癌剤ではなく、これら疾患の治療薬ではない。</p> <p>2, 先端巨大症 先端巨大症の症状のコントロール及び成長ホルモン (GH) 及びソマトメジン C (IGF-I) の血漿中濃度の減少 -下垂体手術前の短期治療, 又は -下垂体手術, 放射線療法でコントロール不十分な患者における長期治療, 又は放射線治療効果が表れるまでの暫定期間の治療</p> </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に下線)			米国	販売名 (企業名)		効能・効果	グルカゴノーマ及びインスリノーマの両適応はない。	用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	Novartis Pharma AG	効能・効果	<p>1, 消化管膵神経内分泌腫瘍 機能性の消化管膵神経内分泌腫瘍に伴う以下の症状の緩和 -カルチノイド症候群を特徴とするカルチノイド腫瘍 -VIP 産生腫瘍 <u>-グルカゴノーマ</u> サンドスタチンは抗癌剤ではなく、これら疾患の治療薬ではない。</p> <p>2, 先端巨大症 先端巨大症の症状のコントロール及び成長ホルモン (GH) 及びソマトメジン C (IGF-I) の血漿中濃度の減少 -下垂体手術前の短期治療, 又は -下垂体手術, 放射線療法でコントロール不十分な患者における長期治療, 又は放射線治療効果が表れるまでの暫定期間の治療</p>
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)																
	効能・効果	グルカゴノーマ及びインスリノーマの両適応はない。															
	用法・用量																
	備考																
英国	販売名 (企業名)	Novartis Pharma AG															
	効能・効果	<p>1, 消化管膵神経内分泌腫瘍 機能性の消化管膵神経内分泌腫瘍に伴う以下の症状の緩和 -カルチノイド症候群を特徴とするカルチノイド腫瘍 -VIP 産生腫瘍 <u>-グルカゴノーマ</u> サンドスタチンは抗癌剤ではなく、これら疾患の治療薬ではない。</p> <p>2, 先端巨大症 先端巨大症の症状のコントロール及び成長ホルモン (GH) 及びソマトメジン C (IGF-I) の血漿中濃度の減少 -下垂体手術前の短期治療, 又は -下垂体手術, 放射線療法でコントロール不十分な患者における長期治療, 又は放射線治療効果が表れるまでの暫定期間の治療</p>															

		<p>サンドスタチンは外科手術が不適切な先端巨大症を適応とする。短期試験において一定数の患者で腫瘍の縮小（手術前）が認められるが、継続的な長期治療でさらなる腫瘍縮小は期待できない。</p> <p>（インスリノーマの適応はない）</p> <p>（企業見解 文献 1）</p>
	用法・用量	<p><u>1, 消化管膵神経内分泌腫瘍</u></p> <p>開始時は本剤 0.05 mg を 1 日 1 回又は 2 回皮下注射する。効果に応じて用量を本剤 0.2 mg を 1 日 3 回まで徐々に増量する。例外的にさらに高用量が求められる場合もある。</p> <p>2, 先端巨大症</p> <p>治療開始後 3 ヶ月以内に GH 濃度の減少及び臨床症状の改善が認められない場合は治療を中止する必要がある。</p> <p>（企業見解 文献 1）</p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	Novartis Pharma GmbH
	効能・効果	<p>1, 消化管膵神経内分泌腫瘍の対症療法</p> <p>-紅潮や重度の下痢などのカルチノイド症候群の特徴を示す転移性カルチノイド腫瘍</p> <p>-激しい水溶性下痢を伴う VIP 産生腫瘍</p> <p>-壊死融解性遊走性紅斑による炎症性皮膚融解を伴うグルカゴノーマ</p> <p>2, 外科的処置, 放射線療法及びドーパミン作動薬投与等によって成果の得られない先端巨大症の患者に対する症状改善, 成長ホルモン (GH) やインスリン様成長因子の血漿中濃度の低下</p> <p>先端巨大症患者のうち, 外科的処置の適応とならない, あるいは希望しない, または外科的処置が不可能な場合, あるいは照射療法の最大効果が得られるまでの観察期間中の患者の治療</p>

		(インスリノーマの適応はない)
		(企業見解 文献2)
	用法・用量	<p>1, 消化管膵神経内分泌腫瘍</p> <p>オクトレオチドの初回投与量としては, 1回 0.05 mg を 1日に 1~2回皮下注をする。耐容性と達成された効果(症状の改善, 上昇していた腫瘍産生ホルモンの血漿中濃度の低下)に応じて, オクトレオチドの用量を 1回 0.1~0.2 mg, 1日 3回皮下注まで, 段階的に漸増させることができる。例外的に, 1回 0.5 mg, 1日 3回皮下注までオクトレオチド用量を増量させることが必要になることもある。維持量は個々の患者ごとに調節を行う。重度の副作用が持続的に認められない場合で, 用量を許容限界まで増量させても, 効果が認められない場合には, 投与を中止することが望ましい。これ以外の場合には投与期間の限界は規定されていない。</p> <p>2, 先端巨大症</p> <p>オクトレオチドの初期量としては, 1回 0.05~0.1 mg を 8~12時間ごとに皮下注をする。GH や IGF-1 の血漿中濃度を 1月ごとに測定し, 且つ臨床症状や耐容性などの点から用量調節を行うべきである。オクトレオチドの1日の平均用量は 0.3 mg である。場合によっては, オクトレオチドの1日量を 1.5 mg まで増量することができる。維持量のサンドスタチンが投与されている患者においては, 6か月に1回の割合で GH 値を測定すべきである。</p> <p>サンドスタチンの投与を数か月間続け, 用量を調節した場合でも, 成長ホルモン値の低下が認められず, 臨床症状が改善されない場合には, 投与の中止を検討すべきである。</p> <p>(企業見解 文献2)</p>
	備考	

	仏国	販売名（企業名）	Novartis Pharma SAS
		効能・効果	<p>1, 下記の消化内分泌腫瘍経過中における臨床症状の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> -カルチノイド腫瘍 -VIP 産生腫瘍 -<u>グルカゴノーマ</u> <p>2, 先端巨大症の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> -外科手術および放射線療法のいずれか一方もしくは両方の治療施行後, 成長ホルモンの分泌が正常化しなかった患者 -切除不能であり, 進行性もしくは浸潤性巨大腺腫 <p>3, 原発性甲状腺刺激ホルモン産生腺腫の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> -外科手術および放射線療法のいずれか一方もしくは両方の治療施行後, 分泌異常を示す患者 -外科療法もしくは放射線療法が適応とならない患者 -放射線療法の途中であり, 効果が確認されていない患者 <p>4, 非機能性腺腫の治療</p> <p>視路圧迫に関連した視覚障害の対症療法: 外科手術の前, 放射線療法の前後あるいはいかなる治療も有効ではない場合</p> <p>5, ネルソン症候群および機能性性腺刺激ホルモン（ゴナドトロピン）産生腺腫における副腎皮質ホルモン産生腺腫の治療:</p> <ul style="list-style-type: none"> -他の治療薬で効果が得られなかった患者 -放射線療法の効果が得られるまでの観察期間中の患者 <p>（インスリノーマの適応はない）</p> <p>（企業見解 文献3）</p>
		用法・用量	用量は, 患者ごとに調節しなければならな

			<p>い。</p> <p>投与は症例に応じて8時間もしくは12時間の間隔を置く。また、食後（可能ならば1～2時間後）に投与を行うことが望ましい。注射部位における痛みをできるだけ軽減するために、注射前に注射液を室温に戻す。短期間内に同じ部位に何回も注射をすることは避ける。</p> <p>用量の違いに応じて、500 $\mu\text{g}/1\text{ ml}$、100 $\mu\text{g}/1\text{ ml}$ あるいは50 $\mu\text{g}/1\text{ ml}$ から選択する。</p> <p>1, 先端巨大症</p> <p>成長ホルモンおよびソマトメジンCの濃度を正常化することを目的とし、両濃度に基づき判断に応じて適合させなければならない。治療は、経皮下の50 μg、1日3回（8時間ごと）から開始し、場合によっては推奨判定基準に応じて1ヶ月ごとに50 μg、1日3回ずつのステップで段階的に増量することが望ましい。なお、最大量は500 μg、1日3回。</p> <p>2, 消化管膵神経内分泌腫瘍</p> <p>推奨投与量は朝夕50 μg であり、12時間の間隔で2回の皮下注射とする。通常200～400 μg（すなわち1日2回、100または200 μg の注射）まで、増量することができる。若干例（カルチノイド腫瘍）では、200～500 μg を1日3回（8時間ごと）行うことにより投与量を増やす必要がある。1500 $\mu\text{g}/\text{day}$ で最大に達する。</p> <p>3, 原発性甲状腺刺激ホルモン産生腺腫</p> <p>推奨投与量：経皮下の100 μg、1日3回。投与量はTSHおよび甲状腺ホルモンの値により適合させること。有効性を判断するには、少なくとも5日間の投与が必要である。</p> <p>4, 非機能性腺腫</p>
--	--	--	---

			<p>推奨投与量：100 μg，1日3回。場合により，即時的にあるいは一定期間の投与後，無効な例では，この用量を2倍にすることができる。</p> <p>治療を開始するには，視覚障害に対する即効を得るため，数日間の持続皮下投与として行うことができる。</p> <p>5，ネルソン症候群および機能性性腺刺激ホルモン産生腺腫経過中における副腎皮質ホルモン産生腺腫</p> <p>初回投与量：経皮下の100 μg，1日3回。その後，観察した結果に応じて用量を調節する。</p> <p>(企業見解 文献3)</p>	
		備考		
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果	グルカコノーマ及びインスリノーマの両適応はない。	
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果	グルカコノーマ及びインスリノーマの両適応はない。	
		用法・用量		
		備考		
	<p>欧米等6か国での標準的使用状況</p> <p>(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。)</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		
		[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>

学会からの要望書に記載されている他に追加資料なし。

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

学会からの要望書に記載されている他に追加資料なし。

(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>

グルカゴノーマ :

1) [DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al. (2011)] 8 Practice of oncology 7 Cancer of the endocrine system. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition; New York: Lippincott Williams & Wilkins, p. 1499 (企業見解 文献4)

Glucagonomaの項に、切除不能な腫瘍を有する患者に対するホルモン由来の症状改善への有効性が示唆されている。

インスリノーマ :

1) [DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al. (2011)] 8 Practice of oncology 7 Cancer of the endocrine system. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition; New York: Lippincott Williams & Wilkins, p. 1498, 1517 (企業見解 文献4)

Management of Advanced Diseaseの項に以下の内容が記載されている。

ソマトスタチンアナログは、インスリン放出のコントロールに対し有用であるものの成長ホルモン、グルカゴン及びカテコールアミンを抑制するため、低血糖症を悪化させる恐れがある。治療開始時は、医師の監督下で、短時間作用型のソマトスタチンアナログを使用することを推奨する。また、外来の治療に移行する前は、薬剤投与によるホルモンの反応性を確認するため、投与前後でグルコース、インスリン、プロインスリンやC-ペプチドの臨床検査値を測定すること。(p.1498)

また、Pancreatic Endocrine Tumorsの項にインスリノーマにおける低血糖症の改善には期待できないものの、ジアゾキサイドと並んで、短期的な治療における有用性が示唆されている。(p.1517)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

学会からの要望書に記載されている他に追加資料なし。

(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

<臨床試験成績及び臨床使用実態>

グルカゴノーマ :

本邦における国内での製造販売後調査並びに公表論文による使用経験は 2010 年 8 月 10 日に提出した第 1 回未承認・適応外薬検討会議の追加資料（改訂版）の通りであり，2011 年 1 月時点で臨床試験成績及び臨床使用実態に関する情報変更はない。

インスリノーマ：

本邦における国内での製造販売後調査並びに公表論文による使用経験は 2010 年 8 月 10 日に提出した第 1 回未承認・適応外薬検討会議の追加資料（改訂版）に加え，追加情報として，以下の症例報告がなされている（2011 年 1 月時点）。インスリノーマの症例報告 13 報（企業見解 文献 5）－17))

なお，臨床使用実態に係る公表文献の検索については，医学中央雑誌刊行会（<http://login.james.or.jp/enter.html>）において，それぞれの診断名，サンドスタチンもしくはオクトレオチドをキーワードとして検索し，明らかに本剤を投与したと考えられる報告を抽出した（インスリノーマが疑われる症例も含む）。

（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 >

1) グルカゴノーマ（グルカゴン産生腫瘍）

英，仏，独の 3 カ国において，本効能・効果が承認されている。しかしながら，米国では，グルカゴノーマ 7 例を含む報告書をもとに承認申請がなされた結果，有効性を結論づけるには症例数が少ないと判断され，承認されていない。本邦においては倫理性，科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の成績はない。

2) インスリノーマ（インスリン産生腫瘍）

米，英，仏，独の 4 カ国，インスリン産生腫瘍 12 例を含む報告書を基に承認申請がなされたものの，いずれの国も承認されなかった。米では有効性を結論づけるには症例数が少ないと判断され，承認されなかった。また，英，仏では有効性及び安全性の観点から審査の過程で却下され，承認されなかった。さらに，独では主に，1) 治験における対象患者の症例数が少ないため十分な有効性が確認できなかったこと，2) インスリノーマを有する患者では低血糖を悪化させる恐れがあること，を理由として承認されなかった。本邦において倫理性，科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の成績はない。

< 要望用法・用量について >

1) グルカゴノーマ（グルカゴン産生腫瘍）

海外のコンセンサスレポートやガイドラインでは，他の機能性膵内分泌腫瘍の治療薬であるオクトレオチドの有効性が期待できるとされている（要望書 文

献 3, 4)。しかしながら，その根拠となる臨床試験は記載されていない。欧州の主要 3 カ国では既に適応を取得している。

2) インスリノーマ（インスリン産生腫瘍）
インスリノーマに関するエビデンスレベルの高い臨床試験成績はなく（レベル IV），欧米でも承認が得られていない。

表：エビデンスレベル

レベル I	システマティックレビュー/メタアナリシス
レベル II	1つ以上のランダム化比較試験による
レベル III	非ランダム化比較試験による
レベル IV	分析疫学的研究（コホート研究や症例対象研究による）
レベル V	記述研究（症例報告やケースシリーズ）

<臨床的位置づけについて>

1) グルカゴノーマ（グルカゴン産生腫瘍）

海外のガイドラインにおいては特徴的な皮疹といった臨床症状の緩和目的の第一選択薬として位置付けられているものの，臨床試験は行われておらず，エビデンスが高いとは言えない。

2) インスリノーマ（インスリン産生腫瘍）

海外のガイドラインでは，インスリノーマにおける低血糖の予防に有効であるという記載もある一方，同時に低血糖を惹起する可能性についても言及されており，既存治療薬のジアゾキシドが推奨されている。

グルカゴノーマ及びインスリノーマともに，第 1 回の未承認薬・適応外薬検討会議にて両疾患に対する医療上の有用性が高いと判断されなかった。また，第 1 回の未承認薬・適応外薬検討会議以降に，両適応症の医療上の有用性の判断に影響を与える有効性及び安全性，用量設定を確認する臨床試験成績に関する情報の追加はみられていないことから，第 1 回の未承認薬・適応外薬検討会議にて得られた判断から変更はないと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) グルカゴノーマ（グルカゴン産生腫瘍）

英，仏，独の 3 カ国において，本効能・効果が承認されている。2005 年の疫学調査より，グルカゴノーマは本邦における全膵内分泌腫瘍の 2.6%であり，2005 年度の膵内分泌腫瘍の受療者数は 2845 人であった（要望書 文献 13）。従って，本剤の治療対象となるグルカゴノーマの罹患者数は非常に少ないと考えられ，比較試験のみならず，単アームの非盲検試験についても実施が困難で

あると考えられる。

2) インスリノーマ (インスリン産生腫瘍)

2005 年の疫学調査より、インスリノーマは本邦における全膵内分泌腫瘍の 38.2%であり、インスリノーマの年間受療者数は 1067 人あった。インスリノーマの外科的切除率は 89.6%であり、遠隔転移を伴うインスリノーマの患者は 5.4%のみであった (要望書 文献 13)。

従って、本剤の治療対象となるインスリノーマの罹患者数は非常に少ないと考えられ、比較試験のみならず、単アームの非盲検試験についても実施が困難であると考えられる。

5. 備考

<その他>

該当なし。

6. 参考文献一覧

企業見解 文献 1) 英国 添付文書 (2010 年 3 月改訂)

企業見解 文献 2) 独国 添付文書 (2010 年 7 月改訂)

企業見解 文献 3) 仏国 添付文書 (2008 年 1 月改訂)

企業見解 文献 4) [DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al. (2011)]

8 Practice of oncology 7 Cancer of the endocrine system. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition; New York: Lippincott Williams & Wilkins, p. 1498-9, p. 1517

企業見解 文献 5) [豊島堅志, 荒木厚, 金原嘉之, 他(2011)]オクトレオチド LAR にて安定した血糖コントロールが得られた高齢者インスリノーマの 1 例. 日本老年医学会雑誌;48(4):400

企業見解 文献 6) [尾関良則, 吉村充弘, 葛城功, 他(2011)]手術療法が困難なインスリノーマに対し長時間作用型酢酸オクトレオチドが有効であった一例. 糖尿病;54(7): 570

企業見解 文献 7) [吉村充弘, 葛城功, 佐藤亜沙美, 他(2011)]長時間作用型オクトレオチドが低血糖防止に有効であった良性インスリノーマの一例. 日本内分泌学会雑誌;87(1):359

企業見解 文献 8) [Sugiyama T, Kouyama R, Tani Y, et al. (2010)]長年月経過後に非機能性膵腫瘍から発生した巨大悪性インスリノーマ (Giant Malignant Insulinoma Which Developed from a Non-Functioning Pancreatic Tumor Over a Long Period of Time)(英語). Internal Medicine;49(15).1573-9

企業見解 文献 9) [永澤篤司, 山本公美, 垣羽寿昭, 他(2010)]治療に難渋した悪性インスリノーマの一例. 日本内分泌学会雑誌;86(3): 708

企業見解 文献 10) [徳永裕美子, 高野達朗, 近藤健(2010)]Diazoxide と Octreotide で治療を試みた高齢インスリノーマの一例. 日本内分泌学会雑誌

誌;86(3) :708

企業見解 文献 11) [永野秀和,田中知明,河野貴史,他(2010)]CGMS 下のオクトレオチド投与が術前の低血糖予防と安定した血糖コントロールに有用であったインスリノーマの 1 例. 日本内科学会関東地方会;575 回:39

企業見解 文献 12) [岡本将英,納啓一郎,能登洋,他(2010)]プロインスリン優位のインスリノーマに対するオクトレオチド治療で高,低血糖を示した一例. 糖尿病 ;53(8) :667

企業見解 文献 13) [山本直史,本山正幸,大西哲郎,他(2010)]血糖値の上昇とともに認知能が改善した高齢インスリノーマの 1 例. 日本老年医学会雑誌;47(4): 367.

企業見解 文献 14) [新谷光世,藤川正隆,大塚真美,他(2010)]遷延性低血糖をきたし、急激な転帰をたどった悪性インスリノーマの 1 例. 糖尿病 ;53 Suppl.(1) :S-217

企業見解 文献 15) [岡本将英,納啓一郎,能登洋,他(2010)]オクトレオチド注から徐放性オクトレオチド注への変更が血糖コントロールに奏効したプロインスリン優位のインスリノーマの一例. 糖尿病 ;53 Suppl.(1) :S-217

企業見解 文献 16) [福岡一貴,松下まどか,村瀬孝司,他(2010)]【内分泌クリニカル・カンファランス】 膵・消化器 酢酸オクトレオチドとジアゾキシドにて良好に管理し得たインスリノーマの 1 例. ホルモンと臨床;58 春季増刊 :170-2

企業見解 文献 17) [加藤研,佐々木桂子,内藤紗貴子,他(2010)]オクトレオチド投与にて長期間低血糖予防が可能であったインスリノーマの 1 例. 糖尿病 ;53(2): 122