

令和2年2月13日

厚生労働省 保険局医療課 課長

森光 敬子 殿

一般社団法人日本小児内分泌学会

理事長 大菌 恵



公益社団法人日本新生児成育医学会

理事長 中村 友彦



オクトレオチド酢酸塩皮下注用の在宅自己注射（間歇注入シリンジポンプ加算）

保険適用の要望書

オクトレオチド酢酸塩皮下注用（販売名：サンドスタチン皮下注用）の先天性高インスリン血症に対する在宅自己注射（間歇注入シリンジポンプ加算）の保険収載を要望します。

その理由は以下の通りです。

【先天性高インスリン血症について】

小児慢性特定疾病の一つの先天性高インスリン血症は、新生児・乳児期の持続性低血糖症のうち最も多い疾患で、先天性のインスリン分泌過多による持続性低血糖をきたします。生後間もなく発症し多くは3-4か月以内に軽快する一過性のものと、以後も持続する持続性のものに大別されますが、持続性先天性高インスリン血症は乳児期以降に症状が明らかになることもあります。平成21-22年度厚生労働科学研究

による全国調査では一過性が約 17,000 出生に一人、持続性が約 35,400 出生に一人とされています。

低血糖により意識障害、けいれんなどの症状をきたすほか、反復性・持続性低血糖により高頻度にてんかん、発達遅滞などの高度の中枢神経後遺症を残すため、迅速、適切な血糖値の管理が極めて重要です。現在保険承認されている内科的治療として、高濃度ブドウ糖輸液、胃瘻・経管などによる持続注入、コーンスターチ・糖原病用フォーミュラなどの栄養療法のほか、ジアゾキシド（販売名：ジアゾキシドカプセル 25mg「MSD」）の内服がありますが、新生児発症の重症型では、ジアゾキシド不応性が大部分です。内科的治療困難な場合は膵切除が行われてきましたが、95%以上の亜全摘を必要とする症例も多く、手術例の多くは術後に生涯にわたるインスリン依存性糖尿病を発症してきました。

【オクトレオチド酢酸塩の開発経過について】

内科的治療に不応性の本症に対して、ソマトスタチンアナログであるオクトレオチド酢酸塩（販売名：サンドスタチン皮下注用）の頻回皮下注や携帯型シリンジポンプを使用した持続皮下注が有効であることが知られており、国内外で広く使用されており、日本小児内分泌学会・日本小児外科学会合同診療ガイドラインにも記載されています。オクトレオチド反応性の場合、ブドウ糖輸液からの離脱が可能になり、さらに長期に治療を続けることで膵切除なく数年の経過で治癒する症例が多いことも知られています。オクトレオチド酢酸塩皮下注用は、すでに他の膵内分泌腫瘍や、下垂体腫瘍に保険適用されていますが、先天性高インスリン血症に対しては、保険適用がありませんでした。

このため、日本小児内分泌学会の後援のもとで、先進医療 B としての臨床試験「SCORCH スタディ」と、我が国における医療としての使用症例を集積したレジス

トリ研究「SCORCH レジストリ」が平成 24 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業、および平成 27 年度日本医療開発研究機構臨床研究・治験推進研究事業として行われました。「SCORCH スタディ」ではジアゾキシド不応性で持続ブドウ糖静注を必要としていた 5 例に対して持続皮下注射による投与が行われ、うち 3 例ではブドウ糖輸液からの離脱が得られ、その後在宅にて治療を継続することで 3 例とも疾患の治癒に至って膵切除を回避することができました。また、「SCORCH レジストリ」では、持続皮下注射または頻回皮下注射が行われた 19 例の患者を登録し、オクトレオチド開始時点でブドウ糖輸液を必要とした 17 例のうち、開始後 4 週の時点で 11 例でブドウ糖輸液量が元の 50%以下に減量できており、またうち 9 例では輸液中止できていることが明らかになりました。

これらの成果をもって、平成 31 年 2 月 6 日開催の第 37 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において審議の上、「医療上の必要性が高い」としてノバルティスファーマ（株）に対して開発要請が行われました。さらに、第 40 回検討会議（令和 2 年 2 月 12 日）において公知申請への該当性が判断されました。近い将来保険薬として承認されれば、ジアゾキシド不応性の本症患者に大きな恩恵をもたらすものと期待されます。

【在宅自己注射（間歇注入シリンジポンプ加算）の必要性について】

ただし、オクトレオチド酢酸塩の薬事承認が得られたとしても、それに加えて下記のような理由で、在宅自己注射（間歇注入シリンジポンプ加算を含む）は必要であり、また、安全性について確認されています。

- (1) オクトレオチド酢酸塩による先天性高インスリン血症の治療は、持続皮下注射または頻回皮下注射による必要があります。これら 2 つの投与法は症例や時期によって選択が必要になるため、持続皮下注射なしには適切に治療でき

ません。

- (2) オクトレオチド酢酸塩の使用期間は、膵切除の対象となる症例（巣状病変を有する症例）では手術に至るまでの病変部同定検査に必要な数か月間、また非切除例の場合は疾患が自然治癒に至るまでの数年以上の期間となり、いずれも長期の治療（したがって、入院に引き続く外来治療）が必要になります。
- (3) オクトレオチド酢酸塩の頻回自己注射は消化管ホルモン産生腫瘍の症状改善と先端巨大症・下垂体性巨人症の症状改善に対して、持続皮下注射*は進行・再発癌患者の消化管閉塞に伴う消化器症状の改善に対して、既に保険承認されており、在宅自己注射の安全性が確認されています。また、乳幼児に対しても上記の SCORCH スタディ、SCORCH レジストリ両研究において、695.4 患者・月の治療期間にオクトレオチド酢酸塩の在宅持続皮下注射または頻回皮下注射に起因する有害事象は、2 例に軽度の皮下化膿性病変が見られたのみで、重篤な有害事象は見られなかったことから同様に安全性が確認されています。（*本剤の持続皮下注射は薬事承認されていますが、診療報酬上は間歇注入シリンジポンプ加算が認められていません。）
- (4) 自己注射の対象となる患者は、「ジアゾキシド不応性先天性高インスリン血症」のため、ほとんどが新生児～10 歳までの小児と考えられますが、この年齢層に対する在宅持続皮下注射や頻回皮下注射は、新生児糖尿病や小児 1 型糖尿病ではインスリン製剤を使用して日常的に行われており、適切な指導を行えば安全に施行可能で、廃棄物の処理も同様に行えます。また、オクトレオチド酢酸塩はインスリンと比較しても格段に局所反応が少なく、より安全と考えられます。患者は治療初期には 1～2 週ごと、安定期でも 1～3 ヶ月ごとに受診して血糖値の推移や有害事象の確認を行うため注射部位の確認も日

常的に行われます。

上記のような理由で、オクトレオチド酢酸塩の在宅自己注射（間歇注入シリンジポンプ加算）の承認がなくては、治療が非現実的なものになり、患者も大きな制約ないし不利益を受け続けることとなります。また、手技の安全性は既に確認されています。これらの状況に鑑み、本症に対するオクトレオチドの在宅自己注射（間歇注入シリンジポンプ加算を含む）の保険適用を強く要望いたします。

何卒よろしくお願い申し上げます。

（参考文献）

- (1) Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y, Fujimaru R, Matsubara K, Aizu K, Suzuki S, Nagasaka H, Nishibori H, Masue M. Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of K(ATP) -channel hyperinsulinism. Clin Endocrinol (Oxf) 2013;78:891-7.
- (2) 日本小児内分泌学会・日本小児外科学会編 先天性高インスリン血症診療ガイドライン（Minds ガイドラインライブラリ 2016年10月1日、<https://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0280/G0000938>）
- (3) Hosokawa Y, Kawakita R, Yokoya S, Ogata T, Ozono K, Arisaka O, Hasegawa Y, Kusuda S, Masue M, Nishibori H, Sairenchi T, Yorifuji T. Efficacy and safety of octreotide for the treatment of congenital hyperinsulinism: a prospective, open-label clinical trial and an observational study in Japan using a nationwide registry. Endocr J 2017;64: 867-880. （SCORCH スタディ、SCORCH レジストリの総括オリジナル論文）