

審査報告書

令和2年6月23日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①サンドスタチン皮下注用 50 µg、同皮下注用 100 µg
②オクトレオチド酢酸塩皮下注 50 µg「サンド」、同皮下注 100 µg「サンド」
- [一 般 名] オクトレオチド酢酸塩
- [申 請 者] ①ノバルティスファーマ株式会社
②サンド株式会社
- [申請年月日] ①令和2年3月11日
②令和2年3月17日
- [剤形・含量] 1 アンプル中にオクトレオチド酢酸塩 55.85 µg 又は 111.7 µg（オクトレオチドとして 50 µg 又は 100 µg）を含有する水性注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和2年2月28日付け薬生薬審発 0228 第4号）に基づく申請
「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付け薬食審査発 0915 第3号）に基づく迅速審査
- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、令和2年2月28日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:オクトレオチド酢酸塩 先天性高インスリン血症に伴う低血糖」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の先天性高インスリン血症に伴う低血糖（他剤による治療で効果が不十分な場合）に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

○下記疾患に伴う諸症状の改善

消化管ホルモン産生腫瘍（VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）

○下記疾患における成長ホルモン、ソマトメジン - C 分泌過剰状態及び諸症状の改善

先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）

○進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善

○先天性高インスリン血症に伴う低血糖（他剤による治療で効果が不十分な場合）

（下線部追加、変更）

[用法及び用量]

＜消化管ホルモン産生腫瘍、先端巨大症・下垂体性巨人症＞

通常、成人にはオクトレオチドとして1日量 100 又は 150 µg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は1日量 300 µg まで漸増し、2～3 回に分けて皮下投与する。なお、症状により適宜増減する。

＜進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状＞

通常、成人にはオクトレオチドとして1日量 300 µg を 24 時間持続皮下投与する。なお、症状により適宜増減する。

＜先天性高インスリン血症に伴う低血糖＞

通常、オクトレオチドとして1日量 5 µg/kg を、3～4 回に分けて皮下投与又は 24 時間持続皮下投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日量 25 µg/kg までとする。

（下線部追加、変更）

審査報告

令和2年6月19日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①サンドスタチン皮下注用 50 µg、同皮下注用 100 µg
②オクトレオチド酢酸塩皮下注 50 µg「サンド」、同皮下注 100 µg「サンド」
- [一 般 名] オクトレオチド酢酸塩
- [申 請 者] ①ノバルティスファーマ株式会社
②サンド株式会社
- [申請年月日] ①令和2年3月11日
②令和2年3月17日
- [剤形・含量] 1 アンプル中にオクトレオチド酢酸塩 55.85 µg 又は 111.7 µg (オクトレオチドとして 50 µg 又は 100 µg) を含有する水性注射剤

[申請時の効能又は効果]

○下記疾患に伴う諸症状の改善

消化管ホルモン産生腫瘍 (VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍)

○下記疾患における成長ホルモン、ソマトメジン - C 分泌過剰状態及び諸症状の改善

先端巨大症・下垂体性巨人症 (外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)

○進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善

○先天性高インスリン血症に伴う低血糖症状の改善

(下線部追加、変更)

[申請時の用法及び用量]

＜消化管ホルモン産生腫瘍、先端巨大症・下垂体性巨人症＞

通常、成人にはオクトレオチドとして1日量 100 又は 150 µg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は1日量 300 µg まで漸増し、2～3回に分けて皮下投与する。なお、症状により適宜増減する。

＜進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状＞

通常、成人にはオクトレオチドとして1日量 300 µg を24時間持続皮下投与する。なお、症状により適宜増減する。

＜先天性高インスリン血症に伴う低血糖症状の改善＞

通常、オクトレオチドとして1日量 5 µg/kg を、3～4回に分けて皮下投与又は24時間持続皮下投与する。症状により適宜増減し、最高用量は1日量 25 µg/kg までとする。

(下線部追加、変更)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略	3
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	4
4. 総合評価	4

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

オクトレオチド酢酸塩は、スイス Sandoz 社（現 Novartis Pharma 社）で開発されたソマトスタチンアナログであり、本薬皮下注用製剤は、本邦において、1989 年 3 月に「下記疾患に伴う諸症状の改善 消化管ホルモン産生腫瘍（VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）」の効能又は効果で承認された後、1991 年 6 月に「下記疾患における成長ホルモン、ソマトメジン-C 分泌過剰状態及び諸症状の改善 先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）」、2004 年 10 月に「進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善」の効能又は効果で承認されている。

先天性高インスリン血症は、インスリン分泌過多により重症な低血糖症をきたす主に新生児及び乳児期に発症する疾患で、高度の低血糖の持続により、てんかんの高頻度の発生、発達遅延等の重篤な中枢神経後遺症に至る場合がある。先天性高インスリン血症に対する治療薬として承認されているジアゾキシドは、 K_{ATP} チャンネル遺伝子異常等による重症例に対して無効の場合が多いが、ジアゾキシド不応例に対して承認されている薬剤はない。本剤は、先天性高インスリン血症に伴う低血糖の効能又は効果は、本邦及び海外のいずれにおいても承認されていないものの、国内外の複数の教科書（小児内分泌学、日本小児内分泌学会編 診断と治療社、2009. 490-1、The Washington Manual of Pediatrics, Dusenbery SM. and White AJ. eds., Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2009. 206-7.）、国内外の診療ガイドライン（日本小児内分泌学会・日本小児外科学会「先天性高インスリン血症診療ガイドライン」（<http://jspe.umin.jp/medical/files/guide161004.pdf>）、米国希少疾患機構（<https://rarediseases.org/rare-diseases/congenital-hyperinsulinism/>）、海外の総説（Orphanet J Rare Dis. 2015; 10: 150、Orphanet J Rare Dis. 2011; 6: 63）等において、ジアゾキシ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の投与が推奨されている。また、本邦において先進医療 B としてジアゾキシ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酢酸塩皮下投与の臨床研究が実施された（Endocr J 2017; 64: 867-80）。

このような状況を踏まえ、一般社団法人日本小児内分泌学会から、本剤の先天性高インスリン血症に伴う低血糖に関する効能追加の開発要望が提出され、検討会議において公知申請の該当性報告書が取りまとめられた。当該報告書に基づき、令和 2 年 2 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて事前評価が行われ、「先天性高インスリン血症に伴う低血糖（他剤による治療で効果が不十分な場合）」に対する効能又は効果及び用法及び用量の追加に関して公知申請を行って差し支えないと判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和 2 年 2 月 28 日付け薬生薬審発 0228 第 4 号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け厚生労働省医薬食品局総務課、審査管理課及び安全対策課事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請では新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 効能又は効果について

機構は、先天性高インスリン血症に伴う低血糖に関する効能又は効果、及び効能又は効果に関連する注意について、令和2年2月28日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価の結果を踏まえ、以下のとおり整備するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能又は効果]

先天性高インスリン血症に伴う低血糖（他剤による治療で効果が不十分な場合）

[効能又は効果に関連する注意]

- ・ ジアゾキシドによる治療で効果が不十分な場合に本剤の投与を検討すること。
- ・ 重症低血糖によって引き起こされる中枢神経症状に対する有効性は認められていない。

2.R.2 用法及び用量について

機構は、先天性高インスリン血症に伴う低血糖に関する用法及び用量、並びに用法及び用量に関連する注意について、令和2年2月28日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価の結果を踏まえ、以下のとおり整備するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法及び用量]

通常、オクトレオチドとして1日量5 µg/kgを、3～4回に分けて皮下投与又は24時間持続皮下投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日量25 µg/kgまでとする。

[用法及び用量に関連する注意]

本剤の用量は、患者の低血糖状態の重症度、血糖値及び臨床症状に基づき、最も少ない用量で効果が認められるよう、個別に調整すること。増量の際には観察を十分に行いながら慎重に増量すること。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和2年2月28日付け薬生薬審発0228第4号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

令和2年2月28日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

○下記疾患に伴う諸症状の改善

消化管ホルモン産生腫瘍（VIP産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）

○下記疾患における成長ホルモン、ソマトメジン - C 分泌過剰状態及び諸症状の改善

先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）

○進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善

○先天性高インスリン血症に伴う低血糖（他剤による治療で効果が不十分な場合）

（下線部追加、変更）

[用法及び用量]

＜消化管ホルモン産生腫瘍、先端巨大症・下垂体性巨人症＞

通常、成人にはオクトレオチドとして1日量 100 又は 150 µg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は1日量 300 µg まで漸増し、2～3 回に分けて皮下投与する。なお、症状により適宜増減する。

＜進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状＞

通常、成人にはオクトレオチドとして1日量 300 µg を 24 時間持続皮下投与する。なお、症状により適宜増減する。

＜先天性高インスリン血症に伴う低血糖＞

通常、オクトレオチドとして1日量 5 µg/kg を、3～4 回に分けて皮下投与又は 24 時間持続皮下投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日量 25 µg/kg までとする。

（下線部追加、変更）

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性報告書	—	「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：オクトレオチド酢 酸塩 先天性高インスリン血症に伴う低血糖」
本剤	—	サンドスタチン皮下注用 50 µg 及び同皮下注用 100 µg、 並びにオクトレオチド酢酸塩皮下注 50 µg 「サンド」 及 び同皮下注 100 µg 「サンド」