

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  
ジアゾキシド不応性先天性高インスリン血症に伴う低血糖症状の改善

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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 µg、同皮下注用 100 µg	
	会社名：ノバルティスファーマ株式会社	
要望者名	一般社団法人 日本小児内分泌学会	
要望内容	効能・効果	ジアゾキシド不応性先天性高インスリン血症に伴う低血糖症状の改善
	用法・用量	オクトレオチドとして1日量 5 µg/kg/日より開始する。1日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、症状により適宜増減し、最高用量は25 µg/kg/日までとする。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	特になし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

先天性高インスリン血症（以下、「CHI」）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・乳児期に発症する疾患である。高度の低血糖の持続により、てんかんが高頻度に生じる場合や発達遅延等の重篤な中枢神経後遺症に至る場合があるため、適切な血糖値の管理・維持が重要である。CHI に対しては、持続高カロリー輸液、栄養療法、ジアゾキシド内服等の内科的治療が行われており、これらの治療により血糖が維持できない場合は膵切除術が施行されることもある。しかしながら、術後に多くの患者はインスリン依存性糖尿病に至る。以上より、ジアゾキシド不応性 CHI の重篤性は「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

CHI に対する治療薬として国内外でジアゾキシドが使用されているが、ジアゾキシドは

K<sub>ATP</sub> チャ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。ジアゾキシド不応性 CHI に対する薬物療法として、本邦では、オクトレオチド酢酸塩皮下投与、グルカゴン持続静脈内投与、カルシウム拮抗薬経口投与を順次試みるとされているが（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」）、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。以上より、有用性は、「ア：既存の治療法が国内にない」に該当すると判断した。なお、本邦においては、先進医療 B としてジアゾキシド不応性 CHI 患者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、一定の有効性及び安全性の情報が得られている。

### 3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または米国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2019 年 8 月現在）。
備考	
2) 英国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または英国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2019 年 8 月現在）。
備考	
3) 独国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または独国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2019 年 8 月現在）。
備考	
4) 仏国	
効能・効果	—
用法・用量	—

承認年月（または仏国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2019年8月現在）。
備考	
5) 加国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または加国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2019年8月現在）。
備考	
6) 豪州	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または豪州における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2019年8月現在）。
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	NORD: National Organization for Rare Disorders <sup>1)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	CHIに対する標準的治療として、オクトレオチドの記載がある。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	オクトレオチドを頻回皮下投与又は持続皮下投与する。投与開始初期には特に有効であるが、時間の経過に伴う効果減弱の可能性がある。また、20 µg/kg/日を超える用量では、更なる効果は得られにくく、効果が減弱する可能性がある。
ガイドラインの根拠論文	Mazor-Aronovitch K et al. Long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism. Eur J Endocrinol 2007; 157: 491-7. <sup>2)</sup>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	英国ウェールズ新生児低血糖症ガイドライン (Wales neonatal network guideline) <sup>3)</sup>

効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	新生児の症候性低血糖症
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	オクトレオチド 5~20 µg/kg/日を注射する。
ガイドラインの根拠論文	Aynsley-Green A et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 82: F98-F107. <sup>4)</sup>
備考	新生児の症候性低血糖症の1つとしてCHIが記載されている。
3) 独国	
ガイドライン名	該当なし
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	Best practice guideline article. Congenital hyperinsulinism <sup>5)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	ジアゾキシド不応性 CHI
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ジアゾキシド不応例の場合には、手術を検討する前にオクトレオチドを投与することが推奨されている。用法・用量として、オクトレオチド 10~50 µg/kg/日、持続又は6~8時間ごとに投与する。高用量の投与により、グルカゴン及び成長ホルモンの分泌が抑制され、低血糖を悪化させる可能性がある。
ガイドラインの根拠論文	Thornton PS et al. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. J Pediatr 1993; 123: 637-43. <sup>6)</sup>
備考	仏国のネッケル小児病院の医師を主著者とし、仏国、英国、独国及びベルギーの医師により共著で作成されたCHIの診療ガイドライン
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし

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	
6) 豪州	
ガイドライン名	クイーンズランド州政府による診療ガイドライン (Queensland clinical guidelines) <sup>7)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	ブドウ糖静注で管理が困難な新生児低血糖症に対する治療として、ジアゾキシド不応の場合のオクトレオチド皮下投与が記載されている。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	開始用量として、2~5 µg/kg/回を 6~8 時間ごとに皮下投与する。反応により用量は調節する。最高 7 µg/kg/回を 4 時間ごとに投与することがある。突然の投与中止は避けること。
ガイドラインの根拠論文	Paediatric Formulary Committee. BNF for children 2011-2012. London: BMJ Group, Pharmaceutical Press, and RCPCH Publications 2011. <sup>8)</sup>
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。
----------------------

#### 5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。 <国内における報告> 1) Hosokawa Y et al. 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: 867-80. <sup>9)</sup> 生後 2 週以上 12 カ月未満のジアゾキシド不応性 CHI 患者を対象に、オクトレオチドの有効性及び安全性を検討することを目的として、先進医療 B の枠組みで実施された
---

非盲検非対照の臨床研究（SCORCH 試験）及びレトロスペクティブ調査（SCORCH レジストリ）が実施された。

主な選択基準は、SCORCH 試験及び SCORCH レジストリのいずれにおいても、①～③の基準を満たすものとされた（①血糖 45 mg/dL 未満の時点で血中インスリン 3  $\mu$ U/mL 以上、②血糖 60 mg/dL 以上を維持するためにブドウ糖輸液量 6 mg/kg/分以上が必要、③ジアゾキシド 15 mg/kg/日で血糖 60 mg/dL 以上を維持できない）。

#### <SCORCH 試験>

初期治療期（オクトレオチド投与開始後 48 時間まで）及び継続治療期（オクトレオチド投与開始後 48 時間以降）から構成された。用法・用量は、オクトレオチドとして 5  $\mu$ g/kg/日から開始することとされ、血糖 110 mg/dL 未満の場合には 25  $\mu$ g/kg/日を上限として 5  $\mu$ g/kg/日ずつ増量し持続皮下投与とされた。初期治療は入院で行い、症状の改善に応じて外来治療へ移行して自己投与することとされ、5 例の患者が組み入れられた。

有効性について、投与開始前 24 時間と、オクトレオチド投与開始 48 時間での平均血糖値が評価され、平均血糖値が 50 mg/dL 以上の上昇が認められた患者を有効例、平均血糖値の上昇が 50 mg/dL 未満の患者については、持続的血糖上昇が得られて 1 週以内のブドウ糖輸液減量が可能となった患者を臨床的有效例とした。オクトレオチド投与前と比較して持続的な血糖上昇が認められ、オクトレオチドが有効と判断された患者は 3/5 例（有効例：1 例、臨床的有效例：2 例）であった。当該 3 例についてオクトレオチドの投与が継続され、それぞれ投与開始 5、11 及び 174 日後にブドウ糖輸液の離脱が可能となった。また、オクトレオチドの投与開始 5 日後にブドウ糖輸液を離脱した 1 例の患者は治療継続により CHI の治癒に至り、投与開始 606 日後にオクトレオチドの投与を中止した。

安全性について、合計 30 件の有害事象が発現した。因果関係が疑われた有害事象は、嘔吐、白色便、アルカリホスファターゼ増加、リンパ球増加症、好酸球増加症、脱毛（各 1 件）であった。重篤な有害事象は、気管支喘息 1 例 2 件認められたが、オクトレオチドとの因果関係は否定された。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### <SCORCH レジストリ>

オクトレオチドが持続皮下投与又は頻回皮下投与された 19 例が集積された。オクトレオチド投与開始時の日齢の中央値〔範囲〕は、18 [4, 521] 日であった。オクトレオチド 4 週投与後の用量の中央値〔範囲〕は、19.0 [4.8, 72.0]  $\mu$ g/kg/日であった。観察期間の中央値〔範囲〕は、29.7 [1.6, 137] カ月であった。

オクトレオチドの投与開始時にブドウ糖の輸液が行われていなかった 2 例を除く 17 例のうち、オクトレオチドの投与開始 4 週後で治療開始時のブドウ糖輸液量の 50%未

満に減量できた患者の割合は 64.7% (11/17 例) であった。また、52.9% (9 例) で投与開始 4 週後にブドウ糖輸液の離脱が可能となった。さらに、オクトレオチドの投与を継続 (中央値 [範囲] は 21 [6, 195] 日) することで、計 15 例 (88.2%) がブドウ糖輸液を離脱した。3 例の患者では、徐々にオクトレオチドの必要量が減少し、それぞれ、投与開始 2.0、2.7 及び 0.2 年後、外科手術を行うことなく CHI の治癒に至り、オクトレオチドの投与を中止した。

安全性について、有害事象は 47 件認められ、このうち 23 件が副作用と判断された。主な副作用は、胆石症 5 例、嘔吐 4 例であった。死亡例は 1 例 (呼吸不全の悪化) 認められたが、オクトレオチドとの因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象及び当該死亡例以外の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

- 2) Yorifuji T et al. 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.<sup>10)</sup>

$K_{ATP}$  チャネル異常を伴うジアゾキシド不応性 CHI 患者を対象に、オクトレオチドの長期投与時の有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

オクトレオチドの用量は、低用量から開始し、血糖が 60 mg/dL で維持するよう用量を調整し、最高用量は 25  $\mu$ g/kg/日で持続皮下投与又は頻回皮下投与とされた。投与期間は 4 カ月から 5.9 年であった。15 例にオクトレオチドが投与され、投与開始時の日齢又は月齢の中央値 [範囲] は、5 カ月 [11 日, 12 カ月] であった。

有効性について、15 例全例で血糖上昇が確認された。膵亜全摘術が必要となった 1 例を除き、オクトレオチドの継続投与及び内科的治療による血糖コントロールが可能であった。このうち 3 例では治療継続による治癒が認められオクトレオチドの投与を中止した。

安全性について、有害事象は食欲減退、便秘、便の色調変化等の胃腸障害が 3 例で認められた。重篤な有害事象は認められなかった。17  $\mu$ g/kg/日以上が長期間投与された 2 例では、オクトレオチドの投与による成長ホルモン分泌抑制が原因と考えられる発育遅延が認められた。

#### <海外における報告>

- 1) Demirbilek H et al. Long-term follow-up of children with congenital hyperinsulinism on octreotide therapy. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3660-7.<sup>11)</sup>

ジアゾキシド不応性 CHI 患者 28 例を対象に、オクトレオチド長期投与時の有効性及び安全性を検討することを目的として、レトロスペクティブ調査が実施された。

オクトレオチドの平均投与量 (±標準偏差) は 17.8±7.5  $\mu$ g/kg/日、平均投与期間 (±標準偏差) は 52.4±33.8 カ月であった。

有効性について、オクトレオチドが長期投与された 28 例中 12 例 (42.8%) が、膝切除を施行することなく血糖がコントロールされた。

安全性について、最も発現割合が高かった副作用は、一過性の肝酵素上昇 46.4% (13/28 例) であり、他に腹部不快感、下痢等が発現した。死亡例、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。胆嚢の病理学的変化は 9 例 (32%) の患者でみられた。胆嚢の病理学的変化が確認された患者でのオクトレオチドの平均投与期間 (±標準偏差) は  $4.3 \pm 4.6$  カ月であったが、胆嚢の病理学的変化が認められなかった患者では  $53.6 \pm 32.9$  カ月であり、オクトレオチドの投与期間と胆嚢の病理学的変化との関連は明らかでなかった。さらに、胆嚢の病理学的変化が確認された患者と比較して胆嚢の病理学的変化が認められなかった患者でより高用量が投与されており、オクトレオチドの投与量と胆嚢の病理学的変化との関連も明らかでなかった。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

- 1) Welters A et al. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. Orphanet J Rare Dis 2015; 10: 150.<sup>12)</sup>

CHI における長期投与の総説。MEDLINE (1947 年以降) 及び EMBASE (1988 年以降) での検索で、合計 113 報の公表論文を記述的に解析し、CHI 治療薬剤の種類と用量、副作用を評価した。評価された公表文献に、無作為化比較試験はなく、症例報告又は症例集積の公表文献のみであった。

合計 619 名の CHI 患者が薬物治療を受けた。その内訳 (患者の割合) は、ジアゾキシドが 84%、ソマトスタチンアナログが 16%、カルシウム拮抗薬が 4%、グルカゴンが 1%であった。

ソマトスタチンアナログ (オクトレオチド、ランレオチド等) を投与された CHI 患者は 355 例で、そのうち 111 例で副作用の評価が可能であった。

オクトレオチドを 6 カ月以上投与された CHI 患者は 79 例で、そのうち 61 例ではオクトレオチドの用量情報が得られた。用量情報が得られた患者でのオクトレオチドの用量の範囲は  $2.3 \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、平均値±標準偏差は  $14.9 \pm 7.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった。

ソマトスタチンアナログを投与後、副作用の評価が可能であった 111 例中、消化器症状 (腹部不快感、脂肪便、下痢、食欲減退を含む) が 23 例 (21%)、タキフィラキシー (効果減弱) が 20 例 (18%)、一時的な発育遅延が 15 例 (14%)、壊死性腸炎が 8 例 (7%) に認められた。主な副作用は消化器症状であり、消化器症状の重症度は軽度で、投与を中断することなく回復が認められた。最も重症度の高い副作用は壊死性腸炎であったが、壊死性腸炎とオクトレオチドとの因果関係は明らかでない。壊死性腸炎が認められた患者はいずれも生後 1 カ月以内にオクトレオチドの投与を受けていた。また、壊



死性腸炎が認められた 8 例中 4 例は壊死性腸炎のリスク（うっ血性心不全 2 例、重度の心筋症、動脈管開存症、各 1 例）を有する患者であった。

- 2) Sweet CB et al. Management strategies for neonatal hypoglycemia. J Pediatr Pharmacol Ther 2013; 18: 199-208.<sup>13)</sup>

新生児低血糖症の総説。ジアゾキシド不応性 CHI に対して使用される、オクトレオチドの使用経験として以下の報告がある。

- 2つの症例報告において、オクトレオチド 5~25 µg/dose を 4~6 時間ごとに投与する開始用法・用量で、それぞれ 9 例及び 6 例の小児に投与された。5 µg/kg/dose を 4~6 時間ごとに投与する開始用法・用量でも投与されている。5~25 µg/kg/dose の 4 時間ごとの開始用量でオクトレオチドを投与された患者のうち、55% (5/9 例) では経管栄養下、7~12 µg/kg/日の投与量で維持された。
- オクトレオチド 5 µg/kg/dose を 6~8 時間ごとの用量で開始され、16 例に投与された。最大用量として 40 µg/kg/日まで増量された。
- オクトレオチド 4~5 µg/kg/日で 4 回/日の開始用法・用量で 8 例に投与された。すべての患者でオクトレオチドへの耐性が生じた。稀に胆石症の報告がある。

- 3) Arnoux JB et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. Orphanet J Rare Dis 2011; 6: 63.<sup>14)</sup>

CHI の診断と治療の傾向の総説。ジアゾキシド不応性 CHI に対して、オクトレオチド（開始用量 5~10 µg/kg/日、最大用量 15~50 µg/kg/日）を 6~8 時間ごとに皮下投与、持続皮下投与又は静脈内投与する。投与開始後に効果が減弱する場合があることから、投与 2 日後に効果判定することが推奨されている。ほとんどの副作用が投与開始時に認められ、主な副作用には嘔吐、下痢及び腹部膨満であり、7~10 日で改善する。また、新生児において致死的な壊死性腸炎が報告されている。稀な副作用として、胆泥と胆石がある。

- 4) Lord K and De León DD. Hyperinsulinism in the Neonate. Clin Perinatol 2018; 45: 61-74.<sup>15)</sup>

新生児の高インスリン血症の総説。ジアゾキシド不応性 CHI に対して、オクトレオチド 2~20 µg/kg/日を 6~8 時間ごとに皮下投与する。新生児期においては、致死的な壊死性腸炎を防ぐため生後 6~8 週間はオクトレオチドの投与を避ける必要がある。

- 5) Galcheva S et al. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018; 32: 551-73.<sup>16)</sup>

高インスリン血症に伴う低血糖の総説。ジアゾキシド不応性CHIの治療に対して、オクトレオチド 5~35 µg/kg/日を 6~8 時間ごとに皮下投与又は持続皮下投与する。有害事象として、投与開始時には消化器症状（食欲不振、下痢）、肝機能障害、QT延長症候群及

び壊死性腸炎（15 µg/kg/日以上使用時）があり、長期使用時には胆石症、腸管運動低下及び下垂体ホルモン抑制がある。

- 6) Shah P et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 729-42.<sup>17)</sup>

高インスリン血症に伴う低血糖の総説。ジアゾキシド不応性 CHI に対して、オクトレオチド 5～35 µg/kg/日の 6～8 時間ごとの皮下投与又は持続皮下投与する。主な有害事象として、投与開始時には食欲不振、悪心、腹部不快感、下痢、肝炎、肝酵素濃度上昇、QT 延長症候群、タキフィラキシー及び壊死性腸炎があり、長期投与時には腸管運動低下、胆泥、胆石及び下垂体ホルモン抑制がある。

- 7) Vora S, et al. Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infancy: Current Concepts in Diagnosis and Management. *Indian Pediatr* 2015; 52: 1051-9.<sup>18)</sup>

幼児における高インスリン血症に伴う低血糖の総説。ジアゾキシド不応性 CHI に対して、オクトレオチド 5～25 µg/kg/日を 6～8 時間ごとに皮下投与する。

- 8) Güemes M and Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 1017-36.<sup>19)</sup>

高インスリン血症に伴う低血糖の総説。ジアゾキシド不応性 CHI に対して、オクトレオチドを開始用量 5 µg/kg/日の持続皮下投与又は 6～8 時間ごとに皮下投与し、3～4 日ごとに 5 µg/kg/日ずつ増量して最大用量を 35 µg/kg/日までとする。

壊死性腸炎が、他のリスク因子を持つ患者で報告されている。また、オクトレオチドは胆石症及びタキフィラキシーと関連している。

- 9) Yorifuji T et al. Congenital hyperinsulinism: global and Japanese perspectives. *Pediatr Int* 2014; 56: 467-76.<sup>20)</sup>

先天性高インスリン血症の総説。ジアゾキシド不応性 CHI に対して、オクトレオチド 5～25 µg/kg/日を皮下投与する。

主な有害事象は投与開始時の胃腸障害、胆嚢の拡張である。

- 10) Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 19: 57-68.<sup>21)</sup>

先天性高インスリン血症の総説。ジアゾキシド不応性 CHI に対して、オクトレオチド 5～25 µg/kg/日を皮下投与（持続皮下投与又は 1 日 3～4 回頻回皮下投与）する。

主な有害事象は胃腸障害、白色便、胆嚢の拡張及び 2 歳以降の成長抑制である。また、稀ではあるが重篤な有害事象として肝炎、壊死性腸炎及び QT 延長がある。

11) Arya VB et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Horm Metab Res* 2014; 46: 157-70.<sup>22)</sup>

高インスリン血症に伴う低血糖の総説。ジアゾキシド不応性 CHI に対して、オクトレオチドを開始用量 5 $\mu$ g/kg/日で最大量を 30  $\mu$ g/kg/日までとし、6~8 時間ごとに皮下投与する。

壊死性腸炎は稀ではあるが生命を脅かす有害事象であるため、新生児に投与する場合は注意が必要である。

多くの患者でオクトレオチドの初期の投与で一時的な高血糖となるが、2、3 回投与後に脱感作が生じ、用量の増加が必要となることにより（タキフィラキシー）、オクトレオチドの長期使用に適さない患者も存在する。持続皮下投与することにより、タキフィラキシーの克服及び連日皮下投与することにより低用量での治療が可能となったとの報告もある。

12) McMahon AW et al. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 26-31. <sup>23)</sup>

2007~2010 年にオクトレオチドが 1 日以上投与された CHI 患者 103 例を対象に、オクトレオチドの有害事象について、レトロスペクティブ調査が実施された。

オクトレオチド投与開始時の週齢の中央値 [範囲] は 15 [1, 313] 週であった。オクトレオチドの投与量の中央値 [範囲] は 8.96 [1.33, 96]  $\mu$ g/kg/日、投与期間の中央値 [範囲] は 8 [1, 84] 日であった。死亡例は 2 例（壊死性腸炎、敗血症/慢性肺疾患/心筋症、各 1 例）であり、その他の重篤な有害事象は 11 例（高血糖、低酸素症、低血糖、各 3 例、血栓症 2 例、胃管挿入トラブル、低血圧、腸重積、低血糖性痙攣、注射部脂肪肥大症、壊死性腸炎、各 1 例（重複例あり））が報告された。

新生児 CHI 患者に対するオクトレオチドの投与は、壊死性腸炎のリスク因子がない場合にのみ行うことが賢明である。

13) Banerjee I et al. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med* 2019; 36: 1-13.<sup>24)</sup>

CHI における現在の治療戦略、長期的アウトカムを記載した総説。ジアゾキシド不応性 CHI に対する治療としてオクトレオチドが記載されている。開始用量は 5  $\mu$ g/kg/日で、最大 30~35  $\mu$ g/kg/日まで漸増する。オクトレオチドの問題点として、タキフィラキシーによる効果減弱があるが、ほとんどの患者で 35  $\mu$ g/kg/日を超える投与の治療的価値はない。ただし、例外的なケースでは、オクトレオチド用量は 50~60  $\mu$ g/kg/日となる場合もある。タキフィラキシー発生の機序は明らかになっていないが、ソマトスタチン受容体を介した脱感作の可能性が考えられる。

(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) The Washington Manual of Pediatrics Dusenbery SM, White AJ Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2009. 206-7.<sup>25)</sup>

K<sub>ATP</sub> チャンネルの劣性遺伝子変異を有する新生児高インスリン性低血糖症の治療に、オクトレオチド 2～10 μg/kg/日を 6～8 時間ごとに皮下投与、又は持続静脈内投与する。K<sub>ATP</sub> チャンネルの劣性遺伝子変異を有する高インスリン性低血糖の患者はジアゾキシドに不応であると記載されている。

- 2) Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care Nichols DG eds. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2008. 1611-2.<sup>26)</sup>

K<sub>ATP</sub> チャンネル又はスルホニル尿素受容体に異常のある小児では、ジアゾキシドで低血糖を治療することは難しいため、オクトレオチド 5～20 μg/kg/日を 6～8 時間ごとに皮下投与すると記載されている。

<日本における教科書等>

- 1) 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.<sup>27)</sup>

高インスリン血症の治療として、ジアゾキシド無効の場合はオクトレオチド皮下投与が行われる。長期使用により内科的に治癒できる場合も少なくない。

用法・用量として、オクトレオチド 5～25 μg/kg/日を分 3～4 回で皮下投与、持続皮下投与又は静脈内投与する。幼児期までの使用であれば成長ホルモン分泌抑制による成長障害はあまり問題にならないが、胆石及び無症候性胆嚢炎の頻度は無視できないため、長期使用に際しては定期的な超音波検査が必要である。

- 2) 木津りか. 高インスリン血症性低血糖. 小児内科 増刊号. 2009; 41: 528-32.<sup>28)</sup>

ジアゾキシドが無効であった場合に、ソマトスタチン誘導体（オクトレオチド酢酸塩）が試みられる。ソマトスタチン誘導体はカルシウムの流入を防ぐことにより、インスリン分泌を低下させる。オクトレオチド酢酸塩 2～5 μg/kg/日（最大 15 μg/kg/日）を分 3～4 回で皮下投与又は持続皮下投与する。長期投与する場合には、成長率の低下に注意すること及び胆嚢の収縮低下と胆汁分泌の低下が生じるため、脂肪便、胆石症及び腹満に注意する。

- 3) 今日の小児治療指針 第 14 版, 医学書院. 2006. 207.<sup>29)</sup>

高インスリン血症（インスリン/血糖値>0.3、ケトン体陰性）が確認されたら、ジアゾキシド 10 mg/kg/日を分 3 で内服開始する。1～2 週間で効果が不十分なら 20 mg/kg/日まで増量する。ソマトスタチンアナログ（サンドスタチン） 20～50 μg/kg/日を、3～4 回で皮下投与又は持続皮下投与も試みられるが、長期投与する場合には、身長増加率低下と胆石に注意する。内科的治療で低血糖のコントロールができないときは、神経学的後遺症の回避を目的に膵垂全摘術を行わざるをえないが、術後の糖尿病発症の報告は多い。

(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) 米国希少疾患機構 (National Organization for Rare Disorders, NORD) 報告<sup>1)</sup>

オクトレオチドは、1日に数回皮下投与、又は持続皮下投与する。開始初期には特に有効であるが、時間の経過に伴う効果減弱の可能性がある。また、20 µg/kg/日を超える用量では、更なる効果は得られにくく、効果が減弱する可能性がある。副作用には消化管運動の変化により、栄養摂取不良になる可能性がある。また、胆石、非常に稀であるが、甲状腺機能低下症、成長障害の可能性がある。注射に伴う疼痛、感染及び内出血がある。新生児壊死性腸炎のリスクがある患者には使用すべきでない。

2) 英国ウェールズの新生児低血糖症ガイドライン<sup>3)</sup>

新生児の症候性低血糖症の薬物治療には、ジアゾキシド 5~20 mg/kg/日の8時間ごとの経口投与、クロロチアジド 7~10 mg/kg/日の12時間ごとの経口投与、グルカゴン 200 µg/kgの急速静注後に1~18 µg/kg/hrを点滴投与、オクトレオチド 5~20 µg/kg/日の注射がある。

3) 仏国、独国、英国、ベルギーの医師により共著で作成された診療ガイドライン<sup>5)</sup>

ジアゾキシド不応例の場合には、手術を検討する前にオクトレオチドを投与する。用法・用量として、オクトレオチド 10~50 µg/kg/日、持続又は6~8時間ごとに投与する。高用量の投与により、グルカゴン及び成長ホルモンの分泌が抑制され、低血糖を悪化させる可能性がある。治療開始時に、嘔吐、下痢又は腹部膨満が発現する可能性があるが、7~10日以内に消失する。胆泥又は胆石は稀ではあるが、ウルソデオキシコール酸による治療が必要となる場合がある。このため、腹部超音波検査を1年に2回実施すべきである。オクトレオチドの投与後、速やかに血糖上昇がみられるが、この上昇は一時的なものであるため、オクトレオチドの用量を決めるには48時間の観察期間を設ける必要がある。

低血糖の再発を防ぐため、体重増加に伴いオクトレオチドの用量を増量する必要がある。

一過性新生児型の患者を除き、ほとんどの患者が数年間の薬物治療(ジアゾキシド及び/又はオクトレオチド)が必要となる。しかし、薬物治療に対して良好な反応を示す一部の患者は比較的迅速に寛解する(限局性病変の場合は数カ月、びまん性の場合は数年)。したがって、自然経過での治癒を確認するため、医師等の監督下で年に一度治療を停止することが正当化されている。

4) クイーンズランド州政府による診療ガイドライン<sup>7)</sup>

ブドウ糖静注で管理が困難な新生児低血糖症に対する治療として、ジアゾキシド不応の

場合、オクトレオチドを皮下投与する。開始用量として、2～5 µg/kg/回を 6～8 時間ごとに皮下投与する。反応により用量を調節する。最高 7 µg/kg/回を 4 時間ごとに投与することがある。投与開始時及び用量変更時には注意深く観察する。突然の投与中止は避けること。壊死性腸炎の発現の可能性はある。

- 5) Mehta A. Prevention and management of neonatal hypoglycaemia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1994; 70: F54-F60. [英国 NHS のガイドライン] <sup>30)</sup>

ブドウ糖静注に抵抗性の新生児高インスリン血症に対しては、ジアゾキシド (5 mg を 1 日 2 回)、アドレナリン (500 ng/kg/分) 及びヒドロコルチゾン (20 mg) 又はソマトスタチン (2～5 µg 皮下投与) の投与が必要となる。

- 6) Gillespie RS. Congenital Hyperinsulinism Treatment & Management. 2015 [欧州の高インスリン血症の研究ネットワーク (ENRHI) のガイドライン] <sup>31)</sup>

ジアゾキシド、オクトレオチド及びニフェジピンは CHI の長期治療に使用されている主要な薬剤である。いずれの薬剤も CHI 以外の他の適応症に広く使用されており、ジアゾキシドとオクトレオチドのよく知られた副作用は血清グルコースの上昇と関連している。この高血糖上昇作用は CHI 患者には利益をもたらすが、その他の作用は CHI 患者に有害な作用となる可能性があり、CHI 患者はこれらの薬剤の治療対象から除外されていた。

オクトレオチドは、インスリン分泌阻害を含む幅広い内分泌学的機能を有する持続性ソマトスタチンアナログである。オクトレオチドの投与により、膵切除術を回避又は延期できる可能性がある。多くの患者は、オクトレオチドに対する耐性を経時的に獲得するため、用量を増やす必要が生じる。CHI 患者におけるオクトレオチドの長期使用経験は限られている。

成長ホルモン及び成長の抑制は、オクトレオチドの重要な副作用の可能性があり、オクトレオチド投与中は患者の成長パラメーターを注意深く観察する必要がある。胆石や胆嚢胆泥がオクトレオチド長期投与中の副作用として報告されている。オクトレオチドは甲状腺刺激ホルモンも抑制するが、臨床的な甲状腺機能低下症は稀である。その他、一般的な副作用として、軽度の下痢と腹部膨満があり、通常一過性である。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 先天性高インスリン診療ガイドライン (日本小児内分泌学会、日本小児外科学会共著) <sup>32)</sup>
- ジアゾキシド 15 mg/kg/日で血糖上昇効果が認められないジアゾキシド不応性 CHI の場合は、血糖維持のためオクトレオチド皮下投与、グルカゴン静脈内投与、カルシウム拮抗剤内服を順次試みる。

- オクトレオチドの用法用量として、オクトレオチド 5～25 µg/kg/日を分 3～4 で皮下投与、又は持続皮下投与。
- オクトレオチドは持続性のソマトスタチンアナログで、CHI に対する有効性は 1990 年前後から報告されている。K<sub>ATP</sub> チャネル遺伝子の両アリル変異又は父由来方アリル変異の症例では持続皮下投与で 13 例全例に有効であった。28 例の使用例では 42.8%に有効で、長期に使用された 12 例における主な有害事象は、肝機能障害、胆石・胆嚢炎等の胆道疾患であったと報告されている。
- オクトレオチドの血中半減期は、約 100～105 分で、頻回皮下投与又は持続皮下投与が必要である。血中濃度の安定化は早期に得られるため、効果が不十分な場合早期に増量できる。
- オクトレオチドの主な副作用として、投与初期の白色便、腹部症状、胆汁・胆泥の形成及び低血圧があり、その他頻度の低い副作用として、肝機能障害、血小板減少、高カリウム血症、白血球増多、QT 延長、壊死性腸炎、長期大量使用時の成長障害等がある。最も重篤な副作用は壊死性腸炎であり、致命的になることがある。現在までの発症例は、ほとんどが生後 30 日未満の新生児であるが、小児でも報告されている。新生児に使用する場合は特に慎重に行うべきであるが、乳児期以降でも注意は必要である。その他の問題点として、オクトレオチド長期使用中による効果減弱（タキフィラキシー）や奇異性低血糖も報告されている。使用中はこれらの副作用について定期的に検討を行う必要がある。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

企業において、要望内容に関連する開発は行っていない。

### （2）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について

先進医療 B の枠組みで実施された臨床研究として SCORCH 試験が実施され、オクトレオチドの有効性及び安全性が確認された。また、SCORCH レジストリにおいて、本邦での臨床使用実態が調査された（「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

## 7. 公知申請の妥当性について

### （1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

日本人のジアゾキシド不応性 CHI 患者を対象とした SCORCH 試験において有効性の評価基準とされた有効例及び臨床的有効例（「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項参照）の規定について、いずれも臨床的に意義はあると考えられ、当該基準に基づき有効例又は臨床的有効例と評価された患者は 3/5 例であった。

また、国内外でオクトレオチドのジアゾキシド不応性 CHI に対する症例報告及び症例集積が 100 報以上認められ、オクトレオチドを持続皮下投与又は反復皮下投与することにより、血糖上昇効果が報告されている。さらに、SCORCH レジストリが実施され、国内ガイドラインで推奨されている用法・用量で血糖上昇効果が確認され、オクトレオチドを長期投与することにより、ブドウ糖輸液の減量又は中止、膵切除術の施行を回避、低血糖が治癒した症例も報告されている。ジアゾキシド不応性 CHI に対するオクトレオチドの有効性に関するこれらの報告に加え、国内外の複数の教科書、ガイドライン及び総説でジアゾキシド不応性 CHI に対するオクトレオチドの投与が推奨されており、国内ガイドラインに記載された用法・用量において、多数の国内使用実態が報告されている。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、ジアゾキシド不応性 CHI に対するオクトレオチドの有効性は期待できると考える。

## （２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

ジアゾキシド不応性 CHI 患者にオクトレオチドを投与した際の主なリスクとして、消化器症状、肝機能障害、胆石、QT 延長、壊死性腸炎、成長障害等が国内外のガイドライン、総説等で報告されているが、SCORCH 試験や SCORCH レジストリでは、これらの事象に関する特段の懸念は認められなかった。いずれの事象も CHI 患者にオクトレオチドを投与する際に広く知られている有害事象であることから、現行の添付文書における注意喚起及び小児に対する適切な注意喚起を行うことで、管理可能と考える。

なお、オクトレオチドは、1987 年にニュージーランドで最初に承認されてから 100 以上の国及び地域で使用されている。上市以降のすべての累積投与患者数は記録されていないが、Periodic Safety Update Report (PSUR) では 2011 年 7 月 1 日から 2017 年 6 月 30 日までの期間で、市販製剤の累積投与患者数（人・年）は約 290,000 人・年で、これらの安全性情報が収集されている。また、オクトレオチドは小児疾患に対する用法・用量は承認されていないものの、医療現場では、乳び胸及び高インスリン血症を含む複数の小児疾患の治療に使用されており、18 歳未満の患者に関する累計 582 名の安全性情報が収集されている。

以上を踏まえ、検討会議は、ジアゾキシド不応性 CHI 患者にオクトレオチドを投与した場合の安全性は許容可能と判断する。

## （３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

SCORCH 試験において一定の有効性が確認され、オクトレオチドのジアゾキシド不応性 CHI に対する 100 報以上の症例報告及び症例集積においても血糖上昇効果等が確認されている。さらに、国内外の教科書及び診療ガイドラインにおいても、ジアゾキシド不応性 CHI に対するオクトレオチドの投与が推奨されている（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。



また、安全性について、ジアゾキシド不応性 CHI 患者にオクトレオチドを投与した場合に発現する副作用は、適切な注意喚起のもとで臨床使用にあたって管理可能であり、オクトレオチドの安全性は許容可能と判断する。（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上を踏まえ、検討会議は、オクトレオチドのジアゾキシド不応性 CHI に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

効能・効果については、効能・効果に関連する使用上の注意とともに以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

#### 【効能・効果】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

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・効果に関連する使用上の注意】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

- 1) 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。
- 2) 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。

#### 【設定の妥当性について】

臨床試験成績、国際的な教科書及び国内外のガイドラインの記載内容等を踏まえて、本薬のジアゾキシド不応性 CHI に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であることから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、当該効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意 1) を設定することが妥当と判断した。また、中枢神経系の直接の改善は期待できないことから、効能・効果に関連する使用上の注意 2) についても設定することが妥当と判断した。

### (2) 用法・用量について

用法・用量については、用法・用量に関連する使用上の注意とともに以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

#### 【用法・用量】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

先天性高インスリン血症に伴う低血糖の場合

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・用量に関連する使用上の注意】**（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

先天性高インスリン血症に伴う低血糖について、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。

**【設定の妥当性について】**

開始用量について、日本人ジアゾキンド不応性 CHI 患者を対象にした SCORCH 試験では、5 μg/kg/日から投与を開始することとされ、有効性及び安全性が確認された。また、本邦のガイドライン及び教科書において、5 μg/kg/日から投与を開始することが記載されており、多くの海外の総説及びガイドラインにおいても 5 μg/kg/日から投与を開始することが記載されている。

最大用量について、SCORCH 試験では、最大用量として 25 μg/kg/日以下が投与された 3/5 例で持続的な血糖上昇が認められブドウ糖輸液の減量が可能となった。また、SCORCH レジストリでも最大用量が 25 μg/kg/日以下であった患者の 85.7%（12/16 名）でブドウ糖輸液から離脱が可能であった。SCORCH レジストリでは、最大用量として 25 μg/kg/日超が投与された患者が 19 例中 3 例確認されているが、うち 1 例は詳細不明であり、残りの 2 例は新生児期の体重変動等を考慮すると概ね 25 μg/kg/日であったと考えられる。SCORCH 試験及び SCORCH レジストリでは、安全性上特段の懸念となる事象は認められていない。さらに、本邦のガイドライン及び教科書において、最大用量が 25 μg/kg/日であることが記載されており、多くの海外の総説及びガイドラインにおいても最大用量が 25 μg/kg/日であることが記載されている。

用法について、SCORCH 試験では、持続皮下投与することとされ、有効性及び安全性が確認された。また、本邦のガイドライン及び教科書において、1日3～4回に分割又は24時間持続で皮下投与することが記載されており、多くの海外の総説及びガイドラインにおいても当該用法が記載されている。

以上を踏まえ、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。なお、患者の状態に応じてオクトレオチドの用量は個別に調整する必要があること等から、用法・用量に関連する使用上の注意にて当該内容を注意喚起することが妥当と考えた。

**9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について**

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内

## 容について

なし

## (3) その他、製造販売後における留意点について

なし

## 10. 備考

なし

## 11. 参考文献一覧

- 1) National Organization for Rare Disorders (<https://rarediseases.org/rare-diseases/congenital-hyperinsulinism/>)
- 2) Mazor-Aronovitch K. et al., Long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157: 491-7.
- 3) Wales neonatal network guideline (<http://www.walesneonatalnetwork.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1034/management%20of%20hypoglycaemia%20on%20the%20neonatal%20unit%20cgg%2002%2007%2014%20final.pdf>)
- 4) Aynsley-Green A. et al., Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 82: F98-F107.
- 5) Arnoux JB. et al., Best practice guideline article. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev.* 2010; 86: 287-94.
- 6) Thornton PS. et al., Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr.* 1993; 123: 637-43.
- 7) Queensland clinical guidelines ([https://www.health.qld.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0019/142156/g-hypogly.pdf](https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0019/142156/g-hypogly.pdf))
- 8) Paediatric Formulary Committee (2011) BNF for children 2011-2012. London: BMJ Group, Pharmaceutical Press, and RCPCH Publications.
- 9) Hosokawa Y. et al., 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: 867-80.
- 10) Yorifuji T. et al., 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.
- 11) Demirbilek H. et al., Long-term follow-up of children with congenital hyperinsulinism on octreotide therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 3660-7.

- 12) Welters A. et al., Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 150.
- 13) Sweet CB. et al., Management strategies for neonatal hypoglycemia. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013; 18: 199-208.
- 14) Arnoux JB. et al., Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 63.
- 15) Lord K. and De León DD., Hyperinsulinism in the Neonate. *Clin Perinatol.* 2018; 45: 61-74.
- 16) Galcheva S. et al., Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018; 32: 551-73.
- 17) Shah P. et al., Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 729-42.
- 18) Vora S. et al., Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infancy: Current Concepts in Diagnosis and Management. *Indian Pediatr.* 2015; 52: 1051-9.
- 19) Güemes M. and Hussain K., Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62: 1017-36.
- 20) Yorifuji T. et al., Congenital hyperinsulinism: global and Japanese perspectives. *Pediatr Int.* 2014; 56: 467-76.
- 21) Yorifuji. T., Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014; 19: 57-68.
- 22) Arya VB. et al., Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Horm Metab Res.* 2014; 46: 157-70.
- 23) McMahon AW. et al., Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017; 26: 26-31.
- 24) Banerjee I. et al., Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med.* 2019; 36: 1-13.
- 25) *The Washington Manual of Pediatrics*, Dusenbery SM. and White AJ. eds., Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2009. 206-7.
- 26) *Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care*, Nichols DG eds., Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2008. 1611-2.
- 27) 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.
- 28) 木津りか. 高インスリン血症性低血糖. 小児内科 増刊号. 2009; 41: 528-32.
- 29) 今日の小児治療指針 第14版, 医学書院. 2006. 207.
- 30) Mehta A., Prevention and management of neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994; 70: F54-F60.
- 31) Gillespie RS., Congenital Hyperinsulinism Treatment & Management. 2015 (<https://emedicine.medscape.com/article/923538-treatment>)
- 32) 先天性高インスリン血症診療ガイドライン ([jspe.umin.jp/medical/files/guide161004.pdf](http://jspe.umin.jp/medical/files/guide161004.pdf))

