

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本膵臓学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
優先順位	1位 (全 2 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ヒト合成セクレチン
	販売名	ChiRhoStim®
	会社名	ChiRhoStim, Inc.社 (米国 Burtonsville)
	国内関連学会	(選定理由)
	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 checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 (<input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品) <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 (<input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの) <input type="checkbox"/> 上記以外のもの

要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	膵外分泌機能検査における膵液分泌刺激
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	体重 1kg あたり 0.2 μg を 1 分以上かけて静脈投与する。
	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)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 _____ 人 <推定方法>	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)	
「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、該当すると考えた根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 慢性膵炎では、頑固な腹痛のため生活の質が低下し、進行すると消化吸収不良と膵性糖尿病をきたす (資料 1)。悪性腫瘍を合併しやすいなど予後は悪く、わが国の患者の標準化死亡率は一般人口の約 1.5 倍である (資料 2)。 <p>2. 医療上の有用性</p> <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等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 <input type="checkbox"/> ウ 欧米等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えられる	

	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>セクレチンを静脈投与すると、膵臓の外分泌腺の導管上皮細胞からの重炭酸イオンと水の分泌が刺激される。分泌された膵液を十二指腸ゾンデを用いて採取する“セクレチン試験”は、膵外分泌機能検査の gold standard である (資料 3)。セクレチン以外に、安全に膵液分泌を刺激する医薬品は無い。</p> <p>現在、わが国で行える膵外分泌機能検査は PFD 試験のみである。N-benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic acid (BT-PABA) を経口投与し、膵酵素キモトリプシンによる腸管内分解産物である PABA の尿中排泄率 (6 時間) を測定することにより、間接的に膵外分泌機能を評価する。感度が低く、軽度の膵外分泌機能低下を診断するのは困難であるため、慢性膵炎を早期に診断することができない。また、定量性に乏しく膵外分泌機能不全 (膵酵素の補充療法が必要かどうか) の判定もできない。小腸疾患、肝疾患、腎疾患でも低値をとることがあり、特異度も低い (資料 4)。</p> <p>一方、セクレチン試験は、セクレチンを静脈投与することより分泌された膵液を、十二指腸ゾンデを用いて 1 時間採取する直接法である。膵液量、アミラーゼ量、最高重炭酸塩濃度を測定する。慢性膵炎における感度は約 90%、特異度は 65~85% であり、軽度の膵外分泌機能低下の診断、膵外分泌機能不全 (膵酵素の補充療法が必要かどうか) の判定ができる (資料 3)。ブタセクレチン (抽出品) を用いたセクレチン試験は、50 年ほど前から日本を含め多くの国で施行されており、その有用性は確立されていた。しかし、BSE 問題をきっかけに生物由来製品が敬遠されるようになって、ほとんどの国でブタセクレチンが使われなくなり、日本でもセクレパン® (エーザイ) が製造中止になった。米国では 2004 年にヒト合成セクレチン (ChiRhoStim®) が FDA の認可を受け、有用性が再認識されている。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<input checked="" 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か国での承認内容]		
		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)	ChiRhoStim® (ChiRhoStim, Inc.社)
		効能・効果	1) <u>膵外分泌機能低下の診断を補助するための重炭酸イオンを含めた膵液分泌の刺激</u> 2) ガストリノーマ診断のためのガストリン分泌刺激 3) 内視鏡的逆行性胆管膵管造影時に十二指腸乳頭及び副乳頭の確認を容易にするための膵液分泌の刺激
		用法・用量	1) <u>体重1kgあたり0.2µgを1分以上かけて静脈投与する。</u> 2) 体重1kgあたり0.4µgを1分以上かけて静脈投与する。 3) 体重1kgあたり0.2µgを1分以上かけて静脈投与する。
		備考	添付文書 (資料5)
	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			
豪州	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に下線）		
	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 (または効能・ 効果に関連のあ 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>

セクレチン以外に安全に膵液分泌を刺激する医薬品は無いため、比較試験の文

献は無い。ChiRhoStim®の添付文書によると、血中半減期は約 45 分である（資料 5）。

<海外における臨床試験等>

1) 米国

- ① 対象：533 名の慢性膵炎患者および 51 名の健常人
- ② プロトコール：0.2 µg/kg 体重の ChiRhoStim®を静脈投与
- ③ 副作用：29 名（5%）に見られた（嘔気、顔面紅潮、腹痛など）。
- ④ 十二指腸ゾンデ（Dreiling tube）を用いた膵外分泌機能検査を施行：健常人では、最高重炭酸塩濃度が平均 100 mEq/L、膵液量が平均 260.7mL/h。慢性膵炎患者では最高重炭酸塩濃度が全員 80 mEq/L 以下、膵液量が 2 mL/kg/h 以下であった。

<日本における臨床試験等* >

1) 行われていない。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

- 1) Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. Domínguez Muñoz JE. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010 Jun;24(3):233-41.(資料 6)

慢性膵炎の診断における機能検査の意義に関する総説。慢性膵炎の診断には、画像検査だけでなく機能検査が必要な症例がある。十分な感度のある検査は、セクレチン試験、内視鏡的膵液採取、セクレチン刺激下 MRCP である。

(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) Textbook of Gastroenterology, 5th Edition, Edited by Tadataka Tamada, 2008, WILEY (資料 7)

3 ページにわたって、基本的な手技、一般的な正常値、有用性、画像所見との関係が詳しく記載されている。

<日本における教科書等>

- 1) 最新内科学体系、1992、中山書店 (資料 3)

(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) なし

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 慢性膵炎診療ガイドライン、2009、日本消化器病学会編 (資料 4)

現行のガイドラインの診断フローチャートではセクレチン試験が除かれており、国内にセクレチンが導入された場合には追加する必要がある。「セク

レチン試験は、膵外分泌機能検査の直接法として感度・特異度が高く、慢性膵炎診断基準項目のひとつとして歴史的にもその有用性は高く評価されてきた」と記載されている。また、セクレチン試験を行えない現状については、「現状では治療効果判定に十分な感度・特異度を有する検査法はない」と記載されている。

(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>

ヒト合成セクレチンが、ブタ抽出セクレチンと同等の膵液分泌刺激作用を持つことは、基礎実験（資料8）からも、ChiRhoStim®（ヒト合成セクレチン）について米国で行われた臨床試験〔上記の（1）〕でも明らかである。“膵外分泌機能検査における膵液分泌刺激”のために ChiRhoStim®（ヒト合成セクレチン）を用いることができるようになれば、膵外分泌機能を定量的に評価できる“セクレチン試験”が復活する。感度、特異度とも高く、画像検査では明らかな変化が見られない早期の慢性膵炎の診断、消化酵素補充療法の必要性の判断、治療効果の正確で客観的な判断が可能になる。

<要望用法・用量について>

米国と同じ用法・用量（体重1kgあたり0.2µgを1分以上かけて静脈投与する）を要望する。

<臨床的位置づけについて>

セクレチン試験を行えない現状では、十分な感度・特異度を有する膵外分泌検査法がない。そのため、現行の慢性膵炎診療ガイドライン（資料4）と慢性膵炎臨床診断基準（資料9）では、診断の主体は画像検査であり、機能検査は補助的な位置づけである。国内に ChiRhoStim®（ヒト合成セクレチン）が導入されセクレチン試験が行えるようになれば、画像検査に変化が見られない時期の早期の慢性膵炎を診断できる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

ChiRhoStim®（ヒト合成セクレチン）について米国で行われた臨床試験では、重篤な副作用は認められていない。また、ほぼ同等の作用を持つブタ抽出セクレチン（セクレパン®、エーザイ）が日本で長く使われていた時も、重篤な副作用は報告されていなかった。そのため、安全性の試験を実施する必要は無い

と思われる。

ヒトセクレチンとブタセクレチンはアミノ酸が2つ違うが活性はほぼ同等である（資料8）。2003年まで、日本では、体重に関係なく100セクレチン単位（5 μ gに相当する）のセクレパン（ブタセクレチン、エーザイ）を使って、膵外分泌機能検査を行っていた。今回は、米国の用量（体重1kgあたり0.2 μ g）を要望するが、日本人の場合は、体重に関係なく5 μ gを使って十分な膵外分泌刺激作用が得られる可能性が高い。費用も安く抑えられ、従来データとも対比しやすい。2種類の用量（体重1kgあたり0.2 μ g、体重に関係なく5 μ g）を比較し、同等の膵液分泌刺激効果が得られるようであれば、セクレパン（ブタセクレチン、エーザイ）と同じ用量（体重に関係なく5 μ g）に移行したい。

5. 備考

要望内容の対象となる国内の推定患者数：

慢性膵炎

2007年1年間の受療率は36.9人/100,000人

The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. Hirota M, et al. Pancreatology. 2012; 12: 79-84. (資料10)

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 内科学第10版(朝倉書店)より抜粋
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成17年度～19年度総合研究報告書より抜粋
- 3) 最新内科学体系、1992、中山書店より抜粋
- 4) 慢性膵炎診療ガイドライン、2009、日本消化器病学会編より抜粋
- 5) ChiRhoStim社(米国)の注射用ヒト合成セクレチン(ChiRhoStim®)の添付文書
- 6) Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. Domínguez Muñoz JE. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010 Jun;24(3):233-41.
- 7) Textbook of Gastroenterology, 5th Edition, Edited by Tadataka Tamada, 2008, WILEYより抜粋
- 8) Human secretin. Biologic effects and plasma kinetics in humans. Christ A, Werth B, Hildebrand P, Gyr K, Stalder GA, Beglinger C. Gastroenterology. 1988 Feb;94(2):311-6.
- 9) 慢性膵炎臨床診断基準、2009

10) The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan.
Hirota M, et al. Pancreatology. 2012; 12: 79-84.