

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

<p>持続性ソマトスタチンアナログ徐放性製剤 ランレオチド酢酸塩徐放性製剤</p> <p>ソマチュリン[®]皮下注60mg ソマチュリン[®]皮下注90mg ソマチュリン[®]皮下注120mg</p> <p>Somatuline[®] 60mg for s.c. Injection Somatuline[®] 90mg for s.c. Injection Somatuline[®] 120mg for s.c. Injection</p>

剤形	徐放性注射剤(針付きプレフィルドシリンジ製剤)	
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意-医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	ソマチュリン皮下注 60mg:1 シリンジ(244 mg) 中 ランレオチド酢酸塩 71.5mg(ランレオチドとして 60 mg) 含有 ソマチュリン皮下注 90mg:1 シリンジ(366 mg) 中 ランレオチド酢酸塩 107.2mg(ランレオチドとして 90 mg) 含有 ソマチュリン皮下注 120mg:1 シリンジ(488 mg) 中 ランレオチド酢酸塩 143.0mg(ランレオチドとして 120 mg) 含有	
一般名	和名:ランレオチド酢酸塩(JAN) 洋名:Lanreotide Acetate(JAN、INN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日	2012年 6月 29日
	薬価基準収載年月日	2012年 11月 22日
	販売開始年月日	2013年 1月 17日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元(輸入元): 帝人ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ TEL:0120-189-315 FAX:03-5512-6707 医療関係者向けホームページ https://medical.teijin-pharma.co.jp/	

本 IF は 2020 年 12 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の情報、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的特性……………3
3. 製品の製剤学的特性……………4
4. 適正使用に関して周知すべき特性……………5
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………5
6. RMPの概要……………6

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………7
2. 一般名……………7
3. 構造式又は示性式……………7
4. 分子式及び分子量……………7
5. 化学名(命名法)又は本質……………8
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……………8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………9
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………10
3. 有効成分の確認試験法, 定量法……………10

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………11
2. 製剤の組成……………11
3. 添付溶解液の組成及び容量……………12
4. 力価……………12
5. 混入する可能性のある夾雑物……………12
6. 製剤の各種条件下における安定性……………12
7. 調製法及び溶解後の安定性……………12
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………12
9. 溶出性……………13
10. 容器・包装……………13
11. 別途提供される資材類……………13
12. その他……………13

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………14
2. 効能又は効果に関連する注意……………14
3. 用法及び用量……………15
4. 用法及び用量に関連する注意……………17
5. 臨床成績……………20

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……………71
2. 薬理作用……………71

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………78
2. 薬物速度論的パラメータ……………83
3. 母集団(ポピュレーション)解析……………84
4. 吸収……………84
5. 分布……………85
6. 代謝……………86
7. 排泄……………86
8. トランスポーターに関する情報……………87
9. 透析等による除去率……………87
10. 特定の背景を有する患者……………87
11. その他……………89

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………90
2. 禁忌内容とその理由……………90
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………90
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………90
5. 重要な基本的注意とその理由……………90
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………91
7. 相互作用……………93
8. 副作用……………95
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………102
10. 過量投与……………102
11. 適用上の注意……………102
12. その他の注意……………103

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 105
2. 毒性試験 106

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 113
2. 有効期間 113
3. 包装状態での貯法 113
4. 取扱い上の注意 113
5. 患者向け資材 113
6. 同一成分・同効薬 113
7. 国際誕生年月日 114
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準
収載年月日, 販売開始年月日 114
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容 114
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容 114
11. 再審査期間 114
12. 投薬期間制限に関する情報 114
13. 各種コード 115
14. 保険給付上の注意 115

XI. 文献

1. 引用文献 116
2. その他の参考文献 118

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 119
2. 海外における臨床支援情報 121

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報 123
2. その他の関連資料 123

略 語 表

略語	略語内容
5-HIAA	5-ハイドロキシインドール酢酸
95%CI	95%信頼区間
AC	アデニル酸シクラーゼ
Ae _{0-24,u}	投与後 0 時間から 24 時間までの累積尿中未変化体排泄量
ALP	アルカリ性ホスファターゼ
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	オートゲル
AUC	血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	投与後 0 時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _τ	投与間隔の血清中濃度-時間曲線下面積
BA	生物学的利用能
BE	生物学的同等性
C ₀	静脈内投与時の血清中初濃度(外挿値)
cAMP	環状アデノシン 3',5'-リン酸
CBR	クリニカルベネフィット率
CCK	コレシストキニン
CgA	クロモグラニン A
CL	全身クリアランス
CL/F	見かけの全身クリアランス
CL _{CR}	クレアチニンクリアランス
C _{max}	最高血清中濃度
C _{min}	最低血清中濃度
CR	完全奏効
CT	コンピューター断層撮影法
CYP	チトクローム P450
ECOG	米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (推算糸球体ろ過量)
ELISA	酵素免疫吸着測定法
EORTC-QLQ-C30	欧州がん研究治療機関 QOL 質問票
ERK1/2	細胞外シグナル調節キナーゼ 1/2
FT3	遊離トリヨードサイロニン

FT4	遊離サイロキシン
GEP-NET	膵・消化管神経内分泌腫瘍
GH	成長ホルモン
GH-RH	成長ホルモン放出ホルモン
GIP	胃抑制ペプチド
HDPE	高密度ポリエチレン
hERG	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
IGF-I	インスリン様成長因子-I
IR	速放性製剤
ITT	Intention to treat
IU	国際単位
LAR	ロングアクティングリリース(長時間作用型)
LD ₅₀	50%致死量
logP	分配係数
MAP	分裂促進剤活性化タンパク質
MedDRA	国際医薬用語集
MRI	核磁気共鳴画像診断法
MRT	平均滞留時間
MTK	マルチターゲット型チロシンキナーゼ
mTOR	哺乳類ラパマイシン標的蛋白質
NE	評価不能
NS	有意差なし
OGTT	経口ブドウ糖負荷試験
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
PD	progression disease(疾患の増悪)
PFS	無増悪生存期間
PI3K	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PK	薬物動態
pKa	酸解離定数
PR	部分奏功
PRRT	放射性核種標識ペプチド治療
PR 剤	7~14 日毎に 1 回投与の徐放性製剤 (Prolonged release-formulation)
PTK	チロシンリン酸化酵素
PTP	チロシン脱リン酸化酵素

QOL	生命の質、人生の質
QT	QT 時間
QTc	心拍数で補正した QT 時間
QTcB	Bazett による補正 QT 時間
QTcF	Fridericia による補正 QT 時間
R _{AUC}	AUC の累積係数
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RH	相対湿度
RMP	医薬品リスク管理計画書
RR	RR 間隔
SD	標準偏差
SHP	SH2ドメイン含有タンパク質チロシンホスファターゼ
SMQ	MedDRA 標準検索式
sstr	ソマトスタチン受容体
t _{1/2}	消失半減期
TACE	動脈塞栓化学療法
TAE	動脈塞栓療法
t _{max}	最高血清中濃度到達時間
TRH	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン
TSH	甲状腺刺激ホルモン
ULN	基準値上限
V ₁	中心コンパートメントの分布容積
V _{dss}	定常状態の分布容積
VIP	血管作動性腸管ペプチド
V _z	消失相における分布容積
WHO	世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療においては、薬物療法による長期管理を必要とすることも多いため、患者の身体的負担が少なく長期間にわたって血中の成長ホルモン(GH)及びインスリン様成長因子-I(IGF-I)を治療目標値まで低下させる薬剤が望まれる。

甲状腺刺激ホルモン(TSH)産生下垂体腫瘍の治療の第一選択は腫瘍を取り除くための外科的切除術であるが¹⁾、残存腫瘍や再発腫瘍、若しくは手術不可能な症例には、甲状腺機能及び腫瘍サイズをコントロールする目的で薬物療法又は放射線療法が選択される²⁾。

一方、腫瘍摘出術施行時には手術による侵襲が誘因となり甲状腺クリーゼを発症するリスクがあり、手術の前にも甲状腺機能亢進症状を抑える薬剤が望まれる³⁾。

膣・消化管神経内分泌腫瘍の治療では、切除不能例に対して、腫瘍増殖抑制及び臨床症状の改善の両方を目的とした治療が必要とされている。

さらに、いずれの治療においても、使用方法が簡便な薬剤が望まれている。

ソマチリン皮下注(4週毎に1回投与の徐放性製剤)(以下、本剤)は、イプセングループ(Ipsen Group, Euronext:IPN)により開発された持続性ソマトスタチン*アナログ(ランレオチド)徐放性製剤であり、針刺し事故防止装置が備わった注射針付きプレフィルドシリンジ製剤である。本剤は、5種類のヒトソマトスタチン受容体(sstr**)サブタイプのうち、GH分泌抑制に関連する2型(sstr2)及び5型(sstr5)に対して高い結合親和性と選択性を示し、これらのsstrへの結合を介してGHの分泌を抑制することにより、先端巨大症及び下垂体性巨人症に効果を示すと考えられる⁴⁾。また、TSH産生下垂体腫瘍の細胞表面には複数のssrサブタイプが発現していることが多く、ssr1、ssr2及びssr5の発現が報告されている⁵⁾。本剤は、ssr2及びssr5への親和性が高いため、TSH産生下垂体腫瘍において、ssrへの結合を介してTSHの分泌を抑制し、甲状腺機能亢進症状を改善すると考えられる。

神経内分泌細胞で発現頻度の高いssrのうち、主にssr2を介した直接的な細胞増殖抑制及びアポトーシス誘導、GH、IGF-Iなどの循環成長因子の分泌抑制に基づく間接的な細胞増殖抑制から、膣・消化管神経内分泌腫瘍に対する抗腫瘍効果を有すると考えられる^{6,7)}。

さらにソマトスタチンアナログは、下垂体腫瘍においても、ホルモン分泌抑制、細胞増殖抑制及びアポトーシス誘導により抗腫瘍効果を示すことが示唆されている^{5,8)}。

海外では、ランレオチド製剤として初めに速放性製剤(Immediate release-formulation、以下「IR剤」)が研究開発され、その後、7~14日毎に1回投与の徐放性製剤(Prolonged release-formulation、以下、「PR剤」)が開発された。1994年にPR剤が承認され、この年が国際誕生年としてフランスで指定された。

本剤は、2001年にフランスで最初に承認されて以降、2020年6月現在、先端巨大症を効能・効果として約80の国又は地域、TSH産生下垂体腫瘍を効能・効果として、欧州の一部の国を含む30の国又は地域、膣・消化管神経内分泌腫瘍を効能・効果として、米国、欧州の一部の国を含む約60の国又は地域で承認されており、神経内分泌腫瘍(特にカルチノイド腫瘍)の諸症状の改善を効能・効果として、欧州の一部の国を含む約70の国又は地域で承認されている。

本邦では、2003年に帝人株式会社(現:帝人ファーマ株式会社)がイプセングループと日本国内における開発及び導入契約を締結し、第I相臨床試験を開始した。以降、先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした第II相臨床試験、第III相臨床試験を経て、2011年に試験が終了した。その結果、海外の試験結果と比較しても有効性・安全性プロファイルに違いがないことが示された^{9~13)}。これらの臨床成績に基づいて本剤60mg、90mg、120mgは、2012年6月に「先端巨大症・下垂体性

I. 概要に関する項目

巨人症(外科的処置で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)における成長ホルモン、IGF-I(ソマトメジン-C)分泌過剰状態及び諸症状の改善」の効能・効果で製造販売承認された。

また、2006年から切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験が実施され、加えて、切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験、国内第Ⅱ相臨床試験、その継続投与試験が実施された^{14~20)}。これらの国内外の臨床試験成績より、神経内分泌腫瘍に対する本剤の有効性及び安全性が審査され、2017年7月、本剤120mgに「膵・消化管神経内分泌腫瘍」の効能・効果が製造販売承認された。

さらに、2017年からTSH産生下垂体腫瘍患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験²¹⁾が実施され、2018年2月に「希少疾病用医薬品」に指定された。この国内臨床試験成績よりTSH産生下垂体腫瘍に対する本剤の有効性及び安全性が審査され、2020年12月、本剤60mg、90mg、120mgに「甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍」の効能・効果が製造販売承認された。

* ソマトスタチン:「VI. 薬効薬理に関する項目、2. 薬理作用、(1)作用部位・作用機序」参照

** sstr:ヒトソマトスタチン受容体、先端巨大症の審査報告書ではhsstの略号を使用していたが、一般的にsstrの略号が使用されている。

2. 製品の治療学的特性

① 4週毎1回投与

- ・ソマチユリン皮下注(一般名:ランレオチド酢酸塩)は4週毎1回投与の持続性ソマトスタチンアナログ徐放性製剤である。
- ・ソマチユリン皮下注 60 mg を健康成人に単回投与後、血清中ランレオチド濃度は、6時間後に最高血中濃度に到達した。半減期は28.5日であった。(「VII.-1.- (2)-1)健康成人(単回投与、国内第I相臨床試験)」の項参照)

② 先端巨大症・下垂体性巨人症に対する有効性

- ・日本人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者に対し、単回投与4週後に平均血清GH濃度の低下率が50%を超えた被験者割合および血清IGF-I濃度の正常化率は、それぞれ、84%(27/32)、44%(14/32)であった。(「V.-5.- (3)用量反応探索試験(先端巨大症・下垂体性巨人症)【国内第II相臨床試験】」の項参照)
- ・日本人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者に対し、投与開始52週後まで、平均血清GH濃度の低下率が50%を超えた被験者割合及び血清IGF-I濃度の正常化率は、それぞれ、66%(21/32)、53%(17/32)であった。(「V.-5.- (4)-2)安全性試験(先端巨大症・下垂体性巨人症)【国内第III相臨床試験:長期投与試験】」の項参照)
- ・臨床症状では、52週後において改善を示した被験者割合は、発汗過多72.2%(13/18)及び四肢末端の腫脹64.0%(16/25)であった。また、リング(指輪)サイズにおいては、変化量(平均値±標準偏差)は、 -3.6 ± 4.3 (段階)であった。(「V.-5.- (4)-2)安全性試験(先端巨大症・下垂体性巨人症)【国内第III相臨床試験:長期投与試験】」の項参照)
- ・ソマチユリン皮下注60 mg 又は90 mg で良好で安定した状態を示す患者には、120 mg に用量変更し、患者の状態を十分観察しながら投与することで、投与間隔をそれぞれ8週毎又は6週毎に延長できる場合がある。(「V.-5.- (4)-1)有効性検証試験(先端巨大症・下垂体性巨人症)【海外第III相臨床試験】」の項参照)

③ TSH産生下垂体腫瘍に対する有効性

- ・日本人のTSH産生下垂体腫瘍患者に対し、4週毎に反復深部皮下投与した結果、ベースラインで基準値上限を超えていた血中FT3濃度及び血中FT4濃度の中央値5.12、2.25は、本剤投与開始4週後(投与回数1回)にそれぞれ、3.61、1.29と基準範囲内(血中FT3濃度:2.30~4.30、血中FT4濃度:0.90~1.70)となり、以降52週後までの最終時まで基準範囲内であった。(「V.-5.- (4)-1)有効性検証試験(TSH産生下垂体腫瘍)【国内第III相臨床試験】」の項参照)
- ・下垂体腫瘍サイズ(体積)は、被験者全体(13例)では、ベースラインから52週後の最終時までの変化率の中央値(下側四分位点~上側四分位点)は -23.82% ($-38.11\% \sim -19.78\%$)であった。また、術前投与患者6例では、ベースラインから手術施行前の最終時までの変化率の中央値(下側四分位点~上側四分位点)は -32.64% ($-45.42\% \sim -23.82\%$)であった。(「V.-5.- (4)-1)有効性検証試験(TSH産生下垂体腫瘍)【国内第III相臨床試験】」の項参照)
- ・TSH産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状11項目すべて(動悸、頻脈、発汗増加、体重減少、びまん性甲状腺腫大、頭痛、視野障害、下痢、発熱、無力症、及び便秘)の合計スコア(平均値±標準偏差(中央値))は、ベースライン及び最終時で、それぞれ 3.2 ± 2.8 (3.0)、及び 1.6 ± 2.1 (1.0)であった。(「V.-5.- (4)-1)有効性検証試験(TSH産生下垂体腫瘍)【国内第III相臨床試験】」の項参照)

I. 概要に関する項目

④ 膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する有効性

- ・ 切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管神経内分泌腫瘍患者に対し、プラセボと比較して有意に無増悪生存期間(PFS)を延長することが示された。(海外データ) (「V.-5.- (4)-1) 有効性検証試験(膵・消化管神経内分泌腫瘍)【海外第Ⅲ相臨床試験】」の項参照)
- ・ 日本人の切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者にソマチチュリン皮下注 120mgを反復深部皮下投与した結果、奏効率*、クリニカルベネフィット率**等から、膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する有効性が示唆された。(「V.-5.- (3) 用量反応探索試験(膵・消化管神経内分泌腫瘍)【国内第Ⅱ相臨床試験】」の項参照)
* 完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)の症例の占める割合
** CR、PR又は24週以上持続する症状安定(SD)の症例の占める割合

⑤ 安全性情報

- ・ 重大な副作用
徐脈(3.7%)があらわれることがある。(「VIII.-8.- (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- ・ 【先端巨大症・下垂体性巨人症】
承認時までの安全性評価対象 64 例中 55 例(85.9%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。
主な副作用は、注射部位硬結 43.8% (28/64 例)、下痢 42.2% (27/64 例)、白色便 35.9% (23/64 例)、胆石症 25.0% (16/64 例)、腹痛 15.6% (10/64 例)、注射部位疼痛 14.1% (9/64 例)等であった。(「VIII.-8.- (2) その他の副作用◆副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)
- ・ 【TSH 産生下垂体腫瘍】
承認時までに安全性評価対象 13 例中 12 例(92.3%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。
主な副作用は、下痢 76.9% (10/13 例)、白色便 38.5% (5/13 例)、胆石症、及び注射部位硬結いずれも 23.1% (3/13 例)、並びに頭痛、軟便、注射部位そう痒感、倦怠感、及びグリコヘモグロビン増加いずれも 15.4% (2/13 例)であった。(「VIII.-8.- (2) その他の副作用◆副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)
- ・ 【膵・消化管神経内分泌腫瘍】
承認時までの安全性評価対象 32 例中 27 例(84.4%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。
主な副作用は、注射部位硬結 28.1% (9/32 例)、白色便 18.8% (6/32 例)、鼓腸 12.5% (4/32 例)、糖尿病 12.5% (4/32 例)等であった。(「VIII.-8.- (2) その他の副作用◆副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

針刺し事故防止装置が備わったプレフィルドシリンジ製剤

- ・ 薬剤がシリンジに充填されたプレフィルドシリンジ製剤のため、煩雑な薬剤調製が不要である。(「XIII. 備考」の項参照)
- ・ 投与後、針先がシリンジ内に収納されるため、針刺し事故を回避することが期待できる。(「XIII. 備考」の項参照)

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.-6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について(令和2年12月25日保医発1225第2号) (「X.-14. 保険給付上の注意」の項参照)

本剤は「甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍」を予定効能・効果として2018年2月22日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定(指定番号:(30薬)第408号)を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> 胃腸障害 胆石症(急性胆嚢炎、膵炎) 血糖コントロールへの影響 	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺機能異常 徐脈 	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍に対する有効性 使用実態下での膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する有効性 		

上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍における特定使用成績調査(長期使用) 膵・消化管神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍における特定使用成績調査(長期使用) 膵・消化管神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査

上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

※ 最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ.名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ソマチュリン[®]皮下注 60mg

ソマチュリン[®]皮下注 90mg

ソマチュリン[®]皮下注 120mg

(2) 洋名

Somatuline[®]60mg for s.c. Injection

Somatuline[®]90mg for s.c. Injection

Somatuline[®]120mg for s.c. Injection

(3) 名称の由来

本剤の主薬であるランレオチドはソマトスタチンアナログであり、ソマトスタチンのアミノ酸の個数と種類を変えることで生体内での安定性をより高めたものである。本剤の販売名「ソマチュリン[®] (Somatuline[®])」は、ソマトスタチンに由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ランレオチド酢酸塩 (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Lanreotide Acetate (JAN)

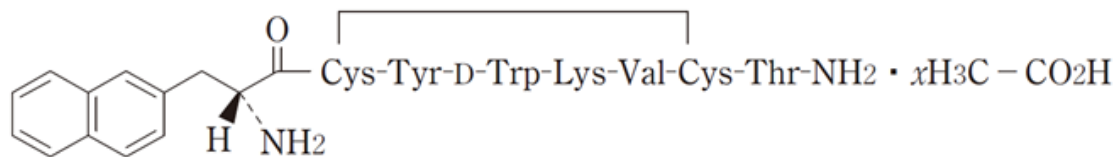
Lanreotide (INN) Acetate

lanreotide acetate (USAN)

(3) ステム

ペプチド: -tide

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{54}H_{69}N_{11}O_{10}S_2 \cdot \chi C_2H_4O_2$

($\chi=1.0\sim 2.0$)

分子量 : 1096.32(遊離塩基として)

Ⅱ.名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

3-(2-Naphthyl)-D-alanyl-L-cysteiny-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-Lcysteiny-L-threoninamide cyclic (2→7)-disulfide acetate

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号:ITM-014

会社又は研究所コード:BIM-23014

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品(原薬)は白色の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

(20±5°C)

溶媒	溶解濃度 (w/v%)	溶解性
水	2.69	やや溶けにくい
1mol/L 酢酸	1.95	やや溶けにくい
0.1mol/L 酢酸	1.68	やや溶けにくい
0.1mol/L リン酸緩衝液	0.12	極めて溶けにくい
0.9%食塩水	0.47	極めて溶けにくい
ジメチルスルホキシド	12.2	溶けやすい
クレモフォール EL	0.01	極めて溶けにくい
メタノール	9.28	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	14.24	溶けやすい
ポリソルベート 80	0.013	ほとんど溶けない

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

(20±5°C)

水溶液	溶解濃度 (g/L)
pH 1.24	11.65
pH 2.91	26.23
pH 5.49	24.59
pH 6.56	25.37
pH 8.22	4.87
pH 9.23	0.77

(3) 吸湿性

吸湿性なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

熱分解点:198°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 6.7 及び 4.9

(6) 分配係数

分配係数 (logP:n-オクタノール/水混液): -1.20

(7) その他の主な示性値

水溶液の pH:6.30~7.15

比旋光度: -90° ±10%

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬の安定性試験結果

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
長期保存 ^{注1)} 試験 (冷凍)	-20℃		暗所	HDPE 瓶/ アルミ袋	48 ヶ月間	規格内	
長期保存 ^{注1)} 試験 (冷蔵)	5℃		暗所	HDPE 瓶/ アルミ袋	48 ヶ月間	規格内	
加速試験 ^{注1)}	25℃	60 % RH	暗所	HDPE 瓶/ アルミ袋	6 ヶ月間	規格内	
苛酷試験 ^{注2)}	温度	40℃	75 % RH	暗所	HDPE 瓶/ アルミ袋	28 日間	規格内
	湿度	25℃	90 % RH	暗所	HDPE 瓶/ アルミ袋	28 日間	規格内
					HDPE 瓶 (開栓)	28 日間	規格内
光安定性 ^{注3)} 試験			近紫外照射 エネルギー 300W/m ²		17 時間	規格内	
					7 時間	規格内	
					17 時間	主要でない低レベル の分解生成物が増加し、 不純物総量が増加した。	

注1) 試験項目: 性状、含量、酢酸(無水物換算)、水分、純度試験

注2) 試験項目: 含量、酢酸(無水物換算)、水分、純度試験

注3) 試験項目: 純度試験

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、質量スペクトル

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目


1. 剤形

(1) 剤形の区別

徐放性注射剤(針付きプレフィルドシリンジ製剤^{注)})

注)本シリンジには針さや及び針刺し事故防止装置が装着されている。

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
性状	白色～黄白色の半固形物(ゲル)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

水溶液の pH:5.8～6.4

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加物

販売名	ソマチュリン皮下注 60 mg	ソマチュリン皮下注 90 mg	ソマチュリン皮下注 120 mg
有効成分*)	1 シリンジ(244 mg) 中 ランレオチド酢酸塩 71.5 mg (ランレオチドとして 60 mg)	1 シリンジ(366 mg) 中 ランレオチド酢酸塩 107.2 mg (ランレオチドとして 90 mg)	1 シリンジ(488 mg) 中 ランレオチド酢酸塩 143.0 mg (ランレオチドとして 120 mg)
添加剤	酢酸		

*)注射量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

含量:ランレオチドとしての質量を表す

5. 混入する可能性のある夾雑物

ランレオチドから生成する類縁物質

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存状態	保存期間	結果
長期保存試験 ^{注1)}	5℃		暗所	ラミネート袋	24 ヶ月	規格内
加速試験 ^{注1)}	25℃	60%RH	暗所	ラミネート袋	6 ヶ月	規格内
苛酷試験(温度) ^{注2)}	a)		暗所	ラミネート袋	サイクル終了後24 ヶ月	規格内
苛酷試験(光) ^{注3)}			b)	原薬		規格内
				内容物		分解生成物が増加
				無包装		規格内
				ラミネート袋		規格内

a) 試験開始後9 ヶ月にサイクル[40℃/75%RH(2 日間)→-10℃(2 日間)→5℃(3 日間)を1 回とし、3 回繰り返す]を実施し、その後は5℃にて保存。更に試験開始後23 ヶ月にサイクル[25℃/60%RH(2 日間)→-25℃(2 日間)→5℃(3 日間)を1 回とし、3 回繰り返す]を実施し、その後は5℃にて保存

b) 総照度120 万lx・hr 以上、総近紫外照射エネルギー200W・h/m² 以上

注1) 試験項目:性状、確認試験、ランレオチド濃度、含量、製剤均一性、純度試験、pH、放出試験、エンドトキシン、無菌

注2) 試験項目:性状、確認試験、ランレオチド濃度、含量、純度試験、pH、放出試験

注3) 試験項目:確認試験、ランレオチド濃度、含量、純度試験、pH、放出試験

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

本剤は、皮下深部への投与を目的とした充填済み(針付き)シリンジ製剤であるため、溶解液による調製は不要であり、また投与時に他の注射針・注射筒は不要である。

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤は針刺し事故防止装置が付いた注射針付きシリンジ製剤である。針を投与部位に刺した状態でプランジャーの手指を放すと、意図せずに、針刺し事故防止装置が作動して針が引っ込む恐れがあり、結果としてシリンジがばねの力で跳ねる可能性がある。

(2) 包装

ソマチュリン皮下注 60mg :1 シリンジ

ソマチュリン皮下注 90mg :1 シリンジ

ソマチュリン皮下注 120mg :1 シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

注射筒 :ポリプロピレン

プランジャーストッパー :臭素化ブチルゴム

注射針 :ステンレス鋼

11. 別途提供される資材類

該当資材なし

12. その他

- ・ 冷蔵(2~8℃)で、ラミネート包装のまま保管すること。
- ・ 使用済みの注射針付きシリンジは、医療廃棄物の廃棄方法に従って廃棄すること。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I(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(外科的処置で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)
 - 甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍
 - 膵・消化管神経内分泌腫瘍
- (参考)

	ソマチュリン皮下注		
	60mg	90mg	120mg
先端巨大症・下垂体性巨人症	○	○	○
甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍	○	○	○
膵・消化管神経内分泌腫瘍	—	—	○

○: 効能あり、—: 効能なし

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

- 5.1 下垂体性巨人症については、脳性巨人症や染色体異常など他の原因による高身長例を鑑別し、下垂体性病変に由来するものであることを十分に確認すること。

〈甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉

- 5.2 治療の際は、まず外科的処置を考慮すること。本剤は、外科的処置の施行が困難な患者、外科的処置で効果が不十分な患者又は周術期のリスク低減のため術前に甲状腺機能の改善を図る必要がある患者に使用すること。

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉

- 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の症候の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
[17.1.4、17.1.5 参照]

(解説)

- 5.1 「先端巨大症および下垂体性巨人症の診断と治療の手引き(平成 22 年度改訂)」に記載されている「下垂体性巨人症の診断の手引き」において除外規定として「脳性巨人症ほか他の原因による高身長例を除く」と記載されている。脳性巨人症とは、先天的な理由(染色体異常等)により出生時から過成長になる疾患のことである。
下垂体性巨人症との鑑別方法として、下垂体腫瘍の存在診断(CT、MRI 等)、GH 値測定(脳性巨人症では血中 GH 増加はない)を行うこと。
- 5.2 TSH 産生下垂体腫瘍の治療の第一選択は腫瘍を取り除くための外科的切除術であり、本剤の

V. 治療に関する項目

投与対象となる患者は、国内第Ⅲ相臨床試験²¹⁾の対象患者と同様、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の施行が困難な患者(手術を希望しない患者を含む)、手術で効果が不十分な患者(術後に腫瘍が残存している患者を含む)、又は周術期のリスク低減のため術前に甲状腺機能の改善を図る必要がある患者が想定される。以上を考慮し、本剤の投与対象となる患者を明確にするため記載した。

- 5.3 国内第Ⅱ相臨床試験では日本人神経内分泌腫瘍患者における本剤の有効性及び安全性、海外第Ⅲ相臨床試験では膵・消化管・原発不明神経内分泌腫瘍患者における本剤の有効性及び安全性、海外第Ⅱ相臨床試験では症候性・無症候性神経内分泌腫瘍患者における本剤の有効性が示された^{14~20)}。臨床試験に組み入れられた患者の症候の有無等について、臨床成績の項における記載内容を確認し、分化度、腫瘍原発部位等、国内外の臨床試験で投与された患者の背景を踏まえ、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適切な患者を選択すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈先端巨大症・下垂体性巨人症、甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉

通常、成人にはランレオチドとして 90mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、深部皮下に注射する。その後は患者の病態に応じて 60mg、90mg 又は 120mg を 4 週毎に投与する。

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉

通常、成人にはランレオチドとして 120mg を 4 週毎に、深部皮下に注射する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

国内で実施した第Ⅱ相用量反応試験^{9,13)}において、ソマチュリン皮下注 60mg、90mg 及び 120mg の 4 週毎の臀部皮下投与は、用量に応じて平均血清 GH 濃度の低下作用を示した。

また、国内で実施した第Ⅲ相長期投与試験^{10,13)}において、開始用量を 90 mg とし、60 mg～120 mg の範囲で患者の病態に応じて用量調節しながら長期投与した結果、投与開始 52 週後まで効果の持続が認められた。120 mg に増量した患者がいる一方で、副作用発現のため 60 mg への減量が必要な患者や 60 mg でも有効性が得られる患者が存在したことから、用量範囲は 60～120 mg、開始用量は、より少ない用量変更で最適用量に到達することが可能である中間用量の 90 mg と設定した。

用量調節のタイミングは、国内第Ⅱ相試験^{9,13)}で 4 週毎に 1 回、4 回の投与で血中薬物濃度がほぼ定常状態に到達したこと、及び用量反応関係が明確になったことに基づき、国内第Ⅲ相試験^{10,13)}では投与開始から 4 週毎に 1 回、4 回投与した後に用量調節した。その結果、長期にわたり

V. 治療に関する項目

良好に治療管理することが可能であった。

以上から、用法・用量を「通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、深部皮下に注射する。その後は患者の病態に応じて 60 mg、90 mg 又は 120 mg を 4 週毎に投与する。」と設定した。

〈TSH 産生下垂体腫瘍〉

TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験²¹⁾で本剤 90 mg を開始用量として投与した結果、術前投与患者及び長期投与患者のいずれも甲状腺機能及び腫瘍サイズの良い良好なコントロールを認め、TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤の安全性プロファイルは、既承認の適応症における安全性プロファイルと同様であったため、開始用量は 90 mg とした。

上限用量については、国内第Ⅲ相臨床試験²¹⁾で本剤 120mg を投与した症例が 1 例に認められた。海外では複数の TSH 産生下垂体腫瘍患者での症例報告^{22~24)}で、本剤 120 mg 投与時に血中 FT3 濃度や血中 FT4 濃度の基準範囲内への低下及び下垂体腫瘍の縮小が認められており、また本剤 120 mg 投与時の安全性に関して問題は報告されなかった。また、海外で本剤を TSH 産生下垂体腫瘍の適応で承認している蘭国での用量上限は 120 mg であり、添付文書上に TSH 産生下垂体腫瘍での 120 mg 投与の安全性に関する特段の注意はない。

なお、先端巨大症・下垂体性巨人症の患者を対象に実施した国内臨床試験では 120 mg の用量の安全性に問題はなく重篤な有害事象の発現状況に用量依存性は認められていない。

以上より、TSH 産生下垂体腫瘍患者に対する本剤 120 mg の有効性が期待でき、120 mg の安全性に大きな問題はないと考えること、甲状腺機能又は腫瘍サイズのコントロールのために 90 mg を超える用量を必要とする患者が存在すること、さらに TSH 産生下垂体腫瘍の適応を持つ薬剤は他になく治療選択肢が限られる状況であることも考慮し、患者の病態に応じて 120 mg を上限に増量を可能とすることが妥当であると考えた。

下限用量については、国内第Ⅲ相臨床試験²¹⁾で副作用の発現により 60 mg への減量が必要であった被験者が 4 例存在し、60 mg への減量後、いずれの被験者も本剤の投与を継続し本剤投与開始 52 週後までの投与を完了した。副作用が発現した場合でも、被験者の安全性を確保しながら本剤を減量することで、副作用の悪化又は新たな発現のリスクを管理し有効に治療することが可能であった。したがって、医療現場において副作用の発現により減量が必要なケースが生じることを考慮し、60 mg の用量が必要と考えた。

以上から、本邦における本疾患の用法・用量は「通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、深部皮下に注射する。その後は患者の病態に応じて 60 mg、90 mg 又は 120 mg を 4 週毎に投与する。」と設定した。

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉

切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管神経内分泌腫瘍患者 204 例による海外第Ⅲ相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験^{14,15)}において、ソマチュリン皮下注 120 mg を 4 週毎に 96 週間投与した結果、無増悪生存期間 (PFS) の中央値は本剤 120 mg 群で 96 週を超え、プラセボ群で 72 週 [95% 信頼区間 (CI): 48.6-96.0] であり、プラセボ群と比較し本剤 120 mg 群で

V. 治療に関する項目

有意な無増悪生存期間の延長が認められた(ハザード比 0.47、95%CI 0.30-0.73; 層別ログランク検定 $p=0.0002$)。以上より、切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管神経内分泌腫瘍患者に対する 120 mg の 4 週毎の投与の有効性が示された。

また、切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者 28 例による国内第 II 相非盲検試験^{18,20)}においてソマチュリン皮下注 120 mg を 4 週毎に投与した結果、主要評価項目である投与開始 24 週後におけるクリニカルベネフィット率(CBR:最良総合効果が完全奏効(CR)、部分奏効(PR)、又は評価時点まで安定(SD)が継続した患者の割合)は 64.3% (18 例/28 例、95%CI: 44.1%~81.4%)であり、95%CI の下限が事前に設定した閾値(40%)を上回った。また、継続投与試験^{19,20)}の結果、PR が確定した被験者を 1 例認め、投与開始 60 週後の客観的奏効率(ORR)は 3.6% (1/28 例、95%CI:0.1%~18.3%)であった。これらの試験の結果から、120 mg の 4 週毎の投与は日本人神経内分泌腫瘍患者に対しても有効であることが示された。

4. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 注射部位は原則として臀部の上部外側とすること。

投与の際は、深部皮下への投与となるよう注射針を皮膚面に垂直に根元又は許容される深さまで素早く刺すこと。投与毎に注射部位を左右交互に変え、同一部位へ連続して注射しないよう、局所を十分観察して投与すること。[14.2.2-14.2.4 参照]

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

7.2 用量は 120mg を上限とし、成長ホルモン濃度、IGF-I 濃度及び臨床症状により、30mg 単位で適宜増減できる。なお、120mg まで増量しても、改善がみられない場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。

〈甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉

7.3 用量は 120mg を上限とし、甲状腺刺激ホルモン濃度、甲状腺ホルモン濃度及び臨床症状により、30mg 単位で適宜増減できる。なお、120mg まで増量しても、改善がみられない場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。

〈先端巨大症・下垂体性巨人症、甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉

7.4 中等度から重度の肝機能障害又は中等度から重度の腎機能障害のある患者では、60mg を開始用量として 4 週毎に 3 ヶ月間、深部に皮下投与した後、120mg を上限として 30mg 単位で適宜増減すること。[9.2.1、9.3.1、16.6.1、16.6.2 参照]

7.5 本剤 60mg 又は 90mg にて良好で安定した状態を示す患者には、本剤 120mg に用量変更し、投与間隔をそれぞれ 8 週毎又は 6 週毎に延長できる場合があるが、延長する際には患者の状態を十分観察しながら投与すること。

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉

7.6 膵・消化管神経内分泌腫瘍に対して国内で承認されているソマチュリン皮下注製剤は、

V. 治療に関する項目

120mg 製剤のみである。

7.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

- 7.1 投与部位での忍容性の観点から、国内臨床試験の注射部位は臀部の深部皮下投与で実施されている。
- ・注射部位は原則として臀部の上部外側とすること。
 - ・投与の際は、深部皮下への投与となるよう注射針(長さ 20 mm、外径 1.2 mm)の全長を皮膚へ垂直(90 度)に根元まで、又は、やむを得ず臀部以外(大腿部外側等)に投与する場合は許容される深さまで、神経及び血管を避けて素早く刺すこと。
 - ・同じところを何度も注射するとその部分が硬くなることがあるので左右交互に位置を変え、同一部位へ連続して注射しないよう、局所を十分観察して投与すること。臀部に投与が困難な場合には、大腿部の外側に投与することが可能である。海外において大腿部外側への投与経験がある。
- 7.2 国内第Ⅲ相長期投与試験^{10,13)}の結果、60 mg、90 mg、120 mg の用量範囲での投与において、患者の病態に応じて用量調節しながら長期投与することで有効性が持続することが確認されている。
- ・成長ホルモン濃度、IGF- I 濃度、臨床症状により用量の調節を行うこと。
 - ・本剤は 1 シリンジにランレオチドとして 60、90 又は 120 mg のランレオチド酢酸塩が充填されており、全量使い切る製剤である。用量調節する場合は、製剤規格毎に行うこと。
 - ・本剤を 120 mg まで増量しても、成長ホルモン濃度及び IGF- I 濃度の低下傾向が認められない場合、また、症状の改善が得られない場合には、本剤に対する不応患者である可能性が高いため、他の治療法への切替えを考慮すること。
- 7.3 国内第Ⅲ相臨床試験²¹⁾では、血中 FT4 濃度に基づく用量調節基準に従い 60 mg、90 mg、120 mg の用量範囲で、30 mg 単位で適宜増減した。同用量調節基準を参考に、TSH 濃度及び甲状腺ホルモン濃度、並びに臨床症状により 30 mg 単位で用量を調節することが適切と考えた。また、本剤を 120 mg まで増量しても改善がみられない場合には、本剤の投与を継続しても治療効果が得られない可能性があるため、他の治療法への切替えを考慮することから、設定した。
- 7.4 肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B:6 例及び C:2 例)にランレオチド酢酸塩速放性製剤を静脈内投与したとき、健康成人(12 例)に対し AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ がそれぞれ 1.4 倍及び 3.0 倍上昇したとの外国人データが示されている。また、重度慢性腎不全患者(12 例)では、健康成人(12 例)に対し AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ がともに 1.8 倍上昇したとの外国人データが示されている。このような患者集団では代謝の遅延が生じ薬物体内曝露量が増大する可能性があることから、低用量の 60 mg から投与を開始すること^{25,26)}。
- 7.5 60 mg 又は 90 mg でコントロールが得られている患者において、120 mg に用量変更し、投与間隔をそれぞれ 8 週毎又は 6 週毎に延長できるという投与方法が、フランス、ドイツ、英国、米国などで承認されている。本剤は長期間継続投与する必要があるため、投与間隔を 8 週毎又は 6 週毎に延長することにより来院頻度を減らすことが可能となり、患者の就業、学業等に対する身体的、精神的負担が軽減することが期待できる。ただし、投与間隔を延長する際には患者の状態を十分観察しながら投与することが必要である。

V. 治療に関する項目

- 7.6 国内第Ⅱ相臨床試験^{18,20)}で、日本人神経内分泌腫瘍患者に対する本剤 120 mg の 4 週毎の深部皮下投与の有効性が認められた。また、海外第Ⅲ相臨床試験^{14,15)}で、膵・消化管神経内分泌腫瘍患者に対する本剤 120mg の 4 週毎の深部皮下投与の腫瘍増殖抑制効果が認められた。国内外の臨床試験で、本剤 120 mg の 4 週毎の深部皮下投与の安全性に大きな問題は認められなかった。さらに薬物動態については、海外臨床成績と大きな差異がみられなかった。また、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における薬物動態及び安全性について検討した結果では、中等度までの腎機能障害の有無及び肝機能障害の合併の有無により薬物動態に大きな違いはみられなかった。120 mg 製剤の投与で大きな安全性上の問題がみられていないこと、膵・消化管神経内分泌腫瘍の疾患の致死性を考慮し、最大限に腫瘍増殖抑制効果を発揮する必要があることから、承認用量は 120 mg を 4 週毎に投与する設定とした。なお、この用法・用量は海外と同様である。
- 膵・消化管神経内分泌腫瘍の治療には、120 mg 製剤を使用すること^{14~20)}。(60 mg 及び 90 mg 製剤は、本邦では先端巨大症・下垂体性巨人症及び TSH 産生下垂体腫瘍の治療に対してのみ承認されている。)
- 7.7 現時点で、本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用投与時の有効性、安全性を評価した臨床試験成績はないことから設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

①国内臨床試験

試験名	試験内容	剤形	対象被験者	評価資料／参考資料
第Ⅰ相臨床試験： 臨床薬物動態(PK)試験	健康成人における単回投与の 安全性・血中薬物動態試験	本剤	健康成人男性 18 例	評価
第Ⅱ相臨床試験： 用量反応試験	先端巨大症及び下垂体性巨人 症患者を対象とした単回及び反 復皮下投与による第Ⅱ相臨床試 験	本剤	先端巨大症及び下垂 体性巨人症患者 32 例	評価
第Ⅲ相臨床試験： 非対照長期投与試験	先端巨大症、下垂体性巨人症を 対象とした長期投与試験	本剤	先端巨大症及び下垂 体性巨人症患者 32 例	評価

②海外臨床試験

試験名	試験内容	剤形	対象被験者	評価資料／参考資料
バイオアベイラビリティ (BA) 試験	健康成人を対象とし、本剤(60、 90 又は 120 mg)を深部皮下投 与したときの薬物動態を検討す る試験	本剤	ランレオチド酢酸塩速放性 製剤(IR 剤):健康成人 50 例 本剤:健康成人38例	評価
比較 BA 試験及び生物 学的同等性(BE)試験	健康成人を対象とし、本剤を検 討する無作為化、並行群間、二 重盲検、第Ⅰ相臨床試験	IR 剤/ 本剤	健康成人 42 例 (男女各 21 例、各用量/ 投与経路ごとに 6 例)	参考
	健康成人を対象とし、本剤の薬 物動態、薬力学、安全性プロフ ァイルをランレオチド酢酸塩徐 放性製剤(PR 剤)と比較する、 無作為化、並行群間、対照、二 重盲検、第Ⅰ相臨床試験	本剤	健康成人 24 例 (男女各 12 例、本剤 3 用量及び PR 剤に各 6 例ずつ)	参考
	健康成人を対象とし、IR 剤の 3 回皮下投与及び単回静脈内投 与後の忍容性、薬物動態、線 形性、絶対的バイオアベイラ ビリティを検討する試験	IR 剤	健康成人 白人 12 例(男性)	参考
臨床薬物動態(PK)試験	健康成人男性を対象とし、本剤 (60、90 又は 120 mg)を 3 ヶ所 の異なる部位に単回皮下投与 した際の局所忍容性を評価す る単盲検、第Ⅰ相臨床試験	本剤	健康成人 27 例 (男性、1 群当たり被験 者 3 例)	参考
	健康成人を対象とし、本剤を単 回皮下投与した際の薬物動態 プロファイル試験	本剤	健康成人 24 例 (男女各 12 例)	参考

V. 治療に関する項目

試験名	試験内容	剤形	対象被験者	評価資料／ 参考資料
臨床薬物動態(PK)試験	先端巨大症患者を対象とし、本剤(60、90又は120mg)を28日毎に4回深部皮下投与した際の薬物動態を検討する無作為化、並行群間、二重盲検、第II相臨床試験	本剤	先端巨大症患者18例 (男性6例、女性12例)	評価
	高度慢性腎不全患者を対象としたIR剤の薬物動態プロファイル試験	IR剤	慢性腎機能障害患者13例 健康成人12例	参考
	健康成人及び慢性肝機能障害患者を対象としたIR剤の薬物動態プロファイル試験	IR剤	慢性肝機能障害患者12例 健康成人12例	参考
	健康成人及び肝障害患者を対象としたIR剤の薬物動態プロファイル試験	IR剤	肝機能障害患者17例 健康成人12例	参考
	高齢者を対象としたIR剤の薬物動態プロファイル試験	IR剤	高齢者12例 (男女各6例) 非高齢者13例 (男性のみ13例)	参考
	白人及び日本人の健康成人を対象とし、IR剤7µg/kgを点滴静脈内投与した際の薬物動態の同等性及び忍容性を評価する単一施設、無作為化、二重盲検、クロスオーバー、プラセボ対照、第I相臨床試験	IR剤	白人29例 (男性18例、女性11例) 日本人29例 (男性18例、女性11例)	参考
	日本人の健康成人男性を対象とし、IR剤7µg/kgを短時間で静脈内投与及びIR剤7、21、42µg/kgを皮下投与した際の絶対的バイオアベイラビリティ、薬物動態プロファイル、安全性及び忍容性を検討する単一施設、無作為化、二重盲検、クロスオーバー、第I相臨床試験	IR剤	健康成人 日本人16例(男性)	参考
薬力学試験	健康成人を対象とし、IR剤(125µg、250µg、500µg)にて単回皮下注射、又はIR剤2000µgにて持続的(ポンプ)皮下投与した際の、GHの夜間分泌(自発性又はGH-RH刺激性)、消化管ホルモン(モチリン、セクレチン、膵臓ポリペプチド)及びTSHにおける薬力学的効果の評価試験	IR剤	健康成人男性16例	参考
	健康成人を対象とし、IR剤1000µgを単回皮下投与した際の、経口的誘発した高血糖中での炭水化物への忍容性、コルチゾール及び血漿中GHに対する効果を評価した、プラセボ対照、薬物動態パラメータ試験	IR剤	健康成人男性6例	参考
	健康成人を対象とし、IR剤(1000-2000-3000µg/24h)にて持続的(ポンプ)単回皮下投与した場合の炭水化物への忍容性及び血漿中GHに対する効果を、プラセボと比較評価した薬物動態パラメータ試験	IR剤	健康成人 白人8例(男性)	参考

V. 治療に関する項目

試験名	試験内容	剤形	対象被験者	評価資料／ 参考資料
薬力学試験	健康成人を対象とし、IR 剤 2000 µg/24h を7日間持続的(ポンプ)に皮下投与した際の、経口的に誘発した高血糖中の炭水化物への忍容性、及び IGF-I、膵臓ポリペプチド、モチリン、血清中 GIP に対する効果評価した、プラセボ対照試験	IR 剤	健康成人男性 6 例	参考
	健康成人を対象とし、PR 剤の胃酸分泌に対する影響及び安全性を検討する単盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、第I相臨床試験	PR 剤	健康成人男性 6 例	参考
	健康成人を対象とし、PR 剤の腎血行動態に対する影響を評価した臨床試験	PR 剤	健康成人 12 例	参考
	健康成人を対象とし、膵外分泌反応の抑制における PR 剤の有効性及び薬物動態を検討する単盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、第I相臨床試験	PR 剤	健康成人 6 例	参考
	健康成人を対象とし、食事刺激性の内臓血流に対する PR 剤の血行動態反応を検討する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー、第I相臨床試験	PR 剤	健康成人男性 6 例	参考
	健康成人を対象とし、流動食の消化及び十二指腸-盲腸通過時間に対する IR 剤の影響を評価した臨床試験	IR 剤	健康成人男性 8 例	参考
	糖尿病患者を対象とし、血糖、インスリン、グルカゴン、及び GH 濃度に及ぼす IR 剤の安全性並びに有効性を評価する非盲検、第I相臨床試験	IR 剤	糖尿病患者 20 例	参考
有効性及び安全性試験 (申請する適応症に関する 比較対照試験)	先端巨大症患者を対象とし、本剤(60、90 又は 120 mg)を単回深部皮下投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較評価する多施設共同、無作為化、二重盲検試験、続けて本剤(60、90 又は 120 mg)を反復深部皮下投与した単盲検、固定用量試験の後、非盲検で用量調節を行い、有効性及び安全性を評価する第II相臨床試験	本剤	先端巨大症患者 108 例	評価
	先端巨大症患者を対象とし、心臓弁閉鎖不全リスクに対するランレオチドの効果をおクレオチドと比較検討する単盲検、多施設共同、前向き、コホート試験	本剤	先端巨大症患者 225 例	評価
	ゾマトスタチンアナログによる治療を受けていない又は以前に治療を受けていた先端巨大症患者を対象とし、本剤(60、90 又は 120 mg)の有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、第III相臨床試験	本剤	先端巨大症患者 63 例	参考

V. 治療に関する項目

試験名	試験内容	剤形	対象被験者	評価資料／ 参考資料
有効性及び安全性試験 (申請する適応症に関する 比較対照試験)	IGF-I 異常値である先端巨大症患者を対象とし、本剤(60、90、120 mg)を反復深部皮下投与した際の有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、第II相臨床試験	本剤	先端巨大症患者 12 例	参考
	初発の先端巨大症患者の治療として、PR 剤の安全性及び有効性を検討する、非盲検、多施設共同、第II/III相臨床試験及び多施設共同、継続試験	PR 剤	先端巨大症患者 19 例	参考
	先端巨大症患者の治療として、PR 剤の安全性及び有効性を検討する非盲検、多施設共同、第II/III相臨床試験及び継続試験	PR 剤	先端巨大症患者 160 例	参考
有効性及び安全性試験 (非対照試験)	PR 剤 30 mg にて治療されていた先端巨大症患者を対象とし、本剤(60、90 又は 120 mg)を固定用量にて 3 回反復深部皮下投与した際の有効性を評価する非盲検、比較、多施設共同、第III相臨床試験	PR 剤/ 本剤	先端巨大症患者 124 例	参考
	PR 剤 30 mg にて治療した後、本剤の固定用量にて治療されていた先端巨大症患者を対象とし、本剤(60、90 又は 120 mg)を用量調節して反復深部皮下投与した際の有効性を評価する非盲検、比較、多施設共同、第III相臨床試験	本剤	先端巨大症患者 130 例	参考
	オクトレオチド LAR にて治療していた先端巨大症患者を対象とし、本剤 120 mg を 6 回反復深部皮下投与した際の有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、比較、投与間隔漸増、第III相臨床試験	本剤	先端巨大症患者 38 例	参考
	活動性先端巨大症患者における本剤 120 mg の有効性及び忍容性を評価する多施設共同、非盲検、第III相臨床試験	本剤	先端巨大症患者 64 例	参考
	PR 剤に反応性のある先端巨大症患者を対象とした本剤の有効性を比較検討する多施設共同、非盲検、第III相臨床試験	本剤	先端巨大症患者 98 例	参考
	PR 剤に反応性のある先端巨大症患者を対象とした本剤の長期投与における有効性を比較検討する多施設共同、非盲検、第III相臨床試験:継続長期投与試験	本剤	先端巨大症患者 84 例	参考
	本剤の投与について、先端巨大症患者又はそのパートナーによる実施可能性を評価する多施設共同、非盲検、比較対照、第IV相臨床試験	本剤	先端巨大症患者 30 例	参考
	先端巨大症患者を対象とした本剤の自己投与又は患者のパートナー投与を検討する多施設共同、非盲検、第IIIb 相臨床試験	本剤	先端巨大症患者 59 例	参考

V. 治療に関する項目

〈TSH 産生下垂体腫瘍〉

①国内臨床試験

試験名	試験内容	剤形	対象被験者	評価資料／参考資料
有効性及び安全性試験 (非対照試験)	TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とし、本剤(60 mg、90 mg、又は 120 mg)を反復深部皮下投与した際の有効性及び安全性を評価する多施設共同、用量調節、非盲検、第Ⅲ相臨床試験	本剤	TSH 産生下垂体腫瘍患者 13 例	評価

②海外臨床試験

試験名	試験内容	剤形	対象被験者	評価資料／参考資料
有効性及び安全性試験 (非対照試験)	TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とし、PR 剤 30 mg を反復筋肉内投与した際の有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、第Ⅲ相臨床試験	PR 剤	TSH 産生下垂体腫瘍患者 19 例	参考

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉

①国内臨床試験

試験名	試験内容	剤形	対象被験者	評価資料／参考資料
第Ⅱ相臨床試験： 有効性、安全性及び臨床薬物動態(PK)試験	切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者を対象とし、本剤 120 mg を反復深部皮下投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する多施設共同、非盲検臨床試験	本剤	切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者 32 例	評価
第Ⅱ相臨床試験： 有効性及び安全性試験(継続投与試験)	上記第Ⅱ相臨床試験で規定した本剤の投与が完了した患者を対象とし、継続投与時の安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検臨床試験:継続長期投与試験	本剤	切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者 17 例	評価

②海外臨床試験

試験名	試験内容	剤形	対象被験者	評価資料／参考資料
有効性及び安全性試験(申請する適応症に関する比較対照試験)	切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とし、本剤 120 mg を反復深部皮下投与した際の無増悪生存期間に対する作用を検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相臨床試験	本剤	切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管神経内分泌腫瘍患者 204 例	評価
	高分化型神経内分泌腫瘍患者を対象とし、本剤 120 mg 及び PR 剤 60 mg の臨床的及び生物学的非劣性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、第Ⅲ相臨床試験	本剤 PR 剤	高分化型神経内分泌腫瘍患者 60 例	参考

V. 治療に関する項目

試験名	試験内容	剤形	対象被験者	評価資料／ 参考資料
有効性及び安全性試験（申請する適応症に関する比較対照試験）	カルチノイド症候群の治療として、本剤の有効性及び安全性を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照第Ⅲ/Ⅳ相臨床試験	本剤	カルチノイド症候を伴う神経内分泌腫瘍患者 115 例	参考
有効性及び安全性試験（非対照試験）	切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者を対象とし、本剤 120mg を反復深部皮下投与した際の有効性（腫瘍増殖抑制）及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、第Ⅱ相臨床試験	本剤	切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者 30 例	評価
	カルチノイド症候を伴う神経内分泌腫瘍患者を対象とし、PR 剤 30 mg 及びオクトレオチドの忍容性、有効性及び安全性を比較する多施設共同、非盲検、クロスオーバー第Ⅲ相臨床試験	PR 剤	カルチノイド症候を伴う神経内分泌腫瘍患者 33 例	参考
	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相臨床試験に組み入れられた無症候性膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とし、本剤 120 mg を反復深部皮下投与した際の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、第Ⅲ相臨床試験：長期投与試験	本剤	無症候性膵・消化管神経内分泌腫瘍患者 89 例	参考
	カルチノイド腫瘍に伴う症状改善のため、本剤（60、90 又は 120 mg）を反復深部皮下投与した際の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、用量調節、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験	本剤	カルチノイド症候を伴う神経内分泌腫瘍患者 71 例	参考
	カルチノイド症候を伴う神経内分泌腫瘍患者を対象とし、PR 剤の有効性及び忍容性を評価する多施設共同、非盲検臨床試験	PR 剤	カルチノイド症候を伴う神経内分泌腫瘍患者 41 例	参考
	カルチノイド症候を伴う神経内分泌腫瘍患者を対象とし、PR 剤の有効性及び忍容性を評価する多施設共同、非盲検臨床試験	PR 剤	カルチノイド症候を伴う神経内分泌腫瘍患者 38 例	参考
	症候性神経内分泌腫瘍患者を対象とし、PR 剤の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、第Ⅲ相臨床試験	PR 剤 IR 剤	症候性神経内分泌腫瘍患者（カルチノイド症候、VIP オーマ、ガストリノーマ）55 例	参考
	本剤を自己注射した神経内分泌腫瘍患者を対象に、医療従事者による治療と自己又は介護者による投与のどちらの治療が好ましかったかの評価及び医療経済について評価する多施設共同、無作為化、非盲検、クロスオーバー、第Ⅳ相臨床試験	本剤	神経内分泌腫瘍患者 26 例	参考

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。

2) QT 間隔に対する影響

切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者 32 例を対象とした国内第 II 相臨床試験において、心電図パラメータ(心拍数、QTcB、QTcF、QT、RR)のベースライン時から最終観察時までの変化について評価した。最終観察時におけるベースラインからの平均変化量は、QTcB 及び QTcF でそれぞれ-7.32msec 及び-3.65 msec であった。本剤投与が临床上 QT/QTc 間隔に影響を及ぼす結果は認められなかった¹⁸⁾。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

【国内第Ⅱ相臨床試験】^{9,13)}

項目	内容															
試験デザイン	多施設共同非盲検無作為化並行群間用量反応試験															
対象	先端巨大症患者 29 例及び下垂体性巨人症患者 3 例の計 32 例															
試験方法	<p>ソマチュリン皮下注を単回投与期(8 週間)、その後の反復投与期(16 週間)の 2 つの期間に分け、ソマチュリン皮下注 60mg、90mg 又は 120mg を臀部に単回及び反復皮下投与した際の有効性、安全性を検討した。</p> <p>用法及び用量(添付文書より抜粋) 〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉 通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 カ月間、深部皮下に注射する。その後は患者の病態に応じて 60 mg、90 mg 又は 120 mg を 4 週毎に投与する。</p>															
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢 18 歳以上の患者 ・先端巨大症又は下垂体性巨人症と診断*され活動性が認められ**、下記のいずれかの基準を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) 仮登録日前 12 週間以内に前治療がない場合:仮登録時に平均血清 GH 濃度が 2.8ng/mL 超 2) 前治療がある場合:下表の登録基準を満たす <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">前治療薬</th> <th style="width: 25%;">仮登録時事前条件</th> <th style="width: 25%;">仮登録後 ウォッシュアウト 期間</th> <th style="width: 25%;">平均血清 GH 濃度の 条件</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ソマトスタチンアナログ徐放剤 (オクトレオチド酢酸塩徐放剤)</td> <td>仮登録日前 4 週間以内の使用なし</td> <td>4 週間</td> <td>(1)ウォッシュアウト後に 1.7 ng/mL 超、かつ仮登録時の 2 倍以上 (2)ウォッシュアウト後に 1.7 ng/mL 以下の場合、更に 2~6 週間のウォッシュアウト後に 1.7 ng/mL 超、かつ仮登録時の 2 倍以上</td> </tr> <tr> <td>ソマトスタチンアナログ(酢酸オクトレオチド注射剤)又はドパミン作動薬(メシル酸プロモクリプチン)***</td> <td>仮登録日前 12 週間以内(仮登録日を含む)に使用経験あり</td> <td>1 週間</td> <td>1.7 ng/mL 以下の場合、更に 2~6 週間のウォッシュアウト後に 1.7 ng/mL 超、かつ仮登録時の 2 倍以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>*参考:先端巨大症および下垂体性巨人症の診断の手引き 平成 17 年度改訂版 **過去に診断が確定されており、現在まで病態の変化(診断後に治癒が確認されたなど)がない場合は、改めて診断のための検査を実施する必要はない ***前治療薬としてカベルゴリンを使用の場合は「仮登録時の前提条件」は「仮登録日前 1 週間以内の使用なし」、「仮登録後ウォッシュアウト期間」は「1 週間」とする。</p>				前治療薬	仮登録時事前条件	仮登録後 ウォッシュアウト 期間	平均血清 GH 濃度の 条件	ソマトスタチンアナログ徐放剤 (オクトレオチド酢酸塩徐放剤)	仮登録日前 4 週間以内の使用なし	4 週間	(1)ウォッシュアウト後に 1.7 ng/mL 超、かつ仮登録時の 2 倍以上 (2)ウォッシュアウト後に 1.7 ng/mL 以下の場合、更に 2~6 週間のウォッシュアウト後に 1.7 ng/mL 超、かつ仮登録時の 2 倍以上	ソマトスタチンアナログ(酢酸オクトレオチド注射剤)又はドパミン作動薬(メシル酸プロモクリプチン)***	仮登録日前 12 週間以内(仮登録日を含む)に使用経験あり	1 週間	1.7 ng/mL 以下の場合、更に 2~6 週間のウォッシュアウト後に 1.7 ng/mL 超、かつ仮登録時の 2 倍以上
前治療薬	仮登録時事前条件	仮登録後 ウォッシュアウト 期間	平均血清 GH 濃度の 条件													
ソマトスタチンアナログ徐放剤 (オクトレオチド酢酸塩徐放剤)	仮登録日前 4 週間以内の使用なし	4 週間	(1)ウォッシュアウト後に 1.7 ng/mL 超、かつ仮登録時の 2 倍以上 (2)ウォッシュアウト後に 1.7 ng/mL 以下の場合、更に 2~6 週間のウォッシュアウト後に 1.7 ng/mL 超、かつ仮登録時の 2 倍以上													
ソマトスタチンアナログ(酢酸オクトレオチド注射剤)又はドパミン作動薬(メシル酸プロモクリプチン)***	仮登録日前 12 週間以内(仮登録日を含む)に使用経験あり	1 週間	1.7 ng/mL 以下の場合、更に 2~6 週間のウォッシュアウト後に 1.7 ng/mL 超、かつ仮登録時の 2 倍以上													

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・仮登録日前 1 年以内に先端巨大症又は下垂体性巨人症のための放射線療法を受けた患者 ・仮登録日前 3 ヶ月以内に脳下垂体手術を受けた患者 ・GH 受容体拮抗薬を投与された患者 ・AST (GOT) 又は ALT (GPT) が 100 IU 以上などの高度な肝疾患、又はクレアチニンが 2.0 mg/dL 以上などの高度な腎疾患を有する患者 ・第Ⅱ度以上の房室ブロックや治療を要する不整脈、又はその他の高度な心疾患を有する患者 ・仮登録日前 6 ヶ月以内に他の治験薬又は未承認医薬品を投与された患者 ・悪性腫瘍を有する患者 ・症候性の胆石症を有する患者
<p>主要評価項目</p>	<p>平均血清 GH 濃度*の低下率が 50%を超えた被験者割合:単回投与 4 週後</p> <p>* 平均血清 GH 濃度:午前中の空腹時を初回(0 時間)として、1、2 及び 3 時間後の計 4 回の採血によって得られた血清 GH 濃度の平均値</p>
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超えた被験者割合:反復投与(4 回目)4 週後 ・血清 IGF- I 濃度の正常化率** :単回投与 4 週後及び反復投与(4 回目)4 週後 ・平均血清 GH 濃度:単回投与 4 週後及び反復投与(4 回目)4 週後 ・血清 IGF- I 濃度:単回投与 4 週後及び反復投与(4 回目)4 週後 ・臨床症状の変化、など <p>** 血清 IGF- I 濃度の正常化率:血清 IGF- I 濃度が健康成人の年齢・性別基準値の範囲内に達した被験者割合</p>
<p>結果</p>	<p>① 平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超えた被験者割合(主要評価項目): 単回投与 4 週後及び反復投与(4 回目)4 週後</p> <p>本登録時と比較した単回投与 4 週後の平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超えた被験者割合は、下表のとおり用量に応じて増加した。</p> <p>また、反復投与(4 回目)4 週後においても、本登録時と比較した平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超えた被験者割合は、下表のとおり用量に応じて増加した。</p>

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p>② 血清 IGF- I 濃度の正常化率: 単回投与 4 週後及び反復投与 (4 回目) 4 週後 (副次評価項目)</p> <p>本登録時と比較した単回投与 4 週後の血清 IGF- I 濃度の正常化率は、下表のとおり用量に応じて増加した。また、本登録時と比較した反復投与 (4 回目) 4 週後の血清 IGF- I 濃度の正常化率は、下表のとおりであった。</p>																																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>平均血清 GH 濃度の低下率が 50% を超えた被験者割合</th> <th>血清 IGF-I 濃度の正常化率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">単回投与 4 週後</td> <td>60 mg (n=11)</td> <td>54.5% (6/11 例)</td> <td>18.2% (2/11 例)</td> </tr> <tr> <td>90 mg (n=10)</td> <td>60.0% (6/10 例)</td> <td>30.0% (3/10 例)</td> </tr> <tr> <td>120 mg (n=11)</td> <td>81.8% (9/11 例)</td> <td>45.5% (5/11 例)</td> </tr> <tr> <td>全被験者 (n=32)</td> <td>65.6% (21/32 例)</td> <td>31.3% (10/32 例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">反復投与 (4 回目) 4 週後</td> <td>60 mg (n=11)</td> <td>63.6% (7/11 例)</td> <td>45.5% (5/11 例)</td> </tr> <tr> <td>90 mg (n=10)</td> <td>90.0% (9/10 例)</td> <td>50.0% (5/10 例)</td> </tr> <tr> <td>120 mg (n=11)</td> <td>100.0% (11/11 例)</td> <td>36.4% (4/11 例)</td> </tr> <tr> <td>全被験者 (n=32)</td> <td>84.4% (27/32 例)</td> <td>43.8% (14/32 例)</td> </tr> </tbody> </table>					平均血清 GH 濃度の低下率が 50% を超えた被験者割合	血清 IGF-I 濃度の正常化率	単回投与 4 週後	60 mg (n=11)	54.5% (6/11 例)	18.2% (2/11 例)	90 mg (n=10)	60.0% (6/10 例)	30.0% (3/10 例)	120 mg (n=11)	81.8% (9/11 例)	45.5% (5/11 例)	全被験者 (n=32)	65.6% (21/32 例)	31.3% (10/32 例)	反復投与 (4 回目) 4 週後	60 mg (n=11)	63.6% (7/11 例)	45.5% (5/11 例)	90 mg (n=10)	90.0% (9/10 例)	50.0% (5/10 例)	120 mg (n=11)	100.0% (11/11 例)	36.4% (4/11 例)	全被験者 (n=32)	84.4% (27/32 例)	43.8% (14/32 例)																
		平均血清 GH 濃度の低下率が 50% を超えた被験者割合	血清 IGF-I 濃度の正常化率																																														
単回投与 4 週後	60 mg (n=11)	54.5% (6/11 例)	18.2% (2/11 例)																																														
	90 mg (n=10)	60.0% (6/10 例)	30.0% (3/10 例)																																														
	120 mg (n=11)	81.8% (9/11 例)	45.5% (5/11 例)																																														
	全被験者 (n=32)	65.6% (21/32 例)	31.3% (10/32 例)																																														
反復投与 (4 回目) 4 週後	60 mg (n=11)	63.6% (7/11 例)	45.5% (5/11 例)																																														
	90 mg (n=10)	90.0% (9/10 例)	50.0% (5/10 例)																																														
	120 mg (n=11)	100.0% (11/11 例)	36.4% (4/11 例)																																														
	全被験者 (n=32)	84.4% (27/32 例)	43.8% (14/32 例)																																														
<p>③ 平均血清 GH 濃度: 単回投与 4 週後及び反復投与 (4 回目) 4 週後 (副次評価項目)</p> <p>単回投与 4 週後及び反復投与 (4 回目) 4 週後における平均血清 GH 濃度は、いずれの用量群とも本登録時に比べて低下し、投与により経時的に低下することが認められた。</p>																																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>平均血清 GH 濃度 (µg/L)</th> <th>本登録時からの低下率 (%)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">平均値 ± 標準偏差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">本登録時</td> <td>60 mg (n=11)</td> <td>11.78 ± 11.43</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>90 mg (n=10)</td> <td>10.80 ± 9.98</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>120 mg (n=11)</td> <td>26.44 ± 38.46</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>全被験者 (n=32)</td> <td>16.51 ± 24.53</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">単回投与 4 週後</td> <td>60 mg (n=11)</td> <td>7.31 ± 14.27</td> <td>40.08 ± 50.80</td> </tr> <tr> <td>90 mg (n=10)</td> <td>4.94 ± 4.79</td> <td>44.84 ± 39.92</td> </tr> <tr> <td>120 mg (n=11)</td> <td>5.20 ± 5.75</td> <td>64.36 ± 24.28</td> </tr> <tr> <td>全被験者 (n=32)</td> <td>5.84 ± 9.18</td> <td>49.91 ± 40.03</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">反復投与 (4 回目) 4 週後</td> <td>60 mg (n=11)</td> <td>4.59 ± 6.30</td> <td>58.40 ± 22.30</td> </tr> <tr> <td>90 mg (n=10)</td> <td>3.47 ± 3.66</td> <td>63.14 ± 26.23</td> </tr> <tr> <td>120 mg (n=11)</td> <td>3.62 ± 2.65</td> <td>70.54 ± 15.85</td> </tr> <tr> <td>全被験者 (n=32)</td> <td>3.91 ± 4.38</td> <td>64.06 ± 21.63</td> </tr> </tbody> </table>					平均血清 GH 濃度 (µg/L)	本登録時からの低下率 (%)			平均値 ± 標準偏差		本登録時	60 mg (n=11)	11.78 ± 11.43	—	90 mg (n=10)	10.80 ± 9.98	—	120 mg (n=11)	26.44 ± 38.46	—	全被験者 (n=32)	16.51 ± 24.53	—	単回投与 4 週後	60 mg (n=11)	7.31 ± 14.27	40.08 ± 50.80	90 mg (n=10)	4.94 ± 4.79	44.84 ± 39.92	120 mg (n=11)	5.20 ± 5.75	64.36 ± 24.28	全被験者 (n=32)	5.84 ± 9.18	49.91 ± 40.03	反復投与 (4 回目) 4 週後	60 mg (n=11)	4.59 ± 6.30	58.40 ± 22.30	90 mg (n=10)	3.47 ± 3.66	63.14 ± 26.23	120 mg (n=11)	3.62 ± 2.65	70.54 ± 15.85	全被験者 (n=32)	3.91 ± 4.38	64.06 ± 21.63
		平均血清 GH 濃度 (µg/L)	本登録時からの低下率 (%)																																														
		平均値 ± 標準偏差																																															
本登録時	60 mg (n=11)	11.78 ± 11.43	—																																														
	90 mg (n=10)	10.80 ± 9.98	—																																														
	120 mg (n=11)	26.44 ± 38.46	—																																														
	全被験者 (n=32)	16.51 ± 24.53	—																																														
単回投与 4 週後	60 mg (n=11)	7.31 ± 14.27	40.08 ± 50.80																																														
	90 mg (n=10)	4.94 ± 4.79	44.84 ± 39.92																																														
	120 mg (n=11)	5.20 ± 5.75	64.36 ± 24.28																																														
	全被験者 (n=32)	5.84 ± 9.18	49.91 ± 40.03																																														
反復投与 (4 回目) 4 週後	60 mg (n=11)	4.59 ± 6.30	58.40 ± 22.30																																														
	90 mg (n=10)	3.47 ± 3.66	63.14 ± 26.23																																														
	120 mg (n=11)	3.62 ± 2.65	70.54 ± 15.85																																														
	全被験者 (n=32)	3.91 ± 4.38	64.06 ± 21.63																																														

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	④ 血清 IGF- I 濃度:単回投与 4 週後及び反復投与(4 回目)4 週後(副次評価項目)			
	単回投与 4 週後及び反復投与(4 回目)4 週後の血清 IGF- I 濃度は、いずれの用量群とも本登録時に比べて低下し、投与により経時的に低下することが認められた。			
			血清 IGF- I 濃度 (ng/mL)	本登録時からの 低下率(%)
			平均値 ± 標準偏差	
	本登録時	60 mg (n=11)	626.0 ± 218.2	—
		90 mg (n=10)	553.2 ± 152.5	—
		120 mg (n=11)	518.0 ± 214.7	—
		全被験者 (n=32)	566.1 ± 197.8	—
	単回投与 4 週後	60 mg (n=11)	402.2 ± 191.6	35.86 ± 17.71
		90 mg (n=10)	356.9 ± 201.7	36.39 ± 23.46
		120 mg (n=11)	323.5 ± 177.4	37.08 ± 23.05
		全被験者 (n=32)	361.0 ± 186.9	36.45 ± 20.80
	反復投与 (4 回目) 4 週後	60 mg (n=11)	348.0 ± 203.9	44.62 ± 19.95
		90 mg (n=10)	318.2 ± 202.3	44.29 ± 23.42
		120 mg (n=10)	297.2 ± 172.9	43.99 ± 21.52
		全被験者 (n=32)	321.2 ± 188.2	44.30 ± 20.91
	⑤ 臨床症状の変化:単回投与 4 週後及び反復投与(4 回目)4 週後(副次評価項目)			
	臨床症状の変化は、本登録時と比べて単回投与 4 週後では、四肢末端の腫脹で 53.1% (17/32 例)、発汗過多で 34.4% (11/32 例) 及び疲労感で 28.1% (9/32 例) の被験者に「改善」が認められた。一方、疲労感、関節痛でそれぞれ 15.6% (5/32 例) の被験者に「悪化」が認められた。			
	また、反復投与(4 回目)4 週後では、四肢末端の腫脹で 62.5% (20/32 例)、発汗過多で 43.8% (14/32 例) の被験者に「改善」が認められた。			
	全被験者における単回投与 4 週後の臨床症状の変化			
臨床症状	改善	不変	悪化	
頭痛 (n=32)	21.9% (7/32 例)	75.0% (24/32 例)	3.1% (1/32 例)	
発汗過多 (n=32)	34.4% (11/32 例)	62.5% (20/32 例)	3.1% (1/32 例)	
疲労感 (n=32)	28.1% (9/32 例)	56.3% (18/32 例)	15.6% (5/32 例)	
四肢末端の腫脹 (n=32)	53.1% (17/32 例)	43.8% (14/32 例)	3.1% (1/32 例)	
感覚異常 (手根管症候群を含む) (n=32)	12.5% (4/32 例)	84.4% (27/32 例)	3.1% (1/32 例)	
関節痛 (n=32)	6.3% (2/32 例)	78.1% (25/32 例)	15.6% (5/32 例)	
勃起不全 (男性のみ) (n=14)	0.0% (0/14 例)	100.0% (14/14 例)	0.0% (0/14 例)	
希発月経 (女性のみ) (n=10)	20.0% (2/10 例)	80.0% (8/10 例)	0.0% (0/10 例)	
※全被験者における単回投与 4 週後の臨床症状の変化は、本登録時の各症状の程度と比較し、「改善」、「不変」及び「悪化」の別で集計した。				

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	全被験者における反復投与(4回目)4週後の臨床症状の変化			
	臨床症状	改善	不変	悪化
	頭痛 (n=32)	21.9% (7/32 例)	71.9% (23/32 例)	6.3% (2/32 例)
	発汗過多 (n=32)	43.8% (14/32 例)	50.0% (16/32 例)	6.3% (2/32 例)
	疲労感 (n=32)	15.6% (5/32 例)	78.1% (25/32 例)	6.3% (2/32 例)
	四肢末端の腫脹 (n=32)	62.5% (20/32 例)	37.5% (12/32 例)	0.0% (0/32 例)
	感覚異常 (手根管症候群を含む) (n=32)	21.9% (7/32 例)	71.9% (23/32 例)	6.3% (2/32 例)
	関節痛 (n=32)	12.5% (4/32 例)	84.4% (27/32 例)	3.1% (1/32 例)
	勃起不全 (男性のみ) (n=14)	7.1% (1/14 例)	92.9% (13/14 例)	0.0% (0/14 例)
	希発月経 (女性のみ) (n=10)	20.0% (2/10 例)	70.0% (7/10 例)	100% (1/10 例)
<p>※全被験者における反復投与(4回目)4週後の臨床症状の変化は、本登録時の各症状の程度と比較し、「改善」、「不変」及び「悪化」の別で集計した。</p> <p>⑥ 副作用 全 2 投与期間(単回及び反復投与期)を通じて副作用は、32 例中 27 例(84.4%)に認められた。重篤な副作用は認められなかった。主な副作用は、注射部位硬結 53.1%(17/32 例)、白色便 40.6%(13/32 例)、下痢 31.3%(10/32 例)、注射部位疼痛 15.6%(5/32 例)、胆石症 15.6%(5/32 例)であった。</p>				

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉

【国内第Ⅱ相臨床試験】^{18,20)}

項目	内容
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者 32 例
試験方法	ソマチュリン皮下注 120mg を 4 週毎に 48 週間反復深部皮下投与した際の有効性及び安全性を検討した。 用法及び用量(添付文書より抜粋) 〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉 通常、成人にはランレオチドとして 120 mg を 4 週毎に、深部皮下に注射する。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 20 歳以上の患者 ・ 病理組織学的診断によりグレード 1 又はグレード 2 の神経内分泌腫瘍と確認された患者 ・ 腫瘍が転移若しくは局所で浸潤し、手術(再手術を含む)が不適応な患者、又は手術を希望しない患者 ・ RECIST(ver.1.1)に基づき、測定可能と定義される病変を有する患者 ・ WHO パフォーマンスステータスが 0 から 2 の患者

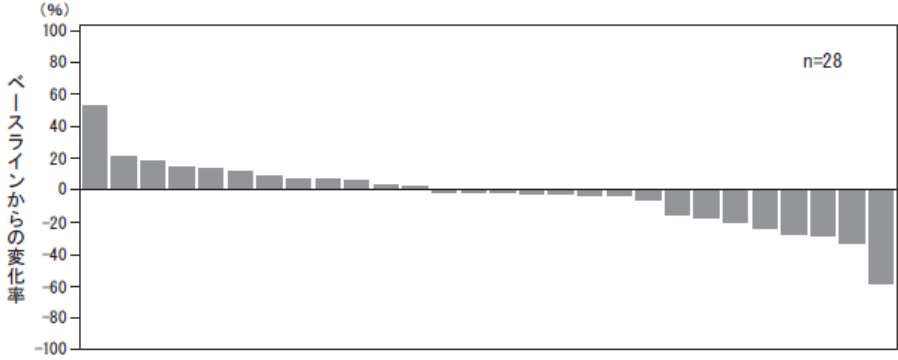
V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低分化型の神経内分泌癌、高悪性度の神経内分泌癌、杯細胞カルチノイドの患者 ・ 本登録前検査前 8 週以内*にオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤、ランレオチド酢酸塩徐放性製剤を投与された患者 ・ 本登録前検査前 1 週以内*にオクトレオチド酢酸塩注射液を投与された患者 ・ 本登録前検査前 4 週以内*に哺乳類ラパマイシン標的蛋白質阻害剤 (mTOR 阻害剤)、マルチターゲット型チロシンキナーゼ阻害剤 (MTK 阻害剤) を投与された患者 ・ 本登録前検査前に放射性核種標識ペプチド治療 (PRRT) を受けた患者 ・ 本登録前検査前 4 週以内*に放射線療法、8 週以内*に化学療法、ラジオ波焼灼療法又は凍結融解壊死療法、24 週以内*にインターフェロンの投与、動脈塞栓療法 (TAE) 又は動脈塞栓化学療法 (TACE) を受けた患者 ・ 本登録前検査前 12 週以内*に神経内分泌腫瘍に関連する手術を受けた患者 ・ 本登録前検査前 8 週以内*に他の治験薬又は未承認医薬品を投与された患者 ・ 症候性の胆石症を有する患者 ・ AST 又は ALT が $2.5 \times \text{ULN}$ 以上 (神経内分泌腫瘍による肝機能異常がみられる場合は、$5 \times \text{ULN}$ 以上) の患者 ・ 血清クレアチニンが 2 mg/dL 以上の患者 ・ 第 II 度以上の房室ブロックや治療を要する不整脈、又はその他の重度な心疾患を有する患者 <p>* 本登録前検査日の指定期間前の同一曜日以降と定義した。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>投与開始 24 週後におけるクリニカルベネフィット率 (CBR)</p>
<p>主な 副次評価項目</p>	<ol style="list-style-type: none"> ① 無増悪生存期間 (PFS) ② 投与開始 24、48 週後に生存しており、かつ疾患の増悪 (PD) が確認されていない被験者の割合 ③ 全生存期間 (OS) ④ 投与開始 24、48 週後における客観的奏効率 (ORR) ⑤ 標的病変の腫瘍径和の変化率 ⑥ クロモグラニン A (CgA) 濃度の変化 ⑦ 欧州がん研究治療機関 QOL 質問票 [EORTC-QLQ-C30] (ver.3.0) を用いた QOL 評価
<p>解析計画</p>	<p>有効性評価に関する最大の解析対象集団 (FAS) は 28 例とした。主要解析は投与開始 24 週後における CBR については点推定値及び F 分布に基づく正確な 95% 信頼区間 (CI) を算出した。副次解析は投与開始 24、48 週後における ORR については点推定値及び F 分布に基づく正確な 95% CI を算出した。PFS、OS については Kaplan-Meier 曲線を作成し、中央値とその 95% CI を算出した。検査時点事に標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の記述統計量を算出し、Waterfall Plot を作成した。</p>

V. 治療に関する項目

結果	主要評価項目:投与開始 24 週後における CBR 24 週後の CBR は 64.3% (18 例/28 例、95% CI:44.1~81.4)であった。															
	<table border="1"> <tr> <td rowspan="6">投与開始 24 週後の 最良総合効果</td> <td>完全奏効(CR)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>部分奏効(PR)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>症状安定(SD)</td> <td>22/28 例(78.6%)</td> </tr> <tr> <td>疾患の増悪(PD)</td> <td>6/28 例(21.4%)</td> </tr> <tr> <td>評価不能(NE)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>0</td> </tr> </table>	投与開始 24 週後の 最良総合効果	完全奏効(CR)	0	部分奏効(PR)	0	症状安定(SD)	22/28 例(78.6%)	疾患の増悪(PD)	6/28 例(21.4%)	評価不能(NE)	0	不明	0	<table border="1"> <tr> <td>CBR (CR+PR+評価時点まで継続する SD)</td> <td>18 例 (64.3%、95%CI:44.1~81.4)</td> </tr> </table>	CBR (CR+PR+評価時点まで継続する SD)
投与開始 24 週後の 最良総合効果	完全奏効(CR)		0													
	部分奏効(PR)		0													
	症状安定(SD)		22/28 例(78.6%)													
	疾患の増悪(PD)		6/28 例(21.4%)													
	評価不能(NE)		0													
	不明	0														
CBR (CR+PR+評価時点まで継続する SD)	18 例 (64.3%、95%CI:44.1~81.4)															
RECIST (ver.1.1)に基づく中央判定評価																
副次評価項目																
① PFS																
PFS 中央値は 36.3 週 (95% CI:24.1~49.1)であった。																
<p style="text-align: center;">PFS (Kaplan-Meier 曲線)</p> <table border="1"> <tr> <td>リスク集団(at risk数)</td> <td>120 mg群</td> <td>28</td> <td>25</td> <td>20</td> <td>16</td> <td>11</td> </tr> </table>			リスク集団(at risk数)	120 mg群	28	25	20	16	11							
リスク集団(at risk数)	120 mg群	28	25	20	16	11										
② 投与開始 24、48 週後に生存しており、かつ PD が確認されていない被験者の割合 生存しており、かつ PD が確認されていない被験者の割合は、投与開始 24 週後で 71.4% (95% CI:50.9~84.6)、投与開始 48 週後で 39.3% (95% CI:21.7~56.5)であった。																
③ OS 死亡例は 4 例と少なく、OS 中央値を算出することができなかった。																

V. 治療に関する項目

<p>結果 (つづき)</p>	<p>④ 投与開始 24、48 週後における ORR 中央判定による最良総合効果で CR 又は PR を確定した被験者は認められず、投与開始 24 週後及び 48 週後の ORR はともに 0% (95% CI: 0.0~12.3) であった。</p> <p>⑤ 標的病変の腫瘍径和の変化率 ベースラインからの標的病変の腫瘍径和の変化率が 30% 以上の減少を示した被験者は 2 例で、標的病変の腫瘍径和がベースラインより増大を認めていない被験者の割合は、最良の変化率を示した時点で 57.1% (16/28 例) であった。</p> <p style="text-align: center;">最良時点における標的病変の腫瘍径和の変化率 (Waterfall Plot)</p>  <p>⑥ CgA 濃度の変化 神経内分泌腫瘍の腫瘍マーカーである CgA 濃度は、ベースライン時に 100 ng/mL を超えていた 17 例について、最終検査時点で 50% 以上の減少を示した被験者の割合は、64.7% (11/17 例) であった。</p> <p>⑦ EORTC-QLQ-C30 (ver.3.0) を用いた QOL 評価 EORTC-QLQ-C30 の変換スコアのベースラインからの変化率について、悪心・嘔吐、呼吸困難及び食欲不振が比較的高かったが、QOL 評価の全体として、大きな変化は認められなかった。</p>
	<p>薬物動態 初回投与後の血清中薬物濃度 (平均値 ± 標準偏差) は投与後 3.94 時間 (中央値) で最高血清中濃度 (C_{max}) が 20.18 ± 18.17 ng/mL に達した後、緩徐に減少し、投与開始 4 週後のトラフ濃度 ($C_{min,4w}$) は 3.07 ± 1.37 ng/mL となった。投与開始 20 週後の C_{max} は 24.17 ± 20.22 ng/mL、$C_{min,24w}$ は 6.06 ± 3.26 ng/mL であり、最高血清中濃度到達時間 ($t_{max,20w}$) の中央値は 3.83 時間であった。各測定時点でのトラフ濃度は、$C_{min,4w}$: 3.07 ± 1.37 ng/mL、$C_{min,8w}$: 4.37 ± 2.08 ng/mL、$C_{min,12w}$: 5.32 ± 3.31 ng/mL、$C_{min,16w}$: 5.33 ± 2.10 ng/mL、$C_{min,20w}$: 5.62 ± 2.72 ng/mL、$C_{min,24w}$: 6.06 ± 3.26 ng/mL、$C_{min,36w}$: 5.32 ± 1.97 ng/mL、及び $C_{min,48w}$: 5.63 ± 2.11 ng/mL であった。血清中薬物濃度は、投与開始後 12 週 (4 回目の投与前) でほぼ定常状態に達したと考えられた。</p>

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p>安全性評価</p> <p>① 副作用 副作用(臨床検査値の異常を含む)は32例中27例(84.4%)に認められ、そのうちグレード3以上の副作用は5例(15.6%)で、膵炎、上腹部痛、高血糖、コントロール不良の糖尿病、高血圧及び血中ブドウ糖増加各1件であった。主な副作用は、注射部位硬結28.1%(9/32例)、白色便18.8%(6/32例)、鼓腸12.5%(4/32例)等であった。</p> <p>② 臨床検査、バイタルサイン及び標準12誘導心電図検査 臨床問題となる変化は認められなかった。</p> <p>③ 抗ランレオチド抗体検査 2例で抗ランレオチド抗体陽性が認められた。いずれの被験者も抗体陽性の検査時点以降を含む治験期間中に有効性の欠如は認められず、過敏症を含めた抗体に起因すると考えられる副作用の発現は認められなかった。</p>
-------------	---

【国内第Ⅱ相臨床試験:継続投与試験】^{19,20)}

項目	内容
試験デザイン	多施設共同非盲検継続投与試験
対象	<p>切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者17例</p> <p>有効性は、国内第Ⅱ相臨床試験とその継続投与試験を併合した28例*で解析した。</p> <p>*RECIST(ver.1.1)に基づき、測定可能と定義される病変を有しないと判定された4例を除く</p>
試験方法	<p>ソマチュリン皮下注120mg(本剤)を4週毎に反復深部皮下投与した際の長期投与における安全性、有効性を検討した。</p> <p>用法及び用量(添付文書より抜粋) (膵・消化管神経内分泌腫瘍) 通常、成人にはランレオチドとして120mgを4週毎に、深部皮下に注射する。</p>
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 登録時までに国内第Ⅱ相臨床試験(48週間)で規定した治験薬の投与を完了した患者 本剤の継続投与を希望する患者 治験責任医師又は治験分担医師が本剤の投与継続を医学的に問題ないと判断した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 登録時までに国内第Ⅱ相臨床試験(48週間)を中止した患者 神経内分泌腫瘍以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者 神経内分泌腫瘍以外の悪性腫瘍を合併している患者。ただし以下を除く <ul style="list-style-type: none"> 皮膚基底細胞癌、子宮又は子宮頸部の上皮内癌 適切な治療を受け、国内第Ⅱ相臨床試験(48週間)の本登録以降、完全奏効状態 ソマトスタチンアナログに対する過敏症、又はその既往を有する患者

V. 治療に関する項目

<p>主な評価項目</p>	<p>有効性評価</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 客観的奏効率(ORR) ② 無増悪生存期間(PFS) ③ 全生存期間(OS) ④ 標的病変の腫瘍径和の変化率 ⑤ クロモグラニン(CgA)濃度の変化 ⑥ 欧州がん研究治療機関 QOL 質問票[EORTC-QLQ-C30] (ver.3.0)を用いた QOL 評価 <p>安全性評価</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 副作用 ② 臨床検査、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図検査
<p>主要評価項目に関する統計及び解析方法</p>	<p>安全性の解析</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 有害事象 有害事象及び副作用について、重症度、重篤度、発現時期別に発現例数、発現率、及び発現件数を集計した。 また、治験責任医師又は治験分担医師が症例報告書に記載した有害事象名を MedDRA により下層語 (LLT) に読み替え、器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いて発現例数、発現率及び発現件数を集計した。 (2) 臨床検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、及び 腹部(胆嚢) エコー 検査項目ごと、検査時点ごとに記述統計量の算出又は集計した。 また、臨床検査、バイタルサインは検査項目ごとに異常値に関する集計を行う。本報告のデータカットオフ時点まで抗体ランレオチド抗体の評価は実施していないため集計は行わなかった。 <p>有効性の解析</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 無増悪生存期間 (PFS) について、 Kaplan-Meier 曲線 を作成し、中央値とその 95% 信頼区間 CI を算出した。 (2) 全生存期間 (OS) について、 Kaplan Meier Plot を作成し、中央値とその 95% CI を算出した。 (3) 客観的奏効率について、点推定値及び F 分布に基づく正確な 95% CI を算出した。 (4) 標的病変の腫瘍径 和 の変化率について、検査時点ごとに記述統計量を算出し、 Waterfall Plot を作成した。 (5) CgA 濃度について、検査時点ごとに変化量の記述統計量を算出した。 (6) EORTC QLQ C30 を用いた QOL 評価について、検査時点ごとに変化量の記述統計量を算出した。

V. 治療に関する項目

結果

有効性評価

① ORR

中央判定による最良総合効果で PR が確定した被験者が 1 例であり、投与開始 60 週後における ORR は 3.6% (1/28 例、95% CI:0.1~18.3) であった。

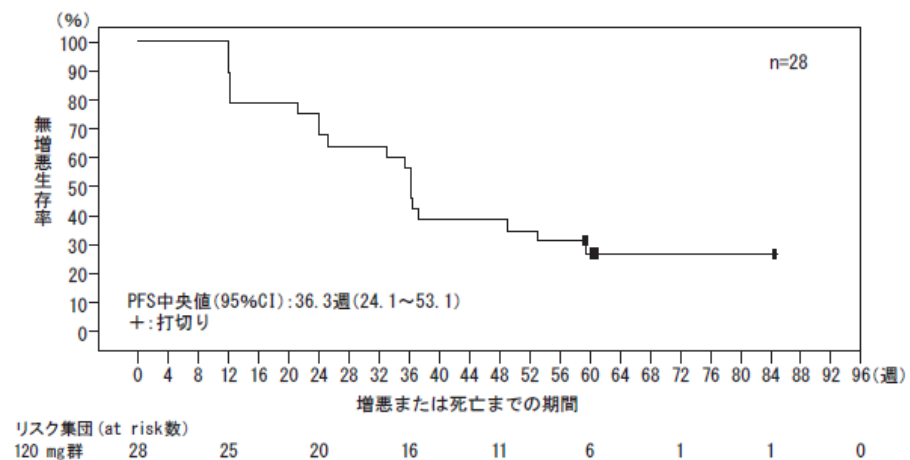
投与開始 60 週後の 最良総合効果	完全奏効 (CR)	0
	部分奏効 (PR)	1/28 例 (3.6%)
	症状安定 (SD)	21/28 例 (75.0%)
	疾患の増悪 (PD)	6/28 例 (21.4%)
	評価不能 (NE)	0
	不明	0
ORR (CR+PR)		1 例 (3.6%、95%CI:0.1~18.3)

RECIST (ver.1.1) に基づく中央判定評価

② PFS

国内第 II 相臨床試験 (48 週間) の本剤初回投与日を起点とした PFS 中央値は、36.3 週 (95% CI: 24.1~53.1) であった。

PFS (Kaplan-Meier 曲線)



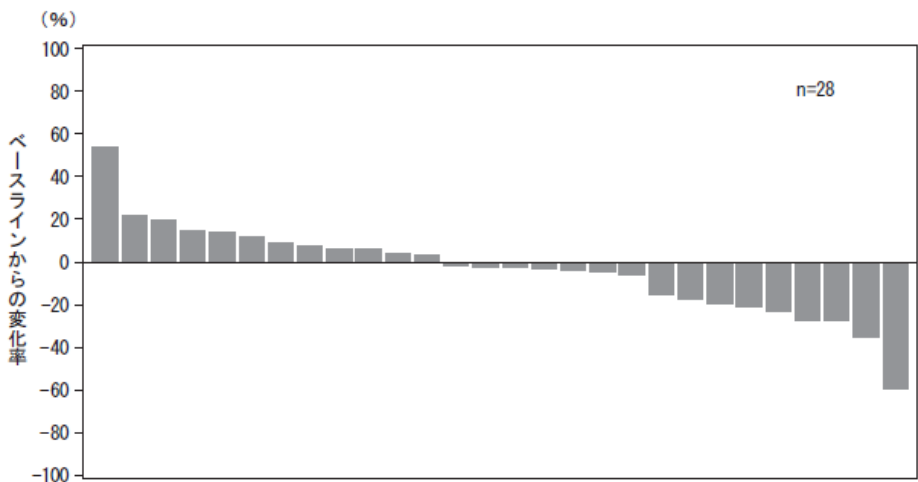
③ OS

投与開始 48 週までの死亡例は 4 例であった。本治験の観察期間中に新たな死亡例はなく、OS 中央値は算出できなかった。

④ 標的病変の腫瘍径和の変化率

被験者ごとに最良の変化率を示した時点で、標的病変の腫瘍径和の平均変化率は 3.6% であり、最小値は -58.5%、最大値は 53.4% であった。標的病変の腫瘍径和がベースラインより増加を認めていない被験者の割合は、最良の変化率を示した時点で 57.1% (16/28 例) であった。

V. 治療に関する項目

<p>結果 (つづき)</p>	<p style="text-align: center;">最良時点における標的病変の腫瘍径和の変化率 (Waterfall Plot)</p>  <p>⑤ CgA 濃度の変化 国内第Ⅱ相臨床試験 (48 週間) の初回投与日 (ベースライン) に CgA 濃度 100 ng/mL を超えていた 17 例のうち、最終検査時点でベースラインより 50% 以上の減少を示した被験者の割合は 64.7% (11/17 例) であった。</p> <p>⑥ EORTC QLQ-C30 (ver.3.0) を用いた QOL 評価 EORTC-QLQ-C30 の変換スコアの国内第Ⅱ相臨床試験 (48 週間) の初回投与日からの変化率が大きかった項目として、本治験で新たに疼痛及び不眠症が認められたが、QOL 評価の全体として、重要な変化は認められなかった。</p> <p>安全性評価</p> <p>① 副作用 副作用 (臨床検査値の異常を含む) は 17 例中 15 例 (88.2%) に認められ、そのうちグレード 3 以上の副作用は 2 例 (11.8%) で、膵炎及び糖尿病各 1 件であった。主な副作用は、白色便 29.4% (5/17 例)、注射部位硬結 23.5% (4/17 例)、糖尿病 23.5% (4/17 例)、鼓腸 17.6% (3/17 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 11.8% (2/17 例)、腹部膨満、腹痛、下痢、注射部位疼痛及び倦怠感各 11.8% (2/17 例) であった。</p> <p>② 臨床検査、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図検査 臨床上問題となる変化は認められなかった。</p>
---------------------	--

V. 治療に関する項目

【海外第Ⅱ相臨床試験】^{16,17)}

項目	内容
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者 30 例
試験方法	ソマチクリン皮下注 120mg を 4 週毎に 92 週間反復深部皮下投与した際の有効性、安全性を検討した。 用法及び用量(添付文書より抜粋) (膵・消化管神経内分泌腫瘍) 通常、成人にはランレオチドとして 120 mg を 4 週毎に、深部皮下に注射する。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 18 歳以上の患者 ・ 病理組織学的に高分化型神経内分泌腫瘍又はカルチノーマ(WHO 分類に基づく)と診断された患者 ・ RECIST(ver.1.0)に基づき、測定可能な病変を有する患者 ・ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンスステータスが 0 から 2 の患者 ・ オクトレオスキャン陽性の患者
主要評価項目	無増悪生存期間 (PFS)
副次評価項目	<ol style="list-style-type: none"> ① PFS の予測因子 ② 腫瘍病変の完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) ③ 標的病変の腫瘍径和の変化 ④ 腫瘍マーカー濃度の変化 ⑤ 症状抑制 ⑥ 欧州がん研究治療機関 QOL 質問票 [EORTC-QLQ-C30] を用いた QOL 評価
主要評価項目に関する統計及び解析方法	<p>カプラン・マイヤー法を用いて PFS の中央値及び 95% 信頼区間 (CI) を算出した。PFS は、RECIST (ver.1.0) による PD 又は早期死亡までの期間に基づき評価した。症例数は実施可能性を考慮し 30 名とした。PFS 及び腫瘍増殖抑制の予測因子は、Cox 回帰モデルによる多変量解析を用い、変数減少法により有意水準 0.2 でモデル変数を絞ることにより特定した。多変量解析に組入れる潜在的予後因子を特定するため、単変量解析を最初に実施した。その後、多変量解析を用い、変数減少法により有意水準 0.2 でモデル変数を絞り込んだ。各被験者におけるクロモグラニン A (CgA) のベースライン以降の異常値から基準値への変化について McNemar 検定により検討した。更に、正規性の前提が著しく破られていなければ (P<0.01) 両側 Student T 検定により、又はノンパラメトリック法である Wilcoxon の符号付き順位検定により、CgA 濃度の平均変化率、尿中 5 Hydroxyindole acetic acid 5-HIAA 濃度の平均変化率、及び EORTC-QLQ-C30 質問票のスコアの検定を実施した。</p>

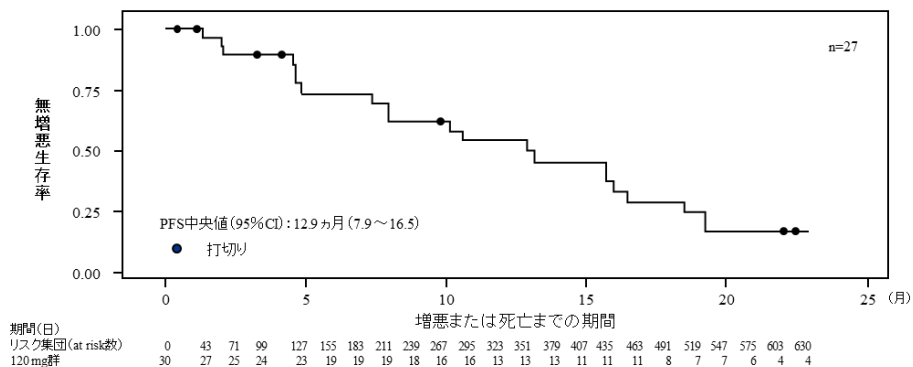
V. 治療に関する項目

結果

主要評価項目:PFS

PFS 中央値は、12.9 カ月 (95% CI:7.9~16.5) であった。

PFS (Kaplan-Meier 曲線)



RECIST (ver.1.0) に基づく評価

副次評価項目

① PFS の予測因子

Cox 回帰モデルによる PFS の単変量解析及び多変量解析を実施した結果、多変量解析において、PFS の予測因子として示されたのは、Ki67 (増殖指数) のみであり (ハザード比=1.170、 $p=0.0178$ 、95% CI:1.03~1.33)、Ki67 が低値であるほど PFS の延長が予測された。

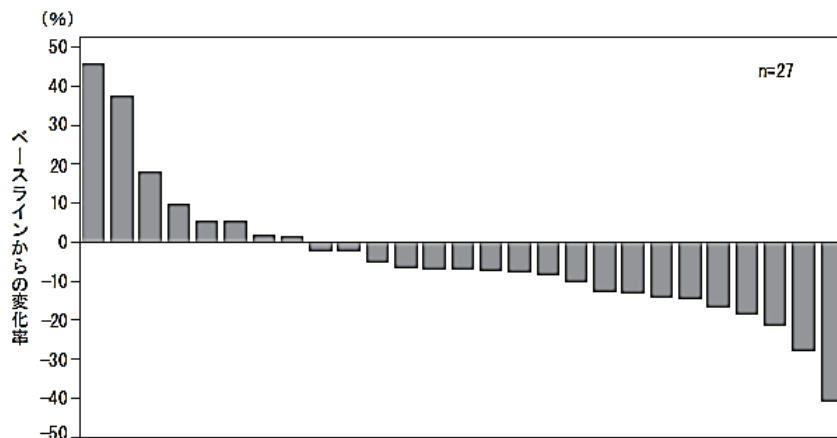
② 腫瘍病変の CR 又は PR

本治験期間中に CR 又は PR 確定を認めた被験者はいなかった。

③ 標的病変の腫瘍径和の変化

27 例のうち 19 例で、治療による最良効果として標的病変の腫瘍径和がベースラインより増大を認めず、1 例で RECIST (ver.1.0) に基づく 30% 以上の減少を認めた。

標的病変の腫瘍径和の変化率 (Waterfall Plot)



V. 治療に関する項目

<p>結果 (つづき)</p>	<p>④ 腫瘍マーカー濃度の変化</p> <p>1)クロモグラニン A (CgA) ベースライン時の CgA 濃度は、平均値±標準偏差が 3519.90±12014.14 μg/L、中央値が 332.50 μg/L (範囲:44.1~66056.0)であった。投与開始 8 週後の CgA 濃度(平均値±標準偏差)は、1073.45±1966.86 μg/L であった。CgA 濃度が正常化及び/又はベースラインから 30%以上減少した被験者の割合は投与開始 8 週後で 70.4%であり(19/27 例、95% CI:53.1~87.6、McNemar 検定:0.0002)、治験終了までほぼ同様の推移が示された(53.3~66.7%)。</p> <p>2)5-HIAA 機能性神経内分泌腫瘍患者 19 例におけるベースライン時の尿中 5-HIAA 濃度は、平均値±標準偏差が 292.0±462.5 μmol/d、中央値が 114.0 μmol/d(範囲:19.9~1684.1)であった。投与開始 8 週後の尿中 5-HIAA 濃度(平均値±標準偏差)は、198.8±369.7 μmol/d であった。尿中 5-HIAA 濃度のベースラインからの変化率は、投与期間を通して平均値が-62.9~-9.6%、中央値が-63.5~-28.5%の範囲で変動した。</p> <p>⑤ 症状抑制 対象患者 30 例のうち 19 例が機能性神経内分泌腫瘍であった。機能性神経内分泌腫瘍患者 19 例のうちベースライン時に 9 例で神経内分泌腫瘍に関連する下痢・紅潮等の症状を認め、そのうち 4 例は本剤 120 mg 投与により症状が抑制された。</p> <p>⑥ EORTC-QLQ-C30 を用いた QOL 評価 EORTC-QLQ-C30 の変換スコアについて、3 種類の機能尺度(全体、役割機能及び感情機能)及び 3 種類の症状尺度又は単独項目(悪心及び嘔吐、下痢、疼痛)で改善が認められた。</p> <p>安全性評価:副作用 副作用(臨床検査値の異常を含む)は 30 例中 19 例(63.3%)に認められ、そのうち重篤な副作用は急性腎不全 1 例(3.3%)であった。主な副作用は、下痢 40.0%(12/30 例)、無力症 20.0%(6/30 例)等であった。</p>
---------------------	--

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

【海外第Ⅱ相臨床試験】¹¹⁾

項目	内容
試験デザイン	多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験/無作為化単盲検固定用量試験/非盲検用量調節試験
対象	先端巨大症患者 108 例

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>ソマチュリン皮下注を単回投与するプラセボ対照二重盲検期(4週間)、その後、4週毎に4回反復投与する単盲検固定用量期(16週間)、引き続き4週毎に用量を調節して投与する用量調節期(32週間)の3つの期間に分け、ソマチュリン皮下注 60mg、90mg 又は 120mg を臀部に単回及び長期反復深部皮下投与した際の有効性、安全性を検討した。</p> <p>なお、用量調節は別途定めた基準*に準じて判定した。</p> <p>*プラセボ対照二重盲検期及び単盲検固定用量期:28日ごとの皮下投与(60、90及び120mg、無作為化、最大13回投与)</p> <p>用量調節期:20週後と52週後に平均血清GH濃度及び血清IGF-I濃度により用量調節</p> <p>用法及び用量(添付文書より抜粋) (先端巨大症・下垂体性巨人症) 通常、成人にはランレオチドとして90mgを4週毎に3カ月間、深部皮下に注射する。その後は患者の病態に応じて60mg、90mg又は120mgを4週毎に投与する。</p>
<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢18歳以上の患者 ・以下のいずれかの定義に基づき活動性の先端巨大症と診断された患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) ソマトスタチンアナログ又はドパミン作動薬での前治療がない場合:平均血清GH濃度が5ng/mL超 2) ソマトスタチンアナログ又はドパミン作動薬での前治療がある場合:スクリーニングの3ヵ月より前に前治療を中止 3) スクリーニング時にソマトスタチンアナログ若しくはドパミン作動薬の使用を中止した場合:平均血清GH濃度が3ng/mL超、かつ10週間以内で平均血清GH濃度が100%以上増加
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング前3年以内に先端巨大症に対する放射線療法を受けた患者 ・スクリーニング前3ヵ月以内に下垂体手術を受けた患者 ・ランレオチド又はGH拮抗薬の投与を受けたことがある患者 ・本試験期間中に下垂体手術(腺腫摘出術)又は放射線療法が必要になると考えられる患者 ・臨床的に問題となる腎臓又は肝臓の異常がある患者
<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・平均血清GH濃度**の低下率が50%を超えた被験者割合:投与開始4週後 <p>** 海外での試験では、GH測定に下垂体抽出GH(WHO 80/505)標準品が用いられており、得られた血清GH濃度の値(x)と、日本国内で使用されているGH測定の標準品リコンビナントGH(WHO 98/574)での血清GH濃度の値(y)とは、$y=0.56x-0.01$の関係式が成り立つことが確認されている。</p>
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・平均血清GH濃度が2.5µg/L以下に低下した被験者割合 ・血清IGF-I濃度の正常化率*** ・平均血清GH濃度が2.5µg/L以下かつ血清IGF-I濃度が正常化した被験者割合***、など <p>*** 血清IGF-I濃度の正常化率(正常化した被験者割合):血清IGF-I濃度が健康成人の年齢・性別基準値の範囲内に達した被験者割合</p>

V. 治療に関する項目

解析計画	<p>有効性の解析</p> <p>主要有効性解析は、ITT 集団を対象とした。補助的な副次有効性解析は、PP 集団を対象とした。各解析対象集団は、投与期間別に定義した。プラセボ対照期間の ITT 解析対象集団は、無作為化されたランレオチド徐放性製剤又はプラセボを 1 回以上投与されたすべての被験者。固定用量期間及び用量調節期間の ITT 解析対象集団は、無作為化されたランレオチド徐放性製剤を 1 回以上投与されたすべての被験者。PP 解析対象集団には、無作為化され治験薬 (ランレオチド又はプラセボ) が 1 回以上投与され、重大な治験実施計画書違反のない被験者とした。</p> <p>カテゴリー変数は、被験者数及びその割合を用いて示し、連続変数は、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて示した。いずれの統計学的検定も有意水準を両側 5%とした。主要有効性パラメータは、単回投与 4 週後においてベースラインから平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超えた患者の割合とした。</p> <p>主解析は、単回投与 4 週後におけるランレオチド徐放性製剤 60mg をプラセボ、ランレオチド徐放性製剤 90mg とプラセボ、及びランレオチド徐放性製剤 120mg とプラセボの間でそれぞれ比較を実施した。</p> <p>副次解析は、単回投与 4 週後における併合したランレオチド徐放性製剤全群 (60、90、120mg) とプラセボの間で比較を実施した。治療効果の総合的な検定は実施しなかった。投与群比較には並べ替えリサンプリング法による Fisher の直接法を用いた。また、オッズ比により推定した治療差も各表に示した。治療差の 95%信頼区間は、Mantel-Haenszel 法を用いて算出した。</p> <p>副次有効性評価項目のひとつである 16、32、52 週時及びベースライン値測定以後に得られた最後の値 (LVA) の平均血清 GH 濃度の低下率が、ベースライン値から 50%を超えた被験者の割合は、ランレオチド徐放性製剤投与群間で比較して解析した。平均血清 GH 濃度が 2.5 ng/mL 以下を達成した被験者の割合、血清 IGF-I 値が正常化した被験者の割合、先端巨大症臨床症状のベースラインからの変化に関しては、単回投与 4 週後では実薬群とプラセボ群の比較、16、32、52 週後及び LVA ではランレオチド用量群間で比較した。</p> <p>安全性の解析</p> <p>安全性データは、記述統計量のみを用いて要約表に示した。これらのデータに関しては、統計学的検定は行わなかった。安全性データの集計は、治験薬を 1 回以上投与した被験者全例で構成される安全性解析集団を対象とした。</p>
------	--

V. 治療に関する項目

結果	<p>① プラセボ対照二重盲検期(投与開始 4 週後)での評価</p> <p>i) 平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超えた被験者割合 (主要評価項目) 投与開始 4 週後での平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超えた被験者割合は、全実薬投与群で 63% (52/83 例)であり、プラセボ群の 0% (0/25 例)と比較して有意に高いことが示された ($p < 0.001$、Fisher の直接確率法)。また、各用量群においてもプラセボ群に比べて有意に高いことが示された(いずれも $p < 0.001$、Fisher の直接確率法)</p> <p>ii) 平均血清 GH 濃度が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 以下に低下した被験者割合 (副次評価項目) 投与開始 4 週後での平均血清 GH 濃度が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 以下に低下した被験者割合は全実薬投与群で 34% (28/83 例)と、プラセボ群の 0% (0/25 例)と比較して有意に高いことが示された ($p < 0.001$、オッズ比 12.649、95% CI: 1.619~98.852、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。</p> <p>iii) 血清 IGF- I 濃度の正常化率(副次評価項目) 投与開始 4 週後での血清 IGF- I 濃度の正常化率は、全実薬投与群で 25% (21/83 例)であり、プラセボ群の 4% (1/25 例)と比較して有意に高いことが示された ($p = 0.021$、オッズ比 5.602、95% CI: 1.002~31.320、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。</p> <p>iv) 平均血清 GH 濃度が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 以下かつ血清 IGF- I 濃度が正常化した被験者割合(副次評価項目) 投与開始 4 週後での平均血清 GH 濃度が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 以下かつ血清 IGF- I 濃度が正常化した被験者割合は、全実薬投与群で 16% (13/83 例)と、プラセボ群の 0% (0/25 例)と比較して有意に高いことが示された ($p = 0.033$、オッズ比 4.553、95% CI: 0.561~36.946、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。</p> <p>② 固定用量期まで(投与開始 16 週後)の評価及び用量調節期まで(投与開始 52 週後)の評価</p> <p>i) 平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超えた被験者割合 (副次評価項目) 平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超えた被験者割合は、全実薬投与群で投与開始 52 週後では 82% (80/98 例)、最終評価時点では 77% (82/107 例)であった。</p> <p>ii) 平均血清 GH 濃度が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 以下に低下した被験者割合 (副次評価項目) 平均血清 GH 濃度が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 以下に低下した被験者割合は、全実薬投与群で投与開始 52 週後では 54% (53/98 例)、最終評価時点では 51% (55/107 例)であった。</p> <p>iii) 血清 IGF- I 濃度の正常化率(副次評価項目) 血清 IGF- I 濃度の正常化率は、全実薬投与群で投与開始 52 週後では 59% (58/98 例)、最終評価時点では 57% (61/107 例)であった。</p>
----	--

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	iv) 平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 以下かつ血清 IGF- I 濃度が正常化した被験者割合(副次評価項目) 平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 以下かつ血清 IGF- I 濃度が正常化した被験者割合は、全実薬投与群で投与開始 52 週後では 43% (42/98 例)、最終評価時点では 41% (43/106 例)であった。					
			平均血清GH濃度の低下率が50%を超えた被験者割合	平均血清GH濃度が25µg/L以下に低下した被験者割合	血清IGF- I濃度の正常化率	平均血清GH濃度が25µg/L以下かつ血清IGF-I濃度が正常化した被験者割合
	投与開始 4週後	全実薬投与群 (n=83)	63% (52/83 例)	34% (28/83 例)	25% (21/83 例)	16% (13/83 例)
		プラセボ群 (n=25)	0% (0/25 例)	0% (0/25 例)	4% (1/25 例)	0% (0/25 例)
	投与開始 16週後	全実薬投与群 (n=107)	72% (77/107 例)	49% (52/107 例)	54% (58/107 例)	38% (41/107 例)
	投与開始 52週後	全実薬投与群 (n=98)	82% (80/98 例)	54% (53/98 例)	59% (58/98 例)	43% (42/98 例)
	最終評価 時点	全実薬投与群 (n=107)	77% (82/107 例)	51% (55/107 例)	57% (61/107 例)	41% (43/106 例)
<p>※欠測が生じた場合は、その被験者に関しては補充を行い、解析を実施した。</p> <p>③ 副作用 全 3 投与期間を通して副作用を 1 件以上発現した被験者は、全実薬投与群で 107 例中 90 例 (84%) に認められ、主なものは、下痢 47%、胆石症 31%、腹痛 13%、洞性徐脈 11%、鼓腸 10%、注射部位疼痛 10%であった。全実薬投与群の重篤な副作用は膵炎 1 例 (1%) であった。なおプラセボ対照二重盲検期に認められた副作用は、実薬投与群 83 例中 38 例 (46%)、プラセボ群 25 例中 5 例 (20%) に認められ、プラセボ群の主なものは、腹痛 4%であった。</p>						

【海外第Ⅲ相臨床試験】¹²⁾

項目	内容
試験デザイン	多施設共同非盲検比較試験
対象	7~14 日毎に 1 回筋肉内投与するランレオチド徐放性製剤 (PR 剤) に反応性のある先端巨大症患者 97 例

V. 治療に関する項目

試験方法	<p>PR 剤 30mg を 2 ヶ月以上規定の投与間隔(5~7 日、8~11 日又は 12~16 日 毎 1 回)で筋肉内に投与した先端巨大症患者に対し、ソマチュリン皮下注(本剤) 120mg を臀部に 4 週(28 日)、6 週(42 日)又は 8 週(56 日)毎に深部皮下投与した際の有効性と安全性を検討した。</p> <p>用法及び用量(添付文書より抜粋) (先端巨大症・下垂体性巨人症) 通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、深部皮下に注射する。その後は患者の病態に応じて 60 mg、90 mg 又は 120 mg を 4 週毎に投与する。</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 18 歳以上の患者 ・ 先端巨大症と診断された患者〔ブドウ糖負荷試験(OGTT)(75 又は 100 g のブドウ糖)後の平均血清 GH 濃度が 2 ng/mL を超え、血清 IGF- I 濃度が基準値上限を超えていることを示す診療記録がある患者〕 ・ 脳下垂体手術を受けていた場合、手術後の OGTT(75 又は 100g のブドウ糖)後の平均血清 GH 濃度が 2 ng/mL 超、血清 IGF- I 濃度が基準値上限を超えている、又は画像診断で腫瘍切除が不完全である場合にはベースラインで血清 GH 濃度が 5 ng/mL 超を示す診療記録がある患者 ・ 過去 10 年間に放射線治療を受けた場合、最近 12 ヶ月間で OGTT(75 又は 100g のブドウ糖)後の平均血清 GH 濃度が 2 ng/mL 超、血清 IGF- I 濃度が基準値上限を超えている、又は画像診断で腫瘍切除が不完全である場合にはベースラインで血清 GH 濃度が 5 ng/mL 超を示す診療記録がある患者 ・ 最低 2 ヶ月間の PR 剤による治療を受けた先端巨大症患者 ・ PR 剤又は他のソマトスタチンアナログによる治療を開始する前のベースラインの血清 GH 濃度と比較して、治療後の血清 GH 濃度低下率が 50%以上だった患者 ・ PR 剤又は他のソマトスタチンアナログによる治療を開始する前のベースラインの血清 IGF- I 濃度と比較して、治療後の血清 IGF- I 濃度低下率が 30%以上又は正常化した患者 ・ 治験参加前に少なくとも 2 ヶ月間 PR 剤による治療を受けており、投与間隔が一定であった患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験参加前 24 ヶ月以内に脳下垂体の放射線治療を受けた患者 ・ 治験期間中に脳下垂体放射線療法、脳下垂体腫瘍摘出術又は、ドパミン作動薬又は治験薬と異なる他のソマトスタチンアナログによる治療が必要となる危険性のある患者 ・ 治験開始時に治験参加前 5 ヶ月以内にオクトレオチド LAR 又は、2 ヶ月以内にドパミン作動薬又はレボドパによる治療を受けていた患者 ・ パーキンソン病の患者 ・ 2 mg/dL 以上の血漿中クレアチニン濃度で定義されるような高度の腎不全又は、かつて腎前性の腎不全で除外された患者

V. 治療に関する項目

主要評価項目	PR 剤に反応性のある先端巨大症患者に対する本剤 120 mg の 4 週 (28 日)、6 週 (42 日) 又は 8 週 (56 日) 毎投与の有効性が、PR 剤 30 mg の 5～7 日、8～11 日又は 12～16 日毎投与に劣らないか否かを検討。
副次評価項目	平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満かつ血清 IGF- I 濃度が正常化した被験者割合*、など * 血清 IGF- I 濃度が正常化した被験者割合: 血清 IGF- I 濃度が健康成人の年齢・性別基準値の範囲内に達した被験者割合
解析計画	<p>有効性の解析</p> <p>主解析は、ITT 集団 (主たる解析対象集団) 及び PP 集団 (結果の一貫性の検討) の両集団について行った。</p> <p>投与間隔の異なるグループ間で血清 GH 濃度の差を検定するために、共分散分析を適用した。全母集団及び各投与量に関しては、対応のある t-検定を用いて、初回来院時 (スクリーニング) 及び最終来院時間の群内差の効果を検討した。</p> <p>副次解析は、ベースライン時及びランレオチド徐放性製剤投与後に観察された臨床症状の有無に関して頻度を、McNemar の検定を用いて比較することにより、群内の効果を検討した。対応のある t-検定を先端肥大 (acral growth) に対して用いた。3×2χ² 検定は群間差の解析に用いた。これらすべてのケースに対して、解析対象集団は ITT 集団とした。</p> <p>安全性の解析</p> <p>すべての臨床検査パラメータについて、ベースライン時、最終来院時及びこの両者間での変化に関する表を作成した。基準範囲を外れた被験者の割合を記載した。投与間隔ごとに各パラメータについて、対応のある t-検定 (t-検定が適用できない場合には Wilcoxon 検定) を用いて解析した。</p> <p>バイタルサイン、体重、血圧及び心拍数については、ベースライン時及び最終来院時の間での変化を表にまとめ比較した。用法を要因とした一元配置分散分析 (ANOVA) を行った。3 投与間隔間の対比較に関しては、Scheffe の方法を用いて有意水準を 0.05 に調整した。</p> <p>来院ごとに報告された局所安全性 (各投与日当日及びそれ以前) に関して、紅斑 (erythema)、硬結 (induration)、注射部位の発熱 (heat injection site)、及び疼痛 (pain injection site) に関する表を作成した。症状の発現及び頻度に関する表も作成した。3×2χ² 検定又は Fisher の直接検定のいずれか適切な方法を用いた。紅斑 (erythema) 及び硬結 (induration) の最大及び最小直径、及び疼痛 (pain) に対しては VAS を、従属変数として VAS スコア、要因として治療群を用いて、ANOVA により解析した。</p> <p>結石症 (lithiasis) 及び 胆泥 (sludge) の発現を、ベースライン及び最終来院時の両時点に対して表にまとめ、両時点間の変化に対する解析を McNemat の検定により行った。投与間隔間の効果の差については、3×2χ² 検定を用いて解析した。</p>

V. 治療に関する項目

結果	<p>① 血清 GH 濃度における本剤 120mg 投与と PR 剤 30mg 投与との比較(主要評価項目)</p> <p>対象被験者 97 例に対し、本剤 120mg の 4 週 (28 日)、6 週 (42 日)、又は 8 週 (56 日) 毎投与と PR 剤 30mg の 7 日、10 日又は 14 日毎投与の血清 GH 濃度を比較した結果、最終来院時の評価時点での $\log_s(e[\log(\text{本剤}) - \log(\text{PR 剤})])$ における差の反対数の平均値は、ITT 集団(主たる解析対象集団) 93 例では 73.9% (95% CI 上限:77.7%) であった。この値は、95% CI 上限の 125% 以下であることから、本剤 120mg 投与の効果は PR 剤 30mg 投与の効果に劣ってはいないことが確認された。</p> <p>② 平均血清 GH 濃度が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 未満かつ血清 IGF- I 濃度が正常化した被験者割合(副次評価項目)</p> <p>薬剤切り替え時点で、平均血清 GH 濃度が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 未満かつ血清 IGF- I 濃度の正常化を「達成」した被験者のうち、最終来院日でも「達成」が認められた被験者割合は、両投与群で 87.5% であった。</p>																																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="3">平均血清 GH 濃度が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 未満かつ血清 IGF- I 濃度が正常化した被験者割合 (薬剤切り替え時点での評価)</th> </tr> <tr> <th>達成被験者数</th> <th>未達被験者数</th> <th>合計被験者数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="9">平均血清 GH 濃度が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 未満かつ血清 IGF- I 濃度が正常化した被験者割合 (最終来院日での評価)</td> <td rowspan="3">本剤 120 mg 6 週 (42 日) 毎投与群 (n=27)</td> <td>達成</td> <td>5 例</td> <td>1 例 (4.8%)</td> <td>6 例 (22.2%)</td> </tr> <tr> <td>未達</td> <td>1 例</td> <td>20 例 (95.2%)</td> <td>21 例 (77.8%)</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>6 例</td> <td>21 例</td> <td>27 例</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">本剤 120 mg 8 週 (56 日) 毎投与群 (n=53)</td> <td>達成</td> <td>23 例 (88.5%)</td> <td>6 例 (22.2%)</td> <td>29 例 (54.7%)</td> </tr> <tr> <td>未達</td> <td>3 例 (11.5%)</td> <td>21 例 (77.8%)</td> <td>24 例 (45.3%)</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>26 例</td> <td>27 例</td> <td>53 例</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">両投与群* (n=80)</td> <td>達成</td> <td>28 例 (87.5%)</td> <td>7 例 (14.6%)</td> <td>35 例 (43.8%)</td> </tr> <tr> <td>未達</td> <td>4 例 (12.5%)</td> <td>41 例 (85.4%)</td> <td>45 例 (56.3%)</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>32 例</td> <td>48 例</td> <td>80 例</td> </tr> </tbody> </table>		投与群	平均血清 GH 濃度が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 未満かつ血清 IGF- I 濃度が正常化した被験者割合 (薬剤切り替え時点での評価)			達成被験者数	未達被験者数	合計被験者数	平均血清 GH 濃度が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 未満かつ血清 IGF- I 濃度が正常化した被験者割合 (最終来院日での評価)	本剤 120 mg 6 週 (42 日) 毎投与群 (n=27)	達成	5 例	1 例 (4.8%)	6 例 (22.2%)	未達	1 例	20 例 (95.2%)	21 例 (77.8%)	合計	6 例	21 例	27 例	本剤 120 mg 8 週 (56 日) 毎投与群 (n=53)	達成	23 例 (88.5%)	6 例 (22.2%)	29 例 (54.7%)	未達	3 例 (11.5%)	21 例 (77.8%)	24 例 (45.3%)	合計	26 例	27 例	53 例	両投与群* (n=80)	達成	28 例 (87.5%)	7 例 (14.6%)	35 例 (43.8%)	未達	4 例 (12.5%)	41 例 (85.4%)	45 例 (56.3%)	合計	32 例	48 例
	投与群			平均血清 GH 濃度が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 未満かつ血清 IGF- I 濃度が正常化した被験者割合 (薬剤切り替え時点での評価)																																												
		達成被験者数	未達被験者数	合計被験者数																																												
平均血清 GH 濃度が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 未満かつ血清 IGF- I 濃度が正常化した被験者割合 (最終来院日での評価)	本剤 120 mg 6 週 (42 日) 毎投与群 (n=27)	達成	5 例	1 例 (4.8%)	6 例 (22.2%)																																											
		未達	1 例	20 例 (95.2%)	21 例 (77.8%)																																											
		合計	6 例	21 例	27 例																																											
	本剤 120 mg 8 週 (56 日) 毎投与群 (n=53)	達成	23 例 (88.5%)	6 例 (22.2%)	29 例 (54.7%)																																											
		未達	3 例 (11.5%)	21 例 (77.8%)	24 例 (45.3%)																																											
		合計	26 例	27 例	53 例																																											
	両投与群* (n=80)	達成	28 例 (87.5%)	7 例 (14.6%)	35 例 (43.8%)																																											
		未達	4 例 (12.5%)	41 例 (85.4%)	45 例 (56.3%)																																											
		合計	32 例	48 例	80 例																																											
* 6 週 (42 日) 毎投与群及び 8 週 (56 日) 毎投与群の被験者の合計																																																

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	③ 副作用 全投与期間中に 69.1% (67/97 例) の被験者に少なくとも 1 件の副作用が発現した。重篤な副作用は認められなかった。主な副作用は、下痢 51.5% (50/97 例)、鼓腸 42.3% (41/97 例) 及び腹痛 41.2% (40/97 例) であった。胆石症は、8.2% (8/97 例) であった。
-------------	--

V. 治療に関する項目

〈TSH 産生下垂体腫瘍〉

【国内第Ⅲ相臨床試験】²¹⁾

※ 評価フェーズ(24 週間)及び延長フェーズ移行後の本剤投与開始 52 週後までの結果に基づき評価した。

項目	内容		
試験デザイン	多施設共同非盲検単一群用量調節試験		
対象	TSH 産生下垂体腫瘍患者 13 例((1)と(2)の計) (1) 評価フェーズ期間(24 週間)内に TSH 産生下垂体腫瘍の選択的腫瘍摘出術を施行するため、ソマチユリン皮下注(本剤)の投与を終了した患者(以下、術前投与患者:6 例) (2) (1)に該当しない患者(以下、長期投与患者:7 例)		
試験方法	本剤 90 mg を 4 週毎に 1 回、16 週間深部皮下投与した後、血中 FT4 濃度に基づく用量調節基準*に従って、投与開始 16 週後(5 回目)から本剤 60mg、90mg 又は 120mg を 4 週毎に深部皮下投与し、有効性、安全性を評価した。ただし、臨床的に問題となる副作用が発現し、治験担当医師が減量すべきと判断した場合、本剤投与開始 4 週後(2 回目)以降は、用量調節基準*に従い減量した。 *用量調節基準 以下の用量調節基準に従い、本剤の投与量を上限 120mg、下限 60mg と適宜増減した。120 mg 使用中に増量の対象となる場合又は 60 mg 使用中に減量の対象となる場合は、治験担当医師が治験の継続に問題ないと判断すれば同一の投与量を維持した。		
	調節時期	条件	用量調節
	本剤投与開始(又は再開)16 週後(5 回目)以降	中央測定 of 血中 FT4 濃度が基準値上限を超えている場合	血中 FT4 濃度測定の次回規定来院時の投与より、30 mg 単位で増量する
		甲状腺中毒症の臨床症状を認める場合	30 mg 単位で増量する
		上記条件に該当しない場合	維持
	本剤投与開始(又は再開)4 週後(2 回目)以降	臨床的に問題となる副作用が発現し、治験担当医師が減量すべきであると判断した場合	30 mg 単位で減量する
	用法及び用量(添付文書より抜粋) 〈甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉 通常、成人にはランレオチドとして 90mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、深部皮下に注射する。その後は患者の病態に応じて 60mg、90mg 又は 120mg を 4 週毎に投与する。		

V. 治療に関する項目

<p>選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 20 歳以上の患者 ・ 「TSH 産生下垂体腫瘍の診断の手引き(平成 22 年度改訂)」に従い、治験担当医師が TSH 産生下垂体腫瘍の「確実例」又は「ほぼ確実例」に該当すると診断した患者 ・ TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の施行が困難な患者(周術期のリスク低減のため術前に薬物治療により甲状腺機能の改善を図る必要があると判断された患者を含む)、手術を希望しない患者、又は術後に腫瘍が残存している患者
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ ソマトスタチンアナログに対する過敏症を有する患者 ・ 症候性の胆石症を有する患者 ・ 本登録前検査日の 1 週以内にオクトレオチド酢酸塩注射液を使用した患者 ・ 本登録前検査日の 8 週以内に持続性ソマトスタチンアナログ徐放性製剤を使用した患者 ・ 本登録前検査日の 8 週以内に下垂体腫瘍に対する手術を施行した患者 ・ 本登録前検査日の 52 週以内に下垂体腫瘍に対する放射線治療を施行した患者 ・ 併用が禁止された薬剤又は治療法を、同意取得日から最終観察時までの間に使用しなければならない患者 ・ 悪性腫瘍を合併している患者 ・ 本登録前検査で AST 又は ALT が基準値上限の 2.5 倍以上の患者 ・ 本登録前検査で血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上の患者
<p>主要評価項目</p>	<p>血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、血中 FT4 濃度</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>1) 下垂体腫瘍サイズ 2) TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状</p>
<p>主な解析計画</p>	<p>主要評価項目 血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、血中 FT4 濃度について以下の解析を行った。</p> <p>① 本剤投与開始前検査(ベースライン)及び各評価時点(本剤投与開始 4、8、12、16、20、24 週後、手術前検査*、本剤投与再開前検査(P0 週検査)*、以後 12 週ごと、及び最終時**、以下同様)での測定値の記述統計量を、被験者全体及び本剤投与開始後の TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の有無別で算出した。</p> <p>② ベースライン及び各評価時点での各基準値***の正常範囲内である被験者数を、本剤投与開始後の TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の有無別で集計した。</p>

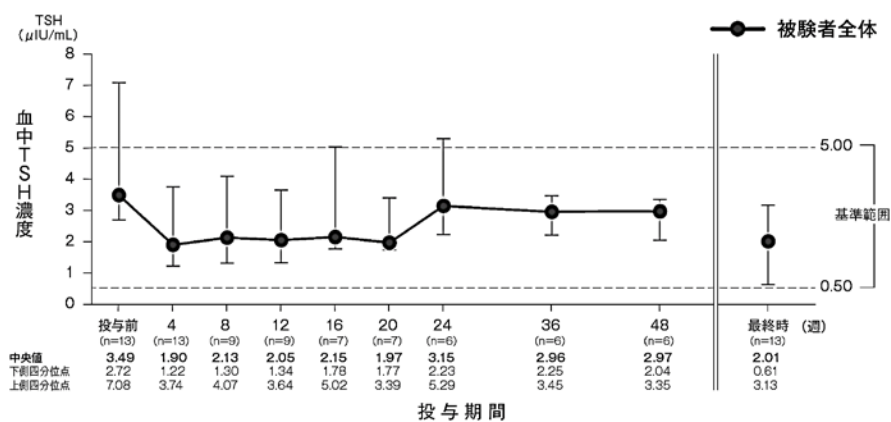
V. 治療に関する項目

<p>主な解析計画 (つづき)</p>	<p>副次評価項目</p> <p>1) 下垂体腫瘍サイズ(体積) [MRI 検査(又は CT 検査)]について以下の解析を行った。</p> <p>① 本剤投与開始前検査(ベースライン)及び各評価時点(本剤投与開始 12、24 週後、手術前検査*、P0 週検査*、以後 24 週ごと、及び最終時**、以下同様)での測定値の記述統計量を算出した。</p> <p>② ベースラインから各評価時点までの変化率について記述統計量を算出した。</p> <p>2) TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状について以下の解析を行った。 TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状 11 項目すべて(動悸、頻脈、発汗増加、体重減少、びまん性甲状腺腫大、頭痛、視野障害、下痢、発熱、無力症、及び便秘)について、本剤投与開始前検査(ベースライン)及び各評価時点(本剤投与開始 4、8、12、24 週後、手術前検査*、P0 週検査*、以後 24 週ごと、及び最終時**)における臨床症状の程度をスコア化(なし[0]、軽度[1]、中等度[2]、又は重度[3])し、各臨床症状スコア、及び合計スコアを算出した。</p> <p>*: 本剤投与開始後に施行した TSH 産生下垂体腫瘍の術後に甲状腺機能の改善又は腫瘍サイズのコントロールが必要と治験担当医師が判断した場合は、手術施行から 8 週間後の同一曜日以降、24 週間後の同一曜日までに、P0 週検査を実施し、本剤の投与を再開することができることとした。</p> <p>** : 本剤投与開始 52 週後までの各被験者での最終評価時点(術前投与患者では手術前検査時、長期投与患者は延長フェーズ内の最終評価時、中止した被験者は中止時)を「最終時」とした。</p> <p>***: 本試験における基準値は、TSH: 0.50~5.00 μ IU/mL、FT3: 2.30~4.30 pg/mL、FT4: 0.90~1.70 ng/dL とした。</p>
<p>結果</p>	<p>主要評価項目</p> <p>血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度</p> <p>①本剤投与前(ベースライン)及び各評価時点での測定値</p> <p>被験者全体</p> <p>被験者全体(13 例)の血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の中央値は、以下のとおりであった。</p>

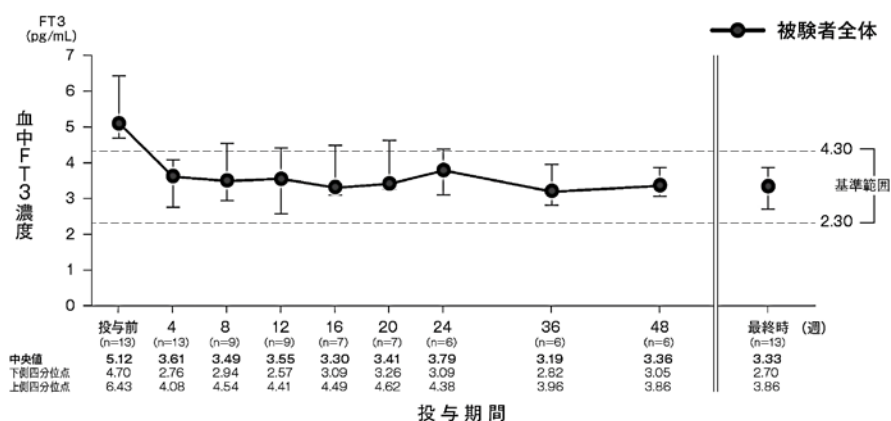
V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

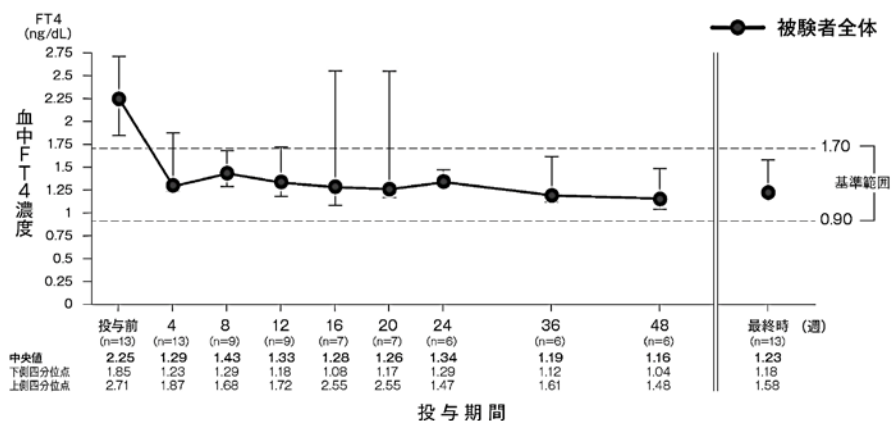
血中 TSH 濃度の推移(中央値、両側四分位点)



血中 FT3 濃度の推移(中央値、両側四分位点)



血中 FT4 濃度の推移(中央値、両側四分位点)



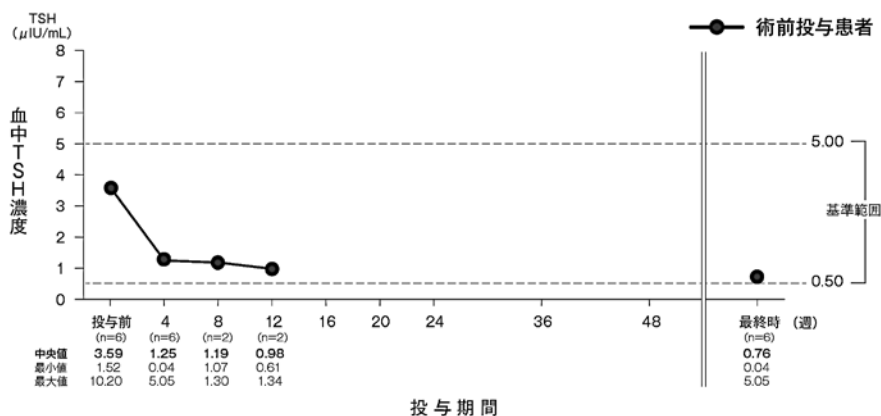
V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

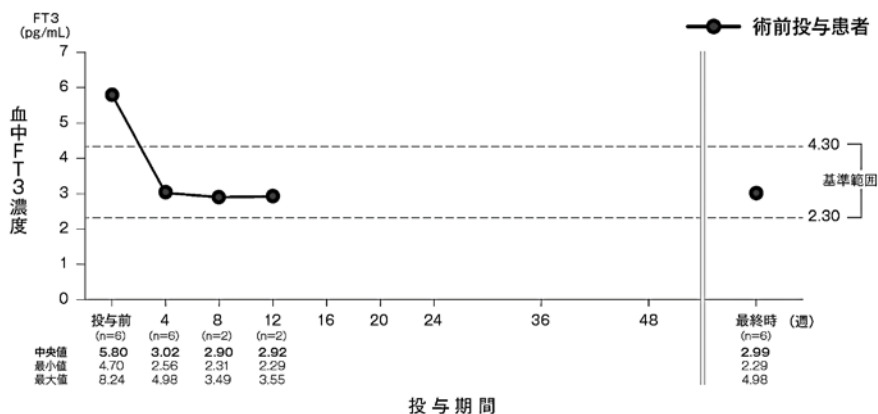
術前投与患者

術前投与患者(6例)のうち、4例は本剤90mgを4週投与後(投与回数1回)に投与を終了、2例は本剤90mgを16週投与後(投与回数4回)に投与終了した。血中TSH濃度、血中FT3濃度、及び血中FT4濃度の中央値は、以下のとおりであった。

血中 TSH 濃度の推移(中央値、最小値、最大値)

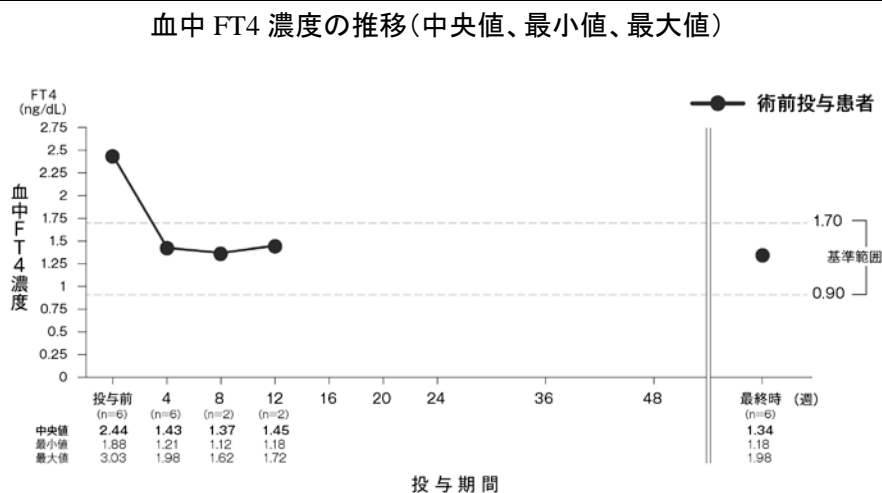


血中 FT3 濃度の推移(中央値、最小値、最大値)



V. 治療に関する項目

結果
(つづき)



評価項目	評価時期	全体	術前投与患者	長期投与患者
血中TSH濃度 (μ IU/mL)	投与開始前	3.49 (13例) [0.74, 10.20]	3.59 (6例) [1.52, 10.20]	3.08 (7例) [0.74, 10.20]
	4週	1.90 (13例) [0.04, 7.54]	1.25 (6例) [0.04, 5.05]	2.36 (7例) [0.10, 7.54]
	12週	2.05 (9例) [0.03, 5.69]	0.98 (2例) [0.61, 1.34]	2.41 (7例) [0.03, 5.69]
	24週	3.15 (6例) [1.41, 7.03]	—	3.15 (6例) [1.41, 7.03]
	48週	2.97 (6例) [2.01, 8.64]	—	2.97 (6例) [2.01, 8.64]
	最終評価時点	2.01 (13例) [0.01, 8.64]	0.76 (6例) [0.04, 5.05]	2.81 (7例) [0.01, 8.64]
血中FT3濃度 (pg/mL)	投与開始前	5.12 (13例) [4.11, 18.50]	5.80 (6例) [4.70, 8.24]	4.86 (7例) [4.11, 18.50]
	4週	3.61 (13例) [2.56, 14.60]	3.02 (6例) [2.56, 4.98]	3.89 (7例) [2.73, 14.60]
	12週	3.55 (9例) [2.26, 16.10]	2.92 (2例) [2.29, 3.55]	3.68 (7例) [2.26, 16.10]
	24週	3.79 (6例) [2.68, 5.61]	—	3.79 (6例) [2.68, 5.61]
	48週	3.36 (6例) [2.45, 5.30]	—	3.36 (6例) [2.45, 5.30]
	最終評価時点	3.33 (13例) [2.29, 18.30]	2.99 (6例) [2.29, 4.98]	3.38 (7例) [2.45, 18.30]
血中FT4濃度 (ng/dL)	投与開始前	2.25 (13例) [1.35, 6.61]	2.44 (6例) [1.88, 3.03]	1.85 (7例) [1.35, 6.61]
	4週	1.29 (13例) [1.10, 4.44]	1.43 (6例) [1.21, 1.98]	1.29 (7例) [1.10, 4.44]
	12週	1.33 (9例) [0.85, 7.53]	1.45 (2例) [1.18, 1.72]	1.33 (7例) [0.85, 7.53]
	24週	1.34 (6例) [0.91, 2.92]	—	1.34 (6例) [0.91, 2.92]
	48週	1.16 (6例) [1.03, 2.47]	—	1.16 (6例) [1.03, 2.47]
	最終評価時点	1.23 (13例) [1.03, 5.90]	1.34 (6例) [1.18, 1.98]	1.22 (7例) [1.03, 5.90]

中央値 (例数) [最小値, 最大値]

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p>② ベースライン及び各評価時点で各基準値の正常範囲内である被験者数</p> <p>被験者全体 被験者全体(13例)で、血中 FT3 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時点で 1/13 例(7.7%)及び 9/13 例(69.2%)であった。血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時点で 2/13 例(15.4%)及び 10/13 例(76.9%)であった。</p> <p>術前投与患者 術前投与患者(6例)では、血中 FT3 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び最終時点で 0/6 例(0%)及び 4/6 例(66.7%)であった。血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び最終時点で 0/6 例(0%)及び 5/6 例(83.3%)であった。</p>
-------------	--

V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

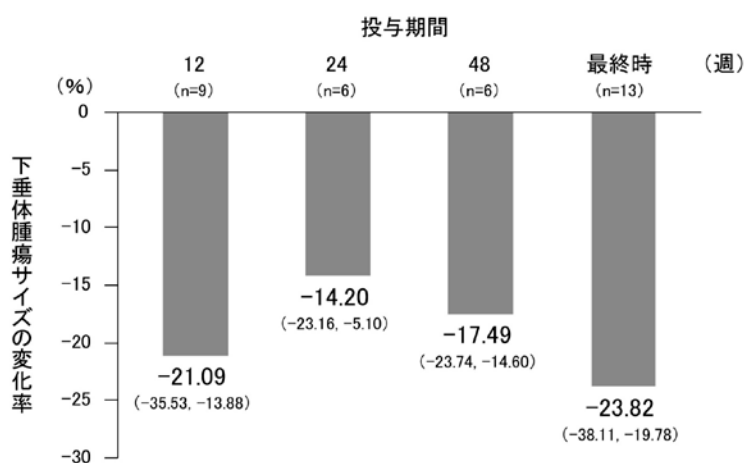
副次評価項目

1) 下垂体腫瘍サイズ(体積)

被験者全体

被験者全体(13例)では、下垂体腫瘍サイズ(体積)のベースラインから本剤投与開始52週後までの最終時までの変化率の中央値(下側四分位点～上側四分位点)は-23.82%(-38.11%～-19.78%)であった。

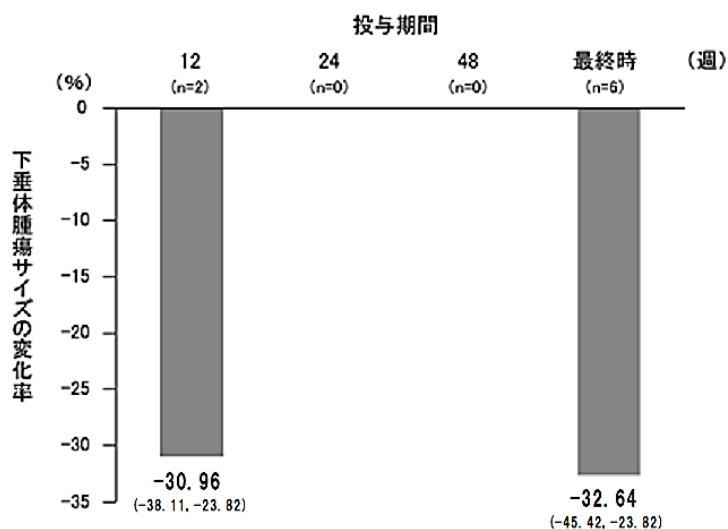
ベースラインからの下垂体腫瘍サイズの変化率(中央値、両側四分位点)



術前投与患者

術前投与患者(6例)では、ベースラインから手術施行前の最終時までの変化率の中央値(下側四分位点～上側四分位点)は-32.64%(-45.42%～-23.82%)であった。

ベースラインからの下垂体腫瘍サイズの変化率(中央値、両側四分位点)



V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	2) TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状 11 項目の合計スコア 被験者全体 (13 例) の TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状 11 項目すべて (動悸、頻脈、発汗増加、体重減少、びまん性甲状腺腫大、頭痛、視野障害、下痢、発熱、無力症、及び便秘) の合計スコア [平均値±標準偏差 (中央値)] は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時点でそれぞれ $3.2 \pm 2.8(3.0)$ 及び $1.6 \pm 2.1(1.0)$ であった。
	安全性評価: 副作用 本剤投与開始 52 週後までに 92.3% (12/13 例) の被験者に副作用が発現した。重篤な副作用は認められなかった。主な副作用 (2 例以上に発現) は、下痢 76.9% (10/13 例)、白色便 38.5% (5/13 例)、胆石症及び注射部位硬結いずれも 23.1% (3/13 例)、頭痛、軟便、注射部位そう痒感、倦怠感及びグリコヘモグロビン増加いずれも 15.4% (2/13 例) であった。

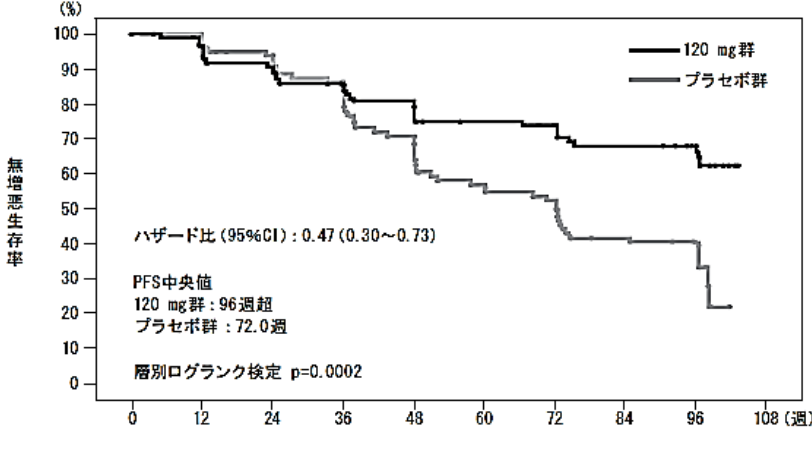
V. 治療に関する項目

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉

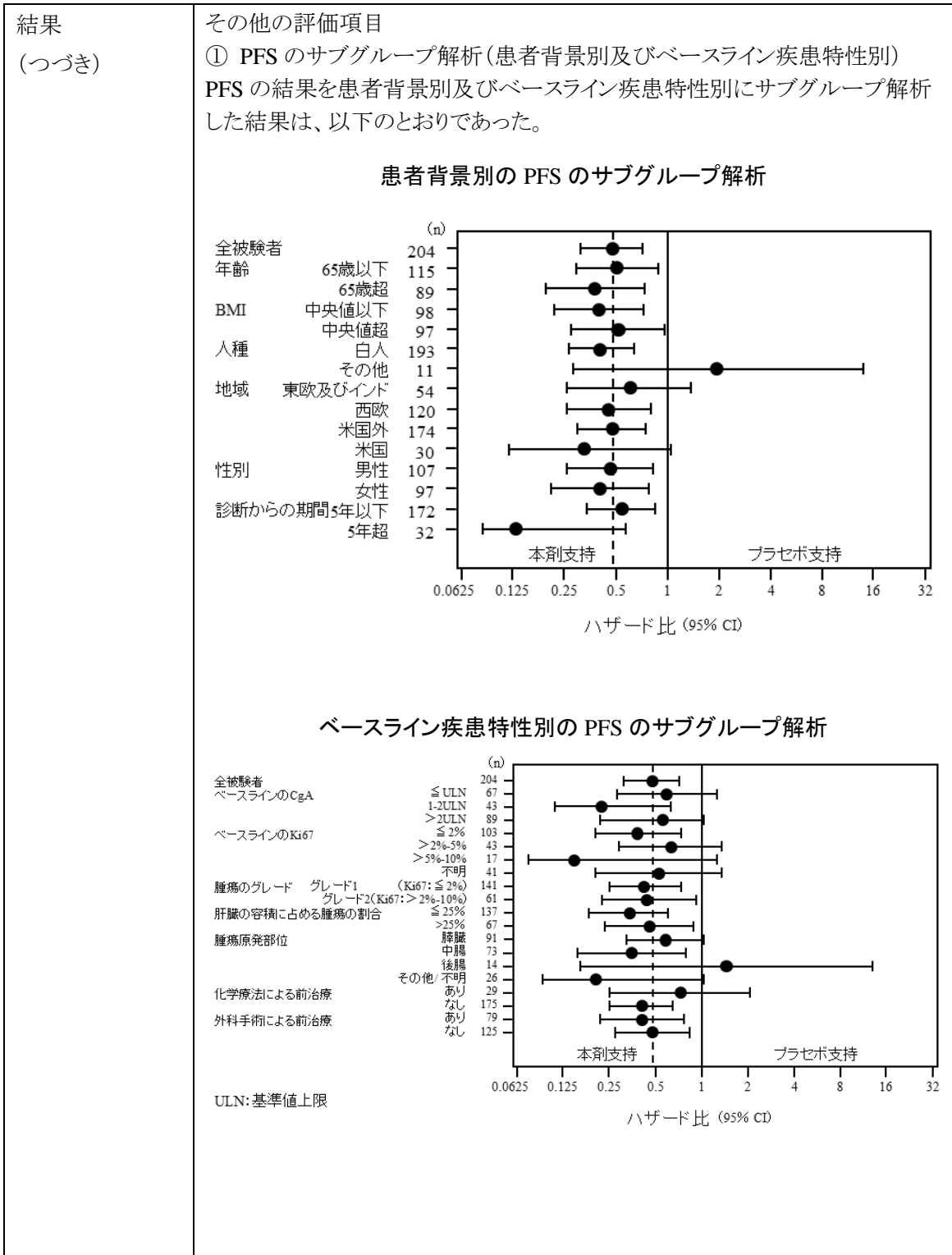
【海外第Ⅲ相臨床試験】^{14,15)}

結果	内容
試験デザイン	多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検試験
対象	切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管神経内分泌腫瘍患者 204 例
試験方法	ソマチュリン皮下注 120mg 又はプラセボを 4 週毎に 96 週間反復深部皮下投与し、有効性、安全性を比較検討した。 用法及び用量(添付文書より抜粋) 〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉 通常、成人にはランレオチドとして 120 mgを 4 週毎に、深部皮下に注射する。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の患者 ・ 中央判定機関で評価した組織学的基準によって確認された神経内分泌腫瘍患者 ・ 転移性疾患及び/又は局所浸潤腫瘍があり手術不能な患者、又は手術を拒否した患者(文書化されている) ・ RECIST (ver.1.0) に基づく測定可能な腫瘍がある患者 ・ ホルモン関連の症状がない患者 ・ 中央判定の評価で高分化型又は中分化型腫瘍である患者 ・ 腫瘍原発部位が不明である、又は膵臓、中腸、後腸における原発巣局在が確認された無症候性膵・消化管神経内分泌腫瘍又はプロトンポンプ阻害薬で適切にコントロールされた(試験登録前 4 ヶ月にわたって安定している)ガストリノーマがある患者 ・ 増殖指数 (Ki67) 10%未満の腫瘍がある患者又は検体で Ki67 抗原が確実に定量化できなかった患者の場合は(中央判定の評価で)分裂像数が 2/10HPF 以下である患者 ・ スクリーニング期間中又は治験登録 (Visit 1) 前 6 ヶ月以内に、標的病変が存在する臓器のオクトレオスキャンが Krenning スケールでグレード 2 以上である患者 ・ WHO パフォーマンスステータスが 2 以下である患者 ・ 患者の癌に既往歴がある場合又は治験責任医師の考えで臨床的疾患の増悪 (PD) のエビデンスがあった場合にスクリーニング来院前 6 ヶ月以内に生検を受けた患者
主要評価項目	無増悪生存期間 (PFS)
副次評価項目	<ol style="list-style-type: none"> ① 投与開始 48 週目及び 96 週目で PD を認めない生存被験者の割合 ② PD までの期間 ③ 全生存期間 (OS) ④ 欧州がん研究治療機関 QOL 質問票 (EORTC-QLQ-C30) を用いた QOL 評価 ⑤ ベースライン時の数値が高い被験者に関する腫瘍マーカー濃度の変化

V. 治療に関する項目

その他の評価項目	① PFS のサブグループ解析(患者背景別及びベースライン疾患特性別) ② 標的病変の腫瘍径和の変化など																																	
解析計画	患者背景別、ベースライン疾患特性別の PFS のサブグループ解析、標的病変の腫瘍径和の変化については、事前に計画されていなかったが、承認時に評価されたものである。																																	
結果	<p>主要評価項目:PFS</p> <p>PFS 中央値は、本剤 120 mg 群で 96 週超であったのに対し、プラセボ群で 72.0 週 (95%CI:48.6~96.0) であり、プラセボ群と比較して、本剤 120 mg 群で有意な PFS の延長が認められた(ハザード比* = 0.47、95% CI:0.30~0.73、p=0.0002、層別ログランク検定)。</p> <p>* ベースライン時の PD の有無及び登録時の前治療の有無(ベースラインの層別化因子)を共変量とする Cox 比例ハザードモデルを用いた。</p> <p style="text-align: center;">PFS (Kaplan-Meier 曲線)</p>  <p>無増悪生存率 (%)</p> <p>120 mg 群 プラセボ群</p> <p>ハザード比 (95%CI) : 0.47 (0.30~0.73)</p> <p>PFS中央値 120 mg群 : 96週超 プラセボ群 : 72.0週</p> <p>層別ログランク検定 p=0.0002</p> <p style="text-align: center;">無作為化後経過時間</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>リスク集団 (at risk数)</th> <th>0</th> <th>12</th> <th>24</th> <th>36</th> <th>48</th> <th>60</th> <th>72</th> <th>84</th> <th>96</th> <th>108 (週)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>120 mg 群</td> <td>101</td> <td>94</td> <td>84</td> <td>78</td> <td>71</td> <td>64</td> <td>61</td> <td>56</td> <td>40</td> <td></td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>103</td> <td>101</td> <td>87</td> <td>76</td> <td>59</td> <td>48</td> <td>43</td> <td>34</td> <td>26</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	リスク集団 (at risk数)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108 (週)	120 mg 群	101	94	84	78	71	64	61	56	40		プラセボ群	103	101	87	76	59	48	43	34	26	
リスク集団 (at risk数)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108 (週)																								
120 mg 群	101	94	84	78	71	64	61	56	40																									
プラセボ群	103	101	87	76	59	48	43	34	26																									

V. 治療に関する項目



V. 治療に関する項目

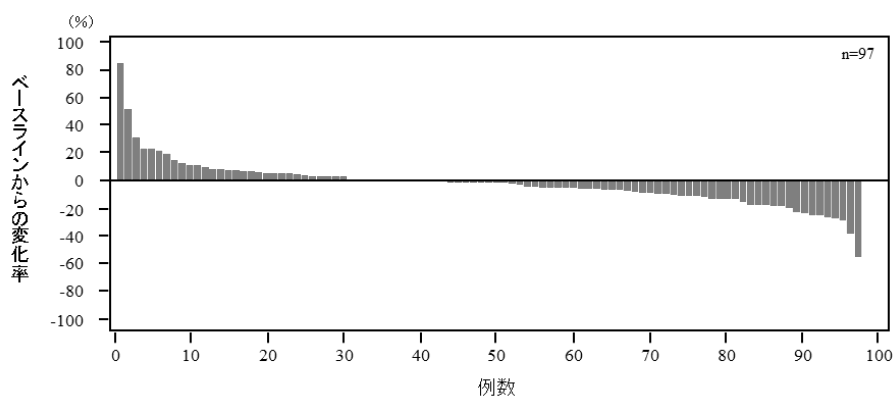
結果

(つづき)

② 標的病変の腫瘍径和の変化

標的病変の腫瘍径和(最長径和)のベースラインからの最良の変化の評価では、標的病変がベースラインよりも増大しなかった被験者の割合は、本剤 120 mg 群 50.5% (49 例)、プラセボ群 17.8% (18 例)であった。

本剤 120 mg 群の最良時点における標的病変の腫瘍径和の変化率(Waterfall Plot)



副次評価項目

① 投与開始 48 週目及び 96 週目で PD を認めない生存被験者の割合
PD がなく生存していた被験者の割合は、投与開始 48 週後で本剤 120 mg 群は 66.3% (67/101 例)、プラセボ群は 48.5% (50/103 例)で、投与開始 96 週後では、本剤 120 mg 群は 52.5% (53/101 例)、プラセボ群は 25.2% (26/103 例)であった。投与開始 48 週後及び投与開始 96 週後の治療効果は、プラセボと比較して本剤 120 mg で有意に高いことが示された(それぞれ $p=0.0110$ 及び $p<0.0001$ 、ベースラインの層別化因子を共変量に用いた多重ロジスティック回帰分析)。投与開始 48 週後のオッズ比は 2.11 (95% CI: 1.19~3.76)、投与開始 96 週後のオッズ比は 3.27 (95% CI: 1.81~5.92)であった。

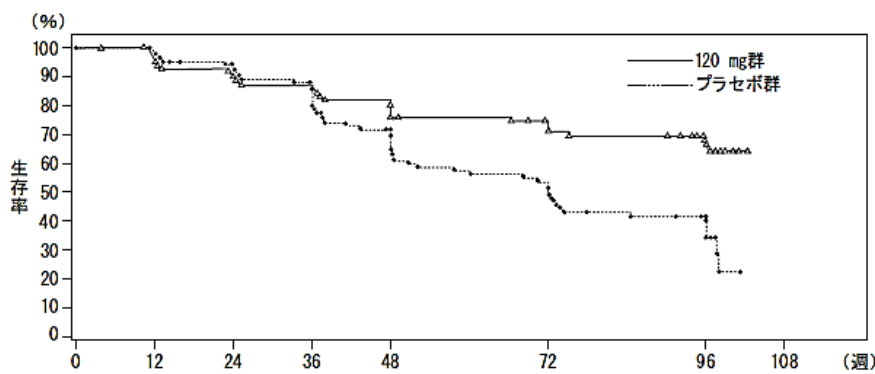
V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

② PD までの期間

中央判定による PD までの期間の中央値は、プラセボ群で 72.1 週 (95% CI: 48.6~96.1) であったのに対し、本剤 120 mg 群では中央値が得られず、有意な延長が示された ($p=0.0001$ 、ログランク検定)。

PD までの期間 (Kaplan-Meier 曲線)



リスク集団 (at risk数)

	0	12	24	36	48	72	96	108
120 mg群	101	94	84	78	71	60	40	0
プラセボ群	103	101	87	76	58	43	26	0

③ OS

収集された OS データでは、両群で類似した結果を示した (ハザード比 = 1.05、95% CI: 0.55~2.03)。

④ EORTC QLQ-C30 を用いた QOL 評価

EORTC QLQ-C30 の変換スコアにおけるベースラインからの変化値は、本剤 120 mg 群で -5.18 ± 3.73 、プラセボ群で -4.87 ± 3.7 であった。

⑤ ベースライン時の数値が高い被験者に関する腫瘍マーカー濃度の変化
ベースラインで基準値上限を超えていた腫瘍マーカー (腓ポリペプチド、ガストリン及び尿中 5-HIAA) 濃度を評価した結果、腓ポリペプチド濃度及び尿中 5-HIAA 濃度は、プラセボ群と比較して本剤 120 mg 群で有意に減少した ($p<0.0001$ 、2 標本 t 検定)。ガストリン濃度は両群間で有意差がみられなかった。

安全性評価: 副作用

本剤 120 mg 群の副作用は 101 例中 50 例 (49.5%) に認められ、主な副作用は、下痢 25.7% (26/101 例)、腹痛 13.9% (14/101 例) 等であった。プラセボ群の副作用は 103 例中 29 例 (28.2%) に認められ、主な副作用は、下痢 8.7% (9/103 例)、鼓腸 4.9% (5/103 例) 等であった。本剤 120 mg 群の重篤な副作用は 3 例で、悪心 (2 件)、腹痛、嘔吐、糖尿病、高血糖、胆石症及び胆管瘻 (各 1 件) であった。プラセボ群の重篤な副作用は胆管狭窄 1 例であった。投与中止に至った副作用は、本剤 120 mg 群の肝不全 1 例であった。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

【国内第Ⅲ相臨床試験:長期投与試験】^{10,13)}

項目	内容															
試験デザイン	多施設共同非盲検用量調節長期投与試験															
対象	先端巨大症患者 30 例及び下垂体性巨人症患者 2 例の計 32 例															
試験方法	<p>ソマチュリン皮下注 60mg 又は 90mg を 4 週毎に 4 回投与する用量 1 投与期 (16 週間)、その後、用量調節基準に従ってソマチュリン皮下注 60、90 又は 120mg を 4 週毎に 4 回投与する用量 2 投与期 (16 週間)、さらに 32 週後から 52 週後まで用量を調節して 4 週毎に 5 回投与する用量 3 投与期 (20 週間) の 3 つの期間に分け、ソマチュリン皮下注 60mg、90mg 又は 120mg を臀部に長期反復皮下投与した際の有効性、安全性を検討した。なお、用量調節は次ページの用量調節基準に準じて判定した。</p> <p>用法及び用量 (添付文書より抜粋) 〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉 通常、成人にはランレオチドとして 90mg を 4 週毎に 3 カ月間、深部皮下に注射する。その後は患者の病態に応じて 60mg、90mg 又は 120mg を 4 週毎に投与する。</p>															
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 18 歳以上の患者 ・ 先端巨大症又は下垂体性巨人症と診断*され活動性が認められ、下記のいずれかの基準を満たす患者** <ol style="list-style-type: none"> 1) 仮登録日前 12 週間以内に前治療がない場合: 本登録前検査で平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 以上 2) 前治療がある場合: 下表の登録基準を満たす <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">前治療薬</th> <th style="width: 25%;">本登録前検査実施の条件^{b)}</th> <th style="width: 25%;">本登録前検査後ウォッシュアウト期間</th> <th style="width: 25%;">本登録可能な平均血清 GH 濃度の条件</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オクトレオチド酢酸塩注射液 プロモクリプチンメシル酸塩 ペグビソマン テルグリド^{a)}</td> <td>最終投与より 1 週間以上を経過している</td> <td rowspan="3" style="text-align: center; vertical-align: middle;">2~6 週^{c)}</td> <td rowspan="3" style="text-align: center; vertical-align: middle;">本登録前検査又はスクリーニング検査で 2.5 µg/L 以上</td> </tr> <tr> <td>カベルゴリン^{a)}</td> <td>最終投与より 2 週以上を経過している</td> </tr> <tr> <td>オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤</td> <td>最終投与より 8 週以上を経過している</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 参考: 先端巨大症および下垂体性巨人症の診断の手引き 平成 20 年度改訂版 ** 過去に診断が確定されており、現在まで病態の変化 (診断後に治癒が確認されたなど) がない場合は、改めて診断のための検査を実施する必要はない</p> <p>a) テルグリド、カベルゴリンは、高プロラクチン血症を合併している先端巨大症、下垂体性巨人症の患者に使用されるので記載した。 b) 同意取得後に仮登録を行い、本条件を満たすまでウォッシュアウトを行う。本条件を満たした日から 4 週以内に、本登録前検査を実施する。 c) 本登録前検査後 2~6 週の間最大 2 回までのスクリーニング検査を可能とする。</p>				前治療薬	本登録前検査実施の条件 ^{b)}	本登録前検査後ウォッシュアウト期間	本登録可能な平均血清 GH 濃度の条件	オクトレオチド酢酸塩注射液 プロモクリプチンメシル酸塩 ペグビソマン テルグリド ^{a)}	最終投与より 1 週間以上を経過している	2~6 週 ^{c)}	本登録前検査又はスクリーニング検査で 2.5 µg/L 以上	カベルゴリン ^{a)}	最終投与より 2 週以上を経過している	オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤	最終投与より 8 週以上を経過している
前治療薬	本登録前検査実施の条件 ^{b)}	本登録前検査後ウォッシュアウト期間	本登録可能な平均血清 GH 濃度の条件													
オクトレオチド酢酸塩注射液 プロモクリプチンメシル酸塩 ペグビソマン テルグリド ^{a)}	最終投与より 1 週間以上を経過している	2~6 週 ^{c)}	本登録前検査又はスクリーニング検査で 2.5 µg/L 以上													
カベルゴリン ^{a)}	最終投与より 2 週以上を経過している															
オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤	最終投与より 8 週以上を経過している															

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 仮登録日前 1 年 (52 週) 以内に先端巨大症又は下垂体性巨人症のための放射線療法を受けた患者 ・ 仮登録日前 3 ヶ月 (12 週) 以内に脳下垂体手術を受けた患者 ・ AST (GOT) 又は ALT (GPT) が 100 IU 以上等の高度な肝疾患、又はクレアチニンが 2.0 mg/dL 以上等の高度な腎疾患を有する患者 ・ 第 II 度以上の房室ブロックや治療を要する不整脈、又はその他の高度な心疾患を有する患者 ・ 仮登録日前 3 ヶ月 (12 週) 以内に他の治験薬又は未承認医薬品を投与された患者 ・ 悪性腫瘍を有する患者 ・ 症候性の胆石症を有する患者 																												
<p>評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 平均血清 GH 濃度*の低下率が 50%を超えた被験者割合 ・ 平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満の被験者割合 ・ 平均血清 GH 濃度 ・ 血清 IGF- I 濃度の正常化率** ・ 血清 IGF- I 濃度 ・ 血清 IGF- I 濃度の SD スコア ・ 臨床症状の変化 ・ リング (指輪) サイズの変化、など <p>* 平均血清 GH 濃度: 午前中の空腹時を初回 (0 時間) として、1、2 及び 3 時間後の計 4 回の採血によって得られた血清 GH 濃度の平均値</p> <p>** 血清 IGF- I 濃度の正常化率: 血清 IGF- I 濃度が健康成人の年齢・性別基準値の範囲内に達した被験者割合</p> <p>用量調節基準</p> <table border="1" data-bbox="488 1227 1390 1809"> <thead> <tr> <th>用量判定時期</th> <th>状況</th> <th>平均血清 GH 濃度</th> <th>血清 IGF- I 濃度</th> <th>臨床的活動性を示す症候^{a)}</th> <th>用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">投与開始 12 週後 及び 28 週後</td> <td>コントロール不良</td> <td colspan="3">平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 以上かつ血清 IGF- I 濃度が年齢・性別基準範囲^{b)}の上限 (中央値 + 2 SD) を超えるかつ臨床的活動性を示す症候がある</td> <td>増量</td> </tr> <tr> <td>コントロール不十分</td> <td colspan="3">コントロール良好でもコントロール不良でもない</td> <td>増量</td> </tr> <tr> <td>コントロール良好</td> <td colspan="3">平均血清 GH 濃度が 1 µg/L 未満かつ血清 IGF- I 濃度が年齢・性別基準範囲^{b)}内かつ臨床的活動性を示す症候がない</td> <td>維持</td> </tr> <tr> <td>随時</td> <td colspan="4">以下のいずれかに該当する場合は次回投与時から 1 段階減量する 1) 血清 IGF- I 濃度が年齢・性別基準範囲^{b)}下限 (中央値 - 2 SD) を下回った場合 2) 臨床問題となる因果関係が否定できない有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が減量すべきと判断した場合</td> <td>減量</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 頭痛 (本症に起因すると思われる頭痛を指す。典型的な血管性頭痛、筋緊張性頭痛は除く)、発汗過多、感覚異常 (手根管症候群を含む)、関節痛のうち 2 つ以上の臨床症状が認められる場合に臨床的活動性ありと判断する。</p> <p>b) 「日本人血中 IGF- I 濃度基準範囲 (「第一」キット)」²⁷⁾を参考とする。</p>	用量判定時期	状況	平均血清 GH 濃度	血清 IGF- I 濃度	臨床的活動性を示す症候 ^{a)}	用量調節	投与開始 12 週後 及び 28 週後	コントロール不良	平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 以上かつ血清 IGF- I 濃度が年齢・性別基準範囲 ^{b)} の上限 (中央値 + 2 SD) を超えるかつ臨床的活動性を示す症候がある			増量	コントロール不十分	コントロール良好でもコントロール不良でもない			増量	コントロール良好	平均血清 GH 濃度が 1 µg/L 未満かつ血清 IGF- I 濃度が年齢・性別基準範囲 ^{b)} 内かつ臨床的活動性を示す症候がない			維持	随時	以下のいずれかに該当する場合は次回投与時から 1 段階減量する 1) 血清 IGF- I 濃度が年齢・性別基準範囲 ^{b)} 下限 (中央値 - 2 SD) を下回った場合 2) 臨床問題となる因果関係が否定できない有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が減量すべきと判断した場合				減量
用量判定時期	状況	平均血清 GH 濃度	血清 IGF- I 濃度	臨床的活動性を示す症候 ^{a)}	用量調節																								
投与開始 12 週後 及び 28 週後	コントロール不良	平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 以上かつ血清 IGF- I 濃度が年齢・性別基準範囲 ^{b)} の上限 (中央値 + 2 SD) を超えるかつ臨床的活動性を示す症候がある			増量																								
	コントロール不十分	コントロール良好でもコントロール不良でもない			増量																								
	コントロール良好	平均血清 GH 濃度が 1 µg/L 未満かつ血清 IGF- I 濃度が年齢・性別基準範囲 ^{b)} 内かつ臨床的活動性を示す症候がない			維持																								
随時	以下のいずれかに該当する場合は次回投与時から 1 段階減量する 1) 血清 IGF- I 濃度が年齢・性別基準範囲 ^{b)} 下限 (中央値 - 2 SD) を下回った場合 2) 臨床問題となる因果関係が否定できない有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が減量すべきと判断した場合				減量																								

V. 治療に関する項目

結果	<p>① 平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超えた被験者割合 投与開始 52 週後 (最終評価時点) の平均血清 GH 濃度が 50%を超えた被験者割合は、65.6% (21/32 例) であった。</p>			
	<p>② 平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満の被験者割合 平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満の被験者割合は、全被験者では投与開始 28 週後まで、投与により経時的に増加した。また、投与開始 52 週後 (最終評価時点) の割合は、全被験者で 46.9% (15/32 例) であった。</p>			
			平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超えた被験者割合	平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満の被験者割合
	投与開始 4 週後	全被験者 (n=32)	53.1% (17/32 例)	34.4% (11/32 例)
	投与開始 12 週後	全被験者 (n=32)	59.4% (19/32 例)	50.0% (16/32 例)
	投与開始 28 週後	全被験者 (n=32)	62.5% (20/32 例)	53.1% (17/32 例)
	投与開始 52 週後 (最終評価時点)	全被験者 (n=32)	65.6% (21/32 例)	46.9% (15/32 例)
	<p>※欠測が生じた場合は、その被験者に関しては補完を行い、解析を実施した。</p>			
	<p>③ 平均血清 GH 濃度 投与開始 52 週後までの平均血清 GH 濃度は、全被験者では投与により経時的に低下することが認められた。</p>			
			平均血清 GH 濃度 (µg/L)	初回投与日からの低下率 (%)
		平均値 ± 標準偏差		
初回投与日	全被験者 (n=32)	10.187 ± 10.545	—	
投与開始 4 週後	全被験者 (n=32)	4.225 ± 4.767	46.99 ± 30.91	
投与開始 12 週後	全被験者 (n=32)	4.068 ± 4.971	50.80 ± 35.91	
投与開始 28 週後	全被験者 (n=31)	3.782 ± 5.272	55.54 ± 32.12	
投与開始 52 週後	全被験者 (n=30)	3.437 ± 3.198	57.62 ± 22.62	
最終評価時点	全被験者 (n=32)	3.462 ± 3.098	53.99 ± 26.18	

V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

④ 血清 IGF- I 濃度の正常化率

血清 IGF- I 濃度の正常化率は、全被験者では投与開始 28 週後まで、投与により経時的に増加した。また、投与開始 52 週後(最終評価時点)の割合は、全被験者で 53.1% (17/32 例)であった。

		血清 IGF- I 濃度の正常化率
投与開始 4 週後	全被験者 (n=32)	28.1% (9/32 例)
投与開始 12 週後	全被験者 (n=32)	40.6% (13/32 例)
投与開始 28 週後	全被験者 (n=32)	56.3% (18/32 例)
投与開始 52 週後 (最終評価時点)	全被験者 (n=32)	53.1% (17/32 例)

※欠測が生じた場合は、その被験者に関しては補完を行い、解析を実施した。

⑤ 血清 IGF- I 濃度

血清 IGF- I 濃度は、全被験者では投与開始 28 週後まで、投与により経時的に低下することが認められた。また、投与開始 52 週後の血清 IGF- I 濃度は、全被験者で 270.8 ± 176.3 ng/mL であった。投与開始 52 週後の血清 IGF- I 濃度の SD スコア*は 2.124 ± 2.425 であった。

		血清 IGF- I 濃度 (ng/mL)	初回投与日か らの低下率 (%)	血清 IGF- I 濃度の SD スコア*	初回投与日 からの低下 量
		平均値 ± 標準偏差		平均値 ± 標準偏差	
初回投与日	全被験者 (n=32)	549.4 ± 263.8	—	6.019 ± 2.847	—
投与開始 4 週後	全被験者 (n=32)	371.5 ± 219.3	31.74 ± 23.06	3.595 ± 2.859	2.424 ± 2.222
投与開始 12 週後	全被験者 (n=32)	317.9 ± 198.1	42.01 ± 21.71	2.736 ± 2.736	3.283 ± 2.273
投与開始 28 週後	全被験者 (n=31)	268.0 ± 158.6	50.77 ± 18.99	1.962 ± 2.487	4.088 ± 2.318
投与開始 52 週後	全被験者 (n=30)	270.8 ± 176.3	49.98 ± 16.99	2.124 ± 2.425	3.947 ± 2.191
(最終評価時点)	全被験者 (n=32)	280.8 ± 176.7	47.42 ± 19.61	2.290 ± 2.448	3.729 ± 2.297

*各年齢・性別ごとの血清 IGF- I 濃度の標準偏差(基準範囲: $-2SD \sim +2SD$)

V. 治療に関する項目

<p>結果 (つづき)</p>	<p>⑥ 臨床症状の変化</p> <p>初回投与日に臨床症状があった被験者のみを対象とした場合、投与開始 52 週後に「改善」を示した被験者割合は、以下のとおりであった。また、「悪化」は初回投与日に頭痛の症状があった 1 例であった。</p> <p style="text-align: center;">初回投与日に臨床症状があった被験者のみを対象とした 全被験者における投与開始 52 週間後の臨床症状の変化</p> <table border="1" data-bbox="488 535 1386 947"> <thead> <tr> <th>臨床症状</th> <th>改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭痛 (n=4)</td> <td>3/4 例</td> <td>0/4 例</td> <td>1/4 例</td> </tr> <tr> <td>発汗過多 (n=18)</td> <td>72.2% (13/18 例)</td> <td>27.8% (5/18 例)</td> <td>0.0% (0/18 例)</td> </tr> <tr> <td>疲労感 (n=14)</td> <td>64.3% (9/14 例)</td> <td>35.7% (5/14 例)</td> <td>0.0% (0/14 例)</td> </tr> <tr> <td>四肢末端の腫脹 (n=25)</td> <td>64.0% (16/25 例)</td> <td>36.0% (9/25 例)</td> <td>0.0% (0/25 例)</td> </tr> <tr> <td>感覚異常 (手根管症候群を含む) (n=8)</td> <td>4/8 例</td> <td>4/8 例</td> <td>0/8 例</td> </tr> <tr> <td>関節痛 (n=8)</td> <td>5/8 例</td> <td>3/8 例</td> <td>0/8 例</td> </tr> <tr> <td>勃起不全(男性のみ) (n=2)</td> <td>2/2 例</td> <td>0/2 例</td> <td>0/2 例</td> </tr> <tr> <td>希発月経(女性のみ) (n=1)</td> <td>0/1 例</td> <td>1/1 例</td> <td>0/1 例</td> </tr> </tbody> </table> <p>※中止例を除き解析を実施した。</p>	臨床症状	改善	不変	悪化	頭痛 (n=4)	3/4 例	0/4 例	1/4 例	発汗過多 (n=18)	72.2% (13/18 例)	27.8% (5/18 例)	0.0% (0/18 例)	疲労感 (n=14)	64.3% (9/14 例)	35.7% (5/14 例)	0.0% (0/14 例)	四肢末端の腫脹 (n=25)	64.0% (16/25 例)	36.0% (9/25 例)	0.0% (0/25 例)	感覚異常 (手根管症候群を含む) (n=8)	4/8 例	4/8 例	0/8 例	関節痛 (n=8)	5/8 例	3/8 例	0/8 例	勃起不全(男性のみ) (n=2)	2/2 例	0/2 例	0/2 例	希発月経(女性のみ) (n=1)	0/1 例	1/1 例	0/1 例
	臨床症状	改善	不変	悪化																																	
頭痛 (n=4)	3/4 例	0/4 例	1/4 例																																		
発汗過多 (n=18)	72.2% (13/18 例)	27.8% (5/18 例)	0.0% (0/18 例)																																		
疲労感 (n=14)	64.3% (9/14 例)	35.7% (5/14 例)	0.0% (0/14 例)																																		
四肢末端の腫脹 (n=25)	64.0% (16/25 例)	36.0% (9/25 例)	0.0% (0/25 例)																																		
感覚異常 (手根管症候群を含む) (n=8)	4/8 例	4/8 例	0/8 例																																		
関節痛 (n=8)	5/8 例	3/8 例	0/8 例																																		
勃起不全(男性のみ) (n=2)	2/2 例	0/2 例	0/2 例																																		
希発月経(女性のみ) (n=1)	0/1 例	1/1 例	0/1 例																																		
<p>⑦ リング(指輪)サイズの変化</p> <p>リング(指輪)サイズ*及び変化量は、全被験者では投与開始 52 週後まで投与により経時的に減少することが認められた。また、リング(指輪)サイズの投与開始 52 週後の初回投与日からの変化量(平均値±標準偏差)は、全被験者で-3.6 ± 4.3 段階であった。</p> <p>※リング(指輪)サイズの評価: 英国基準の指輪サイズを評価のために 63 段階に分けて調査した。</p> <table border="1" data-bbox="488 1296 1386 1668"> <thead> <tr> <th rowspan="2">対象: 全被験者</th> <th>リングサイズ(段階)</th> <th>初回投与日からの変化量</th> </tr> <tr> <th colspan="2">平均値 ± 標準偏差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>初回投与日 (n=32)</td> <td>43.3 ± 10.9</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>投与開始 4 週後 (n=32)</td> <td>42.4 ± 10.7</td> <td>-0.9 ± 1.1</td> </tr> <tr> <td>投与開始 8 週後 (n=32)</td> <td>41.9 ± 10.7</td> <td>-1.4 ± 1.6</td> </tr> <tr> <td>投与開始 12 週後 (n=32)</td> <td>41.6 ± 10.6</td> <td>-1.8 ± 2.2</td> </tr> <tr> <td>投与開始 28 週後 (n=31)</td> <td>40.8 ± 10.4</td> <td>-2.4 ± 2.5</td> </tr> <tr> <td>投与開始 52 週後 (n=30)</td> <td>39.4 ± 10.4</td> <td>-3.6 ± 4.3</td> </tr> <tr> <td>最終評価時点 (n=32)</td> <td>39.8 ± 10.2</td> <td>-3.5 ± 4.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>※投与開始 52 週後までは欠測が生じても補完を行わずに解析を実施した。</p>	対象: 全被験者	リングサイズ(段階)	初回投与日からの変化量	平均値 ± 標準偏差		初回投与日 (n=32)	43.3 ± 10.9	—	投与開始 4 週後 (n=32)	42.4 ± 10.7	-0.9 ± 1.1	投与開始 8 週後 (n=32)	41.9 ± 10.7	-1.4 ± 1.6	投与開始 12 週後 (n=32)	41.6 ± 10.6	-1.8 ± 2.2	投与開始 28 週後 (n=31)	40.8 ± 10.4	-2.4 ± 2.5	投与開始 52 週後 (n=30)	39.4 ± 10.4	-3.6 ± 4.3	最終評価時点 (n=32)	39.8 ± 10.2	-3.5 ± 4.2											
対象: 全被験者		リングサイズ(段階)	初回投与日からの変化量																																		
	平均値 ± 標準偏差																																				
初回投与日 (n=32)	43.3 ± 10.9	—																																			
投与開始 4 週後 (n=32)	42.4 ± 10.7	-0.9 ± 1.1																																			
投与開始 8 週後 (n=32)	41.9 ± 10.7	-1.4 ± 1.6																																			
投与開始 12 週後 (n=32)	41.6 ± 10.6	-1.8 ± 2.2																																			
投与開始 28 週後 (n=31)	40.8 ± 10.4	-2.4 ± 2.5																																			
投与開始 52 週後 (n=30)	39.4 ± 10.4	-3.6 ± 4.3																																			
最終評価時点 (n=32)	39.8 ± 10.2	-3.5 ± 4.2																																			

V. 治療に関する項目

<p>結果 (つづき)</p>	<p>副作用 全3投与期間(用量1, 2及び3投与期)を通じて副作用は、32例中28例(87.5%)に認められ、そのうち重篤な副作用は上腹部痛1例(3.1%)であった。うち、発現率が10%以上の副作用は、下痢53.1%(17/32例)、注射部位硬結34.4%(11/32例)、胆石症34.4%(11/32例)、白色便31.3%(10/32例)、脱毛症15.6%(5/32例)、注射部位そう痒感12.5%(4/32例)、注射部位疼痛12.5%(4/32例)であった。投与中止に至った副作用は肝機能異常1例であった。</p> <p>【その他身体的所見及び安全性に関連する項目】</p> <p>i) 頭部(下垂体)の腫瘍の有無 MRI又はCT検査の腫瘍の画像を中央判定し、頭部(下垂体)の腫瘍の有無を確認したところ、初回投与日に「腫瘍あり」と判定された被験者は全被験者で32例中26例であり、うち1例で投与開始28週後及び投与開始52週後に「腫瘍なし」と判定された。 また、投与開始52週後の腫瘍の大きさの変化を初回投与日と比較したところ、評価可能症例22例のうち「増大」を示した被験者は認められず、15例が「不変」のままであった。 一方、3例に「50%以上の縮小」が、4例に「30%以上の縮小」が確認された。</p> <p>ii) 抗ランレオチド抗体 2例の被験者で抗ランレオチド抗体の陽性を認めたが、投与開始52週後までに陰性となった。試験期間中、抗ランレオチド抗体の有効性への影響は認められなかった。</p> <p>iii) 臨床検査、バイタルサイン及び安静時標準12誘導心電図検査 臨床上問題となる変化は認められなかった。</p>
---------------------	---

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 特定使用成績調査終了(再審査申請中) (先端巨大症・下垂体性巨人症)

先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象に、ソマチュリン皮下注の使用実態下での長期使用時の安全性及び有効性に関する情報を収集して検討し、適正に使用するための情報を得る。

② 特定使用成績調査(長期使用)を計画中 (TSH 産生下垂体腫瘍)

TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象に、ソマチュリン皮下注の使用実態下での有効性及び安全性に関する情報を収集して検討し、適正に使用するための情報を得る。

③ 特定使用成績調査を実施中 (膵・消化管神経内分泌腫瘍)

膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象に、ソマチュリン皮下注 120mg の使用実態下での有効性及び安全性に関する情報を収集して検討し、適正に使用するための情報を得る。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

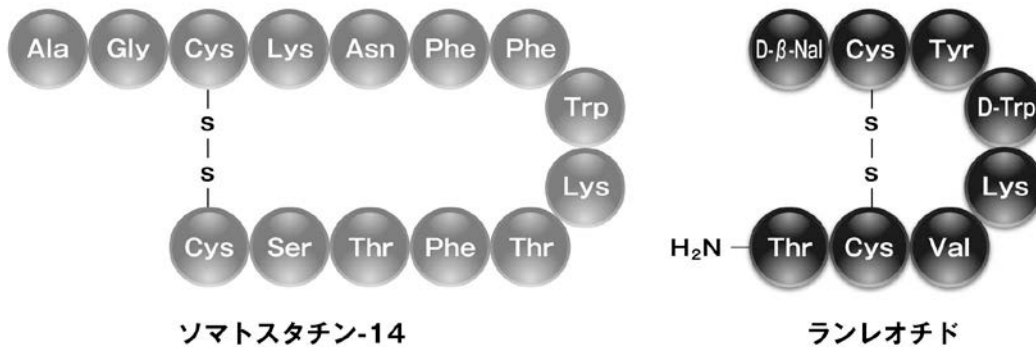
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ソマトスタチン、他のソマトスタチンアナログ

ソマトスタチン及びランレオチドの分子構造



2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

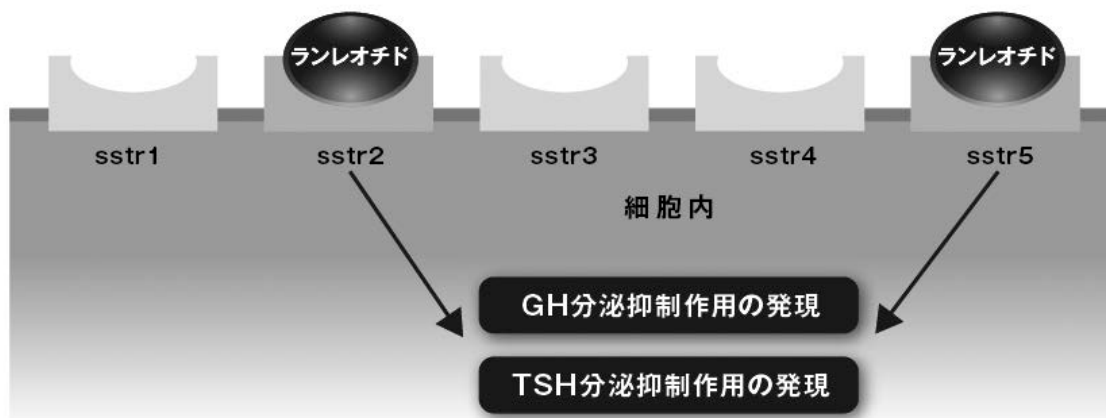
ソマトスタチンは、下垂体前葉において5種類のヒトソマトスタチン受容体(sstr)サブタイプ(ssstr1、ssstr2、ssstr3、ssstr4及びssstr5)のうち主にssstr2及びssstr5との結合を介して、成長ホルモン(GH)⁴⁾やTSHの分泌を抑制することが知られている⁵⁾。ランレオチドは、ソマトスタチンのアミノ酸の種類と個数を変化させて体内での安定性をより高めるために合成されたソマトスタチンアナログであり、サブタイプのうちssstr2及びssstr5に対して結合親和性が高い²⁸⁾。

ランレオチドは、ソマトスタチンと同様に下垂体前葉においてGH分泌を抑制することにより、先端巨大症及び下垂体性巨人症に効果を示すと考えられている。

また、ランレオチドはTSH分泌を抑制することにより、TSH産生下垂体腫瘍に効果を示すと考えられている⁸⁾。

ランレオチドのヒトソマトスタチン受容体(sstr)サブタイプに対する結合親和性

ランレオチドは、ssstr2及びssstr5に対して結合親和性が高く、GH及びTSH分泌抑制作用を示す。

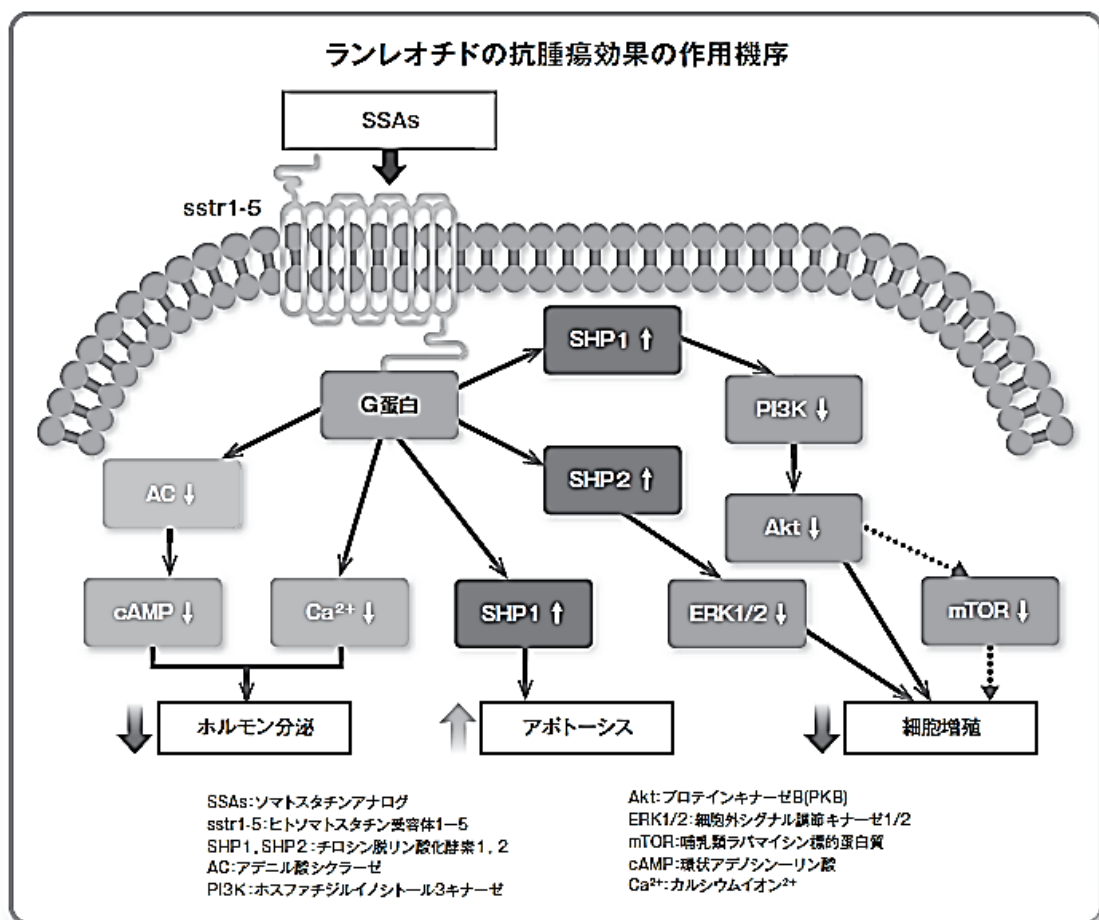


VI. 薬効薬理に関する項目

sstr は、細胞増殖・分化の制御、物質輸送等に関与する G 蛋白と共役する受容体である。ソマトスタチンアナログ (SSAs) が sstr に結合して受容体が活性化すると、G 蛋白を介してアデニル酸シクラーゼ (adenyl cyclase、AC) 活性が抑制され、細胞内 cAMP 濃度が低下する。また、ssstr の活性化により、カリウムチャンネルが活性化し、カルシウムチャンネルが不活化して細胞内カルシウムイオン濃度が低下する。この細胞内 cAMP 濃度低下及びカルシウムイオン濃度低下は、GH、IGF-I 等のホルモン分泌を抑制し、その結果、腫瘍増殖が抑制されると考えられる^{7,29)}。

一方、細胞内ではチロシンリン酸化酵素 (protein tyrosine kinase、PTK)、SHP (SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase) 1 及び SHP2 等のチロシン脱リン酸化酵素 (protein tyrosine phosphatase、PTP) の活性バランスにより、細胞内情報伝達等が制御されている。腫瘍細胞での sstr の活性化により、G 蛋白を介して SHP2 が活性化され、活性化 SHP2 は、MAP キナーゼ ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2) を不活化して細胞増殖を抑制する。さらに、SHP1 を介したアポトーシス誘導作用も報告されている^{6,30)}。

また最近では、ssstr の活性化により、PI3K (phosphatidyl inositide 3-kinase) を介した mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害による細胞増殖抑制作用等も報告されている³¹⁾。

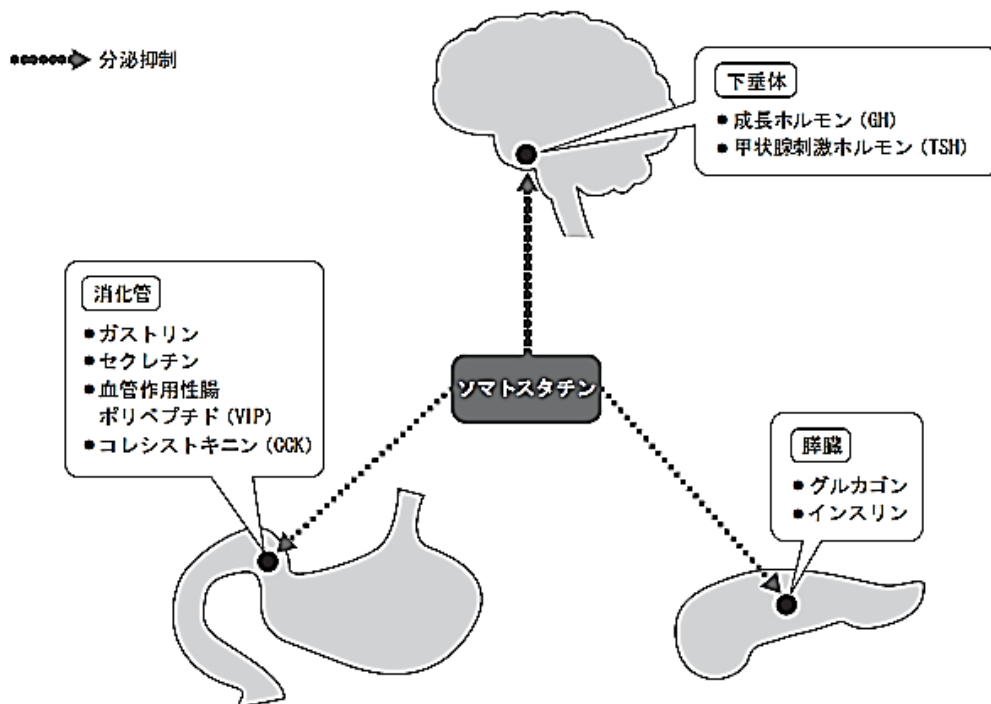


VI. 薬効薬理に関する項目

【参考】ソマトスタチンの作用

ソマトスタチンは、脳の視床下部、膵臓のランゲルハンス島、消化管の内分泌細胞等から分泌される 14 個のアミノ酸からなるホルモンである。視床下部から分泌されるソマトスタチンは、下垂体前葉からの GH 及び TSH の分泌を抑制する^{32,33)}。また、膵臓から分泌されるソマトスタチンは、グルカゴン及びインスリンの分泌を抑制する。消化管においては、ソマトスタチンは、ガストリン、セクレチン、血管作用性腸ポリペプチド(VIP)及びコレシストキニン(CCK)等の消化管ホルモンの分泌を抑制し^{32~35)}、胃液分泌、膵液分泌、消化管運動及び胆嚢収縮に関与している³⁶⁾。

ソマトスタチンのホルモン分泌抑制作用



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトソマトスタチン受容体 (sstr) に対する結合親和性 (in vitro)²⁸⁾

[方法]: 5種類のヒトリコンビナントソマトスタチン受容体サブタイプ (sstr1、sstr2、sstr3、sstr4 及びsstr5) をそれぞれ単独で発現させた細胞から調製した膜標品を用いて、 $[^{125}\text{I}]\text{Tyr}^{11}\text{-Somatostatin14}$ をトレーサーとした競合的結合阻害実験を行い、各受容体サブタイプに対するランレオチド酢酸塩の結合親和性を検討した。それぞれの結合親和性は K_i 値で示した。

[結果]: ランレオチド酢酸塩はヒトソマトスタチン受容体 (sstr) に結合し、sstr2 及びsstr5 に対する結合親和性はsstr1、sstr3 及びsstr4 に対する結合親和性よりも高いことが示された。

ヒトソマトスタチン受容体 (sstr) サブタイプに対するランレオチドの結合親和性

被験物質名	Ki (nmol/L) 値*				
	sstr1	sstr2	sstr3	sstr4	sstr5
ランレオチド酢酸塩	524 ± 36.8	0.106 ± 0.0192	31.3 ± 4.61	1780 ± 79.4	8.05 ± 0.568

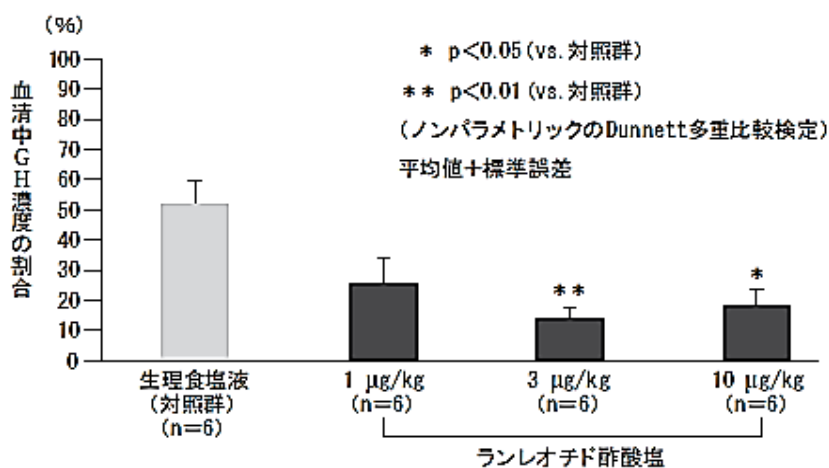
*: 平均値 ± 標準誤差、受容体ごとに3回実験を実施

2) GH分泌抑制作用 (ラット)³⁷⁾

[方法]: 正常ラット (SD系、雄性) の腹腔内にペントバルビタールを投与して麻酔した後、被験物質投与前に採血し、生理食塩液若しくはランレオチド酢酸塩 (1、3及び10 µg/kg) を皮下投与して、投与15分後に再度採血した。採取した血清中のGH濃度を ELISA法で測定し、投与前値に対する投与後15分値の割合 (%) を個体ごとに算出した。

[結果]: ランレオチド酢酸塩は、投与15分後における血清中GH濃度を低下させ、3及び10 µg/kg投与群において対照群と比較して統計学的に有意であった (それぞれ $p=0.0051$ 及び $p=0.0325$ 、ノンパラメトリックのDunnett多重比較検定)。

投与前値に対する投与15分後の血清中GH濃度の割合 (%)



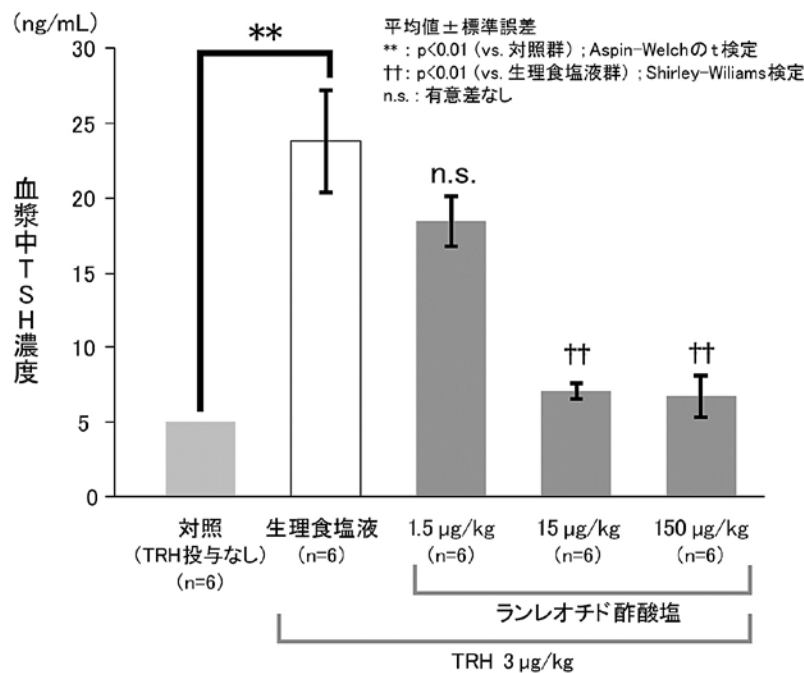
VI. 薬効薬理に関する項目

3) TRH誘発TSH分泌に対する抑制作用(ラット)³⁸⁾

[方法]: 正常ラット(SD系、雄性)にTSH 放出ホルモンであるTRH(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン)を投与することで血漿中TSH濃度を一過的に上昇させ、ランレオチド酢酸塩のTSH分泌抑制作用を評価した。生理食塩液、ランレオチド酢酸塩(1.5、15及び150 µg/kg)を、直後に別の部位にTSH放出ホルモンであるTRH 3 µg/kgをそれぞれ単回皮下投与した。投与前並びに投与10、30、60及び120分後のタイミングで採血し、血漿中TSH濃度をELISA法で測定した。

[結果]: 血漿中TSH濃度は、3 µg/kgのTRH投与により投与10分後にピークに達した後、投与120分後までに正常レベルまで戻った。ランレオチド酢酸塩投与10分後における血漿中TSH濃度は、対照群(TRH投与なし)と比較して統計学的に有意に上昇した(p<0.01、Aspin-Welchのt検定)。また、1.5、15及び150 µg/kgのランレオチド酢酸塩は投与10分後における血漿中TSH濃度を用量依存的に抑制し、その作用は15 µg/kg以上の用量で統計学的に有意であった(15及び150 µg/kgともp<0.01、Shirley-Williams検定)。

投与10分後の血漿中TSH濃度



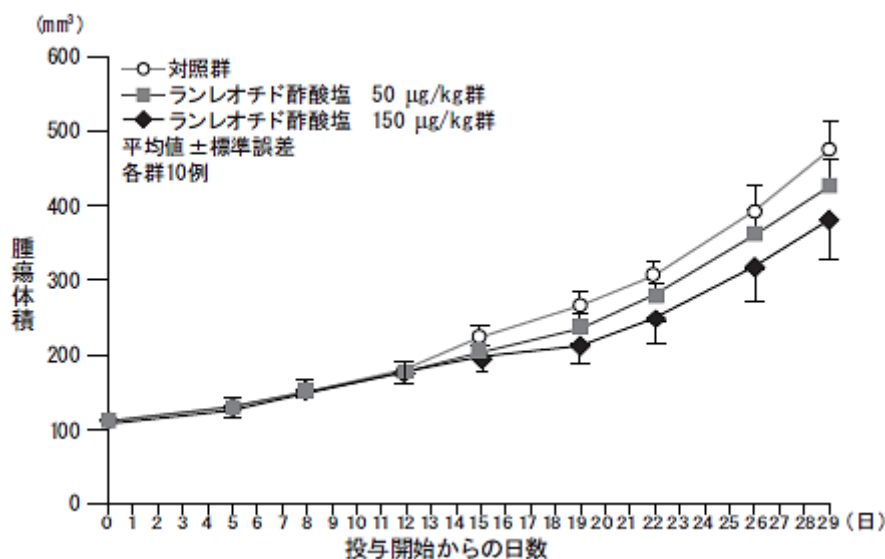
4) ヒト膀胱癌細胞株移植モデルにおける抗腫瘍作用(マウス)³⁹⁾

[方法]: ヒト膀胱癌細胞株MIA PaCa-2を雌性ヌードマウスの右背部皮下に移植して担癌モデルマウスを作製し、皮下に留置した浸透圧ポンプを用いて、生理食塩液、ランレオチド酢酸塩(50及び150 µg/kg/day)を29日間皮下持続投与した(各群10例)。腫瘍の長径及び短径を週2回測定し、腫瘍体積を算出した。

[結果]: 投与最終日の腫瘍体積(平均値±標準誤差)は、生理食塩液投与群(対照群)、ランレオチド酢酸塩(50及び150 µg/kg)群でそれぞれ475±39、428±36及び381±53 mm³であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

ヒト肝癌細胞株移植モデルにおける腫瘍体積の推移

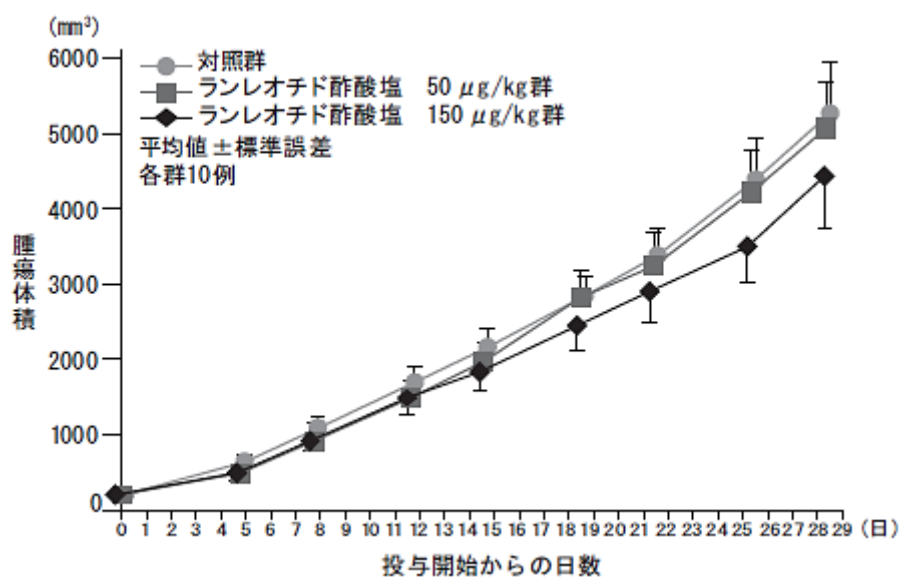


5) ヒト大腸癌細胞株移植モデルにおける抗腫瘍作用(マウス)⁴⁰⁾

[方法]: ヒト大腸癌細胞株COLO320DMを雌性ヌードマウスの右背部皮下に移植して担癌モデルマウスを作製し、皮下に留置した浸透圧ポンプを用いて、生理食塩液、ランレオチド酢酸塩(50及び150 µg/kg/day)を29日間皮下持続投与した(各群10例)。腫瘍の長径及び短径を週2回測定し、腫瘍体積を算出した。

[結果]: 投与最終日の腫瘍体積(平均値±標準誤差)は、生理食塩液投与群(対照群)、ランレオチド酢酸塩(50及び150 µg/kg)群でそれぞれ5206±672、5036±589及び4399±688 mm³であった。

ヒト大腸癌細胞株移植モデルにおける腫瘍体積の推移



VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

血清 GH 濃度を 2.5 $\mu\text{g/L}$ に低下させるために必要な血清中ランレオチド濃度の中央値は 0.95 ng/mL であった(外国人データ¹¹⁾。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

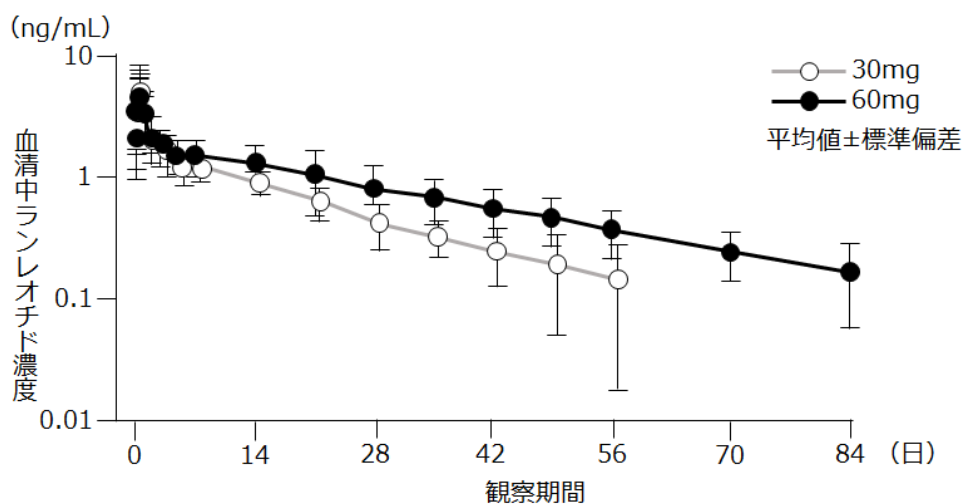
1) 健康成人(単回投与、国内第 I 相臨床試験)⁴¹⁾

血清中ランレオチド濃度推移(健康成人における単回皮下投与)

日本人健康成人男性 18 例にソマチチュリン皮下注(本剤)30 mg 及び 60 mg を単回皮下投与した。60 mg 群では、血清中ランレオチドの最高血中濃度到達時間は、投与 6 時間後(中央値)であった。その後、緩徐に減少し、投与 28 日後には 0.84 ng/mL になった。最終観察日である投与 2688 時間(112 日)後には 66.7%(6/9 例)が定量限界未満となった。

また、薬物動態パラメータは、下記のとおりであった。

血清中ランレオチド濃度の推移(健康成人における単回皮下投与)



薬物動態パラメータ:健康成人における単回皮下投与

投与量	30 mg (n=9)	60 mg (n=9)
パラメータ	平均値 ± 標準偏差	
AUC _{inf} [ng·h/mL]	1037.09 ± 172.81	1744.81 ± 408.06
C _{max} [ng/mL]	5.6398 ± 3.0764	4.7546 ± 2.6131
t _{1/2} [day]	16.32 ± 7.90	28.54 ± 13.98
t _{max} * [h]	10.0 ± 2.4 (12.0)	11.3 ± 14.0 (6.0)

*括弧内は中央値

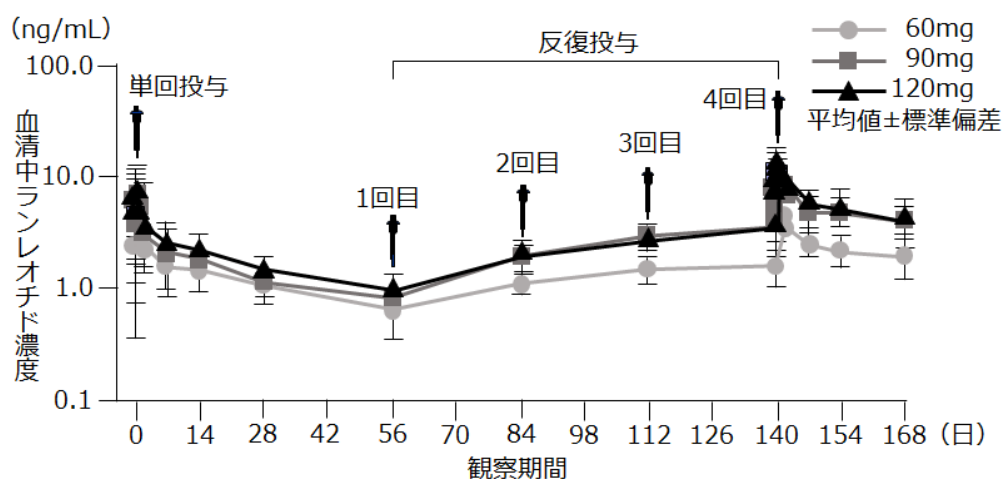
VII. 薬物動態に関する項目

2) 先端巨大症及び下垂体性巨人症患者(単回及び反復皮下投与)

① 国内第Ⅱ相臨床試験^{9,13)}

先端巨大症及び下垂体性巨人症患者 23 例(薬物動態パラメータを算出した)に、本剤 60 mg、90 mg 及び 120 mg 単回投与に続き 4 週間隔で 4 回反復皮下投与した。単回投与 5~7 時間後に最高値(C_{max} はそれぞれ 4.58、6.57、8.25 ng/mL)に達した後、緩徐に減少した。その後、反復投与(4 回目)5~8 時間後に最高値(C_{max} はそれぞれ 6.1741、10.5820、12.3910 ng/mL)に達した後、緩徐に減少し、4 回の反復投与によってほぼ定常状態に到達したと考えられた。また、反復投与 4 回目の薬物動態パラメータは次ページの表のとおりであった。

血清中ランレオチド濃度の推移
(先端巨大症及び下垂体性巨人症患者における単回及び反復皮下投与)



薬物動態パラメータ: 先端巨大症及び下垂体性巨人症患者における反復皮下投与(4 回目)

投与量(例数)	60 mg (n=8)	90 mg (n=7)	120 mg (n=8)
パラメータ	平均値 ± 標準偏差		
AUC_t^* [ng·h/mL]	1676 ± 378	3139 ± 1478	3666 ± 883
C_{max} [ng/mL]	6.1741 ± 1.7311	10.5820 ± 6.0198	12.3910 ± 4.6975
C_{min}^{**} [ng/mL]	1.8463 ± 0.6671	3.2473 ± 1.5067	4.3651 ± 1.2917
t_{max}^{***} [h]	5.0(4-24)	8.0(4-8)	7.0(4-8)
AUC の累積係数 (R_{AUC})	1.71 ± 0.43	2.43 ± 0.73	2.49 ± 1.07

* : 反復投与 4 回目から 4 週後までの AUC

** : トラフ濃度、

*** : 中央値(最小値-最大値)

VII. 薬物動態に関する項目

② 国内第Ⅲ相臨床試験^{10,13)}

先端巨大症及び下垂体性巨人症患者 6 例における本剤 90 mg 単回投与後の血清中薬物濃度(平均値±標準偏差)は、投与後 4 時間において最高値(5.7273±7.3348 ng/mL)に達した後、緩徐に減少し投与開始 4 週後に 1.2351±0.8954 ng/mL となった。

90 mg 単回投与後 60 mg に減量された 2 例の被験者を除き、主要な薬物動態パラメータを算出する被験者 6 例を含む 30 例の被験者は、継続して 90 mg を 3 回反復投与された。90 mg を反復投与された被験者の投与開始 8、12、16 週後の投与前の血清中薬物濃度はそれぞれ 1.8715±0.8594 ng/mL、2.2615±0.9478 ng/mL、2.5479±0.7762 ng/mL であり、投与回数に応じて上昇した。90 mg を 4 回反復投与されたときのトラフ濃度 $C_{\min,0W}$ 、 $C_{\min,4W}$ 、 $C_{\min,8W}$ 、 $C_{\min,12W}$ はそれぞれ 1.2351±0.8954 ng/mL (32 例)、1.8715±0.8594 ng/mL (30 例)、2.2615±0.9478 ng/mL (30 例)、2.6365±0.8942 ng/mL (28 例) であり、投与回数に応じて上昇し、4 回の投与でほぼ定常状態に到達したと考えられた。

次に、投与開始 32 週後の用量 3 投与期に、25 例の被験者が 120 mg を投与された。120 mg を投与された被験者の投与開始 32 週後の投与 2、4 時間後の血清中薬物濃度(平均値±標準偏差)はそれぞれ、8.1691±3.8001 ng/mL、9.3141±4.0638 ng/mL であり、投与開始 36 週後(投与前)には 3.5387±1.4829 ng/mL へと低下した。

その後、投与開始 40、44、48、52 週後の投与前の血清中薬物濃度は 3.4763±1.3838 ng/mL、3.1838±0.8713 ng/mL、3.1680±1.2633 ng/mL、3.0097±0.7275 ng/mL と、ほぼ一定の値を示した。薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)は、 $C_{\max,32W}$ が 9.5102±4.1037 ng/mL であった。また $C_{\min,32W}$ 、 $C_{\min,36W}$ 、 $C_{\min,40W}$ 、 $C_{\min,44W}$ 、 $C_{\min,48W}$ はそれぞれ、3.5387±1.4829 ng/mL (25 例)、3.4763±1.3838 ng/mL (25 例)、3.4150±1.4175 ng/mL (24 例)、3.1680±1.2633 ng/mL (25 例)、2.9815±0.7260 ng/mL (25 例) であり、ほぼ一定の値を示した。

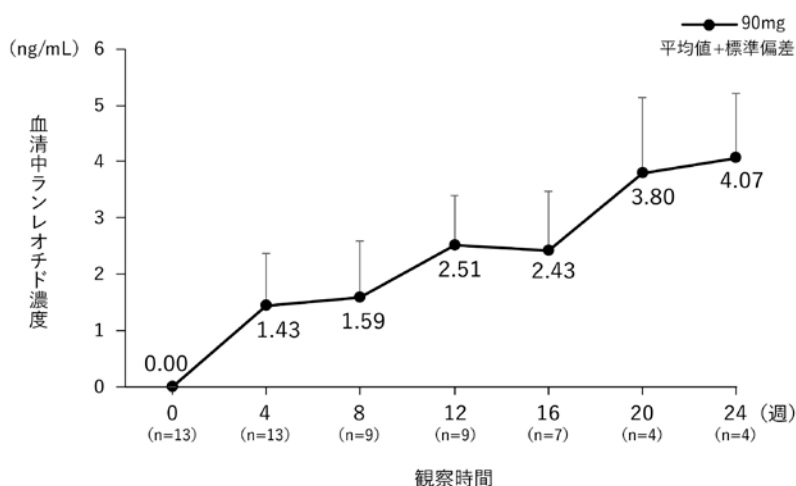
3) TSH 産生下垂体腫瘍患者(反復皮下投与)

国内第Ⅲ相臨床試験²¹⁾

TSH 産生下垂体腫瘍患者 13 例に本剤 90 mg を 4 週間隔で反復深部皮下投与した際の薬物動態を評価した。血清中ランレオチドの C_{\min} [平均値±標準偏差(被験者数)]は、投与開始 4、8、12、16、20、及び 24 週後でそれぞれ $C_{\min,4W}$: 1.43±0.95 ng/mL (13 例)、 $C_{\min,8W}$: 1.59±1.01 ng/mL (9 例)、 $C_{\min,12W}$: 2.51±0.90 ng/mL (9 例)、 $C_{\min,16W}$: 2.43±1.05 ng/mL (7 例)、 $C_{\min,20W}$: 3.80±1.33 ng/mL (4 例)、 $C_{\min,24W}$: 4.07±1.14 ng/mL (4 例) であり、本剤を同じ用法・用量で先端巨大症・下垂体性巨人症患者に反復投与したときと同様に推移した。したがって、TSH 産生下垂体腫瘍患者でも投与開始 16 週後(反復投与 4 回目)でほぼ定常状態に達したと考えられた。

VII. 薬物動態に関する項目

血清中ランレオチド濃度の推移(TSH 産生下垂体腫瘍患者における反復皮下投与)



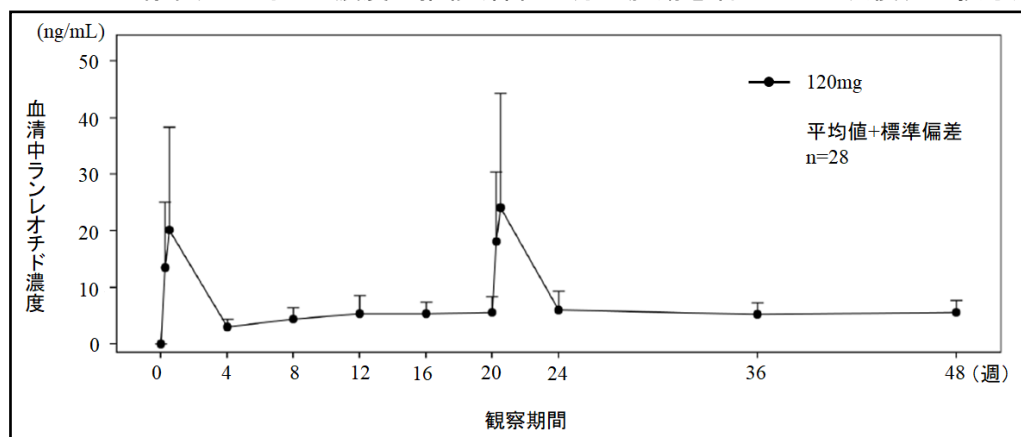
4) 神経内分泌腫瘍患者 (反復皮下投与)

① 国内第Ⅱ相臨床試験¹⁸⁾

切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者 28 例に本剤 120 mg を 4 週毎に 48 週間反復皮下投与した際の薬物動態を評価した。なお、反復投与における投与前濃度(トラフ濃度)の評価は、初回投与前、投与開始 4、8、12、16、20、24、36 及び 48 週後の値を用いた。最高血清中薬物濃度 (C_{max}) は初回投与及び投与開始 20 週後における投与後 2 及び 4 時間の血清中薬物濃度により評価した。

初回投与後の血清中薬物濃度(平均値±標準偏差)は投与後 3.94 時間(中央値)で C_{max} が 20.18 ± 18.17 ng/mL に達した後、緩徐に減少し、投与開始 4 週後のトラフ濃度 ($C_{min,4w}$) は 3.07 ± 1.37 ng/mL となった。投与開始 20 週後の C_{max} は 24.17 ± 20.22 ng/mL、 $C_{min,24w}$ は 6.06 ± 3.26 ng/mL であり、最高血清中濃度到達時間 ($t_{max,20w}$) の中央値は 3.83 時間であった。各測定時点でのトラフ濃度は、 $C_{min,4w}$: 3.07 ± 1.37 ng/mL、 $C_{min,8w}$: 4.37 ± 2.08 ng/mL、 $C_{min,12w}$: 5.32 ± 3.31 ng/mL、 $C_{min,16w}$: 5.33 ± 2.10 ng/mL、 $C_{min,20w}$: 5.62 ± 2.72 ng/mL、 $C_{min,24w}$: 6.06 ± 3.26 ng/mL、 $C_{min,36w}$: 5.32 ± 1.97 ng/mL、及び $C_{min,48w}$: 5.63 ± 2.11 ng/mL であった。血清中薬物濃度は、投与開始後 12 週(4 回目の投与前)でほぼ定常状態に達したと考えられた。

血清中ランレオチド濃度の推移(神経内分泌腫瘍患者における反復皮下投与)

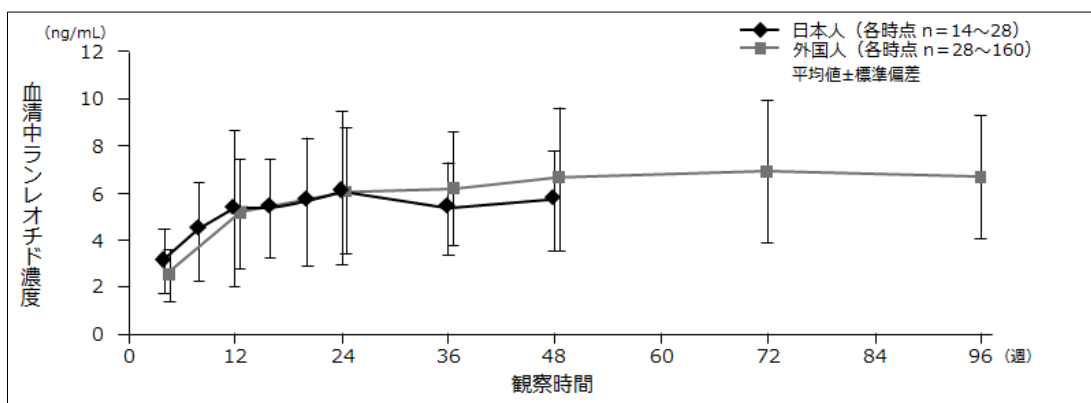


VII. 薬物動態に関する項目

② 日本人と外国人の比較（国内第Ⅱ相臨床試験、海外第Ⅲ相臨床試験）^{14, 15, 18)}

国内第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験における本剤 120 mg を 4 週毎に深部皮下投与した際の血清中ランレオチド濃度を比較し、切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者における日本人及び外国人の薬物動態を評価した。定常状態でのトラフ濃度(平均値±標準偏差)は、国内第Ⅱ相臨床試験で 5.3 ± 3.3 ng/mL、海外第Ⅲ相臨床試験で 6.1 ± 2.7 ng/mL(変動係数:44%)であった。日本人と外国人の神経内分泌腫瘍患者の薬物動態は類似していると考えられた。

血清中ランレオチドのトラフ濃度推移(神経内分泌腫瘍患者における反復皮下投与)



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当しない

2) 併用薬の影響

①シクロスポリンの影響⁴²⁾

シクロスポリンの血中濃度が低下することがある。

海外臨床試験において健康成人 24 例に本剤を単回皮下投与し、投与 14 日後にシクロスポリン 300 mg を 12 例に単回経口投与したとき、シクロスポリンの相対的バイオアベイラビリティは 19%低下した。これは、ランレオチドがシクロスポリンの消化管吸収を阻害するためと考えられる。(「Ⅷ.7. 相互作用」の項参照)

②インスリン製剤及び血糖降下薬への影響

インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。このため、血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は、血糖値その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。(「Ⅷ.7. 相互作用」の項参照)

③プロモクリプチンへの影響⁴³⁾

機序は不明であるが、プロモクリプチンの AUC が上昇したとのオクトレオチド(類薬)の報告がある。(「Ⅷ.7. 相互作用」の項参照)

④CYP3A4 で代謝される薬剤への影響^{44,45)}

主に CYP3A4 で代謝される薬剤の血中濃度を上昇させることがある。これは、本剤の GH 分泌抑制作用により肝シクロム P450 の代謝活性が変化し、CYP3A4 で代謝される薬剤のクリアランスを低下させる可能性があるためと考えられる。(「Ⅷ.7. 相互作用」の項参照)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物速度論的パラメータは、モーメント解析により求めた。

〈参考〉

神経内分泌腫瘍患者と対象にした海外臨床試験の併合母集団薬物動態解析では、1 次及び 0 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを用い、非線形混合効果モデル法で行った(外国人データ)⁴⁶⁾。

(2) 吸収速度定数

〈参考〉

神経内分泌腫瘍患者と対象にした海外臨床試験の併合母集団薬物動態解析の結果、1 次吸収速度定数は 0.0159 day^{-1} と推定された(外国人データ)⁴⁶⁾。

(3) 消失速度定数

日本人健康成人 27 例にランレオチド酢酸塩(IR 剤) $7 \mu\text{g/kg}$ を 20 分間定速静脈内投与したとき、消失速度定数は 0.676 h^{-1} であった⁴⁷⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス

日本人健康成人 27 例に IR 剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 20 分間定速静脈内投与したとき、全身クリアランスは 0.38 L/kg/h であった⁴⁷⁾。

(5) 分布容積

日本人健康成人 27 例に IR 剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 20 分間定速静脈内投与したとき、定常状態の分布容積は 0.23 L/kg であった⁴⁷⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

〈参考〉

「VII.-2.-(1)解析方法」の項参照(外国人データ)⁴⁶⁾

(2) パラメータ変動要因

〈参考〉

神経内分泌腫瘍患者を対象とした海外臨床試験の併合母集団薬物動態解析により、薬物動態パラメータの被験者間変動に及ぼす共変量を検討した。人口統計学的特性(年齢)、疾患状態(原発部位、機能性または非機能性の神経内分泌腫瘍の分類)、生理学的機能[クレアチニンクリアランス(CL_{CR})、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルブミン及びビリルビン]は影響を与えなかった。見かけの全身クリアランス(CL/F)に対する体重の影響は有意であったが、体重で 3 つの群(62kg 未満、62kg 以上 89kg 以下、89kg 超)に層別して血清中濃度をシミュレーションした結果、各群の AUC_t の信頼区間は重なっていたことから、体重による用量調節は不要と考えられた(外国人データ)⁴⁶⁾。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

本剤の絶対的バイオアベイラビリティは、60、90 及び 120 mg においてそれぞれ 73.4、69.0、78.4% であった(外国人データ)⁴⁸⁾。

(2) 吸収部位

皮下組織

(3) 吸収率

「VII.-4.-(1)バイオアベイラビリティ」の項参照

(4) 腸肝循環

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉胎児移行性(ラット)⁴⁹⁾

妊娠 16 日の SD ラットに ¹⁴C-ランレオチドを 2 mg/kg の用量で単回皮下投与し、母獣各組織及び胎児を採取したときの組織中放射能濃度を測定した。その結果、胎児中放射能濃度は、投与後初期(投与後 6 時間まで)では血液中放射能濃度より低かったが、投与後 24 時間以降では血液中放射能濃度と同程度の値であった。

胎盤、子宮及び卵巣中放射能濃度は投与後初期(投与後 6 時間まで)では血液中放射能濃度より低かったが、投与後 24 時間以降は血液中放射能濃度より高値を示した。

(3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉乳汁移行性(ラット)

授乳中の SD ラットに ¹⁴C-ランレオチド 2 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 6 時間では血漿に対して乳汁中の放射能濃度が 4.9 倍高く、それ以外の時間ではほぼ同程度の値を示した⁵⁰⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉組織内分布(ラット)

ラットに ¹⁴C-ランレオチドを単回皮下投与したとき、放射能は全身に広く分布し、多くの組織において投与後 8 ないし 24 時間に最高放射能濃度を示した⁵⁰⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

〈in vitro 試験〉

ヒト血清において、ランレオチド 12~60 ng/mL 濃度範囲でのたん白結合率は 78.6~82.6%であった⁵¹⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

〔*in vitro*試験〕

雄性SDラットの肝臓、腎臓、肺、筋肉、小腸及び大腸ホモジネートを遠心して得られた上清にランレオチド酢酸塩を添加し、37°Cでインキュベートした。その結果、肝臓及び腎臓中のランレオチドは、反応開始15分でそれぞれ3.6及び2.1%まで減少し、速やかに代謝された⁵²⁾。

〔ラット〕

雄性SDラットに¹⁴C-ランレオチドを1000 µg/kgの用量で単回皮下投与したとき、血漿中では、投与2時間後に未変化体のみ検出され、投与12時間後では未変化体、代謝物ともに検出されなかった。また、尿中の存在率は、投与24時間後までの未変化体が34.9%、ランレオチド脱スレオニン体が44.2%であった。糞中の存在率は、投与24時間後までの未変化体が42.7%、代謝物のP-3.7+4.1が52.8%であった。投与後24～48時間では未変化体及び代謝物のP-3.7+4.1が認められ、それぞれ存在率は16.6%並びに83.4%であった⁵³⁾。

〔イヌ〕

雄性ビーグルイヌに¹⁴C-ランレオチドを200 µg/kgの用量で単回皮下投与したとき、血漿中では、投与1時間又は2時間後に未変化体のみが検出され、投与12時間以降には未変化体、代謝物とも検出されなかった。また、尿中の存在率は、投与24時間後では未変化体が55.6%、代謝物のP-3.7+4.1が30.3%であった。糞中の存在率は、投与48時間後での尿と同様に未変化体が61.3%、代謝物のP-3.7+4.1が23.9%と多く検出された⁵⁴⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

ヒトでの該当資料なし(ペプチドであるため、*in vitro*でのヒト肝代謝試験は実施しなかった)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主排泄経路は、胆汁を介した糞中排泄であると考えられる。

(2) 排泄率

日本人健康成人27例にIR剤7 µg/kgを20分間定速静脈内投与したとき、未変化体の累積尿中排泄率(Ae_{0-24,u})は4%未満であった⁴⁷⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

〈参考〉

〔ラット〕

ラットにおいて、¹⁴C-ランレオチド単回投与後の尿及び糞中への累積放射能排泄率は、皮下投与後 120 時間までにそれぞれ 6.4 及び 24.9%であった。胆管カニューレされたラットに ¹⁴C-ランレオチドを単回投与後 48 時間までの胆汁中への累積放射能排泄率は、皮下投与においては 50.6%、静脈内投与においては 61.3%であった⁵⁵⁾。

〔イヌ〕

イヌにおいて、¹⁴C-ランレオチド単回投与後 168 時間までの尿及び糞中への累積放射能排泄率は、皮下投与でそれぞれ 4.2 及び 57.1%、静脈内投与ではそれぞれ 4.2 及び 59.7%であった。静脈内投与後、12 時間までの胆汁中への累積放射能排出率は 55.6%であった⁵⁶⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

① TSH 産生下垂体腫瘍患者 (国内第Ⅲ相臨床試験)²¹⁾

TSH 産生下垂体腫瘍患者 13 例のうち、投与前検査時点で、推算糸球体ろ過量 (eGFR) により 6 例が軽度腎機能障害に該当した。軽度腎機能障害患者の C_{min} の平均値は、投与開始 4 週後から投与開始 16 週後にかけて腎機能正常患者を上回って推移した。定常状態に達すると考えられる投与開始 16 週後の $C_{min,16W}$ は、腎機能正常患者で 1.96 ± 0.94 ng/mL (4 例)、軽度腎機能障害患者で 3.06 ± 0.97 ng/mL (3 例) であった。軽度腎機能障害患者の $C_{min,16W}$ は腎機能正常患者に対して 1.56 倍高かった。

② 神経内分泌腫瘍患者 (国内第Ⅱ相臨床試験)¹⁸⁾

切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者 28 例に本剤 120 mg を 4 週毎に 48 週間反復皮下投与した際、腎機能が正常である被験者、軽度及び中等度腎機能障害のある被験者のトラフ濃度 ($C_{min,20W}$ 、平均値±標準偏差) はそれぞれ 4.32 ± 1.26 ng/mL、 5.71 ± 3.11 ng/mL 及び 6.61 ± 2.77 ng/mL であった。

③ 〈参考〉腎機能障害患者 (単回静脈内投与、海外臨床試験)²⁵⁾

重度の慢性腎機能障害患者 (12 例) に IR 剤 $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、健康成人 (12 例) に比べて、 AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ は有意に増加し、全身クリアランスでは有意に低下した。

VII. 薬物動態に関する項目

重度の慢性腎機能障害患者及び健康成人の薬物動態パラメータ

パラメータ	健康成人 (n=12)	重度の慢性腎機能障害患者 (n=12)	有意差検定
	平均値 ± 標準偏差		p
C ₀ [ng/mL]	127.18 ± 78.47	307.45 ± 274.32	0.0196
t _{1/2} [h]	1.32 ± 0.68	2.39 ± 1.15	0.0015
AUC _{inf} [ng・h/mL]	32.30 ± 11.18	62.95 ± 33.87	0.0020
MRT [h]	0.65 ± 0.48	0.77 ± 0.20	NS
CL [L/kg/h]	0.244 ± 0.092	0.138 ± 0.060	0.0021
V ₁ [L/kg]	0.092 ± 0.070	0.040 ± 0.027	0.0203
V _{dss} [L/kg]	0.172 ± 0.160	0.110 ± 0.062	NS
V _z [L/kg]	0.456 ± 0.289	0.442 ± 0.205	NS

NS: 統計学的有意差なし (p>0.05)

検定方法: 対数変換した値を 2 標本 t 検定を用いて統計学的に群間比較した。

(2) 肝機能障害患者

① 神経内分泌腫瘍患者 (国内第 II 相臨床試験)¹⁸⁾

切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者 28 例に本剤 120 mg を 4 週毎に 48 週間反復皮下投与した際、MedDRA 標準検索式 (SMQ) で肝障害に該当する合併症を有する被験者を層別化し、薬物動態への影響を検討した。肝機能障害合併患者のトラフ濃度 (C_{min,20W}、平均値±標準偏差) は 5.63±6.09 ng/mL、非合併患者は 5.66±2.17 ng/mL であった。

② (参考) 肝機能障害患者 (単回静脈内投与、海外臨床試験)²⁶⁾

アジア人の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B 及び C の患者 8 例) に IR 剤 7 µg/kg を 20 分間定速単回静脈内投与したとき、健康成人 (12 例) に比べて、t_{max} 及び C_{max} では有意な差は認められなかったが、AUC_{inf}、t_{1/2}、MRT では有意に増加し、全身クリアランスは有意に低下した。

肝機能障害患者及び健康成人の薬物動態パラメータ

パラメータ	健康成人 (n=12)	肝機能障害患者 (n=8)	有意差検定
	平均値 ± 標準偏差		p
t _{max} [h]	0.329 ± 0.027	0.316 ± 0.043	0.622972
C _{max} [ng/mL]	37.345 ± 13.883	34.394 ± 8.514	0.695423
t _{1/2} [h]	1.015 ± 0.194	2.998 ± 1.041	0.000000
AUC _{inf} [ng・h/mL]	21.704 ± 6.360	30.090 ± 4.610	0.002873
V _{dss} [L/kg]	0.205 ± 0.060	0.349 ± 0.135	0.004234
V _z [L/kg]	0.489 ± 0.095	1.036 ± 0.442	0.000085
CL [L/kg/h]	0.343 ± 0.079	0.237 ± 0.035	0.002866
MRT [h]	0.597 ± 0.098	1.464 ± 0.468	0.000089

検定方法: 対数変換した値を 2 標本 2 群間での t 検定を用いて解析された。t_{max} に対しては、中央値の差の比較にノンパラメトリックな Wilcoxon の順位和検定 (Mann-Whitney の U 検定) が代わりに用いられた。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 高齢者

① 神経内分泌腫瘍患者 (国内第Ⅱ相臨床試験)¹⁸⁾

切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者 28 例に本剤 120 mg を 4 週毎に 48 週間反復皮下投与した際、65 歳以下及び 65 歳を超える被験者の投与開始 20 週後のトラフ濃度 ($C_{\min,20W}$ 、平均値±標準偏差)は、それぞれ 4.96 ± 2.63 ng/mL 及び 6.62 ± 2.67 ng/mL であった。65 歳を超える被験者の $C_{\min,20W}$ は、65 歳以下の被験者と比較して 1.33 倍であった。

② (参考) 高齢者 (単回静脈内投与、海外臨床試験)⁵⁷⁾

健康高齢者 (65~80 歳、12 例) にランレオチド酢酸塩速放性製剤 (IR 剤) 7 μ g/kg を 20 分間定速単回静脈内投与したとき、非高齢者 (18~35 歳、13 例) に比べ、 $t_{1/2}$ 及び MRT は有意に延長したが、 C_{\max} 、 AUC_{inf} 及び全身クリアランスは両群で同程度であった。

健康高齢者及び非高齢者の薬物動態パラメータ

パラメータ	非高齢者 (n=13)	健康高齢者 (n=12)	有意差検定 p
	平均値 ± 標準偏差		
t_{\max}^* [h]	0.33	0.33	NS
C_{\max} [ng/mL]	48.46 ± 11.24	48.75 ± 14.63	NS
$t_{1/2}$ [h]	0.94 ± 0.25	1.74 ± 0.73	<0.05
AUC_{inf} [ng·h/mL]	26.18 ± 5.50	29.17 ± 9.41	NS
CL [mL/h/kg]	276.76 ± 49.19	268.86 ± 105.96	NS
MRT [h]	0.69 ± 0.09	0.93 ± 0.21	<0.05
V_{dss} [mL/kg]	146.29 ± 41.48	200.33 ± 97.61	<0.05

*: 中央値

NS: 統計学的有意差なし ($p > 0.05$)

検定方法: 主要薬物動態パラメータ (t_{\max} 以外) は、対数変換した値を 2 標本 t 検定を用いて、 t_{\max} は Mann-Whitney の U 検定を用いて、統計学的に群間比較した。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に対する一般的な注意事項である。本剤は、有効成分であるランレオチド酢酸塩のほか、添加物として酢酸を含有している。これらの成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与すると、再度過敏症を起こす可能性が高いと考えられるため、本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与中はインスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等のバランスが変化することにより、一過性の低又は高血糖を伴うことがある。投与開始時及び投与量を変更する場合は患者を十分に観察すること。

8.2 本剤の投与により徐脈があらわれることがあるので、特に心疾患を有する患者では、本剤の投与開始時に患者の状態を十分に観察すること。[9.1.1、11.1.1 参照]

8.3 本剤の投与中に甲状腺機能の低下を伴うことがあるので、甲状腺関連の所見が認められた場合には甲状腺機能検査を行うこと。

8.4 本剤の投与により胆石の形成又は胆石症の悪化(急性胆嚢炎、膵炎)が報告されているので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に(6～12ヵ月毎に)超音波、X線による胆嚢及び胆管検査を受けることが望ましい。

〈先端巨大症・下垂体性巨人症、甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉

8.5 下垂体腺腫は進展することがあり、これに伴い視野狭窄などの重篤な症状を生じることがあるので患者の状態を十分に観察すること。腫瘍の進展が認められた場合は、他の治療法への切り替え等適切な処置を行うこと。

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

8.6 成長ホルモン及びIGF-I(ソマトメジン-C)を定期的に測定することが望ましい。

〈甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉

8.7 甲状腺刺激ホルモン濃度及び甲状腺ホルモン濃度を定期的に測定することが望ましい。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉

8.8 がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

(解説)

- 8.1 一般的に成長ホルモンが過剰に分泌すると抗インスリン作用が起こり血糖値が上昇するが、ソマトスタチンは成長ホルモンの分泌を抑制する一方、ランゲルハンス島からのインスリン及びグルカゴンの産生・分泌の抑制作用や消化管からの栄養吸収の抑制作用等もあるので、結果としてホルモンバランスに影響を与え一過性の低血糖や高血糖を伴うことがある。本剤投与開始時及び投与量を変更する場合は血糖値の変化に留意するなど患者の状態をよく観察すること。
- 8.2 本剤投与により徐脈があらわれることがある。特に心疾患を有する患者への本剤の投与開始時には、患者の状態を十分に観察するよう注意すること。
- 8.3 ソマトスタチンは視床下部に作用し、甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌を抑制する作用もあるので、本剤投与により甲状腺機能の低下を伴う可能性がある。甲状腺機能低下が疑われる所見が認められた場合には甲状腺機能検査(TSH、FT4、FT3等)を行うこと。
甲状腺機能低下症の症状(「重篤副作用疾患別対応マニュアル」より)
「前頸部の腫れ」、「元気がない」、「疲れやすい」、「まぶたが腫れぼったい」、「寒がり」、「体重増加」、「動作がおそい」、「いつも眠たい」、「物覚えが悪い」、「便秘」、「かすれ声」
- 8.4 ソマトスタチンは消化管に作用し、胆嚢活動を低下(胆嚢収縮阻害、胆汁排泄抑制)させることから、海外において、本剤の投与により胆石の形成又は胆石症の悪化(急性胆嚢炎、膵炎)が報告されている。
- 8.5 先端巨大症・下垂体性巨人症、及び TSH 産生下垂体腫瘍において、下垂体腺腫の進展により、視神経を圧迫して視野障害・視力低下、頭痛、眼筋麻痺などの局所症状が出現するので患者の状態を十分観察すること。また、腫瘍の進展が認められた場合は下垂体腺腫の治療(手術、定位的放射線療法)を行うなどの適切な処置を行うこと。
- 8.6 成長ホルモン及び IGF- I (ソマトメジン-C)は先端巨大症・下垂体性巨人症において本剤の治療効果の指標であり、また本剤投与開始から3ヵ月経過(本剤投与4回目直前)時から本剤投与量調節の判定指標になるため、定期的な測定の必要性を喚起した。
- 8.7 TSH 及び甲状腺ホルモンは、甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍において本剤の治療効果の指標であり、また本剤投与開始から3ヵ月経過(本剤投与4回目直前)時から本剤投与量調節の判定指標になるため、定期的な測定が望ましいことから設定した。
- 8.8 本剤による膵・消化管神経内分泌腫瘍の治療において、がんに対する薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患を有する患者

本剤の投与開始時に患者の状態を十分に観察すること。本剤の投与により徐脈があらわれることがある。[8.2、11.1.1 参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

ソマトスタチンアナログ製剤では一般的に徐脈を起こすことがあるので、投与開始時には患者の状態を十分に観察し、徐脈が認められた場合には必要に応じて適切な処置を行うこと。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度から重度の腎機能障害のある患者

[7.4、16.6.1 参照]

(解説)

「V.-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度から重度の肝機能障害のある患者

[7.4、16.6.2 参照]

(解説)

「V.-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ウサギ)で、本薬 0.45mg/kg/日を胎児の器官形成期に 13 日間反復投与した場合、胚・胎児死亡率の増加が認められている⁵⁸⁾。

(解説)

妊婦、産婦に対する安全性は確立していないため設定した。

〈参考〉

動物実験(ウサギの胚・胎児発生に関する試験)で、本薬を胎児の器官形成期に 13 日間反復投与した結果、0.45 mg/kg 以上の投与群で、胚・胎児死亡率の増加が認められている⁵⁸⁾。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている⁵⁰⁾。

(解説)

ヒト母乳中への移行の有無は不明であり、また、動物実験(ラット)において本剤の乳汁中への移行が認められていることから設定した。本剤を服用している授乳中の女性に対しては、授乳の継続又は中止を検討すること。

(参考)

授乳中のラットに¹⁴C-ランレオチドを2 mg/kgの用量で単回皮下投与したとき、乳汁及び血漿中の放射能濃度は、それぞれ投与後6及び24時間に最高濃度に達した。投与後6時間では血漿に対して乳汁中の放射能濃度が4.9倍高く、それ以外の時間ではほぼ同程度の値を示した。以上の結果から、¹⁴C-ランレオチドを皮下投与したときランレオチドは乳汁へ移行することが示された⁵⁰⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施していないため記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般的な注意として記載した。

(参考)

健康高齢者(65~80歳、12例)にランレオチド酢酸塩速放性製剤7 µg/kgを20分間定速単回静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$ は1.9倍に延長したが、 C_{max} 、 AUC_{inf} 及び全身クリアランスは非高齢者と同程度であった(外国人データ)⁵⁷⁾。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン(経口剤) [16.7.1 参照]	シクロスポリンの血中濃度が低下することがある。	本剤がシクロスポリンの消化管吸収を阻害するため。
インスリン製剤及び血糖降下薬	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は、血糖値その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
プロモクリプチン	プロモクリプチンのAUCが上昇したとのオクトレオチド(類薬)の報告がある。	機序は不明である。
CYP3A4 で代謝される薬剤 キニジン等	主に CYP3A4 で代謝される薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	本剤が成長ホルモンの産生を抑制することにより、CYP3A4 で代謝される薬剤のクリアランスを低下させる可能性がある。

(解説)

(1) シクロスポリン(経口剤)

外国の相互作用臨床試験において健康成人に本剤を単回皮下投与した14日後にシクロスポリン300mgを単回経口投与したとき、シクロスポリンの相対的バイオアベイラビリティが19%低下したとの報告がある。

本剤を含むソマトスタチンアナログは消化液分泌を抑制し、胆汁の分泌を抑制するため、脂溶性製剤であるシクロスポリンの消化管からの吸収を阻害する可能性がある。シクロスポリン(経口剤)との併用には注意すること^{42,59~61)}。

(2) インスリン製剤

「8.1 重要な基本的注意」にあるようにソマトスタチンはインスリン、グルカゴン及び成長ホルモンを抑制するため、そのバランスでインスリンの血糖降下作用の増強による低血糖または減弱による高血糖を引き起こす可能性がある。本剤を併用する場合には血糖値を測定し、インスリン投与量を再度検討するなど慎重な対応が必要である。

(3) プロモクリプチン

機序は不明であるが、類薬(オクトレオチド)とプロモクリプチン(持続性ドパミン作動薬)の併用により、プロモクリプチンのAUCが約40%上昇した報告があることから、本剤との併用においても注意すること⁴³⁾。

(4) CYP3A4で代謝される薬剤(キニジン等)

本剤が成長ホルモンの産生を抑制することにより、二次的にシトクロムP450活性を変化させ、CYP3A4で代謝される薬剤のクリアランスを低下させる可能性があるため、海外添付文書の記載に合わせてCYP3A4で代謝される薬剤(キニジン等)との併用注意を設定した^{44,45)}。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 徐脈(3.7%)

徐脈が認められた場合、 β -遮断剤、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤又は水分や電解質を補正する薬剤を投与している患者では、必要に応じてこれらの用量を調節すること。[8.2、9.1.1 参照]

(解説)

ソマトスタチンアナログ製剤では一般的に徐脈を起こすことがあるので、徐脈が認められた場合には必要に応じて適切な処置を行うこと。特に、本剤が投与されている先端巨大症等の患者では、高血圧を合併していることが多く、徐脈作用を有する薬剤(β -遮断剤、カルシウム拮抗剤)又は水分や電解質を補正する薬剤が投与されていることが多いので、これらの薬剤が投与されている場合は、必要に応じて用量を調節すること。

なお、海外の市販後で重篤な徐脈の報告があることから記載した。国内臨床試験でも徐脈、洞性徐脈の有害事象が4例(3.7%、軽度~中等度)報告されている。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
種類	頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
血液			貧血	
胃腸		下痢、白色便、腹痛、腹部膨満、鼓腸、悪心	腹部不快感、嘔吐、便秘、硬便、血中アマラーゼ増加、消化不良、膵炎	脂肪便、膵酵素減少
全身		倦怠感	異常感、疲労、発熱	
肝・胆道系		胆石症	AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加、ALP 増加、 γ -GTP 増加	胆管拡張、AST 異常、ALT 異常、血中ビリルビン異常、胆管炎
皮膚・皮下組織		脱毛	発疹、蕁麻疹、紅斑	
筋・骨格系				筋骨格痛、筋肉痛
精神・神経系			頭痛、傾眠、浮動性めまい	不眠、嗜眠
内分泌系			TSH 減少、プロラクチン減少	
代謝・栄養障害			ヘモグロビン A1c 増加、耐糖能異常、低血糖、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、高血糖、食欲減退	
注射部位		硬結、疼痛、そう痒感	紅斑	腫瘍、結節、膿瘍
その他			体重減少、高血圧	ほてり、血中ナトリウム減少

(解説)

国内で実施した臨床試験で発現した自他覚的副作用及び副作用としての臨床検査値異常を記載した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆ 副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

先端巨大症・下垂体性巨人症、TSH 産生下垂体腫瘍及び神経内分泌腫瘍の国内臨床試験における副作用

	先端巨大症・ 下垂体性巨人症	TSH 産生 下垂体腫瘍	神経内分泌腫瘍	合計
安全性評価対象例数	64 例	13 例	32 例	109 例
副作用発現例数(発現率、%)	55 例(85.9)	12 例(92.3)	28 例(87.5)	95 例(87.2)

MedDRA/J ver. 22.0

副作用の種類	先端巨大症・ 下垂体性巨人症	TSH 産生 下垂体腫瘍	神経内分泌腫瘍	合計
	症例数(発現率、%)	症例数(発現率、%)	症例数(発現率、%)	症例数(発現率、%)
胃腸障害 ^{注1)}	46 (71.9)	11 (84.6)	15 (46.9)	72 (66.1)
下痢	27 (42.2)	10 (76.9)	2 (6.3)	39 (35.8)
白色便	23 (35.9)	5 (38.5)	6 (18.8)	34 (31.2)
鼓腸	6 (9.4)	1 (7.7)	4 (12.5)	11 (10.1)
腹部膨満	6 (9.4)	0 (0.0)	3 (9.4)	9 (8.3)
腹痛	7 (10.9)	0 (0.0)	2 (6.3)	9 (8.3)
上腹部痛	4 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.3)	6 (5.5)
悪心	4 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.3)	6 (5.5)
便秘	2 (3.1)	0 (0.0)	2 (6.3)	4 (3.7)
腹部不快感	3 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
嘔吐	3 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
下腹部痛	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
硬便	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
軟便	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (1.8)
齲齒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.9)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.9)
胃炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

注 1) 本剤投与後、初期に胃腸障害が高頻度に出現する可能性がある。臨床試験において白色便の出現により、投与量の減量が必要となった症例が報告されていることから、投与中においては、患者の状態を十分観察しながら投与すること。

注 2) 以下の副作用については類似の副作用として併合して頻度を算出し、「I.2. ⑤安全性情報」の項に記載した。
先端巨大症・下垂体性巨人症患者における腹痛 10 例(15.6%)：上表の腹痛 7 例、上腹部痛 4 例、下腹部痛 2 例を併合。重複症例が 3 例あることから、腹痛 10 例として頻度を算出した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	先端巨大症・ 下垂体性巨人症	TSH 産生 下垂体腫瘍	神経内分泌腫瘍	合計
	症例数(発現率、%)	症例数(発現率、%)	症例数(発現率、%)	症例数(発現率、%)
歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.9)
腭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.9)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.9)
口の感覚消失	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
異常便	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
腸炎	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	35 (54.7)	6 (46.2)	13 (40.6)	54 (49.5)
注射部位硬結	28 (43.8)	3 (23.1)	9 (28.1)	40 (36.7)
注射部位疼痛	9 (14.1)	1 (7.7)	2 (6.3)	12 (11.0)
注射部位そう痒感	7 (10.9)	2 (15.4)	3 (9.4)	12 (11.0)
倦怠感	5 (7.8)	2 (15.4)	3 (9.4)	10 (9.2)
注射部位紅斑	3 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
異常感	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (1.8)
胸痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
疲労	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
注射部位熱感	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
疼痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
口渇	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
注射部位不快感	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
投与部位そう痒感	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
投与部位硬結	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
肝胆道系障害	19 (29.7)	3 (23.1)	4 (12.5)	26 (23.9)
胆石症	16 (25.0)	3 (23.1)	2 (6.3)	21 (19.3)
胆管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.9)
胆汁うっ滞	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
肝嚢胞	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
肝機能異常	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.9)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	先端巨大症・ 下垂体性巨人症	TSH 産生 下垂体腫瘍	神経内分泌腫瘍	合計
	症例数(発現率, %)	症例数(発現率, %)	症例数(発現率, %)	症例数(発現率, %)
代謝および栄養障害	6 (9.4)	1 (7.7)	8 (25.0)	15 (13.8)
耐糖能障害	3 (4.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	5 (4.6)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	3 (2.8)
コントロール不良の糖尿病	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.8)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (1.8)
低血糖	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
食欲減退	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
2型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	9 (14.1)	2 (15.4)	2 (6.3)	13 (11.9)
脱毛症	7 (10.9)	1 (7.7)	0 (0.0)	8 (7.3)
紅斑	1 (1.6)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (1.8)
蕁麻疹	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.8)
手掌紅斑	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.9)
爪甲脱落症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
神経系障害	8 (12.5)	2 (15.4)	1 (3.1)	11 (10.1)
頭痛	3 (4.7)	2 (15.4)	0 (0.0)	5 (4.6)
傾眠	3 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
浮動性めまい	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.8)
感覚鈍麻	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
心臓障害	3 (4.7)	2 (15.4)	1 (3.1)	6 (5.5)
徐脈	1 (1.6)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (1.8)
洞性徐脈	1 (1.6)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (1.8)
動悸	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	3 (4.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	5 (4.6)
膿瘍	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
膀胱炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃腸炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	先端巨大症・ 下垂体性巨人症	TSH 産生 下垂体腫瘍	神経内分泌腫瘍	合計
	症例数(発現率、%)	症例数(発現率、%)	症例数(発現率、%)	症例数(発現率、%)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.9)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.9)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.9)
腎および尿路障害	4 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.7)
腎石灰沈着症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
多尿	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
膀胱炎様症状	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎嚢胞出血	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.1)	2 (15.4)	0 (0.0)	4 (3.7)
関節痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
頸部痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
四肢痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋骨格硬直	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
四肢腫瘍	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
耳および迷路障害	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
回転性めまい	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
耳不快感	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
内分泌障害	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
甲状腺機能低下症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
下垂体肥大	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
乳房痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
性器出血	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (1.8)
胸水	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
上気道の炎症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
血管障害	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.8)
高血圧	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.8)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	先端巨大症・ 下垂体性巨人症	TSH産生 下垂体腫瘍	神経内分泌腫瘍	合計
	症例数(発現率、%)	症例数(発現率、%)	症例数(発現率、%)	症例数(発現率、%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.6)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (1.8)
貧血	1 (1.6)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (1.8)
臨床検査	22 (34.4)	2 (15.4)	4 (12.5)	28 (25.7)
グリコヘモグロビン増加	3 (4.7)	2 (15.4)	0 (0.0)	5 (4.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (9.4)	4 (3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (9.4)	4 (3.7)
血中ブドウ糖増加	2 (3.1)	1 (7.7)	1 (3.1)	4 (3.7)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
アマラーゼ増加	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
血中ブドウ糖減少	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
血中プロラクチン減少	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.8)
血中ビリルビン増加	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血圧上昇	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血中トリグリセリド増加	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
心電図T波逆転	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ヘモグロビン減少	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
低比重リポ蛋白増加	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
リンパ球数減少	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
好中球数増加	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血小板数減少	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
体重減少	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
遊離トリヨードチロニン減少	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前(30分程度)に冷蔵庫より取り出し、室温に戻すこと。

14.1.2 投与直前にラミネート包装を開封すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 深部皮下に投与し、静脈内には投与しないこと。

14.2.2 神経走行部位及び血管内への注射を避け、原則として臀部の上部外側の深部皮下に投与すること。[7.1 参照]

14.2.3 投与毎に注射部位を左右交互に変え、同一部位へ連続して注射しないよう、局所を十分観察して投与すること。[7.1 参照]

14.2.4 注射針を皮膚面に垂直に根元又は許容される深さまで素早く刺し、プランジャーをゆっくりと20秒程度かけて最後まで押し切ること。[7.1 参照]

14.2.5 プランジャーの先端がシリンジの端まで到達していることを目視で確認すること。

14.2.6 注射針を刺した状態で針刺し事故防止装置が働かないよう、プランジャーを押したまま注射部位より注射針を抜き取り、その後プランジャーを押す力を緩めること。

14.2.7 注射部位をもまないように患者に指導すること。

(解説)

14.1.1 本剤の貯法は2～8℃に遮光して保存する製剤である。薬液が冷えたまま投与すると刺激が強くなることがあるので注射する30分程度前から冷蔵庫より取り出し、室温に戻ったことを確認してから投与すること。

14.1.2 本剤はラミネート包装の状態が無菌が保たれている。投与直前に開封し、注射筒のプランジャー保護カバーと注射針のキャップを外してから注射すること。

14.2.1 本剤は皮下注製剤である。ゲル状の過飽和水溶液であり、静脈内投与を意図した製剤ではない。

14.2.2 注射部位は原則として臀部の上部外側とすること。投与の際は、神経及び血管を避け、皮下の深部まで針を刺すこと。

14.2.3 同じ部位に何度も注射するとその部分が硬くなることがあるので左右交互に位置を変え、同一部位へ連続して注射しないよう、局所を十分観察して投与すること。臀部に投与が困難な場合には、大腿部の外側に投与することが可能である。海外において大腿部外側への投与経験がある。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 14.2.4 注射するときは、深部皮下への投与となるよう注射針(長さ 20 mm、外径 1.2 mm)の全長を皮膚へ垂直(90 度)に根元まで、又は、やむを得ず臀部以外(大腿部外側等)に投与する場合は許容される深さまで、神経及び血管を避けてまっすぐに素早く刺し、刺した後はぐらぐらさせずに薬液を 20 秒程度かけてゆっくり投与し最後まで押し切ること。
- 14.2.5 プランジャーの先端がシリンジの端まで到達していることを目視で確認すること。
- 14.2.6 注射針を刺した状態で針刺し事故防止装置が働かないよう、プランジャーを押したまま注射部位より注射針をまっすぐ抜き取り、その後プランジャーを押す力を緩めること。針刺し事故防止装置が働き自動的に針が引っ込み隠れるようになる。
- 14.2.7 注射部位をもむことにより薬物動態に影響を及ぼす可能性があるため、患者にはもまないように指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤を反復投与した患者に抗ランレオチド抗体が出現することがある。なお、抗体に起因すると考えられる特異的な副作用は認められていない。

(解説)

国内外の臨床試験において、抗ランレオチド抗体陽性を示した症例が認められたことから設定した。なお、抗体陽性を示した症例において、抗体に起因すると考えられる特異的な副作用(過敏症など)は認められていない。

(参考)

先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした臨床試験では、海外試験における本剤投与後の抗体陽性の患者の割合はいずれの時点でも低く(0~3%)、本剤の長期投与により抗体が増加する傾向はなかった¹¹⁾。また、国内試験においては、第Ⅱ相臨床試験では 32 例中 1 例、第Ⅲ相長期投与試験では 32 例中 2 例の被験者に抗体陽性を認めた。当該被験者においては、血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の低下を認め、治験薬投与中に過敏症状を含め抗体に起因すると考えられる副作用の発現はなかった^{9,10,13)}。

切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験では、32 例中 2 例の被験者に抗体陽性を認めた。当該被験者においては、腫瘍の推移に影響なく、治験薬投与中に過敏症状を含め抗体に起因すると考えられる副作用の発現はなかった¹⁸⁾。

TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験では、13 例中 4 例の被験者に抗体陽性を認めた。当該被験者においては、有効性の欠如を認めず、治験薬投与中に過敏症状を含め抗体に起因すると考えられる副作用の発現はなかった²¹⁾。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウス及びラットを用いた 1 日 1 回皮下投与による 2 年間のがん原性試験において、投与部位(皮下)に限局した腫瘍性変化が認められている⁶²⁾。一方、ランレオチド製剤による臨床試験において、投与部位での腫瘍発生は報告されていない。

(解説)

マウス及びラットを用いた 1 日 1 回皮下投与による 2 年間のがん原性試験において、投与部位(皮下)に限局した腫瘍性変化が認められたため設定した。なお、臨床試験においては、投与部位での腫瘍発生の報告はない。

(参考)

マウス及びラットにランレオチドを 104 週間反復皮下投与(マウス:0、0.5、1.5、5、10 及び 30 mg/kg/日、ラット:0、0.1、0.2 及び 0.5 mg/kg/日)したがん原性試験において、投与部位に皮膚/皮下の間葉系腫瘍(マウス:線維肉腫及び悪性線維性組織球腫、ラット:線維腫、線維肉腫及び悪性線維性組織球腫)の発生がみられた。これらの発生頻度はマウスでは雄の 10 mg/kg/日以上、雌の 5 mg/kg/日以上、ラットでは雌雄の 0.2 mg/kg/日以上、の投与量で増加がみられた。投与部位以外での器官/組織ではがん原性はみられなかった。マウス及びラットの投与部位にみられた間葉系腫瘍の発生は、長期にわたる頻回な皮下注射による機械的刺激及び皮下投与されたランレオチドに対するげっ歯類での非特異的な異物反応(異物発癌機序)に加えて、投与部位での非腫瘍性病変(炎症、組織損傷など)の程度が関与していると考えられ、ランレオチド自体の発がん性を示唆するものではないと考えられる⁶²⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 心血管系に対する作用

試験内容	例数	動物種	試験方法	投与量	主な所見
hERG (K ⁺) チャンネル電流	6	HEK-293 細胞	<i>in vitro</i>	10 μmol/L (ランレオチド)	影響なし
心筋活動電位	6	イヌプルキン エ線維	<i>in vitro</i>	0.1, 1 及び 10 μmol/L (ランレオチド)	影響なし
血圧、 心拍数、 心電図	雌雄 各 3	イヌ (覚醒下)	静脈内 持続投与 (24 時間)	1, 3 及び 10 mg/kg/24h (ランレオチド)	10 mg/kg/24h 群で、軽 度な QT 間隔の延長及 び心電図の T 波の形状 変化が認められた以外、 著変はなかった。
血圧、 心拍数、 心電図	雌雄 各 3	イヌ (覚醒下)	単回 筋肉内投与	0.43 及び 4.3 mg/kg 〔ランレオチド 徐放性製剤 (PR 剤)〕	0.43 mg/kg 群で、軽度 な心拍数の減少及び QT 間隔の短縮が認めら れた以外、著変はなか った。

2) 中枢神経及び呼吸系に対する作用

試験内容	例数	動物種	試験方法	投与量	主な所見
26 週間反復投 与毒性試験	雌雄 各 20	ラット	皮下投与 (1 回/ 2 週間)	0, 5, 10, 15 mg/ animal/2 週間 〔ランレオチドオー トゲル(ATG)剤〕	影響なし
26 週間反復投 与毒性試験	雌雄 各 3	イヌ	皮下投与 (1 回/ 2 週間)	0, 60, 120, 360 mg/ animal/2 週間 (ATG 剤)	影響なし
39 週間反復投 与毒性試験	雌雄 各 4	イヌ	皮下投与 (1 回/ 2 週間)	0, 60, 120, 180 mg/ animal/2 週間 (ATG 剤)	影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

毒性試験は、ヒトで使用される製剤と同様の製剤形態である ATG 剤、ランレオチド及びランレオチド徐放性製剤 (PR 剤) を用いて実施した。また、ヒトで使用される ATG 剤はプレフィルドシリンジとして供給されるため、シリンジを用いて生物学的安全性試験を実施した。

(1) 単回投与毒性試験

動物種	性別、n/群	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	雌雄、各 5 匹	静脈内	0, 30, 100, 120, 135, 150, 180	120-135	100 又は 120
マウス	雌雄、各 5 匹	皮下	0, 600, 900, 1200	> 1200	雄; 900 雌; 600
ラット	雌雄、各 5 匹	静脈内	0, 3, 6, 24, 48, 60, 75	> 48	雄; 24 雌; 48
ラット	雌雄、各 5 匹	皮下	0, 1500	> 1500	> 1500

雌雄のマウス及びラットの静脈内及び皮下投与によるランレオチド単回投与毒性試験を実施した。ラット及びマウスともに筋緊張低下、呼吸困難、眼瞼下垂、触発反応過敏、臥位、皮膚の色調変化、活動低下、姿勢異常、歩行異常及び痛覚反応の亢進等が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ATG 剤を用いた反復投与毒性試験

ヒトで使用される製剤と同様の製剤形態である ATG 剤を用いたラット及びイヌの反復投与毒性試験を実施した。

動物種 性別、n/群	投与方法	投与期間	投与量
ラット 雌雄、各 20 匹	皮下 (1 回/2 週間)	26 週間	0, 5, 10, 15 mg/animal/2 週間
イヌ 雌雄、各 3 匹	皮下 (1 回/2 週間)	26 週間	0, 60, 120, 360 mg/animal/2 週間
イヌ 雌雄、各 4 匹	皮下 (1 回/2 週間)	39 週間	0, 60, 120, 180 mg/animal/2 週間

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

① ラット 26 週間反復投与毒性試験

ATG 剤投与に起因した死亡は認められなかった。本薬の薬理作用である GH 分泌抑制作用に起因した体重の低値と、それに起因する肝臓の絶対及び相対重量の低値が認められた。また、ランレオチドの有するソマトスタチン様作用である胃酸分泌抑制及び胃内容排出能低下に起因する摂餌量の低値とそれに伴うアルブミンの低値が認められた。さらに、ソマトスタチン様作用であるコレシストキニンなどのホルモン分泌抑制又は膵液分泌抑制など⁶³⁾に起因すると考えられる膵臓の白色化及びチモーゲン顆粒の増加が認められた。投与部位では結節、痂皮又は皮下組織肥厚が認められ、病理組織学的検査で、炎症性の変化が認められたが、時間の経過に伴い回復性が認められた。本試験の全身性の無毒性量は 15 mg/animal/2 週間と考えられた。

② イヌ 26 週間反復投与毒性試験

ATG 剤投与に起因した死亡は認められなかった。360 mg/animal/2 週間投与群において、腎臓の軽微ないし軽度の皮質尿細管上皮細胞空胞化、尿細管上皮細胞での好酸性小滴が認められ、同群の肺で軽微ないし軽度の気管支炎/細気管支炎/細気管支周囲炎が認められた。これらの変化は本薬投与との関連を否定できなかった。その他に認められた変化は、投与部位での変化を除きいずれもランレオチドの有する薬理作用である GH 分泌抑制作用、又はソマトスタチン様作用に起因した変化と、ソマトスタチン様作用の発現に伴って生じたと考えられる二次的な変化であった。投与部位では、結節、皮下組織の肥厚などが認められ、病理組織学的検査では炎症性の変化が認められたが、時間の経過に伴い回復傾向が認められた。本試験の全身性の無毒性量は 120 mg/animal/2 週間と考えられた。

③ イヌ 39 週間反復投与毒性試験

ATG 剤投与に起因した死亡は認められず、本薬に起因した変化は、投与部位の局所反応及び薬理作用又はソマトスタチン様作用に基づく軟便又は液状便、体重増加抑制並びに胆嚢拡張のみであった。投与部位では、結節、皮下組織の肥厚などが認められ、病理組織学的検査では炎症性の変化が認められたが、時間の経過に伴い回復傾向が認められた。本試験の全身性の無毒性量は 180 mg/animal/2 週間と考えられた。

2) ランレオチド又は PR 剤を用いた反復投与毒性試験

ランレオチド又は PR 剤を用いた試験(ラット又はイヌを用いた 26 週間までの反復投与毒性試験)では、ATG 剤の反復投与試験と同様の変化が認められた。すなわち、ランレオチドの薬理作用に起因すると考えられる全身性の変化として、体重低値、摂餌量低値、軟便などが認められた。また、ランレオチドを用いたイヌの 45 日間静脈内持続投与毒性試験では、精巣重量の低値が認められ、病理組織学的検査で精巣の萎縮又は変性が認められたが、体重減少又は体重増加抑制により誘発された性成熟の遅延に起因した二次的な変化である可能性が考えられた^{64~66)}。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

〈*in vitro*、マウス〉

復帰突然変異試験(細菌)、突然変異試験(マウスリンフォーマ細胞、Muta™ マウス(雄、各 4 又は 6 匹))、染色体異常試験(ヒトリンパ球)、小核試験(マウス、雌雄、各5匹)のいずれにおいても結果は陰性であった。

(4) がん原性試験⁶²⁾

マウス及びラットを用いて 104 週間皮下投与試験(マウス:0.5、1.5、5、10 及び 30 mg/kg/日、雌雄、各 70 匹、ラット:0.1、0.2 及び 0.5 mg/kg/日、雌雄、各 70 匹)を実施した。

マウスでは、投与部位でランレオチド投与と関連性がある皮膚/皮下の線維肉腫及び悪性線維性組織球腫がみられたが、雄は 5 mg/kg/日 (AUC_τ:1003 ng・h/mL) まで、雌は 1.5 mg/kg/日 (AUC_τ:855 ng・h/mL) まで、投与部位における当該腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。その他の臓器にがん原性は認められなかった。

ラットでは、投与部位でランレオチド投与と関連性がある皮下の線維腫、線維肉腫及び悪性線維性組織球腫がみられたが、雌雄共に 0.1 mg/kg/日 (雄 AUC_τ:94.3 ng・h/mL、雌 AUC_τ:54.0 ng・h/mL) では、投与部位における当該腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。その他の臓器にがん原性は認められなかった。

以上、本薬の全身曝露に基づいたがん原性は認められなかった。マウス及びラットの投与部位に限局して認められた皮下腫瘍の発生については、長期にわたる頻回な皮下注射による機械的刺激及び皮下投与された本薬に対するげっ歯類での非特異的な異物反応(異物発癌機序)が関与していると考えられ、投与部位における皮下腫瘍の発生は、本薬の発がん性を示唆するものではないと考えられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

〈ラット、ウサギ〉

生殖発生毒性試験結果⁵⁸⁾

試験種類	方法	無毒性量 ^{a)}
ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験	ATG 剤、皮下投与(1 回/2 週間) 雄;交配前3ヵ月～交配期間～剖検 雌;交配前 2 週間～交配期間～ 妊娠期間 (雌雄、各 24 匹) 0, 4, 10, 20 mg/animal/2 週間	親動物一般:10mg/animal/2 週間 親動物生殖:10 mg/animal/2 週間 胚・胎児:10 mg/animal/2 週間
ラットにおける受胎能及び出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ランレオチド、皮下投与(2 回/日) 雄;交配前10週間～交配期間～剖検 雌;交配前 2 週間～交配期間～ 妊娠期間～授乳期間 (雌雄、各 30 匹) 0, 200, 600, 2000 µg/kg/日	親動物一般:2000 µg/kg/日 親動物生殖:雄;600 µg/kg/日 雌;2000 µg/kg/日 胚・胎児、出生児:2000 µg/kg/日
ラットにおける受胎能及び出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	PR 剤、筋肉内投与/皮下投与(1 回/2 週間) 雄;交配前10週間～交配期間～ 剖検 雌;交配前 2 週間～交配期間～ 妊娠期間～授乳期間 (雌雄、各 30 匹) 0, 3, 10 mg/kg/2 週間(筋肉内投与) 30 mg/kg/2 週間(皮下投与)	親動物一般:30 mg/kg/2 週間 親動物生殖:10 mg/kg/2 週間 胚・胎児 :30 mg/kg/2 週間 出生児 :10 mg/kg/2 週間
ラットにおける胚・胎児発生に関する試験	ランレオチド、皮下投与(2 回/日) 妊娠 6～15 日 (雌、各 23 又は 25 匹) 0, 100, 450, 2000 µg/kg/日	母動物一般:450 µg/kg/日 母動物生殖:2000 µg/kg/日 胚・胎児 :2000 µg/kg/日
ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験	ランレオチド、皮下投与(2 回/日) 妊娠 6～18 日 (雌、各 12、17 又は 18 匹) 0, 100, 450, 2000 µg/kg/日	母動物一般:2000 µg/kg/日 母動物生殖:100 µg/kg/日 胚・胎児 :100 µg/kg/日

a) 一般:一般毒性学的無毒性量、生殖:生殖機能に対する無毒性量

IX. 非臨床試験に関する項目

1) ATG 剤のラットにおける皮下投与による受胎能及び初期胚発生に関する試験

ATG 剤投与に起因した死亡は認められなかった。本薬の薬理作用である GH 分泌抑制に起因した体重の低値と、その二次的な変化として、黄体数及び着床数の減少が認められた。すなわち、GH は排卵及び着床の機序に関連していることが知られていることから^{66,67)}本試験でみられた黄体数及び着床数の減少は、薬理作用の発現に伴う二次的な影響と考えられた。また、一過性の軟便及び摂餌量の低値が認められたが、これらは本薬のソマトスタチン様作用である胃酸分泌抑制及び胃内容排出能低下作用の発現に伴って生じたと考えられた。

本試験における親動物の全身性の一般毒性学的無毒性量、生殖機能に対する無毒性量及び胚・胎児に対する無毒性量はいずれも、10 mg/animal/2 週間と考えられた。

2) ランレオチドのラットにおける皮下投与による受胎能及び出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ランレオチド投与に起因した死亡は認められなかった。本薬の薬理作用である GH 分泌抑制作用に起因した体重の低値とその二次的影響と考えられる精巣重量の減少が認められた。また、黄体数及び着床数の減少傾向が認められたが、GH は排卵及び着床の機序に関連していることが知られていることから^{66,67)}これらは、本薬の薬理作用である GH 分泌抑制に起因した二次的な変化と考えられた。一方、高用量群の雄では、交尾率及び授胎率に影響はなかったものの、体重低値及び精巣重量の減少に起因する精子数の減少が認められた。

本試験における親動物の全身性の一般毒性学的無毒性量は 2000 µg/kg/日、親動物の生殖機能に対する無毒性量は、雄では 600 µg/kg/日、雌では 2000 µg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量及び出生児に対する無毒性量は 2000 µg/kg/日と考えられた。

3) PR 剤のラットにおける筋肉内又は皮下投与による受胎能及び出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

PR 剤投与に起因した死亡は認められなかった。ランレオチドの薬理作用である GH 分泌抑制作用に起因した体重の増加抑制と、GH 分泌抑制作用の二次的な変化として F0 親動物の着床痕数の減少及びこれに伴う出産児数の減少が認められた。

一方、30 mg/kg 投与群では F0 親動物の受胎率の軽度な低下、妊娠期間の延長及び F1 出生児の体重低値及びこれに伴う切歯萌出の軽度な遅延並びに水迷路遊泳時間及び遊泳距離の延長が認められた。また 30 mg/kg 投与群では、投与部位の紅斑を伴った硬化、痂皮及び脱毛が認められた。

本試験における親動物の全身性の一般毒性学的無毒性量は 30 mg/kg/2 週間、生殖機能に対する無毒性量は 10 mg/kg/2 週間、胚・胎児に対する無毒性量は 30 mg/kg/2 週間、出生児に対する無毒性量は 10 mg/kg/2 週間と考えられた。

4) ランレオチドのラットにおける皮下投与による胚・胎児発生に関する試験

ランレオチド投与に起因した死亡は認められなかった。本薬の薬理作用に起因すると考えられる体重増加抑制及び本薬のソマトスタチン様作用である胃酸分泌抑制及び胃内容排出能低下作用に起因すると考えられる摂餌量の低値が認められた。2000 µg/kg 投与群では剖検で卵巣嚢胞の頻度の増加が認められた。

本試験における母動物の一般毒性学的無毒性量は 450 µg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児に対する無毒性量はいずれも、2000 µg/kg/日と考えられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

5) ランレオチドのウサギにおける皮下投与による胚・胎児発生に関する試験

ランレオチド投与に起因した死亡は認められなかった。本薬の薬理作用に起因すると考えられる体重増加抑制及び本薬のソマトスタチン様作用である胃酸分泌抑制及び胃内容排出能低下作用に起因すると考えられる摂餌量の低値が認められた。

450 µg/kg 以上の投与群では、全胚吸収母動物が認められ、着床後死亡率の増加及び生存胎児数の減少などが認められた。

本試験における母動物の一般毒性学的無毒性量は、2000 µg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児に対する無毒性量は 100 µg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

動物種 (性別、n/群)	投与方法、 投与期間	観察時期	投与量
ウサギ (雄、各 4 匹)	皮下、単回	投与後 2, 15, 30, 60, 90,120, 150 日	220 µL/site (ランレオチド 60 mg 含有)
ウサギ(雄、2 匹) サル(雄、1 匹) ミニブタ(雄、1 匹)	皮下、単回	投与後 14 日	220 µL/site (ランレオチド 60 mg 含有)
ウサギ (雄、6 匹)	皮下、4 回 (1 回/4 週間)	最終投与後 14 日	35 µL/site (ランレオチド 10 mg 含有)
ラット	皮下、26 週間 (1 回/2 週間)	各投与後、 剖検時	5, 10, 15 mg/2 週間 19～56 µL/site
イヌ	皮下、26 週間 (1 回/2 週間)	各投与後、 剖検時	60, 120, 360 mg/2 週間 111～668 µL/site
イヌ	皮下、39 週間 (1 回/2 週間)	各投与後、 剖検時	60, 120, 180 mg/2 週間 222～665 µL/site

ウサギ、サル及びミニブタを用いて実施した ATG 剤の皮下への単回又は反復投与で、投与部位の硬結、紅斑又は浮腫が認められた。病理組織学的所見としては、被験物質の沈着と考えられる好酸性無定形物質の沈着が認められ、異物を投与された場合の炎症性反応を示唆する細胞浸潤、肉芽腫性炎症及び/又は線維化を伴っていた。

ラットを用いて実施した ATG 剤の 26 週間反復皮下投与毒性試験及びイヌを用いて実施した 26 及び 39 週間反復皮下投与毒性試験でも同様に、投与部位に結節、痂皮及び紅斑が認められ、病理組織学的所見としては、被験物質と考えられる好酸性物質の沈着並びに異物を投与された場合の炎症性反応を示唆する肉芽腫性炎症及び/又は線維化が認められたが、時間の経過に伴い回復性が認められた。一般に、げっ歯類では蒸留水、グルコース溶液、食塩水、カルボキシメチルセルロース、高分子デキストランなどを皮下に反復投与した場合、又はげっ歯類にプラスチック類を皮下に埋植した場合には、その投与部位や埋植部位に炎症性変化及び皮下肉腫が誘発されることが知られている⁶⁸⁾。

以上のように、本薬投与により認められた投与部位の変化は、被験物質の析出に関連すると考えられる硬結と、異物を投与したことによる炎症性変化を主とした非特異的な異物反応と考えられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

プレフィルドシリンジを構成する部材であり、薬剤に直接接触するシリンジバルレル、プランジャーstopper及びそれぞれのシリコン油について、これらの部材を 1 被験物質として生物学的安全性試験(細胞毒性試験、皮膚感作性試験、皮内反応試験、急性毒性試験、発熱性物質試験及び溶血毒性試験)を実施し、生物学的安全性に問題は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 ソマチュリン皮下注 60、90、120mg:劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分 ランレオチド酢酸塩:劇薬

2. 有効期間

有効期間:2年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 冷蔵(2～8℃)で、ラミネート包装のまま保存すること。

20.2 本剤は滅菌済みであるため、使用直前までラミネート包装を開封しないこと。また、取り出した後は速やかに使用すること。

20.3 ラミネート包装が開封、または破損している場合、あるいはシリンジにひび・破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

20.4 落としたり衝撃を与えたりしないこと。破損及び不具合の原因となることがある。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : なし

くすりのしおり : あり

その他患者向け資材 : 先端巨大症の治療を受けられる患者さんのためのハンドブック

ソマチュリン皮下注による膵・消化管神経内分泌腫瘍の治療を受けられる患者さんとそのご家族の方へ

ソマチュリン皮下注によるTSH産生下垂体腫瘍の治療を受けられる患者さんのためのハンドブック

私と先生の治療日記 ソマチュリン皮下注の治療を受けられる患者さんへ

(帝人ファーマ株式会社ホームページ <https://medical.teijin-pharma.co.jp/>参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : なし

同効薬 : オクトレオチド、パシレオチド

X. 管理的事項に関する項目

7. 国際誕生年月日

1994年5月16日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
60 mg	2012年6月29日	22400AMX00734000	2012年11月22日	2013年1月17日
90 mg		22400AMX00735000		
120 mg		22400AMX00736000		

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

ソマチュリン皮下注 120 mg

: 2017年7月3日 膵・消化管神経内分泌腫瘍の効能・効果、用法・用量の追加

ソマチュリン皮下注 60 mg、90 mg、120mg

: 2020年12月25日 TSH 産生下垂体腫瘍の効能・効果の追加

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

<先端巨大症・下垂体性巨人症 >

8年 : 2012年6月29日～2020年6月28日

<TSH 産生下垂体腫瘍>

10年 : 2020年12月25日～2030年12月24日(希少疾病用医薬品)

<膵・消化管神経内分泌腫瘍(120 mg)>

4年 : 2017年7月3日～2021年7月2日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ソマチュリン® 皮下注 60mg	2499413G1025	2499413G1025	1221299010101	622212901
ソマチュリン® 皮下注 90mg	2499413G2021	2499413G2021	1221305010101	622213001
ソマチュリン® 皮下注 120mg	2499413G3028	2499413G3028	1221312010101	622213101

14. 保険給付上の注意

- ① 本製剤は、「掲示事項等告示」の第10第1号に規定する療担規則第20条第2号ト及び療担基準第20条第3号トの厚生労働大臣が定める保険医が投与することができる注射薬である「ソマトスタチンアナログ」に該当するが、用法が4週毎に注射するものであること等から、「診療報酬の算定方法」(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一医科診療報酬点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料は算定できないこと。
- ② 本製剤の使用上の注意において、「膵・消化管神経内分泌腫瘍に対して国内で承認されているソマチュリン皮下注製剤は、120mg製剤のみである。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。
- ③ 本製剤を「甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍」に用いる場合は、効能・効果に関連する使用上の注意において、「治療の際は、まず外科的処置を考慮すること。本剤は、外科的処置の施行が困難な患者、外科的処置で効果が不十分な患者又は周術期のリスク低減のため術前に甲状腺機能の改善を図る必要がある患者に使用すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

(令和2年12月25日 保医発1225第2号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 難病情報センター. 下垂体性 TSH 分泌亢進症(指定難病 73). 令和 2 年 8 月更新.
- 2) Fujio S, Yoshimoto K: No Shinkei Geka 2018; 46(12): 1053-1063. (PMID: 30572302)
- 3) Fujio S, et al: Endocr J 2014; 61(11): 1131-1136. (PMID: 25132171)
- 4) Ren SG, et al: J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(9): 4239-4245. (PMID: 12970293)
- 5) Cuevas-Ramos D, Fleseriu M: J Mol Endocrinol 2014; 52(3): R223-240. (PMID: 24647046)
- 6) Florio T: Front Biosci 2008; 13: 822-840. (PMID: 17981589)
- 7) Strosberg J, et al: World J Gastroenterol 2010; 16(24): 2963-2970. (PMID: 20572298)
- 8) Ben-Shlomo A, Melmed S: Trends Endocrinol Metab 2010; 21(3): 123-133. (PMID: 20149677)
- 9) 社内報告: 無作為化非盲検用量反応試験(先端巨大症又は下垂体性巨人症患者)(2012年6月29日承認、CTD2.7.6.26)
- 10) 社内報告: 非盲検長期投与試験(先端巨大症又は下垂体性巨人症患者)(2012年6月29日承認、CTD2.7.6.33)
- 11) 社内報告: 多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験/無作為化単盲検固定用量試験/非盲検用量調節試験(先端巨大症患者)
- 12) 社内報告: 多施設共同非盲検比較試験(先端巨大症患者)
- 13) Shimatsu A, et al.: Endocr J. 2013; 60(5): 651-63
- 14) 社内報告: 無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験(神経内分泌腫瘍患者)(2017年7月3日承認、CTD2.7.6.1)
- 15) Caplin ME, et al: N Engl J Med 2014; 371(3): 224-233. (PMID: 25014687)
- 16) 社内報告: 多施設共同非盲検試験(神経内分泌腫瘍患者)
- 17) Martín-Richard M, et al: BMC Cancer 2013; 13: 427. (PMID: 24053191)
- 18) 社内報告: 国内第Ⅱ相非盲検試験(神経内分泌腫瘍患者)(2017年7月3日承認、CTD2.7.6.5)
- 19) 社内報告: 国内第Ⅱ相非盲検継続投与試験(神経内分泌腫瘍患者)
- 20) Ito T, et al: Invest New Drugs 2017 35(4):499-508. (doi: 10.1007/s10637-017-0466-8) (PMID: 28470558)
- 21) 社内報告: 国内第Ⅲ相非盲検非対照試験(甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍). 2020. (2020年12月25日承認、CTD2.7.6.1/2.7.2/2.7.3)
- 22) Paniagua AE, et al: Clin Endocrinol (Oxf). 2011; 74(3): 406-408. (PMID: 21091752)
- 23) Rabbiosi S, et al: Thyroid. 2012; 22(10): 1076-1079. (PMID: 22947349)
- 24) Rimareix F, et al: Thyroid. 2015; 25(8): 877-882. (PMID: 26244412)
- 25) 社内報告: 薬物動態(腎機能障害患者), 2012. (2012年6月29日承認、CTD2.7.6.10)
- 26) 社内報告: 薬物動態(肝機能障害患者), 2012. (2012年6月29日承認、CTD2.7.6.11)
- 27) 日本人血中 IGF- I 濃度基準範囲(「第一」キット):平成 19 年 3 月改訂版
- 28) 社内報告: 作用機序(受容体結合親和性), 2012. (2012年6月29日承認、CTD2.6.2.2.1)

- 29) Modlin IM, et al: *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31 (2): 169-188. (PMID: 19845567)
- 30) Chalabi M, et al: *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25 (3): 115-127. (PMID: 24405892)
- 31) Theodoropoulou M, et al: *Front Neuroendocrinol* 2013; 34 (3): 228-252. (PMID: 23872332)
- 32) Barbanoj M, et al: *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66(5): 485-491. (PMID: 10579475)
- 33) Van der Hoek J, et al: *Curr Pharm Des* 2005; 11 (12): 1573-1592. (PMID: 15892663)
- 34) Katz MD, et al: *Clin Pharm* 1989; 8(4): 255-273. (PMID: 2653711)
- 35) Murray RD, et al: *J Clin Invest* 2004; 114(3): 349-356. (PMID: 15286801)
- 36) Tannenbaum GS, et al: 9. Somatostatin., In : Kostyo JL, et al: editors. *Handbook of Physiology, section 7: Endocrine Systems*. New York: Oxford University Press; 1999: 221-265.
- 37) 社内報告: 血清中 GH 濃度の低下作用(ラット), 2012. (2012年6月29日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 38) 社内報告: 血漿中 TSH 濃度の低下作用(ラット). 2020. (2020年12月25日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 39) 社内報告: 腫瘍増殖抑制作用(膀胱癌移植マウス), 2017. (2017年7月3日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 40) 社内報告: 腫瘍増殖抑制作用(大腸癌移植マウス), 2017 (2017年7月3日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 41) 社内報告: 薬物動態(健康成人、単回), 2012 (2012年6月29日承認、CTD2.7.6.6)
- 42) 社内報告: 薬物相互作用(シクロスポリン、ビタミン K), 2012 (2012年6月29日承認、CTD2.7.6.3)
- 43) Fløgstad AK, et al: *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(2): 461-465. (PMID: 8045964)
- 44) Jürgens G, et al: *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71(3): 162-168. (PMID: 11907490)
- 45) Gil Berglund E, et al: *Eur J Clin Invest* 2002; 32(7): 507-512. (PMID: 12153551)
- 46) Buil-Bruna N, et al: *Clin Pharmacokinet* 2016; 55(4): 461-473. (PMID: 26416534)
- 47) 社内報告: 薬物動態(健康成人、ランレオチド酢酸塩), 2012. (2012年6月29日承認、CTD2.7.6.14)
- 48) 社内報告: 非盲検無作為化試験(健康成人)
- 49) 社内報告: 非臨床薬物動態(ラット、分布), 2017.
- 50) 社内報告: 薬物動態(ラット、乳汁移行), 2012. (2012年6月29日承認、CTD2.6.4.6.3.1)
- 51) 社内報告: 薬物動態(ヒト血清蛋白結合率), 2012. (2012年6月29日承認、CTD2.6.4.4.3)
- 52) 社内報告: 薬物動態(ラット in vitro), 2012. (2012年6月29日承認、CTD2.6.4.5.1)
- 53) 社内報告: 非臨床薬物動態(ラット、代謝), 2017.
- 54) 社内報告: 非臨床薬物動態(イヌ、代謝), 2017.
- 55) 社内報告: 薬物動態(ラット in vivo), 2012. (2012年6月29日承認、CTD2.6.4.6.2.1)
- 56) 社内報告: 非臨床薬物動態(イヌ、排泄), 2017.
- 57) 社内報告: 薬物動態(健康高齢者), 2012. (2012年6月29日承認、CTD2.7.6.13)
- 58) 社内報告: 生殖発生毒性(ラット、ウサギ), 2012. (2012年6月29日承認、CTD2.6.6.6)
- 59) Stratta RJ, et al: *Am J Surg* 1993; 166(6): 598-605. (PMID: 7506009)
- 60) Landgraf R, et al: *Transplantation* 1987; 44(5): 724-725. (PMID: 2891211)

XI. 文献

- 61) Rosenberg L, et al: Transplantation 1987; 43(5): 764-766. (PMID: 2883747)
- 62) 社内報告: がん原性(マウス、ラット), 2012. (2012年6月29日承認、CTD2.6.6.5)
- 63) Ludvigsen E, et al: J Histochem Cytochem 2004; 52(3): 391-400. (PMID: 14966206)
- 64) James RW, et al: Toxicology 1979; 13: 237-247. (PMID: 524379)
- 65) 河上栄一、家畜繁殖誌 1982; 28(5): 27-31.
- 66) Chandrashekar V, et al: Biol Reprod 2004; 71(1): 17-27. (PMID: 15028633)
- 67) Van Vugt HH, et al: Biol Reprod 2004; 71(3): 813-819. (PMID: 15140796)
- 68) Greaves P: Integumentary System. In : Histopathology of Preclinical Toxicity Studies- Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation. 2nd ed. Elsevier; 2000: 1-54.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国における発売状況

国名	販売名	会社名	剤形	規格	承認年月	効能・効果	用法・用量
フランス	Somatuline L.P.	Ipsen Pharma	筋肉内投与製剤 (Prolonged release 剤: PR 剤)	ランレオチドとして 30 mg/シリンジ	1994 年 5 月	<ul style="list-style-type: none"> ・先端巨大症の治療 手術及び/又は放射線療法後も成長ホルモン(GH)及びIGF-1の血中濃度の異常が持続する、又は手術及び/又は放射線療法が治療選択肢とならない患者の治療。 ・カルチノイド腫瘍に関連する臨床症状の治療 ・甲状腺機能亢進症の原因となる原発性甲状腺刺激ホルモン産生腺腫の治療 手術及び/又は放射線療法との準備として、又は手術及び/又は放射線療法を補完するものとして、或いは手術及び/又は放射線療法が適切でない患者に使用する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・先端巨大症の治療 投与初期は 14 日毎に筋肉内投与する。GH と IGF-1 濃度に基づき、反応が不十分な場合、10 日毎の投与まで増やす。 ・カルチノイド腫瘍に関連する臨床症状の治療 投与初期は 14 日毎に筋肉内投与する。臨床症状(紅潮、軟便)に基づき、反応が不十分な場合、10 日毎の投与まで増やす。 ・甲状腺機能亢進症の原因となる原発性甲状腺刺激ホルモン産生腺腫の治療 投与初期は 14 日毎に筋肉内投与する。甲状腺ホルモンと TSH に基づき、反応が不十分な場合、10 日毎の投与まで増やす。
米国	Somatuline® Depot (ランレオチド) 注射剤	Ipsen Pharma Biotech	単回使用充填済み無菌シリンジ	ランレオチドとして 60 mg/シリンジ、 90 mg/シリンジ、 120 mg/シリンジ	2007 年 8 月	<ul style="list-style-type: none"> ・手術及び /又は放射線療法に対する反応が不十分であるか、その施行を検討できない先端巨大症患者の長期治療 ・切除不能な局所浸潤性又は転移性の高分化型又は中分化型膵・消化管神経内分泌腫瘍(GEP-NET)患者の無増悪生存期間の延長を目的とした治療 ・カルチノイド症候群 	<ul style="list-style-type: none"> 先端巨大症 ・4週毎に60～120mgの用量を投与。 ・推奨用量は3ヵ月間4週毎に90mgとする。それ以降は、GH濃度及び/又はIGF-1濃度に基づいて調節する 膵・消化管神経内分泌腫瘍 ・推奨用量は4週毎に120mgの深部皮下投与とする。 ・軽度又は中等度の腎障害に対して推奨される用量調節法はない。重度の腎障害又は重症度に関わらず肝障害のある患者に対して用量を推奨するための十分な情報が得られていない。 カルチノイド症候群 ・推奨投与量は、深部皮下注射により4週間ごとに120mg投与。

XII. 参考資料

国名	販売名	会社名	剤形	規格	承認年月	効能・効果	用法・用量
オランダ	Somatuline AutoSolution	Ipsen Pharma	注射液充填済 みシリンジ	ランレオチドとし て 60 mg/シリンジ、 90 mg/シリンジ、 120 mg/シリンジ	2005 年 4 月	<ul style="list-style-type: none"> ・先端巨大症の治療 手術及び／又は放 射線療法が治療選 択肢とならない場 合、又は手術及び ／又は放射線療法 前後に成長ホルモ ン(GH)の分泌を正 常値まで下げる目 的で使用する。 ・カルチノイド症候群 の特性を有する神 経内分泌腫瘍の臨 床症状の治療 ・切除不能、局所進行 又は転移性の中腸 及び膵臓を原発と する、又は原発不明 (後腸部原発を除く) のグレード1及びグ レード2の一部(Ki67 指数が10%以下)の 膵・消化管神経内 分泌腫瘍(GEP-NET) の成人患者の治療 ・外科手術が奏効し なかった、又は外科 手術が不可能な原 発性甲状腺刺激ホ ルモン産生腺腫の 治療 	<ul style="list-style-type: none"> ・先端巨大症の治療 推奨開始用量は、 28 日毎に 60～120 mg とする。症状の 軽減及び／又は測 定したGH及び／又 は IGF-1 濃度の低 下に基づき、用量を 調整する。適切に管 理されている患者に ついては、120 mg を 42～56 日毎に投 与する。 ・カルチノイド症候群 の特性を有する神経 内分泌腫瘍の臨床 症状の治療 推奨開始用量は、 28 日毎に 60～120 mg とする。用量は 得られた効果に 応じて調節できる。 適切に管理されて いる患者について は、120 mg の 42 日毎又は 56 日 毎投与に移行す ることができる。 ・切除不能、局所進行 又は転移性の中腸 及び膵臓を原発と する、又は原発不明 (後腸部原発を除く) のグレード 1 及び グレード 2 の一部 (Ki67 指数が 10% 以下)の膵・消化管 神経内分泌腫瘍の 成人患者の治療 推奨用量は、28 日 毎に 120 mg を投 与。腫瘍管理に本 剤の投与が必要な 限り投与を継続す る。 ・原発性甲状腺刺激 ホルモン産生腺腫 の治療 推奨開始用量は、 28 日毎に 60～120 mg とする。測定した TSH 及び甲状腺ホ ルモン濃度から効 果が不十分である 場合には、用量を調 節する。適切に管 理されている患者に ついては、120 mg の 42 日毎又は 56 日 毎投与に移行す ることができる。

(注)2020 年 12 月現在

なお、本邦における「効能・効果」及び「用法・用量」は以下の通りである。

4. 効能又は効果

- 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I(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(外科的処置で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)
- 甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍
- 膵・消化管神経内分泌腫瘍

(参考)

	ソマチュリン皮下注		
	60mg	90mg	120mg
先端巨大症・下垂体性巨人症	○	○	○
甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍	○	○	○
膵・消化管神経内分泌腫瘍	—	—	○

○: 効能あり、—: 効能なし

6. 用法及び用量

〈先端巨大症・下垂体性巨人症、甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉

通常、成人にはランレオチドとして 90mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、深部皮下に注射する。その後は患者の病態に応じて 60mg、90mg 又は 120mg を 4 週毎に投与する。

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉

通常、成人にはランレオチドとして 120mg を 4 週毎に、深部皮下に注射する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

オーストラリア分類:C(2019年3月)

〈参考〉分類の概要

オーストラリア分類

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

米国添付文書(2019年9月)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited available data based on postmarketing case reports with SOMATULINE DEPOT use in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. In animal reproduction studies, decreased embryo/fetal survival was observed in pregnant rats and rabbits at subcutaneous doses 5- and 2-times the maximum recommended human dose (MRHD) of 120 mg, respectively (see Data).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is

XII. 参考資料

unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

A reproductive study in pregnant rats given 30 mg/kg of lanreotide by subcutaneous injection every 2 weeks (5 times the human dose, based on body surface area comparisons) resulted in decreased embryo/fetal survival. A study in pregnant rabbits given subcutaneous injections of 0.45 mg/kg/day (2 times the human therapeutic exposures at the maximum recommended dose of 120 mg, based on comparisons of relative body surface area) shows decreased fetal survival and increased fetal skeletal/soft tissue abnormalities.

なお、本剤の本邦における「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.5 妊婦」の項は以下の通りである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ウサギ)で、本薬 0.45mg/kg/日を胎児の器官形成期に 13 日間反復投与した場合、胚・胎児死亡率の増加が認められている⁵⁸⁾。

(2) 小児等への投与に関する海外情報

米国添付文書(2019年9月)

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of SOMATULINE DEPOT in pediatric patients have not been established.

なお、本剤の本邦における「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.7 小児等」の項は以下の通りである。

9.7 小児等

小児等を対照とした臨床試験は実施していない。

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない




(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

ソマチユリン®皮下注の使用手順

本剤は4週毎に、臀部皮下に注射してください

投与準備	その日に投与する用量を確認し、投与約30分前に冷蔵庫から取り出し室温に戻す。ラミネート包装は投与直前まで開封しないこと。	
投与手順	<p>1 ラミネート包装に損傷がないことを確かめてから開封し、トレイからプレフィールドシリンジを取り出す。</p>	<p>3 針キャップを外す。 シリンジを持つ。</p> 
<p>2 注射部位(臀部を4分割した際の上下外側)を酒精綿等で消毒する。この際、皮膚を擦らないこと。</p> <p style="text-align: center;">注射部位(×印)</p>  <p>注射は左右の臀部(上下外側)に交互に行い、同一部位への連続投与は行わないこと。</p>	<p>4 注射部位の皮膚を伸ばすようにする。この際、皮膚をつままないこと。</p>  <p>皮膚面に垂直に根元まで素早く針(全長)を刺し込む。この際</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 神経走行部位及び血管内への注射を避けること。 ② 深部皮下のみに投与し、静脈内には投与しないこと。 	
<p>5 ゆっくりと20秒程度かけて、プランジャーを最後までしっかり押し切り、全量を投与する。</p> <p><プランジャーを最後まで押し切ったことを確認するための目安></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 投与が完了した時点で「カチッ」と音がする(ただし、音が聞こえないこともある)。 ● 「カチッ」と音がしない場合でもプランジャーの先端がシリンジの端まで到達しており、それ以上先に行かない(目視で確認する)。 <p>[注意] 注射時のプランジャーの押し圧が高いため、一度で押し切れない場合は途中で力を緩めても良いが、最後まで押し切ること。</p>		
<p>6 プランジャーを押ししたまま、シリンジを抜き取る。</p> <p>注射針を抜き取った後、プランジャーを押し力を緩める。(針刺し事故防止装置として、自動的に針はシリンジ内に引っ込みロックされる)</p>   <p>[注意] 針を刺した状態でプランジャーの手指を放すと、注射針付きシリンジがはねの力ではねる可能性がある。</p>	<p>7 注射部位を滅菌ガーゼ等で軽く押さえる。皮膚を擦ったりマッサージしたりしないこと。</p> <p>注射部位をもまないように患者に指導すること。</p>	
使用後の廃棄	使用後本剤の注射針付きシリンジは医療廃棄物の廃棄方法に従う。	

製造販売元(輸入元)
帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号 ☎0120-189-315
文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ

ソマチユリン[®]/Somatuline[®] is the registered trademark of Ipsen Pharma, Paris, France.