

審査報告書

平成 23 年 10 月 14 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

| | |
|-------------|---|
| [販 売 名] | サンドスタチン LAR 筋注用 10mg、同 20mg、同 30mg |
| [一 般 名] | オクトレオチド酢酸塩 |
| [申 請 者 名] | ノバルティス ファーマ株式会社 |
| [申 請 年 月 日] | 平成 23 年 5 月 18 日 |
| [剤 形 ・ 含 量] | 1 バイアル中にオクトレオチド酢酸塩 11.2mg、22.4mg、又は 33.6mg (オクトレオチドとして 10mg、20mg、又は 30mg) を含有する用 時懸濁注射剤 |
| [申 請 区 分] | 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品 |
| [特 記 事 項] | 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 23 年 4 月 28 日付薬食審査発 0428 第 6 号) に基づく申請 「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査に ついて」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づ く迅速審査 |
| [審査担当部] | 新薬審査第五部 |

審査結果

平成23年10月14日作成

[販 売 名] サンドスタチン LAR 筋注用 10mg、同 20mg、同 30mg
[一 般 名] オクトレオチド酢酸塩
[申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 5 月 18 日

[審 査 結 果]

平成 23 年 4 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：オクトレオチド酢酸塩（カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の「消化管神経内分泌腫瘍」に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

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

[効能・効果]

1. 下記疾患に伴う諸症状の改善
消化管ホルモン産生腫瘍（VIP産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）
2. 消化管神経内分泌腫瘍
3. 下記疾患における成長ホルモン、ソマトメジン-C分泌過剰状態及び諸症状の改善
先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）
(下線部追加)

[用法・用量]

1. 消化管ホルモン産生腫瘍
通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与する。ただし、初回投与後2週間は薬物濃度が十分な濃度に達しないことから、本剤投与前に投与していた同一用量のオクトレオチド酢酸塩注射液を併用する。
2. 消化管神経内分泌腫瘍
通常、成人にはオクトレオチドとして30mgを4週毎に、殿部筋肉内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量すること。
3. 先端巨大症・下垂体性巨人症
通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は病態に応じて10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与するが、30mg投与で効果が不十分な場合に限り40mgまで増量できる。
(下線部追加)

審査報告

平成 23 年 10 月 13 日作成

I. 申請品目

[販売名] サンドスタチン LAR 筋注用 10mg、同 20mg、同 30mg
[一般名] オクトレオチド酢酸塩
[申請者名] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 5 月 18 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にオクトレオチド酢酸塩 11.2mg、22.4mg、又は 33.6mg
(オクトレオチドとして 10mg、20mg、又は 30mg) を含有する用
時懸濁注射剤

[申請時効能・効果] 1. 下記疾患に伴う諸症状の改善
消化管ホルモン産生腫瘍 (VIP産生腫瘍、カルチノイド症候群の
特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍)
2. 消化管神経内分泌腫瘍
3. 下記疾患における成長ホルモン、ソマトメジン-C分泌過剰状態及
び諸症状の改善
先端巨大症・下垂体性巨人症 (外科的処置、他剤による治療で効
果が不十分な場合又は施行が困難な場合)

(下線部追加)

[申請時用法・用量] 1. 消化管ホルモン産生腫瘍
通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿
部筋肉内に注射する。その後は症状により10mg、20mg又は30mg
を4週毎に投与する。ただし、初回投与後2週間は薬物濃度が十分
な濃度に達しないことから、本剤投与前に投与していた同一用量
のオクトレオチド酢酸塩注射液を併用する。
2. 消化管神経内分泌腫瘍
通常、成人にはオクトレオチドとして30mgを4週毎に、殿部筋肉
内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量すること。
3. 先端巨大症・下垂体性巨人症
通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿
部筋肉内に注射する。その後は病態に応じて10mg、20mg又は30mg
を4週毎に投与するが、30mg投与で効果が不十分な場合に限り
40mgまで増量できる。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

海外において、抗悪性腫瘍薬の治療歴がない切除不能又は転移性の高分化の神経内分泌
腫瘍患者のうち、中腸原発 (原発巣は不明であるが中腸と考えられる患者も含む) 例を対
象とした、オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤 (販売名: サンドスタチンLAR筋注用10mg、
同20mg、同30mg) (以下、「本剤」) を用いた研究者主導の第Ⅲ相試験 (PROMID試験) (J Clin
Oncol 2009; 27: 4656-63) が2001年3月から開始された。当該試験を主要な試験成績として、
2010年にフランス、ドイツ及び英国で「Treatment of patients with advanced Neuroendocrine

Tumours of the midgut or unknown primary tumour location.」の効能追加を目的とした承認申請が行われた。英国では2011年7月に「Treatment of patients with advanced neuroendocrine tumours of the midgut; or of unknown primary origin where non-midgut sites of origin have been excluded.」の効能・効果で承認され、フランスでは現在審査中である。ドイツでは2011年1月にPROMID試験の総括報告書の提出を求められ、承認申請が取り下げられたものの、2011年1月に添付文書のPharmacodynamic Propertiesの項にPROMID試験のデータを追記することが了承されている。なお、申請者は米国においても申請を検討している。

本邦では、申請者による消化管神経内分泌腫瘍に関しての開発はこれまでに行われていないが、後述のとおり、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて医学薬学上公知と判断可能とされ、今般、承認事項一部変更承認申請（以下、「一部変更承認申請」）に至った。

なお、本邦において、本剤は2004年4月に以下の効能・効果にて承認されている。

1. 下記疾患に伴う諸症状の改善

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

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

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

平成23年4月18日に開催された、厚生労働省の「第7回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、以下の①及び②の内容から切除不能又は転移性の消化管神経内分泌腫瘍に対する本剤の有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「公知申請への該当性に係る報告書：オクトレオチド酢酸塩（カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。なお、神経内分泌腫瘍及びカルチノイド腫瘍の疾患名は、WHO分類の変遷により重複があるため、当該報告書における検討会議の検討結果は、神経内分泌腫瘍にはカルチノイド腫瘍も含まれるものとして取り扱われている。

- ① 以下の3点を踏まえると、神経内分泌腫瘍のうち、本剤の有効性はPROMID試験で有効性が確認された対象患者、及び用法・用量で期待できると考えること
- 海外で実施されたPROMID試験において、切除不能又は転移性の消化管神経内分泌腫瘍に対する本剤の有効性が確認されていること
 - 米国の治療ガイドラインでは、PROMID試験の結果に基づき、切除不能又は再発カルチノイド腫瘍に対して本剤は標準的治療薬として位置付けられていること。また欧州のガイドラインにおいても、本剤は消化器神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours）に対する有効性が期待される旨が記載されていること
 - 本邦で、神経内分泌腫瘍患者を対象とした臨床試験成績は得られていないものの、文献等から、日本人神経内分泌腫瘍患者に対する本剤の腫瘍縮小効果等が複数の症例で報告されていること
- ② 本邦における既承認の適応に対する本剤の使用にあたって、オクトレオチド酢酸塩注射液により有効性及び忍容性を確認した上で使用する旨が添付文書に記載されている。一方、PROMID試験においては、オクトレオチド酢酸塩注射液からの切り替えではなく、本剤が最初から使用されたことを踏まえ、徐放性能を有する本剤を最初から投与した際の安全性も含め、PROMID試験及び本邦の製造販売後調査の安全性情報を確認した。その結果、本邦の製造販売後調査で本剤が最初から投与された症例は非常に少なく参考情報に留まると考えるものの、国内外の安全性情報から新たに懸念される副作用は認められなかった。また、PROMID試験で設定された用法・用量は本邦の既承認用法・用量の範囲内であり、日本人での安全性に関する一定の情報は蓄積されていることを踏まえると、日本人患者での安全性は管理可能と考えること

なお、効能・効果の設定については、検討会議において、消化管神経内分泌腫瘍の治療体系は確立されておらず、術後補助療法という概念もないため、PROMID 試験の対象とされた「切除不能又は転移例」の内容を効能・効果に含める必要はなく、「消化管神経内分泌腫瘍」と設定することが妥当であると判断され、公知申請の該当性報告書が取り纏められている。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 23 年 4 月 28 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、「消化管神経内分泌腫瘍」に対する本剤の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本剤の一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 4 月 28 日付薬食審査発 0428 第 6 号）、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡）に基づくものである。

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

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた報告書「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：オクトレオチド酢酸塩（カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍）」、添付文書（案）等が資料として提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。

(2) 添付文書（案）について

機構は、添付文書（案）について、更に追記・修正すべき点はないと判断した。

(3) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の対象患者での安全性プロファイルと比べて、今回の承認申請において新たに注意すべき事象はなく、神経内分泌腫瘍の治療に十分な知識と経験のある医師によって、本剤の安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本剤の使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、製造販売後調査や製造販売後臨床試験を承認取得後直ちに行う必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見い出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施することで差し支えないと判断した。

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

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 4

月 28 日付薬食審査発 0428 第 6 号) に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

IV. 総合評価

平成 23 年 4 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：オクトレオチド酢酸塩（カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、以下の効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

1. 下記疾患に伴う諸症状の改善
消化管ホルモン産生腫瘍（VIP産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）
 2. 消化管神経内分泌腫瘍
 3. 下記疾患における成長ホルモン、ソマトメジン-C分泌過剰状態及び諸症状の改善
先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）
- （下線部追加）

[用法・用量]

1. 消化管ホルモン産生腫瘍
通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与する。ただし、初回投与後2週間は薬物濃度が十分な濃度に達しないことから、本剤投与前に投与していた同一用量のオクトレオチド酢酸塩注射液を併用する。
 2. 消化管神経内分泌腫瘍
通常、成人にはオクトレオチドとして30mgを4週毎に、殿部筋肉内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量すること。
 3. 先端巨大症・下垂体性巨人症
通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は病態に応じて10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与するが、30mg投与で効果が不十分な場合に限り40mgまで増量できる。
- （下線部追加）

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加）

(1) 消化管ホルモン産生腫瘍及び先端巨大症・下垂体性巨人症

- 1) オクトレオチド酢酸塩注射液により有効性及び忍容性が確認されている患者に投与すること。
- 2) 現在オクトレオチド酢酸塩注射液が投与されていない患者に本剤を投与する場合には、オクトレオチド酢酸塩注射液を2週間以上投与し、有効性及び忍容性を確認した上で本剤を投与すること。

(2) 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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]（変更なし）

(1) 消化管ホルモン産生腫瘍

本剤投与中に症状が悪化した場合は、オクトレオチド酢酸塩注射液を併用することが望ましい。

(2) 先端巨大症・下垂体性巨人症

- 1) 用量は、成長ホルモン濃度、インスリン様成長因子-I/ソマトメジン-C濃度及び臨床症状により10mg単位で適宜増減できる。
- 2) 40mgの投与にあたっては、20mgずつを異なる2箇所注射する。