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
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は帝人ファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的利用することは出来ません。

帝人ファーマ株式会社

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
製造販売承認申請

1.4　特許状況

帝人ファーマ株式会社

1.4　特許状況

本邦における特許状況を表 1.4-1 に示す。[redacted]

表 1.4-1　特許状況

	内容		日本		
			現状 / 特許番号他	出願情報	有効期限
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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
製造販売承認申請

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

帝人ファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.2 先端巨大症及び下垂体性巨人症とその治療 4
1.5.3 申請製剤の特徴及び有用性 6
1.5.4 開発の経緯 7
1.5.4.1 品質に関する試験 8
1.5.4.2 非臨床試験 9
1.5.4.2.1 薬理試験 9
1.5.4.2.2 薬物動態試験 9
1.5.4.2.3 毒性試験 10
1.5.4.3 臨床試験 10
1.5.4.3.1 国内臨床試験 10
1.5.4.3.2 海外臨床試験 12
1.5.5 参考文献 17

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

ランレオチド（JAN：ランレオチド酢酸塩）は、19[redacted]年にフランスのビューフォー･イプセン･グループ（Beaufour-Ipsen Group）により創製されたソマトスタチンアナログであり、内因性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新規の合成環状オクタペプチドである［図 1.5-1］。ランレオチドは、5 種類のヒトソマトスタチン受容体（hsst）サブタイプのうち、成長ホルモン（GH）分泌抑制に関連する 2 型（hsst2）及び 5 型（hsst5）に対して高い結合親和性を示し、これらの hsst への結合を介して内因性ソマトスタチンと同様に GH の分泌を抑制する。申請者は、ソマトスタチンの生理作用のうち GH 分泌に対する抑制作用に着目して、今回、先端巨大症・下垂体性巨人症の治療薬としてランレオチド（ソマチュリン®皮下注 60 mg、同 90 mg、同 120 mg）を承認申請する。

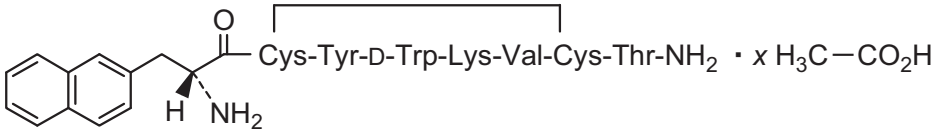


図 1.5-1　ランレオチド酢酸塩の化学構造式

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などから分泌される 14 個のアミノ酸から成るホルモンである。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 の分泌を抑制し、膵臓から分泌されるソマトスタチンはグルカゴンやインスリン分泌を抑制する。また、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、VIP（血管作用性腸ポリペプチド）、モチリン及びコレシストキニン等の分泌を抑制し、胃液分泌、膵液分泌、消化管運動、胆嚢収縮に関与する。ソマトスタチンの血中半減期は 2～3 分と短いが、ランレオチドは約 0.8～1.6 時間（健康成人に 7～42 μg/kg 静注時）とより安定であることから、ソマトスタチンに比べ生体での持続的な GH 分泌抑制作用が期待できる。

GH は、下垂体前葉の GH 産生細胞から分泌される成長及び代謝をコントロールするホルモンである。GH は、主に肝臓でインスリン様成長因子-I（IGF-I、別名ソマトメジン-C）の産生及び分泌を亢進し、IGF-I が標的器官に働きかけることで骨の伸長や筋肉・臓器などの発育を促すものである。また、炭水化物、タンパク質及び脂質の代謝促進、血糖値上昇など、直接的又は間接的に幅広く代謝に関わっている。ランレオチドはソマトスタチンと同様に下垂体前葉培養細胞において GH 分泌を抑制し、また、動物及びヒトにおいて血清 GH 濃度を低下させることが示されている。そのため、GH の過剰分泌を原因とする疾患や生理作用異常に対し有効であると考えられる。

1.5.2　先端巨大症及び下垂体性巨人症とその治療

（1）先端巨大症及び下垂体性巨人症の疫学と病態

先端巨大症は、成長ホルモン（GH）の過剰分泌により特有の顔貌及び代謝異常を来たす疾患である。下垂体性巨人症は、発育期の骨端線閉鎖前にGHの過剰分泌が起きている疾患で、骨の長軸方向の急速な伸長によって高身長となる。高身長に起因する症状以外は先端巨大症と同じである。1993 年までの 5 年間の日本での実数調査では、815 名（男/女=392/423）の先端巨大症と 28 名（男/女＝21/7）の下垂体性巨人症が報告された[1)]。年間発生率は 100 万人当たり 3～4 人と推定されている。一方、宮崎県における調査では、先端巨大症の有病率は 100 万人あたり 84.6 人、年間発生率は 100 万人あたり 5.3 人と推定されている[2)]。これは欧州で報告された有病率、発生率と大きな違いはない[3)]。

先端巨大症は、下垂体腫瘍からのGHの過剰分泌が主な原因と考えられている。稀に、膵腫瘍における成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）の異所性産生などが原因となる場合もある。先端巨大症では、特有の顔貌、四肢末端の腫脹、糖代謝異常、発汗過多、頭痛などの症状を示す。合併症として、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心疾患、変形性関節症、睡眠時無呼吸症候群、及び悪性腫瘍（特に大腸癌）を伴うことが多い[4)]。先端巨大症患者では一般健康成人に比べ 10 年以上の生命予後の悪化がみられる。1988 年に行われた国内の調査では 1964～1988 年の間に 84 名の先端巨大症患者の死亡が確認され、死亡時平均年齢は 59 歳であった[5)]。しかし、血清GH濃度を 2.5 ng/mL未満にコントロールした場合には、人口死亡率が下がるとの海外の報告[6)]もあるため、血清GH濃度を適切に管理することが重要である。

（2）本邦における先端巨大症及び下垂体性巨人症の診断と治療の現状

先端巨大症及び下垂体性巨人症の診断の基準は、「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）[4)]」（厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患克服研究事業　間脳下垂体機能障害に関する調査研究班作成、以下、国内ガイドライン）に示されている。先端巨大症の診断基準を 表 1.5-1 に示す。

国内ガイドラインでは、先端巨大症及び下垂体性巨人症の主症候として、(i) 手足の容積の増大、(ii) 先端巨大症様顔貌、及び (iii) 巨大舌があげられている。こうした臨床症状に加え、先端巨大症の診断には、血液検査により GH 分泌の過剰及び IGF-I の高値を確認する。ただし、先端巨大症患者の多くは血清 GH 濃度が 10 ng/mL を超えるが、2～5 ng/mL と低い GH 値をとることもあるため、随時採取した単回の GH 測定のみでは診断が困難な場合がある。このため、複数回（4 回以上）の GH 測定や日内変動の影響を受けにくいブドウ糖負荷試験（OGTT）が行われる。一方、IGF-I は日内変動がなく単回測定で診断に用いられるが、年齢と性に影響を受けるため、年齢・性別による基準値を元に評価する必要がある。

表 1.5-1　先端巨大症の診断の手引き

I 主症候（注 1）
1) 手足の容積の増大
2) 先端巨大症様顔貌（眉弓部の膨隆，鼻・口唇の肥大，下顎の突出など）
3) 巨大舌
II 検査所見
1 成長ホルモン（GH）分泌の過剰
血中 GH 値がブドウ糖 75g 経口投与で正常域まで抑制されない（注 2）
2 血中 IGF-I（ソマトメジン C）の高値（注 3）
3 MRI または CT で下垂体腺腫の所見を認める（注 4）
III 副症候および参考所見
1) 発汗過多
2) 頭痛
3) 視野障害
4) 女性における月経異常
5) 睡眠時無呼吸症候群
6) 耐糖能異常
7) 高血圧
8) 咬合不全
9) 頭蓋骨および手足の単純 X 線の異常（注 5）

（注 1）発病初期例や非典型例では症候が顕著でない場合がある。
（注 2）正常域とは血中 GH 底値 1 μg/L（リコンビナント GH を標準品とする GH 測定法）未満である。糖尿病、肝疾患、腎疾患、青年では血中 GH 値が正常域まで抑制されないことがある。また、本症では血中 GH 値が TRH や LH-RH 刺激で増加（奇異性上昇）することや，ブロモクリプチンなどのドパミン作動薬で血中 GH 値が増加しないことがある。さらに，腎機能が正常の場合に採取した尿中 GH 濃度が正常値に比べ高値である。
（注 3）健常者の年齢・性別基準値を参照する（附表）。栄養障害、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能低下症、コントロール不良の糖尿病などが合併すると血中 IGF-I が高値を示さないことがある。
（注 4）明らかな下垂体腺腫所見を認めない時や、ごく稀に GHRH 産生腫瘍の場合がある。
（注 5）頭蓋骨単純 X 線でトルコ鞍の拡大および破壊、副鼻腔の拡大、外後頭隆起の突出、下顎角の開大と下顎の突出など、手 X 線で手指末節骨の花キャベツ様肥大変形、足 X 線で足底部軟部組織厚 heel pad の増大＝22 mm 以上を認める。
(附 1) ブドウ糖負荷で GH が正常域に抑制されたり、臨床症候が軽微な場合でも、IGF-I が高値の症例は、画像検査を行い総合的に診断する。

〔診断の基準〕
確実例：I のいずれか，および II をみたすもの
疑い例：I のいずれかをみたし，かつ III のうち 2 項目以上をみたすもの

先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療の第一選択は手術による下垂体腫瘍摘出であるが[4]、寛解率は 50～70%とされ[7),8),9)]、発見が遅れて腫瘍が大きい場合には完全摘出は難しい。手術後コントロール不良な場合や手術により十分な腫瘍摘出が出来ない場合には薬物療法が選択される。また、放射線療法（ガンマナイフなどの定位的放射線治療）実施後に効果が現れるまで数年かかることがあり、それまで薬剤が投与されることもある。放射線療法は、手術が出来ない場合や手術後コントロール不良で薬物療法により効果がない場合、及び再発の場合に行われる。

現在、治療薬は次の 3 つに大別され、それぞれに特徴を有する。

1）ソマトスタチンアナログ：　平成 20 年度のガイドライン改訂では薬物療法における治療薬の優先度が見直され、ソマトスタチンアナログは最初に記載されることになった。ソマトスタチンアナログは GH 分泌抑制に加え、神経内分泌腫瘍の縮小効果も有すると言われている。選択できる薬剤は、現在、オクトレオチド酢酸塩のみであり、1 日 2～3 回の皮下注射と 4 週毎に 1 回の筋肉内注射の 2 種類の剤型が存在する。

2）ドパミン作動薬：　最も古くから使用されており、ドパミン受容体刺激を介して間接的に過剰な GH 分泌を抑制する。経口薬であるため使い勝手は良いが、IGF-I の正常化率はブロモクリプチンメシル酸塩で 10%以下、カベルゴリンでは 30%以下と他の治療薬に比べて低い。本疾患に保険適用になっているのはブロモクリプチンメシル酸塩のみである。

3）GH 受容体拮抗剤：　GH 受容体において GH と拮抗して GH 作用を阻害する。GH 産生腫瘍の種類には影響を受けずに効果を発揮するという点で上記 2 種類の薬剤とは作用機序が異なる。IGF-I の正常化率は高いが、GH 分泌抑制作用は無いため血中 GH が増加する。GH の高値が長期間続いた場合の安全性については、現在のところ不明である。また、残存腫瘍の進展に注意が必要である。GH 受容体拮抗剤には、ペグビソマント（1 日 1 回、皮下注射）が 1 剤あり、自己注射であるためコンプライアンス上の課題があると考えられる。

先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療では薬物療法による長期管理を必要とする場合が多いため、患者の身体的負担が少なく長期間にわたり血中 GH 及び IGF-I を治療目標値まで抑制できる薬剤が望まれる。更に、服薬コンプライアンスの観点から、毎日投与の薬剤より 1 ヵ月以上の間隔で投与できる薬剤が長期管理薬として有用であると考えられる。4 週毎に 1 回投与のオクトレオチド徐放性製剤はこれらの利点を有しているが、患者によっては十分に効果を示さない場合や主薬に対する過敏症が現れる場合がある。そのため、オクトレオチド以外のソマトスタチンアナログの選択肢を持つことが望まれている。

1.5.3　申請製剤の特徴及び有用性

ソマチュリン®（治験成分記号：ITM-014、以下 ATG 剤と略す）は、ランレオチド、注射用水及び酢酸のみから構成される過飽和ゲル状溶液であり、ランレオチドの生体内での持続性を高めた徐放性製剤である。ATG 剤は注射針付きシリンジに充填されたプレフィルドシリンジ製剤として供給される。ATG 剤は 1 シリンジに 60、90 及び 120 mg 相当のランレオチドが充填された製剤があり、4 週毎に 1 回、何れかの含量の製剤を臀部に皮下投与する。

ATG 剤の主な特長は次の 3 点である。

（1）先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者に対する本邦での新たな治療選択肢の提供

本邦でのソマトスタチンアナログはオクトレオチドのみが使用可能であるため、オクトレオチドで副作用の発現等、治療上の不具合が生じた患者では、第一選択薬とされるソマトスタチンアナログでの薬物療法を断念することが考えられる。新たにランレオチドを選択肢として提供することで、治療の幅が広がり患者利益の向上に繋がることが期待される。

（2）利便性の向上、患者負担の軽減

ATG 剤は、注射針付きプレフィルドシリンジ製剤であることから、医療現場で凍結乾燥製剤の溶解、注射筒への充填及び注射針の取り付けといった煩雑な作業が不要であり、調剤時間の節約ができる。

オクトレオチド徐放性製剤は、毎日投与の皮下用注射剤で 2 週間以上連続投与後に投与

を開始する必要がある。一方、ATG 剤はオクトレオチド徐放性製剤と同様に 4 週毎に 1 回投与の徐放性製剤であるが、投与後速やかに最高血中濃度に達し、以後緩徐に消失する特徴的な薬物動態特性から、毎日投与の注射剤による事前投与は必要としない。更に、ATG 剤はオクトレオチド徐放性製剤に比べて注射容量が少ないこと（予定最大用量の 120 mg においても 0.44 mL）から、患者の心理的、身体的負担を軽減できる薬剤であると考えられる。

（3）患者、医療従事者に対する安全性の向上

ATG 剤は、薬液の調製が不要であるためガラス粉やゴム片などの異物混入のリスクがなく、また、一般のシリンジを使用しないため薬剤の取り違えの可能性が低いことから、安全性の向上が期待される。

また、申請製剤（ATG 剤）はシリンジに針刺し防止機構を装着して医療従事者に対する安全性の向上を図った。投与終了時に安全装置が作動し針先が安全装置内に収納されるため、投与後に針先にキャップを再び装着する必要がなく、廃棄の際にも針先が露出していない。そのため、医療現場での針刺し事故を回避することができる。

1.5.4　開発の経緯

本邦における ATG 剤の開発は、20[redacted] 年に帝人株式会社がビューフォー・イプセン・グループ（Beaufour-Ipsen Group）と日本国内における開発及び導入契約を締結して開始した（現、帝人ファーマ株式会社が継承）。ATG 剤は先端巨大症の諸症状の改善を主な適応症として、2011 年 7 月現在、54 ヵ国で承認されている。また、そのうち[redacted] ヵ国は神経内分泌腫瘍（特にカルチノイド腫瘍）の諸症状の改善を適応症として取得している。

ランレオチドの開発では、初めに海外でランレオチドの速放性製剤（IR 剤）と、その次に開発された 7～14 日毎に 1 回投与の徐放性製剤（PR 剤）を用いて、健康成人及び先端巨大症患者を対象とした臨床試験により、ランレオチドの薬理、有効性及び安全性プロファイルが明らかにされた。PR 剤は 7～14 日間隔で筋肉内投与する用法であるが、長期管理薬としての利便性のニーズから、ランレオチドの徐放性を更に高めることを目標として ATG 剤が開発された。ATG 剤の開発初期には、ランレオチドのペプチド濃度の最適化、及び投与方法の検討が海外で行われた。また、ATG 剤の含量は、PR 剤を使用している患者が ATG 剤へ問題なく切り替えできる用量として 3 つの含量が用意された。ATG 剤の先端巨大症に関する海外の承認用量は「4 週毎に 1 回 60、90 又は 120 mg を臀部皮下投与する」である。

先端巨大症及び下垂体性巨人症は稀少疾病であるため、本邦での開発及び承認申請にあたっては欧米の承認申請に用いられた臨床試験データの利用を考慮した。[redacted]平成[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]を医薬品医療機器総合機構と実施した。[redacted]。本邦での日本人を対象とした臨床開発は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に第 I 相薬物

動態試験（ITM-014/001）の治験計画届書を提出して開始した。その結果から日本人と外国人の健康成人の薬物動態及び忍容性に大きな違いがないことを確認した。

次に、[redacted]（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）で、[redacted]について協議した。その助言を参考にして先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象とした第 II 相用量反応試験（ITM-014-002）を実施した。本試験は、患者での有効性、安全性及び薬物動態を海外試験成績と比較検討できるデザインで計画し、ATG 剤（60、90 及び 120 mg）の単回投与、及びそれに続く反復投与を固定用量で実施した。その結果、国内外で有効性、安全性及び薬物動態に大きな差がないことを確認した。

更に、[redacted]（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）で、[redacted]について機構の見解を確認し、助言を得た。国内第 III 相長期投与試験（ITM-014-003）は、第 II 相用量反応試験結果から開始用量を 90 mg に設定し、国内ガイドラインに基づく用量調節基準に従い患者の病態に応じた用量調節が可能なデザインとし、52 週間長期投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討した（申請時は 28 週後までの中間報告）。

[redacted]で[redacted]相談を実施した。[redacted]について確認頂いた結果、計画している内容で承認申請することに異論はないとされた。また[redacted]結果、[redacted]異論はないとされた。

以上の検討に基づいて、本申請では国内で実施した第 I 相薬物動態試験（ITM-014/001）、第 II 相用量反応試験（ITM-014-002）、及び第 III 相長期投与試験（ITM-014-003）、並びに外国で実施された A-[redacted]-52030-149 試験（ATG 剤、健康成人の薬物動態試験）、E-[redacted]-52030-076 試験（ATG 剤、患者の薬物動態試験）、E-[redacted]-52030-717 試験（ATG 剤、患者のプラセボ対照比較試験）、及び 2-[redacted]-52030-721 試験（ATG 剤、患者の心安全性試験）の 7 試験を評価資料とし、それ以外の外国の臨床試験（28 試験）を参考資料として提出する。

本薬の開発の経緯図を 表 1.5-2 に示す。

1.5.4.1　品質に関する試験

本薬はプレフィルドシリンジ製剤（注射剤）であり、3 種類の含量が異なる製剤規格が存在するが、同一のシリンジに同一の薬液が容量違いで充てんされている。原薬は 8 個のアミノ酸から成る合成ペプチドであり、[redacted]で製造される。製剤は、[redacted]で[redacted]を[redacted]プレフィル用シリンジに充てんし、アルミラミネート包装した後、[redacted]することで製造される。[redacted]は、国内第 III 相試験の治験

薬より実用化され、治験での使用において品質上の問題は認められなかった。本薬の安定性試験は、長期保存試験（5°C、24 ヵ月）、加速試験（25°C /60%RH、6 ヵ月）、苛酷試験（温度/光）を実施した。試験結果に基づき、2～8°C の冷蔵保存で 2 年間の有効期間を設定した。

[redacted]ことを、[redacted]（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）[redacted]に確認した。[redacted]については、[redacted]（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）で助言を受けた。[redacted]こととされ、当該基準の試験を実施し適合することを確認した[redacted]の規格については、[redacted]こととした。

1.5.4.2　非臨床試験

1.5.4.2.1　薬理試験

効力を裏付ける試験として、ヒトソマトスタチン受容体結合親和性及び GH 分泌抑制作用を検討した。ランレオチドは hsst2 及び hsst5 に対して選択的で高い結合親和性を示し、麻酔下の正常ラットにおいて皮下投与により血清 GH 濃度を低下させた。

安全性薬理試験として、心血管系に及ぼす影響を GLP 適用試験により検討した。ランレオチドは 10 μmol/L の濃度で hERG チャネル電流及び活動電位に影響を及ぼさなかった。覚醒下イヌを用いた in vivo 試験では、ランレオチドの静脈内持続投与は 10 mg/kg/24h の投与量まで、PR 剤の筋肉内投与は 4.3 mg/kg の投与量までいずれも血圧、心拍数及び心電図に影響を及ぼさなかった。中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響については、GLP 適用試験である ATG 剤の皮下投与によるラット及びイヌの反復投与毒性試験の結果から評価した。ラットでは 15 mg/animal の投与量まで、イヌではそれぞれ 360 及び 180 mg/animal の投与量まで中枢神経系及び呼吸系への影響を示唆する所見は認められなかった。

1.5.4.2.2　薬物動態試験

ランレオチドの薬物動態（血中濃度、分布、代謝、排泄）の評価のために in vivo 試験については非標識ランレオチド、^{14}C-ランレオチドを用いて行い、ATG 剤については徐放性能の確認のため血中濃度推移の評価を行なった。ランレオチドを静脈内及び皮下投与したときの血中濃度については、安全性試験に用いた動物種であるラット及びイヌで検討した。ATG 剤を筋肉内投与したときの血中濃度はイヌについて検討した。^{14}C-ランレオチドを用いて、分布（ラット）、代謝（ラット、イヌ）、排泄（ラット、イヌ）について検討した。ATG 剤の皮下投与における薬物動態はトキシコキネティクスの結果から評価した。

ランレオチドの非臨床薬物動態試験はすべて海外において実施されたが、国内申請に当たり「非臨床薬物動態試験ガイドライン」（平成 10 年 6 月 26 日付医薬審発 496 号）、「薬物相互作用の検討方法について」（平成 13 年 6 月 4 日付医薬審発 813 号）を参照した。また、ランレオチドはペプ

チドであることから、非臨床薬物動態試験については「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」（平成 12 年 2 月 22 日付医薬審発 326 号）を参照した。

1.5.4.2.3　毒性試験

ATG 剤の毒性試験として、皮下投与によるラット（26 週）及びイヌ（26 及び 39 週）の反復投与毒性試験、ウサギ、サル又はミニブタの局所刺激性試験を実施した。ラット及びイヌの長期皮下投与毒性試験では投与部位への影響も合わせて検討した。

ランレオチドの毒性試験として、静脈内投与によるラット（14 日間）及びイヌ（45 日間）の反復投与毒性試験、皮下投与によるラット及びイヌ（いずれも 2 年間まで）の反復投与毒性試、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、マウス及びラットのがん原性試験（104 週間反復皮下投与）並びにラット及びウサギの生殖発生毒性試験を実施した。

PR 剤での毒性試験として、筋肉内投与によるイヌ（26 週）の反復投与毒性試験及びラットの生殖発生毒性試験を実施した。

非げっ歯類の単回投与毒性試験は、反復投与毒性試験で十分な情報が得られていることから実施しなかった。

トキシコキネティクスは ATG 剤を用いた皮下投与によるラット及びイヌ反復投与毒性試験の他、ランレオチドを用いた静脈内投与によるラット反復投与毒性試験、皮下投与によるマウス及びラットがん原性試験（予備試験を含む）で実施した。また、ヒトで用いられるプレフィル用シリンジと同等のシリンジについて生物学的安全性試験を実施した。生物学的安全性試験に関しては、医療機器 GLP 省令（厚生労働省令第 37 号）を遵守して実施した。

1.5.4.3　臨床試験

評価資料とした 7 試験の概略を以下に説明する。

1.5.4.3.1　国内臨床試験

（1）第 I 相薬物動態試験（ITM-014/001）

日本人健康成人男性を対象に、ランレオチド ATG 剤 30、60 mg を臀部皮下に単回投与し、投与 112 日後までの薬物動態及び安全性を評価した。なお、被験者の身体的負担を考慮して海外承認用量の低用量である 60 mg を上限とし、90 及び 120 mg は設定しなかった。

健康成人男性に ATG 剤を単回皮下投与したとき、30 mg 群（9 名）の血清中ランレオチド濃度の推移は、投与 12 時間後に最高値 5.26 ng/mL（平均値）に達した後、緩徐に減少し投与 70 日後には 9 名中 5 名が、投与 98 日後以降は全被験者が定量限界未満となった。なお、消失相の半減期は 16.3 日（平均値）であった。60 mg 群（9 名）では、投与 6 時間後に最高値 4.52 ng/mL（平均値）に達した後、緩徐に減少し投与 98 日後には 9 名中 5 名が、最終観察日である投与 112 日後には 9 名中 6 名が定量限界未満であった。なお、消失相の半減期は 28.5 日（平均値）であった。ATG 剤投与後の薬物濃度推移の結果から、海外と同じ 4 週毎の投与によって日本人での有効性が得られるものと推測された。

治験期間中の有害事象は 30 mg 群で 9 名中 9 名（100.0%）に 65 件、60 mg 群で 9 名中 9 名（100.0%）に 101 件が認められた。死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。頻度の高い有害事象は「注射部位硬結」、「腹部膨満」、「鼓腸」、「白色便」、「鼻咽頭炎」、「注射部位紅斑」、「注射部位そう痒感」及び「異常便」であった。発現した有害事象に重篤なものは認められず、「鼻咽頭炎」の 1 件が中等度と判定された以外はすべて軽度と判定された。

以上より、30 mg 及び 60 mg 投与時の薬物動態プロファイルが確認でき、安全性に問題が認められなかったので、次相への移行は可能であると判断した。なお、心電図 QT/QTc 間隔の評価を試験終了後に後解析で行った。

（2）第 II 相用量反応試験（ITM-014-002）

本試験は、先端巨大症又は下垂体性巨人症と診断され、活動性が認められる 18 歳以上の患者 32 名を対象に、多施設共同、オープン、無作為化、並行群間により、ATG 剤 60、90 又は 120 mg の 3 用量を単回及び反復（4 週毎に 4 回）皮下投与したときの有効性、安全性及び薬物動態、並びに用量反応性を検討する目的で実施した。

本登録時と比較して、単回投与 4 週後及び反復投与（4 回目）4 週後の平均血清 GH 濃度は用量に応じ全ての用量群で低下し、本剤投与による GH 分泌抑制作用が認められた。また、本登録時と比較して、単回投与 4 週後及び反復投与（4 回目）4 週後の血清 IGF-I 濃度は全ての用量群で低下した。更に、先端巨大症及び下垂体性巨人症において、疾患に特徴的な症状である「四肢末端の腫脹」及び「発汗過多」が、単回投与 4 週後に「改善」に移行した患者の割合は全体でそれぞれ 53.1%（32 名中 17 名）、34.4%（32 名中 11 名）であった。

一方、症例数は少ないものの下垂体性巨人症患者（60 mg 群 N=2、120 mg 群 N=1）の個別症例でみても ATG 剤は有効であった。

有害事象は 32 名全員に認められ、件数は 230 件であった。各用量群での内訳は、60 mg 群が 11 名 89 件、90 mg 群が 10 名 76 件、120 mg 群が 11 名 65 件であった。各用量群間の発現例数、発現件数に大きな差はなかった。各用量群間の発現例数、発現件数に大きな差はなかったが、高用量になるに従い中等度の件数の増加が認められた。死亡例はなかった。重篤な有害事象は 1 名に 2 件（網膜出血、浮腫）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、先端巨大症又は下垂体性巨人症の患者に対して、ATG 剤 60 mg、90 mg 及び 120 mg 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。一方、有害事象は全員に発現し、用量と頻度の関係は明確でなかった。なお、心電図 QT/QTc 間隔の評価を試験終了後に後解析で行った。

（3）第 III 相長期投与試験（ITM-014-003）

本試験は、先端巨大症又は下垂体性巨人症と診断され、活動性が認められる 18 歳以上の患者 32 名を対象に、多施設共同、オープン、用量調節により、ATG 剤 60、90 又は 120 mg を長期反復皮下投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で実施した。開始用量を 90 mg、4 週毎に 1 回として、計 4 回投与した。その後、投与開始 12 週後及び 28

週後の平均血清 GH 濃度、血清 IGF-I 濃度、及び臨床的活動性を示す症候をもとにした用量調節基準に従って、16 週時及び 32 週時に投与量を 1 段階増量又は維持を判定し、4 週毎に 1 回投与した。更に、血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準範囲下限（中央値－2SD）を下回った場合、又は臨床上問題となる副作用が発現し、治験責任医師等が減量すべきと判断した場合は次回投与時から投与量を 1 段階減量した。

投与開始 52 週時の投与用量の内訳は、60 mg が 5 名、90 mg が 1 名、120 mg が 26 名であった。投与開始前、投与開始 4 週後、投与開始 28 週後及び投与開始 52 週後の平均血清 GH 濃度（μg/L、平均値±標準偏差）は、それぞれ 10.19 ± 10.55、4.23 ± 4.77、3.78 ± 5.27、3.44±3.20 と推移し、また血清 IGF-I 濃度（ng/mL、平均値±標準偏差）は、549.4 ± 263.8、371.5 ± 219.3、268.0±158.6、270.8 ± 176.3 と推移し、いずれも効果の持続が認められた。

先端巨大症、下垂体性巨人症の臨床症状については、初回投与日（治験薬投与開始前）と比較して投与開始 52 週後に、発汗過多が 30 名中 13 名（43.3%）、四肢末端の腫脹が 30 名中 16 名（53.3%）の被験者で改善が認められた。

一方、症例数は少ないものの下垂体性巨人症患者（N=2）の個別症例でも、血清 GH 濃度の低下が認められ、血清 IGF-I 濃度の低下が認められた。

治験薬投与開始 52 週後までの有害事象は 32 名中 30 名（93.8%）に認められ、件数は 417 件であった。死亡例はなかったが、重篤な有害事象は 1 例 2 件、因果関係が否定できない「上腹部痛」及び因果関係が否定できる「膵癌」の発現が認められた。また、心電図 QTcB 及び QTcF の延長は認められなかった。

以上より、90 mg を開始用量とする ATG 剤 60～120 mg の投与で先端巨大症及び下垂体性巨人症の患者を長期管理することが可能と考えられた。

1.5.4.3.2 海外臨床試験

（1）外国人健康成人を対象とした薬物動態試験（A-[redacted]-52030-149）

18 歳以上 45 歳以下のコーカシアンの健康成人男女を対象に、非盲検、無作為化、並行群間により、ATG 剤 60、90 又は 120 mg を単回皮下投与し、投与 112 日後までの薬物動態及び安全性を評価した。

日本人で実施した ITM-014/001 試験とコーカシアンで実施した A-[redacted]-52030-149 試験で ATG 剤 60 mg 投与時の薬物動態パラメータを比較検討した結果、C_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{inf} 及び C_{28d} は両民族で分布が重なっていると考えられ、ATG 剤の皮下投与時の薬物動態プロファイルは日本人と外国人の健康成人で大きな違いはないと考えられた。

（2）外国人先端巨大症患者を対象とした薬物動態試験（E-[redacted]-52030-076）

18 歳以上のコーカシアンの先端巨大症患者を対象に、二重盲検、無作為化、並行群間により、ATG 剤 60、90 又は 120 mg を反復（4 週毎に 4 回）皮下投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を評価した。

日本人で実施した ITM-014-002 試験とコーカシアンで実施した E-[redacted]-52030-076 試験で ATG 剤 60、90 又は 120 mg を単回投与及び反復投与したときの薬物動態パラメータを比較

した結果、単回投与及び反復投与のいずれの薬物動態も、C_{max}については外国人よりもやや高く（幾何平均の比が 1.6～2.6）、AUC_{τ}及びC_{min}では大きな違いはないと考えられた。

（3）外国人先端巨大症患者を対象としたプラセボ対照比較試験（E-[redacted]-52030-717）

本試験は 18 歳以上の先端巨大症患者 108 名を対象として、4 週間の二重盲検プラセボ対照期間、16 週間の単盲検固定用量期間及び 32 週間の非盲検用量調節期間から構成され、ATG 剤は 4 週毎に臀部に皮下投与された。

主要評価項目である二重盲検期間での単回投与 4 週後の「平均血清 GH 濃度の低下が 50%を超えた被験者の割合」は、プラセボ群 0%（0/25 名）、ランレオチド投与群 63%（52/83 名）で、両群間に統計学的に有意な差が認められた（P<0.001）。また、各割付用量群（60、90 及び 120 mg）での被験者の割合は、それぞれ 52%（14/27 名）、44%（12/27 名）及び 90%（26/29 名）であり、プラセボに対し有意な差が認められた（いずれも P<0.001）。単盲検固定用量期間（16 週時）では、各用量群（60、90 及び 120 mg）での被験者の割合は、それぞれ 68%（23/34 名）、64%（23/36 名）及び 84%（31/37 名）であった。

二重盲検期間での単回投与 4 週後の「血清 IGF-I 濃度の正常化率」は、プラセボ群 4%（1/25 名）、ランレオチド投与群 25%（21/83 名）で、両群間に統計学的に有意な差が認められた（P<0.001）。また、各割付用量群（60、90 及び 120 mg）での正常化率は、それぞれ 30%（8/27 名）、30%（8/27 名）及び 17%（5/29 名）であった。単盲検固定用量期間（16 週時）では、各用量群（60、90 及び 120 mg）での正常化率は、それぞれ 56%（19/34 名）、53%（19/36 名）及び 54%（20/37 名）であった。

以上より、ランレオチド ATG 剤 60 mg、90 mg、又は 120 mg（固定用量）の 4 週毎の臀部皮下投与は、いずれの用量も先端巨大症の患者に対して有効性が認められ、平均血清 GH 濃度は用量に応じた低下傾向がみられた。海外 717 試験での有効性の結果は、同様の治験デザインで実施された国内 002 試験の結果と類似していた。

（4）外国人先端巨大症患者を対象とした心安全性試験（2-[redacted]-52030-721）

本試験は、先端巨大症患者を対象として、ランレオチド剤で治療した際のいずれかの心臓弁（僧帽弁、大動脈弁、三尖弁、肺動脈弁）閉鎖不全の新規発生又は悪化リスクをオクトレオチドで治療した被験者と比較した、単盲検、多施設共同、前向き、並行群間による第 IV 相試験である。同時に心電図 QT/QTc 間隔への影響を評価したことから、ICH-E14 ガイドラインに基づく評価結果として提出する。

ベースライン時での 12 誘導心電図検査の平均測定値（心拍数、PR、QRS、QT_{CB}、QT_{CF}、QT、及び RR）はオクトレオチド群（N=109）とランレオチド群（N=102）間でほぼ同様であった。試験開始 12 ヵ月後にオクトレオチド群（N=86）及びランレオチド群（N=91）はいずれもベースライン時から大きな変化はなく、両群間に差はみられなかった。また、QTc の値が 500 msec 以上となったポイントはなかった。したがって、QTc 間隔の延長を示唆する事実はなかった。

以上の国内及び海外の臨床試験成績により承認申請可能と判断し、以下の効能・効果及び用法・用量を設定し承認申請することとした。

申請品目	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
効能・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）
用法・用量	通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 ヵ月間、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。

表 1.5-2　開発の経緯図

試験項目	[redacted]
製剤開発	
国内 Ph-1, 2 試験に使用した製剤の開発	
申請製剤の処方開発	
申請製剤のシリンジ開発	
品質試験	
構造決定・物理化学的性質 原薬の規格・試験方法	
安定性（原薬）	
製剤の規格・試験方法	
安定性（製剤）	
薬理試験	
4.2.1.1 効力裏付け試験	
4.2.1.3 安全性薬理試験	
薬物動態試験	
4.2.2.1 分析法	
4.2.2.2 吸収	
4.2.2.3 分布	
4.2.2.4 代謝	
4.2.2.5 排泄	
毒性試験	
4.2.3.1 単回投与毒性	
4.2.3.2 反復投与毒性	
4.2.3.3 遺伝毒性	
4.2.3.4 がん原性	
4.2.3.5 生殖発生毒性	
4.2.3.6 局所刺激性	
4.2.3.7 その他	

表 1.5-2　開発の経緯図（続き）

試験項目	[redacted]
国内臨床試験	
第 I 相薬物動態試験 5.3.3.1-1　ITM-014/001	[redacted]
第 II 相用量反応試験 5.3.5.1-1　ITM-014-002	
第 III 相長期投与試験 5.3.5.2-1　ITM-014-003	
海外臨床試験	
第 I 相試験 5.3.1.1-1　A[redacted]-52030-149	[redacted]
第 II 相試験 5.3.3.2-1　E-[redacted]-52030-076	
第 II 相試験 5.3.5.1-2　E-[redacted]-52030-717	
第 IV 相試験 5.3.5.1-3　2-[redacted]-52030-721	

1.5.5　参考文献

1）千原和夫．下垂体腫瘍および機能不全．日本内科学会雑誌．2002; 91(4): 106-111
2）片上秀喜，石川恵美，日高博之，後田義彦，山口秀樹，米川忠人，ほか．先端巨大症・巨人症の発症率と有病率について：宮崎県（人口 100 万人）での検討．日本内分泌学会雑誌，2006; 82(1) : 100. ［5.4-7］
3）Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. Pituitary. 1999; 2: 29-41.［5.4-8］
4）厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　間脳下垂体機能障害に関する調査研究班、“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）”平成 21 年度 総括・分担研究報告書、 2011 年 3 月．［5.4-2］
5）厚生省特定疾患 間脳下垂体機能障害調査研究班総括研究事業報告書，平成元年度，1989. ［5.4-10］
6）Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Aug;83(8):2730-4. ［5.4-16］
7）有田　和徳、栗栖　薫、富永　篤．先端巨大症の外科的治療．日本内分泌学会雑誌．2005; 81(1): 26. ［5.4-20］
8）Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. Eur J Endocrinol. 2005;152(3):379-87.
9）Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Dec;85(12):4596-602.

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
製造販売承認申請

1.6　外国における使用状況等に関する資料

帝人ファーマ株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....3
1.6.1 外国での承認状況.....3
1.6.2 代表的な添付文書.....4

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国での承認状況

本薬（ソマチュリン®）は、54 ヵ国で先端巨大症を適応症として承認を取得している（2011 年 7 月現在）。本薬の国際誕生日は、海外で先行開発されたマイクロスフェア型徐放性製剤（同じ有効成分の 7～14 日間隔で投与する筋注用製剤。prolonged release 剤 ; PR 剤と略す。）によって 1994 年 5 月 16 日にフランスで指定されている。

主要国での本薬（ATG剤と略す）及びPR剤の承認状況を 表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1　主要国での承認状況（2011 年 7 月現在）

国	製剤	製品名	承認日	適応症
フランス	ATG 剤 60, 90, 120 mg	Somatuline LP	A_1-2001 年 7 月 24 日 A_2-2004 年 9 月 28 日 A_3-2010 年 1 月 26 日	A_1: 先端巨大症 A_2: NET（神経内分泌腫瘍） A_3: 針刺し防止機構付き新シリンジへの変更
	PR 剤 30 mg		A-1994 年 5 月 16 日	A: 先端巨大症，NET（神経内分泌腫瘍），甲状腺刺激ホルモン産生腫瘍
英国	ATG 剤 60, 90, 120 mg	Somatuline Autogel	A-2001 年 10 月 16 日	A: 先端巨大症，NET（神経内分泌腫瘍）
	PR 剤 30 mg	Somatuline LA	A-1998 年 1 月 26 日	A: 先端巨大症，NET（神経内分泌腫瘍），甲状腺刺激ホルモン産生腫瘍
ドイツ	ATG 剤 60, 90, 120 mg	Somatuline Autogel	A_1-2005 年 4 月 18 日 A_2-2007 年 3 月 20 日 A_3-2010 年 5 月 7 日	A_1: 先端巨大症 A_2: NET（神経内分泌腫瘍） A_3: 針刺し防止機構付き新シリンジへの変更
米国	ATG 剤 60, 90, 120 mg	Somatuline Depot	A-2007 年 8 月 30 日	A: 先端巨大症

1.6.2　代表的な添付文書

代表的な添付文書として、フランス及び米国の添付文書を添付する。また、企業中核安全性情報（CCSI: Company Core Safety Information）を添付する。

添付文書：フランス版（英訳）

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. TRADE NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SOMATULINE L.P. 60/90/120 mg, prolonged-release solution for injection in a pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Lanreotide ..... 60/90/120 mg
(presented as lanreotide acetate)

For one pre-filled syringe

For a full list of excipients, see section 6.1.
Each pre-filled syringe contains a supersaturated solution of lanreotide acetate corresponding to 0.246 mg of lanreotide base/mg of solution, which ensures an actual injection dose of 60/90/120 mg.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release solution for injection in a pre-filled syringe.
White to pale yellow semisolid formulation.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic indications

Treatment of acromegaly when secretions of Growth Hormone (GH) and IGF-1 remain abnormal after surgery and/or radiotherapy.

Treatment of the clinical symptoms associated with acromegaly.

Treatment of the clinical symptoms of carcinoid tumours.

4.2. Posology and method of administration

SOMATULINE L.P. prolonged-release solution for injection presents as 3 different dosages: 60 mg, 90 mg and 120 mg.

Initiation of treatment

Acromegaly
The recommended starting dose is 60 to 120 mg administered every 28 days.

For example:

- in patients previously treated with SOMATULINE L.P. 30 mg powder and solvent for

prolonged-release suspension for injection (I.M.) every 14 days, the initial dose of SOMATULINE L.P. should be 60 mg every 28 days;

- in patients previously treated with SOMATULINE L.P. 30 mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection (I.M.) every 10 days, the initial dose of SOMATULINE L.P. should be 90 mg every 28 days;

- in patients previously treated with SOMATULINE L.P. 30 mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection (I.M.) every 7 days, the initial dose of SOMATULINE L.P. should be 120 mg every 28 days;

Carcinoid tumours

The recommended starting dose is 90 mg every 28 days (4 weeks) during 2 months.

Adaptation of tratment

The treatment should be adjusted for each patient in a specialised unit.

The dose should be individualised according to the response which is evaluated by monitoring plasma GH and IGF-1 levels and by assessing changes in symptoms.

Acromegaly

It is recommended:

- to reduce the dose when the concentrations are normalised (GH < 1 ng/ml and normalised IGF-1 and/or disappearance of clinical symptoms),
- to maintain the dose when the concentrations of GH are between 2,5 ng/ml and 1 ng/ml,
- to increase the dose when the concentrations of GH are higher than 2,5 ng/ml.

Patients well controlled on a somatostatin analogue can be treated with SOMATULINE L.P. 120 mg every 42 or 56 days.

Carcinoid tumours

In case of an insufficient response judged by clinical symptoms (flushes and soft stools), the dose may be increased to 120 mg every 28 days (4 weeks).

In case of a sufficient response judged by clinical symptoms (flushes and soft stools), the dose may be decreased to 60 mg every 28 days (4 weeks).

Method of administration:

The solution should be injected via the deep sub-cutaneous route in the superior external quadrant of the buttock.
The injection is made by healthcare professional. However, for patients who receive stable dose of SOMATULINE the product may be administered either by the patient or by a person

around him after appropriate training by a healthcare professional. In case of self-injection the injection should be given in the upper outer thigh.
The decision of administration by the patient or a trained person should be taken by healthcare professional.
Regardless of the site of injection, the skin should not be folded and the needle should be inserted rapidly to its full length, perpendicularly to the skin.
The injection site should alternate between the right and left side.

4.3. Contra-indications

- complicated, untreated lithiasis of the bile ducts,
- pregnancy and lactation,
- hypersensitivity to lanreotide or to products of the same class.

4.4. Special warnings and precautions for use

- Pharmacological studies in animals and humans show that lanreotide, like somatostatin and its analogues, may produce a transient inhibition of the secretion of insulin and glucagon. Thus, blood glucose levels should be monitored in diabetic patients in order to determine whether anti-diabetic treatment needs to be adjusted.

- Lanreotide reduces gall bladder motility. Thus, the gall bladder echography may be advisable systematically in all patients who have not undergone cholecystectomy, and this both at the start and in the course of the treatment. The incidence of cholelithiasis and sludge bladder increases with the dose and the duration of treatment. If gallstones do occur, they are usually asymptomatic.

- Subjects with severe renal impairment have shown an approximate 2-fold decrease in total clearance of lanreotide with a consequent increase in half-life and AUC (area under the curve).

- Subjects with hepatic impairment have shown an increase in volume of distribution and mean residence time, but without any modification in total clearance or AUC.

- Elderly subjects have shown an increase in half-life and mean residence time compared with healthy young subjects. Due to the wide therapeutic window shown by lanreotide, it is not necessary to adapt the dose in these circumstances.

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Combinations requiring precautions for use:

+ **Cyclosporin** (oral route): the concomitant injection of lanreotide with ciclosporin may decrease blood levels of cyclosporin. Blood concentration of ciclosporin should therefore be monitored during treatment with SOMATULINE L.P. and after the treatment has been withdrawn.

+ **Insulin**: risk of hypoglycaemia : decrease in the needs of insulin following the decrease in endogen glucagon secretion. The patient must be informed of the risk of hypoglycemia, the glycemic and urinary selfmonitoring must be reinforced and the posology of insulin during treatment by lanreotide should be adapted.

Interactions with highly plasma bound drugs are unlikely in view of the moderate binding of lanreotide to serum proteins (78 % mean serum binding).

4.6. Pregnancy and lactation

Pregnancy :

Studies in animals have not shown any teratogenic effects. Thus, no malformations are expected in humans since substances responsible for such malformations have been shown to produce teratogenic effects in animals during well-conducted studies in two different animal species.

In clinical practice, no relevant information is currently available to evaluate whether this medication causes malformations or foetotoxicity. However, in view of its pharmacological activity (growth hormone antagonism), this medication is contra-indicated in pregnant women.

In addition, effects on fertility have been noted in adult male animals receiving the treatment (see Warnings).

Lactation :

Breast-feeding is contra-indicated in women receiving this medication.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

Not applicable.

4.8. Undesirable effects

Clinical tolerance

- The adverse effects observed in clinical trials with SOMATULINE L.P. are consistent on a quantity and quality point of view with those seen with other prolonged release formulations of lanreotide, and are predominantly gastrointestinal.
- In clinical trials of SOMATULINE L.P. in acromegalic patients, 80 % of patients experienced at least 1 adverse event. More than 50 % of these adverse events were classified as gastro-intestinal system disorders. The most commonly reported adverse reactions are diarrhoea, abdominal pain and nausea. These reactions are usually mild and transient.

Very common adverse effects (more than 10% of patients): diarrhoea, abdominal pain, nausea, cholelithiasis or gall bladder sludge.

Common adverse effects (between 5 and 10% of patients): constipation, flatulence.

Less common adverse effects (between 1 and 5% of patients): asthenia, fatigue, increased bilirubin.

Uncommon adverse effects (less than 1% of patients): injection site pain, skin nodule, hot flushes, leg pain, malaise, headache, tenesmus, vomiting, abnormal glucose tolerance, hyperglycaemia, decreased libido, somnolence, pruritus, increased sweating.

Local tolerance
Some patients showed a reaction at the injection site 30 minutes after dosing, e.g. pain (up to 8 % of cases), redness (up to 5 %), itching (up to 5 %) and induration (up to 19 %). After 3 injections, these clinical signs affected only 6 %, 2 %, 3 % and 9 % of patients respectively. In all cases, these signs were described as moderate.

4.9. Overdose

In clinical trials, lanreotide has been administered in doses up to 15 mg per day without day without serious adverse events related to the treatment.

If overdosage occurs, symptomatic management is indicated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

ANTIGROWTH HORMONE
ATC code: H01C B03.

Lanreotide is an octapeptide analogue of natural somatostatin. Like somatostatin, lanreotide is an inhibitor of various endocrine, neuroendocrine, exocrine and paracrine functions. It shows high binding affinity for human somatostatin receptors (SSTR) 2, 3 and 5, and reduced affinity for human SSTR 1 and 4. Activity on SSTR 2 and 5 is the primary mechanism considered to be responsible for GH inhibition.

Lanreotide, exhibits a general exocrine anti-secretory action. It inhibits the basal secretion of motilin, gastric inhibitory peptide and pancreatic polypeptide, but has no significant effect on fasting secretin or gastrin secretion.

Lanreotide inhibits meal-induced increases in superior mesenteric artery blood flow and portal venous blood flow.

Lanreotide reduces prostaglandin E1-stimulated jejunal hydroelectrlytic secretion.

Lanreotide reduces prolactin levels in patients treated long term.

Lanreotide is far more potent than natural somatostatin and exerts its activity for far longer.

5.2. Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetic parameters of lanreotide after intravenous administration in healthy volunteers are consistent with a short duration of action : steady-state volume of distribution of 13 l, clearance of 20 l/h, terminal half-life of 2.5 hours and mean residence time of 0.68 hours. By contrast, the kinetic parameters of lanreotide administered in the form of SOMATULINE L.P. by the intramuscular or sub-cutaneous route explain its 28-day duration of action. In healthy volunteers, doses of 60 mg, 90 mg and 120 mg showed a terminal elimination half-life and mean residence time of approximately 4 weeks.

The route of administration (sub-cutaneous or intramuscular) has no significant influence on lanreotide pharmacokinetic profiles. Plasma concentrations plotted against the dose

administered are almost log-linear with slight individual variations. Absolute bioavailability is approximately 60%.

After a single subcutaneous injection of SOMATULINE L.P. 60 mg in healthy volunteers, a maximum serum concentration (Cmax) of 5.8 ± 4 ng/ml was reached after 6 hours, followed by a slow decrease (mean residence time: 30 ± 6 days, apparent half-life: 33 ± 14 days). The absolute bioavailability was 63 ± 10%.

After a single intramuscular injection of SOMATULINE L.P. 60 mg in healthy volunteers, a maximum serum concentration (Cmax) of 6.8 ± 3 ng/ml was reached after 15 hours, followed by a slow decrease (mean residence time: 23 ± 11 days, apparent half-life: 23 ± 9 days). The absolute bioavailability was 79 ± 10%.

After a single intramuscular injection of SOMATULINE L.P. 90 mg in healthy volunteers, a maximum serum concentration (Cmax) of 9.8 ± 5 ng/ml was reached after 10 hours, followed by a slow decrease (mean residence time: 26 ± 4 days, apparent half-life: 31 ± 16 days). The absolute bioavailability was 58 ± 10%.

After a single intramuscular injection of SOMATULINE L.P. 120 mg in healthy volunteers, a maximum serum concentration (Cmax) of 12.8 ± 7 ng/ml was reached after 16 hours, followed by a slow decrease (mean residence time: 29 ± 3 days, apparent half-life: 28 ± 6 days). The absolute bioavailability was 55 ± 10%.

Trough lanreotide serum levels obtained after three deep subcutaneous injections of SOMATULINE L.P. 60, 90 or 120 mg given every 28 days are similar to the steady-state trough lanreotide serum levels obtained in acromegalic patients previously treated with intramuscular administrations of SOMATULINE L.P. 30 mg, powder and solvent for prolonged release suspension for injection (IM).

The supersaturated solution of lanreotide releases active substance over 28 days with an initial, dose-adjusted Cmax less than that obtained after the administration of SOMATULINE L.P. 30 mg, powder and solvent for prolonged release suspension for injection (I.M.).

5.3. Preclinical safety data

In vitro and animal toxicology studies have not shown any specific toxic potential for lanreotide. The observed effects are related to the pharmacological properties of lanreotide on the endocrine system.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. List of excipients

Water for injections, acetic acid (for pH adjustment).

6.2. Incompatibilities

Not applicable.

6.3. Shelf-life

2 years.
After opening the protective laminated pouch, the product should be administered immediately.

6.4. Special precautions for storage

Store at + 2°C to + 8°C (refrigerator)
Store in its original primary packaging.

6.5. Nature and contents of container

Somatuline L.P. 60/90/120 mg is supplied in a pre-filled syringe (clear polypropylene), fitted with an automatic safety system, a needle (stainless steel), a plastic needle sheat (LDPE) and a plunger stopper (bromobutyl rubber).

Each pre-filled syringe is packed in a laminated pouch (polyethylene teraphtalate/aluminium/polyethylene laminate) and a card box.

Box of one 0.5 ml pre-filled syringe with an automatic safety system and on needle (1.2 x 20 mm).

6.6. Instructions for use and handling

The SOMATULINE L.P. 60/90/120 mg prolonged-release solution for injection in a pre-filled syringe is a ready-for use supersaturated lanreotide solution that forms a whitish, translucent autogel.
For immediate and single use following first opening.
It is important that the injection of the product is performed exactly according to the instruction in the package leaflet.

Do not use if the laminated pouch is damaged or opened.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

34009 357 XXX X X : pre-filled syringe; box of 1.

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION OR RENEWAL

24 July 2001/ 10 June 2010

10. REVISION DATE

June 2010

PRESCRIPTION AND DISPENSING CONDITIONS

List I (prescription-only medication)

Initial annual prescription by a hospital specialist.

添付文書：フランス版（和訳）

製品特性概要

1. 製剤の商品名

SOMATULINE L.P. 60/90/120 mg、プレフィルドシリンジに充填された徐放性注射液

2. 成分及び用量組成

ランレオチド..... 60/90/120 mg
（ランレオチド酢酸塩として提供される）

1 プレフィルドシリンジに対して

添加剤の詳細な一覧は 6.1 項を参照。
各プレフィルドシリンジは、1 mg の溶液につき 0.246 mg のランレオチド基剤に相当するランレオチド酢酸塩の過飽和溶液を含み、60/90/120 mg の実際の注射量を保証する。

3. 製剤の形態

プレフィルドシリンジに充填された徐放性注射液。
白色から淡黄色の半固形製剤。

4. 臨床上の詳細

4.1. 適応症

手術及び/又は放射線治療を行った後でも、成長ホルモン（GH）及び IGF-1 の分泌の異常が持続する先端巨大症の治療。

先端巨大症に関連する臨床症状の治療。

カルチノイド腫瘍の臨床症状の治療。

4.2. 薬量学及び投与法

SOMATULINE L.P. 徐放性注射液は、3 つの異なった用量：60 mg、90 mg 及び 120 mg で提供される。

治療の開始

先端巨大症
推奨開始用量は 60 から 120 mg の 28 日毎の投与である。

例えば：

- 以前に SOMATULINE L.P. 30 mg の徐放性懸濁注射液用（I.M.）の粉末及び溶剤を 14 日毎に投与した患者の場合、SOMATULINE L.P.の初回用量は 28 日毎の 60 mg の投与とする；

-以前に SOMATULINE L.P. 30 mg の徐放性懸濁注射液用（I.M.）の粉末及び溶剤を 10 日毎に投与した患者の場合、SOMATULINE L.P.の初回用量は 28 日毎の 90 mg の投与とする；

-以前に SOMATULINE L.P. 30 mg の徐放性懸濁注射液用（I.M.）の粉末及び溶剤を 7 日毎に投与した患者の場合、SOMATULINE L.P.の初回用量は 28 日毎の 120 mg の投与とする；

カルチノイド腫瘍

推奨開始用量は 2 ヵ月間、28 日（4 週間）毎の 90 mg の投与である。

投与の調節

投与は特殊な単位で、それぞれの患者に対して調節する。

血漿中 GH 及び IGF-1 濃度をモニタリングし、症状の変化を評価することによって判断される反応に応じて用量を調節する。

先端巨大症

以下が推奨される：

- 濃度が正常化している（GH が 1 ng/mL 未満で正常化された IGF-1 及び/又は臨床症状の消失）ときは、用量を減量する、
- GH 濃度が 2.5 ng/mL と 1 ng/mL の間であれば、用量を維持する、
- GH 濃度が 2.5 ng/mL よりも高いときは、用量を増加する。

ソマトスタチンアナログの投与でコントロール良好である患者は、SOMATULINE L.P. 120 mg の 42 日又は 56 日毎の投与にしてよい。

カルチノイド腫瘍

臨床症状（ほてりと軟便）によって判断される反応が不十分な場合には、用量は 28 日（4 週間）毎に 120 mg に増加してよい。

臨床症状（ほてりと軟便）によって判断される反応が十分な場合には、用量は 28 日（4 週間）毎に 60 mg に減量してよい。

投与法：

溶液は、臀部を四分割した上外側の皮下深部に注射すること。
注射は医療関係者によって行われる。しかし、継続して SOMATULINE を投与されている患者に対しては、本製品は、医療関係者による適切な訓練の後で、患者又は患者の周りの人が投与してもよい。自己投与の場合には、上腿部外側に注射すること。
患者又は訓練を受けた人による投与の判断は、医療関係者が行うこと。
注射部位がどこであっても、皮膚は折れ曲がっていてはならず、針は皮膚に垂直に刺し、速やかに根元まで挿入すること。
注射部位は左右交互に変えること。

4.3. 適応禁忌

- 複雑で未治療の胆管結石、
- 妊娠と授乳、
- ランレオチド又は同類の製品に対する過敏症。

4.4. 特別な警告及び使用上の注意

- 動物及びヒトを対象とした薬理試験において、ランレオチドは、ソマトスタチン及びそのアナログと同様に、インスリン及びグルカゴンの一過性の分泌抑制をもたらす場合があることが示されている。したがって、糖尿病治療薬の調節が必要であるかどうかを判断するために、糖尿病患者においては、血糖値をモニタリングすること。

- ランレオチドは胆嚢の運動性を低下させる。したがって、胆嚢摘出術を受けていないすべての患者に、投与開始時と投与中に、胆嚢の超音波検査を行うことが望ましい。胆石症と胆嚢胆泥の発生率は用量と投与期間と共に増加する。胆石が生じる場合、ほとんどは無症候性である。

- 重度の腎障害患者では、ランレオチドの総クリアランスはほぼ半減し、その結果として半減期の延長及び AUC（濃度曲線下面積）の増加がみられる。

- 肝障害患者では、分布容積の増加及び平均滞留時間の延長が見られるが、総クリアランス又は AUC に変化はない。

- 高齢被験者では、健常若年被験者と比較して、半減期及び平均滞留時間の延長が見られる。ランレオチドの治療域は広範囲であるため、これらの患者において用量を変更する必要はない。

4.5. 他剤との相互作用及びその他の相互作用

使用上の注意が必要な組み合わせ：

+ シクロスポリン（経口）：ランレオチド注射とシクロスポリンの併用により、シクロスポリンの血中濃度が低下する場合がある。したがって、SOMATULINE L.P.の投与中及び投与が中止された後も、シクロスポリンの血中濃度をモニタリングする。

+ インスリン： 低血糖症のリスク：内因性グルカゴン分泌低下後のインスリンの必要性の低下。 患者は低血糖症のリスクを知らされており、血糖と尿の自己モニタリングが強化され、ランレオチドの投与中のインスリン用量は調節されること。

ランレオチドの血清タンパク結合は中等度（平均血清タンパク結合 78%）であることから、血漿タンパク結合性の高い薬物との相互作用は考えにくい。

4.6. 妊娠と授乳

妊娠：

動物実験において、催奇形作用は示されていない。したがって、2 種類の異なる動物種を対象とした適切に行われた試験中に奇形に関与する物質が動物に催奇形作用を生じさせないことが示されているので、ヒトにおける奇形は予期されない。

臨床診療において、本薬剤が奇形や胎児毒性を生じさせるかどうかを判断する関連情報は現在入手できない。しかし、その薬理活性（成長ホルモン拮抗作用）を考慮すると、本薬剤は妊婦には禁忌である。

さらに、投与を受けた成熟したオス動物で受胎能への影響が指摘されている（警告を参照）。

授乳：

本薬剤を投与されている女性における授乳は禁忌である。

4.7. 運動能力、機械操作能力に関する影響

該当なし。

4.8. 有害な作用

臨床上の忍容性

- SOMATULINE L.P. での臨床試験で見られた副作用は量及び質の観点から、他のランレオチド徐放性製剤で見られるものと同様であり、消化管におけるものが大部分である。
- 先端巨大症患者を対象とした SOMATULINE L.P.の臨床試験において、患者の 80%が 1 件以上の有害事象を経験した。これらの有害事象の 50%超が消化器系障害に分類された。最も多く報告された副作用は、下痢、腹痛、悪心である。これらの副作用のほとんどは軽度で一過性である。

非常によく見られる副作用（患者の 10%を超える）： 下痢、腹痛、悪心、胆石症又は胆嚢胆泥。

よく見られる副作用（患者の 5%から 10%）：便秘、鼓腸。

頻度の低い副作用（患者の 1%から 5%）：無力症、疲労、ビリルビン増加。

まれに見られる副作用（患者の 1%未満）：注射部位疼痛、皮膚小結節、ほてり、下肢痛、倦怠感、頭痛、しぶり、嘔吐、耐糖能異常、高血糖、リビドー減退、傾眠、そう痒症、多汗。

局所の忍容性
投与 30 分後に注射部位反応を示した患者もいた、疼痛（症例の最大 8%）、発赤（最大 5%）、そう痒（最大 5%）、硬結（最大 19 %）など。3 回の注射後、これらの臨床兆候は、それぞれ患者の 6 %、2 %、3 % 及び 9 %に影響を及ぼしていただけであった。すべての症例において、これらの兆候は中等度であった。

4.9. 過量投与

臨床試験において、ランレオチドを最大 15 mg /日投与したところ、投与に関連した重篤な有害事象はなかった。

過量投与が発現した場合は、対症療法が必要である。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

抗成長ホルモン
ATC コード： H01C B03。

ランレオチドは、天然ソマトスタチンのオクタペプチドアナログである。ソマトスタチンと同様に、ランレオチドはさまざまな内分泌、神経内分泌、外分泌及びパラクリン機能を抑制する。ランレオチドは、ヒトのソマトスタチン受容体（SSTR) 2、3、5 に高い結合親和性を示し、ヒトの SSTR 1 及び 4 に対する親和性は低い。SSTR 2 及び 5 における作用が、GH 抑制をもたらす主要な機序であると考えられている。

ランレオチドは、全身の外分泌において抗分泌作用を示す。ランレオチドは、モチリン、胃抑制性ペプチド及び膵ポリペプチドの基底分泌を抑制するが、空腹時セクレチン又はガストリン分泌には重大な影響を及ぼさない。

ランレオチドは、上腸間膜動脈血流量及び門脈血流量の食事誘発性の増加を抑制する。

ランレオチドは、プロスタグランジン E1 刺激による空腸の水電解質分泌を低下させる。

ランレオチドは、長期投与を受けた患者のプロラクチン濃度を低下させる。

ランレオチドは、天然ソマトスタチンよりもはるかに強力で、その活性をはるかに長く発揮する。

5.2. 薬物動態特性

健常被験者にランレオチドを静脈内投与した後の薬物動態パラメータは、短い作用時間に一致している：定常状態の分布容積は 13 L、クリアランスは 20 L/時、最終半減期は 2.5 時間、平均滞留時間は 0.68 時間。それに対して、筋肉内経路又は皮下経路で SOMATULINE L.P.の形で投与されたランレオチドの動態パラメータは 28 日間の作用時間を説明している。健常被験者において、60 mg、90 mg 及び 120 mg の用量は、約 4 週間の最終排出半減期と平均滞留時間を示した。

投与経路（皮下又は筋肉内）は、ランレオチドの薬物動態特性に重大な影響を及ぼさない。投与量に対して描かれた血漿濃度は、わずかな個人差はあるものの、ほぼ対数線形である。絶対生物学的利用率は約 60%である。

健常被験者に SOMATULINE L.P. 60 mg を単回皮下投与後、6 時間後に最大血清濃度（Cmax）5.8 ± 4 ng/mL に到達し、その後、血清濃度はゆっくりと低下した（平均滞留時間：30 ± 6 日、見かけの半減期：33 ± 14 日）。絶対生物学的利用率は 63 ± 10%であった。

健常被験者に SOMATULINE L.P. 60 mg を単回筋肉内投与後、15 時間後に最大血清濃度（Cmax）6.8 ± 3 ng/mL に到達し、その後、血清濃度はゆっくりと低下した（平均滞留時間：23 ± 11 日、見かけの半減期：23 ± 9 日）。絶対生物学的利用率は 79 ± 10%であった。

健常被験者に SOMATULINE L.P. 90 mg を単回筋肉内投与後、10 時間後に最大血清濃度（Cmax）9.8 ± 5 ng/mL に到達し、その後、血清濃度はゆっくりと低下した（平均滞留時間：26 ± 4 日、見かけの半減期：31 ± 16 日）。絶対生物学的利用率は 58 ± 10%であった。

健常被験者に SOMATULINE L.P. 120 mg を単回筋肉内投与後、16 時間後に最大血清濃度（Cmax）12.8 ± 7 ng/mL に到達し、その後、血清濃度はゆっくりと低下した（平均滞留時間：29 ± 3 日、見かけの半減期：28 ± 6 日）。絶対生物学的利用率は 55 ± 10%であった。

SOMATULINE L.P. 60 mg、90mg 又は 120 mg を 28 日毎に 3 回深部皮下注射後に得られたランレオチドの血清トラフ濃度は、以前に SOMATULINE L.P. 30 mg、徐放性懸濁注射液用の粉末及び溶剤（I.M.）を投与された先端巨大症患者で得られた定常状態のランレオチドの血清トラフ値と同程度である。

ランレオチドの過飽和溶液は、SOMATULINE L.P. 30 mg、徐放性懸濁注射液用の粉末及び溶剤（I.M.）投与後に得られた Cmax よりも低い最初の用量調節 Cmax で、28 日間にわたって、有効成分を放出する。

5.3. 前臨床安全性データ

In vitro 及び 動物毒性試験において、ランレオチドの特異的な毒性の可能性は示されていない。観察された作用は内分泌系に対するランレオチドの薬理学的特性に関連している。

6. 製剤の詳細

6.1. 添加剤の一覧

注射用水、酢酸（pH 調整用）。

6.2. 配合禁忌

該当なし。

6.3. 有効期限

2 年。
保護ラミネートパウチ開封後は、製品を直ちに投与すること。

6.4. 保管上の特別な注意

+ 2°C から + 8°C で保管すること（冷蔵庫）
元の一次包装のまま保管すること。

6.5. 包装及び内容物

SOMATULINE L.P. 60/90/120 mg は、自動安全装置、針（ステンレススチール製）、プラスチック製の針ケース［低密度ポリエチレン（LDPE）製］、プランジャーストッパー（ブロモブチルゴム製）付きの、プレフィルドシリンジ（透明なポリプロピレン性）で供給される。

各プレフィルドシリンジはラミネートパウチ（ポリエチレンテレフタレート / アルミニウム / ポリエチレンラミネート）及びカードボックスに個別に包装されている。

自動安全装置付き 1 回分 0.5 mL プレフィルドシリンジと 1 本の針（1.2 x 20 mm）の 1 筒箱入り。

6.6. 使用及び取扱説明書

プレフィルドシリンジに充填された SOMATULINE L.P. 60/90/120 mg 徐放性注射液は、白い半透明のオートゲルを形成する、そのまま使用できる過飽和ランレオチド溶液である。
開封後は直ちに、1 回のみ使用すること。
本製品の注射は、添付文書の指示に正確に従って行うことが重要である。

ラミネートパウチが損傷又は開封されている場合は、使用しないこと。

未使用の製品又は廃棄物は、地域の要件に従って廃棄すること。

7.　販売承認取得者

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt

8.　販売承認番号

34009 357 XXX X X ：プレフィルドシリンジ；1 箱。

9.　最初の承認取得日 / 承認更新日
2001 年 7 月 24 日/ 2010 年 6 月 10 日

10.　改訂日

2010 年 6 月

処方及び調剤条件

リスト I（処方箋が必要な薬剤）

病院の専門家による最初の年間処方。

添付文書：米国版（原文）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use Somatuline Depot safely and effectively. See full prescribing information for Somatuline Depot.

SOMATULINE® DEPOT (lanreotide) INJECTION
Initial U.S. Approval: 2007

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Dosage and Administration (2) 03/2011

----------INDICATIONS AND USAGE----------
Somatuline Depot (lanreotide) Injection is a somatostatin analog indicated for:

- the long-term treatment of acromegalic patients who have had an inadequate response to or cannot be treated with surgery and/or radiotherapy (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Dose range of 60 mg to 120 mg every 4 weeks (2)
- Recommended dose is 90 mg every 4 weeks for 3 months. Adjust thereafter based on GH and/or IGF-1 levels (2)
- Renal and Hepatic Impairment: Initial dose is 60 mg every 4 weeks for 3 months in moderate and severe renal or hepatic impairment. Adjust thereafter based on GH and/or IGF-1 levels. (2, 12.3)
- Injected in the superior external quadrant of the buttock. Injection site should be alternated (2)
- Store at 2-8°C (36-46 °F) in the original package (16)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Single use syringe: 60, 90 and 120 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Gallbladder: Gallstones may occur; consider periodic monitoring (5.1)
- Glucose Metabolism: Hypo- and/or hyperglycemia may occur. Glucose monitoring is recommended and anti-diabetic treatment adjusted accordingly (5.2)
- Cardiac Function: Decrease in heart rate may occur. Use with caution in at-risk patients (5.4)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions are diarrhea, cholelithiasis, abdominal pain, nausea and injection site reactions (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Tercica at 1-866-837-2422 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Hypoglycemia agents: Hypo- and/or hyperglycemia may occur. Glucose monitoring is recommended and anti-diabetic treatment adjusted accordingly (7.1)
- Cyclosporine: Somatuline may decrease the bioavailability of cyclosporine. Cyclosporine dose may need to be adjusted (7.2)
- Drugs affecting heart rate: Somatuline may decrease heart rate. Dose adjustment of coadministered drugs that decrease heart rate may be necessary (7.3)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Renal Impairment: Start dose is 60 mg in moderate and severe renal impairment (2, 8.6, 12.3)
- Hepatic Impairment: Start dose is 60 mg in moderate and severe hepatic impairment (2, 8.7, 12.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 03/2011

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Cholelithiasis and Gallbladder Sludge
5.2 Hyperglycemia and Hypoglycemia
5.3 Thyroid Function Abnormalities
5.4 Cardiovascular Abnormalities
5.5 Drug Interactions
5.6-Monitoring: Laboratory Tests
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Studies Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Insulin and Oral Hypoglycemic Drugs
7.2 Cyclosporine
7.3 Other Concomitant Drug Therapy
7.4 Drug Metabolism Interaction
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenicity, Mutagenicity, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Somatuline Depot (lanreotide) Injection 60 mg, 90 mg and 120 mg is indicated for the long-term treatment of acromegalic patients who have had an inadequate response to surgery and/or radiotherapy, or for whom surgery and/or radiotherapy is not an option.

The goal of treatment in acromegaly is to reduce growth hormone (GH) and insulin growth factor-1 (IGF-1) levels to normal.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Patients should begin treatment with Somatuline Depot 90 mg given via the deep subcutaneous route, at 4 week intervals for 3 months.

After 3 months dosage may be adjusted as follows:

- GH >1 to ≤ 2.5 ng/mL, IGF-1 normal and clinical symptoms controlled: maintain Somatuline Depot dose at 90 mg every 4 weeks.
- GH > 2.5 ng/mL, IGF-1 elevated and/or clinical symptoms uncontrolled, increase Somatuline Depot dose to 120 mg every 4 weeks.
- GH ≤ 1 ng/mL, IGF-1 normal and clinical symptoms controlled: reduce Somatuline Depot dose to 60 mg every 4 weeks.

Thereafter, the dose should be adjusted according to the response of the patient as judged by a reduction in serum GH and /or IGF-1 levels; and/or changes in symptoms of acromegaly.

Patients who are controlled on Somatuline Depot 60 mg or 90 mg may be considered for an extended dosing interval of Somatuline Depot 120 mg every 6 or 8 weeks. GH and IGF-1 levels should be obtained 6 weeks after this change in dosing regimen to evaluate persistence of patient response.

Continued monitoring of patients response with dose adjustments for biochemical and clinical symptom control, as necessary, is recommended.

Somatuline Depot should be injected via the deep subcutaneous route in the superior external quadrant of the buttock. The skin should not be folded and the needle should be inserted perpendicular to the skin, rapidly and to its full length. The injection site should alternate between the right and left side.

The starting dose in patients with moderate and severe renal or moderate and severe hepatic impairment should be 60 mg via the deep subcutaneous route, at 4 week intervals for 3 months followed by dose adjustment as described above [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

60, 90 and 120 mg sterile, single-use, pre-filled syringes. The pre-filled syringes contain a white to pale yellow, semi-solid formulation.

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cholethiasis and Gallbladder Sludge

Lanreotide may reduce gallbladder motility and lead to gallstone formation therefore, patients may need to be monitored periodically [*see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.2)*].

5.2 Hyperglycemia and Hypoglycemia

Pharmacological studies in animals and humans show that lanreotide, like somatostatin and other somatostatin analogs, inhibits the secretion of insulin and glucagon. Hence, patients treated with Somatuline Depot may experience hypoglycemia or hyperglycemia. Blood glucose levels should be monitored when lanreotide treatment is initiated, or when the dose is altered, and antidiabetic treatment should be adjusted accordingly [*see Adverse Reactions (6.1)*].

5.3 Thyroid function Abnormalities

Slight decreases in thyroid function have been seen during treatment with lanreotide in acromegalic patients, though clinical hypothyroidism is rare (<1%). Thyroid function tests are recommended where clinically indicated.

5.4 Cardiovascular Abnormalities

The most common overall cardiac adverse reactions observed in three pooled Somatuline Depot Cardiac Studies in patients with acromegaly were sinus bradycardia (12/217, 5.5%), bradycardia (6/217, 2.8%) and hypertension (12/217, 5.5%) [*see Adverse Reactions (6.1*)].

In patients without underlying cardiac disease, lanreotide may lead to a decrease in heart rate without necessarily reaching the threshold of bradycardia. In patients suffering from cardiac disorders prior to lanreotide treatment, sinus bradycardia may occur. Care should be taken when initiating treatment with lanreotide in patients with bradycardia.

5.5 Drug Interactions

The pharmacological gastrointestinal effects of Somatuline Depot may reduce the intestinal absorption of concomitant drugs.

Lanreotide may decrease the relative bioavailability of cyclosporine. Concomitant administration of Somatuline Depot and cyclosporine may necessitate the adjustment of cyclosporine dose to maintain therapeutic levels [*see Drug Interactions (7.2)*].

5.6 Monitoring: Laboratory Tests

Serum GH and IGF-1 levels are useful markers of the disease and the effectiveness of treatment [*see Dosage and Administration (2)*].

6 ADVERSE REACTIONS

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

6.1 Clinical Studies Experience

The data described below reflect exposure to Somatuline Depot in 416 acromegalic patients in seven studies. One study was a fixed-dose pharmacokinetic study. The other six studies were open-label or extension studies, one had a placebo controlled run-in period and another had an active control. The population was mainly Caucasian (329/353, 93%) with a median age of 53.0 years of age (range 19-84 years). Fifty-four subjects (13%) were age 66-74 and eighteen subjects (4.3%) were ≥ 75 years of age. Patients were evenly matched for gender (205 males and 211 females). The median average monthly dose was 91.2 mg (e.g., 90 mg injected via the deep subcutaneous route every 4 weeks) over 385 days with a median cumulative dose of 1290 mg. Of the patients reporting acromegaly severity at baseline (N=265), serum GH levels were < 10 ng/mL for 69% (183/265) of the patients and ≥ 10 ng/mL for 31% (82/265) of the patients.

The most commonly reported adverse-reactions reported by > 5% of patients who received Somatuline Depot (N=416) in the overall pooled safety studies in acromegaly patients were gastrointestinal disorders (diarrhea, abdominal pain, nausea, constipation, flatulence, vomiting, loose stools), cholelithiasis and injection site reactions.

Tables 1 and 2 present adverse reaction data from clinical studies with Somatuline Depot in acromegalic patients. The tables include data from a single clinical study and pooled data from seven clinical studies.

Adverse Reactions in Parallel Fixed-Dose Phase of Study 1:
The incidence of treatment-emergent adverse reactions for Somatuline Depot 60 mg, 90 mg, and 120 mg by dose as reported during the first 4 months (fixed-dose phase) of Study 1 [*see Clinical Studies (14)*], are provided in Table 1.

Table 1 Adverse Reactions at an Incidence > 5% Lanreotide Overall and Occurring at Higher Rate in Drug than Placebo: Placebo-Controlled and Fixed-Dose Phase of Study 1 by Dose

	Placebo-Controlled Double-Blind Phase Weeks 0 to 4		Fixed-Dose Phase Double-Blind + Single-Blind Weeks 0 to 20			
Body System Preferred Term	**Placebo (N=25)** N (%)	**Lanreotide Overall (N=83)** N (%)	**Lanreotide 60 mg (N=34)** N (%)	**Lanreotide 90 mg (N=36)** N (%)	**Lanreotide 120 mg (N=37)** N (%)	**Lanreotide Overall (N=107)** N (%)
Gastrointestinal System Disorders	**1 (4%)**	**30 (36%)**	**12 (35%)**	**21 (58%)**	**27 (73%)**	**60 (56%)**
Diarrhea	0	26 (31%)	9 (26%)	15 (42%)	24 (65%)	48 (45%)
Abdominal pain	1 (4%)	6 (7%)	3 (9%)	6 (17%)	7 (19%)	16 (15%)
Flatulence	0	5 (6%)	0 (0%)	3 (8%)	5 (14%)	8 (7%)
Application Site Disorders (Injection site mass/ pain/ reaction/ inflammation)	**0 (0%)**	**5 (6%)**	**3 (9%)**	**4 (11%)**	**8 (22%)**	**15 (14%)**
Liver and Biliary System Disorders	**1 (4%)**	**3 (4%)**	**9 (26%)**	**7 (19%)**	**4 (11%)**	**20 (19%)**
Cholelithiasis	0	2 (2%)	5 (15%)	6 (17%)	3 (8%)	14 (13%)
Heart Rate & Rhythm Disorders	**0**	**8 (10%)**	**7 (21%)**	**2 (6%)**	**5 (14%)**	**14 (13%)**
Bradycardia	0	7 (8%)	6 (18%)	2 (6%)	2 (5%)	10 (9%)
Red Blood Cell Disorders	**0**	**6 (7%)**	**2 (6%)**	**5 (14%)**	**2 (5%)**	**9 (8%)**
Anemia	0	6 (7%)	2 (6%)	5 (14%)	2 (5%)	9 (8%)
Metabolic & Nutritional Disorders	**3 (12%)**	**13 (16%)**	**8 (24%)**	**9 (25%)**	**4 (11%)**	**21 (20%)**
Weight decrease	0	7 (8%)	3 (9%)	4 (11%)	2 (5%)	9 (8%)

A patient is counted only once for each body system and preferred term.
Dictionary = WHOART.

In Study 1, the adverse reactions of diarrhea, abdominal pain and flatulence increased in incidence with increasing dose of Somatuline Depot.

Adverse Reactions in Long-Term Clinical Trials:

Table 2 provides the most common adverse reactions that occurred in 416 acromegalic patients treated with Somatuline Depot in seven studies. The analysis of safety compares adverse reaction rates of patients at baseline from the two efficacy studies, to the overall pooled data from seven studies. Patients with elevated GH and IGF-1 levels were either naive

to somatostatin analog therapy or had undergone a 3-month washout [*see Clinical Studies (14)*].

Table 2 Adverse Reactions at an Incidence > 5.0% in Overall Group Reported in Clinical Studies

System Organ Class	Number and Percentage of Patients			
	Studies 1 & 2 (N = 170)		Overall Pooled Data (N = 416)	
	N	%	N	%
Patients with any Adverse Reactions	**157**	**92**	**356**	**86**
Gastrointestinal disorders	**121**	**71**	**235**	**57**
Diarrhea	81	48	155	37
Abdominal pain	34	20	79	19
Nausea	15	9	46	11
Constipation	9	5	33	8
Flatulence	12	7	30	7
Vomiting	8	5	28	7
Loose stools	16	9	23	6
Hepatobiliary disorders	**53**	**31**	**99**	**24**
Cholelithiasis	45	27	85	20
General disorders and administration site conditions	**51**	**30**	**91**	**22**
(Injection site pain /mass /induration /nodule /pruritus)	28	17	37	9
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**44**	**26**	**70**	**17**
Arthralgia	17	10	30	7
Nervous system disorders	**34**	**20**	**80**	**19**
Headache	9	5	30	7

Dictionary - MedDRA 7.1

In addition to the adverse reactions listed in Table 2, the following reactions were also seen:

- Sinus bradycardia occurred in 7% (12) of patients in the pooled Study 1 and 2 and in 3% (13) of patients in the overall pooled studies.
- Hypertension occurred in 7% (11) of patients in the pooled Study 1 and 2 and in 5% (20) of patients in the overall pooled studies.
- Anemia occurred in 7% (12) of patients in the pooled Study 1 and 2 and in 3% (14) of patients in the overall pooled studies.

Gastrointestinal Adverse Reactions

In the pooled clinical studies of Somatuline Depot therapy, a variety of gastrointestinal reactions occurred, the majority of which were mild to moderate in severity. One percent of acromegalic patients treated with Somatuline Depot in the pooled clinical studies discontinued treatment because of gastrointestinal reactions.

Pancreatitis was reported in < 1% of patients.

Gallbladder Adverse Reactions

In clinical studies involving 416 acromegalic patients treated with Somatuline Depot, cholelithiasis and gallbladder sludge were reported in 20% of the patients. Among 167 acromegalic patients treated with Somatuline Depot who underwent routine evaluation with gallbladder ultrasound, 17.4% had gallstones at baseline. New cholelithiasis was reported in 12.0% of patients. Cholelithiasis may be related to dose or duration of exposure [*see Cholelithiasis and Gallbladder Sludge (5.1)*].

Injection Site Reactions

In the pooled clinical studies, injection site pain (4.1%) and injection site mass (1.7%) were the most frequently reported local adverse drug reactions that occurred with the administration of Somatuline Depot. In a specific analysis 20 of 413 patients (4.8%) presented indurations at the injection site. Injection site adverse reactions were more commonly reported soon after the start of treatment and were less commonly reported as treatment continued. Such adverse reactions were usually mild or moderate but did lead to withdrawal from clinical studies in two subjects.

Glucose Metabolism Adverse Reactions

In the clinical studies in acromegalic patients treated with Somatuline Depot, adverse reactions of dysglycemia (hypoglycemia, hyperglycemia, diabetes) were reported by 14% (47/332) of patients and were considered related to study drug in 7% (24/332) of patients [*see Hyperglycemia and Hypoglycemia (5.2)*].

Cardiac Adverse Reactions

In the pooled clinical studies, sinus bradycardia (3.1%) was the most frequently observed heart rate and rhythm disorder. All other cardiac adverse drug reactions were observed in < 1% of patients. The relationship of these events to Somatuline Depot could not be established because many of these patients had underlying cardiac disease [*see Cardiovascular Abnormalities (5.4)*].

A comparative echocardiography study of lanreotide and another somatostatin analog demonstrated no difference in the development of new or worsening valvular regurgitation between the two treatments over one year. The occurrence of clinically significant mitral regurgitation (i.e., moderate or severe in intensity) or of clinically significant aortic regurgitation (i.e., at least mild in intensity) was low in both groups of patients throughout the study.

Other Adverse Reactions

For the most commonly occurring adverse reactions in the pooled analysis, diarrhea, abdominal pain and cholelithiasis, there was no apparent trend for increasing incidence with age. GI disorders and renal and urinary disorders were more common in patients with

documented hepatic impairment; however, the incidence of cholelithiasis was similar between groups.

Laboratory investigations of acromegalic patients treated with Somatuline Depot in clinical studies show that the percentage of patients with putative antibodies at any time point after treatment is low (<1% to 4% of patients in specific studies whose antibodies were tested). The antibodies did not appear to affect the efficacy or safety of Somatuline Depot.

6.2 Postmarketing Experience

As adverse reactions experienced post approval use are reported voluntarily from a population of uncertain size it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

The profile of reported adverse reactions for Somatuline Depot was consistent with that observed for treatment-related adverse reactions in the clinical studies. Those reported most frequently being gastrointestinal disorders (abdominal pain and diarrhea) and general disorders and administration site conditions (injection site reactions). Occasional cases of pancreatitis have also been observed.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Insulin and Oral Hypoglycemic Drugs

Lanreotide, like somatostatin and other somatostatin analogs, inhibits the secretion of insulin and glucagon. Therefore, blood glucose levels should be monitored when lanreotide treatment is initiated or when the dose is altered and antidiabetic treatment should be adjusted accordingly.

7.2 Cyclosporine

Concomitant administration of cyclosporine with lanreotide may decrease the relative bioavailability of cyclosporine and, therefore, may necessitate adjustment of cyclosporine dose to maintain therapeutic levels.

7.3 Other Concomitant Drug Therapy

The pharmacological gastrointestinal effects of Somatuline Depot may reduce the intestinal absorption of concomitant drugs. Limited published data indicate that concomitant administration of a somatostatin analog and bromocriptine may increase the availability of bromocriptine.

Concomitant administration of bradycardia inducing drugs (e.g. beta-blockers) may have an additive effect on the reduction of heart rate associated with lanreotide. Dose adjustments of concomitant medication may be necessary.

Vitamin K absorption was not affected when concomitantly administered with lanreotide.

7.4 Drug Metabolism Interactions

The limited published data available indicate that somatostatin analogs may decrease the metabolic clearance of compounds known to be metabolized by cytochrome P450 enzymes, which may be due to the suppression of growth hormone. Since it cannot be excluded that lanreotide may have this effect, other drugs mainly metabolized by CYP3A4 and which have a low therapeutic index (e.g. quinidine, terfenadine) should therefore be used with caution. Drugs metabolized by the liver may be metabolized more slowly during lanreotide treatment and dose reductions of the concomitantly administered medications should be considered.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C
Lanreotide has been shown to have an embryocidal effect in rats and rabbits. There are no adequate and well controlled studies in pregnant women. Somatuline Depot should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Reproductive studies in pregnant rats given 30 mg/kg by subcutaneous injection every 2 weeks (5-times the human dose based on body surface area comparisons) resulted in decreased embryo/fetal survival. Studies 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.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether lanreotide is excreted in human milk. Many drugs are excreted in human milk. As a result of serious adverse reactions in animals and potential in nursing infants from Somatuline, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

No overall differences in safety or effectiveness were observed between elderly patients compared with younger patients, and the other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. It is not necessary to alter the starting dose in elderly patients as expected lanreotide serum concentrations in the elderly are well within the range of serum concentrations safely tolerated in healthy young subjects. Similarly, it is not necessary to alter the titration or maintenance doses of Somatuline Depot as dose selection is based on therapeutic response [*see Dosage and Administration (2) and Clinical Pharmacology 12.3)*].

8.6 Renal Impairment

Lanreotide has been studied in patients with end-stage renal function on dialysis, but has not been studied in patients with mild, moderate and severe renal impairment. It is recommended that patients with moderate and severe renal impairment receive a starting dose of lanreotide of 60 mg. Caution should be exercised when considering patients with moderate or severe

renal impairment for an extended dosing interval of Somatuline Depot 120 mg every 6 or 8 weeks [*see Dosage and Administration (2) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Hepatic Impairment

It is recommended that patients with moderate and severe hepatic impairment receive a starting dose of lanreotide of 60 mg. Caution should be exercised when considering patients with moderate or severe hepatic impairment for an extended dosing interval of Somatuline Depot 120 mg every 6 or 8 weeks [*see Dosage and Administration (2) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

10 OVERDOSAGE

If overdose occurs, symptomatic management is indicated.

There are no confirmed postmarketing cases of overdose with lanreotide that were serious or led to an adverse reaction.

Up-to-date information about the treatment of overdose can often be obtained from the National Poison Control Center at phone number 1-800-222-1222.

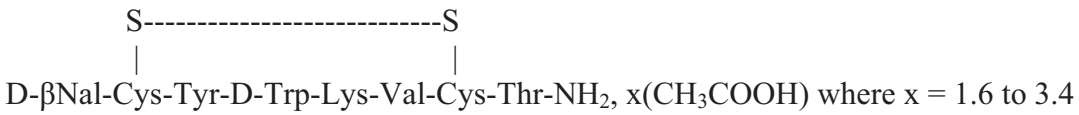
11 DESCRIPTION

Somatuline Depot (lanreotide) Injection 60, 90 and 120 mg is a prolonged-release formulation for deep subcutaneous injection containing the drug substance lanreotide acetate, a synthetic octapeptide with a biological activity similar to naturally occurring somatostatin, and water for injection.

Somatuline Depot is available as sterile, ready-to-use, pre-filled syringes containing lanreotide supersaturated bulk solution of 24.6% w/w lanreotide base.

Each syringe contains:	**Somatuline Depot 60 mg**	**Somatuline Depot 90 mg**	**Somatuline Depot 120 mg**
Lanreotide acetate	79.8 mg	116.4 mg	155.5 mg
Water for injection	186.2 mg	271.6 mg	363 mg

Lanreotide acetate is a synthetic cyclical octapeptide analog of the natural hormone, somatostatin. Lanreotide acetate is chemically known as [cyclo S-S]-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-L-cysteinyl-L-threoninamide, acetate salt. Its molecular weight is 1096.34 (base) and its amino acid sequence is:



For appearance of the formulation, see *Dosage Forms and Strengths (3).*

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Lanreotide, the active component of Somatuline Depot is an octapeptide analog of natural somatostatin. The mechanism of action of lanreotide is believed to be similar to that of natural somatostatin.

12.2 Pharmacodynamics

Lanreotide has a high affinity for human somatostatin receptors (SSTR) 2 and 5 and a reduced binding affinity for human SSTR1, 3, and 4. Activity at human SSTR 2 and 5 is the primary mechanism believed responsible for GH inhibition. Like somatostatin, lanreotide is an inhibitor of various endocrine, neuroendocrine, exocrine and paracrine functions.

The primary pharmacodynamic effect of lanreotide is a reduction of GH and/or IGF-1 levels enabling normalization of levels in acromegalic patients [*see Clinical Studies (14)*]. In acromegalic patients, lanreotide reduces GH levels in a dose-dependent way. After a single injection of Somatuline Depot, plasma GH levels fall rapidly and are maintained for at least 28 days.

Lanreotide inhibits the basal secretion of motilin, gastric inhibitory peptide and pancreatic polypeptide, but has no significant effect on the secretion of secretin. Lanreotide inhibits post-prandial secretion of pancreatic polypeptide, gastrin and cholecystokinin (CCK). In healthy subjects, lanreotide produces a reduction and a delay in post-prandial insulin secretion, resulting in transient, mild glucose intolerance.

Lanreotide inhibits meal-stimulated pancreatic secretions, and reduces duodenal bicarbonate and amylase concentrations, and produces a transient reduction in gastric acidity.

Lanreotide has been shown to inhibit gallbladder contractility and bile secretion in healthy subjects [*see Warnings and Precautions (5)*].

In healthy subjects, lanreotide inhibits meal-induced increases in superior mesenteric artery and portal venous blood flow, but has no effect on basal or meal-stimulated renal blood flow. Lanreotide has no effect on renal plasma flow or renal vascular resistance. However, a transient decrease in glomerular filtration rate (GFR) and filtration fraction has been observed after a single injection of lanreotide.

In healthy subjects, non-significant reductions in glucagon levels were seen after lanreotide administration. In diabetic non-acromegalic subjects receiving a continuous infusion (21 day) of lanreotide, serum glucose concentrations were temporarily decreased by 20-30% after the start and end of the infusion. Serum glucose concentrations returned to normal levels within 24 hours. A significant decrease in insulin concentrations was recorded between baseline and Day 1 only [*see Warnings and Precautions (5)*].

Lanreotide inhibits the nocturnal increase in thyroid-stimulating hormone (TSH) seen in healthy subjects. Lanreotide reduces prolactin levels in acromegalic patients treated on a long-term basis.

12.3 Pharmacokinetics

Somatuline Depot is thought to form a drug depot at the injection site due to the interaction of the formulation with physiological fluids. The most likely mechanism of drug release is a passive diffusion of the precipitated drug from the depot towards the surrounding tissues, followed by the absorption to the blood stream.

After a single deep, subcutaneous administration, the mean absolute bioavailability of Somatuline Depot in healthy subjects was 73.4, 69.0 and 78.4%, for the 60, 90 and 120 mg doses, respectively. Mean Cmax values ranged from 4.3 to 8.4 ng/mL during the first day. Single-dose linearity was demonstrated with respect to AUC and Cmax, and showed high inter-subject variability. Somatuline Depot showed sustained release of lanreotide with a half-life of 23 to 30 days. Mean serum concentrations were > 1 ng/mL throughout 28 days at 90 mg and 120 mg and > 0.9 ng/mL with 60 mg.

In a repeat-dose administration pharmacokinetics (PK) study in acromegalic patients, rapid initial release was seen giving peak levels during the first day after administration. At doses of Somatuline Depot between 60 and 120 mg linear pharmacokinetics were observed in acromegalic patients. At steady state mean Cmax values were 3.8 ± 0.5, 5.7 ± 1.7 and 7.7 ± 2.5 ng/mL increasing linearly with dose. The mean accumulation ratio index was 2.7 which is in line with the range of values for the half life of Somatuline Depot. The steady-state trough serum lanreotide concentrations in patients receiving Somatuline Depot every 28 days were 1.8 ± 0.3; 2.5 ± 0.9 and 3.8 ± 1.0 ng/mL at 60, 90 and 120 mg doses respectively. A limited initial burst effect and a low peak to trough fluctuation (81% to 108%) of the serum concentration at the plateau was observed.

For the same doses, similar values were obtained in clinical studies after at least four administrations (2.3 ± 0.9, 3.2 ± 1.1 and 4.0 ± 1.4 ng/mL, respectively).

Pharmacokinetic data from studies evaluating extended dosing use of Somatuline Depot 120 mg demonstrated mean steady state, C_{min} values between 1.6 and 2.3 ng/mL for the 8 and 6 week treatment interval, respectively.

Specific Populations

Somatuline Depot has not been studied in specific populations. The pharmacokinetics of lanreotide in renal impaired, hepatic impaired and geriatric subjects were evaluated after IV administration of lanreotide immediate release formulation (IRF) at 7 mcg/kg dose.

Renal Impairment

An approximate 2-fold decrease in total serum clearance of lanreotide, with a consequent 2-fold increase in half-life and AUC was observed. Patients with moderate to severe renal impairment should begin treatment with Somatuline Depot 60 mg. Caution should be exercised when considering patients with moderate or severe renal impairment for an extended dosing interval of Somatuline Depot 120 mg every 6 or 8 weeks.

Geriatric

Studies in healthy elderly subjects showed an 85% increase in half-life and a 65% increase in mean residence time (MRT) of lanreotide compared to those seen in healthy young subjects; however, there was no change in either AUC or Cmax of lanreotide in elderly as compared to healthy young subjects.

Hepatic Impairment

In subjects with moderate to severe hepatic impairment, a 30% reduction in clearance of lanreotide was observed. Patients with moderate to severe hepatic impairment should begin treatment with Somatuline Depot 60 mg. Caution should be exercised when considering patients with moderate or severe hepatic impairment for an extended dosing interval of Somatuline Depot 120 mg every 6 or 8 weeks.

In studies evaluating excretion, <5% of lanreotide was excreted in urine and less than 0.5% was recovered unchanged in feces, indicative of some biliary excretion.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenicity, Mutagenicity, Impairment of Fertility

Standard lifetime carcinogenicity bioassays were conducted in mice and rats. Mice were given daily subcutaneous doses of lanreotide acetate at 0.5, 1.5, 5, 10 and 30 mg/kg for 104 weeks. Cutaneous and subcutaneous tumors of fibrous connective tissues at the injection sites were observed at the high dose of 30 mg/kg/day. Fibrosarcomas in both genders and malignant fibrous histiocytomas were observed in males at 30mg/kg/day resulting in exposures 3-times higher than the clinical therapeutic exposure at the maximum therapeutic dose of 120 mg given by monthly subcutaneous injection based on the AUC values. Rats were given daily subcutaneous doses of lanreotide acetate at 0.1, 0.2, and 0.5 mg/kg for 104 weeks. Increased cutaneous and subcutaneous tumors of fibrous connective tissues at the injection sites were observed at the dose of 0.5mg/kg/day resulting in exposures less than the clinical therapeutic exposure at 120 mg given by monthly subcutaneous injection. The increased incidence of injection site tumors in rodents is likely related to the increased dosing frequency (daily) in animals compared to monthly dosing in humans and therefore may not be clinically relevant. Lanreotide was not genotoxic in tests for gene mutations in a bacterial mutagenicity (Ames) assay, or mouse lymphoma cell assay with or without metabolic activation. Lanreotide was not genotoxic in tests for the detection of chromosomal aberrations in a human lymphocyte and *in vivo* mouse micronucleus assay.
Subcutaneous dosing (30mg/kg/2 wks) before mating and continuing into gestation in rats at doses 5 times the human clinical exposure (120 mg every 4 weeks) based on mg/m^2 had reduced fertility. Gestation length was statistically significantly increased suggesting some delay in parturition at 3 times human exposure. The reduction in fertility in non-acromegalic animals is likely related to the pharmacologic activity (decreased growth hormone secretion) of lanreotide acetate.

14 CLINICAL STUDIES

The effect of Somatuline Depot on reducing GH and IGF-levels and control of symptoms in patients with acromegaly was studied in two long-term, multiple-dose, randomized multicenter studies.

Study 1

This one-year study included a 4-week double-blind, placebo-controlled phase, a 16-week single-blind, fixed-dose phase, and a 32-week open-label dose-titration phase. Patients with active acromegaly based on biochemical tests and medical history entered a 12-week washout period if there was previous treatment with a somatostatin analog or a dopaminergic agonist.

Upon entry, patients were randomly allocated to receive a single deep subcutaneous injection of Somatuline Depot 60, 90 or 120 mg or placebo. Four weeks later, patients entered a fixed-dose phase where they received 4 injections of Somatuline Depot followed by a dose-titration phase of 8 injections for a total of 13 injections over 52 weeks (including the placebo phase). Injections were given at 4-week intervals. During the dose-titration phase of the study, the dose was titrated twice (every fourth injection), as needed, according to individual GH and IGF-1 levels.

A total of 108 patients (51 males, 57 females) were enrolled in the initial placebo-controlled phase of the study. Half (54/108) of the patients had never been treated with a somatostatin analog or dopamine agonist, or had stopped treatment for at least 3 months prior to their participation in the study and were required to have a mean GH level > 5 ng/mL at their first visit. The other half of the patients had received prior treatment with a somatostatin analog or a dopamine agonist before study entry and at study entry were to have a mean GH concentration >3 ng/mL and at least a 100% increase in mean GH concentration after washout of medication.

One hundred and seven (107) patients completed the placebo-controlled phase, 105 patients completed the fixed-dose phase and 99 patients completed the dose-titration phase. Patients not completing withdrew due to adverse events (5) or lack of efficacy (4).

In the double-blind phase of study 1, a total of 52 (63%) of the 83 lanreotide-treated patients had a > 50% decrease in mean GH from baseline to Week 4 including 52%, 44% and 90% of patients in the 60, 90 and 120 mg groups, respectively, compared to placebo (0%, 0/25). In the fixed-dose phase at Week 16, 72% of all 107 lanreotide-treated patients had a decrease from baseline in mean GH of > 50% including 68% (23/34), 64% (23/36) and 84% (31/37) of patients in the 60, 90 and 120 mg lanreotide treatment groups, respectively. Efficacy achieved in the first 16 weeks was maintained for the duration of the study (see Table 3).

Table 3 Overall Efficacy Results Based on GH and IGF 1 Levels by Treatment Phase in Study 1

		Baseline N=107	**Before Titration 1 (16 weeks)** N=107	**Before Titration 2 (32 weeks)** N=105	**Last Value Available*** N=107
GH					
≤5.0 ng/mL	Number of Responders (%)	20 (19%)	72 (67%)	76 (72%)	74 (69%)
≤2.5 ng/mL	Number of Responders (%)	0 (0%)	52 (49%)	59 (56%)	55 (51%)
≤1.0 ng/mL	Number of Responders (%)	0 (0%)	15 (14%)	18 (17%)	17 (16%)
Median GH	ng/mL	10.27	2.53	2.20	2.43
GH Reduction	Median % Reduction	--	75.5	78.2	75.5
IGF-1					
Normal[3]	Number of Responders (%)	9 (8%)	58 (54%)	57 (54%)	62 (58%)

Median IGF-1	ng/mL	775.0	332.0[1]	316.5[2]	326.0
IGF-1 Reduction	Median % Reduction	--	52.3[1]	54.5[2]	55.4
IGF-1 Normal[3] + GH ≤2.5 ng/mL	Number of Responders (%)	0 (0%)	41 (38%)	46 (44%)	44 (41%)

[1] n=105, [2] n=102, [3] Age-adjusted, * Last Observation Carried Forward

Study 2

This was a 48-week, open-label, uncontrolled multicenter study which enrolled patients who had an IGF-1 concentration ≥ 1.3 times the upper limit of the age-adjusted normal range. Patients receiving treatment with a somatostatin analog (other than Somatuline Depot) or a dopaminergic agonist had to attain this IGF-1 concentration after a washout period of up to 3 months.

Patients were initially enrolled in a 4-month fixed-dose phase where they received four deep subcutaneous injections of Somatuline Depot, 90 mg, at 4-week intervals. Patients then entered a dose-titration phase where the dose of Somatuline Depot was adjusted based on GH and IGF-1 levels at the beginning of the dose-titration phase and, if necessary, again after another 4 injections. Patients titrated up to the maximum dose (120 mg) were not allowed to titrate down again.

A total of 63 patients (38 males, 25 females) entered the fixed-dose phase of the trial and 57 patients completed 48-weeks of treatment. Six patients withdrew due to adverse reactions (3), other reasons (2), or lack of efficacy (1).

After 48 weeks of treatment with Somatuline Depot at 4-week intervals, 43% (27/63) of the acromegalic patients in this study achieved normal age-adjusted IGF-1 concentrations. Mean IGF-1 concentrations after treatment completion were 1.3 ± 0.7 times the upper limit of normal compared to 2.5 ± 1.1 times the upper limit of normal at baseline.

The reduction in IGF-1 concentrations over time correlated with a corresponding marked decrease in mean GH concentrations. The proportion of patients with mean GH concentrations < 2.5 ng/mL increased significantly from 35% to 77% after the fixed-dose phase and 85% at the end of the study. At the end of treatment, 24/63 (38%) of patients had both normal IGF-1 concentrations and a GH concentration of ≤ 2.5 ng/mL (see Table 4) and 17/63 patients (27%) had both normal IGF-1 concentrations and a GH concentration of <1 ng/mL.

Table 4 Overall Efficacy Results Based on GH and IGF-1 Levels by Treatment Phase in Study 2

		Baseline N=63	Before Titration 1 (12 wks) N=63	Before Titration 2 (28 wks) N=59	Last Value Available* N=63
IGF-1					
Normal[1]	Number of Responders (%)	0 (0%)	17 (27%)	22 (37%)	27 (43%)
Median IGF-1	ng/mL	689.0	382.0	334.0	317.0
IGF-1 Reduction	Median % Reduction	--	41.0	51.0	50.3
GH					
≤5.0 ng/mL	Number of Responders (%)	40 (64%)	59 (94%)	57 (97%)	62 (98%)
≤2.5 ng/mL	Number of Responders (%)	21 (33%)	47 (75%)	47 (80%)	54 (86 %)
≤1.0 ng/mL	Number of Responders (%)	8 (13%)	19 (30%)	18 (31%)	28 (44%)
Median GH	ng/mL	3.71	1.65	1.48	1.13
GH Reduction	Median % Reduction	--	63.2	66.7	78.6[2]
IGF-1 normal[1] + GH ≤2.5 ng/mL	Number of Responders (%)	0 (0%)	14 (22%)	20 (34%)	24 (38%)

[1] Age-adjusted, [2] N= 62, * Last Observation Carried Forward

Examination of age and gender subgroups did not identify differences in response to Somatuline Depot among these subgroups. The limited number of patients in the different racial subgroups did not raise any concerns regarding efficacy of Somatuline Depot in these subgroups.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Somatuline Depot is supplied in strengths of 60 mg, 90 mg and 120 mg in a single, sterile, pre-filled, ready-to-use, polypropylene syringe fitted with a 20 mm needle covered by a dry natural rubber sheath. Each pre-filled syringe is sealed in a laminated pouch and packed in a carton.

NDC 15054-0600-1 60-mg, sterile, pre-filled syringe
NDC 15054-0900-1 90-mg, sterile, pre-filled syringe
NDC 15054-1200-2 120-mg, sterile, pre-filled syringe

Storage and Handling

Somatuline Depot must be stored in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) and protected from light in its original package. Thirty (30) minutes prior to injection, remove sealed pouch

of Somatuline Depot from refrigerator and allow it to come to room temperature. Keep pouch sealed until injection.

Each syringe is intended for single use. Do not use beyond the expiration date on the packaging.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

The physician should provide a copy of the FDA-Approved Patient Labeling and review the contents with the patient. Patients should be advised to inform their doctor or pharmacist if they develop any unusual symptoms, or if any known symptom persists or worsens.

Patients should be advised that response to Somatuline Depot should be monitored by periodic measurements of GH and IGF-1 levels, with a goal of decreasing these levels to the normal range.

Manufactured by:
Ipsen Pharma Biotech
83870 Signes, France

Distributed by:
Tercica Inc., a subsidiary of the Ipsen Group
Brisbane, CA 94005 USA

Patient Information

Somatuline® Depot (So-mah-tu-leen Dee-Poh)
(lanreotide) Injection

Read this Patient Information before you receive your first Somatuline® Depot injection and before each injection. There may be new information. This information does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment.

What is Somatuline® Depot?
Somatuline® Depot is a prescription medicine used for the long-term treatment of people with acromegaly when:

- surgery or radiotherapy have not worked well enough or
- they are not able to have surgery or radiotherapy

It is not known if Somatuline® Depot is safe and effective in children.

What should I tell my doctor before receiving Somatuline® Depot?

Before you receive Somatuline® Depot, tell your doctor if you have:

- gallbladder problems
- diabetes
- thyroid problems
- heart problems
- kidney problems
- liver problems

- are allergic to latex or natural dry rubber. The pre-filled syringe needle cover contains rubber.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if Somatuline® Depot will harm your unborn baby. Talk to your doctor if you are pregnant or plan to become pregnant.
- are breast-feeding or plan to breast-feed. It is not known if Somatuline® Depot passes into your breast milk. Talk to your doctor about the best way to feed your baby if you receive Somatuline® Depot.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins and herbal supplements. Somatuline® Depot and other medicines may affect each other causing side effects. Somatuline® Depot may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how Somatuline® Depot works. Your dose of Somatuline® Depot or your other medicines may need to be adjusted.

Especially tell your doctor if you take:

- insulin or other diabetes medicines
- a cyclosporine (Gengraf, Neoral, or Sandimmune)
- a medicine called bromocriptine (Parlodel)
- medicines that lower your heart rate such as beta blockers

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How will I receive Somatuline® Depot?

- You will receive a Somatuline® Depot injection every 4 weeks as directed by your doctor. Your doctor may change your dose of Somatuline® Depot or the length of time between your injections. Your doctor will tell you how long you need to receive Somatuline® Depot.
- Somatuline® Depot is injected deep under the skin of the upper outer area of your buttock.
- Your injection site should change (alternate) between your right and left buttock each time you receive an injection of Somatuline® Depot.
- During your treatment with Somatuline® Depot, your doctor may do certain blood tests to see if Somatuline® Depot is working. Your doctor may change your dose, or length between your Somatuline® Depot injections as needed.

What are the possible side effects of Somatuline® Depot?

Somatuline® Depot may cause serious side effects, including:

- **gallstones.** Tell your doctor if you have any of these symptoms:
    - sudden pain in your upper right stomach area (abdomen)
    - sudden pain in your right shoulder or between your shoulder blades
    - yellowing of your skin and whites of your eyes
    - fever with chills
    - nausea
- **changes in your blood sugar (high blood sugar or low blood sugar). If you have diabetes, test your blood sugar as your doctor tells you to. Your doctor may change your dose of diabetes medicine especially when you first start receiving Somatuline® Depot or if your dose of Somatuline® Depot changes.**
- **slow heart rate**
- **high blood pressure**

The most common side effects of Somatuline® Depot include:

- **diarrhea**
- **stomach area (abdominal) pain**
- **nausea**
- **pain, itching or a lump at the injection site**

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away. These are not all the possible side effects of Somatuline® Depot. For more information ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of Somatuline® Depot.

Medicines are sometimes prescribed for conditions other than those listed in the patient leaflet. This Patient Information leaflet summarizes the most important information about Somatuline® Depot. If you would like more information about Somatuline® Depot talk with your doctor. You can ask your pharmacist or doctor for information about Somatuline® Depot that is written for health professionals.

For more information, go to www.somatulinedepot.com or call TERCICA at 1-866-837-2422.
Issued August 2007
Revised March 2011

Somatuline® Depot is manufactured by Ipsen Pharma Biotech SAS BP, 707 Signes, 83030 Toulon Cedex 9, France for Ipsen Pharma SAS, 65 quai Georges Gorse, 92650, Boulogne Billancourt Cedex, France

添付文書：米国版（和訳）

添付文書の主要記載事項

本文には、Somatuline Depot を安全かつ効果的に使用するために必要な情報がすべて記載されるわけではない。Somatuline Depot の添付文書全文を参照のこと。

Somatuline® Depot（ランレオチド）注射剤

最初の米国承認：2007 年

最近の主な変更点

用法・用量 (2)　　2011 年 3 月

適応症および使用法

Somatuline Depot（ランレオチド）注射剤はソマトスタチンアナログであり、以下を適応症とする。

- 手術および/または放射線治療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（1）。

用法および用量

- 4 週毎に 60～120 mg の用量を投与（2）。
- 推奨用量は 3 ヵ月間 4 週毎に 90 mg とする。それ以降は、GH 濃度および/または IGF-1 濃度に基づいて調節する（2）。
- 腎障害および肝障害：中等度および重度の腎障害または肝障害では、投与開始量を 3 ヵ月間 4 週毎に 60 mg とする。それ以降は、GH 濃度および/または IGF-1 濃度に基づいて調節する（2、12.3）。
- 臀部外側上四分の一に注射する。注射部位は交互に変更する（2）。
- 原包装中にて 2～8°C（36～46°F）で保存する（16）。

剤形および含量

単回使用シリンジ：60 mg、90 mg、120 mg（3）。

禁忌

なし

警告および使用上の注意

- 胆嚢：胆石が生じるおそれがある。定期的モニタリングを検討すること（5.1）。
- グルコース代謝：低血糖および/または高血糖が生じるおそれがある。血糖値モニタリングの実施が推奨され、これに基づいて抗糖尿病薬を調節する（5.2）。
- 心機能：心拍数低下が生じるおそれがある。リスクのある患者では慎重に使用すること（5.4）。

副作用

最も多い副作用は下痢、胆石症、腹痛、悪心、注射部位反応である（6）。

副作用が疑われる事象の報告先は、Tercica（1-866-837-2422）または米国食品医薬品局（1-800-FDA-1088 またはwww.fda.gov/medwatch）とする。

相互作用

- 血糖降下薬：低血糖および/または高血糖が生じるおそれがある。血糖値モニタリングの実施が推奨され、これに基づいて抗糖尿病薬を調節する（7.1）。
- シクロスポリン：本剤がシクロスポリンの生物学的利用率を低下させるおそれがある。シクロスポリンの用量調節を要することがある（7.2）。
- 心拍数に影響を及ぼす薬剤：本剤が心拍数を低下させるおそれがある。心拍数を低下させる併用薬の用量調節を要することがある（7.3）。

特定集団における使用

- 腎障害：中等度および重度腎障害では、投与開始量を 60 mg とする（2、8.6、12.3）。
- 肝障害：中等度および重度肝障害では、投与開始量を 60 mg とする（2、8.7、12.3）。

患者カウンセリング情報および FDA 承認済みの患者向け添付文書については 17 節を参照のこと。

改訂年月：2011 年 3 月

添付文書全文：目次*

添付文書全文.....

1　適応症および使用法.....

2　用法および用量.....

3　剤形および含量.....

4　禁忌.....

5　警告および使用上の注意.....

5.1　胆石症および胆泥 .....

5.2　高血糖および低血糖 .....

5.3　甲状腺機能異常 .....

5.4　心血管異常 .....

5.5　相互作用 .....

5.6　モニタリング：臨床検査 .....

6　副作用.....

6.1　臨床成績 .....

6.2　市販後調査 .....

7　相互作用.....

7.1　インスリンおよび経口血糖降下薬.....

7.2　シクロスポリン .....

7.3　他の併用薬 .....

7.4　薬物代謝相互作用 .....

8　特定集団における使用.....

8.1　妊婦への投与 .....

8.3　授乳婦への投与 .....

8.4　小児への投与 .....

8.5　高齢者への投与 .....

8.6　腎障害のある患者への投与 .....

8.7　肝障害のある患者への投与 .....

10　過量投与.....

11　特性などの記述.....

12　臨床薬理学.....

12.1　作用機序 .....

12.2　薬力学 .....

12.3　薬物動態 .....

13　非臨床毒性試験.....
　　13.1　がん原性、変異原性、受胎能障害.....
14　臨床試験.....
16　包装/保管および取り扱い.....
17　患者カウンセリング情報.....

*添付文書全文から省略した節や項は記載しない。

添付文書全文

1　適応症および使用法

Somatuline Depot（ランレオチド）注射剤 60 mg、90 mg、120 mg は、手術および/または放射線治療に対する反応が不十分であるか、手術および/または放射線治療を選択できない先端巨大症患者の長期治療に適応される。

先端巨大症における治療目的は、成長ホルモン（GH）およびインスリン様成長因子-1（IGF-1）を正常値まで低下させることである。

2　用法および用量

本剤は深部皮下投与とし、投与開始量を 90 mg として 3 ヵ月間 4 週間隔で投与する。

3 ヵ月後に用量を以下のように調節する。

- GH が＞1～≦2.5 ng/mL、IGF-1 が正常値で、臨床症状が管理されている場合：4 週毎 90 mg 投与を維持する。
- GH が＞2.5 ng/mL で、IGF-1 高値および/または臨床症状の管理不良がみられる場合：4 週毎 120 mg 投与に増量する。
- GH が≦1 ng/mL、IGF-1 が正常値で、臨床症状が管理されている場合：4 週毎 60 mg 投与に減量する。

これ以降は、血清 GH 濃度および/または IGF-1 濃度の低下が示す患者の反応および/または先端巨大症の症状の変化に応じて用量を調節する。

Somatuline Depot 60 mg または 90 mg でコントロールが得られている患者は、Somatuline Depot 120 mg に用量変更し、投与間隔を 6 週または 8 週に延長できる場合がある。患者の反応が持続しているかどうかを評価するため、この投与レジメンへの変更 6 週後に GH 濃度および IGF-1 濃度を測定すること。

患者の反応を引き続きモニタリングし、必要な場合、生化学的検査や臨床症状に応じた用量調整を行うことが望ましい。

本剤は臀部外側上四分の一に深部皮下投与する。皮膚を平坦にし、針を皮膚に直角に刺し速やかに根元まで挿入する。注射部位は左右交互に変えること。

中等度および重度腎障害または中等度および重度肝障害のある患者では、投与開始量を 60 mg として 3 ヵ月間 4 週毎に深部皮下投与した後、上記のごとく用量を調節する〔臨床薬理学（12.3）を参照〕。

3　剤形および含量

単回使用充填済み無菌シリンジ 60 mg、90 mg、120 mg。充填済みシリンジは白色～微黄色の半固形製剤を含有する。

4　禁忌

なし

5　警告および使用上の注意

5.1　胆石症および胆泥

ランレオチドが胆嚢の運動性を低下させ、胆石形成を導くおそれがある。このため、患者の定期的モニタリングが必要になる可能性がある〔副作用（6.1）、臨床薬理学（12.2）を参照〕。

5.2　高血糖および低血糖

動物およびヒトにおける薬理試験から、本剤がソマトスタチンおよび他のソマトスタ

チンアナログと同じく、インスリンおよびグルカゴンの分泌を阻害することがわかっている。したがって、本剤の投与を受けている患者では、高血糖または低血糖を来たすおそれがある。本剤の投与開始時または用量変更時には血糖値モニタリングを実施し、これに基づいて抗糖尿病薬を調節する〔副作用（6.1）を参照〕。

5.3 甲状腺機能異常

先端巨大症患者において本剤投与中に若干の甲状腺機能低下が認められているが、臨床甲状腺機能低下症はまれ（＜1%）である。臨床所見に応じて甲状腺機能検査を実施することが推奨される。

5.4 心血管異常

先端巨大症患者における本剤の心血管系試験 3 件の統合結果をみると、全心血管系副作用で最も多かったのは洞性徐脈（12/217 例、5.5%）、徐脈（6/217 例、2.8%）、高血圧（12/217 例、5.5%）であった〔副作用（6.1）を参照〕。

基礎心疾患のない患者では、本剤により、必ずしも徐脈の閾値に至らない心拍数低下が生じることがある。本剤の投与開始前から心臓障害があった患者では、洞性徐脈を来たすおそれがある。徐脈のある患者では、本剤の投与開始を慎重に行う必要がある。

5.5 相互作用

本剤の薬理的消化管作用により併用薬の腸管吸収が低下するおそれがある。

ランレオチドがシクロスポリンの相対的生物学的利用率を低下させるおそれがある。本剤とシクロスポリンとの併用では、シクロスポリンの用量調節による治療濃度の維持を要することがある〔相互作用（7.2）を参照〕。

5.6 モニタリング：臨床検査

血清 GH 濃度および IGF-1 濃度は、疾患および治療の有効性の有用なマーカーとなる〔用法および用量（2）を参照〕。

6 副作用

臨床試験の実施条件には幅広い多様性がみられるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用発現率を別の薬剤の臨床試験による副作用発現率と直接比較することはできない。また、臨床現場で観察される発現率を反映するとも限らない。

6.1 臨床成績

以下に記載するデータは、試験 7 件で先端巨大症患者 416 例に本剤を投与した結果を反映する。試験 1 件は固定用量薬物動態試験であった。残る 6 件は、非盲検試験ないし継続投与試験であり、1 件ではプラセボ対照導入期を設定し、もう 1 件では実薬対照を用いていた。対象被験者は主として白人（329/353 例、93%）であり、年齢中央値は 53.0 歳（19～84 歳）であった。54 例（13%）が 66～74 歳、18 例（4.3%）が 75 歳以上であった。男女の数は同等であった（男性 205 例、女性 211 例）。385 日間の平均月間投与量中央値は 91.2 mg（例：90 mg を 4 週毎に深部皮下投与）、累積投与量中央値は 1,290 mg であった。投与前時点で先端巨大症の重症度が報告された患者（265 例）の血清 GH 濃度は、69%（183/265 例）では＜10 ng/mL、31%（82/265 例）では≧10 ng/mL であった。

先端巨大症患者による安全性試験を統合した総合結果によれば、本剤の投与を受けた患者（416 例）の＞5%に報告された最も報告頻度の高い副作用は胃腸障害（下痢、腹痛、悪心、便秘、鼓腸、嘔吐、軟便）、胆石症、および注射部位反応であった。

表 1 および 2 に、先端巨大症患者における本剤の臨床試験で得られた副作用のデータを示す。表の内訳は、単独臨床試験のデータと臨床試験 7 件を統合したデータである。

<u>試験 1 の並行固定用量期間における副作用：</u>

表 1 には、Somatuline Depot 60 mg、90 mg、120 mg について、試験 1 の初期 4 ヵ月間

（固定用量期間）に報告された治験薬投与下に発現した副作用の発現率を用量別に示す〔臨床試験（14）を参照〕。

表 1　　ランレオチド群全体の発現率が＞5%で、薬剤群の発現頻度がプラセボ群より高い副作用：試験 1 のプラセボ対照期間および固定用量期間の用量別結果

	プラセボ対照 二重盲検試験期間 第 0～4 週		固定用量期間 二重盲検＋単盲検 第 0～20 週			
器官別大分類 基本語	**プラセボ群 (N = 25)** **N (%)**	**ランレオチド 群全体 (N = 83)** **N (%)**	**ランレオチド 60 mg 群 (N = 34)** **N (%)**	**ランレオチド 90 mg 群 (N = 36)** **N (%)**	**ランレオチド 120 mg 群 (N = 37)** **N (%)**	**ランレオチド 群全体 (N = 107)** **N (%)**
消化管障害	**1 (4%)**	**30 (36%)**	**12 (35%)**	**21 (58%)**	**27 (73%)**	**60 (56%)**
下痢	0	26 (31 %)	9 (26%)	15 (42%)	24 (65%)	48 (45%)
腹痛	1 (4%)	6 (7%)	3 (9%)	6 (17%)	7 (19%)	16 (15%)
鼓腸	0	5 (6%)	0 (0%)	3 (8%)	5 (14%)	8 (7%)
適用部位障害 （注射部腫瘤/疼痛/反応/炎症）	**0 (0%)**	**5 (6%)**	**3 (9%)**	**4 (11%)**	**8 (22%)**	**15 (14%)**
肝臓・胆管系障害	**1 (4%)**	**3 (4%)**	**9 (26%)**	**7 (19%)**	**4 (11%)**	**20 (19%)**
胆石症	0	2 (2%)	5 (15%)	6 (17%)	3 (8%)	14 (13%)
心拍数・心リズム障害	**0**	**8 (10%)**	**7 (21%)**	**2 (6%)**	**5 (14%)**	**14 (13%)**
徐脈	0	7 (8%)	6 (18%)	2 (6%)	2 (5%)	10 (9%)
赤血球障害	**0**	**6 (7%)**	**2 (6%)**	**5 (14%)**	**2 (5%)**	**9 (8%)**
貧血	0	6 (7%)	2 (6%)	5 (14%)	2 (5%)	9 (8%)
代謝・栄養障害	**3 (12%)**	**13 (16%)**	**8 (24%)**	**9 (25%)**	**4 (11%)**	**21 (20%)**
体重減少	0	7 (8%)	3 (9%)	4 (11%)	2 (5%)	9 (8%)

各器官別大分類および基本語につき患者 1 例は 1 回のみ計数する。
用語集＝WHOART

試験 1 では、本剤の用量増加に伴い下痢、腹痛、および鼓腸の発現率が上昇した。

長期臨床試験における副作用：

表 2 には、試験 7 件で本剤の投与を受けた先端巨大症患者 416 例に最も多く発現した副作用を示す。安全性解析では、有効性試験 2 件の投与前の副作用発現率と試験 7 件の全統合データとを比較する。GH 濃度および IGF-1 濃度が高値を示したのはソマトスタチンアナログ療法を過去に受けていない患者か、3 ヵ月間の休薬期間を経た患者であった〔臨床試験（14）を参照〕。

表 2　　臨床試験の全群で報告された発現率が＞5.0%の副作用

器官別大分類	患者の数と割合			
	試験 1 および 2（170 例）		全統合データ（416 例）	
	N	%	N	%
なんらかの副作用が認められた患者	**157**	**92**	**356**	**86**
胃腸障害	**121**	**71**	**235**	**57**
下痢	81	48	155	37
腹痛	34	20	79	19
悪心	15	9	46	11
便秘	9	5	33	8
鼓腸	12	7	30	7
嘔吐	8	5	28	7
軟便	16	9	23	6
肝胆道系障害	**53**	**31**	**99**	**24**
胆石症	45	27	85	20
全身障害および投与局所様態	**51**	**30**	**91**	**22**
（注射部位疼痛/腫瘤/硬結/結節/そう痒感）	28	17	37	9
筋骨格系および結合組織障害	**44**	**26**	**70**	**17**
関節痛	17	10	30	7
神経系障害	**34**	**20**	**80**	**19**
頭痛	9	5	30	7

用語集‐MedDRA 7.1

表 2 に記載した副作用のほかに、以下の副作用が認められた。

- 洞性徐脈が試験 1 および 2 の統合データでは 7%（12 例）、全試験の統合データでは 3%（13 例）に発現した。
- 高血圧が試験 1 および 2 の統合データでは 7%（11 例）、全試験の統合データでは 5%（20 例）に発現した。
- 貧血が試験 1 および 2 の統合データでは 7%（12 例）、全試験の統合データでは 3%（14 例）に発現した。

消化器系副作用

本剤による治療の臨床試験の統合データでは、様々な消化器系副作用が発現しており、その大半が軽度から中等度であった。臨床試験の統合データによれば、本剤の投与を受けた先端巨大症患者の 1%が消化器系副作用のため治療を中止していた。

患者の＜1%で膵炎が報告されている。

胆嚢の副作用

本剤の投与を受けた先端巨大症患者 416 例による臨床試験では、患者の 20%に胆石症および胆泥が報告された。本剤の投与を受け、一般的な胆嚢超音波検査を受けた先端巨大症患者 167 例では、17.4%に投与前に胆石が認められた。新規胆石症は 12.0%に報告された。胆石症は、用量または投与期間と関連があると考えられる〔胆石症および胆泥（5.1）を参照〕。

注射部位反応

臨床試験の統合データによれば、本剤の投与に伴い発現した局所副作用で、最も高頻度に報告されたのは注射部位疼痛（4.1%）および注射部位腫瘤（1.7%）であった。

特異的解析では患者 413 例中 20 例（4.8%）に注射部位硬結が認められた。注射部位副作用の報告は投与開始直後が多く、投与が継続するにつれて減少した。こうした副作用は通常軽度または中等度であったが、2 例では臨床試験中止の原因となった。

グルコース代謝に関する副作用

本剤の投与を受けた先端巨大症患者における臨床試験では、血糖異常の副作用（低血糖、高血糖、糖尿病）が患者の 14%（47/332 例）に報告され、7%（24/332 例）では被験薬と関連があるとみなされた〔高血糖および低血糖（5.2）を参照〕。

心血管系副作用

臨床試験の統合データによれば、心拍数・心リズム障害で最も高頻度に認められたのは洞性徐脈（3.1%）であった。これ以外の心血管系副作用はいずれも、患者の＜1%で認められた。当該患者の多くに基礎心疾患があったため、これらの事象の本剤との関連性は確認できなかった〔心血管異常（5.4）を参照〕。

ランレオチドと別のソマトスタチンアナログとの心エコー図比較試験では、1 年間の弁逆流の新規発症または悪化に関して両治療法間に差はみられなかった。臨床上重要な僧帽弁逆流（中等度ないし重度）の発現率または臨床上重要な大動脈弁逆流（軽度以上）の発現率は試験期間を通じて両群とも低かった。

その他の副作用

統合解析において最も発現率が高い副作用となった下痢、腹痛、および胆石症に関しては、加齢に伴う発現率の上昇を示すような傾向はみられなかった。胃腸障害ならびに腎および尿路障害は、肝障害が報告された患者に多くみられたが、胆石症の発現率は各群間で同程度であった。

臨床試験で本剤の投与を受けた先端巨大症患者の臨床検査値をみると、時間枠にかかわらず投与後に推定抗体が認められた患者の割合が低いことがわかる（特異的試験で抗体検査を実施した患者の＜1～4%）。本剤の有効性または安全性に抗体は影響を及ぼさないようであった。

6.2 市販後調査

承認後の使用で発現した副作用は規模不明の集団から自発的に報告されるため、その発現頻度を確実に推定することも、薬剤投与との因果関係を確認することも必ずしも可能とならない。

本剤に関して報告された副作用のプロファイルは、臨床試験でみられた治療と関連した副作用の所見と一致した。最も報告頻度が高かったのは胃腸障害（腹痛および下痢）、全身障害、および投与局所様態（注射部位反応）であった。なお、膵炎の偶発症例も認められた。

7 相互作用

7.1 インスリンおよび経口血糖降下薬

ランレオチドは、ソマトスタチンおよび他のソマトスタチンアナログと同じく、インスリンおよびグルカゴンの分泌を阻害する。したがって、本剤の投与開始時または用量変更時には血糖値モニタリングを実施し、これに基づいて抗糖尿病薬を調節する。

7.2 シクロスポリン

本剤とシクロスポリンとの併用がシクロスポリンの相対的生物学的利用率を低下させるおそれがある。このため、シクロスポリンの用量調節による治療濃度の維持を要することがある。

7.3 他の併用薬

本剤の薬理的消化管作用により併用薬の腸管吸収が低下するおそれがある。公表データは限られているが、ソマトスタチンアナログとブロモクリプチンとの併用により、ブロモクリプチンの生体内利用率が上昇する可能性がある。

徐脈を誘発する薬剤（例：β 遮断薬）との併用では、本剤に関連した相加的な心拍数低下作用が起こるおそれがある。併用薬の用量調節を要することがある。

ビタミン K の吸収は本剤併用時に影響を受けない。

7.4 薬物代謝相互作用

公表データは限られているが、チトクローム P450 酵素による代謝が知られる化合物では、ソマトスタチンアナログが代謝クリアランスを低下させる可能性があり、その原因は成長ホルモンの抑制と考えられる。本剤もこの作用を有する可能性を排除できないことから、主として CYP3A4 により代謝され、治療指数が低い他剤（例：キニジン、テルフェナジン）は慎重に使用する必要がある。肝臓で代謝される薬剤では本剤投与中に代謝速度が低下するおそれがあり、併用薬の減量を検討する必要がある。

8 特定集団における使用

8.1 妊婦への投与

妊婦への投与リスクカテゴリーC

ランレオチドはラットおよびウサギでは胎児致死作用を示すことがわかっている。妊婦における適切な対照群を置いた試験は実施されていない。本剤の妊婦への投与は、胎児に対する潜在的なリスクを上回る治療上の有益性がある場合に限り実施する。

妊娠したラットに 2 週毎に 30 mg/kg（体表面積による比較でヒトの用量の 5 倍）を皮下投与した生殖試験では、胚/胎仔の生存率低下が示された。妊娠したウサギに 0.45 mg/kg/日（相対的な体表面積による比較でヒトの最大推奨用量 120 mg で投与したときの臨床曝露量の 2 倍）を皮下投与した試験では、胎仔生存率の低下および胎仔骨格/軟部組織異常の増加が示されている。

8.3 授乳婦への投与

ランレオチドがヒト母乳中に排泄されるかどうかは不明である。ヒト母乳中に排泄される薬剤は多い。本剤には動物において重篤な副作用がみられ、授乳中の乳児への影響も考えられるため、母体にとっての薬剤の重要性を考慮した上で、授乳の中止または投与の中止を決定する。

8.4 小児への投与

小児患者における安全性および有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

高齢患者を若年患者と比較した場合、安全性または有効性の総合結果に差は認められず、他の臨床経験報告でも高齢患者と若年患者との間に反応の差は確認されていないものの、一部高齢患者で感受性が強くなる可能性は否定できない。高齢者に予測されるランレオチドの血清中濃度は、若年健常者で十分な忍容性が得られる血清中濃度範囲に完全に含まれており、高齢患者に関して投与開始量を変更する必要はない。同様に、用量選択は治療反応に基づいて行うため、本剤の用量調節または維持量を変更する必要もない[用法および用量（2）および臨床薬理学（12.3）を参照]。

8.6 腎障害のある患者への投与

ランレオチドは、透析を受けている末期腎不全患者における検討はなされているが、軽度、中等度、および重度の腎障害のある患者における検討は実施されていないため、中等度および重度の腎障害のある患者では、本剤の投与開始用量を 60 mg とすることが望ましい。中等度または重度の腎障害のある患者において、Somatuline Depot 120 mg に用量変更し、投与間隔を 6 週または 8 週に延長することを考慮する場合は、注意すること［用法・用量 (2) および臨床薬理学 (12.3) を参照］。

8.7 肝障害のある患者への投与

中等度および重度の肝障害のある患者では、本剤の投与開始量を 60 mg とすることが望ましい。中等度または重度の肝障害のある患者において、Somatuline Depot 120 mg

に用量変更し、投与間隔を 6 週または 8 週に延長すること考慮する場合は、注意すること［用法・用量 (2) および臨床薬理学 (12.3) を参照］。

10 過量投与

過量投与が起きた場合は、症状管理を適応する。

本剤では、重篤なまたは副作用に至る過量投与が判明した市販後過量投与症例は認められていない。

過量投与の治療に関する最新情報は、米国毒物管理センター（National Poison Control Center）（電話番号 1-800-222-1222）から頻繁に提供されている。

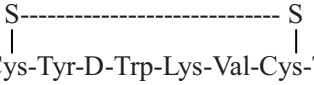
11 特性などの記述

Somatuline Depot（ランレオチド）注射剤 60 mg、90 mg、120 mg は深部皮下投与徐放製剤であり、原薬である酢酸ランレオチド（天然ソマトスタチンと同等の生物学的活性を有する合成オクタペプチド）および注射用水を含有する。

本剤は、ランレオチド 24.6%（w/w）を含むランレオチド過飽和バルク溶液を予め充填した ready-to-use 型無菌シリンジとして提供される。

各シリンジ中に以下を含む：	Somatuline Depot 60 mg	Somatuline Depot 90 mg	Somatuline Depot 120 mg
酢酸ランレオチド	79.8 mg	116.4 mg	155.5 mg
注射用水	186.2 mg	271.6 mg	363 mg

酢酸ランレオチドは、天然ホルモンであるソマトスタチンの合成環状オクタペプチドアナログである。酢酸ランレオチドの化学名は[cyclo S-S]-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-L-cysteinyl-L-threoninamide, acetate salt である。分子量は 1096.34（塩基）、アミノ酸配列は以下の通りである。



製剤の外形については、剤形および含量（3）を参照のこと。

12 臨床薬理学

12.1 作用機序

本剤の有効成分であるランレオチドは、天然ソマトスタチンのオクタペプチドアナログである。その作用機序は天然ソマトスタチンと同様であると考えられる。

12.2 薬力学

ランレオチドはヒトソマトスタチン受容体（SSTR）2 および 5 に高い親和性を示し、ヒト SSTR 1、3、および 4 に対する結合親和性は低い。ヒト SSTR 2 および 5 における作用が GH 阻害の主要機序と考えられる。ランレオチドはソマトスタチンと同じく、各種の内分泌、神経内分泌、外分泌、および傍分泌機能の阻害因子となる。

ランレオチドの主要薬力学作用は、GH 濃度および/または IGF-1 濃度を低下させることであり、これが先端巨大症患者における数値の正常化を可能にする〔臨床試験 (14) を参照〕。先端巨大症患者において、ランレオチドは用量依存的に GH 濃度を低下させる。本剤の単回投与後、血漿 GH 濃度は迅速に低下して 28 日以上維持される。

ランレオチドは、モチリン、胃抑制ペプチド、および膵ポリペプチドの基礎分泌を阻害するが、セクレチンの分泌に重大な影響は及ぼさない。また、食後の膵ポリペプチ

ド、ガストリン、コレシストキニン（CCK）の分泌も阻害する。健常被験者では、食後のインスリン分泌の低下および遅延を引き起こし、その結果一過性の軽度耐糖能異常が生じる。

ランレオチドは、食事性膵分泌を阻害し、十二指腸の重炭酸塩濃度およびアミラーゼ濃度を低下させ、一過性の胃液酸度の低下を引き起こす。

健常被験者では、ランレオチドが胆嚢の収縮性および胆汁分泌を阻害することがわかっている〔警告および使用上の注意（5）を参照〕。

健常被験者では、ランレオチドは上腸間膜動脈および門脈の食事性血流量増加を阻害するが、腎の基礎血流量ないし食事性血流量には影響を及ぼさない。また、腎血漿流量または腎血管抵抗にも影響を及ぼさない。ただし、ランレオチドの単回投与後、糸球体濾過率（GFR）および糸球体濾過比に一過性の低下が認められている。

健常被験者では、ランレオチド投与後にグルカゴン濃度に非有意な低下が認められた。先端巨大症のない糖尿病患者にランレオチドを持続投与（21 日）すると、投与開始後および終了後に血清グルコース濃度が一時的に 20～30%低下した。同濃度は 24 時間以内に正常値に戻った。インスリン濃度の有意な低下が記録されたのは投与前時点と第 1 日との間のみであった〔警告および使用上の注意（5）を参照〕。

ランレオチドは、健常被験者では甲状腺刺激ホルモン（TSH）の夜間分泌増加を阻害する。長期投与を受けている先端巨大症患者ではプロラクチン濃度を低下させる。

12.3 薬物動態

本剤は、薬剤と生理流体との相互作用により、注射部位に薬剤貯留を生じると考えられる。薬剤放出機序としては、貯留した薬剤が受動的に周囲の組織に拡散し、次いで血流中に吸収される可能性が最も高い。

健常被験者では、本剤の単回深部皮下投与後の絶対生物学的利用率平均値は、60 mg、90 mg、120 mg の用量でそれぞれ、73.4%、69.0%、78.4%であった。最高血漿中濃度（Cmax）平均値は 1 日目に 4.3～8.4 ng/mL となった。血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）および Cmax に関しては、単回投与した場合に線形性が示され、被験者間のバラツキが大きかった。本剤はランレオチドの徐放性放出を示し、半減期は 23～30 日であった。平均血清中濃度は 28 日間を通じて、90 mg および 120 mg では＞1 ng/mL、60 mg では＞0.9 ng/mL であった。

先端巨大症患者における反復投与薬物動態（PK）試験では、迅速な初期放出が認められ、投与後 1 日のうちにピーク値に達した。先端巨大症患者では、60～120 mg の用量について線形的薬物動態が認められた。定常状態の Cmax 平均値は 3.8±0.5 ng/mL、5.7±1.7 ng/mL、7.7±2.5 ng/mL となり、用量に伴い線形的に上昇した。平均蓄積比は 2.7 で、これは本剤の半減期の値の範囲と合致する。28 日毎に本剤の投与を受けている患者では、ランレオチドの定常状態の血清中トラフ濃度は 60 mg、90 mg、120 mg の用量でそれぞれ、1.8±0.3 ng/mL、2.5±0.9 ng/mL、3.8±1.0 ng/mL であった。初期バースト現象は限られ、プラトー状態での血清中濃度のピーク値からトラフ値への変動は低かった（81～108%）。

各用量については、臨床試験で 4 回以上投与後の結果も同程度であった（それぞれ 2.3±0.9 ng/mL、3.2±1.1 ng/mL、4.0±1.4 ng/mL）。

Somatuline Depot 120 mg に用量変更し、投与間隔を延長した用法を評価した研究から得た薬物動態データでは、定常状態における平均トラフ濃度は、投与間隔 8 週および 6 週で、それぞれ 1.6 ng/mL および 2.3 ng/mL であった。

特定集団

特定集団における Somatuline Depot の検討は実施されていないが、腎障害のある患者、肝障害のある患者、および高齢者におけるランレオチドの薬物動態は、ランレオチド速放性製剤 (IRF) 7 mcg/kg 静注により評価されている。

腎障害のある患者

ランレオチドの血清総クリアランスがほぼ半減し、その結果、半減期および AUC が 2 倍に上昇した。中等度から重度の腎障害のある患者では、Somatuline Depot の投与を 60 mg から開始すること。中等度および重度の腎障害のある患者において、Somatuline Depot 120 mg に用量変更し、投与間隔を 6 週または 8 週に延長することを考慮する場合は、注意すること。

高齢者

健常高齢被験者における試験では、健常若年被験者と比較してランレオチドの半減期が 85%上昇し、平均滞留時間（MRT）が 65%上昇したが、AUC、Cmax のいずれにも若年被験者と比較して変化はみられなかった。

肝障害のある患者

中等度から重度の肝障害のある被験者では、ランレオチドのクリアランスが 30%低下した。中等度から重度の肝障害のある患者では、Somatuline Depot の投与を 60 mg から開始すること。中等度および重度の肝障害のある患者において、Somatuline Depot 120 mg に用量変更し、投与間隔を 6 週または 8 週に延長することを考慮する場合は、注意すること。

排泄を評価した試験では、ランレオチドの＜5%が尿中に排泄され、0.5%未満が未変化体で糞便中から回収され、一部が胆道排泄されると考えられた。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

マウスおよびラットにおいて標準的ながん原性試験を実施した。マウスには酢酸ランレオチド 0.5、1.5、5、10、および 30 mg/kg を 1 日 1 回 104 週間皮下投与した。高用量の 30 mg/kg/日では、注射部位に線維性結合組織の皮膚腫瘍および皮下腫瘍が認められた。30 mg/kg/日では、AUC 値による曝露量が最大臨床用量 120 mg を 1 ヵ月毎に皮下投与したときの臨床曝露量の 3 倍となり、雌雄ともに線維肉腫が認められ、雄に悪性線維性組織球腫が認められた。ラットには、酢酸ランレオチド 0.1、0.2、および 0.5 mg/kg を 1 日 1 回 104 週間皮下投与した。0.5 mg/kg/日の用量では、曝露量が 120 mg を 1 ヵ月毎に皮下投与したときの臨床曝露量より低くなり、注射部位に線維性結合組織の皮膚腫瘍および皮下腫瘍の増加が認められた。げっ歯類における注射部位腫瘍の頻度の高さは、ヒトの 1 ヵ月毎の投与と比較して動物では投与頻度が高い（1 日 1 回）ためである可能性が高く、臨床的意義はないと考えられる。

遺伝子突然変異試験では、ランレオチドは細菌変異原性（Ames）試験でも、代謝活性化の有無に係わらずマウス悪性リンパ腫細胞試験でも、遺伝毒性を示さなかった。また、ヒトリンパ球における染色体異常検出試験および in vivo のマウス小核試験でも遺伝毒性を示さなかった。

ラットに交尾前から妊娠中まで継続して、体表面積当たりで（mg/m^2）ヒトの臨床曝露量（4 週毎に 120 mg）の 5 倍となる用量（30 mg/kg/2 週）を皮下投与すると受胎能が低下した。ヒト曝露量の 3 倍では、妊娠期間が統計学的に有意に延長し、分娩に若干の遅延があることが示唆された。先端巨大症のない動物にみられた受胎能低下は、酢酸ランレオチドの薬理学的活性（成長ホルモン分泌低下）による可能性が高い。

14 臨床試験

長期反復投与無作為化多施設共同試験 2 件により、本剤が先端巨大症患者における GH 濃度

および IGF-1 濃度の低下ならびに症状管理に及ぼす影響を検討した。

試験 1

1 年間の同試験では、4 週間の二重盲検プラセボ対照期間、16 週間の単盲検固定用量期間、および 32 週間の非盲検用量調節期間を設けた。生化学検査および既往歴に基づいて活動性先端巨大症患者を登録し、ソマトスタチンアナログまたはドパミン作動薬による前治療がある場合には 12 週間の休薬期間をおいた。

登録した患者は Somatuline Depot 60 mg、90 mg、120 mg、またはプラセボの単回深部皮下投与に無作為割付けした。4 週間後には固定用量期間に入り本剤を 4 回投与し、これに続く用量調節期間では 8 回投与して、52 週間（プラセボ期間も含む）で計 13 回の投与を実施した。投与は 4 週間隔で行った。用量調節期間では、患者別の GH 濃度および IGF-1 濃度に基づいて、必要に応じて 2 回（投与 4 回毎）の用量調節を実施した。

当初のプラセボ対照期間には計 108 例（男性 51 例、女性 57 例）を登録した。その半数（54/108 例）は、ソマトスタチンアナログまたはドパミン作動薬の投与を全く受けたことがないか、試験参加の 3 ヵ月以上前に中止しており、初回来院時の平均 GH 濃度が＞5 ng/mL であることとした。残る半数は試験登録前にソマトスタチンアナログまたはドパミン作動薬による前治療を受けており、試験登録時の平均 GH 濃度が＞3 ng/mL で、休薬後に平均 GH 濃度が少なくとも 100%上昇していることとした。

107 例がプラセボ対照期間を完了し、105 例が固定用量期間を完了し、99 例が用量調節期間を完了した。完了しなかった患者は、有害事象（5 例）または有効性の欠如（4 例）により試験を中止した。

試験 1 の二重盲検期間では、投与前時点から第 4 週までに平均 GH 濃度が＞50%低下した患者は、プラセボ群（0%、0/25 例）に対して、本剤投与患者では 83 例中計 52 例（63%）となり、60 mg 群、90 mg 群、120 mg 群のそれぞれ、52%、44%、90%が該当した。固定用量期間の第 16 週では、本剤投与例計 107 例の 72%で平均 GH 濃度が投与前値から＞50%低下し、60 mg 群、90 mg 群、120 mg 群のそれぞれ、68%（23/34 例）、64%（23/36 例）、84%（31/37 例）が該当した。最初の 16 週間に得られた有効性は、試験期間中維持された（表 3 を参照）。

表 3　　試験 1 の投薬期間別 GH 濃度および IGF-1 濃度に基づく有効性の総合結果

		投与前 N = 107	**1 回目用量調節前（16 週間）** N = 107	**2 回目用量調節前（32 週間）** N = 105	**最終的に得られた測定値*** N = 107
GH					
≦5.0 ng/mL	反応例の数（%）	20 (19%)	72 (67%)	76 (72%)	74 (69%)
≦2.5 ng/mL	反応例の数（%）	0 (0%)	52 (49%)	59 (56%)	55 (51%)
≦1.0 ng/mL	反応例の数（%）	0 (0%)	15 (14%)	18 (17%)	17 (16%)
GH 中央値	ng/mL	10.27	2.53	2.20	2.43
GH 低下率	低下率中央値	-	75.5	78.2	75.5
IGF-1					
正常値 [3]	反応例の数（%）	9 (8%)	58 (54%)	57 (54%)	62 (58%)
IGF-1 中央値	ng/mL	775.0	332.0[1]	316.5[2]	326.0
IGF-1 低下率	低下率中央値	-	52.3[1]	54.5[2]	55.4
IGF-1 正常値 [3]＋GH≦2.5 ng/mL	反応例の数（%）	0 (0%)	41 (38%)	46 (44%)	44 (41%)

[1]：n = 105、[2]：n = 102、[3]：年齢補正後、*：LOCF 法（最終観察値を繰り越す方法）

試験 2

同試験は 48 週間の非盲検非対照多施設共同試験で、IGF-1 濃度が年齢補正後の正常値上限の≧1.3 倍の患者を登録した。ソマトスタチンアナログ（本剤以外）またはドパミン作動薬の投与を受けていた患者では、最長 3 ヵ月間の休薬後の IGF-1 濃度がこの値であることとした。

患者は最初に 4 ヵ月間の固定用量期間に登録し、4 週間隔で Somatuline Depot 90 mg の深部皮下投与を 4 回実施した。その後、用量調節期間に入り、同期間開始時の GH 濃度および IGF-1 濃度に基づいて本剤の用量を調節して 4 回投与した後、必要に応じて再度用量を調節した。最大用量（120 mg）に増量した患者では以後の減量を認めなかった。

計 63 例（男性 38 例、女性 25 例）が試験の固定用量期間に参加し、57 例が 48 週間の投与を完了した。6 例が副作用（3 例）、その他の理由（2 例）、有効性の欠如（1 例）により試験を中止した。

本剤を 4 週間隔で 48 週間投与した後、被験先端巨大症患者の 43%（27/63 例）では年齢補正後の IGF-1 濃度が正常値となった。投与完了後の平均 IGF-1 濃度は、投与前時点の正常値上限の 2.5±1.1 倍に対して、正常値上限の 1.3±0.7 倍となった。

IGF-1 濃度の経時的低下は、対応する平均 GH 濃度の著明な低下と相関を示した。平均 GH 濃度が＜2.5 ng/mL の患者の割合は、固定用量期間後には 35%から 77%に有意に上昇し、試験終了時点では 85%となった。投与終了時点では、24/63 例（38%）が IGF-1 濃度正常値かつ GH 濃度≦2.5 ng/mL となり（表 4 を参照）、17/63 例（27%）が IGF-1 濃度正常値かつ GH 濃度＜1 ng/mL となった。

表 4　　試験 2 の投薬期間別 GH 濃度および IGF-1 濃度に基づく有効性の総合結果

		投与前 N = 63	1 回目用量調節前（12 週間） N = 63	2 回目用量調節前（28 週間） N = 59	最終的に得られた測定値* N = 63
IGF-1					
正常値 [1]	反応例の数（%）	0 (0%)	17 (27%)	22 (37%)	27 (43%)
IGF-1 中央値	ng/mL	689.0	382.0	334.0	317.0
IGF-1 低下率	低下率中央値	-	41.0	51.0	50.3
GH					
≦5.0 ng/mL	反応例の数（%）	40 (64%)	59 (94%)	57 (97%)	62 (98%)
≦2.5 ng/mL	反応例の数（%）	21 (33%)	47 (75%)	47 (80%)	54 (86%)
≦1.0 ng/mL	反応例の数（%）	8 (13%)	19 (30%)	18 (31%)	28 (44%)
GH 中央値	ng/mL	3.71	1.65	1.48	1.13
GH 低下率	低下率中央値	-	63.2	66.7	78.6[2]
IGF-1 正常値 [1]**＋GH≦2.5 ng/mL**	反応例の数（%）	0 (0%)	14 (22%)	20 (34%)	24 (38%)

[1]：年齢補正後、[2]：n = 62、*：LOCF 法（最終観察値を繰り越す方法）

年齢別および性別部分集団の検討では、本剤に対する反応に部分集団間で差は確認されなかった。種々の人種別部分集団では患者数が少数であったが、当該部分集団における本剤の有効性に関して懸念は生じなかった。

16　包装/保管および取り扱い

Somatuline Depot は、60 mg、90 mg、120 mg の含量で、乾燥天然ゴム製外筒に収めた 20 mm 注射針を装着した ready-to-use 型単回使用無菌充填済みポリプロプレン製シリンジとして供給される。各充填済みシリンジはラミネートパウチ内に密封包装して箱詰めされている。

NDC 15054-0600-01　　60-mg 無菌充填済みシリンジ

NDC 15054-0900-01　　90-mg 無菌充填済みシリンジ

NDC 15054-1200-02　　120-mg 無菌充填済みシリンジ

保管および取り扱い

本剤は 2〜8°C（36〜46°F）の冷蔵庫で、原包装内にて遮光保存する。投与 30 分前に冷蔵庫から本剤の密封パウチを取り出し、放置して室温とする。パウチは投与時まで密封しておく。

各シリンジは単回使用用である。包装に記載された使用期限を過ぎて使用してはならない。

17　患者カウンセリング情報

主治医は FDA 承認済みの患者向け添付文書の写し 1 部を提供し、その内容を患者とともに検討する。患者には、通常と異なる症状が現れた場合または既知の症状が持続ないし悪化した場合には、主治医または薬剤師に通知するよう指導する。

患者には、GH 濃度および IGF-1 濃度を正常値まで低下させることを目的に、その定期的な測定を通じて本剤に対する反応のモニタリングを受けるよう指導する。

製造者：
Ipsen Pharma Biotech
83870 Signes, France

販売者：
Tercica Inc. (Ipsen Group の子会社)
Brisbane, CA 94005 USA

患者向け説明書

Somatuline® Depot（ソマチュリン・ディーポ）

（ランレオチド）注射剤

初めて Somatuline® Depot の注射を受ける前、また、毎回の注射前にこの患者向け説明書を読んでください。新たな情報が掲載されていることがあります。この説明書で得られた情報は、自分の病状や治療について主治医と相談する代わりとはなりません。

Somatuline® Depot とは

Somatuline® Depot は、先端巨大症患者さんの長期治療のための処方薬で、次のような場合に使われます。

- 外科手術または放射線治療で十分な効果がみられなかった。
- 外科手術または放射線治療を受けることができない。

子どもに対する Somatuline® Depot の安全性や有効性は、わかっていません。

Somatuline® Depot の投与を受ける前に主治医にどのようなことを伝えるか

次に掲げることがらで該当するものがあれば、Somatuline® Depot の投与を受ける前に主治医に伝えてください。

- 胆嚢に問題がある。
- 糖尿病がある。
- 甲状腺に問題がある。
- 心臓に問題がある。
- 腎臓に問題がある。
- 肝臓に問題がある。
- ラテックスまたは天然乾燥ゴムにアレルギーがある。充填済みシリンジの注射針のカバーにゴムが含まれます。
- 妊娠しているか、妊娠を計画中である。Somatuline® Depot が胎児に害を与えるかどうかは、わかっていません。あなたが妊娠しているか、妊娠を計画中である場合は、主治医に伝えてください。
- 母乳での授乳中であるか、母乳での授乳を予定している。本剤が母乳中に移行するかどうかは不明です。本剤の投与を受けた場合の最善の哺育方法について主治医と相談してください。

使用している薬剤をすべて主治医に報告してください。これには、処方箋薬および非処方箋薬、ビタミン類、ハーブサプリメントなどが該当します。本剤と他剤の相互作用により副作用が生じるおそれがあります。また、本剤が他剤の作用に影響を及ぼしたり、他剤が本剤の作用に影響を及ぼしたりするおそれもあります。本剤または他の使用薬剤の用量を調節する必要も考えられます。

次の薬剤を使用している場合には必ず主治医に報告してください。

- インスリンなどの糖尿病薬
- シクロスポリン（Gengraf、ネオーラル、サンディミュン）
- ブロモクリプチン（パーロデル）

- β遮断薬などの心拍数を下げる薬

自分が服用している薬がわかるようにしておいてください。薬の一覧表をいつも携帯し、新しい薬が出された時は、それを主治医や薬剤師に見せてください。

Somatuline® Depot の投与法は

- 主治医の指示に従って、4 週間ごとに Somatuline® Depot の注射を 1 本ずつ受けることになります。あなたが投与を受ける Somatuline® Depot の量や注射の間隔を、主治医が変更することもあります。あなたが Somatuline® Depot を受ける期間は、主治医が説明してくれます。
- 本剤は、臀部の外側上部分に深部皮下注射します。
- Somatuline® Depot の注射は、毎回おしりの右側と左側に（交互に）場所を変えて注射しなければなりません。。
- Somatuline® Depot の治療を受けている間、主治医は、薬が効いているかどうかを確かめるために血液検査をすることがあります。また、主治医は、薬の量、Somatuline® Depot 注射の間隔を、必要に応じて変更することがあります。

Somatuline® Depot に考えられる副作用は

Somatuline® Depot では、次のような重大な副作用が起こるおそれがあります。

- **胆石。**次のような症状が 1 つでも現われた時は、主治医に伝えてください。
    - 胃（腹部）の右上辺りが突然痛くなる。
    - 右肩または肩甲骨の間が突然痛くなる。
    - 皮膚や両目の白目が黄色くなる。
    - 熱が出て、寒気がする。
    - 吐き気がする。
- **血糖値の変化（血糖値が高くなる、または、低くなる）。あなたが糖尿病の場合は、主治医の指示に従って、血糖値の検査を受けてください。特に Somatuline® Depot の注射を初めて受ける時や、Somatuline® Depot の量を変える場合には、主治医が糖尿病薬の量を変更することがあります。**
- **心拍数の低下**
- **高血圧**

Somatuline® Depot で最もよくみられる副作用は、次のようなものです。

- **下痢**
- **胃の辺りの痛み（腹痛）**
- **吐き気**
- **注射部位が痛い、かゆい、または硬くなる。**

不快に感じたり、なかなか消えない副作用が起きた時は、主治医に伝えてください。これら以外にも、Somatuline® Depot の副作用が起こる可能性があります。詳細については、主

治医か薬剤師に相談してください。

副作用に対する医学的アドバイスを受けたい時は、主治医に連絡してください。また、副作用を FDA に報告することもできます（電話番号：1-800-FDA-1088）。

Somatuline® Depot の安全で有効な使用に関する一般情報

薬は、患者向け説明書には記載されていない症状に対して処方されることもあります。この患者向け説明書は、Somatuline® Depot に関する最も重要な情報をまとめたものです。さらに詳しい情報を希望される場合は、主治医に相談してください。主治医または薬剤師に要請して、医療専門家向けに書かれた Somatuline® Depot の説明文書を入手することもできます。

詳しい情報についてはTERCICA に電話 (1-866-837-2422) で問い合わせるか、ウェブサイト (www.somatulinedepot.com) をご覧ください。

発行：2007 年 8 月

改訂：2011 年 3 月

Somatuline® Depot　製造者：Ipsen Pharma Biotech SAS BP (住所‐707 Signes, 83030 Toulon Cedex 9, France) ．販売者：Ipsen Pharma SAS (住所‐65 quai Georges Gorse, 92650, Boulogne Billancourt Cedex, France) ．

[redacted]

Lanreotide Autogel

Solution for deep subcutaneous injection

COMPANY CORE SAFETY INFORMATION

[redacted]

以下、69 ページまで非開示のため省略

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
製造販売承認申請

1.7　同種同効品一覧表

帝人ファーマ株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表 3

1.7　同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表(1)

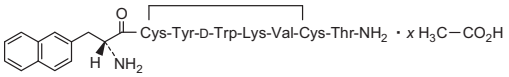
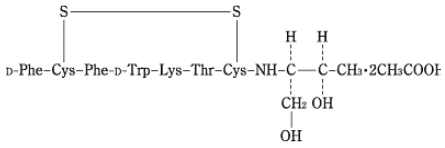
	申請製剤	既承認薬
一般的名称	ランレオチド酢酸塩	オクトレオチド酢酸塩
販売名	ソマチュリン皮下注 60 mg ソマチュリン皮下注 90 mg ソマチュリン皮下注 120 mg	サンドスタチン LAR 筋注用 10mg サンドスタチン LAR 筋注用 20mg サンドスタチン LAR 筋注用 30mg
会社名	帝人ファーマ株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月	—	2004 年 4 月「消化管ホルモン産生腫瘍、先端巨大症・下垂体性巨人症」 2011 年 3 月「消化管神経内分泌腫瘍」
再審査年月 再評価年月	—	2011 年 3 月 —
規制区分	処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式		
剤型・含量	注射剤、60, 90, 120 mg/ 1 シリンジ	注射剤、10, 20, 30 mg/ 1 バイアル
効能・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）	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）
用法・用量	通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 ヵ月間、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。	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。
使用上の注意	【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 〈効能･効果に関連する使用上の注意〉 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。	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 〈効能･効果に関連する使用上の注意〉 (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。

表 1.7-1　同種同効品一覧表(1)（続き）

	申請製剤	既承認薬
一般的名称	ランレオチド酢酸塩	オクトレオチド酢酸塩
使用上の注意	〈用法･用量に関連する使用上の注意〉 (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。 (2) 用量は 120 mg 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、30 mg 単位で適宜増減できる。なお、120 mg 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。 (3) 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、60 mg を開始用量として 4 週毎に 3 ヵ月間、深部に皮下投与した後、120 mg を上限として 30 mg 単位で適宜増減すること。（【薬物動態】の項参照） (4) 本剤 60 mg 又は 90 mg にて良好で安定した状態を示す患者には、本剤 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。 【使用上の注意】 1.重要な基本的注意 (1) 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。 (2) 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。 (3) 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。 (4) 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。 (5) 先端巨大症・下垂体性巨人症では、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。 (6) 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。	〈用法･用量に関連する使用上の注意〉 (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箇所に注射する。 【使用上の注意】 1. 重要な基本的注意 (1) 成長ホルモン産生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。 (2) 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互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスの変化による一過性の低又は高血糖を伴うことがあるので、投与開始時及び低又は高血糖のために投与量を変更する場合は患者を十分に観察すること。 (3) 先端巨大症・下垂体性巨人症では、成長ホルモン及びインスリン様成長因子-I/ソマトメジン-C を定期的に測定することが望ましい。 (4) 長期投与により胆石が形成されたとの報告があるので、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。 (5) 消化管神経内分泌腫瘍に対し使用する場合には、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。 (6) 消化管神経内分泌腫瘍に本剤を使用する際には、関連文献（「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）」等）を熟読すること。

表 1.7-1　同種同効品一覧表(1)（続き）

<table>
<tr><th></th><th>申請製剤</th><th>既承認薬</th></tr>
<tr><td>一般的名称</td><td>ランレオチド酢酸塩</td><td>オクトレオチド酢酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>2. 相互作用

〔併用注意〕（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状･措置方法</th><th>機序･危険因子</th></tr>
<tr><td>シクロスポリン（経口剤）</td><td>シクロスポリンの血中濃度が低下することがある。</td><td>本剤がシクロスポリンの消化管吸収を阻害するため。（【薬物動態】の項参照）</td></tr>
<tr><td>インスリン製剤及び血糖降下薬</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>ブロモクリプチン</td><td>ブロモクリプチンのAUCが上昇したとのオクトレオチド（類薬）の報告がある。</td><td>機序は不明である。</td></tr>
<tr><td>CYP3A4で代謝される薬剤　キニジン等</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>
3. 副作用
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28例（43.8%）、下痢27例（42.2%）、白色便23例（35.9%）、胆石症16例（25.0%）、腹痛10例（15.6%）、注射部位疼痛9例（14.1%）等であった。</td><td>2. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状･措置方法</th><th>機序･危険因子</th></tr>
<tr><td>シクロスポリン</td><td>シクロスポリンの血中濃度が低下することがある。</td><td>本剤がシクロスポリンの吸収を阻害するため。</td></tr>
<tr><td>インスリン製剤</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>ブロモクリプチン</td><td>ブロモクリプチンのAUCが上昇したとの報告がある。</td><td>機序は不明である。</td></tr>
</table>
3. 副作用.
先端巨大症・下垂体性巨人症については、国内臨床試験では総症例22例中20例（90.9%）に副作用が認められ、主なものは注射部位硬結5例（22.7%）、注射部位疼痛、血中ブドウ糖増加各4例（18.2%）、胆石症、胆管拡張、腎嚢胞各3例（13.6%）であった。また海外臨床試験では総症例261例中172例(65.9%)に副作用が認められ、主なものは下痢88例(33.7%)、腹痛63例（24.1%）、鼓腸放屁62例（23.8%）、注射部位疼痛37例（14.2%）、胆石症32例（12.3%）であった。
消化管ホルモン産生腫瘍については、国内臨床試験では総症例2例に対し、注射部位硬結及び胆石症が1例ずつ認められた。また海外臨床試験では総症例92例中43例（46.7%）に副作用が認められ、主なものは胆石症11例（12.0%）、便秘9例（9.8%）、鼓腸放屁8例(8.7%)、腹痛7例(7.6%)、嘔気5例(5.4%)であった。
なお、下痢、腹痛及び嘔気等の消化器症状は、その多くが本剤投与後1ヵ月以内に認められたものであった。
（承認時までの集計）
先端巨大症・下垂体性巨人症を対象とした市販後の使用成績調査では、総症例167例中68例（40.7%）に副作用が認められ、主なものは胆石症14例(8.4%)、注射部位疼痛9例（5.4%）、下痢8例（4.8%）、脱毛症6例（3.6%）であった。また、消化管ホルモン産生腫瘍を対象とした市販後の使用成績調査では、総症例33例中3例（9.1%）に副作用が認められた。
（再審査終了時までの集計）
副作用の発現頻度は、承認時までの国内臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。なお、自発報告又は海外において認められた副作用は頻度不明とした。</td></tr>
</table>

表 1.7-1　同種同効品一覧表(1)（続き）

<table>
<tr><th></th><th>申請製剤</th><th>既承認薬</th></tr>
<tr><td>一般的名称</td><td>ランレオチド酢酸塩</td><td>オクトレオチド酢酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(1) 重大な副作用
徐脈（頻度不明）
徐脈を起こすことがあるので、観察を十分に行い、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。また、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。

(2) その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th>頻度
種類</th><th>頻度不明注1)</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>胃腸</td><td>消化不良、膵炎</td><td>下痢、白色便、腹痛、腹部膨満、鼓腸、悪心</td><td>腹部不快感、嘔吐、便秘、硬便、血中アミラーゼ増加</td></tr>
<tr><td>全身</td><td></td><td>倦怠感</td><td>異常感、疲労</td></tr>
<tr><td>肝・胆道系</td><td>胆管拡張、AST(GOT)異常、ALT(GPT)異常、血中ビリルビン異常</td><td>胆石症</td><td>AST(GOT) 増加、ALT(GPT)増加、血中ビリルビン増加、ALP 増加、</td></tr>
<tr><td>皮膚・皮下組織</td><td></td><td>脱毛</td><td></td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td>不眠</td><td></td><td>頭痛、傾眠、めまい</td></tr>
<tr><td>内分泌系</td><td></td><td></td><td>TSH 減少、プロラクチン減少</td></tr>
<tr><td>代謝・栄養障害</td><td>糖尿病、高血糖症</td><td></td><td>ヘモグロビン A1c 増加、耐糖能異常、低血糖症、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少</td></tr>
<tr><td>注射部位</td><td>腫瘤、結節</td><td>硬結、疼痛、そう痒感</td><td>紅斑</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>ほてり、血中ナトリウム減少</td><td></td><td>白血球数増加、体重減少</td></tr>
</table>
注 1）自発報告又は海外での報告が認められている 。</td><td>(1) 重大な副作用（頻度不明）
1) アナフィラキシー様症状：
オクトレオチド酢酸塩製剤を投与した場合、血圧低下、呼吸困難、気管支痙攣等のアナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、皮疹、そう痒、蕁麻疹、発疹を伴う末梢性の浮腫等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。また、その後の投与は行わないこと。
2) 徐脈（1.3%）：
オクトレオチド酢酸塩製剤を投与した場合、重篤な徐脈を起こすことがあるので、観察を十分に行い、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。また、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。

(2) その他の副作用
1) 国内臨床試験及びその他
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th><th>5%以上</th><th>1%～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>発赤</td><td>—</td><td>—</td><td>発疹、そう痒</td></tr>
<tr><td>内分泌障害</td><td>甲状腺機能低下症</td><td>—</td><td>—</td><td>甲状腺機能障害（甲状腺刺激ホルモン（TSH）減少、総サイロキシン（T_4）減少及び遊離 T_4 減少等）</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td>耐糖能異常注)、脱水</td><td>—</td><td>高血糖注)</td><td>低血糖注)、ALP 上昇</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>—</td><td>—</td><td>頭痛</td><td>めまい</td></tr>
<tr><td>呼吸器障害</td><td>呼吸困難</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>膵炎、胃部不快感、腹痛、嘔吐</td><td>—</td><td>下痢、便秘、腹部膨満</td><td>白色便、食欲不振、嘔気、鼓腸放屁</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>ビリルビン上昇、AST（GOT）上昇</td><td>胆石症</td><td></td><td>肝機能異常、胆管拡張、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇、</td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>—</td><td>—</td><td>脱毛</td><td>—</td></tr>
<tr><td>腎及び尿路障害</td><td>—</td><td>—</td><td>腎嚢胞</td><td>—</td></tr>
<tr><td>全身障害</td><td>けん怠感</td><td>—</td><td>疲労感</td><td>—</td></tr>
<tr><td>注射部位</td><td>—</td><td>疼痛</td><td>硬結、腫脹</td><td>発赤</td></tr>
</table>
注）：「重要な基本的注意(2).」の項参照</td></tr>
</table>

表 1.7-1　同種同効品一覧表(1)（続き）

	申請製剤	既承認薬
一般的名称	ランレオチド酢酸塩	オクトレオチド酢酸塩
使用上の注意	4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ウサギ）で、本薬 0.45 mg/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。] (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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。] 6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[国内での使用経験がない。] 7. 適用上の注意 (1) 投与経路 深部皮下のみに投与し、静脈内には投与しないこと。 (2) 投与前 1) 投与前（30 分程度）に冷蔵庫より取り出し、室温に戻してから投与すること。 2) 投与直前にラミネート包装を開封し、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。 (3) 投与時 1) 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。 2) 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。 3) 注射針を皮膚面に垂直に根元まで素早く刺し、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。 4) 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。 5) 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。 6) 注射部位をもまないように患者に指導すること。	4.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕 6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 7. 過量投与 海外において、悪性腫瘍患者に本剤 90mg を 4 週毎に 2 回、2 週毎に 4 回又は 1 週毎に 6 回投与した臨床試験で、副作用として消化管障害（下痢、腹痛等）及び注射部位反応（疼痛、炎症等）が認められたが、重篤なものはなかった。また、海外において、オクトレオチド酢酸塩注射液（皮下注用）をオクトレオチドとして 1.0mg 単回静脈内投与したところ、心拍数の一時的な低下、顔面潮紅、腹部痙直、下痢、空腹感、嘔気がみられたとの報告がある。このような症状が認められた場合には、必要に応じ対症療法を行うこと。 8.適用上の注意 (1) 投与経路 筋肉内のみに投与し、静脈内には投与しないこと。 (2) 投与方法 1) 注射筒は 5mL のルアーロック式注射筒を用いること。（通常の注射筒を用いた場合、注射針が外れる可能性がある。） 2) 注射針は 19 又は 20 ゲージを用いること。 3) 筋肉内注射にあたっては下記の点に注意すること。 [1] 注射部位は殿部の左右外側上部とし、三角筋等他の筋には投与しないこと。 [2] 繰り返し投与にあたっては左右交互に注射し、同一部位への投与は 3 ヵ月間は行わないこと。 [3] 神経走行部位及び血管内への投与を避けること。 [4] 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。 [5] 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。 [6] 注射部位をもまないように患者に指示すること。 (3) 専用分散液のアンプルカット時 本剤の専用分散液はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。 (4) 調製方法 1) 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。 2) 懸濁液の粒子が沈降している場合は、泡立てない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。

表 1.7-1　同種同効品一覧表(1)（続き）

	申請製剤	既承認薬
一般的名称	ランレオチド酢酸塩	オクトレオチド酢酸塩
使用上の注意	8. その他の注意 (1) 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。 (2) 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。一方、ランレオチド製剤による臨床試験及び外国の市販後において、投与部位での腫瘍発生は報告されていない。	9. その他の注意 (1) 海外においてオクトレオチド酢酸塩注射液により消化管ホルモン産生腫瘍の症状が管理されていた患者で症状管理が不可能になり、急激に症状が再発したとの報告がある。 (2) オクトレオチド酢酸塩製剤を反復投与した患者に、抗オクト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。 (3) 本剤により脂肪の吸収が低下する可能性がある。〔海外においてオクトレオチド酢酸塩注射液の投与中に糞中の脂肪が増加したとの報告がある。〕 (4) 海外においてオクトレオチド酢酸塩注射液を投与された患者で、血清ビタミンB12の低下、シリングテストでの異常値がみられたとの報告がある。
添付文書作成年月	(案) 2012年5月	2011年11月改訂（第6版）

表 1.7-2　同種同効品一覧表(2)

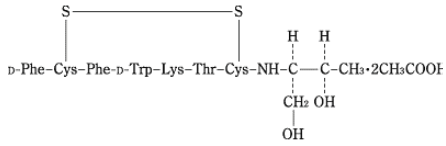
	既承認薬	既承認薬
一般的名称	オクトレオチド酢酸塩	ペグビソマント（遺伝子組換え）
販売名	サンドスタチン皮下注用 50μg サンドスタチン皮下注用 100μg	ソマバート皮下注用 10mg ソマバート皮下注用 15mg ソマバート皮下注用 20mg
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	ファイザー株式会社
承認年月	1989 年 3 月「消化管ホルモン産生腫瘍に伴う諸症状の改善」 1991 年 6 月「先端巨大症・下垂体性巨人症における成長ホルモン、ソマトメジン-C 分泌過剰状態及び諸症状の改善」 2004 年 10 月「進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善」	2007 年 1 月
再審査年月 再評価年月	2005 年 1 月 —	— —
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式		—
剤型・含量	注射剤、50, 100 μg / 1 アンプル	注射剤、10, 15, 20 mg / 1 バイアル
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. 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） 3. 進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善	下記疾患における IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態および諸症状の改善 先端巨大症（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）
用法・用量	1. 消化管ホルモン産生腫瘍、先端巨大症・下垂体性巨人症の場合 通常、成人にはオクトレオチドとして 1 日量 100 又は 150μg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 1 日量 300μg まで漸増し、2〜3 回に分けて皮下投与する。なお、症状により適宜増減する。 2. 進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の場合 通常、成人にはオクトレオチドとして 1 日量 300μg を 24 時間持続皮下投与する。なお、症状により適宜増減する。	通常、成人にはペグビソマント（遺伝子組換え）として初日に 40mg（タンパク質部分）を 1 日 1 回皮下投与する。2 日目以降は 1 日 1 回 10mg（タンパク質部分）を投与する。なお、血清中 IGF-I 値及び症状に応じて、1 日量 30mg（タンパク質部分）を上限として、5mg（タンパク質部分）ずつ適宜増減する。
使用上の注意	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 〈効能･効果に関連する使用上の注意〉 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〉 1. 進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状について､本剤の投与量の増量と効果の増強の関係は、確立されていない（「重要な基本的注意 5.」の項参照）。 2. 進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状に対して本剤を継続投与する際には、患者の病態の観察を十分に行い、7 日間毎を目安として投与継続の可否について慎重に検討すること。	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 【用法･用量に関連する使用上の注意】 (1) 本剤の投与にあたっては、4〜8 週間隔で血清中 IGF-I 値を測定し、その値が性別・年齢別正常値内に収まる範囲で投与量の調整を行うこと。[「臨床検査結果に及ぼす影響」、「その他の注意」の項参照] (2) 初期維持用量での投与時、あるいは継続治療中に最低用量まで減量しても、血清中 IGF-I 値が正常範囲の下限を下回った場合には、本剤の休薬あるいは投与中止を考慮すること。 (3) 本剤を 3 カ月以上投与しても、血清中 IGF-I 値の正常化が認められずかつ血清中 IGF-I 値の低下傾向も認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

表 1.7-2　同種同効品一覧表(2)（続き）

<table>
<tr><th></th><th>既承認薬</th><th>既承認薬</th></tr>
<tr><td>一般的名称</td><td>オクトレオチド酢酸塩</td><td>ペグビソマント（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>【使用上の注意】
1 .重要な基本的注意
(1) 成長ホルモン産生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。
(2) 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互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスの変化による一過性の低又は高血糖を伴うことがあるので、投与開始時及び低又は高血糖のために投与量を変更する場合は患者を十分に観察すること。
(3) 先端巨大症・下垂体性巨人症では、成長ホルモン及びソマトメジン-C を定期的に測定することが望ましい。
(4) 長期投与により胆石が形成されたとの報告があるので、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 線による胆のう及び胆管検査を受けることが望ましい。
(5) 進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状に対して必要時増量投与を行う場合は、低体重、悪液質等の患者の状態に注意し、慎重な監視のもとで投与すること。

2. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状･措置方法</th><th>機序･危険因子</th></tr><tr><td>シクロスポリン</td><td>シクロスポリンの血中濃度が低下することがある。</td><td>本剤がシクロスポリンの吸収を阻害するため。</td></tr><tr><td>インスリン製剤</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>ブロモクリプチン</td><td>ブロモクリプチンの AUC が上昇したとの報告がある。</td><td>機序は不明である。</td></tr></table></td><td>【使用上の注意】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
インスリン又は経口血糖降下剤による治療を受けている患者［「相互作用」の項参照］
2. 重要な基本的注意
(1) 成長ホルモン産生下垂体腫瘍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、定期的に MRI 検査等を行い患者の状態を十分観察すること。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。
(2) ALT（GPT）、AST（GOT）が上昇することがあるので、以下の点に注意すること。
1) 本剤投与開始時
本剤投与開始前には必ず肝機能検査（ALT（GPT）、AST（GOT）等）を行うなど臨床検査値及び臨床症状を十分に観察し、投与の開始を検討すること。
2) 本剤投与中
本剤投与開始後 1 年間は 1 カ月に 1 回、以後は定期的に肝機能検査を行うこと。また、本剤投与中に、肝障害を示唆する症状（疲労、悪心、嘔吐、腹痛、黄疸）が発現した場合には、適宜肝機能検査を行い、肝障害が確認された場合には本剤の投与を中止すること。
患者に対し、本剤使用中に肝障害を示唆する症状があらわれた場合には、本剤の使用を中止し、直ちに連絡するよう指導すること。
(3) 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の指導、監督のもとで投与を行い、患者自らが確実に投与できることを確認した上で、自己投与を行うようにすること。

3. 相互作用
本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状･措置方法</th><th>機序･危険因子</th></tr><tr><td>インスリン製剤
経口血糖降下剤</td><td>低血糖症状があらわれることがあるので、これらの薬剤の用量を減量するなど注意すること。</td><td>本剤投与により成長ホルモンの作用が抑制されることに伴い、インスリン感受性が高くなるため。</td></tr><tr><td>麻薬</td><td>本剤の血清中 IGF-I 低下作用を減弱させる可能性がある。</td><td>麻薬の血清中成長ホルモン濃度上昇作用による影響の可能性が考えられる。</td></tr></table></td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表(2)（続き）

	既承認薬	既承認薬
一般的名称	オクトレオチド酢酸塩	ペグビソマント（遺伝子組換え）
使用上の注意	3. .副作用 消化管ホルモン産生腫瘍及び先端巨大症・下垂体性巨人症においては、総症例 498 例中何らかの副作用が報告されたのは 185 例（37.1%）であった。主な副作用は注射部疼痛 53 件（10.6%）、嘔気 47 件（9.4%）、胃部不快感 31 件（6.2%）、下痢 30 件（6.0%）、嘔吐 16 件（3.2%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） 進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善を目的とした臨床試験においては、総症例 38 例中 12 例（31.6%）に何らかの副作用が報告された。主な副作用は γ-GTP 上昇 16.7%（5/30）、ALT（GPT）上昇 10.0%（3/30）、ALP 上昇 10.0%（3/30）、AST（GOT）上昇 6.7%（2/30）、嘔気 5.3%（2/38）等であった（副作用発現症例数/安全性評価対象症例数）。　（承認時までの集計） (1) 重大な副作用（頻度不明） 1) アナフィラキシー様症状： 血圧低下、呼吸困難、気管支痙攣等のアナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、皮疹、そう痒、蕁麻疹、発疹を伴う末梢性の浮腫等があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、その後の投与は行わないこと。 2) 徐脈： 本剤を投与した場合、投与直後に重篤な徐脈を起こすことがあるので、観察を十分に行い、徐脈が認められた場合には直ちに投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。また、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。	4. .副作用 国内臨床試験における安全性評価対象例 18 例中、副作用の発現症例は、16 例（88.9%）であった。その主なものは、注射部位反応 4 例（22.2%）、AST（GOT）増加 3 例（16.7%）、ALT（GPT）増加 3 例（16.7%）、腹痛 3 例（16.7%）、胃不快感 2 例（11.1%）、下痢 2 例（11.1%）、鼻咽頭炎 2 例（11.1%）、頭痛 2 例（11.1%）、倦怠感 2 例（11.1%）、注射部位出血 2 例（11.1%）、血中コレステロール増加 2 例（11.1%）等であった（承認時までの調査の集計）。 海外臨床試験における安全性評価対象例 160 例中、副作用の発現症例は、69 例（43.1%）であった。その主なものは、頭痛 9 例（5.6%）、注射部位反応 8 例（5.0%）、疲労 7 例（4.4%）、体重増加 6 例（3.8%）、注射部位出血 5 例（3.1%）、限局性皮下脂肪貯留 5 例（3.1%）、多汗症 5 例（3.1%）等であった（承認時までの調査の集計）。

表 1.7-2　同種同効品一覧表(2)（続き）

	既承認薬	既承認薬
一般的名称	オクトレオチド酢酸塩	ペグビソマント（遺伝子組換え）
使用上の注意	(2) その他の副作用	＜国内試験及び海外試験による集計＞

	頻度不明	5%以上	0.1%～5%未満
過敏症	そう痒、発赤		発疹
内分泌障害	甲状腺機能低下症、甲状腺機能障害（甲状腺刺激ホルモン（TSH）減少、総サイロキシン（T_4）減少及び遊離 T_4 減少等）		
代謝及び栄養障害	耐糖能異常[注 1)]、脱水		低血糖、高血糖[注 1)]
神経系障害	めまい		頭痛
呼吸器障害	呼吸困難		
胃腸障害	膵炎、鼓腸放屁	嘔気、胃部不快感、下痢	嘔吐、便秘、腹痛、食欲不振、白色便、腹部膨満
肝胆道系障害	肝機能異常		AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇、胆石[注 2)]
皮膚及び皮下組織障害			発赤、皮膚そう痒感、脱毛
全身障害			疲労・けん怠感
注射部位	刺激感、刺痛、腫脹、灼熱感	疼痛	発赤、硬結

注 1)「重要な基本的注意 2.」の項参照
注 2)「重要な基本的注意 4.」の項参照

	3% 以上	1% ～ 3% 未満	1%未満	頻度不明[注)]
過敏症				アナフィラキシー様反応
血液		出血傾向	白血球増加症、血小板数減少、白血球数減少	
代謝異常		糖尿病、低血糖症、限局性皮下脂肪貯留、グリコヘモグロビン増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加	高脂血症、血中ブドウ糖増加、肥満	
精神・神経系	頭痛	振戦、浮動性めまい、傾眠、異常な夢、浅眠	感覚減退、健忘、突発的睡眠、ナルコレプシー、過眠症、リビドー亢進、錯乱状態、怒り、不眠症、無感情、末梢ピリピリ感	
感覚器		眼痛	眼精疲労、眼圧迫感、視力低下、眼球運動異常、メニエール病、耳鳴	
循環器		血圧上昇、高血圧	ほてり、不整脈	
呼吸器			低換気	
消化器	下痢	悪心、嘔吐、胃不快感、鼓腸、腹部膨満、腹痛、軟便、便秘	口内乾燥、歯間の増大、歯肉腫脹、流涎過多、消化不良、痔核	
肝臓		AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査値異常	肝酵素上昇、血中アルカリホスファターゼ増加	
皮膚		そう痒症、多汗症	顔面腫脹、丘疹、紅斑、紅斑性皮疹、挫傷発生の増加傾向、寝汗、皮膚乾燥、皮膚乾燥・皮膚過敏、皮膚疼痛	
筋・骨格系		関節痛	関節炎、筋痛、頚部痛	
腎臓			血尿、尿潜血陽性、多尿、蛋白尿、腎機能障害	

表 1.7-2　同種同効品一覧表(2)（続き）

	既承認薬	既承認薬
一般的名称	オクトレオチド酢酸塩	ペグビソマント（遺伝子組換え）
使用上の注意		全身症状 / 疲労 / インフルエンザ様疾患、空腹感、末梢性浮腫、無力症、倦怠感 / 異常感、創傷治癒不良、発熱、胸部不快感 / 注射部位 / 注射部位出血、注射部位反応 / 注射部位紅斑、注射部位疼痛 / 注射部位腫脹 / その他 / 体重増加 / 鼻咽頭炎 / 挫傷、乳房腫瘤、総蛋白減少 / 注：自発報告のため頻度不明 発現頻度は承認時の国内試験及び海外試験の結果に基づいている。
	4.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。
	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ウサギを用いた初期胚発生に関する試験では、ペグビソマント 10mg（タンパク質部分）/kg/日投与群で着床後の吸収胚数の増加が認められたが、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験においては 10mg（タンパク質部分）/kg/日までの投与量で催奇形性を示唆する所見は認められなかった。] (2) 授乳婦 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤の乳汁中への移行は不明である。〕
	6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
		8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は構造的に成長ホルモンと極めて類似しており、交叉反応が起こるため、通常の測定法による血清中成長ホルモン濃度の測定値が高値を示すことがある。更に、本剤投与中は血清成長ホルモン濃度が上昇することがある。したがって、血清中 IGF-I 値をもとに本剤の用量調整を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「その他の注意」の項参照〕
	7. 過量投与 海外において、本剤の 1,000μg 単回静脈内投与により心拍数の一時的な低下、顔面潮紅、腹部痙直、下痢、空腹感、嘔気がみられたとの報告がある。また、海外において、成人に対し、本剤 2,400～6,000μg/日の持続静脈内投与（100～250μg/時間）又は皮下投与（3,000μg/日）により、不整脈、低血圧、心停止、脳低酸素症、膵炎、脂肪肝、下痢、脱力、嗜眠、体重減少、肝腫大及び乳酸アシドーシスがみられたとの報告がある。海外において、小児に対し、本剤を持続静脈内投与（500μg/時間）したところ、軽度の高血糖がみられたとの報告がある。このような症状が認められた場合には、必要に応じ対症療法を行うこと。	9. 過量投与 海外において過量投与の症例が 1 例報告されている。 (1) 症状 7 日間にわたり本剤 80mg（タンパク質部分）/日を投与し、投与中に軽度の無力症と口内乾燥感の程度が悪化した。過量投与の約 1 週間後に、不眠、疲労の増強、末梢性浮腫、振戦が発現した。 (2) 処置 本剤の過量投与が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、IGF-I 値が正常範囲の下限値以上に回復するまでは再投与しないこと。

表 1.7-2　同種同効品一覧表(2)（続き）

	既承認薬	既承認薬
一般的名称	オクトレオチド酢酸塩	ペグビソマント（遺伝子組換え）
使用上の注意	8.適用上の注意 (1) 投与時 皮下注射にあたっては、組織、神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。 1) 神経走行部位を避けるように注意すること。 2) 繰返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど同一部位を避けて行うこと。 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。 4) 注射部位に疼痛をみることがある。 (2) アンプルカット時 本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。 (3) 持続皮下投与時 持続皮下投与時の各種シリンジポンプ等医薬品注入器の具体的な使用方法については、注入機器の使用説明書[注3)]及びノバルティス ファーマ社作成使用手引き[注4)]の内容を熟知して使用すること。 注 3) 当該注入機器の製造販売業者作成の添付文書及び取扱い説明書 注 4) 本剤の注入速度の設定方法、注入液量の調整方法についての解説 9. その他の注意 (1) 海外において本剤により消化管ホルモン産生腫瘍の症状が管理されていた患者で症状管理が不可能になり、急激に症状が再発したとの報告がある。 (2) オクトレオチド酢酸塩製剤を反復投与した患者に、抗オクト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。 (3) 本剤により脂肪の吸収が低下する可能性がある。〔海外において本剤の投与中に糞中の脂肪が増加したとの報告がある。〕 (4) 海外において本剤を投与された患者で、血清ビタミン B_{12} の低下、シリングテストでの異常値がみられたとの報告がある。	10. 適用上の注意 本剤の使用に際しては、以下の点に注意すること。 (1)アンプルカット時 添付の注射用水のアンプルは、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすること。 (2)調製時 用時、本剤のバイアルに添付の注射用水を 1mL 加える。バイアルを両手に挟み、薬剤の粉末が溶けるように両手の中でゆっくりと転がして溶解すること（激しく振盪しないこと）。バイアルのキャップのゴムの部分をアルコール綿で清拭し、バイアル内の薬液（1mL）を全てシリンジに吸い上げること。 (3)投与時 本剤は皮下注射のみに使用すること。 注射部位の有害事象（出血、紅斑、疼痛、腫脹等）が報告されているので、注射部位を上腕、太腿、腹部、臀部等広範囲に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰返し注射しないこと。発赤、湿疹、損傷のある部位は避けること。 (4) 調製後の使用 溶解後はできるだけ速やかに使用すること。 11.その他の注意 本剤は成長ホルモン受容体拮抗剤であるため、血清中成長ホルモンが高値を示していても、成長ホルモン分泌不全状態を生じる可能性がある。したがって、血清中 IGF-I 値をもとに本剤の用量調整を行うとともに、成長ホルモン分泌不全状態の臨床徴候及び症状に注意すること。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照］
添付文書作成年月	2009 年 6 月改訂 (第 11 版)	2012 年 1 月改訂（第 3 版）

表 1.7-3　同種同効品一覧表(3)

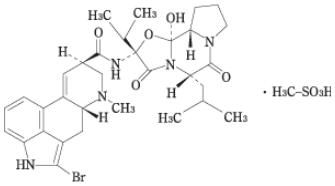
	既承認薬
一般的名称	ブロモクリプチンメシル酸塩
販売名	パーロデル錠 2.5mg
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月	1978 年 8 月「末端肥大症・下垂体性巨人症」 1983 年 5 月「高プロラクチン血症」 1985 年 4 月「パーキンソン症候群」
再審査年月	1988 年 9 月「産褥性乳汁分泌抑制、乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）」 1991 年 3 月「パーキンソン症候群」
再評価年月	—
規制区分	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	
剤型・含量	錠剤、2.5 mg / 錠
効能・効果	末端肥大症 下垂体性巨人症 乳汁漏出症 産褥性乳汁分泌抑制 高プロラクチン血性排卵障害 高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る） パーキンソン症候群
用法・用量	末端肥大症 下垂体性巨人症 通常、ブロモクリプチンとして 1 日 2.5mg～7.5mg を 2～3 回に分けて食直後に経口投与する。 なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。 乳汁漏出症 産褥性乳汁分泌抑制 高プロラクチン血性排卵障害 高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る） 通常、ブロモクリプチンとして 1 日 1 回 2.5mg を夕食直後に経口投与し、効果をみながら 1 日 5.0～7.5mg まで漸増し、2～3 回に分けて食直後に経口投与する。 なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。 パーキンソン症候群 通常、ブロモクリプチンとして 1 日 1 回 1.25mg 又は 2.5mg を朝食直後に経口投与から始め、1 又は 2 週毎に 1 日量として 2.5mg ずつ増量し、維持量（標準 1 日 15.0～22.5mg）を定める。1 日量はブロモクリプチンとして 5.0mg の場合は朝食及び夕食直後に、7.5mg 以上の場合は毎食直後に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
使用上の注意	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. 下垂体腫瘍がトルコ鞍外に進展し、視力障害等の著明な患者〔この様な患者では手術療法が第一選択となる。〕 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 3. 肝障害、又はその既往歴のある患者〔本剤は主として肝臓で代謝される。また、肝機能障害が報告されている。〕

表 1.7-3　同種同効品一覧表(3)（**続き**）

	既承認薬
一般的名称	ブロモクリプチンメシル酸塩
使用上の注意	4. 消化性潰瘍、又はその既往歴のある患者〔胃・十二指腸潰瘍の悪化がみられたとの報告がある。〕 5. レイノー病の患者〔レイノー症状の悪化がみられたとの報告がある。〕 6. 精神病、又はその既往歴のある患者〔精神症状の悪化がみられたとの報告がある。〕 7. 重篤な心血管障害、又はその既往歴のある患者〔外国において心臓発作、脳血管障害等があらわれたとの報告がある。〕 8. 腎疾患、又はその既往歴のある患者〔急激な血圧低下があらわれた場合、腎血流量が低下するおそれがある。〕 【使用上の注意】 1 .慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 下垂体腫瘍がトルコ鞍外に進展し、視力障害等の著明な患者〔この様な患者では手術療法が第一選択となる。〕 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） (3) 肝障害、又はその既往歴のある患者〔本剤は主として肝臓で代謝される。また、肝機能障害が報告されている。〕 (4) 消化性潰瘍、又はその既往歴のある患者〔胃・十二指腸潰瘍の悪化がみられたとの報告がある。〕 (5) レイノー病の患者〔レイノー症状の悪化がみられたとの報告がある。〕 (6) 精神病、又はその既往歴のある患者〔精神症状の悪化がみられたとの報告がある。〕 (7) 重篤な心血管障害、又はその既往歴のある患者〔外国において心臓発作、脳血管障害等があらわれたとの報告がある。〕 (8) 腎疾患、又はその既往歴のある患者〔急激な血圧低下があらわれた場合、腎血流量が低下するおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 著しい血圧下降、前兆のない突発的睡眠、傾眠があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。 (2) 本剤投与は、少量から開始し、血圧、血液学的検査等の観察を十分に行い慎重に維持量まで増量すること。 (3) 乳汁漏出症や高プロラクチン血性排卵障害では、投与開始前に、トルコ鞍の検査を行うこと。 (4) トルコ鞍底を破壊するように発育したプロラクチン産生下垂体腺腫の患者において、本剤投与により腺腫の著明な縮小がみられた場合、それに伴い髄液鼻漏があらわれることがあるので、このような場合には、適切な処置を行うこと。 (5) 視野障害のみられるプロラクチン産生下垂体腺腫の患者に投与する際には、本剤投与により腺腫の縮小がみられ、一旦、視野障害が改善した後、トルコ鞍の空洞化により視交叉部が鞍内に陥入することによって、再び視野障害があらわれることがある。定期的に視野検査を行い、異常が認められた場合には、減量等による腫瘍再増大の危険性を考慮しつつ、適切な処置を行うこと。 (6) 産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には、場合により氷罨法等の補助的方法を併用すること。

表 1.7-3　同種同効品一覧表(3)（**続き**）

<table>
<tr><td></td><td>既承認薬</td></tr>
<tr><td>一般的名称</td><td>ブロモクリプチンメシル酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(7) 産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には、分娩後、呼吸、脈拍、血圧等が安定した後、投与すること。また、投与中(特に投与初日）は観察を十分に行い、血圧上昇、頭痛、中枢神経症状等があらわれた場合には、直ちに投与を中止すること。
(8) レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
本剤は、肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、またこれを阻害するので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。
<table>
<tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状･措置方法</td><td>機序･危険因子</td></tr>
<tr><td>交感神経刺激剤（アドレナリン等）
子宮収縮剤（エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン）</td><td>血圧上昇、頭痛、痙攣等があらわれるおそれがある。特に産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には分娩後、呼吸、脈拍、血圧等が安定した後、用量に注意して投与すること。</td><td>機序は明確ではないが､本剤はこれらの薬剤の血管収縮作用､血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられる。</td></tr>
<tr><td>降圧作用を有する薬剤</td><td>降圧作用が強くあらわれることがある。服用開始初期には特に注意すること。</td><td>本剤は末梢交感神経終末のノルアドレナリン遊離を抑制する。</td></tr>
<tr><td>アルコール</td><td>胃腸系の副作用やアルコール不耐性を起こすことがある。</td><td>相互に作用が増強されるため。</td></tr>
<tr><td>フェノチアジン系薬剤（クロルプロマジン、チオリダジン等）
ブチロフェノン系薬剤（ハロペリドール、スピペロン等）
イミノジベンジル系薬剤（カルピプラミン等）
ペロスピロン
ブロナンセリン
メトクロプラミド
ドンペリドン</td><td>相互に作用を減弱することがある。</td><td>本剤はドパミン作動薬であり、これらの薬剤とドパミン受容体において競合的に拮抗する。</td></tr>
<tr><td>抗パーキンソン剤（レボドパ、チオキサンテン系薬剤等）</td><td>精神神経系の副作用が増強されることがある。</td><td>相互に作用が増強されるため。</td></tr>
<tr><td>シクロスポリン
タクロリムス</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。</td><td>CYP3A に対する競合的阻害によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.7-3　同種同効品一覧表(3)（**続き**）

	既承認薬
一般的名称	ブロモクリプチンメシル酸塩
使用上の注意	

薬剤名等	臨床症状･措置方法	機序･危険因子
マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン、ジョサマイシン等） HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、サキナビル等） アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール等）	本剤の作用が増強されるおそれがある。	CYP3A に対する競合的阻害により本剤の代謝が阻害される。
オクトレオチド	本剤の AUC が上昇したとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用
産褥性乳汁分泌の抑制、乳汁漏出症、排卵障害及び下垂体腺腫 3,418 件のうち、何らかの副作用がみられたのは 578 件（16.9%）であった。主なものは悪心・嘔気 411 件（12.0%）、嘔吐 159 件（4.7%）、便秘 86 件（2.5%）等の胃腸症状、めまい 88 件（2.6%）、頭痛・頭重感 45 件（1.3%）等の精神神経症状及びけん怠感 56 件（1.6%）等であった。
末端肥大症及び下垂体性巨人症 534 件のうち何らかの副作用がみられたのは 164 件（30.7%）であった。主なものは嘔気･嘔吐 52 件(9.7%)、便秘 44 件(8.2%)、悪心 17 件（3.2%）、胃部不快感 12 件（2.2%）、食欲不振 10 件（1.9%）等の胃腸症状、めまい・ふらつき 12 件（2.2%）、頭痛 10 件（1.9%）等の精神神経症状であった。
パーキンソン症候群 5,212 件のうち何らかの副作用がみられたのは 978 件（18.8%）であった。主なものは悪心・嘔気・嘔吐 433 件（8.3%）、食欲不振 128 件（2.5%）、胃部不快感 57 件(1.1%)、便秘 39 件(0.7%)、口渇 31 件（0.6%）等の胃腸症状、幻覚・妄想 145 件（2.8%）、ジスキネジア 106 件（2.0%）、めまい・ふらつき 60 件（1.2%）、頭痛・頭重感 57 件（1.1%）等の精神神経症状、立ちくらみ 36 件（0.7%）等の循環器症状であった。

(1) 重大な副作用（頻度不明）
1) ショック、急激な血圧低下、起立性低血圧：
急激な血圧低下、起立性低血圧により悪心・嘔吐、顔面蒼白、冷汗、失神等のショック症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、昇圧等の適切な処置を行うこと。
2) 悪性症候群（Syndrome malin）：
発熱、意識障害、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清 CK（CPK）の上昇等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、投与開始初期の場合は中止し、また、継続投与中の用量変更・中止時の場合は一旦もとの投与量に戻した後慎重に漸減し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
3) 胸膜炎、心膜炎、胸膜線維症、肺線維症：
胸水、心膜液、胸膜炎、心膜炎、胸膜線維症、肺線維症があらわれることがあるので、胸痛、呼吸器症状等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線検査を実施し、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に、高用

表 1.7-3　同種同効品一覧表(3)（**続き**）

	既承認薬
一般的名称	ブロモクリプチンメシル酸塩
使用上の注意	量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。 4) 心臓弁膜症： 心臓弁膜症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、心雑音の発現又は増悪等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線検査、心エコー検査等を実施すること。心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に、高用量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。 5) 後腹膜線維症： 後腹膜線維症が報告されているので、観察を十分に行い、背部痛、下肢浮腫、腎機能障害等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に、高用量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。 6) 幻覚・妄想、せん妄、錯乱： 幻覚・妄想、せん妄、錯乱があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。 7) 胃腸出血、胃・十二指腸潰瘍： 胃腸出血、胃・十二指腸潰瘍の発現又は胃・十二指腸潰瘍の悪化がみられることがあるので、このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧： 痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧等が報告されているので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) 突発的睡眠： 前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用

	頻度不明	5% 以上	0.1%～5%未満	0.1% 未満
過敏症[注1)]			発疹	
精神神経系	傾眠、錯感覚		興奮、不安感、不眠、頭痛、ジスキネジア[注2)] 口渇、鼻閉	気力低下状態、病的性欲亢進、耳鳴
眼			視覚異常[注2)]	霧視
肝臓[注3)]			AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇	ALP の上昇
循環器	夜間に脚の痙攣及び寒冷による可逆性の指趾の蒼白、頻脈、徐脈、不整脈		めまい、立ちくらみ､動悸、血圧低下、起立性低血圧、胸部不快感、浮腫	顔面潮紅

表 1.7-3　同種同効品一覧表(3)（**続き**）

	既承認薬
一般的名称	ブロモクリプチンメシル酸塩
使用上の注意	

	頻度不明	5% 以上	0.1%～5%未満	0.1% 未満
消化器		悪心	嘔吐、便秘、食欲不振、胃痛・腹痛、胃部不快感、胸やけ、腹部膨満感、下痢	口内乾燥
泌尿器				尿失禁
その他			貧血、けん怠感	頭髪の脱毛、帯下の増加、しびれ感、呼吸困難、疲労

注 1）このような場合には投与を中止すること。
注 2）このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注 3）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こと。

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 婦人への投与
1) 本剤を長期連用する場合には、プロラクチン分泌が抑制され、婦人科的異常が起こる可能性があるので、定期的に一般的な婦人科検査を実施すること（「その他の注意」の 2.項参照）。
2) 妊娠を望まない患者には避妊の方法を指導すること。
3) 妊娠希望の患者に本剤投与中は、妊娠を早期に発見するため定期的に妊娠反応等の検査を実施すること。
4) 高プロラクチン血性排卵障害で本剤の投与中に妊娠が確認された場合は、直ちに投与を中止すること。なお、下垂体腺腫のある患者では妊娠中に下垂体腺腫の拡大が起こることがあるので、本剤中止後も観察を十分に行い、腺腫の拡大を示す症状（頭痛、視野狭窄等）に注意すること。
(2) 妊婦への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
(3) 授乳婦への投与
1) 授乳を望む母親には本剤を投与しないこと。〔本剤は乳汁分泌を抑制する。〕
2) 本剤は母乳中へ移行することは認められていない。

7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

表 1.7-3　同種同効品一覧表(3)（**続き**）

	既承認薬
一般的名称	ブロモクリプチンメシル酸塩
使用上の注意	8. 過量投与 徴候、症状：悪心、嘔吐、めまい、低血圧、起立性低血圧、頻脈、傾眠、嗜眠、昏睡、幻覚、発熱等。 処置：一般的処置法（催吐、胃洗浄、活性炭、塩類下剤等）及び対症療法、嘔吐や幻覚の治療にはメトクロプラミド等が用いられる。 9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている) 10. その他の注意 動物実験（ラット）で、長期大量投与により、子宮腫瘍を起こした例があるとの報告がある。
添付文書作成年月	2009 年 9 月改訂 (第 10 版)

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
製造販売承認申請

1.8　添付文書（案）

帝人ファーマ株式会社

目次

1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定の根拠 9
1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠 9
1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠 11
1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 17

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

日本標準商品分類番号	872499

承認番号	60mg	
	90mg	
	120mg	
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	1994 年 5 月	

劇薬
処方せん医薬品[注)]
注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

持続性ソマトスタチンアナログ徐放性製剤

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

ランレオチド酢酸塩徐放性製剤

SOMATULINE® 60 mg for s.c. Injection
SOMATULINE® 90 mg for s.c. Injection
SOMATULINE® 120 mg for s.c. Injection

【貯　　法】2～8 C、遮光した気密容器保存（取扱い上の注意参照）
【使用期限】包装に表示

【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

【組成・性状】

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
剤 形	徐放性注射剤（針付きプレフィルドシリンジ製剤）		
成分・含量 注)	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 物	酢酸		
色調・性状	白色～黄白色の半固形物（ゲル）		
pH	5 8～6 4		

注）注射量

【効能・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）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
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】
通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 ヵ月間、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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(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。
(2) 用量は 120 mg 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、30 mg 単位で適宜増減できる。なお、120 mg 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。
(3) 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、60 mg を開始用量として 4 週毎に 3 ヵ月間、深部に皮下投与した後、120 mg を上限として 30 mg 単位で適宜増減すること。（【薬物動態】の項参照）
(4) 本剤 60 mg 又は 90 mg にて良好で安定した状態を示す患者には、本剤 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。

【使用上の注意】
1. **重要な基本的注意**
(1) 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。
(2) 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。
(3) 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。
(4) 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。
(5) 先端巨大症・下垂体性巨人症では、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。
(6) 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。

2. 相互作用

〔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）	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。（【薬物動態】の項参照）
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。
ブロモクリプチン	ブロモクリプチンの 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。

3. 副作用

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 28 例（43.8%）、下痢 27 例（42.2%）、白色便 23 例（35.9%）、胆石症 16 例（25.0%）、腹痛 10 例（15.6%）、注射部位疼痛 9 例（14.1%）等であった。

(1) 重大な副作用

徐脈（頻度不明）

徐脈を起こすことがあるので、観察を十分に行い、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。また、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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	頻度不明[注)]	5%以上	5%未満
胃腸	消化不良、膵炎	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、血中アミラーゼ増加
全身		倦怠感	異常感、疲労
肝・胆道系	胆管拡張、AST(GOT)異常、ALT(GPT)異常、血中ビリルビン異常	胆石症	AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、血中ビリルビン増加、ALP 増加
皮膚・皮下組織		脱毛	
精神・神経系	不眠		頭痛、傾眠、めまい
内分泌系			TSH 減少、プロラクチン減少
代謝・栄養障害	糖尿病、高血糖症		ヘモグロビン A1c 増加、耐糖能異常、低血糖症、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少
注射部位	腫瘤、結節	硬結、疼痛、そう痒感	紅斑
その他	ほてり、血中ナトリウム減少		体重減少

注）自発報告又は海外での報告が認められている。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ウサギ）で、本薬 0.45 mg/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[1)]。］

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［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[2)]。］

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［国内での使用経験がない。］

7. 適用上の注意

(1) 投与経路

深部皮下に投与し、静脈内には投与しないこと。

(2) 投与前

1) 投与前（30 分程度）に冷蔵庫より取り出し、室温に戻してから投与すること。
2) 投与直前にラミネート包装を開封し、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。

(3) 投与時

1) 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。
2) 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。
3) 注射針を皮膚面に垂直に根元まで素早く刺し、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。
4) 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。
5) 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。
6) 注射部位をもまないように患者に指導すること。

8. その他の注意

(1) 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。

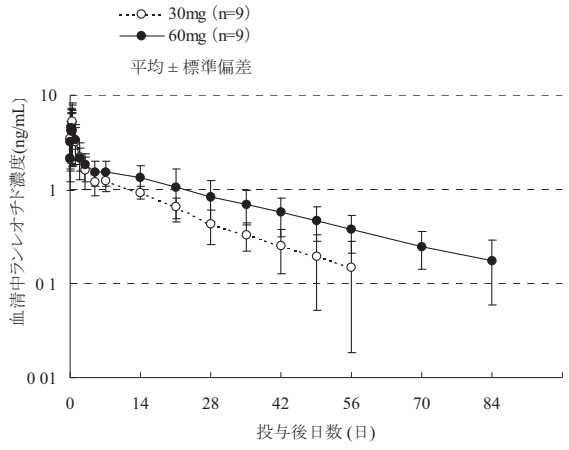
(2) マウス及びラットを用いた 1 日 1 回皮下投与による 2 年間のがん原性試験において、投与部位（皮下）に限局した腫瘍性変化が認められている [3]。一方、ランレオチド製剤による臨床試験において、投与部位での腫瘍発生は報告されていない。

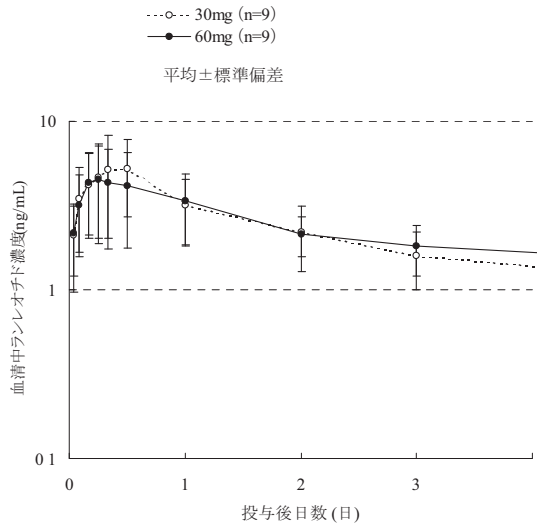
【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性 18 例に本剤 30 又は 60 mg を単回皮下投与したときの血清中ランレオチド濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった [4]。





（前図：投与後 84 日までの図、後図：投与後 3 日までの拡大図）

用量	30 mg（n=9）	60 mg（n=9）
AUC_{inf}［ng·h/mL］	1037 ± 173	1745 ± 408
C_{max}［ng/mL］	5.64 ± 3.08	4.75 ± 2.61
$t_{1/2}$［d］	16.3 ± 7.9	28.5 ± 14.0
t_{max} 注）［h］	12.0 (6 – 12)	6.0 (4 – 48)

平均 ± 標準偏差
注）中央値（最小値 – 最大値）

(2) 反復投与

先端巨大症又は下垂体性巨人症患者 23 例に本剤 60、90 又は 120 mg を 4 週毎に 12 週反復皮下投与したとき、血清中ランレオチド濃度は反復投与 4 回目でほぼ定常状態に達し、反復投与 4 回目の薬物動態パラメータは下表のとおりであった [5]。

用量	60 mg（n=8）	90 mg（n=7）	120 mg（n=8）
AUC_{τ} 注 1)［ng·h/mL］	1676 ± 378	3139 ± 1478	3666 ± 883
C_{max}［ng/mL］	6.17 ± 1.73	10.58 ± 6.02	12.39 ± 4.70
C_{min} 注 2)［ng/mL］	1.85 ± 0.67	3.25 ± 1.51	4.37 ± 1.29
t_{max} 注 3)［h］	5.0 (4 – 24)	8.0 (4 – 8)	7.0 (4 – 8)
AUC の蓄積係数（R_{AUC}）	1.71 ± 0.43	2.43 ± 0.73	2.49 ± 1.07

平均 ± 標準偏差
注 1）反復投与 4 回目の投与間隔（4 週）の AUC
注 2）トラフ濃度
注 3）中央値（最小値 – 最大値）

2. 分布、代謝、排泄

健康成人 27 例にランレオチド酢酸塩 7 μg/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/h/kg、定常状態分布容積は 0.23 L/kg、半減期は 1.14 時間であった。また、未変化体の尿中排泄率は 4%未満であった [6]。

ランレオチド（12～60 ng/mL 添加時）のヒト血清蛋白結合率は 78.6～82.6%であった（in vitro 試験）[7]。

［参考］ランレオチドはラット肝臓及び腎臓ホモジネートで代謝された（in vitro 試験）[8]。胆管カニューレされた SD 系ラットへ ^{14}C-ランレオチドを単回静脈内投与した結果、投与放射能の 61%が胆汁中へ排泄された [9]。

3. 相互作用

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 又はビタミン K 10 mg 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は 19%低下した。一方、ランレオチドとビタミン K との間には相互作用は認められなかった（外国人データ）[10]。（【使用上の注意】相互作用の項参照）

4. 特殊集団における薬物動態

(1) 高齢者

健康高齢者（65～80 歳、12 例）にランレオチド酢酸塩 7 μg/kg を 20 分間定速単回静脈内投与したとき、非高齢者（13 例）に対し $t_{1/2}$ 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）[11]。

(2) 肝機能障害患者

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）にランレオチド酢酸塩 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）に対し C_{max} は有意な差はみられなかったが、AUC_{inf} は 1.4 倍に上昇し、$t_{1/2}$ は 3.0 倍に延長し、全身クリアランスは 31%低かった（外国人データ）[12]。

(3) 腎機能障害患者

重度の慢性腎不全患者（12 例）にランレオチド酢酸塩 7 μg/kg を単回静脈内投与したとき、健康成人（12 例）に対し AUC_{inf} は 1.8 倍に上昇し、$t_{1/2}$ が 1.8 倍に延長し、全身クリアランスは 43%低かった（外国人データ）[13]。

【臨床成績】

1. 活動性の先端巨大症患者 29 例及び下垂体性巨人症患者 3 例による無作為化非盲検並行群間用量反応試験において、本剤 60、90 又は 120 mg を単回投与し、その 8 週後から 4 週毎に 4 回反復投与したときの 4 週後の結果は、下表のとおりであった [5]。

投与群	平均血清 GH 濃度[注)]の単回投与前値に対する低下率が 50%を超えた被験者の割合	血清 IGF-I 濃度が正常化した被験者の割合
60 mg（11 例）	64% (7/11)	46% (5/11)
90 mg（10 例）	90% (9/10)	50% (5/10)
120 mg（11 例）	100% (11/11)	36% (4/11)
全体（32 例）	84% (27/32)	44% (14/32)

注）1 時間毎に計 4 回測定した値の平均

2. 活動性の先端巨大症患者 30 例及び下垂体性巨人症患者 2 例による非盲検長期投与試験において、本剤 90 mg を 4 週毎に 4 回投与した後、投与開始 12 週後及び 28 週後での血清成長ホルモン（GH）濃度、血清 IGF-I 濃度及び臨床症状に基づく用量調節基準[注 1)]に従って、投与開始 16 週後から本剤 60、90 又は 120 mg を 4 週毎に投与したときの結果は、下表のとおりであった [14]。

注 1）平均血清 GH 濃度が 1 μg/L 未満かつ血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準範囲内かつ臨床的活動性を示す症候がない場合は、用量を維持した。これらの条件を 1 つでも満たさない場合は、用量を増量した。なお、血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準範囲の下限を下回った場合、又は臨床上問題となる副作用が発現し、医師が減量すべきと判断した場合は、時期によらず用量を 1 段階減量した。

観察時点	各観察時点までの総投与回数	平均血清 GH 濃度[注 2)]（μg/L[注 3)]）	平均血清 GH 濃度[注 2)]が 2.5 μg/L 未満まで抑制された被験者の割合	血清 IGF-I 濃度が正常化した被験者の割合
投与開始前	0	10.19 ± 10.55	—	—
投与開始 4 週後	1	4.23 ± 4.77	34% (11/32)	28% (9/32)
投与開始 12 週後	3	4.07 ± 4.97	50% (16/32)	41% (13/32)
投与開始 28 週後	7	3.78 ± 5.27	53% (17/32)	56% (18/32)
投与開始 52 週後	13	3.44 ± 3.20	47% (15/32)	53% (17/32)

注 2）1 時間毎に計 4 回測定した値の平均

注 3）平均 ± 標準偏差

【薬効薬理】

1. 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（hsst）サブタイプのうち主に 2 型（hsst2）及び 5 型（hsst5）との結合を介して、成長ホルモン分泌を抑制することが知られている。ソマトスタチンの類縁体であるランレオチド（酢酸塩）は hsst2 及び hsst5 に対して高い結合親和性を示した [15]。

2. 血清成長ホルモン（GH）濃度低下作用

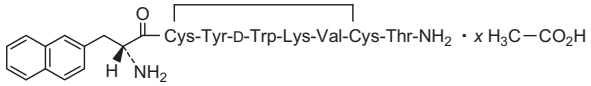
ラットにおいて、ランレオチド（酢酸塩）の単回皮下投与により血清 GH 濃度が低下した [16]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ランレオチド酢酸塩 (Lanreotide Acetate)

化学名：3-(2-Naphthyl)-D-alanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl -D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-L-cysteinyl-L -threoninamide cyclic (2→7)-disulfide acetate

化学構造式：



分子式：$C_{54}H_{69}N_{11}O_{10}S_2 \cdot x\,C_2H_4O_2$（$x$: 1.0～2.0）

分子量：1096.32（遊離塩基として）

性　状：本品は白色の粉末である。本品はジメチルスルホキシド及びエタノール（99.5）に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

【取扱い上の注意】

1. 冷蔵（2〜8 C）で、ラミネート包装のまま保存すること。
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。
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。
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。

【包　装】

ソマチュリン皮下注 60 mg：　1 シリンジ
ソマチュリン皮下注 90 mg：　1 シリンジ
ソマチュリン皮下注 120 mg：　1 シリンジ

【主要文献】

1) 社内報告：生殖発生毒性（ラット、ウサギ）, 2012
2) 社内報告：薬物動態（ラット、乳汁移行）,　2012
3) 社内報告：がん原性（マウス、ラット）, 2012
4) 社内報告：薬物動態（健康成人、単回）, 2012
5) 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
6) 社内報告：薬物動態（健康成人、ランレオチド酢酸塩）, 2012
7) 社内報告：薬物動態（ヒト血清蛋白結合率）, 2012
8) 社内報告：薬物動態（ラット in vitro）, 2012
9) 社内報告：薬物動態（ラット in vivo）, 2012
10) 社内報告：薬物相互作用（シクロスポリン、ビタミン K）, 2012
11) 社内報告：薬物動態（健康高齢者）, 2012
12) 社内報告：薬物動態（肝機能障害患者）, 2012
13) 社内報告：薬物動態（腎機能障害患者）, 2012
14) 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
15) 社内報告：作用機序（受容体結合親和性）, 2011
16) 社内報告:血清中 GH 濃度の低下作用（ラット）, 2010

【文献請求先】

主要文献に記載の社内報告につきましても下記にご請求下さい。

帝人ファーマ株式会社　学術情報部
100-8585　東京都千代田区霞が関 3 丁目 2 番 1 号
電話番号　03-3506-4053

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

1.8.2 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定の根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

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）

「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）」（厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患克服研究事業　間脳下垂体機能障害に関する調査研究班作成）によると、先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療の目的は、「原因が下垂体腫瘍による場合には、まず腫瘍自体の除去（或いは退縮）および腫瘍による周辺正常組織への圧迫を取り除くことによって、成長ホルモン（GH）分泌過剰に起因する症候の是正と合併症の罹患率減少を図り死亡率を一般人口の平均まで引き下げるとともに腫瘍周辺正常組織の障害を軽減する。また、分泌障害に陥った下垂体ホルモンに対してはホルモン補充療法を行う。」とされている。つまり、治療の第一選択は手術による外科的処置であるが、手術後のコントロール不良又は手術により十分な腫瘍摘出ができない場合には、薬物療法により GH 分泌過剰に起因する症候を是正することとされる。現在、薬物療法として、ソマトスタチン誘導体、ドパミン作動薬及び GH 受容体拮抗剤が使用可能であり、これらは GH 分泌抑制又は GH の受容体への結合を阻害することによって、GH の生物学的作用を減弱させ、IGF-I（ソマトメジン-C）の血中濃度を低下させる作用機序を有する。

本剤は新規のソマトスタチン誘導体であり、同種同効品のオクトレオチド酢酸塩の徐放性製剤（4 週毎に 1 回注射）と同程度の血清 GH の低減及び血清 IGF-I の低減が期待できる。実際に、用量反応試験 ITM-014-002 では先端巨大症（N=29）及び下垂体性巨人症（N=3）の対象患者集団に対し、本登録時及び単回投与 4 週後の平均血清 GH 濃度（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、それぞれ 60 mg 群（N=11）で 11.78 ± 11.43、7.31 ± 14.27 ng/mL、90 mg 群（N=10）で 10.80 ± 9.98、4.94 ± 4.79 ng/mL、120 mg 群（N=11）で 26.44 ± 38.46、5.20 ± 5.75 ng/mL であり、単回投与による GH 分泌抑制作用が認められた。また、本登録時及び単回投与 4 週後の血清 IGF-I 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 60 mg 群（N=11）で 626 ± 218、402 ± 192 ng/mL、90 mg 群（N=10）で 553 ± 153、357 ± 202 ng/mL、120 mg 群（N=11）で 518 ± 215、324 ± 177 ng/mL であり、単回投与による血清 IGF-I 濃度の低下が認められた。また、当該疾患の諸症状の内、「四肢末端の腫脹」及び「発汗過多」に対し、単回投与 4 週後に「改善」に移行した患者の割合は、それぞれ 60 mg 群で 36.4%（4 名/11 名）、18.2%（2 名/11 名）、90 mg 群で 60.0%（6 名/10 名）、60.0%（6 名/10 名）、120 mg 群で 63.6%（7 名/11 名）、27.3%（3 名/11 名）であり、「悪化」に移行した患者は用量群全体でいずれも 32 名中 1 名であり、諸症状に対する有効性が確認された。ITM-014-002 試験にて、単回投与 8 週後に引き続き行った 4 回反復投与の 4 週後でも、上述した本剤の有効性が示された。

更に、下垂体性巨人症患者（N=3）の個別症例の結果では、本登録時及び単回投与 4 週後の平均血清 GH 濃度（ng/mL）の推移は、症例毎に 1.78→1.01（登録番号：0902B）、3.57→2.11（登録番号：1103A）、及び 77.2→20.3（登録番号：2201A）と 3 例とも単回投与による GH 分泌抑制作用が認められた。また、本登録時及び単回投与 4 週後の血清 IGF-I 濃度（ng/mL）は、症例毎に 476→371（登録番号：0902B）、476→304（登録番号：1103A）、及び 615→664（登録番号：2201A）と 3 例

中 2 例で単回投与による血清 IGF-I 濃度の低下が認められた。この様に、症例数は少ないものの本剤の下垂体性巨人症患者に対する有効性も確認された。

長期投与試験 ITM-014-003 では、先端巨大症及び下垂体性巨人症患者（N=32）に対し、本剤 60 mg、90 mg 又は 120 mg を 4 週毎 13 回反復投与（16 週時及び 32 週時に用量調節可）した結果、投与開始前、投与開始 4 週後、投与開始 28 週後及び投与開始 52 週後の平均血清 GH 濃度（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、それぞれ 10.19 ± 10.55、4.23 ± 4.77、3.78 ± 5.27、3.44±3.20 ng/mL と推移し、同様に血清 IGF-I 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、549.4 ± 263.8、371.5 ± 219.3、268.0±158.6、270.8 ± 176.3 ng/mL と推移した。いずれの測定項目からも効果の持続が認められ、また、投与開始 52 週後までの忍容性も良好であった。

以上より、効能・効果を

「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）」

と設定した。

1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 ヵ月間、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。

用法・用量は、主に国内で実施した ITM-014-002 試験及び ITM-014-003 試験を基に設定した。また、主要な海外試験（E[redacted]-52030-717 試験）、特定の集団を対象にした外国人試験及び海外での承認用法・用量も参考にした。

（1）国内第 II 相用量反応試験（ITM-014-002）

国内で実施した ITM-014-002 試験（以下、002 試験）は、先端巨大症又は下垂体性巨人症と診断され、活動性が認められた 18 歳以上の患者 32 名を対象とした用量反応試験である。002 試験の治験用法・用量は、国内第 I 相試験である ITM-014/001 試験（以下、001 試験）成績から国内外の健康成人での薬物動態に類似性が認められたこと、主要な海外試験である E[redacted]-52030-717 試験（以下、717 試験）との有効性及び安全性の比較検討を実施することを考え、717 試験の治験用法・用量と同じランレオチドオートゲル剤（以下、ATG 剤）の 3 用量（60、90 及び 120 mg）を設定し、また、反復投与の用法は 4 週毎臀部皮下投与とした。ただし 002 試験では、倫理的配慮からプラセボは使用しなかった。

有効性の主要評価項目は「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%を超えた被験者の割合」とした。Full Analysis Set（FAS）の 32 名を対象とした主要評価項目の主解析では、60 mg 群で 54.5%（6 名/11 名）、90 mg 群で 60.0%（6 名/10 名）、120 mg 群で 81.8%（9 名/11 名）であり、用量に応じて被験者の割合が増加する傾向がみられた。

副次評価項目の「本登録時と比較した反復投与（4 回目）4 週後の平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超えた被験者の割合」では、60 mg 群で 63.6%（7 名/11 名）、90 mg 群で 90.0%（9 名/10 名）、120 mg 群で 100.0%（11 名/11 名）であり、各群で経時的に被験者の割合の増加が認められると共に、用量に応じて被験者の割合が増加する傾向がみられた。

また、「単回投与 4 週後及び反復投与（4 回目）4 週後の血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準範囲内の被験者の割合（血清 IGF-I 濃度の正常化率）」は、単回投与では 60 mg 群で 18.2%（2 名/11 名）、90 mg 群で 30.0%（3 名/10 名）、120 mg 群で 45.5%（5 名/11 名）であり、用量に応じて正常化率が増加する傾向がみられたが、反復投与（4 回目）では、60 mg 群で 45.5%（5 名/11 名）、90 mg 群で 50.0%（5 名/10 名）、120 mg 群で 36.4%（4 名/11 名）であり、効果は持続していた。

更に、「単回投与 4 週後及び反復投与（4 回目）4 週後の平均血清 GH 濃度」では、平均血清 GH 濃度の低下率（平均値 ± 標準偏差）が、単回投与では 60 mg 群で 40.08 ± 50.80%、90 mg 群で 44.84 ± 39.92%、120 mg 群で 64.36 ± 24.28%であり、反復投与（4 回目）では、60 mg 群で 58.40 ± 22.30%、90 mg 群で 63.14 ± 26.23%、120 mg 群で 70.54 ± 15.85%であり、用量に応じて低下率が増加する傾向がみられた。

以上の有効性の結果から、ATG 剤の 60 mg、90 mg 及び 120 mg の 4 週毎の臀部皮下投与により、先端巨大症又は下垂体性巨人症の患者に対して有効性が認められ、平均血清 GH 濃度の低下作用は用量依存的であった。

安全性では、反復投与（4 回目）4 週後までの有害事象の発現状況は、60 mg 群で 11 名 89 件、90 mg 群で 10 名 76 件、120 mg 群で 11 名 65 件であり、用量に応じた頻度の増加はみられなかった。しかし、重症度別では、中等度（高度の発現例なし）が 60 mg 群で 5 名 9 件、90 mg 群が 6 名 14 件、120 mg 群が 6 名 20 件であり、中等度の有害事象の発現件数は 120 mg 群が他群より多かった。

血中薬物動態から、血清中ランレオチド濃度は 4 週毎に 4 回の投与でほぼ定常状態に到達すると考えられた。また、その推移は外国人で実施されたデータと類似していた。

以上より、先端巨大症又は下垂体性巨人症の患者に対して、ATG 剤の 60 mg、90 mg 及び 120 mg 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、一方、有害事象の発現状況では用量に応じた頻度の増加はみられず、各用量で忍容性に問題はみられなかった。用量調節をする場合には、4 週毎 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、及び前述の有効性及び安全性に関する用量反応関係から、4 週毎 4 回投与後に用量調節することが適切であると考えられた。本剤の開始用量は、中等度の有害事象の発現状況より高用量側での有害事象発現の潜在的なリスクを考慮し、また、その後の被験者の病態に応じて用量調節する場合に、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 を選択することが適切であると考えた。この開始用量及び用量調節のタイミングの妥当性を次相の治験用法・用量として確認することとした。

（2）国内第 III 相長期投与試験（ITM-014-003）

国内 ITM-014-003 試験（以下、003 試験）では、先端巨大症又は下垂体性巨人症と診断され、活動性が認められた 18 歳以上の患者 32 名を対象とし、長期反復皮下投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。002 試験の成績から中間用量の 90 mg を開始用量として 4 週毎 4 回反復投与した後、投与開始 12 週時及び 28 週時での平均血清 GH 濃度、血清 IGF-I 濃度及び臨床的活動性を示す症候に基づく用量調節基準に従って、投与開始 16 週後及び 32 週後に 1 段階（60、90 又は 120 mg）の用量変更を可能とするデザインとした。

その結果、投与開始 4 週後、8 週後、12 週後、28 週後及び 52 週後の測定時期の「平均血清 GH 濃度が 2.5 μg/L 未満の被験者の割合」は、28 週後まで経時的に被験者割合の増加が示され、投与開始 28 週後では 53.1%（32 名中 17 名）及び投与開始 52 週後では 46.9%（32 名中 15 名）であり、投与開始 52 週後では投与開始 28 週後と比べ大きな違いはなかった。また、「血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準範囲内の被験者の割合（血清 IGF-I 濃度の正常化率）」も、28 週後まで経時的に増加し、投与開始 28 週後では 56.3%（32 名中 18 名）及び投与開始 52 週後では 53.1%（32 名中 17 名）であり、投与開始 52 週後では投与開始 28 週後と比べ大きな違いはなかった。

投与開始 28 週時の投与用量の内訳は、60 mg が 3 名、90 mg が 4 名、120 mg が 25 名で

あった。60 mg の 3 名は、投与開始 16 週後より 90 mg から減量された被験者であり、1 名は血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準範囲下限（中央値−2 SD）を下回ったため、2 名は臨床上問題となる副作用の発現により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ためであった。また、投与開始 52 週時の投与用量の内訳は、60 mg が 5 名、90 mg が 1 名、120 mg が 26 名であった。新たに 2 名が投与開始 36 週後より 60 mg に減量された。2 名は臨床上問題となる副作用の発現により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ためであった。60 mg の 5 名の投与開始 52 週後の「平均血清 GH 濃度が 2.5 μg/L 未満の被験者の割合」は 60%（5 名中 3 名）であり、投与開始 52 週後の「血清 IGF-I 濃度の正常化率」は 60%（5 名中 3 名）であった。このことから 60 mg でも有効に治療できる患者が存在することが示された。

安全性では、投与開始 52 週後の投与用量別の有害事象は、60 mg では 4 名（80.0%）43 件、90 mg では 1 名（100.0%）8 件、120 mg では 25 名（96.2%）366 件であった。また、投与開始 52 週後の投与用量別の副作用は、60 mg では 4 名（80.0%）25 件、90 mg では 1 名（100.0%）8 件、120 mg では 23 名（88.5%）276 件であった。投与開始 52 週後、高度の有害事象は 120 mg で膵癌 1 名（3.8%）1 件であり、中等度の有害事象は 60 mg では 4 名（80.0%）20 件、90 mg では 1 名（100.0%）1 件、120 mg では 19 名（73.1%）70 件であった。

以上、003 試験の結果から、投与開始 12 週時の患者の病態に応じて 4 週毎 4 回投与後に用量調節を行った ATG 剤 60 mg、90 mg、又は 120 mg の投与は、投与開始 52 週後まで有効性を持続した。120 mg に増量した患者がいる一方で、一部の患者では 60 mg が治療に必要な用量であると考えられ、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 を開始用量とすることは適切であると考えられた。

（3）海外の E[redacted]-52030-717 試験（以下、717 試験）

海外の 717 試験は、18 歳以上の先端巨大症患者 108 名を対象として 4 週間の二重盲検プラセボ対照期間、16 週間の単盲検固定用量期間及び 32 週間の非盲検用量調節期間から構成され、ATG 剤は 4 週毎に臀部に皮下投与された。

主要評価項目であるプラセボ対照期間での単回投与 4 週後の「平均血清 GH 濃度の低下が 50%を超えた被験者の割合」は、プラセボ群 0%（0 名/25 名）、ATG 剤投与群 63%（52 名/83 名）で、両群間に統計学的に有意な差が認められた（P<0.001）。また、各割付用量群（60、90 及び 120 mg）での被験者の割合は、それぞれ 52%（14 名/27 名）、44%（12 名/27 名）及び 90%（26 名/29 名）であり、プラセボに対し有意な差が認められた（いずれも P<0.001）。単盲検固定用量期間では、各用量群（60、90 及び 120 mg）での被験者の割合は、それぞれ 68%（23 名/34 名）、64%（23 名/36 名）及び 84%（31 名/37 名）であった。

プラセボ対照期間での単回投与 4 週後の「血清 IGF-I 濃度の正常化率」は、プラセボ群 4%（1 名/25 名）、ATG 剤投与群 25%（21 名/83 名）で、両群間に統計学的に有意な差が認められた（P=0.021）。また、各割付用量群（60、90 及び 120 mg）での正常化率は、それぞれ 30%（8 名/27 名）、30%（8 名/27 名）及び 17%（5 名/29 名）であった。単盲検固定用量

期間では、各用量群（60、90 及び 120 mg）での正常化率は、それぞれ 56%（19 名/34 名）、53%（19 名/36 名）及び 54%（20 名/37 名）であった。

以上、海外 717 試験の結果から、ATG 剤 60 mg、90 mg、又は 120 mg（固定用量）の 4 週毎の臀部皮下投与は、いずれの用量も先端巨大症の患者に対して有効性が認められた。また、海外 717 試験での有効性の結果は、同様の治験デザインで実施された国内 002 試験の結果と類似していた。そこで、申請用法・用量の設定には、海外の承認用法・用量も参考にした。

（4）海外での承認用法・用量

主要国（フランス、米国）での ATG 剤の承認用法・用量を下表に示す。本剤は 54 ヵ国で承認されており（2011 年 7 月現在）、先端巨大症に対する用量範囲はいずれも本邦と同じ 4 週毎に 60～120 mg である。米国では、開始用量及び用量調節のタイミングが設定されており、本邦の開始用量及び用量調節のタイミングは米国と同様である。

米国では本邦と同様にソマチュリン L.P. 30 mg（マイクロスフェア型徐放性製剤）は承認されていないが、フランスでは当該製剤が先行して使用可能であったため、ソマチュリン L.P. 30 mg を投与されている患者において ATG 剤への切り替え用量が設定されている。ATG 剤の開発初期の治験用量設定に際し、フランスの承認用法・用量に記載された条件でソマチュリン L.P. 30 mg から ATG 剤に切り替えて投与されたとき、血清中ランレオチド濃度は切り替え前後で一定であることが E-[redacted]-52030-709 試験及びその継続投与試験である E-[redacted]-52030-710 試験で示された。海外でのランレオチド ATG 剤の用量設定は、ソマチュリン L.P. 30 mg の用法・用量とも整合性が図られている。

主要国での承認用法・用量

国名	先端巨大症に対する承認用法・用量
フランス	治療の開始 推奨開始用量は 60 から 120 mg の 28 日毎の投与である。 例えば： - 以前にソマチュリン L.P. 30 mg の徐放性懸濁注射液用（I.M.）の粉末及び溶剤を 14 日毎に投与した患者の場合、ソマチュリン L.P.の初回用量は 28 日毎の 60 mg の投与とする； - 以前にソマチュリン L.P. 30 mg の徐放性懸濁注射液用（I.M.）の粉末及び溶剤を 10 日毎に投与した患者の場合、ソマチュリン L.P.の初回用量は 28 日毎の 90 mg の投与とする； - 以前にソマチュリン L.P. 30 mg の徐放性懸濁注射液用（I.M.）の粉末及び溶剤を 7 日毎に投与した患者の場合、ソマチュリン L.P.の初回用量は 28 日毎の 120 mg の投与とする； 投与の調節 投与は特殊な単位で、それぞれの患者に対して調節する。 血漿中 GH 及び IGF-1 濃度をモニタリングし、症状の変化を評価することによって判断される反応に応じて用量を調節する。 以下が推奨される： - 濃度が正常化している（GH が 1 ng/mL 未満で正常化された IGF-1 及び/又は臨床症状の消失）ときは、用量を減量する， - GH 濃度が 2.5 ng/mL と 1 ng/mL の間であれば、用量を維持する， - GH 濃度が 2.5 ng/mL よりも高いときは、用量を増加する． ソマトスタチンアナログの投与でコントロール良好である患者は、ソマチュリン L.P.

	120 mg の 42 日又は 56 日毎の投与にしてよい。
米国	患者には、ソマチュリンデポ 90 mg を 3 ヵ月間 4 週間隔で深部皮下投与により治療を開始すること。 3 ヵ月後、用量は以下のように調節できる： - GH 濃度が >1 から ≤2.5 ng/mL、IGF-I 濃度が正常かつ臨床症状がコントロールされている場合：ソマチュリンデポの用量を 4 週毎に 90 mg で維持すること。 - GH 濃度が >2.5 ng/mL、IGF-I 濃度の上昇及び／又は臨床症状がコントロールされていない場合：ソマチュリンデポの用量を 4 週毎に 120 mg まで増量すること。 - GH 濃度が ≤ 1 ng/mL、IGF-I 濃度が正常かつ臨床症状がコントロールされている場合：ソマチュリンデポの用量を 4 週毎に 60 mg に減量すること。 したがって、用量は血清 GH 及び／又は IGF-I 濃度の低下、及び／又は先端巨大症の症状変化による患者の反応性に従って調節されること。 ソマチュリンデポ 60 mg 又は 90 mg でコントロールされた患者では、ソマチュリンデポ 120 mg を 6 週毎又は 8 週毎に延長した投与間隔を考慮してよい。患者応答の持続性を評価するために、用量変更 6 週後に GH 及び IGF-I を測定すること。 臨床検査値及び臨床症状コントロールのための用量調節による患者応答の持続的モニタリングが必要に応じて推奨される。 ソマチュリンデポは臀部の上部外側に深部皮下投与で注射すること。皮膚面はしわにならないようにし、注射針はすばやく皮膚面に垂直に根元まで刺すこと。注射部位は左右の臀部に対し交互に切り替えること。 中等度から高度の腎障害患者又は中等度から高度の肝障害患者での開始用量は、60 mg として 3 ヵ月間 4 週間隔で深部皮下投与した後、上記に述べたように用量調節すること。

（5）特定の集団を対象にしたときの影響

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、全身クリアランスは 31%低かっ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 $t_{1/2}$ がそれぞれ 1.8 倍及び 1.8 倍上昇し、全身クリアランスは 43%低かっ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が望ましい。そのため、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉に、以下の注意事項を設定した。

- 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、60 mg を開始用量として 4 週毎に 3 ヵ月間、深部に皮下投与した後、120 mg を上限として 30 mg 単位で適宜増減すること。（【薬物動態】の項参照）

一方、外国人高齢者（12 例）と非高齢者（13 例）の集団にランレオチド速放性製剤を静脈内投与したときの血中薬物動態を比較したところ、高齢者の $t_{1/2}$ は非高齢者に比べ 1.9 倍の延長が認められたが、C_{max}、AUC_{inf} 及び全身クリアランスに差は認められなかった。このため高齢者に対して特段の用量設定は不要と考えられた。

（6）用法・用量設定のまとめ

国内 002 試験の結果から、ATG 剤の 60 mg、90 mg 及び 120 mg 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 003 試験の結果から、この用量範囲で被験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、本剤は有効

性を持続した。一方、各用量で忍容性に問題はみられなかった。長期投与試験で副作用発現のため 60 mg へ減量が必要な患者が存在したこと及び 60 mg でも有効に治療できる患者が存在したことを考慮すると、推奨用量範囲は 60～120 mg（4 週毎に投与）であると考えられた。

用量調節のタイミングは、002 試験において 4 週毎 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 4 週毎 4 回の投与で用量反応関係が明確となったことに基づき、003 試験でその適切性を検証した。その結果、投与開始から 4 週毎 4 回投与後に用量調節したところ、長期投与でも良好に治療管理することが可能であった。また、その開始用量は、より少ない用量変更で各患者の最適用量に到達することが可能な中間用量の 90mg であり、長期投与試験（003 試験）の結果から開始用量を 90 mg とすることに問題は無いと考えられた。ただし、肝機能障害及び腎機能障害患者では代謝が遅延する可能性を考慮して、60 mg から開始することを〈用法・用量に関連する使用上の注意〉に設定した。

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 ヵ月間、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。

なお、主要な海外試験である 717 試験での有効性の結果は、同様の治験デザインで実施された国内 002 試験の結果と類似していること、主要国での ATG 剤の承認用量はいずれも本邦と同じ 4 週毎に 60～120 mg であること、また、本邦の開始用量及び用量調節のタイミングは米国と同様であることから、上述の申請用法・用量は海外とも矛盾なく適切であると考えられた。

1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）の設定にあたっては、本剤の非臨床試験及び臨床試験の成績に基づき、また、本剤の海外添付文書（CCSI を含む）及び既承認同種同効薬の使用上の注意を参考にして設定した。なお、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日、薬発第 606 号）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日、薬発第 607 号）に準拠した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 （該当せず）	
【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	既承認同種同効薬の禁忌の記載に準じた。
【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 （該当せず）	
〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 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。	既承認同種同効薬の禁忌の記載に準じた。
〈用法･用量に関連する使用上の注意〉 (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。 (2) 用量は 120 mg 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、30 mg 単位で適宜増減できる。なお、120 mg 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。 (3) 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、60 mg を開始用量として 4 週毎に 3 ヵ月間、深部に皮下投与した後、120 mg を上限として 30 mg 単位で適宜増減すること。（【薬物動態】の項参照） (4) 本剤 60 mg 又は 90 mg にて良好で安定した状態を示す患者には、本剤 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。	(1) 本剤の臨床試験成績に基づいて設定した。 (2) 本剤の臨床試験成績に基づいて設定した。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､本剤に対する不応答患者である可能性が高いため設定した。 (3) 海外の添付文書及び海外の臨床薬理試験成績に基づき設定した。 (4) 海外の添付文書及び海外臨床試験成績に基づいて設定した。
【使用上の注意】 1. 重要な基本的注意 (1) 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。	既承認同種同効薬の重要な基本的注意の記載に基づいて設定した。
(2) 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。	既承認同種同効薬の重要な基本的注意､海外添付文書及び海外臨床試験成績に基づいて設定した。
(3) 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。	海外添付文書及び海外臨床試験成績に基づいて設定した。
(4) 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。	海外添付文書及び海外臨床試験成績に基づいて設定した。

(5) 先端巨大症・下垂体性巨人症では、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。

既承認同種同効薬の重要な基本的注意及び海外添付文書に基づいて設定した。

(6) 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。

既承認同種同効薬の重要な基本的注意、海外添付文書及び国内外の臨床試験成績に基づいて設定した。

2. 相互作用

〔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）	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。（【薬物動態】の項参照）
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。
ブロモクリプチン	ブロモクリプチンの 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。

既承認同種同効薬の使用上の注意、海外添付文書及び海外臨床試験成績に基づいて設定した。

3. 副作用

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 28 例（43.8%）、下痢 27 例（42.2%）、白色便 23 例（35.9%）、胆石症 16 例（25.0%）、腹痛 10 例（15.6%）、注射部位疼痛 9 例（14.1%）等であった。

国内第 II 相及び第 III 相臨床試験での治験薬との因果関係を否定できない有害事象（副作用）に基づいて設定した。

(1) 重大な副作用

徐脈（頻度不明）

徐脈を起こすことがあるので、観察を十分に行い、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。また、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。

既承認同種同効薬の使用上の注意、海外添付文書及び海外臨床試験成績に基づいて設定した。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

国内臨床試験で報告された副作用に基づき、また、海外添付文書の副作用を参考にして設定した。

種類＼頻度	頻度不明[注1)]	5%以上	5%未満
胃腸	消化不良、膵炎	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、血中アミラーゼ増加
全身		倦怠感	異常感、疲労
肝・胆道系	胆管拡張、AST(GOT)異常、ALT(GPT)異常、血中ビリルビン異常	胆石症	AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、血中ビリルビン増加、ALP増加
皮膚･皮下組織		脱毛	
精神・神経系	不眠		頭痛、傾眠、めまい
内分泌系			TSH減少、プロラクチン減少
代謝･栄養障害	糖尿病、高血糖症		ヘモグロビンA1c増加、耐糖能異常、低血糖症、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少
注射部位	腫瘤、結節	硬結、疼痛、そう痒感	紅斑
その他	ほてり、血中ナトリウム減少		体重減少

注1）自発報告又は海外での報告が認められている

4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。	既承認同種同効薬の使用上の注意､海外添付文書及び海外臨床試験成績に基づいて設定した。
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ウサギ）で、本薬0.45 mg/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。] (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[本薬は動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]	既承認同種同効薬の使用上の注意及び海外添付文書に基づいて設定した。 (1) ウサギの胚・胎児発生に関する毒性試験において、胚・胎児死亡率の増加が認められたため設定した。 (2) ラットにおいて類薬と同様に乳汁中への移行が認められたため設定した。
6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[国内での使用経験がない。]	既承認同種同効薬の使用上の注意及び海外添付文書に基づいて設定した。
7. 適用上の注意 (1) 投与経路 1) 深部皮下のみに投与し、静脈内には投与しないこと。 (2) 投与前 1) 投与前（30分程度）に冷蔵庫より取り出し、室温に戻してから投与すること。 2) 投与直前にラミネート包装を開封し、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。 (3) 投与時 1) 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。 2) 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。 3) 注射針を皮膚面に垂直に根元まで素早く刺し、プランジャーをゆっくり	本剤の使用説明書に基づいて設定した。

と 20 秒程度かけて最後まで押し切ること。 4) 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。 5) 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。 6) 注射部位をもまないように患者に指導すること。	
8. その他の注意 (1) 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。 (2) 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。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。	(1) 海外添付文書及び国内外の臨床試験成績に基づいて設定した。 (2) がん原性試験及び国内外の臨床試験に基づいて設定した。

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
製造販売承認申請

1.9　一般的名称に係る文書

帝人ファーマ株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

（1）日本医薬品一般的名称（Japanese Accepted Names, JAN）

JAN：

（日本名）ランレオチド酢酸塩

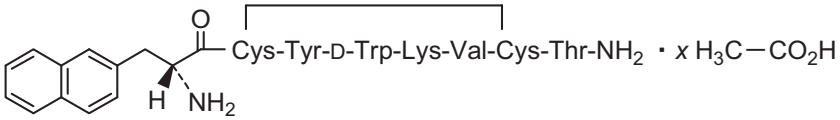
（英名）Lanreotide Acetate

化学名：

（日本名）3-(2-ナフチル)-D-アラニル-L-システイニル-L-チロシル-D-トリプトフィル-L-リシル-L-バリル-L-システイニル-L-トレオニンアミド 環状(2→7)-ジスルフィド　酢酸塩

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

化学構造式：



- 平成 22 年 8 月 30 日付け薬食審査発 0830 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医薬品の一般的名称について」に掲載

（2）International Nonproprietary Names (INN)

名称：　lanreotide

化学名：3-(2-Naphthyl)-D-alanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-L-cysteinyl-L-threoninamide, cyclic (2→7)-disulfide

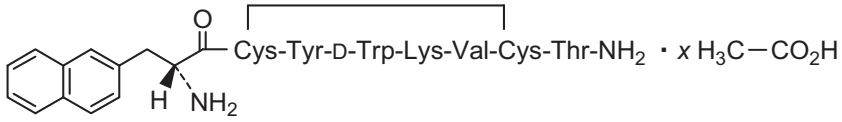
- WHO Drug Information, Vol.5, No.3, p.7, 1991: List31 (Recommended INN) に掲載

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
製造販売承認申請

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

帝人ファーマ株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	3-(2-ナフチル)-D-アラニル-L-システイニル-L-チロシル-D-トリプトフィル-L-リシル-L-バリル-L-システイニル-L-トレオニンアミド 環状(2→7)-ジスルフィド　酢酸塩（別名　ランレオチド酢酸塩）及び　その製剤
構造式	
効能・効果	下記疾患における成長ホルモン、IGF-1（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）
用法・用量	通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 ヵ月間、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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	製剤： ソマチュリン皮下注 60 mg （1 シリンジ(244 mg)中ランレオチドとして 60 mg 含有） ソマチュリン皮下注 90 mg （1 シリンジ(366 mg)中ランレオチドとして 90 mg 含有） ソマチュリン皮下注 120 mg （1 シリンジ(488 mg)中ランレオチドとして 120 mg 含有）
毒性	ランレオチドを用いた単回投与毒性における LD_{50}

		経口	皮下	腹腔	静脈
マウス	雌雄	—	>1200 mg/kg	—	120～135 mg/kg
ラット	雌雄	—	>1500 mg/kg	—	>48 mg/kg

—：実施せず

ランレオチドオートゲルを用いた反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
ラット	26 週間	皮下	5, 10, 15 mg/animal/2 週間	15 mg/animal/2 週間	ランレオチドの薬理作用又はその二次的作用に起因すると考えられる体重低値、摂餌量低値、胆嚢拡張、精巣萎縮、膵臓白色化及びチモーゲン顆粒等が認められた。また、投与部位皮下に炎症性の変化等が認められた。
イヌ	26 週間	皮下	60, 120, 360 mg/ animal/2 週間	120 mg/animal/2 週間	
イヌ	39 週間	皮下	60, 120, 180 mg/ animal/2 週間	180 mg/animal/2 週間	

毒性

ランレオチド又は PR 剤（徐放性製剤）を用いた反復投与毒性

動物種	投与期間	被験物質／投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
ラット	14 日間	ランレオチド／静脈内持続	0, 1, 5, 20 mg/kg/日	20 mg/kg/日	ATG 剤と同様の変化が認められた。皮下投与試験では、投与部位皮下に炎症性の変化等が、静脈内持続投与試験では、ラットで静脈炎等が認められた。
ラット	6 週間	ランレオチド／皮下	0, 4, 40, 200 μg/kg/日	200 μg/kg/日	
ラット	26 週間	ランレオチド／皮下（2 回／日）	0, 200, 1000, 2000 μg/kg/日	1000 μg/kg/日	
ラット	2 年間	ランレオチド／皮下	0, 8, 40, 120 μg/kg/日	120 μg/kg/日	
イヌ	45 日間	ランレオチド／静脈内持続	0, 0.4, 4, 10 mg/kg/日	10 mg/kg/日	
イヌ	6 週間	ランレオチド／皮下	0, 4, 40, 200 μg/kg/日	200 μg/kg/日	
イヌ	26 週間	PR 剤／筋肉内（1 回／2 週間）	0, 1.00-1.62, 3.35-4.98, 6.26-9.95 mg/kg/2 週間 a)	6.26-9.95 mg/kg/2 週間	
イヌ	2 年間	ランレオチド／皮下	0, 8, 40, 120μg/kg/日	120 μg/kg/日	

a) 各群の最小投与量～最大投与量

副作用

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）
55 / 64 = 85.9%

副作用の種類（臨床検査値異常を含む）

注射部位硬結	28 例
下痢	27 例
白色便	23 例
胆石症	16 例
腹痛	10 例
注射部位疼痛	9 例
	等

会社

帝人ファーマ株式会社　　製剤：輸入

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
製造販売承認申請

1.12　添付資料一覧

帝人ファーマ株式会社

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ランレオチド酢酸塩，[redacted]）

資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.S.1　一般情報（ランレオチド酢酸塩，[redacted]）					
3.2.S.1.1	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	名称	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.1.2	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	構造	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.1.3	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	一般特性	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.2　製造（ランレオチド酢酸塩，[redacted]）					
3.2.S.2.1	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	製造業者	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.2.2	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	製造方法及びプロセス・コントロール	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.2.3	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	原材料の管理	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.2.4	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.2.5	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	プロセス・バリデーション／プロセス評価	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.2.6	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	製造工程の開発の経緯	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.3　特性（ランレオチド酢酸塩，[redacted]）					
3.2.S.3.1	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	構造その他の特性の解明	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.3.2	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	不純物	[redacted]	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ランレオチド酢酸塩，[redacted]）

資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.S.4　原薬の管理（ランレオチド酢酸塩，[redacted]）					
3.2.S.4.1	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	規格及び試験方法	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.4.2	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	試験方法（分析方法）	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.4.3	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.4.4	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	ロット分析	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.4.5	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	規格及び試験方法の妥当性	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質（ランレオチド酢酸塩，[redacted]）					
3.2.S.5.1	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	ランレオチド酢酸塩[redacted]	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.5.2	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	ランレオチド酢酸塩[redacted]	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.5.3	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	ランレオチド酢酸塩[redacted]	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.5.4	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	[redacted]	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系（ランレオチド酢酸塩，[redacted]）					
3.2.S.6	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	容器及び施栓系	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.7　安定性（ランレオチド酢酸塩，[redacted]）					
3.2.S.7.1	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	安定性のまとめ及び結論	[redacted]	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ランレオチド酢酸塩，[redacted]）

資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／外国）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.7.2	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.7.3	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	安定性データ	[redacted]	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（ITM-014，注射剤）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／外国）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.1　製剤及び処方（ITM-014，注射剤）					
3.2.P.1	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	製剤及び処方	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯（ITM-014，注射剤）					
3.2.P.2.1	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	製剤成分	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2.2	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	製剤	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2.3	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	製造工程の開発の経緯	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2.4	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	容器及び施栓系	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2.5	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	微生物学的観点からみた特徴	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2.6	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2.7	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	市販後変更	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.3　製造（ITM-014，注射剤）					
3.2.P.3.1	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	製造者	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.3.2	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	製造処方	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.3.3	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	製造工程及びプロセス・コントロール	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.3.4	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	[redacted]	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（ITM-014，注射剤）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／外国）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.3.5	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	プロセス・バリデーション／プロセス評価	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理（ITM-014，注射剤）					
3.2.P.4.1	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	規格及び試験方法（[redacted]）	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.4.1	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	規格及び試験方法（[redacted]）	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.4.2	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	試験方法（分析方法）（[redacted]）	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.4.2	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	試験方法（分析方法）（[redacted]）	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.4.3	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション（[redacted]）	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.4.3	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション（[redacted]）	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.4.4	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	規格及び試験方法の妥当性（[redacted]）	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.4.4	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	規格及び試験方法の妥当性（[redacted]）	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.4.5	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	ヒト又は動物起源の添加剤	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.4.6	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	新規添加剤	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.5　製剤の管理（ITM-014，注射剤）					
3.2.P.5.1	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	規格及び試験方法	[redacted]	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（ITM-014，注射剤）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／外国）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.5.2	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	試験方法（分析方法）	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.5.3	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.5.4	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	ロット分析	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.5.5	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	不純物の特性	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.5.6	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	規格及び試験方法の妥当性	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質（ITM-014，注射剤）					
3.2.P.6.1	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	[redacted]標準品	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系（ITM-014，注射剤）					
3.2.P.7	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	容器及び施栓系	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性（ITM-014，注射剤）					
3.2.P.8.1	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	安定性のまとめ及び結論	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.8.2	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.8.3	IPSEN 帝人ファーマ株式会社	安定性データ	[redacted]	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
3.3-1	[redacted]	[redacted]	—	2.3.P.2.2.3

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	[redacted]	ソマトスタチン受容体サブタイプ1～5に対するBIM23014cのKi値の算出	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.1.1-2	[redacted]	正常ラットにおけるBIM23014cの成長ホルモン分泌抑制作用	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.1.1-3	[redacted]	BMソマトスタチンアナログの組織選択性：放射性標識リガンド結合試験（パート1）	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.1-4	[redacted]	脳及び下垂体前葉のソマトスタチン受容体に対するソマトスタチンアゴニストの特異的な結合	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.1-5	[redacted]	クローン化された全5ヒトソマトスタチン受容体（hsstr 1～5）に対するペプチドアナログのサブタイプ選択性	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.1-6	[redacted]	ヒトソマトスタチン受容体に対するランレオチドの最新の*in vitro*結合プロファイル（オクトレオチドとの比較）	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.1-7	[redacted]	ラットにおけるソマチュリン及びソマトスタチンのGH分泌に対する効果の比較	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.1-8	[redacted]	ラットにおけるソマチュリン、ソマトスタチン及びサンドスタチンのGH分泌に対する効果の比較	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.1-9	[redacted]	カニクイザルにおけるBIM 23014のGHレベルに対する効果（パイロット試験）	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.1.1-10	[redacted]	ヒツジにおける長時間作用型ソマトスタチンアナログBIM 23014投与後の成長ホルモン放出ホルモン分泌に対する急性効果	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.1-11	[redacted]	GH過剰分泌ラットにおけるソマチュリン及びサンドスタチンの増殖抑制及び分泌抑制効果の比較（*in vivo* 効果）	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験						
4.2.1.2-1	[redacted]	BIM 23014C（ソマチュリン）の*in vitro* 受容体結合プロファイル	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.2-2	[redacted]	オピオイド受容体とソマチュリンとの*in vitro* 結合相互作用	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.2-3	[redacted]	Hoechst Dye 33342の蛍光DNA分析を用いたソマトスタチン及びソマトスタチンアナログのGH3細胞増殖に対する効果	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.2-4	[redacted]	肥満細胞とランレオチドとの相互作用の検討	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.2-5	[redacted]	ラットにおけるエストロゲン誘発性の下垂体過形成及び高プロラクチン血症に対するソマチュリン長時間分泌型製剤の効果	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.2-6	[redacted]	ラットにおけるグルコース刺激インスリン分泌に対するソマチュリン及びソマトスタチンの効果	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.1.2-7	[redacted]	ラットにおけるグルコース刺激インスリン分泌に対するソマチュリン、ソマトスタチン及びサンドスタチンの効果	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.2-8	[redacted]	ラットにおけるインスリン刺激グルカゴン分泌に対するソマチュリン及びソマトスタチンの効果	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.2-9	[redacted]	ラットにおけるインスリン刺激グルカゴン分泌に対するソマチュリン、ソマトスタチン及びサンドスタチンの効果	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.2-10	[redacted]	ランレオチド（BIM23014）の一般的な薬理作用の検討（パートⅢF2-§1）	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.2-11	[redacted]	ラットにおけるペンタガストリン刺激胃酸分泌に対するソマチュリン及びソマトスタチンの効果の比較	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.2-12	[redacted]	長期的に胃カニューレを挿入した覚醒ラットにおける胃酸分泌に対するランレオチドの作用（オクトレオチド（サンドスタチン）との比較）	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.2-13	[redacted]	ラットにおける腸輸送に対するソマチュリンの効果	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.2-14	[redacted]	イヌにおける胃腸運動性に対するソマチュリンの効果	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.2-15	[redacted]	麻酔下のラットにおける無刺激下及び刺激（PGE1）下の空腸における水輸送に対するソマチュリンの効果	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.1.2-16	[redacted]	麻酔下のラットにおける無刺激下及び刺激（PGE1）下の空腸における水輸送に対するソマチュリン、サンドスタチン及びソマトスタチンの効果の比較	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.2-17	[redacted]	麻酔下のラットにおけるコレラ毒素の管腔内灌流により誘発された空腸の過分泌に対するソマチュリン、サンドスタチン及びソマトスタチンの効果の比較	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.2-18	[redacted]	ラットにおける結紮誘発性の膵炎に対するソマチュリン及びソマトスタチンの効果の比較	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.2-19	[redacted]	ラットにおけるセルレイン誘発性の膵臓過形成に対するソマトスタチンアナログの効果	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.1.3　安全性薬理試験						
4.2.1.3-1	[redacted]	hERG導入HEK-293細胞のhERGチャネル電流に及ぼす影響	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.1.3-2	[redacted]	摘出イヌプルキンエ線維の活動電位に及ぼす影響	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.1.3-3	[redacted]	覚醒下イヌにおける24時間静脈内持続投与時の血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.1.3-4	[redacted]	覚醒下イヌにおける単回筋肉内投与後14日間の血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	[redacted]	抗血清582を用いたランレオチドのラジオイムノアッセイ法のバリデーション試験	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.2.1-2	[redacted]	マウス血清におけるラジオイムノアッセイ法によるランレオチド濃度測定法バリデーション	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.1-3	[redacted]	マウス除たん白血清におけるラジオイムノアッセイ法によるランレオチド濃度測定法バリデーション	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.1-4	[redacted]	ラット血清におけるラジオイムノアッセイ法によるランレオチド濃度測定法バリデーション	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.1-5	[redacted]	ラット血清におけるラジオイムノアッセイ法によるランレオチド濃度測定法バリデーション（2）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.1-6	[redacted]	ラット除たん白血清におけるラジオイムノアッセイ法によるランレオチド濃度測定法バリデーション	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.1-7	[redacted]	ラット血清におけるランレオチド濃度測定法に対するアプロチニンの影響評価試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.1-8	[redacted]	イヌ血清におけるラジオイムノアッセイ法によるランレオチド濃度測定法バリデーション	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.2.1-9	[redacted]	イヌ除たん白血清におけるラジオイムノアッセイ法によるランレオチド濃度測定法バリデーション	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.2　吸収						
4.2.2.2-1	[redacted]	ランレオチド（BIM-23014）のラットにおける単回静脈内及び皮下投与時の薬物動態試験（80, 200, 2000 μg/kg）	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.2-2	[redacted]	ランレオチド（BIM-23014）のラットにおける反復皮下投与時の薬物動態試験（80, 200, 2000 μg/kg/日）	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.2-3	[redacted]	ランレオチド（BIM-23014）のイヌにおける単回静脈内及び皮下投与時の薬物動態試験（80, 200, 2000 μg/kg）	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.2-4	[redacted]	ランレオチド（BIM-23014）のイヌにおける反復皮下投与時の薬物動態試験（80, 200, 2000 μg/kg/日）	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.2-5	[redacted]	濃度が異なるランレオチドオートゲル剤60 mgのイヌにおける単回筋肉内投与時の薬物動態試験	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.2.2-6	[redacted]	ランレオチドオートゲル剤（濃度0.246 mg/mL）90及び120 mgのイヌにおける単回筋肉内投与時の薬物動態試験	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.2.3　分布						
4.2.2.3-1	[redacted]	^{14}C-ランレオチドのラットにおける単回静脈内及び皮下投与時の定量オートラジオグラフィー試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.3-2	[redacted]	^{14}C-ランレオチドの妊娠ラットにおける単回皮下投与時の胎児移行性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.3-3	[redacted]	^{14}C-ランレオチドのラット、マウス及びヒトにおける血清たん白結合率算定試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.3-4	[redacted]	^{14}C-ランレオチドのイヌにおける血清たん白結合率算定試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.4　代謝						
4.2.2.4-1	[redacted]	^{3}H-ランレオチドのラットにおける皮下及び静脈内投与時のマスバランス及び代謝物分析試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.4-2	[redacted]	^{14}C-ランレオチドのラットにおける皮下投与及び静脈内投与後の代謝物分析試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.2.4-3	[redacted]	^{14}C-ランレオチドの妊娠ラットにおける皮下投与後の代謝物分析試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.4-4	[redacted]	^{14}C-ランレオチドの授乳ラットにおける皮下投与後の代謝物分析試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.4-5	[redacted]	ランレオチドの代謝物推定試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.2.4-6	[redacted]	^{14}C-ランレオチドのイヌにおける皮下及び静脈内投与時の代謝物分析試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.5　排泄						
4.2.2.5-1	[redacted]	^{14}C-ランレオチドのラットにおける皮下投与及び静脈内投与後の尿糞排泄試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.5-2	[redacted]	^{14}C-ランレオチドのイヌにおける皮下投与及び静脈内投与後の尿糞排泄試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.5-3	[redacted]	^{14}C-ランレオチドの胆管カニューレイヌにおける静脈内投与後の胆汁排泄試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.5-4	[redacted]	^{14}C-ランレオチドの授乳ラットにおける皮下投与後の乳汁移行性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.1　単回投与毒性試験						
4.2.3.1-1	[redacted]	ランレオチドのマウスにおける単回静脈内投与毒性試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.1-2	[redacted]	ランレオチドのマウスにおける単回静脈内投与毒性試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.1-3	[redacted]	ランレオチドのマウスにおける単回皮下投与毒性試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.1-4	[redacted]	ランレオチドのラットにおける単回静脈内投与毒性試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.1-5	[redacted]	ランレオチドのラットにおける単回皮下投与毒性試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2　反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	[redacted]	ATG剤のラットにおける2ヵ月間反復皮下投与予備試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.2-2	[redacted]	ATG剤のラットにおける26週間反復皮下投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2-3	[redacted]	ATG剤のイヌにおける2ヵ月間反復皮下投与予備試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.2-4	[redacted]	ATG剤のイヌにおける26週間反復皮下投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2-5	[redacted]	ATG剤のイヌにおける39週間反復皮下投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.2-6	[redacted]	ランレオチドのラットにおける14日間静脈内持続投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2-7	[redacted]	ランレオチドのラットにおける6週間反復皮下投与毒性試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2-8	[redacted]	ランレオチドのラットにおける26週間反復皮下投与毒性試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2-9	[redacted]	ランレオチドのラットにおける24ヵ月反復皮下投与毒性試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2-10	[redacted]	ランレオチドのイヌにおける45日間静脈内持続投与毒性試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月（19[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2-11	[redacted]	ランレオチドのイヌにおける6週間反復皮下投与毒性試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2-12	[redacted]	ランレオチドのイヌにおける24ヵ月反復皮下投与毒性試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2-13	[redacted]	PR剤のイヌにおける26週間反復筋肉内投与毒性試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.3　遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験						
4.2.3.3.1-1	[redacted]	ランレオチドの細菌を用いる復帰突然変異試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.3.1-2	[redacted]	ランレオチドのマウスリンフォーマ細胞による突然変異試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.3.1-3	[redacted]	ランレオチドのヒトリンパ球を用いる染色体異常試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.3.1-4	[redacted]	ランレオチド（SAB2335）の細菌を用いる復帰突然変異試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.3.1-5	[redacted]	ランレオチド（BIM23014）の細菌を用いる復帰突然変異試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.3.1-6	[redacted]	ランレオチド（SAB2335）のマウスリンフォーマ細胞による突然変異試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.3.1-7	[redacted]	ランレオチド（SAB2335）のヒトリンパ球を用いる染色体異常試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.3.1-8	[redacted]	ランレオチド（BIM23014）のヒトリンパ球を用いる染色体異常試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験						
4.2.3.3.2-1	[redacted]	ランレオチドのMuta™マウスを用いるLacZ遺伝子突然変異試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.3.2-2	[redacted]	ランレオチドのマウスによる小核試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.3.2-3	[redacted]	ランレオチド（BIM23014）のマウス精巣を用いるUDS/DSI試験（非GLP試験）	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.3.2-4	[redacted]	ランレオチド（SAB2335）のマウスによる小核試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.4　がん原性試験						
4.2.3.4.1　長期がん原性試験						
4.2.3.4.1-1	[redacted]	ランレオチドのマウスにおける皮下投与による13又は20週間反復投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.4.1-2	[redacted]	ランレオチドのマウスにおける皮下投与による13週間反復投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.4.1-3	[redacted]	ランレオチドのマウスにおける皮下投与による104週間がん原性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.4.1-4	[redacted]	ランレオチドのラットにおける皮下投与による13週間反復投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.4.1-5	[redacted]	ランレオチドのラットにおける皮下投与による104週間がん原性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.5　生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1-1	[redacted]	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	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.5.1-2	[redacted]	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	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.5.1-3	[redacted]	PR剤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	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-1	[redacted]	ランレオチドのラットにおける皮下投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	[redacted]	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	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	[redacted]	ランレオチドのウサギにおける皮下投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.5.2-4	[redacted]	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	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.6　局所刺激性試験						
4.2.3.6-1	[redacted]	ATG剤のウサギにおける皮下単回投与による局所刺激性試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.6-2	[redacted]	ATG剤のウサギ、サル及びミニブタにおける皮下単回投与による局所刺激性試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.6-3	[redacted]	ATG剤のウサギにおける皮下反復投与による局所刺激性試験	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.6-4	[redacted]	ATG剤のウサギにおける筋肉内単回投与による局所刺激性試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.6-5	[redacted]	ATG剤のウサギにおける筋肉内反復投与による局所刺激性試験	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.7　その他の毒性試験						
4.2.3.7.7　その他の試験						
4.2.3.7.7-1	[redacted]	ITM-014シリンジの生物学的安全性試験；V79細胞を用いる細胞毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.7.7-2	[redacted]	ITM-014シリンジの生物学的安全性試験；モルモットにおける皮膚感作性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.7.7-3	[redacted]	ITM-014シリンジの生物学的安全性試験；ウサギにおける皮内反応試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.7.7-4	[redacted]	ITM-014シリンジの生物学的安全性試験；マウスにおける急性毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.7.7-5	[redacted]	ITM-014シリンジの生物学的安全性試験；ウサギにおける発熱性物質試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.7.7-6	[redacted]	ITM-014シリンジの生物学的安全性試験；ウサギ血液を用いる溶血毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-1	Ren SG, Taylor J, Dong J, Yu R, Culler MD, Melmed S.	Functional association of somatostatin receptor subtypes 2 and 5 in inhibiting human growth hormone secretion.	J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(9): 4239-45.	2.4.6, 2.6.2.8
4.3-2	Patel YC, Srikant CB	Subtype selectivity of peptide analogs for all five cloned human somatostatin receptors (hsstr 1-5).	Endocrinology 1994; 135(6): 2814-7.	2.4.6, 2.6.2.8
4.3-3	Heiman ML, Murphy WA, Coy DH.	Differential binding of somatostatin agonists to somatostatin receptors in brain and adenohypophysis.	Neuroendocrinology 1987; 45(6): 429-36.	2.4.6, 2.6.2.8
4.3-5	Magnan E, Cataldi M, Guillaume V, Conte-Devolx B, Graziani N, Figaroli JC, et al.	Acute changes in growth hormone-releasing hormone secretion after injection of BIM 23014, a long acting somatostatin analog, in rams.	Life Sci 1992; 51(11): 831-8.	2.4.6, 2.6.2.8
4.3-6	Zatelli MC, Maffei P, Piccin D, Martini C, Rea F, Rubello D, et al.	Somatostatin analogs in vitro effects in a growth hormone-releasing hormone-secreting bronchial carcinoid.	J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(4): 2104-9.	2.4.6, 2.6.2.8
4.3-7	Tannenbaum GS, Epelbaum J.	9. Somatostatin.	In: Kostyo JL, Goodman HM, editors. Handbook of Physiology, section 7: Endocrine System. New York: Oxford University Press; 1999. p.221-65.	2.4.6, 2.6.2.8
4.3-8	Maurer R, Gaehwiler BH, Buescher HH, Hill RC, Roemer D.	Opiate antagonistic properties of an octapeptide somatostatin analog.	Proc Natl Acad Sci U S A 1982; 79(15): 4815-17.	2.4.6, 2.6.2.8
4.3-9	Greaves P.	Integumentary System.	In: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies – Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation. 2nd ed. Elsevier (2000), p.1-54.	2.4.6, 2.6.6.11

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-10	James RW, Crook D, Heywood R.	Canine pituitary-testicular function in relation to toxicity testing.	Toxicology 1979; 13: 237-47.	2.4.6
4.3-11	河上栄一	雄犬の性成熟に伴う構造機能の発達	家畜繁殖誌　1982; 28(5): 27-31.	2.4.6
4.3-12	Chandrashekar V, Zaczek D, Bartke A.	The consequences of altered somatotropic system on reproduction.	Biol Reprod 2004; 71: 17-27.	2.4.6, 2.6.6.11
4.3-15	—	再審査報告書，サンドスタチンLAR筋注用	医薬品医療機器総合機構，平成23年1月6日.	2.4.6, 2.6.6.11
4.3-16	—	ニ. 単回投与、反復投与、生殖発生その他の毒性	ランタス注カート300、ランタス注キット300に関する資料，申請資料概要，平成15年10月.	2.4.6, 2.6.6.11
4.3-17	Chen JC, Hsiang YN, Buchan AMJ.	Somatostatin receptor expression in rat iliac arteries after balloon injury.	J Invest Surg 1997; 10: 17-23.	2.4.6, 2.6.6.11
4.3-18	Curtis SB, Hewitt J, Yakubovitz S, Anzarut A, Hsiang YN, Buchan AMJ.	Somatostatin receptor subtype expression and function in human vascular tissue.	Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 278: H1815-22.	2.4.6, 2.6.6.11
4.3-19	Van Vugt HH, Swarts HJ, Van de Heijning BJ, Van der Beek EM.	Centrally applied somatostatin inhibits the estrogen-induced luteinizing hormone surge via hypothalamic gonadotropin-releasing hormone cell activation in female rats.	Biol Reprod 2004; 71(3): 813-9	2.4.6, 2.6.6.11
4.3-20	—	サンドスタチン®皮下注用 50 μg サンドスタチン®皮下注用 100 μg	医薬品インタビューフォーム2009年6月（第5版）ノバルティスファーマ株式会社	2.4.6

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-21	―	ニ. 毒性	サンドスタチン®LAR®筋注用　10 mg, 20 mg, 30 mg（酢酸オクトレオチド）に関する資料　申請資料概要、平成16年4月	2.4.6, 2.6.6.11
4.3-22	Reisine T, Bell GI.	Molecular biology of somatostatin receptors.	Endocr Rev 1995; 16(4): 427-42.	2.6.2.8
4.3-23	Hall R, Besser GM, Schally AV, Coy DH, Evered D, Goldie DJ, et al.	Action of growth-hormone-release inhibitory hormone in healthy men and in acromegaly.	Lancet 1973; 2(7829): 581-84.	2.6.2.8
4.3-24	Glikson M, Gil-Ad I, Galun E, Dresner R, Zilberman S, Halperin Y, et al.	Acromegaly due to ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a bronchial carcinoid tumour. Dynamic hormonal responses to various stimuli.	Acta Endocrinol (Copenh) 1991; 125: 366-71.	2.6.2.8
4.3-25	Bertherat J, Turpin G, Rauch C, Li JY, Epelbaum J, Sassolas G, et al.	Presence of somatostatin receptors negatively coupled to adenylate cyclase in ectopic growth hormone-releasing hormone- and alpha-subunit-secreting tumors from acromegalic patients responsive to octreotide.	J Clin Endocrinol Metab 1994; 79(5): 1457-64.	2.6.2.8
4.3-26	Ludvigsen E, Olsson R, Stridsberg M, Janson ET, Sandler S.	Expression and distribution of somatostatin receptor subtypes in the pancreatic islets of mice and rats.	J Histochem Cytochem 2004; 52(3): 391-400.	2.6.6.11
4.3-27	Giknis MLA, Clifford CB.	Spontaneous neoplastic lesions in the Crl:CD-1 (ICR) Mouse in control groups from 18 month to 2 year studies.	Charles River Laboratories 2005.	2.6.6.11

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-28	Davis SN, Granner DK.	ソマトスタチン	薬理書（下）薬物治療の基礎と臨床（第10版）（Goodman LS and Gilman A編）（高折修二ら監訳）、第61章インスリン、経口血糖降下薬と膵臓内分泌の薬理学廣川書店、東京、2003. p.2182-3.	2.6.6.11
4.3-29	Davis SN, Granner DK.	成長ホルモン過剰症で使用される薬物	薬理書（下）薬物治療の基礎と臨床（第10版）（Goodman LS and Gilman A編）（高折修二ら監訳）、第56章下垂体ホルモンおよび視床下部由来放出因子廣川書店、東京、2003. p.1974-6.	2.6.6.11
4.3-30	Stewart HL.	Tumours of the soft tissues	In: Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Vol 2, Tumours of the Mouse. Turusov VS, ed. Lyon: IARC Scientific Publ.(1979) 23: 487-525.	2.6.6.11
4.3-31	Giknis MLA, Clifford CB.	Spontaneous neoplastic lesions and survival in Crl:CD® (SD)BR rats maintained on dietary restriction.	Charles River Laboratories 1998.	2.6.6.11

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用CTD No.
4.3-32	Greaves P.	Fibrous histiocytoma, malignant, subcutis, rat.	In: Integument and Mammary Glands. Jones TC, Mohr U, Hunt RD, eds. Berline: Springer-verlag. (1989) p106-12 .	2.6.6.11
4.3-33	高橋道人、伊東信行	1.7.5体内投与	毒性試験講座13巻　発がん性、伊藤信行、高橋道人編　、地人書館、東京、1991、p.19.	2.6.6.11
4.3-34	医薬品非臨床試験ガイドライン研究会編	投与経路	医薬品非臨床試験ガイドライン解説2010、2-4がん原性試験、薬事日報社、東京、2010、p.36-7.	2.6.6.11
4.3-35	—	Sandostatin®	US Prescribing InformationAugust 2008.	2.6.6.11

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2　臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.2	臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1-1	A-[redacted]-52030-149	IPSEN	健康成人を対象とし、ATG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	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
5.3.1.2-1	E-[redacted]-52030-038	IPSEN	健康成人を対象とし、ATG剤を検討する無作為化、並行群間、二重盲検、第I相試験	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.1.2-2	E-[redacted]-52030-032	IPSEN	健康成人を対象とし、ATG剤の薬物動態、薬力学、安全性プロファイルをPR剤と比較する、無作為化、並行群間、対照、二重盲検、第I相試験	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.1.2-3	E-[redacted]-52030-175	IPSEN	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	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	[redacted]/PKS/097	IPSEN	日本人ヒト血清におけるラジオイムノアッセイによるランレオチド濃度測定バリデーション試験	20[redacted]年[redacted]月　日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.1.4-2	[redacted]/PKS/097	IPSEN	日本人ヒト血清中-20℃における凍結保存安定性試験（追加試験）	20[redacted]年[redacted]月　日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌 ・その他	評価／参考
5.3.1.4-3	[redacted]/PKS/015	IPSEN	ヒト血清におけるラジオイムノアッセイによるランレオチド濃度測定バリデーション試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	外国	社内資料	評価
5.3.1.4-4	[redacted]/PKS/023	IPSEN	ヒト尿におけるラジオイムノアッセイによるランレオチド濃度測定バリデーション試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	外国	社内資料	評価
5.3.1.4-5	[redacted]/PKS/039	IPSEN	ヒト血漿におけるラジオイムノアッセイによるランレオチド濃度測定バリデーション試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	外国	社内資料	参考
5.3.1.4-6	[redacted]/INM/157	IPSEN	ヒト血清におけるラジオイムノアッセイによる抗ランレオチド抗体評価バリデーション試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	外国	社内資料	評価
5.3.1.4-7	[redacted]/INR/139	IPSEN	先端巨大症患者血清における抗ランレオチド抗体のカットオフ値設定試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	外国	社内資料	評価
5.3.1.4-8	[redacted]/INM/157	IPSEN	ヒト血清中-20℃/-80℃における抗ランレオチド抗体凍結保存安定性試験（追加試験）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	外国	社内資料	評価
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	ITM-014/001	帝人ファーマ株式会社	健康成人におけるITM-014単回投与の安全性・血中薬物動態試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価
5.3.3.1-2	E-[redacted]-52030-047	IPSEN	健康成人男性を対象とし、ATG剤（60、90、120 mg）を3ヵ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相試験	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.3.1-3	E-[redacted]-52030-007	IPSEN	健康成人を対象とし、ATG剤を単回皮下投与した際の薬物動態プロファイル試験	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌 ・その他	評価／参考
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	E-[redacted]-52030-076	IPSEN	先端巨大症患者を対象とし、ATG剤（60、90又は120 mg）を28日ごとに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相試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3-1	E-[redacted]-52030-011	IPSEN	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	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.3.3-2	E-[redacted]-52030-701	IPSEN	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	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.3.3-3	E-[redacted]-52030-013	IPSEN	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	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.3.3-4	E-[redacted]-52030-012	IPSEN	高齢者を対象としたIR剤の薬物動態プロファイル試験	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.3.3-5	E[redacted]-52030-146	IPSEN	白人及び日本人の健康成人を対象とし、IR剤7 μg/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相試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考
5.3.3.3-6	2-[redacted]-52030-162	IPSEN	日本人の健康成人男性を対象とし、IR剤7 μg /kgを短時間で静脈内投与及びIR剤7、21、42 μg/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相試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1-1	E-[redacted]-52030-132	IPSEN	健康成人を対象とし、IR剤（125 μg、250 μg、500 μg）にて単回皮下注射、又はIR剤2000 μg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	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.4.1-2	E-[redacted]-52030-173	IPSEN	健康成人を対象とし、IR剤1000 μgを単回皮下投与した際の、経口的に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	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌 ・その他	評価／参考
5.3.4.1-3	E-[redacted]-52030-174	IPSEN	健康成人を対象とし、IR剤（1000 - 2000 - 3000 μg/24 h）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	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.4.1-4	E-[redacted]-52030-133	IPSEN	健康成人を対象とし、IR剤2000 μg/24 h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	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.4.1-5	E-[redacted]-52030-147	IPSEN	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相試験	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.4.1-6	E-[redacted]-52030-005	IPSEN	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	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.4.1-7	E-[redacted]-52030-154	IPSEN	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相試験	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考
5.3.4.1-8	E-[redacted]-52030-403	IPSEN	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相試験	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.4.1-9	E-[redacted]-52030-070	IPSEN	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	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2-1	E-[redacted]-52085-012	IPSEN	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相試験	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	ITM-014-002	帝人ファーマ株式会社	先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象としたITM-014の単回及び反復皮下投与による第II相臨床試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌 ・その他	評価／参考
5.3.5.1-2	E-[redacted]-52030-717	IPSEN	先端巨大症患者を対象とし、ATG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ATG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相試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.5.1-3	2-[redacted]-52030-721	IPSEN	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オ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	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.5.1-4	E-[redacted]-52030-081	IPSEN	ソ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、ATG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相試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.5.1-5	E-[redacted]-52030-087	IPSEN	IGF-I 異常値である先端巨大症患者を対象とし、ATG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相試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.5.1-6	A-[redacted]-52030-704/E-[redacted]-52030-045	IPSEN	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相試験（A-[redacted]-52030-704試験）及び多施設共同、継続試験（E-[redacted]-52030-045試験）	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考
5.3.5.1-7	A-[redacted]-52030-705/ E-[redacted]-52030-044	IPSEN	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相試験（A-[redacted]-52030-705試験）及び継続試験（E-[redacted]-52030-044試験）	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2-1-1	ITM-014-003	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の先端巨大症、下垂体性巨人症を対象とした長期投与試験（第III相臨床試験）(28週)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-1-2	ITM-014-003	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の先端巨大症、下垂体性巨人症を対象とした長期投与試験（第III相臨床試験）（52週）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-2	E-[redacted]-52030-709	IPSEN	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、ATG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相試験	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.5.2-3	E-[redacted]-52030-710	IPSEN	PR剤30 mgにて治療した後、ATG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、ATG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相試験	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考
5.3.5.2-4	A-[redacted]-52030-163	IPSEN	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、ATG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相試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.5.2-5	A-[redacted]-52030-077	IPSEN	活動性先端巨大症患者におけるATG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相試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.5.2-6	A-[redacted]-52030-046	IPSEN	PR剤に対して反応性のある先端巨大症患者におけるATG剤の比較治療、有効性試験、多施設共同、非盲検、第III相試験	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.5.2-7	A-[redacted]-52030-169	IPSEN	PR剤に反応性のある先端巨大症患者を対象としたATG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相試験：継続長期投与試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.5.2-8	Y-[redacted]-52030-150	IPSEN	ATG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、非盲験、比較対照、第Ⅳ相試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考
5.3.5.2-9	MS315	IPSEN	先端巨大症患者を対象としたATG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相試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	—	IPSEN	有効性に関する併合解析報告書	—	外国	社内資料	参考
5.3.5.3-2	—	IPSEN	心安全性に関する解析報告書	—	外国	社内資料	参考
5.3.5.3-3	—	IPSEN	安全性に関する併合解析報告書	—	外国	社内資料	参考
5.3.5.3-4	—	帝人ファーマ株式会社	海外臨床試験結果との類似性比較に関する報告書	—	国内	社内資料	参考
5.3.5.3-5-1	—	帝人ファーマ株式会社	QT/QTc間隔の評価に関する報告書（第01.00版）	—	国内	社内資料	参考
5.3.5.3-5-2	—	帝人ファーマ株式会社	QT/QTc間隔の評価に関する報告書（第02.00版）	—	国内	社内資料	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌 ・その他	評価／参考
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	—	IPSEN	PSUR 第17版（期間：2009年6月1日～2010年5月31日）	—	外国	社内資料	参考
5.3.6-2	—	IPSEN	PSUR 第18版（期間：20010年6月1日～2011年5月31日）	—	外国	社内資料	参考
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1　主要な試験の症例一覧表							
5.3.7.1-1	ITM-014/001	帝人ファーマ株式会社	健康成人におけるITM-014単回投与の安全性・血中薬物動態試験	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-2	ITM-014-002	帝人ファーマ株式会社	先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象としたITM-014の単回及び反復皮下投与による第II相臨床試験	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-3-1	ITM-014-003	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の先端巨大症、下垂体性巨人症を対象とした長期投与試験（第III相臨床試験）（28週）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-3-2	ITM-014-003	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の先端巨大症、下垂体性巨人症を対象とした長期投与試験（第III相臨床試験）（52週）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-4	A-[redacted]-52030-149	IPSEN	健常成人を対象にランレオチド徐放性製剤（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	—	外国	社内資料	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌 ・その他	評価／参考
5.3.7.1-5	E-[redacted]-52030-076	IPSEN	先端巨大症患者を対象とするランレオチド製剤（60、90、120 mg）4回（28日間隔）深部皮下投与後の薬物動態を評価する第II相無作為化二重盲検並行群間比較試験	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.1-6	E-[redacted]-52030-717	IPSEN	先端巨大症患者を対象にした無作為化二重盲検試験によりランレオチド（60、90、120 mg）深部皮下単回投与の有効性及び安全性をプラセボを比較対照として評価し,続くランレオチドATG剤（60、90、120 mg）の薬物動態、薬力学、深部皮下反復投与の有効性及び安全性を評価する単盲検固定用量試験、非盲検用量調節試験	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.1-7	2-[redacted]-52030-721	IPSEN	先端巨大症患者を対象とした心臓弁閉鎖不全リスクに対するランレオチドの効果をオ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	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.2　有害事象症例一覧表							
5.3.7.2-1	ITM-014/001	帝人ファーマ株式会社	健康成人におけるITM-014単回投与の安全性・血中薬物動態試験	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-2	ITM-014-002	帝人ファーマ株式会社	先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象としたITM-014の単回及び反復皮下投与による第II相臨床試験	—	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考
5.3.7.2-3-1	ITM-014-003	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の先端巨大症、下垂体性巨人症を対象とした長期投与試験（第III相臨床試験）（28週）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-3-2	ITM-014-003	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の先端巨大症、下垂体性巨人症を対象とした長期投与試験（第III相臨床試験）（52週）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-4	A-[redacted]-52030-149	IPSEN	健常成人を対象にランレオチド徐放性製剤（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	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.2-5	E-[redacted]-52030-076	IPSEN	先端巨大症患者を対象とするランレオチド製剤（60、90、120 mg）4回（28日間隔）深部皮下投与後の薬物動態を評価する第II相無作為化二重盲検並行群間比較試験	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.2-6	E-[redacted]-52030-717	IPSEN	先端巨大症患者を対象にした無作為化二重盲検試験によりランレオチド（60、90、120 mg）深部皮下単回投与の有効性及び安全性をプラセボを比較対照として評価し、続くランレオチドATG剤（60、90、120 mg）の薬物動態、薬力学、深部皮下反復投与の有効性及び安全性を評価する単盲検固定用量試験、非盲検用量調節試験	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.2-7	2-[redacted]-52030-721	IPSEN	先端巨大症患者を対象とした心臓弁閉鎖不全リスクに対するランレオチドの効果をオ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	—	外国	社内資料	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考
5.3.7.3　重篤な有害事象症例一覧表							
5.3.7.3-1	ITM-014/001	帝人ファーマ株式会社	健康成人におけるITM-014単回投与の安全性・血中薬物動態試験	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-2	ITM-014-002	帝人ファーマ株式会社	先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象としたITM-014の単回及び反復皮下投与による第II相臨床試験	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-3-1	ITM-014-003	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の先端巨大症、下垂体性巨人症を対象とした長期投与試験（第III相臨床試験）（28週）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-3-2	ITM-014-003	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の先端巨大症、下垂体性巨人症を対象とした長期投与試験（第III相臨床試験）（52週）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-4	A-[redacted]-52030-149	IPSEN	健常成人を対象にランレオチド徐放性製剤（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	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.3-5	E-[redacted]-52030-076	IPSEN	先端巨大症患者を対象とするランレオチド製剤（60、90、120 mg）4回（28日間隔）深部皮下投与後の薬物動態を評価する第II相無作為化二重盲検並行群間比較試験	—	外国	社内資料	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌 ・その他	評価／参考
5.3.7.3-6	E-[redacted]-52030-717	IPSEN	先端巨大症患者を対象にした無作為化二重盲検試験によりランレオチド（60、90、120 mg）深部皮下単回投与の有効性及び安全性をプラセボを比較対照として評価し、続くランレオチドATG剤（60、90、120 mg）の薬物動態、薬力学、深部皮下反復投与の有効性及び安全性を評価する単盲検固定用量試験、非盲検用量調節試験	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.3-7	2-[redacted]-52030-721	IPSEN	先端巨大症患者を対象とした心臓弁閉鎖不全リスクに対するランレオチドの効果をオ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	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.4　臨床検査値異常変動症例一覧表							
5.3.7.4-1	ITM-014/001	帝人ファーマ株式会社	健康成人におけるITM-014単回投与の安全性・血中薬物動態試験	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-2	ITM-014-002	帝人ファーマ株式会社	先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象としたITM-014の単回及び反復皮下投与による第II相臨床試験	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-3-1	ITM-014-003	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の先端巨大症、下垂体性巨人症を対象とした長期投与試験（第III相臨床試験）（28週）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-3-2	ITM-014-003	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の先端巨大症、下垂体性巨人症を対象とした長期投与試験（第III相臨床試験）（52週）	—	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌 ・その他	評価／参考
5.3.7.4-4	A-[redacted]-52030-149	IPSEN	健常成人を対象にランレオチド徐放性製剤（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	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.4-5	E-[redacted]-52030-076	IPSEN	先端巨大症患者を対象とするランレオチド製剤（60、90、120 mg）4回（28日間隔）深部皮下投与後の薬物動態を評価する第II相無作為化二重盲検並行群間比較試験	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.4-6	E-[redacted]-52030-717	IPSEN	先端巨大症患者を対象にした無作為化二重盲検試験によりランレオチド（60、90、120 mg）深部皮下単回投与の有効性及び安全性をプラセボを比較対照として評価し、続くランレオチドATG剤（60、90、120 mg）の薬物動態、薬力学、深部皮下反復投与の有効性及び安全性を評価する単盲検固定用量試験、非盲検用量調節試験	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.5　臨床検査値変動図							
5.3.7.5-1	ITM-014/001	帝人ファーマ株式会社	健康成人におけるITM-014単回投与の安全性・血中薬物動態試験	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-2	ITM-014-002	帝人ファーマ株式会社	先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象としたITM-014の単回及び反復皮下投与による第II相臨床試験	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-3-1	ITM-014-003	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の先端巨大症、下垂体性巨人症を対象とした長期投与試験（第III相臨床試験）（28週）	—	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／外国）	掲載誌・その他	評価／参考
5.3.7.5-3-2	ITM-014-003	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の先端巨大症、下垂体性巨人症を対象とした長期投与試験（第III相臨床試験）（52週）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-4	E-[redacted]-52030-076	IPSEN	先端巨大症患者を対象とするランレオチド製剤（60、90、120 mg）4回（28日間隔）深部皮下投与後の薬物動態を評価する第II相無作為化二重盲検並行群間比較試験	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.5-5	E-[redacted]-52030-717	IPSEN	先端巨大症患者を対象にした無作為化二重盲検試験によりランレオチド（60、90、120 mg）深部皮下単回投与の有効性及び安全性をプラセボを比較対照として評価し、続くランレオチドATG剤（60、90、120 mg）の薬物動態、薬力学、深部皮下反復投与の有効性及び安全性を評価する単盲検固定用量試験、非盲検用量調節試験	—	外国	社内資料	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-1	千原和夫、寺本明、島津明.	Acromegaly Handbook.	メディカルレビュー社; 2005.	2.5.1.1
5.4-2	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　間脳下垂体機能障害に関する調査研究班.	”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）”　平成22年度 総括・分担研究報告書、 2011年3月.	—	2.5.1.1
5.4-3	Lamberts SWJ, Van der Lely A-J, De Herder WW, and Hofland LJ.	Octreotide.	N Engl J Med. 1996; 334:246-254.	2.5.1.2
5.4-4	Ren SG, Taylor J, Dong J, Yu R, Culler MD, and Melmed S.	Functional association of somatostatin receptor subtypes 2 and 5 in inhibiting human growth hormone secretion.	J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(9): 4239-4245.	2.5.1.2
5.4-5	Hall R, Besser GM, Schally AV, Coy DH, Evered D, Goldie DJ, et al.	Action of growth-hormone-release inhibitory hormone in healthy men and in acromegaly.	Lancet ii: 581-584, 1973.	2.5.1.2
5.4-6	厚生省特定疾患 間脳下垂体機能障害調査研究班.	間脳下垂体機能障害 疫学調査報告、平成五年度	237-242.	2.5.1.4.1
5.4-7	片上秀喜、石川恵美、日高博之、後田義彦、山口秀樹、 米川忠人、 ほか.	先端巨大症・巨人症の発症率と有病率について：宮崎県（人口100万人）での検討.	日本内分泌学会雑誌, 2006; 82(1) : 100.	2.5.1.4.1
5.4-8	Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly.	Epidemiology of acromegaly.	Pituitary. 1999; 2: 29-41.	2.5.1.4.1
5.4-9	Sacca L, Cittadini A, Fazio S.	Growth hormone and the heart.	Endocrine Rev. 1994; 15(5): 555-573.	2.5.1.4.1
5.4-10	厚生省特定疾患 間脳下垂体機能障害調査研究班、班長　清水直容.	平成元年度総括研究事業報告書,1989.	—	2.5.1.4.1

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-11	Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, and Wilson CB.	Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: Initial outcome and long-term results.	J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(10): 3411-3418.	2.5.1.4.1
5.4-12	Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM and Wilkison R.	Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region.	Clin Endocrinol. 1980; 12: 71-79.	2.5.1.4.1
5.4-13	Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM and Clayton RN.	An audit of outcome of treatment in acromegaly.	Q J Med. 1993; 86: 293-299.	2.5.1.4.1, 2.7.3.1.3
5.4-14	Bengtsson BÅ, Edén S, Ernest I, Ernest I, Odén A and Sjögren B.	Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984.	Acta Med Scand. 1988; 223: 327-335.	2.5.1.4.1
5.4-15	Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA.	Acromegaly: An epidemiological study.	J Endocrinol Invest. 1993; 16: 181-187.	2.5.1.4.1
5.4-16	Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, and Belchetz PE.	Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group.	J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(8): 2730-2734.	2.5.1.4.1, 2.7.3.4.2
5.4-17	Swearingen B, Barker II FG, Katznelson L, Biller BMK, Grinspoon S, Klibanski A, et al.	Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly.	J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(10): 3419-3426.	2.5.1.4.1
5.4-18	Wright AD, Hill DM, Lowy C, and Fraser TR.	Mortality in acromegaly.	Q J Med. 1970; 39: 1-16.	2.5.1.4.1
5.4-19	片上秀喜、田中　敏章.	別冊 日本臨床．新領域別症候群シリーズ No.1 内分泌症候群. 第2版.	日本臨牀社; 2006. p.129-142.	2.5.1.4.2

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-20	有田　和徳、栗栖　薫、富永　篤.	先端巨大症の外科的治療.	日本内分泌学会雑誌. 2005; 81(1): 26.	2.5.1.4.2
5.4-21	ファイザー株式会社.	医薬品インタビューフォーム皮下注用 ソマバート®、2010年10月（改訂第3版）.	—	2.5.1.4.2
5.4-22	江頭かの子、佐々木均.	プレフィルドシリンジ・キット製剤の開発と承認申請. 第1版.	株式会社 技術情報協会；2010. p.315-319.	2.5.1.4.3
5.4-23	Fløgstad AK, Halse J, Grass P, Abisch E, Djøseland O, Kutz K, et al.	A comparison of Octreotide, Bromocriptine, or a combination of both drugs in acromegaly.	J Clin Endocrinol Metab. 1994; 79(2): 461-465.	2.5.6.2, 2.7.2.2.2.2, 2.7.2.2.6.2, 2.7.2.3.2.4, 2.7.4.5.3.2
5.4-24	Colao AM., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G	Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management.	endocrine Reviews 2004; 25(1): 102-152	2.7.1.1, 2.7.2.1, 2.7.3.1.1, 2.7.3.1.3
5.4-25	Lisset CA., Peacey SR., Laing I., Tetlow L., Davis JRE., Shalet SM.	The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone secreting adenoma.	Clin. endocrinol. 1998; 49: 653-657	2.7.1.1, 2.7.2.1
5.4-26	Hofland LJ., Lamberts SWJ.	Somatostatin receptors in pituitary function, diagnosis and therapy.	Front Horm. Res. 2004; 32; 235-252	2.7.1.1, 2.7.2.2.6.2
5.4-27	Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, et al.	Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement.	J Clin Endocrinol Metab 2000, 85(2): 526-529.	2.7.2.1

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-28	Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Clemmons D, Frohman LA, et al.	Diagnosis and treatment of acromegaly complications.	J Endocrinol Invest 2003; 26: 1242-1247.	2.7.2.1
5.4-29	Lamberts S, Reubi JC, Kenning E.	Somatostatin analogs in the treatment of acromegaly.	Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1992; 21: 737-752.	2.7.2.1
5.4-30	Caron P, Morange-Ramos I, Cogne M, Jacquet P.	Three years follow-up of acromegalic patients treated with intra-muscular slow-release lanreotide.	J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 18-22.	2.7.2.1
5.4-31	Barbanoj M, Antonijoan R, Morte A, Grinyó JM, Sola R, Valles J, et al.	Pharmacokinetic of the somatostatin analogue lanreotide in patients with severe chronic renal insufficiency.	Clin Pharmacol Ther, 1999; 66(5): 485-491.	2.7.2.1.2.4, 2.7.4.2.1.5.2
5.4-32	Van der Hoek J, Hofland LJ, Lamberts SW.	Novel subtype specific and universal somatostatin analogues: clinical potential and pitfalls.	Curr Pharm Des. 2005; 11(12): 1573-92.	2.7.2.1.2.4, 2.7.4.2.1.5.2
5.4-33	Katz MD, Erstad BL.	Drug Reviews - Octreotide, a new somatostatin analogue.	Clin Pharm. 1989; 8(4): 255-73.	2.7.2.1.2.4, 2.7.2.2.6.2, 2.7.4.2.1.5.2
5.4-34	Murray RD, Kim K, Ren SG, Chelly M, Umehara Y, Melmed S.	Central and peripheral actions of somatostatin on the growth hormone-IGF-I axis.	J Clin Invest. 2004; 114(3): 349-56218.	2.7.2.1.2.4, 2.7.2.3.4, 2.7.4.2.1.5.2
5.4-35	Landgraf R, Landgraf-Leurs MMC, Nusser J, Hillebrand G, Illner WD, Abendroth D, et al.	Effect of somatostatin analogue (SMS201-995) on cyclosporine levels.	Transplantation. 1987; 44 (5): 724-5.	2.7.2.2.2.1, 2.7.2.2.2.2, 2.7.2.2.6.2
5.4-36	Rosenberg L, Dafoe DC, Schwartz R, Campbell DA Jr, Turcotte JG, Tsai ST, Vinik A.	Administration of somatostatin analog (SMS 201-995) in the treatment of a fistula occurring after pancreas transplantation.	Transplantation. 1987; 43(5): 764-766.	2.7.2.2.2.1, 2.7.2.2.2.2, 2.7.2.2.6.2

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-37	Rasmussen E, Eriksson B, Oberg K, Bondesson U, Rane A.	Selective effects of somatostatin analogs on human drug-metabolizing enzymes.	Clin Pharmacol Ther. 1998; 64 (2): 150-9.	2.7.2.2.2.2, 2.7.2.2.6.2, 2.7.2.3.2.4, 2.7.4.5.3.2
5.4-38	Jürgens G, Lange KH, Reuther LO, Rasmussen BB, Brosen K, Christensen HR.	Effect of growth hormone on hepatic cytochrome P450 activity in healthy elderly men.	Clin Pharmacol Ther. 2002; 71 (3): 162-8.	2.7.2.2.6.2, 2.7.2.3.2.4, 2.7.4.5.3.2
5.4-39	Gil Berglund E, Johannsson G, Beck O, Bengtsson BA, Rane A.	Growth hormone replacement therapy induces codeine clearance.	Eur J Clin Invest. 2002; 32 (7): 507-12.	2.7.2.2.6.2, 2.7.2.3.2.4, 2.7.4.5.3.2
5.4-40	Liddle C, Goodwin BJ, George J, Tapner M, Farrell GC.	Separate and interactive regulation of cytochrome P450 3A4 by triiodothyronine, dexamethasone, and growth hormone in cultured hepatocytes.	J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83 (7): 2411-6.	2.7.2.2.6.2
5.4-41	Jaffe CA, Turgeon DK, Lown K, Demott-Friberg R, Watkins PB.	Growth hormone secretion pattern is an independent regulator of growth hormone actions in humans.	Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002; 283 (5): E1008-15.	2.7.2.2.6.2
5.4-42	Brown RO, Hamrick KD, Dickerson RN, Lee N, Parnell DH Jr, Kudsk KA.	Hyperkalemia secondary to concurrent pharmacotherapy in a patient receiving home parenteral nutrition.	J Parenter Enteral Nutr. 1996; 20(6): 429-32.	2.7.2.2.6.2
5.4-43	Culler MD, Taylor JE, Moreau JP.	Somatostatin receptor subtypes: targeting functional and therapeutic specificity.	Ann Endocrinol (Paris). 2002; 63 (2 Pt3): 2S5-12.	2.7.2.2.6.2
5.4-44	Balsa JA, Varela C, Lucas T, Garcia-Uria J, Barcelo B, Sancho-Rof JM.	Varying additive effects of bromocriptine with two somatostatin analogs in cultures of GH-secreting adenomas.	Horm Metab Res. 2002; 34(8): 435-40.	2.7.2.2.6.2

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-45	Saveanu A, Lavaque E, Gunz G, Barlier A, Kim S, Taylor JE,et al.	Demonstration of enhanced potency of a chimeric somatostatin-dopamine molecule, BIM-23A387, in suppressing growth hormone and prolactin secretion from human pituitary somatotroph adenoma cells.	J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(12): 5545-52.	2.7.2.2.6.2, 2.7.2.3.2.5
5.4-46	Ben-Shlomo A, Melmed S.	Acromegaly.	Endocrinol Metab Clin North Am. 2001 Sep;30(3):565-83, vi.	2.7.3.1.1
5.4-47	Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD.	Factors influencing mortality in acromegaly.	J Clin Endocrinol Metab. 2004 Feb;89(2):667-74.	2.7.3.1.1, 2.7.3.1.3
5.4-48	—	ITM-014[redacted]	[redacted] 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2.7.3.1.1
5.4-49	田中敏章	厚生労働省難治性疾患克服研究事業（小児慢性特定疾患研究分野）成長ホルモン治療の適正化に関する研究	平成13～15年度 研究報告書，pp.21-29，2003年	2.7.3.3.9
5.4-50	立花克彦	成長ホルモン（GH）および関連因子の測定に関する研究	平成15年度 成長科学協会研究年報 27号：11-19，2003年	2.7.3.3.9
5.4-51	千原和夫	厚生労働省難治性疾患克服研究事業　間脳下垂体機能障害に関する調査研究	平成15年度総括・分担研究報告書，pp.77-80，pp.121-125，2004年	2.7.3.3.9
5.4-52	Nichols Institute Diagnostics	Human Growth Hormone Immunoassay for the Quantitative Determination of Human Growth Hormone in Human Serum Reagent Cartridge for 100 Tests - Catalog No. 62-7056	取扱説明書　2005年 Rev. D	2.7.3.3.9

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-53	―	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）	―	2.7.3.3.11
5.4-54	―	日本人血中IGF-I濃度基準範囲（「第一」キット）：平成[redacted]年[redacted]月改訂版	―	2.7.3.3.2.1.2.3
5.4-55	Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, Hiroshi Saito, Satoru Sumitani, Haruhiko Kouhara, et al.	Inpaired β-cell function in the presence of reduced insullin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients	Clinical Endocrinology (2000) 52, 549-555	2.7.4.2.1.5.3
5.4-56	Katz MD, Erstad BL.	Octreotide, a new somatostatin analogue.	Clin Pharm.1989; 8 (4) : 255-273	2.7.4.5.3.2
5.4-57	Eriksson B, Janson ET, Bax ND, et al.	The use of new somatostatin analogues, lanreotide and octastatin, in neuroendocrine gastro-intestinal tumours.	Digestion. 1996; 57 (Suppl 1) : 77-80	2.7.4.5.5
5.4-58	Roberto Attanasio, Roberto Lanzi, Marco Losa, Ferdinando Valentini, Franco Grimaldi, Ernesto De Menis et al.	Effects of lanreotide autogel on growth hormone, insulinlike growth factor 1, and tumor size in acromegaly:A 1-year prospective Multicenter study	Lnreotide Autogel in Acromegaly, Endocr Pract.2008 ; 14 (No.7) : 846-55	2.7.4.5.5
5.4-59	Y Toledano, l Rot, Y Greenman, S Orlovsky, Y Pauker, D Olchovsky et al.	Efficacy of long-term lanreotide treatment in patients with acromegaly	Pituitary (2009) 12: 285-93	2.7.4.5.5
5.4-60	Wuster C, Both S, Cordes U, Omran W, Reisch R.	Primary treatment of acromegaly with high-dose lanreotide: a case series.	Journal of medical case reports 2010, 4 : 85-	2.7.4.5.5
5.4-61	Boix E, Lopez P, Perez-Mateo M, Pico A.	Lanreotide autogel is a therapeutic option for patient who develop acute pancreatitis after somatostatin analog treatment.	J Endocrinol Invest. 2004; 27 (6) : 613-614	2.7.4.5.7

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-62	Everson GT, Draverman DZ, Johnson ML, et al.	A critical evaluation of real-time ultrasonography for the study of gallbladder volume and contraction.	Gastroenterology 1980; 79: 40-46	2.7.2.2.7
5.4-63	Holdaway IM, et al.,	A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-1 on mortality in acromegaly	Eur J Endocrinol, 2008; 159: 89-95	2.7.3