

審議結果報告書

平成 29 年 6 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ソマチュリン皮下注120mg
[一 般 名] ランレオチド酢酸塩
[申 請 者 名] 帝人ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 7 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 5 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 29 年 5 月 11 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ソマチュリン皮下注 120 mg
[一 般 名] ランレオチド酢酸塩
[申 請 者] 帝人ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 7 月 27 日
[剤形・含量] 1 シリンジ中にランレオチド酢酸塩 143.0 mg (ランレオチドとして 120 mg) を含有する注射剤 (プランジャーで施栓された針付きシリンジを一次容器とするコンビネーション製品)
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の膝・消化管神経内分泌腫瘍に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、胃腸障害、胆石症 (急性胆嚢炎・膵炎)、血糖コントロールへの影響、甲状腺機能異常及び徐脈について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能・効果]

1. 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)
2. 膝・消化管神経内分泌腫瘍

(下線部追加)

[用法・用量]

1. 先端巨大症・下垂体性巨人症

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

2. 膵・消化管神経内分泌腫瘍

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

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成29年3月31日

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

申請品目

[販売名]	ソマチュリン皮下注 120 mg
[一般名]	ランレオチド酢酸塩
[申請者]	帝人ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成28年7月27日
[剤形・含量]	1 シリンジ中にランレオチド酢酸塩 143.0 mg (ランレオチドとして 120 mg) を含有する注射剤 (プランジャーで施栓された針付きシリンジを一次容器とするコンビネーション製品)
[申請時の効能・効果]	<p>1. 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)</p> <p>2. <u>神経内分泌腫瘍</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
[申請時の用法・用量]	<p>1. <u>先端巨大症・下垂体性巨人症</u> 通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 カ月間、深部皮下に注射する。その後は患者の病態に応じて 60 mg、90 mg 又は 120 mg を 4 週毎に投与する。</p> <p>2. <u>神経内分泌腫瘍</u> <u>通常、成人にはランレオチドとして 120 mg を 4 週毎に、深部皮下に注射する。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	29
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	30

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CBR	clinical benefit rate	クリニカルベネフィット率
CgA	chromogranin A	クロモグラニン A
CI	confidence interval	信頼区間
C _{min}	minimum serum concentration	最低血清中濃度
CR	complete response	完全奏効
ENETS ガイドライン	European Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guideline	
F1	fractions of the absorbed dose following a first order rate absorption process	1 次吸収過程に従う吸収画分
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
IGF	insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
IR 剤		ランレオチド酢酸塩を含有する速放性の製剤
ITT	intention-to-treat	
K _A	first order rate constant of absorption	1 次吸収速度定数
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NANETS ガイドライン	North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guideline	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine Tumors	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluated	評価不能
NET	neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
OS	overall survival	全生存期間
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PR 剤		ランレオチド酢酸塩を含有する 7~14 日間持続型の製剤
PT	preferred term	基本語
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔

Q6W	quaque 6 weeks	6 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
sstr	somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
sstr2	somatostatin receptor subtype 2	ソマトスタチン受容体サブタイプ 2
001 試験		ITM-014N-001 試験
002 試験		ITM-014N-002 試験
003 試験		ITM-014-003 試験
021 試験		E-54-52030-021 試験
166 試験		A-92-52030-166 試験
216 試験		A-99-52050-216 試験
401 試験		E-99-52030-401 試験
718 試験		E-47-52030-718 試験
726 試験		2-55-52030-726 試験
729 試験		2-55-52030-729 試験
730 試験		2-55-52030-730 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
オクトレオチド		オクトレオチド酢酸塩
カルチノイド症候群		NET から産生されるホルモンによって生じる内分泌症状
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン 2015 年 日本神経内分泌腫瘍研究会編
スニチニブ		スニチニブリンゴ酸塩
本剤		ランレオチド酢酸塩を含有する 28 日間持続型の製剤

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本申請品目は、フランス Beaufour-Ipsen Group により創製されたソマトスタチンアナログであるランレオチド酢酸塩を有効成分として含有する、28 日間持続型の徐放性注射剤である。ランレオチド酢酸塩は、sstr の 5 種類のサブタイプのうち、腫瘍細胞上に発現する sstr2 等に結合し、細胞周期停止作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

なお、本邦では、本申請品目に加えて、ランレオチド酢酸塩 71.5 及び 107.2 mg (ランレオチドとして 60 及び 90 mg) を有効成分として含有する徐放性製剤 (プランジャーで施栓された針付きシリンジを一次容器とするコンビネーション製品) が開発されており、3 つの製剤はいずれも 2012 年 6 月に「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)」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

NET に対する本剤の臨床開発として、海外において、フランス Ipsen 社により、切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (726 試験) が、2006 年 6 月から実施された。

米国及びEUでは、726試験を主要な試験成績として、いずれも2014年6月に本剤のNETに係る承認申請が行われ、米国では2014年12月に「SOMATULINE DEPOT Injection 120 mg is indicated for the treatment of patients with unresectable, well- or moderately-differentiated, locally advanced or metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) to improve progression-free survival.」、EUでは2015年2月以降に「Somatuline Autogel is indicated for the treatment of grade 1 and a subset of grade 2 (Ki67 index up to 10%) gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs) of midgut, pancreatic or unknown origin where hindgut sites of origin have been excluded, in adult patients with unresectable locally advanced or metastatic disease.」を効能・効果として承認された。

なお、2017年2月時点において、本剤は、NETに関する効能・効果にて46の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、切除不能又は遠隔転移を有する NET 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (001 試験) が 2013 年 月 から実施された。

今般、726 試験及び 001 試験を主要な試験成績として、NET に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本剤の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 sstr2 を発現する悪性腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3)

ヒト膵癌由来 MIA PaCa-2 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、ランレオチド酢酸塩の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後第 16 日目（平均腫瘍体積 111 mm³）に無作為化し、翌日よりランレオチド酢酸塩 50 及び 150 µg/kg/day が 29 日間持続皮下投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、投与開始後第 29 日目の腫瘍体積（平均値±標準誤差、n=10）は、対照（生理食塩液）群並びに 50 及び 150 µg/kg 群で、それぞれ 475±39、428±36 及び 381±53 mm³であった。

ヒト結腸・直腸癌由来 COLO320DM 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、ランレオチド酢酸塩の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後第 10 日目（平均腫瘍体積 147 mm³）に無作為化し、翌日よりランレオチド酢酸塩 50 及び 150 µg/kg/day が 29 日間持続皮下投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、投与開始後第 29 日目の腫瘍体積（平均値±標準誤差、n=10）は、対照（生理食塩液）群並びに 50 及び 150 µg/kg 群で、それぞれ 5,206±672、5,036±589 及び 4,399±688 mm³であった。

ヒト小細胞肺癌由来 SCLC NCI-H69 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、ランレオチド酢酸塩の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後にランレオチド酢酸塩 1,000 µg が 40 日間、腫瘍と反対側の皮下に投与され、腫瘍径が算出された。その結果、投与開始後第 40 日目の腫瘍径（平均値±標準誤差、n=5~10）は、対照（生理食塩液）群及び 1,000 µg 群で、それぞれ 5.75±1.4 及び 2.60±1.9 mm であった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、NET に対してランレオチド酢酸塩の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 ランレオチド酢酸塩の作用機序及び有効性について

申請者は、ランレオチド酢酸塩の作用機序及び有効性について、以下のように説明している。

ランレオチド酢酸塩は、sstr の 5 種類のサブタイプのうち、主にsstr2 に結合する（「平成 24 年 5 月 17 日付け審査報告書 ソマチユリン皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 120 mg」参照）。また、腫瘍細胞上のsstr2 等に結合したランレオチド酢酸塩は、細胞周期停止作用及びアポトーシス誘導作用を示すことが報告されており（Front Biosci 2008; 13: 822-40）、当該作用等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

NET においてsstr2 の発現率が高いこと（Ann Oncol 2004; 15: 966-73）、並びにsstr2 を発現する COLO320DM、MIA PaCa-2 及び SCLC NCI-H69 細胞株においてランレオチド酢酸塩が腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.1.1 参照）を考慮すると、NET に対してランレオチド酢酸塩の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」については初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

本項では、ランレオチド酢酸塩の投与量及び濃度はランレオチド換算量で記載する。NET 患者におけるランレオチド酢酸塩の PK は、本剤単独投与時について検討された。

6.1.1 国内臨床試験

6.1.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 001 試験<2013 年 月～20 年 月>)

切除不能又は遠隔転移を有する NET 患者 32 例 (PK 解析対象は 28 例) を対象に、ランレオチド酢酸塩の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 120 mg を Q4W で深部皮下投与することとされ、血清中ランレオチド酢酸塩濃度が検討された。

その結果、ランレオチド酢酸塩の C_{min} は、投与開始後 12 週目 (4 回目の投与前) で概ね定常状態 (平均値±標準偏差 : 5.3 ± 3.3 ng/mL) に達した。また、投与開始後 4 週目 (2 回目投与前) に対する投与開始後 20 週目 (6 回目の投与前) の C_{min} の比 (平均値±標準偏差) は、 2.1 ± 1.6 であり、反復投与による曝露量の増加が認められた。

抗ランレオチド抗体の測定が実施された 32 例のうち、2 例 (6.3%) で血清中に抗ランレオチド抗体が検出された。

6.1.2 海外臨床試験

6.1.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 726 試験<2006 年 6 月～2013 年 4 月>)

切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET 患者 204 例 (PK 解析対象は 96 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 120 mg 又はプラセボを Q4W で深部皮下投与することとされ、血清中ランレオチド酢酸塩濃度が検討された。

その結果、ランレオチド酢酸塩の C_{min} は、投与開始後 24 週目 (7 回目の投与前) までに概ね定常状態 (平均値±標準偏差 : 6.1 ± 2.7 ng/mL) に達した。

抗ランレオチド抗体の測定が実施された 101 例のうち、11 例 (11%) で血清中に抗ランレオチド抗体が検出された。

6.1.3 PPK 解析

海外第Ⅲ相試験 (726 試験)、海外第Ⅲ/Ⅳ相試験 (730 試験)、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (718 試験) 及び海外第Ⅱ相試験 (166 試験) で得られたランレオチド酢酸塩の PK データ (290 例、1,541 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM Version 7.2.0)。なお、ランレオチド酢酸塩の PK は 0 次及び 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、ランレオチド酢酸塩の①CL/F、②V/F、③ K_A 及び④F1 に対する共変量として、それぞれ①性別、年齢、体重、ALT、AST、ビリルビン、アルブミン、クレアチニンクリアランス、腫瘍の原発部

位及び症候性/無症候性、②性別、年齢、体重、ビリルビン、アルブミン、腫瘍の原発部位及び症候性/無症候性、③性別、年齢及び体重、並びに④性別、年齢及び体重が検討された。その結果、CL/F 及び FI に対する有意な共変量として、それぞれ体重及び性別が選択された。体重及び性別が血清中ランレオチド酢酸塩濃度に及ぼす影響については限定的であったことから、当該共変量がランレオチド酢酸塩の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.1.4 ランレオチド酢酸塩の曝露量と有効性及び安全性との関連

6.1.4.1 曝露量と有効性との関連

001 試験の結果を基に、ランレオチド酢酸塩の定常状態における C_{min} と①投与開始後第 24 週及び第 48 週時点における CBR¹⁾ 並びに②PFS との関連について、それぞれ①ロジスティック回帰分析及び②Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、定常状態における C_{min} と①投与開始後第 24 週及び第 48 週時点における CBR¹⁾ 並びに②PFS との間に明確な関連は認められなかった。

726 試験の結果を基に、PPK 解析 (6.1.3 参照) により推定されたランレオチド酢酸塩の曝露量 (定常状態における AUC、 C_{min} 及び C_{avg}) と、NET の腫瘍マーカーである CgA 濃度及び腫瘍径 (標的病変の長径和) との関連について、PK/PD 解析が実施された。その結果、本剤 120 mg を Q4W で投与した際の曝露量 (定常状態における AUC、 C_{min} 及び C_{avg}) と CgA 濃度及び腫瘍径 (標的病変の長径和) との間に明確な関連は認められなかった。

6.1.4.2 曝露量と安全性との関連

001 試験及び 002 試験の結果を基に、ランレオチド酢酸塩の定常状態における C_{min} と有害事象の発現率との関連が検討された。その結果、 C_{min} の中央値 (5.08 ng/mL) より高い患者と中央値以下の患者との間で、有害事象の発現率に明確な差異は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 NET 患者におけるランレオチド酢酸塩の PK の国内外差について

申請者は、NET 患者におけるランレオチド酢酸塩の PK の国内外差について、以下のように説明している。

001 試験及び 726 試験の結果、本剤 120 mg を Q4W で深部皮下投与した際の定常状態における C_{min} に明確な差異は認められなかったこと (6.1.1.1 及び 6.1.2.1 参照) から、NET 患者におけるランレオチド酢酸塩の PK に明確な国内外差は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請用法・用量で投与した際の NET 患者におけるランレオチド酢酸塩の PK の国内外差について、現時点で比較可能な実測値は C_{min} のみであり、厳密な評価には限界があると考えられるものの、提出された資料から、明確に異なる傾向は認められていないと判断した。

6.R.2 抗ランレオチド抗体がランレオチド酢酸塩の PK に及ぼす影響について

放射性免疫沈降法 (「平成24年5月17日付け審査報告書 ソマチュリン皮下注60 mg、同皮下注90 mg、

¹⁾ 最良総合効果が CR、PR 又は評価時点まで SD が継続した患者の割合。

同皮下注120 mg」参照)を用いて、抗ランレオチド抗体の発現状況が、海外臨床試験(726試験、730試験、718試験及び166試験)及び国内第Ⅱ相試験(001試験)において検討された。抗ランレオチド抗体の測定が実施された外国人患者(308例)及び日本人患者(32例)のうち、18例(5.8%)及び2例(6.3%)で抗ランレオチド抗体が検出された。

申請者は、抗ランレオチド抗体がランレオチド酢酸塩のPKに及ぼす影響について、以下のように説明している。

申請用法・用量でランレオチド酢酸塩が投与され、かつ抗ランレオチド抗体の測定時点でランレオチド酢酸塩のPKが検討可能であった001試験、726試験、166試験及び730試験において、抗ランレオチド抗体が陽性の患者と陰性の患者との間で、血清中ランレオチド酢酸塩濃度に明確な差異は認められなかった(表1)。

表1 本剤120 mg投与時の血清中ランレオチド酢酸塩濃度 (ng/mL)

測定時点	n	抗ランレオチド抗体が陽性の患者	n	抗ランレオチド抗体が陰性の患者
3回目投与前	1	2.57	49	4.04±1.91
5回目投与前	2	5.39、7.58	75	6.18±3.79
6回目投与前	1	5.23	92	7.02±9.10
10回目投与前	1	4.87	17	5.34±2.03
13回目投与前	5	6.88±1.26	113	6.55±2.80
19回目投与前	1	4.46	49	6.91±3.10

算術平均値±標準偏差 (n=1又は2の場合は個別値)

しかしながら、下記の点を考慮すると、検体中のランレオチド酢酸塩の影響により抗ランレオチド抗体を正確に測定できていない可能性があることから、ランレオチド酢酸塩のPKに対する抗ランレオチド抗体の影響について明確に結論付けることは困難と考える。

- 166試験、726試験の一部及び718試験で用いられた抗ランレオチド抗体の測定法では、抗ランレオチド抗体の測定に影響を及ぼさないランレオチド酢酸塩濃度が検討されなかったこと。
- 001試験、726試験の一部及び730試験で用いられた抗ランレオチド抗体の測定法における、抗ランレオチド抗体の測定に影響を及ぼさないランレオチド酢酸塩濃度は、それぞれ1、0.1及び1 ng/mL未満であり、抗ランレオチド抗体が測定された時点における血清中ランレオチド酢酸塩濃度の最高値は、それぞれ16.1、19.3及び89.7 ng/mLであったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、ランレオチド酢酸塩のPKに対する抗ランレオチド抗体の影響については、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.3 腎機能障害及び肝機能障害を有するNET患者に対する本剤の投与について

申請者は、腎機能障害及び肝機能障害を有するNET患者に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

本剤の初回承認時は、①中等度以上の腎機能障害及び肝機能障害を有する患者においては、ランレオチド酢酸塩の代謝が遅延する可能性があること²⁾、②先端巨大症及び下垂体巨人症患者に対して本剤の開始用量を90 mgから60 mgに減量した際の有効性を検討した試験成績が得られていたこと等から、中等度以上の腎機能障害及び肝機能障害を有する先端巨大症及び下垂体巨人症患者に対しては、本剤の開始用量を90 mgから60 mgに減量し、血清中の成長ホルモン及びソマトメジン-Cの濃度等に基づき適宜増減量する旨が設定された（「平成24年5月17日付け審査報告書 ソマチュリン皮下注60 mg、同皮下注90 mg、同皮下注120 mg」参照）。しかしながら、下記の点等を考慮すると、腎機能障害及び肝機能障害を有するNET患者に対して本剤の開始用量を調節する必要はないと考える。

- 726試験において、腎機能が正常の患者と軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者との間で有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと（全有害事象：腎機能が正常の患者22/26例（84.6%）、軽度の腎機能障害を有する患者44/49例（89.8%）、中等度の腎機能障害を有する患者23/26例（88.5%）、以下、同順）、及びGrade 3以上の有害事象の発現率（9/26例（34.6%）、11/49例（22.4%）、11/26例（42.3%））。
- 726試験において、肝機能が正常の患者と軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者との間で有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと（全有害事象：肝機能が正常の患者67/78例（85.9%）、軽度の肝機能障害を有する患者16/17例（94.1%）、中等度の肝機能障害を有する患者5/5例（100%）、重度の肝機能障害を有する患者1/1例（100%）、以下、同順）、及びGrade 3以上の有害事象の発現率（20/78例（25.6%）、8/17例（47.1%）、2/5例（40.0%）、1/1例（100%））。
- NET患者において、本剤の用量を減量して投与開始した際の有効性を検討した臨床試験成績は得られていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、本剤の初回承認時に提出された試験成績等において、腎機能及び肝機能が正常の患者と比較して中等度以上の腎機能障害及び肝機能障害を有する患者でランレオチド酢酸塩の曝露量が増加することが示唆されていることを考慮すると、中等度以上の腎機能障害及び肝機能障害を有するNET患者に対して本剤を投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表2に示す国内第Ⅱ相試験2試験、海外第Ⅱ相試験1試験及び海外第Ⅲ相試験1試験の計4試験が提出された。また、参考資料として、表2に示す海外第Ⅱ相試験1試験、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験1試験、海外第Ⅲ相試験5試験、海外第Ⅲ/Ⅳ相試験1試験及び海外第Ⅳ相試験1試験の計9試験が提出された。

²⁾ ①高度の慢性腎機能障害を有する患者及び②中等度以上の肝機能障害を有する患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（それぞれ①E-92-52030-011試験及び②E-38-52030-701試験）において、腎機能及び肝機能が正常の患者と比較して高度の慢性腎機能障害を有する患者及び中等度以上の肝機能障害を有する患者で、本剤のAUC_{inf}はそれぞれ1.8及び1.4倍であった。なお、高度の慢性腎機能障害を有する患者及び中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する安全性上の懸念は認められていない。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	001	Ⅱ	切除不能又は遠隔転移を有する NET 患者	32	本剤 120 mg を Q4W で深部皮下投与	有効性 安全性
		002	Ⅱ (継続)	切除不能又は遠隔転移を有する NET 患者	17	本剤 120 mg を Q4W で深部皮下投与	安全性
	海外	166	Ⅱ	切除不能又は遠隔転移を有する NET 患者	30	本剤 120 mg を Q4W で深部皮下投与	有効性 安全性
		726	Ⅲ	切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET 患者	204 ①101 ②103	①本剤 120 mg 又は②プラセボを Q4W で深部皮下投与	有効性 安全性
参考	海外	E-54-52030-025	Ⅱ	症候性の消化管 NET 患者	38	PR 剤 30 mg を Q2W で筋肉内投与	安全性
		718	Ⅱ/Ⅲ	症候性の NET 患者	71	本剤 60、90 又は 120 mg を Q4W で深部皮下投与	安全性
		2-55-52030-729	Ⅲ (継続)	切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET 患者	89	本剤 120 mg を Q4W で深部皮下投与	安全性
		A-93-52030-130	Ⅲ	NET 患者	60 ①30 ②30	①本剤 120 mg を Q6W で深部皮下投与 ②PR 剤 60 mg を Q3W で筋肉内投与	有効性 安全性
		E-54-52030-071	Ⅲ	症候性の NET 患者	33 ①17 ②16	①第 1 日目から PR 剤 30 mg を 10 日間隔で筋肉内投与し、第 34 日目からオクトレオチド 400 又は 600 µg を 1 日 1 回 30 日間皮下投与 ②第 1 日目からオクトレオチド 400 又は 600 µg を 1 日 1 回 30 日間皮下投与し、34 日目から PR 剤 30 mg を 10 日間隔で 3 回筋肉内投与	安全性
		021	Ⅲ	症候性の消化管 NET 患者	41	PR 剤 30 mg を Q2W で筋肉内投与	安全性
		401	Ⅲ	症候性の消化管 NET 患者	55	第 1～4 日目に IR 剤 750 µg を 1 日 3 回連日皮下投与した後、第 5 日以降は PR 剤 30 mg を Q2W で筋肉内投与	安全性
		730	Ⅲ/Ⅳ	症候性の NET 患者	115 ①59 ②56	①本剤 120 mg 又は②プラセボを Q4W で深部皮下投与	安全性
		216	Ⅳ	症候性の NET 患者	26	本剤 90 又は 120 mg を Q4W で深部皮下投与	安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 001 試験<2013 年 ■ 月～20 ■ 年 ■ 月>)

切除不能又は遠隔転移を有する NET 患者 (目標症例数 : 30 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 10 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 120 mg を Q4W で深部皮下投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当しない限り 48 週まで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、本剤が投与された 32 例のうち、ベースライン時に中央判定により RECIST v1.1 に基づく測定可能病変が認められなかった 4 例を除く 28 例が有効性の解析対象とされた。また、本剤が投与された 32 例全例が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST v1.1 に基づく中央判定による CBR³⁾ [95%CI] (%) の結果は、64.3 [44.1, 81.4] (18/28 例) であった (20 年 月 日データカットオフ)。なお、最良総合効果が CR 及び PR の患者は認められなかった。

安全性について、本剤投与期間中の死亡は認められなかった。

7.1.1.2 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 002 試験<2014 年 月~実施中 [データカットオフ日 : 2015 年 12 月 日] >)

001 試験において本剤の 48 週間の投与を完了した患者を対象に、本剤を継続投与した際の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 7 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 120 mg を Q4W で深部皮下投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され本剤が投与された 17 例全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、試験期間中の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : 166 試験<2006 年 5 月~2009 年 11 月>)

切除不能又は遠隔転移を有する NET 患者 (目標症例数 : 30 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 17 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 120 mg を Q4W で深部皮下投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当しない限り 23 回まで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 30 例全例が有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST v1.0 に基づく中央判定による PFS の中央値 [95%CI] (カ月) は 12.9 [7.9, 16.5] であった (20 年 月 日データカットオフ)。

安全性について、本剤投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 1 例に認められた。死因は腸閉塞 1 例であり、本剤との因果関係は否定された。

7.1.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 726 試験<2006 年 6 月~2013 年 4 月>)

切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET⁴⁾ 患者 (目標症例数 : 200 例) を対象に、本剤とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 48 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 120 mg 又はプラセボを Q4W で深部皮下投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当しない限り 96 週まで投与を継続することとされた。

³⁾ 最良総合効果が CR、PR、又は 24 週間以上 SD が継続した患者の解析対象集団に占める割合と定義された。また、切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管 NET 患者を対象とした臨床試験 (N Engl J Med 2011; 364: 501-13、N Engl J Med 2011; 364: 514-23 等) におけるオクトレオチド、エベロリムス及びスニチニブの CBR を参考に、閾値 CBR は 40% と設定された。

⁴⁾ プロトンポンプ阻害剤の投与により無症状となったガストリノーマ患者も組入れ可能とされた。

本試験に登録され、無作為化された 204 例（本剤群 101 例、プラセボ群 103 例）全例が ITT 集団として有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST v1.0 に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 1 のとおりであった。

表 3 PFS の解析結果（中央判定、ITT 集団、2013 年 4 月 日データカットオフ）

	本剤群	プラセボ群
例数	101	103
イベント数 (%)	32 (31.7)	60 (58.3)
中央値 [95%CI] (週)	NE [NE, NE]	72.0 [48.6, 96.0]
ハザード比 [95%CI] *1	0.47 [0.30, 0.73]	
p 値 (両側) *2	0.0002	

*1：前治療歴及び試験開始時の疾患の状態（前治療歴の有無に関係なく疾患進行あり、前治療歴あり疾患進行なし、前治療歴なし疾患進行なし）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：前治療歴及び試験開始時の疾患の状態（前治療歴の有無に関係なく疾患進行あり、前治療歴あり疾患進行なし、前治療歴なし疾患進行なし）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.05

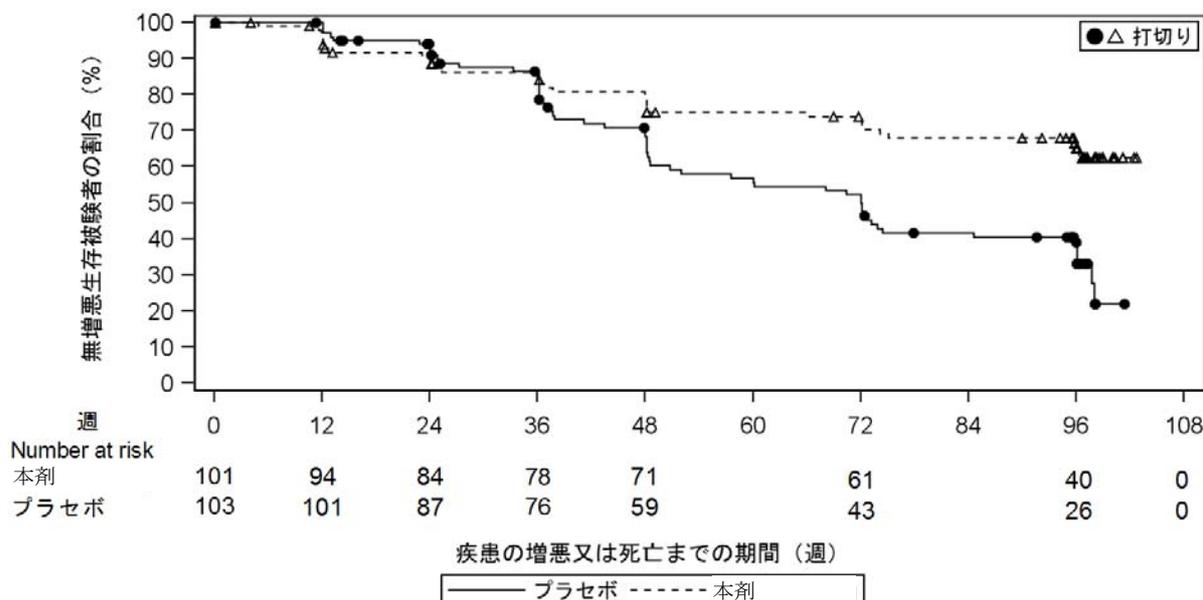


図 1 PFS の Kaplan-Meier 曲線（中央判定、ITT 集団、2013 年 4 月 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、プラセボ群 2 例に認められた。死因は循環虚脱及び胃腸出血各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.2.7：E-54-52030-025 試験<19 年 月～19 年 月>）

症候性の消化管 NET 患者（目標症例数：40 例）を対象に、PR 剤の安全性等を検討することを目的とした、非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 38 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 14 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.5：718 試験＜20■■年■■月～20■■年■■月＞）

症候性の NET 患者（目標症例数：60 例）を対象に、本剤の安全性等を比較することを目的とした、非盲検比較試験が、海外 20 施設で実施された。

本試験に登録され、本剤が投与された 71 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本剤投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、120 mg 群 2 例に認められた。疾患進行による死亡例 1 例を除く患者の死因は、脳血管発作 1 例であり、本剤との因果関係は否定された。

7.2.1.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.4：2-55-52030-729 試験＜2009 年 2 月～2015 年 12 月＞）

726 試験に登録された患者のうち、本剤群に割り付けられ本剤投与開始第 96 週時点において疾患進行が認められなかった患者及びプラセボ群に割り付けられ疾患進行が認められた患者（目標症例数：140 例）を対象に、本剤の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 26 施設で実施された。

本試験に登録され、本剤が投与された 89 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本剤投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は 3 例に認められた。死因は進行性脳卒中、突然死及び転倒各 1 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

7.2.1.4 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2：A-93-52030-130 試験＜20■■年■■月～20■■年■■月＞）

NET 患者（目標症例数：60 例）を対象に、本剤と PR 剤の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 17 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 60 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、PR 剤群 1 例に認められた。死因は死因未報告 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.5 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.4：E-54-52030-071 試験＜19■■年■■月～19■■年■■月＞）

症候性の NET 患者（目標症例数：35 例）を対象に、PR 剤とオクトレオチドを逐次投与した際の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検比較試験が、海外 15 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 33 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 14 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.6 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.6：021 試験＜19■■年■■月～19■■年■■月＞）

症候性の消化管 NET 患者（目標症例数：41 例）を対象に、PR 剤の安全性等を検討することを目的とした、非盲検非対照試験が、海外 16 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 41 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 14 日以内の死亡は 3 例に認められた。死因は網状皮斑、肝性昏睡及び敗血症性ショック各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.1.7 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.8：401 試験＜19■■年■■月～19■■年■■月＞）

症候性の消化管 NET 患者（目標症例数：60 例）を対象に、IR 剤を投与した後に PR 剤を投与した際の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 7 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 55 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 14 日以内の死亡は 1 例に認められた。死因は疾患進行 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.8 海外第Ⅲ/Ⅳ相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : 730 試験<2009 年 5 月~2015 年 12 月>)

症候性の NET 患者 (目標症例数 : 100 例) を対象に、本剤とプラセボの安全性等を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 48 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 115 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、本剤群 4 例、プラセボ群 1 例に認められた。疾患進行による死亡 (本剤群 2 例、プラセボ群 1 例) を除く死因は、本剤群の死因不明及び敗血症各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.1.9 海外第Ⅳ相試験 (CTD 5.3.5.2.9 : 216 試験<2008 年 6 月~2010 年 8 月>)

症候性の NET 患者 (目標症例数 : 42 例) を対象に、医療従事者による本剤の投与と自己又は介護者による本剤の投与の安全性等を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 10 施設で実施された。

本試験に登録され、本剤が投与された 26 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 14 日以内の死亡は 1 例に認められた。死因は疾患進行であり、本剤との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本剤の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (726 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本剤の有効性及び安全性については、切除不能又は遠隔転移を有する NET 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (001 試験及び 002 試験) を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET 患者に対して、本剤の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、726 試験の対照群としてプラセボ群を設定した理由について、以下のように説明している。

726 試験の開始時点 (2006 年 6 月) において、切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET に対する標準的な治療は確立されていなかったことから、726 試験の対照群として、プラセボ群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、726 試験の主要評価項目として PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET 患者に対する治療は延命を期待して行われる。しかしながら、緩徐な進行を示す NET 患者の OS を評価するには長期の追跡期間を要すること等から、NET 患者を対象とした臨床試験の主要評価項目として PFS が推奨されている（J Clin Oncol 2011; 29: 934-43）。

以上より、726 試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET 患者に対する治療は延命を期待して行われることから、726 試験の主要評価項目として OS を設定することが適切であったと考える。一方、下記の点等を考慮すると、当該患者において PFS が延長することには一定の臨床的意義があると考えことから、OS の結果を確認した上で、PFS に基づいて有効性評価を行うことは可能と判断した。

- 試験計画時において、NET 患者に対して延命効果が検証された治療法のみならず、PFS の延長等の臨床的意義が明確に示された治療選択肢が極めて限られていたこと。
- NET は予後が比較的長い疾患であること。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

726試験の主要評価項目とされたRECIST v1.0に基づく中央判定によるPFSについて、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された（7.1.2.2参照）。

また、感度解析として実施された、RECIST v1.0に基づく中央判定又は治験責任医師判定のいずれか早い時点の疾患増悪又は死亡をイベント定義としたPFSの結果は表4のとおりであった（2013年4月■日データカットオフ）。

表4 PFSの解析結果（ITT集団、2013年4月■日データカットオフ）

	本剤群	プラセボ群
例数	101	103
イベント数 (%)	38 (37.6)	69 (67.0)
中央値 [95%CI] (週)	NE [96.0, NE]	60.1 [48.1, 73.1]
ハザード比 [95%CI] *1		0.50 [0.33, 0.74]
p 値 (両側) *2		0.0001

*1：前治療歴及び試験開始時の疾患の状態（前治療歴の有無に関係なく疾患進行あり、前治療歴あり疾患進行なし、前治療歴なし疾患進行なし）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：前治療歴及び試験開始時の疾患の状態（前治療歴の有無に関係なく疾患進行あり、前治療歴あり疾患進行なし、前治療歴なし疾患進行なし）を層別因子とした層別 log-rank 検定

さらに、副次評価項目の一つとされたOSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表5及び図2のとおりであった（2013年4月■日データカットオフ）。

表 5 OS の解析結果 (ITT 集団、2013 年 4 月 日データカットオフ)

	本剤群	プラセボ群
例数	101	103
イベント数 (%)	19 (18.8)	17 (16.5)
中央値 [95%CI] (週)	NE [261.4, NE]	292.4 [258.9, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	1.05 [0.55, 2.03]	
p 値 (両側) *2	0.879	

*1：非層別 Cox 回帰、*2：非層別 log-rank 検定

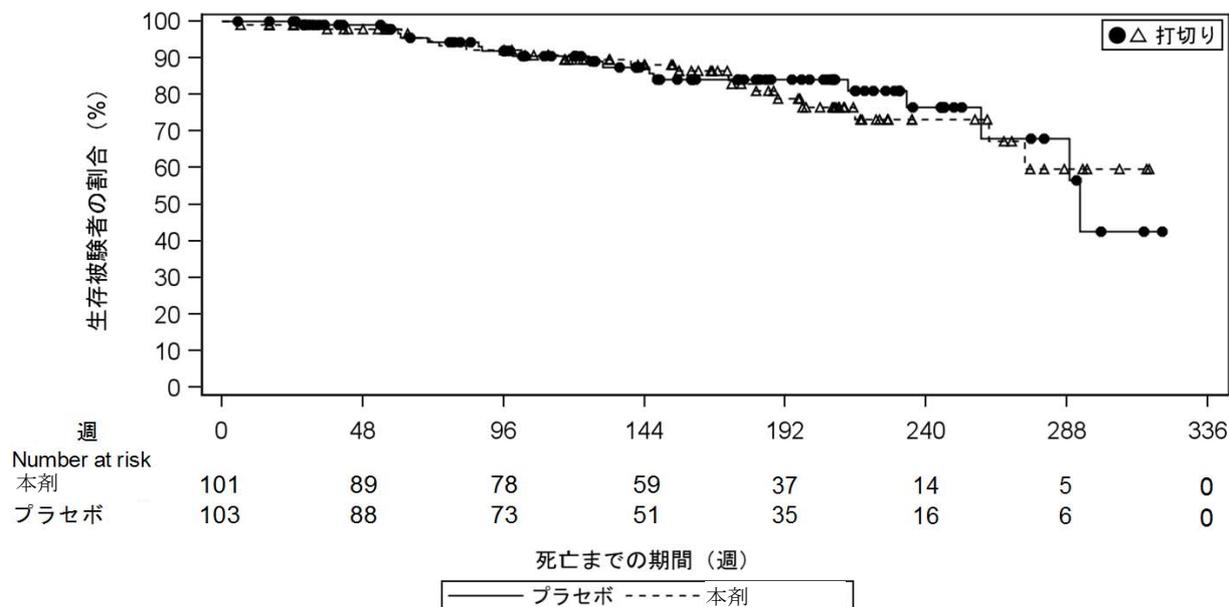


図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2013 年 4 月 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

726 試験の主要評価項目とされた RECIST v1.0 に基づく中央判定による PFS について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され (7.1.2.2 参照)、かつ臨床的に意義のある PFS の延長効果が認められた。また、副次評価項目とされた OS について、プラセボ群と比較して本剤群で OS が短縮する傾向は認められなかった。

以上より、726 試験の対象患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.4 日本人患者における有効性について

001 試験における主要評価項目とされた RECIST v1.1 に基づく中央判定による CBR [95%CI] (%) は 64.3 [44.1, 81.4] であり、95%CI の下限が事前に設定された閾値 (40%) を上回った (7.1.1.1 参照)。

また、001 試験において奏効例は認められなかったものの、001 試験の継続投与試験である 002 試験において、奏効例が 1/17 例に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CBR については、確立された有効性の指標ではないと考えること等から、CBR の結果に基づき日本人患者における本剤の有効性を評価することには限界があると考えられる。しかしながら、日本人患者を対象

とした 002 試験において奏効例が認められたことに加え、下記の点等を考慮すると、日本人患者に対しても本剤の有効性は期待できると判断した。

- NET 患者において、ランレオチド酢酸塩の PK に明確な国内外差は認められていないこと (6.R.1 参照)。
- 切除不能又は遠隔転移を有する NET 患者に対する治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET 患者に対して本剤投与時に特に注意を要する事象は、既承認の効能・効果に対する承認審査時において注意が必要と判断された事象 (胆石症、徐脈、血糖コントロールへの影響、胃腸障害及び甲状腺機能への影響) (「平成 24 年 5 月 17 日付け審査報告書 ソマチュリン皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 120 mg」参照) であり、本剤の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考える。

また、機構は、本剤の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本剤の休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本剤は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、726試験において認められた安全性情報を基に、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

726 試験における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要 (726 試験)

	本剤群 101 例	プラセボ群 103 例
全有害事象	89 (88.1)	93 (90.3)
Grade 3 以上の有害事象	31 (30.7)	42 (40.8)
死亡に至った有害事象	2 (2.0)	2 (1.9)
重篤な有害事象	24 (23.8)	30 (29.1)
投与中止に至った有害事象	3 (3.0)	3 (2.9)
休薬に至った有害事象	6 (5.9)	6 (5.8)

726 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象 (本剤群、プラセボ群、以下、同順) は、腹痛 (24 例 (23.8%)、17 例 (16.5%))、嘔吐 (19 例 (18.8%)、9 例 (8.7%))、頭痛 (16 例 (15.8%)、11 例 (10.7%))、胆石症 (14 例 (13.9%)、7 例 (6.8%))、高血圧 (13 例 (12.9%)、5 例 (4.9%))、高血糖 (6 例 (5.9%)、0 例) 及び膵酵素減少 (6 例 (5.9%)、0 例) であった。プラセボ群と比較して本剤群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肝不全 (3 例 (3.0%)、0 例)、貧血 (3 例 (3.0%)、0 例)、上腹部痛 (3 例 (3.0%)、1 例 (1.0%))、肝膿瘍 (2 例 (2.0%)、0 例)、肺炎 (2 例 (2.0%)、0 例)、敗血症 (2 例 (2.0%)、0 例) 及び高血糖 (2 例 (2.0%)、0 例) であった。プラセボ群と比較して本剤群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、既承認の効能・効果である先端巨大症・下垂体性巨人症患者と切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET 患者との間における本剤の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

726試験の本剤群と先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象に本剤90 mg⁵⁾ をQ4Wで投与された国内第Ⅲ相試験（003試験）における安全性の概要は、表7のとおりであった。

表7 安全性の概要（726試験の本剤群及び003試験）

	例数 (%)	
	726試験の本剤群 101例	003試験 32例
全有害事象	89 (88.1)	30 (93.8)
Grade 3以上の有害事象	31 (30.7)	1 (3.1)
死亡に至った有害事象	2 (2.0)	0
重篤な有害事象	24 (23.8)	1 (3.1)
投与中止に至った有害事象	3 (3.0)	2 (6.3)
休薬に至った有害事象	6 (5.9)	2 (6.3)

003試験と比較して726試験の本剤群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象（726試験、003試験、以下、同順）は、腹痛（24例（23.8%）、3例（9.4%））、嘔吐（19例（18.8%）、3例（9.4%））、悪心（14例（13.9%）、2例（6.3%））、高血圧（13例（12.9%）、1例（3.1%））、便秘（12例（11.9%）、1例（3.1%））、背部痛（12例（11.9%）、2例（6.3%））、疲労（10例（9.9%）、0例）、食欲減退（10例（9.9%）、0例）、尿路感染（9例（8.9%）、0例）、無力症（8例（7.9%）、0例）、糖尿病（7例（6.9%）、0例）、高血糖（6例（5.9%）、0例）、膵酵素減少（6例（5.9%）、0例）、呼吸困難（6例（5.9%）、0例）、貧血（6例（5.9%）、0例）、末梢性浮腫（5例（5.0%）、0例）、筋痙縮（5例（5.0%）、0例）、脱水（5例（5.0%）、0例）、嗜眠（5例（5.0%）、0例）、そう痒症（5例（5.0%）、0例）及び発疹（5例（5.0%）、0例）であった。003試験と比較して726試験の本剤群で発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は認められなかった。

726試験の本剤群と比較して003試験で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象（003試験、726試験、以下、同順）は、下痢（17例（53.1%）、35例（34.7%））、鼻咽頭炎（14例（43.8%）、9例（8.9%））、胆石症（11例（34.4%）、14例（13.9%））、注射部位硬結（11例（34.4%）、4例（4.0%））、白色便（10例（31.3%）、1例（1.0%））、上腹部痛（5例（15.6%）、8例（7.9%））、脱毛症（5例（15.6%）、5例（5.0%））、注射部位そう痒症（4例（12.5%）、2例（2.0%））、倦怠感（4例（12.5%）、1例（1.0%））、耐糖能障害（3例（9.4%）、1例（1.0%））、グリコヘモグロビン増加（3例（9.4%）、1例（1.0%））、齲歯（3例（9.4%）、0例）、上気道の炎症（3例（9.4%）、0例）、胸痛（2例（6.3%）、1例（1.0%））、紅斑（2例（6.3%）、1例（1.0%））、硬便（2例（6.3%）、0例）、異常感（2例（6.3%）、0例）、蕁麻疹（2例（6.3%）、0例）、肝嚢胞（2例（6.3%）、0例）、肝機能異常（2例（6.3%）、0例）、ALT増加（2例（6.3%）、0例）、アミラーゼ増加（2例（6.3%）、0例）、血中甲状腺刺激ホルモン減少（2例（6.3%）、0例）及び白血球数増加（2例（6.3%）、0例）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

726試験において、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高かった有害事象、及び既承認の効能・効果と比較してNET患者で発現率が高い有害事象に関しては注意が必要であり、当該事象の発現状況

⁵⁾ 90 mg が投与開始用量とされ、血中成長ホルモンの濃度等に基づき60～120 mg の範囲で用量調節された。

については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。しかしながら、当該事象の大部分は本剤の既知の有害事象であったこと等を考慮すると、がん薬物療法に対して十分な知識・経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理、本剤の休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、NET患者においても本剤は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、本剤の安全性の国内外差について、001 試験及び 002 試験の併合解析、並びに 726 試験の成績を基に、以下のように説明している。

001試験及び002試験の併合解析、並びに726試験の本剤群の安全性の概要は表8のとおりであった。

	例数 (%)	
	日本人患者	外国人患者
	001 試験及び 002 試験の併合解析 32 例	726 試験の本剤群 101 例
全有害事象	31 (96.9)	89 (88.1)
Grade 3 以上の有害事象	13 (40.6)	31 (30.7)
死亡に至った有害事象	0	2 (2.0)
重篤な有害事象	6 (18.8)	24 (23.8)
投与中止に至った有害事象	1 (3.1)	3 (3.0)
休薬に至った有害事象	4 (12.5)	6 (5.9)

726 試験の本剤群と比較して 001 試験及び 002 試験の併合解析で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象 (001 試験及び 002 試験、726 試験、以下、同順) は、鼻咽頭炎 (11 例 (34.4%)、9 例 (8.9%))、注射部位硬結 (9 例 (28.1%)、4 例 (4.0%))、白色便 (6 例 (18.8%)、1 例 (1.0%))、GGT 増加 (5 例 (15.6%)、1 例 (1.0%))、ALT 増加 (5 例 (15.6%)、0 例) 及び AST 増加 (5 例 (15.6%)、0 例) であった。726 試験と比較して 001 試験及び 002 試験の併合解析で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 (3 例 (9.4%)、0 例)、GGT 増加 (3 例 (9.4%)、0 例)、血中ブドウ糖増加 (2 例 (6.3%)、0 例) 及び食欲減退 (2 例 (6.3%)、0 例) であった。726 試験と比較して 001 試験及び 002 試験の併合解析で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、発熱 (2 例 (6.3%)、0 例) であった。726 試験の本剤群と比較して 001 試験及び 002 試験の併合解析で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の NET 患者に対する本剤の投与経験は限られており、NET 患者における本剤の安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象については注意が必要であり、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。しかしながら、当該事象の大部分は Grade 2 以下であったこと等を考慮すると、日本人患者においても本剤は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、NET に対する本剤の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.1.2017) : 症候性又は無症候性にかかわらず、切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管・原発不明・肺・胸腺 NET 患者に対して本剤が推奨される (カテゴリー2A⁶⁾)。
- ENETS ガイドライン (2016) : 症候性又は無症候性にかかわらず、膵・消化管 NET 患者に対して本剤が推奨される。また、膵及び消化管以外を原発とする NET 患者においても本剤の投与を考慮してよい。
- NANETS ガイドライン (2013) : 症候性の NET に対して、本剤の投与により症状緩和が期待できる。
- 米国 NCI-PDQ (2015 年 7 月 8 日版) : 症候性の消化管 NET に対して、本剤の投与により症状緩和が期待できる。
- 国内診療ガイドライン:726 試験において、プラセボに対する本剤の PFS の有意な延長が示された。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2015, PA, USA) : 726 試験において、プラセボに対する本剤の PFS の有意な延長が示された。
- 新臨床腫瘍学 改訂第 4 版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2015 年) : 726 試験の結果、プラセボに対する本剤の PFS の有意な延長が示された。

申請者は、NET における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

726 試験において本剤の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、本剤は、切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、本邦において、膵・消化管 NET に対してオクトレオチド、スニチニブ、ストレプトゾシン及びエベロリムスが承認されているが、本剤と当該薬剤の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておらず、現時点ではこれらの薬剤の使い分けについては不明である。各薬剤の安全性プロファイル、適応となる原発部位等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて薬剤が選択されるものとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 効能・効果について

本剤の申請効能・効果は、「神経内分泌腫瘍」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行う旨が設定されていた。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本剤の効能・効果を「膵・消化管神経内分泌腫瘍」と設定することが適切であると判断した。なお、手術等の局所治療の適応となる患者を対象とした本剤の臨床試験成績は得られておらず、現時点において、当該患者に対する本剤の

⁶⁾ 比較的低いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

投与は推奨されないと考える。しかしながら、本剤はがん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること等を考慮すると、726試験の対象患者が切除不能又は遠隔転移を有する患者であったこと等を添付文書の臨床成績の項に記載することを前提として、効能・効果において、切除不能又は遠隔転移を有する旨を設定する必要はないと判断した。

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

7.R.5.1 原発部位について

726 試験における原発部位（膵、消化管、原発不明）別の有効性及び安全性に関する部分集団解析の結果は表 9 及び 10 のとおりであり、組み入れられた原発部位間で本剤の有効性及び安全性に明確な差異は認められなかった。

表 9 原発部位別の PFS の部分集団解析結果（中央判定、2013 年 4 月 日データカットオフ）

	本剤群		プラセボ群		ハザード比* [95%CI]
	例数	中央値 (週) [95%CI]	例数	中央値 (週) [95%CI]	
膵	42	NE [48.0, NE]	49	48.6 [37.7, 73.1]	0.58 [0.32, 1.04]
消化管	45	NE [96.3, NE]	43	84.6 [68.1, 98.0]	0.43 [0.21, 0.87]
原発不明	14	NE [72.1, NE]	11	60.0 [25.1, NE]	0.21 [0.04, 1.04]

*：非層別 Cox 回帰

表 10 原発部位別の安全性の概要（726 試験）

	例数 (%)		
	膵 42 例	消化管 45 例	原発不明 14 例
全有害事象	37 (88.1)	38 (84.4)	14 (100)
Grade 3 以上の有害事象	15 (35.7)	9 (20.0)	7 (50.0)
死亡に至った有害事象	1 (2.4)	0	1 (7.1)
重篤な有害事象	12 (28.6)	7 (15.6)	5 (35.7)
投与中止に至った有害事象	2 (4.8)	0	1 (7.1)
休薬に至った有害事象	4 (9.5)	0	2 (14.3)

機構は、726 試験の対象とされた膵又は消化管以外を原発部位とする NET 患者に対して本剤の投与が推奨されるか否かについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

膵又は消化管以外を原発部位とする NET 患者として、①001 試験及び②166 試験において、それぞれ①肺 NET 患者 1 例及び②気管支 NET 患者 4 例が組み入れられたものの、いずれの患者でも奏効は認められなかった。しかしながら、肺 NET 患者において本剤の投与により奏効が認められた旨が報告されていること（J Endocrinol Invest 2011; 34: 692-7）、並びに海外の代表的な診療ガイドラインである NCCN ガイドライン及び ENETS ガイドラインにおいて、当該患者に対する本剤の投与が推奨されていることを考慮すると、当該患者に対して本剤の投与は許容されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

膵又は消化管以外を原発とする NET 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検証した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、本剤の投与が推奨される患者は、726 試験の対象患者とされた膵・消化管 NET 患者であると考え。加えて、下記の点等も考慮すると、本剤の効能・効果に

において、本剤の投与対象が膵・消化管 NET 患者である旨を明確に設定することが適切であると判断した。

- 原発臓器別の NET の生物学的特徴、病態及び薬剤反応の異同等については不明確な点が多いため、現時点で得られている臨床試験成績に基づき本剤の投与対象を明確にすべきと考えること。

7.R.5.2 症候性 NET 患者への投与について

申請者は、726 試験の対象とされなかった切除不能又は遠隔転移を有する症候性の膵・消化管 NET 患者に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、切除不能又は遠隔転移を有する症候性の膵・消化管 NET 患者に対して本剤の投与は許容されると考える。

- 症候性の NET 患者を対象とした 021 試験及び 401 試験において、それぞれ 2/41 例 (4.9%) 及び 1/55 例 (1.8%) に奏効が認められたこと。
- 切除不能又は遠隔転移を有する NET の治療について、国内外の診療ガイドラインにおいて腫瘍増殖の抑制を目的とした化学療法は症候の有無で区別して実施されていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点において、切除不能又は遠隔転移を有する症候性の膵・消化管 NET 患者を対象に、本剤の臨床的有用性が示された臨床試験成績は得られていないことから、本剤の投与が推奨される患者は、726 試験の対象とされた無症候性の NET 患者であると考えられる。しかしながら、上記の申請者の説明に加え、本剤は NET の治療に十分な知識・経験を持つ医師により使用されるものであること等を考慮すると、本剤の効能・効果において症候の有無を限定する必要はなく、添付文書の臨床成績の項において、726 試験の対象患者が無症候性の NET 患者であった旨を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

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

7.R.6 用法・用量について

本剤の申請用法・用量は、「通常、成人にはランレオチドとして 120 mg を 4 週毎に、深部皮下に注射する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本剤の注射手技について。
- NET に対して国内で承認されている製剤は、本剤ではソマチュリン皮下注 120 mg のみである。

機構は、「6.R.3 腎機能障害及び肝機能障害を有する NET 患者に対する本剤の投与について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本剤の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、以下の旨を設定することが適切であると判断した。

- 本剤の注射手技について。
- 膵・消化管 NET に対して国内で承認されているソマチュリン皮下注製剤は、120 mg 製剤のみである。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.R.6.1 本剤の用法・用量について

申請者は、切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET 患者に対する本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に、726 試験及び 001 試験の用法・用量を本剤 120 mg Q4W で深部皮下注射と設定した。その結果、当該試験において、切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET 患者に対する本剤の臨床的有用性が認められたことから、当該試験における設定に基づき、本剤の申請用法・用量を設定した。なお、当該試験において使用された製剤は 120 mg 製剤のみであったこと等から、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、NET 患者に対して投与可能な製剤は 120 mg 製剤のみである旨を注意喚起する。

- 健康成人を対象とした海外第 I 相試験（A-93-52030-149 試験）の結果、本剤 120 mg 投与に対する忍容性が示され、また、当該試験で得られたランレオチド酢酸塩の半減期は 23～30 日であったこと（「平成 24 年 5 月 17 日付け審査報告書 ソマチュリン皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 120 mg」参照）。
- 消化管 NET 患者に対してランレオチド酢酸塩を投与した結果、より高用量でランレオチド酢酸塩を投与した患者でより高い有効性が期待できると報告されていたこと（Ann Oncol 1997; 8: 1041-4）。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、以下のように説明している。

NET 患者を対象に、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないものの、下記の理由等から、本剤とエベロリムス又はスニチニブとの併用投与については許容可能と考える。

- NET 患者に対して、本剤とエベロリムス又はスニチニブの併用投与は忍容可能である旨が報告されていること（BMC Cancer 2015; 15: 495）。
- 海外における本剤の製造販売後において、本剤とエベロリムス又はスニチニブが併用投与された患者が各 5 例認められ、認められた有害事象は、いずれも本剤、エベロリムス又はスニチニブの既知の有害事象であったことから、当該併用投与の安全性上の懸念は認められていないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET 患者を対象に、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、当該併用投与を行うことは適切でないとする。したがって、当該内容を用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本剤の安全性等を検討することを目的として、本剤が投与された

NET 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目については、本剤の薬理作用から特に懸念される事象、及び臨床試験（001 試験、002 試験、166 試験、216 試験、718 試験、726 試験、729 試験、730 試験等）における有害事象の発現状況等を考慮し、胃腸障害、胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）、血糖コントロールへの影響、甲状腺機能異常、徐脈、注射部位反応及びアレルギー反応を設定した。

調査予定症例数については、上記の重点調査項目に設定した事象の臨床試験（001 試験、002 試験、166 試験、216 試験、718 試験、726 試験、729 試験及び 730 試験）における発現率を考慮し、■例と設定した。

観察期間については、臨床試験（001 試験、002 試験、166 試験及び 726 試験）において、重点調査項目として設定した事象の大部分が本剤投与開始後 24 週間以内に認められ、49 週目以降に発現率が増加傾向を示していないこと等から、本剤投与開始後 48 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の膵・消化管 NET 患者に本剤を投与した際の安全性情報は限られていることから、本邦での製造販売後の使用実態下における膵・消化管 NET 患者での本剤の安全性等について情報収集することを目的とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性等の調査結果を医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

本調査の重点調査項目については、既承認の効能・効果である先端巨大症・下垂体性巨人症の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（003 試験）及び 726 試験で認められた有害事象の発現状況を比較した結果、膵・消化管 NET 患者に対する本剤投与時に特に注意を要する新たな有害事象は認められていないこと（7.R.3 参照）から、現時点では重点調査項目を設定する必要性は低く、一定の症例数の膵・消化管 NET 患者に対する本剤投与時の有害事象の発現状況を全般的に調査することで差し支えないと判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、重点調査項目を設定しない点も考慮して再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第Ⅱ相試験（001 試験及び 002 試験）

有害事象は31/32例（96.9%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は27/32例（84.4%）に認められた。発現率が10%以上の有害事象は表11のとおりであった。

表 11 発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J 18.1)	例数 (%)	
	32 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	31 (96.9)	13 (40.6)
胃腸障害		
白色便	6 (18.8)	0
腹痛	4 (12.5)	1 (3.1)
便秘	4 (12.5)	0
下痢	4 (12.5)	1 (3.1)
放屁	4 (12.5)	0
悪心	4 (12.5)	0
臨床検査		
ALT 増加	5 (15.6)	0
AST 増加	5 (15.6)	1 (3.1)
GGT 増加	5 (15.6)	3 (9.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
注射部位硬結	9 (28.1)	0
発熱	4 (12.5)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	11 (34.4)	0
代謝及び栄養障害		
糖尿病	4 (12.5)	1 (3.1)

重篤な有害事象は 6/32 例 (18.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱 2 例 (6.3%)、胆管結石、胆管炎、十二指腸狭窄、肝膿瘍、交通事故、血中ビリルビン増加、食欲減退、肝性脳症及び副甲状腺摘出各 1 例 (3.1%) であり、うち、発熱及び胆管結石各 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、1/32 例 (3.1%) に認められた。認められた本剤の投与中止に至った有害事象は、血中ビリルビン増加 1 例 (3.1%) であり、本剤との因果関係は否定された。

7.3.2 海外第Ⅱ相試験 (166試験)

有害事象は 25/30 例 (83.3%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 19/30 例 (63.3%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は表 12 のとおりであった。

表 12 発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J 18.1)	例数 (%)	
	30 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	25 (83.3)	7 (23.3)
胃腸障害		
下痢	13 (43.3)	0
腹痛	4 (13.3)	1 (3.3)
放屁	3 (10.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
無力症	8 (26.7)	0
注射部位疼痛	3 (10.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	3 (10.0)	0
代謝及び栄養障害		
高血糖	3 (10.0)	0
神経系障害		

SOC PT (MedDRA/J 18.1)	例数 (%)	
	30 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
浮動性めまい	3 (10.0)	0
精神障害 不安	3 (10.0)	0

重篤な有害事象は 6/30 例 (20.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、腸閉塞 2 例 (6.7%)、亜イレウス、胆嚢痙、虫垂炎、足関節部骨折、急性腎不全及び皮膚潰瘍各 1 例 (3.3%) であり、うち、急性腎不全 1 例は本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 3/30 例 (10.0%) に認められた。認められた本剤の投与中止に至った有害事象は、カルチノイド症候群、腸閉塞及び急性腎不全各 1 例 (3.3%) であり、うち、急性腎不全 1 例は本剤との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第Ⅲ相試験 (726試験)

有害事象は本剤群で 89/101 例 (88.1%)、プラセボ群で 93/103 例 (90.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群で 50/101 例 (49.5%)、プラセボ群で 29/103 例 (28.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J 18.1)	例数			
	本剤群		プラセボ群	
	101 例		103 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	89 (88.1)	31 (30.7)	93 (90.3)	42 (40.8)
胃腸障害				
下痢	35 (34.7)	2 (2.0)	36 (35.0)	9 (8.7)
腹痛	24 (23.8)	2 (2.0)	17 (16.5)	5 (4.9)
嘔吐	19 (18.8)	4 (4.0)	9 (8.7)	3 (2.9)
悪心	14 (13.9)	1 (1.0)	14 (13.6)	3 (2.9)
便秘	12 (11.9)	1 (1.0)	13 (12.6)	1 (1.0)
放屁	12 (11.9)	1 (1.0)	9 (8.7)	1 (1.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	10 (9.9)	0	15 (14.6)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	12 (11.9)	1 (1.0)	11 (10.7)	1 (1.0)
神経障害				
頭痛	16 (15.8)	0	11 (10.7)	1 (1.0)
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	9 (8.9)	1 (1.0)	16 (15.5)	0
血管障害				
高血圧	13 (12.9)	0	5 (4.9)	0
肝胆道系障害				
胆石症	14 (13.9)	1 (1.0)	7 (6.8)	0

重篤な有害事象は本剤群で 24/101 例 (23.8%)、プラセボ群で 30/103 例 (29.1%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で嘔吐及び貧血各 3 例 (3.0%)、腸閉塞、肝膿瘍、肺炎、敗血症、尿路感染、肝不全及び高血糖各 2 例 (2.0%)、プラセボ群で錯乱状態 3 例 (2.9%)、嘔吐、

胃腸出血、悪心、下痢、胃腸炎及び低血糖各 2 例 (1.9%) であり、うち、本剤群の高血糖及び嘔吐各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤群で 3/101 例 (3.0%)、プラセボ群で 3/103 例 (2.9%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で腸閉塞、肝不全及び敗血症各 1 例 (1.0%)、プラセボ群で低血糖、食道癌及び循環虚脱各 1 例 (1.0%) であり、うち、本剤群の肝不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第Ⅱ相試験 (E-54-52030-025試験)

有害事象は31/38例 (81.6%) に認められた。なお、本試験では、各事象の治験薬との因果関係は集計されなかった。発現率が10%以上の有害事象は、注射部位疼痛27例 (71.1%)、疼痛10例 (26.3%)、下痢5例 (13.2%) であった。

重篤な有害事象は 2/38 例 (5.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、甲状腺摘除及び肝切除各 1 例 (2.6%) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 9/38 例 (23.7%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、注射部位疼痛 4 例 (10.5%)、下痢及び背部痛各 2 例 (5.3%) であった。

7.3.5 海外第Ⅱ相試験 (718試験)

有害事象は66/71例 (93.0%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は47/71例 (66.2%) に認められた。発現率が10%以上の有害事象は、腹痛20例 (28.2%)、下痢12例 (16.9%)、上腹部痛11例 (15.5%)、疲労10例 (14.1%)、嘔吐及び無力症各9例 (12.7%) であった。

重篤な有害事象は 23/71 例 (32.4%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、腹痛、腸閉塞、失神及びラジオアイソトープスキャン各 2 例 (2.8%) であり、うち、腹痛 2 例、失神 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、6/71 例 (8.5%) に認められた。認められた本剤の投与中止に至った有害事象は、回転性めまい、亜イレウス、無力症、評価不能の事象、肺感染、脳血管発作、皮膚腫瘍及び潮紅各 1 例 (1.4%) であり、うち、回転性めまい、亜イレウス、無力症及び潮紅各 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

7.3.6 海外第Ⅲ相試験 (2-55-52030-729試験)

有害事象は86/89例 (96.6%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は55/89例 (61.8%) に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、下痢43例 (48.3%)、腹痛32例 (36.0%)、胆石症25例 (28.1%)、嘔吐19例 (21.3%)、便秘18例 (20.2%) であった。

重篤な有害事象は 37/89 例 (41.6%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、腹痛 4 例 (4.5%)、イレウス、胆石症、尿路感染、便秘、腸閉塞、嘔吐、上腹部痛、膵炎及び錯乱状態各 2 例 (2.2%) であり、うち、胆石症及び膵炎各 2 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象 5/89 例 (5.6%) に認められた。認められた本剤の投与中止に至った有害事象は、イレウス、進行性脳卒中、突然死、転倒、腫瘍出血及び腫瘍壊死各 1 例 (1.1%) であり、うち、腫瘍出血及び腫瘍壊死各 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

7.3.7 海外第Ⅲ相試験 (A-93-52030-130試験)

有害事象は本剤群で10/30例（33.3%）、PR剤群で9/30例（30.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群で4/30例（13.3%）、PR剤群で6/30例（20.0%）に認められた。各群で発現率が10%以上の有害事象は、本剤群で腹痛及び発熱各3例（10.0%）、PR剤群で下痢4例（13.3%）、腹痛3例（10.0%）であった。

重篤な有害事象はPR剤群で2/30例（6.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、貧血、無力症、発熱及び死亡各1例（3.3%）であり、うち、死亡1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.8 海外第Ⅲ相試験（E-54-52030-071試験）⁷⁾

有害事象はPR剤群で10/28例（35.7%）、オクトレオチド群で13/28例（46.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は集計されなかった。各群で発現率が2例以上の有害事象は、PR剤群で腹痛、悪心/嘔吐、頭痛及び動悸各2例（7.1%）、オクトレオチド群で腹痛5例（17.9%）、悪心/嘔吐3例（10.7%）、気管支肺疾患、呼吸困難、発熱及び入院各2例（7.1%）であった。

重篤な有害事象はPR剤群で4/31例（12.9%）、オクトレオチド群で3/30例（10.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、PR剤群で腸閉塞2例（6.5%）、下痢及びカルチノイド症候群各1例（3.2%）、オクトレオチド群で下痢2例（6.7%）、肺炎1例（3.3%）であり、うち、オクトレオチド群の下痢2例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、PR剤群で1/31例（3.2%）、オクトレオチド群で1/30例（3.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、PR剤群で腸閉塞1例（3.2%）、オクトレオチド群で下痢1例（3.3%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.9 海外第Ⅱ相試験（021試験）

有害事象は15/41例（36.6%）に認められた。なお、本試験では、各事象の治験薬との因果関係、並びに各事象及び重篤な有害事象の発現率は集計されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、8/41例（19.5%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、胸痛、網状皮斑、肝性昏睡、敗血症性ショック、腹腔鏡検査、腫瘍壊死、閉塞及び腹痛各1例（2.4%）であった。

7.3.10 海外第Ⅲ相試験（401試験）

有害事象は41/55例（74.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は31/55例（56.4%）に認められた。発現率が10%以上の有害事象は、腹痛12例（21.8%）、胆石症8例（14.5%）、放屁7例（12.7%）であった。

重篤な有害事象は16/55例（29.1%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、腹痛5例（9.1%）、便秘、潮紅、イレウス、下痢、高ビリルビン血症、胆嚢炎、悪心、頭蓋内出血、胆石症、状態悪化、動悸、発熱、背部痛、皮膚障害、腸管穿孔、腫瘍、疲労及び心筋梗塞各1例（1.8%）であり、うち、腹痛

⁷⁾ 重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はPR剤群及びオクトレオチド群で治験薬が1回以上投与された症例（それぞれ31及び30例）について集計され、上記以外は治験薬の投与を完了した28例について集計された。

3例、便秘、下痢、高ビリルビン血症、胆嚢炎、悪心及び動悸各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は6/55例(10.9%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢3例(5.5%)、腹痛2例(3.6%)、便秘、放屁、高ビリルビン血症、潮紅、頭蓋内出血、気管支閉塞及び疲労各1例(1.8%)であり、うち、下痢3例、腹痛2例、便秘、放屁、高ビリルビン血症、潮紅、気管支閉塞及び疲労各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.11 海外第Ⅲ/Ⅳ相試験(730試験)

有害事象は本剤群で51/58例(87.9%)、プラセボ群で43/57例(75.4%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群で15/58例(25.9%)、プラセボ群で20/57例(35.1%)に認められた。各群で発現率が10%以上の有害事象は、本剤群で腹痛14例(24.1%)、疲労10例(17.2%)、悪心、嘔吐、浮動性めまい及び頭痛各9例(15.5%)、筋痙縮8例(13.8%)、高血圧7例(12.1%)、便秘、下痢、関節痛、背部痛、無力症、尿路感染、高血糖、食欲減退、咳嗽、胆石症及び体重減少各6例(10.3%)、プラセボ群で腹痛13例(22.8%)、悪心及び頭痛各11例(19.2%)、疲労9例(15.8%)、8例(14.0%)、関節痛、背部痛、食欲減退及び貧血各7例(12.3%)、嘔吐、便秘、上腹部痛、腹部不快感及びGGT増加各6例(10.5%)であった。

重篤な有害事象は本剤群で16/58例(27.6%)、プラセボ群で10/57例(17.5%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で小腸閉塞3例(5.2%)、敗血症及び尿路感染各2例(3.4%)、プラセボ群で腹痛2例(3.5%)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤群で4/58例(6.9%)、プラセボ群で4/57例(7.0%)に認められた。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で気管支炎及びウイルス性気道感染各2例(3.4%)、プラセボ群で疾患進行3例(5.3%)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.12 海外第Ⅳ相試験(216試験)

有害事象は22/26例(84.6%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は14/26例(53.8%)に認められた。発現率が10%以上の有害事象は、注射部位疼痛、腹痛及び頭痛各4例(15.4%)、疾患進行、下痢、悪心及び潮紅各3例(11.5%)であった。

重篤な有害事象は10/26例(38.5%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、イレウス2例(7.7%)、腹痛、亜イレウス、腹膜嚢胞、小腸痙、死亡、疾患進行、心房細動、胆管炎、感染、胆道感染及び呼吸困難各1例(3.8%)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は1/26例(3.8%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、疾患進行1例(3.8%)であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の腭・消化管 NET に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、腭・消化管 NET に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考え。また機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 5 月 11 日

申請品目

[販 売 名]	ソマチュリン皮下注 120 mg
[一 般 名]	ランレオチド酢酸塩
[申 請 者]	帝人ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 7 月 27 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管神経内分泌腫瘍（以下、「NET」）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（2-55-52030-726 試験、以下、「726 試験」）の結果、プラセボ群と比較してランレオチド酢酸塩を含有する 28 日間持続型の製剤（以下、「本剤」）群で、主要評価項目とされた RECIST v1.0 に基づく中央判定による無増悪生存期間の延長が検証されたこと等から、当該患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET 患者に対して本剤投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果⁸⁾の審査時に注意が必要と判断された事象（胆石症、徐脈、血糖コントロールへの影響、胃腸障害及び甲状腺機能への影響）であると判断した。

また、機構は、本剤の使用にあたっては、がん薬物療法に十分な経験と知識を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本剤の休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本剤は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

⁸⁾ 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）

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付けについて」及び「7.R.5 効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項に、726試験の対象患者が無症候性の膵・消化管 NET 患者であったこと等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本剤の効能・効果を「膵・消化管神経内分泌腫瘍」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本剤の用法・用量を「通常、成人にはランレオチドとして 120 mg を 4 週毎に、深部皮下に注射する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤の注射手技について。
- 膵・消化管 NET に対して国内で承認されているソマチュリン皮下注製剤は、120 mg 製剤のみである。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性等を検討することを目的として、本剤が投与された NET 患者を対象とする、目標症例数 ■■■ 例、観察期間 48 週間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項等における検討の結果、膵・消化管 NET 患者を対象とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を医療現場に適切に提供する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の重点調査項目については、現時点で設定する必要性は低く、一定の症例数の膵・消化管 NET

患者に対する本剤投与時の有害事象の発現状況を全般的に調査することで差し支えない。

- 調査予定症例数及び観察期間については、重点調査項目を設定しないことも考慮した上で、再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査については、重点調査項目を設定せず、本剤投与時の有害事象の発現状況を全般的に調査する計画とする。
- 目標症例数については、膵・消化管 NET 患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況等を考慮し、67 例とする。
- 観察期間については、膵・消化管 NET 患者を対象とした臨床試験において認められた有害事象の大部分が本剤の投与開始から 48 週間以内に発現していることを考慮して、48 週間とする。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 14 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 15 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 胃腸障害 胆石症（急性胆嚢炎・膵炎） 血糖コントロールへの影響 	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺機能異常 徐脈 	<ul style="list-style-type: none"> 設定なし
有効性に関する検討事項（今般の製造販売承認事項一部変更承認申請に係る事項）		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での膵・消化管 NET 患者に対する有効性 		

表 15 追加の医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 膵・消化管 NET 患者を対象とした特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> なし

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 16 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本剤の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	膵・消化管 NET 患者
観察期間	本剤投与開始後 48 週間
予定症例数	67 例
主な調査項目	患者背景（年齢、性別、診断日、既往歴・合併症、治療歴等）、本剤の投与状況、有害事象等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を

付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、追加される効能・効果等に対する再審査期間は4年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

1. 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)
2. 膝・消化管神経内分泌腫瘍

[用法・用量] (下線部追加)

1. 先端巨大症・下垂体性巨人症
通常、成人にはランレオチドとして90 mgを4週毎に3カ月間、深部皮下に注射する。その後は患者の病態に応じて60 mg、90 mg又は120 mgを4週毎に投与する。
2. 膝・消化管神経内分泌腫瘍
通常、成人にはランレオチドとして120 mgを4週毎に、深部皮下に注射する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[禁忌] (変更なし)

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] (下線部追加)

(1) 先端巨大症・下垂体性巨人症

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。

(2) 膝・消化管神経内分泌腫瘍

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

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

- (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) 先端巨大症・下垂体性巨人症
 - 1) 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。

- 2) 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カ月間、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。
- 3) 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。

(3) 膵・消化管神経内分泌腫瘍

- 1) 膵・消化管神経内分泌腫瘍に対して国内で承認されているソマチュリン皮下注製剤は、120 mg 製剤のみである。
- 2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

以上