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あります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

帝人ファーマ株式会社

ソマチュリン皮下注 120 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

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
1.5.1.1　ランレオチドについて 3
1.5.1.2　神経内分泌腫瘍について 3
1.5.1.3　神経内分泌腫瘍の治療方針 4
1.5.1.4　神経内分泌腫瘍に対する薬物治療の課題 4
1.5.1.5　ランレオチドの薬理学的分類 5
1.5.2　開発の経緯 6
1.5.2.1　非臨床試験に関する経緯 6
1.5.2.2　臨床試験に関する経緯 7
1.5.3　参考文献 14

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

1.5.1.1　ランレオチドについて

ランレオチド［一般名（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 種類のソマトスタチン受容体（Somatostatin receptor、以下、sstr）サブタイプのうち、内分泌ホルモンの分泌抑制に関連する 2 型（sstr2）及び 5 型（sstr5）に対して高い結合親和性を示し、これらの sstr への結合を介して内因性ソマトスタチンと同様に内分泌ホルモンの分泌を抑制する。28 日に 1 回投与の徐放性製剤であり、針刺し防止機能付きプレフィルドシリンジである本剤（ソマチュリン皮下注 60 mg、同 90 mg 及び同 120 mg）は、諸外国では先端巨大症、膵・消化管神経内分泌腫瘍、及び神経内分泌腫瘍の内分泌症状を改善する治療薬として販売されている。本邦では「先端巨大症・下垂体性巨人症における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン-C）の分泌過剰状態及び諸症状の改善」の効能・効果で 2012 年 6 月に承認されている。

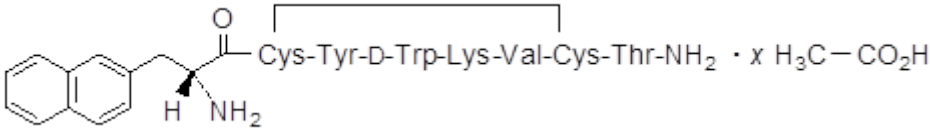


図 1.5-1　ランレオチド酢酸塩の化学構造式

1.5.1.2　神経内分泌腫瘍について

神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine Tumor、以下、NET）は、全身に分布する神経内分泌細胞から発生し、緩徐に増殖する不均質な一群の新生物である。NET の特徴として、機能性アミン及びペプチドの分泌能が挙げられる。本 CTD では、これらの分泌物が臨床症候群を惹起する腫瘍は「症候性」腫瘍、分泌物が臨床症候群を惹起しない腫瘍は「無症候性」腫瘍と称する。

NET の自然経過は、ほとんどが緩徐かつ痛みを伴わずに増殖するが、遠隔転移を有する NET の予後は悪い。米国国立癌研究所の調査では、限局性の NET 患者の 5 年生存率は 82%、生存期間（中央値）は 223 ヵ月であった一方、遠隔転移のある進行性の NET 患者の 5 年生存率は 35%、生存期間（中央値）は 33 ヵ月であった。また、予後は分化度にも大きく左右され、高分化型腫瘍（グレード 1）及び中分化型腫瘍（グレード 2）の患者の生存期間（中央値）は、それぞれ 124 ヵ月及び 64 ヵ月であった [1)]。

胎生発生学に基づく分類では、NET は foregut（前腸）、midgut（中腸）、hindgut（後腸）に分類される。先の米国国立癌研究所の解析では、2004 年の年齢調整新規発症率は 5.25 人／10 万人で

全悪性腫瘍患者の 1%を占めていた。米国では過去 30 年間にわたり、発症率は約 5 倍に増加している。また、消化管の NET の新規発症率は 2.53 人／10 万人で、部位別頻度では、前腸は 41%、中腸は 26%、後腸は 19%、原発部位不明あるいはその他が 13%であった。膵 NET の新規発症率は 0.32 人／10 万人であった [1)]。国内では 2010 年に膵･消化管 NET の全国実態調査が実施された。消化管 NET の受療患者数は 8,088 人で、部位別の内訳は前腸が 2,107 人、中腸が 290 人、後腸が 5,690 人であり、新規発症率は 3.51 人／10 万人であった。膵 NET の受療患者数は 3,379 人で、新規発症率は 1.27 人／10 万人であった [2)]。肺・気管支・胸腺 NET の疫学調査は実施されておらず、受療者数、新規発症率等の詳細は不明である。

1.5.1.3　神経内分泌腫瘍の治療方針

NET に対して治癒を期待できる治療法は外科的切除のみである。切除不能例では、腫瘍増殖を抑制し生命予後を改善させることと、臨床症状の改善の両方を目的とした治療が必要とされている [3)]。

国内の「膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第 1 版改訂版（2015 年 4 月）」では、膵 NET（G1/G2）に対する抗腫瘍薬として、分子標的薬であるエベロリムス又はスニチニブが推奨されている。また、ストレプトゾシンを用いた化学療法も選択肢の一つとされている。消化管 NET（G1/G2）に対してはオクトレオチドが推奨されている。消化管 NET に対する全身化学療法は奏効率が低く、有意な無増悪生存期間（Progression Free Survival、以下、PFS）や全生存期間（Overall Survival、以下、OS）に対する効果を示した比較試験はないが、腫瘍縮小が得られる症例報告もあることから、他の治療選択肢がない場合はストレプトゾシンを用いた化学療法も選択肢の一つとされている [3)]。欧州の 2016 年の ENETS ガイドラインでは切除不能な無症候性膵 NET の薬物治療の第一選択薬はランレオチドが、無症候性及びカルチノイド症候群を伴う症候性中腸 NET に対する薬物治療の第一選択薬はオクトレオチド又はランレオチドが推奨されている [4)]。

一方、肺・気管支・胸腺カルチノイドに関しては、国内に治療ガイドライン等は存在しない。ENETS のガイドラインでは、カルチノイド症候群を呈する肺カルチノイド（定型カルチノイド及び非定型カルチノイド）に対する症状緩和を目的とした薬物治療の第一選択薬はソマトスタチンアナログ（以下、SSTa）とされている。また、ソマトスタチン受容体シンチグラフィー陽性の肺カルチノイドに対する抗腫瘍薬の第一選択薬も､安全性が高いことを考慮し SSTa とされている [5)]。

1.5.1.4　神経内分泌腫瘍に対する薬物治療の課題

本邦では近年、NET に対する治療薬として複数の異なる作用機序の薬剤が承認されているが、現在の薬物治療には以下のような課題がある。

膵 NET では、分子標的薬であるエベロリムス及びスニチニブ、並びにアルキル化剤であるストレプトゾシンが使用可能である。しかし、エベロリムスで間質性肺疾患や感染症等、スニチニブで骨髄抑制や感染症等、ストレプトゾシンで腎障害や骨髄抑制等が添付文書で重大な副作用として注意喚起されている。

消化管 NET では本剤と同じ SSTa であるオクトレオチド及びアルキル化剤であるストレプトゾシンが使用可能である。しかし、ストレプトゾシンは前述のとおり重大な副作用が懸念されている。また、オクトレオチドのプラセボ対照第 III 相試験（PROMID 試験）の対象被験者のほとんどは WHO 基準のグレード 1 の中腸 NET 患者に限定されており、加えて、肝腫瘍量に関するサブグループ解析の結果で有効性が確認されたのは、肝腫瘍量が 10%以下の集団のみであった[6)]。また、日本人 NET 患者を対象とした治験は実施されていない。更に、オクトレオチドは用時調製の製剤であるため投与時に煩雑な調製作業が必要であることや、注射製剤であるために針刺し事故の危険が伴うことなどが課題となっている。

肺・気管支カルチノイドに対しては現在使用可能な薬剤がなく、薬物治療の選択肢がない。

このような状況を踏まえ、治療戦略上、原発部位や分化度等を限定しない幅広い NET に使用可能で、また安全に使用できる薬剤が本邦の医療現場から期待されている。

1.5.1.5　ランレオチドの薬理学的分類

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成長ホルモン（Growth Hormone、以下、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。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（血管作動性腸管ペプチド）、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。こうした作用には特定の受容体が介在しており、脳、肺、胃、空腸、腎臓、肝臓、膵臓、心臓、副腎、胎盤、下垂体、小腸、骨格筋などでも受容体の存在が確認されている[7)]。ソマトスタチンが結合する受容体には 5 種類のサブタイプ（sstr1、sstr2、sstr3、sstr4 及び sstr5）が知られており、ソマトスタチンは、そのうち主に sstr2 及び sstr5 との結合を介して、GH の分泌を抑制することが知られている[8)]。

近年、SSTa は、GH 分泌抑制などの内分泌的な作用以外に、NET における細胞増殖そのものを抑制して抗腫瘍効果を示すことが報告されている[9)]。臨床研究では、中腸由来の転移を伴う NET に対するオクトレオチド LAR 製剤の有効性が証明され（PROMID 研究）[6)]、基礎研究では、diethylnitrosamine（DEN）誘発肝化学発癌ラットに対するランレオチドの抗腫瘍効果などが報告されている[10)]。

SSTa の抗腫瘍効果には、直接及び間接作用の両方存在することが知られている[11)]。直接作用としては、SSTa が腫瘍細胞の sstr に結合することにより、細胞増殖が抑制される、若しくはアポトーシスが誘導されることが報告されている[12)]。また、間接作用としては、SSTa による GH、IGF-I などの循環成長因子の分泌抑制を介して細胞増殖が抑制されることが報告されている[13)]。NET の細胞には複数の sstr サブタイプが発現していることが多く、特に sstr2 の発現頻度が高い[14)]。

以上より、ランレオチドは、直接的には腫瘍の増殖能を低下させ、間接的には GH などの循環成長因子の分泌を抑制することによって、NET の増殖抑制効果を発揮すると期待される。

1.5.2　開発の経緯

申請製剤の開発の経緯を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1　開発の経緯図

試験項目	依頼元	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
薬理試験												
4.2.1.1 効力裏付け試験	帝人ファーマ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
国内臨床試験（評価資料）												
第Ⅱ相試験 5.3.5.2-1　ITM-014N-001	帝人ファーマ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
第Ⅱ相継続投与試験 5.3.5.2-2　ITM-014N-002	帝人ファーマ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
海外臨床試験（評価資料）												
第Ⅲ相試験 5.3.1.1-1　2-55-52030-726	IPSEN	6							4			
第Ⅱ相試験 5.3.5.2-3　A-92-52030-166	IPSEN	5			11							

なお、品質試験成績は、初回承認申請時に提出しており、新たに実施した試験はない。

1.5.2.1　非臨床試験に関する経緯

ランレオチドの薬理、薬物動態及び毒性の非臨床的特性は、初回承認申請時に検討されている。また、薬物動態及び毒性については、今回の効能追加申請に当たり新たに実施した試験はない。今回の効能追加申請に当たり新たに実施した薬理試験成績について本項に記す。

1.5.2.1.1　薬理試験

1.5.2.1.1.1　効力を裏付ける試験

今回の NET を適応とする効能追加申請に当たり、効力を裏付ける試験として、ヒト膵癌細胞株 MIA PaCa-2、ヒト大腸癌細胞株 COLO320DM 及びヒト小細胞肺癌細胞株 SCLC NCI-H69 を移植した担癌モデルマウスを用いて抗腫瘍効果を検討した。いずれのモデルにおいてもランレオチド酢酸塩の皮下投与により腫瘍増殖抑制効果が認められた［2.4.2 項、2.6.2.2 項］。

1.5.2.1.1.2　副次的薬理試験、安全性薬理試験及びその他薬理試験

副次的薬理試験、安全性薬理試験及びその他薬理試験については、今回の効能追加申請に当たり、新たな試験は実施していない。

1.5.2.2　臨床試験に関する経緯

1.5.2.2.1　海外での開発の経緯と承認状況

イプセン社は、本剤で「NET（特にカルチノイド）の諸症状改善；The treatment of symptoms associated with neuroendocrine (particularly carcinoid) tumours.」の効能・効果を 2001 年に欧州で取得し、2017 年 2 月末現在、世界 71 ヵ国で承認されている。その後、イプセン社は 2006 年からスペインで進行性 NET 患者を対象とした非盲検の第 II 相試験（A-92-52030-166 試験、以下、海外 166 試験）を実施した。本治験では無症候性／症候性の様々な原発部位の 30 名の進行性高分化型 NET 患者に対して、本剤［28 日に 1 回投与の徐放性製剤（Autogel 剤、以下、ATG 剤）］120 mg を 4 週ごとに 92 週間投与し、腫瘍増殖抑制効果を評価した。また同時期の 2006 年から 204 名の高分化型又は中分化型の無症候性膵・消化管 NET 患者を対象として、第 III 相無作為化プラセボ対照試験（2-55-52030-726 試験、以下、海外 726 試験）を実施した。本治験は、NET が他の悪性腫瘍と比較して比較的進行が緩やかであるという特性を考慮して、主要評価項目は PFS、治験薬投与期間は 96 週間と設定し、本剤 120 mg を 4 週ごとに投与した。また、長期投与時の安全性評価を主要な目的として、継続投与試験（2-55-52030-729 試験、以下、海外 729 試験）を計画し、海外 726 試験で実薬群に割り付けられた被験者の継続投与に加え、プラセボ群に割り付けられ疾患の増悪（Progressive Disease、以下、PD）を示した被験者が本剤を投与されるようにした。既承認の効能・効果「先端巨大症」の承認用量は本剤 60 mg から 120 mg の範囲であるが、高用量のランレオチドの投与により抗腫瘍効果が期待されたという報告があったことから [15)]、海外 726 試験では過去の臨床試験で安全性が確認されている最高用量である 120 mg を用量として設定した。また、NET は癌の一種で致死性が高い疾患であり、腫瘍増殖抑制効果を最大限に発揮する必要があることから、当該臨床試験では用量調節（減量）をしないデザインとした。

海外 726 試験の結果、本剤 120 mg がプラセボに対して統計学的に有意に PFS を延長することが検証された。本結果により 2014 年 12 月に米国で、2015 年 2 月以降に欧州各国で順次膵・消化管 NET の効能・効果を取得し、2017 年 2 月末現在、世界 46 ヵ国で承認されている（表 1.5-2）。

表 1.5-2　米国及び欧州で取得したNETの増殖抑制効果に関する効能・効果

米国	欧州*
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	Somatuline Autogel 120 mg 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

*2015 年 2 月以降にイギリス、フランス、ドイツ、スペイン、他 EU 加盟 25 ヵ国で当該効能・効果を取得している（2017 年 2 月末現在）。

1.5.2.2.2　国内開発の経緯

国内で NET への適応拡大を検討するに当たり、NET が希少疾患であり患者数が限られ、国内では大規模な第 III 相試験の実施は困難であることから、国内では探索的第 II 相試験（ITM-014N-001 試験、以下、国内 001 試験）を実施し、当時イプセン社が実施中だった第 III 相試験（海外 726 試験）を国内のピボタルな申請資料として活用することとした。国内 001 試験は、海外 726 試験と同一の患者集団として 22 名組み入れることに加えて、海外の効能・効果よりも広い「神経内分泌腫瘍」の承認取得を目標とし、海外 726 試験では対象外となる患者［原発部位が膵・消化管以外の NET 患者、腫瘍増殖指数（以下、Ki67 指数）が 10%以上の NET 患者、及び症候性 NET 患者］もエントリー可能なデザインとした。国内 001 試験の用量は海外試験と同様の 120 mg とし、主要評価項目は、本治験が非盲検、単一群の試験であることも考慮し、本剤の特性を踏まえ腫瘍の安定化が評価できる指標としてクリニカルベネフィット率（Clinical Benefit Rate、以下、CBR）とした。更に、海外 726 試験の結果と比較検討できるよう、PFS、OS、QOL 等を副次評価項目として設定した。なお、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品医療機器総合機構の医薬品[redacted]相談（受付番号[redacted]）を受け、[redacted]について相談した[16)]。[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の[redacted]、その結果に基づいて国内 001 試験を計画、実施した。

また、国内 001 試験の投与を完了した被験者を対象に、長期投与時の安全性及び有効性情報を収集することを目的として継続投与第 II 相試験（ITM-014N-002 試験、以下、国内 002 試験）を計画し、国内での NET の効能・効果の追加承認取得又は開発中止まで継続する予定で現在も実施中である。

[redacted]に医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、受付番号[redacted]）で[redacted]について相談したところ、[redacted]とされた[17)]。この結果を踏まえ、臨床データパッケージは評価資料 4 試験及び参考資料 9 試験で構成した。海外第 III 相試験（海外 726 試験）をピボタルな試験と位置付け、これに加えて本邦で実施した国内 001 試験及び国内 002 試験、並びに原発巣及び症候性／無症候性を問わない NET 患者を対象に実施した海外第 II 相試験（海外 166 試験）を本申請における評価資料とした。また、その他に海外 726 試験の延長試験である海外第 III 相試験（海外 729 試験）を参考資料とした。更に、本剤の NET に伴う症状改善効果を評価した試験として、NET 患者を対象とした海外第 III 相試験（A-93-52030-130 試験）、症候性 NET 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（E-47-52030-718 試験）、及び症候性 NET 患者を対象とした海外第 III/IV 相試験（2-55-52030-730 試験）を参考資料として本剤の有効性を評価した。これら試験に海外第 IV 相試験（A-99-52030-216 試験）を加えて安全性を評価した。また、本剤と剤型が異なる、7~14 日ごとに 1 回投与の徐放性製剤（Prolonged Release 剤、以下、PR 剤）を用いた海外第 III 相試験 3 試験（E-54-52030-071 試験、E-99-52030-401 試験、及び E-54-52030-021 試験）、及び海外第 II 相試験 1 試験（E-54-52030-025 試験）を参考資料として臨床データパッケージに含めた。

本申請に用いる臨床データパッケージを表 1.5-3 に示すとともに、評価資料とした 4 試験の概略を 1.5.2.2.3 項及び 1.5.2.2.4 項に説明する。

表 1.5-3　本申請に用いる臨床データパッケージ

試験番号[*1]	実施地域	相	使用薬剤[*2]	対象	症例数[*3]	用法・用量	試験デザイン	主な評価項目
ITM-014N-001 試験（評価）	国内	II	ATG 剤	NET	32	120 mg 4 週ごと 1 回 反復 12 回 （48 週）	非対照、 非盲検	有効性、 安全性、PK
ITM-014N-002 試験（評価） カットオフ解析	国内	II	ATG 剤	NET	17	120 mg 4 週ごと 1 回 （承認取得まで継続投与）	非対照、 非盲検	安全性、 有効性
2-55-52030-726 試験（評価）	海外	III	ATG 剤 プラセボ	無症候性膵・消化管 NET、ガストリノーマ	204	120 mg 又はプラセボ 4 週ごと 1 回 反復 24 回 （96 週）	プラセボ対照、 二重盲検、 無作為化	有効性、 安全性、PK
A-92-52030-166 試験（評価）	海外	II	ATG 剤	進行性 NET	30	120 mg 4 週ごと 1 回 反復 23 回 （92 週）	非対照、 非盲検	有効性、 安全性、PK
2-55-52030-729 試験（参考） 中間解析	海外	III	ATG 剤	無症候性膵・消化管 NET、ガストリノーマ	88	120 mg 4 週ごと 1 回 726 試験からの継続長期投与 （通算最長 5 年）	非対照、 非盲検	安全性、 有効性
A-93-52030-130 試験（参考）	海外	III	ATG 剤 PR 剤	高分化型 NET	60	ATG 剤： 120 mg 6 週ごと 1 回 反復 3 回 PR 剤： 60 mg 3 週ごと 1 回 反復 6 回	実薬対照、 非盲検、 無作為化	有効性、 安全性、PK
2-55-52030-730 試験（参考） 中間解析	海外	III/IV	ATG 剤 プラセボ	カルチノイド症候を伴う NET	115	120 mg 又はプラセボ 4 週ごと 1 回 反復 4 回（16 週） ＋4 週ごと 1 回 反復（最長 2 年まで）	プラセボ対照 （16 週） ＋非盲検 （最長 2 年まで）	有効性、 安全性、PK
E-47-52030-718 試験（参考）	海外	II/III	ATG 剤	カルチノイド症候を伴う NET	71	60、90、120 mg 4 週ごと 1 回 反復 6 回	非対照、 非盲検、 並行群間	有効性 安全性、PK

*1 評価資料を「評価」、参考資料を「参考」と記載
*2 ATG 剤：Autogel 剤（本剤）、PR 剤：Prolonged Release 剤（7～14 日ごとに 1 回投与の徐放性製剤）、IR 剤：Immediate release 剤（速放性製剤）
*3 治験薬を投与された症例数

表 1.5-3　本申請に用いる臨床データパッケージ（続き）

試験番号[*1]	実施地域	相	使用薬剤[*2]	対象	症例数[*3]	用法・用量	試験デザイン	主な評価項目
E-54-52030-071 試験（参考）	海外	III	PR 剤	カルチノイド症候を伴う NET	33	30 mg 10 日ごと 1 回 1 ヵ月 オクトレオチド 200 μg/回 1 日 2～3 回 1 ヵ月	非盲検、クロスオーバー	有効性 安全性
E-54-52030-021 試験（参考）	海外	III	PR 剤	カルチノイド症候を伴う NET	41	30 mg 14 日ごと 1 回 12 ヵ月	非対照、非盲検	有効性 安全性
E-54-52030-025 試験（参考）	海外	II	PR 剤	カルチノイド症候を伴う NET	38	30 mg 14 日ごと 1 回 12 ヵ月	非対照、非盲検	有効性 安全性
E-99-52030-401 試験（参考）	海外	III	IR 剤 PR 剤	カルチノイド症候を伴う NET、VIP オーマ、ガストリノーマ	55	最初の 4 日間 IR 剤 1 日 3 回、 その後 PR 剤 30 mg 14 日ごと 1 回 6 ヵ月	非対照、非盲検	有効性 安全性
A-99-52030-216 試験（参考）	海外	IV	ATG 剤	NET	26	90 mg 又は 120 mg 4 週ごと 1 回、 自己／ 医療従事者 による投与	非盲検、無作為化、クロスオーバー	有効性 安全性

*1 評価資料を「評価」、参考資料を「参考」と記載
*2 ATG 剤：Autogel 剤（本剤）、PR 剤：Prolonged Release 剤（7～14 日ごとに 1 回投与の徐放性製剤）、IR 剤：Immediate release 剤（速放性製剤）
*3 治験薬を投与された症例数

1.5.2.2.3　国内臨床試験

1.5.2.2.3.1　ITM-014N-001 試験（第II相試験）

国内 001 試験は、20 歳以上の手術適応のない又は手術を希望しない NET 患者を対象とし、本剤 120 mg の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的に、非盲検、多施設共同、非対照試験として実施した。本剤 120 mg を 4 週ごとに 48 週間反復投与した。

有効性の主要評価項目とした投与開始 24 週後の CBR は有効性の最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、FAS）で 64.3%［18 名/28 名; 95%信頼区間（Confidence Interval、以下、CI）: 44.1%~81.4%］であった。カプラン・マイヤー法で推定した PFS の中央値は 36.3 週（95%CI : 24.1～49.1 週）であった。報告された死亡例が少なく OS の中央値は算出できなかった。治験の観察期間中は完全奏効（Complete Response、以下、CR）又は部分奏効（Partial Response、以下、PR）の確定は認めず、投与開始 24 週後、48 週後における客観的奏効率（Objective Response Rate、以下、ORR）はいずれも 0%であったが、本登録前検査時をベースラインとした標的病変の腫瘍径和の変化率で 30%以上の減少を示した被験者を 2 名認めた。

有害事象を 32 名中 31 名（96.9%）で認め、件数は 222 件であった。最も高頻度で認めた有害事象は「注射部位硬結」9 名（28.1%）であり、次いで「鼻咽頭炎」7 名（21.9%）、「白色便」6 名（18.8%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」5 名（15.6%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」5 名（15.6%）の順に高頻度に発現した。また、副作用は、例数の多い順に「注射部位硬結」9 名（28.1%）42 件、「白色便」6 名（18.8%）14 件、「鼓腸」4 名（12.5%）5 件であり、いずれも本剤の既知の安全性プロファイルから予測可能な事象であった。投与開始 48 週後の最終観察日又は中止日までの期間に死亡例はなかったが、最終被験者の最終観察日から 4 週間後までの生存調査日で 5 名の死亡が確認された。その他の重篤な有害事象は 4 名（12.5%）7 件であった。内訳は、「発熱」2 名 2 件、「十二指腸狭窄」1 名 1 件、「胆管結石」1 名 1 件、「血中ビリルビン増加」1 名 1 件、「食欲減退」1 名 1 件、「肝性脳症」1 名 1 件であった。そのうち副作用は「発熱」1 名 1 件及び「胆管結石」1 名 1 件の 2 名（6.3%）2 件であった。臨床検査、バイタルサイン及び安静時標準 12 誘導心電図検査では、臨床上問題となる変化は認めなかった。

以上より、日本人 NET 患者に対する本剤 120 mg の有効性が示された。また、日本人 NET 患者での本剤 120 mg の安全性に大きな問題はなかった。

1.5.2.2.3.2　ITM-014N-002 試験（第II相継続投与試験）

国内 002 試験は、国内 001 試験を完了した被験者を対象に、本剤 120 mg の継続投与時の安全性及び有効性情報を収集することを目的に、非盲検、多施設共同、非対照試験として実施中である。国内 001 試験から引き続き、本剤 120 mg を 4 週ごとに投与している。2015 年 12 月 [redacted] 日にデータカットオフを実施し、それまでの結果に基づき有効性及び安全性を評価した。

国内 001 試験の 48 週後に総合効果が PR と評価された 1 名の被験者は、国内 002 試験の 12 週後（国内 001 試験開始時から起算して 60 週後）に標的病変の腫瘍径和の変化率が 31.6%と、再び総合効果で PR となる減少を示したため、最良総合効果が 60 週で PR 確定となった。その後も本被験者は 24 週後（国内 001 試験開始から 72 週後）に 33.1%、36 週後（国内 001 試験開始から 84 週後）に 35.2%の減少を示し、PR が継続している。FAS 集団の 12 週後（国内 001 試験開始から 60 週後）の ORR は 3.6%（1/28 名、95%CI：0.1%~18.3%）であった。その他の評価項目でも ITM-014N-001 試験で得られた結果から大きな違いを認めなかった。

安全性解析集団 17 名で最も高頻度で認めた有害事象は、「鼻咽頭炎」9 名（52.9%）であり、次いで「白色便」5 名（29.4%）、「注射部位硬結」4 名（23.5%）、「糖尿病」4 名（23.5%）の順に高頻度に発現した。高頻度で認めた副作用は、例数の多い順に「白色便」5 名（29.4%）13 件、「注射部位硬結」4 名（23.5%）47 件、「糖尿病」4 名（23.5%）4 件であり、いずれも本剤の既知の安全性プロファイルから予測可能な事象であった。死亡に至った有害事象は認めなかった。その他の重篤な有害事象は 3 例（17.6%）5 件であり、その内訳は 1 例で「胆管結石」1 件、1 例で「副甲状腺摘出」1 件及び「交通事故」1 件、並びに 1 例で「胆管炎」1 件及び「肝膿瘍」1 件であった。このうち、「胆管結石」は治験責任医師が治験薬との因果関係を否定できないと判断した。臨床検査、バイタルサイン、及び安静時標準 12 誘導心電図検査では、臨床上問題となる変化は認めなかった。

以上より、本剤 120 mg の 4 週ごとの投与は日本人 NET 患者に対して有効であることが示された。また、データカットオフ時点の治験薬への曝露期間は最長で 100 週（中央値：87.3 週）であり、本剤を投与継続した時の安全性に大きな問題を認めなかった。

1.5.2.2.4　海外臨床試験

1.5.2.2.4.1　2-55-52030-726 試験（第III相試験）

海外 726 試験は、18 歳以上の無症候性の膵・消化管 NET 又はガストリノーマで測定可能な腫瘍のある患者を対象とし、本剤 120 mg の有効性及び安全性を検討することを目的に無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験として実施した。本剤 120 mg 又はプラセボを 4 週ごとに最長 96 週間投与した（本剤群：101 名、プラセボ群：103 名）。

その結果、本剤群の PFS 値は中央値に到達せず、プラセボ群の PFS 中央値は 72.0 週であった（ハザード比：0.47、95% CI：0.30~0.73；P = 0.0002 ）。本剤 120 mg を 96 週間投与した結果、プラセボと比較して PD 又は死亡のリスクが 53%低下した（Cox 比例ハザードモデル、ハザード比 = 0.47、95%CI：0.30~0.73）。試験中に実施された最終スキャンの時点における進行又は死亡が認められた被験者の割合（カプランマイヤー法による推定）は、プラセボ群では 78%であったが、本剤群では 38%であった。

有害事象が発現した被験者の割合は、本剤群とプラセボ群で類似しており、それぞれ 88.1%（89 名/101 名）及び 90.3%（93 名/103 名）であった。最も高頻度に発現した有害事象は「下痢」であった［本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 34.7%（35 名/101 名）及び 35.0%（36 名/103 名）］。副作用が発現した被験者の割合は、プラセボ群に比べて本剤群で高かった［本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 49.5%（50 名/101 名）及び 28.2%（29 名/103 名）］。最も高頻度に発現した副作用は「下痢」であった［本剤投与群：25.7%（26/101 名）、プラセボ投与群 8.7%（9/103 名）］。本剤群で重度の有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ群に比べて低かった［それぞれ 25.7%（26 名/101 名）及び 31.1%（32 名/103 名）］。同様に、本剤群での重篤な有害事象もプラセボ群に比べて少なかった［それぞれ 24.8%（25 名/101 名）及び 31.1%（32 名/103 名）］。本剤群で最も高頻度に発現した重篤な有害事象は「嘔吐」［4.0%（4/101 名）］であり、次いで「尿路感染」及び「貧血」［それぞれ 3.0%（3/101 名）］であった。治験中に本剤群の 2 名（「敗血症」及び「肝不全」、「腸閉塞」）及びプラセボ群の 2 名（「循環虚脱」、「消化管出血」）の計 4 名で死亡に至る有害事象が発現したが、いずれも治験責任医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。

以上より、本剤 120 mg の膵・消化管 NET に対する統計的かつ臨床的に有意な効果が示された。また、本剤 120 mg の忍容性は良好であった。

1.5.2.2.4.2　A-92-52030-166 試験（第II相試験）

海外 166 試験は、18 歳以上の手術及び化学療法のいずれも適応のない進行性 NET 患者を対象とし、本剤 120 mg の有効性及び安全性を検討することを目的に、非盲検、多施設共同、非対照試験として実施した。本剤 120 mg を 4 週ごとに最大 23 回深部皮下投与した。

解析集団全体（30 名）における PFS の中央値は 55.86 週（95%CI : 32.00 週~71.43 週）であった。無症候性 NET の被験者 19 名の PFS の中央値は 44.00 週（95%CI : 20.00 週~69.00 週）、症候性 NET 被験者 11 名での PFS の中央値は 80.00 週（95%CI : 32.00 週~83.00 週）であった。56 週時点で 37%（11 名/30 名）の被験者が無増悪であり、96 週時点で 10%（3 名/30 名）の被験者が無増悪であった。

有害事象は 30 名中 25 名（83.3%）に認められた。最も高頻度に発現した有害事象は「下痢」［43.3%（13/30 名）］であり、最も高頻度に発現した副作用も「下痢」［40.0%（12/30 名）］であった。2 名の被験者が治験中に死亡した。1 名は疾患進行のため治験を中止した後、安全性追跡調査中に死亡し、別の 1 名は投与期間中に疾患進行が原因と疑われる「腸閉塞」のため死亡した。その他、重篤な有害事象が 4 名に認められた。「足関節部骨折」及び「皮膚潰瘍」1 名、「虫垂炎」1 名、「腸閉塞」1 名、「腸閉塞」及び投与中止に至った「急性腎不全」1 名であった。治験薬投与に関連すると判断された重篤な有害事象は「急性腎不全」の 1 件のみであった。

以上より、NET に対する本剤 120 mg の有効性が示唆され、機能性 NET（症候性カルチノイド）でも本剤による抗腫瘍効果が期待できると考えられた。また、本剤 120 mg の忍容性は良好であった。

以上の国内及び海外の臨床試験成績より本剤 120 mg の神経内分泌腫瘍患者に対する有効性が示された。また、国内外の臨床試験の安全性データを評価した結果、NET 患者における安全性プロファイルは既承認効能である先端巨大症及び下垂体性巨人症の患者での知見と類似しており、新たに注意すべき安全性上の問題はなかった。よって本剤 120 mg は原発巣及び分化度等を限定しない幅広い NET に対して使用可能な、安全性の高い薬剤として、新たな治療選択肢になると期待されたため、表 1.5-4 の内容で新規の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

表 1.5-4　申請区分並びに目標とする効能・効果及び用法・用量

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
申請区分	医療用医薬品（４）新効能医薬品、（６）新用量医薬品
効能・効果（案）	神経内分泌腫瘍
用法・用量（案）	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。

1.5.3　参考文献

1）Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid"; epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumours in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol 2008;26(18):3063-72.　[5.4-3]

2）Ito T, Igarashi H, Nakamura K, Sasano H, Okusaka T, Takano K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. J Gastroenterol. 2015 Jan;50(1):58-64.　[5.4-4]

3）日本神経内分泌腫瘍研究会（JNETS）膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン作成委員会編. 膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドライン 第 1 版.金原出版;2015:95-118.　[5.4-12]

4）Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. Consensus Guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. Neuroendocrinology. 2016;103:172-85.　[5.4-13]

5）Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best xxpractice for typical and atypical pulmonary carcinoids. Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1604-20.　[5.4-15]

6）Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. J Clin Oncol 2009;27:4656-63.　[5.4-16]

7）Lamberts SWJ, Van der Lely A-J, De Herder WW, and Hofland LJ. Octreotide. N Engl J Med. 1996;334:246-54.　[5.4-17]

8）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):4239-45.　[5.4-18]

9）Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:169-88.　[5.4-19]

10）Borbath I, Leclercq IA, Sempoux C, Abarca-Quinones J, Desaeger C, Horsmans Y. Efficacy of lanreotide in preventing the occurrence of chemically induced hepatocellular carcinoma in rats. Chem Biol Interact 2010;183:238-48.　[5.4-20]

11）Hasskarl J, Kaufmann M, Schmid HA. Somatostatin receptors in non-neuroendocrine malignancies: the potential role of somatostatin analogs in solid tumors. Future Oncol 2011;7:895-913.　[5.4-21]

12）Florio T. Molecular mechanisms of the antiproliferative activity of somatostatin receptors

(SSTRs) in neuroendocrine tumors. Front Biosci 2008;13:822-40.　[5.4-22]

13）Strosberg J, Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. World J Gastroenterol 2010; 16: 2963-70　[5.4-23]

14）Öberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol 2004 Jun;15(6):966-73.　[5.4-24]

15）Eriksson B, Renstrup J, Imam H, Öberg K. High dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumours: clinical and biological effects. Ann Oncol 1997;8:1041-4.　[5.4-25]

16）医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）　相談記録　[CTD1.13.2-1]

17）医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）　相談記録　[CTD1.13.2-2]

ソマチュリン皮下注 120 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

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

2017 年 2 月末現在、ソマチュリン®［28 日に 1 回投与の徐放性製剤（Autogel 剤）］は、神経内分泌腫瘍に関する効能・効果として、膵・消化管神経内分泌腫瘍の適応で米国、欧州を含む 46 か国で承認されており、神経内分泌腫瘍（カルチノイド腫瘍）の諸症状の改善の適応については欧州を含む 71 ヵ国で承認されている。

神経内分泌腫瘍に関する主要国での Autogel 剤の承認状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1　神経内分泌腫瘍に関する主要国での承認状況（2017 年 2 月末現在）

国	商品名	効能・効果：申請日／承認日	用法・用量
米国	Somatuline Depot	GEP-NET：2014 年 6 月 30 日／2014 年 12 月 16 日	4 週ごとに 120 mg
		諸症状改善：2016 年 8 月 15 日／審査中	4 週ごとに 120 mg
英国	Somatuline Autogel	GEP-NET：2014 年 6 月 25 日／2015 年 2 月 27 日	4 週ごとに 120 mg
		諸症状改善：2000 年 12 月 21 日／2001 年 10 月 16 日	4 週ごとに 60-120 mg
ドイツ	Somatuline Autogel	GEP-NET：2014 年 6 月 25 日／2015 年 3 月 3 日	4 週ごとに 120 mg
		諸症状改善：2006 年 3 月 16 日／2007 年 3 月 9 日	推奨開始用量：4 週ごとに 60 mg 最高用量：4 週ごとに 120 mg
フランス	Somatuline L.P.	GEP-NET：2014 年 6 月 25 日／2015 年 7 月 1 日	4 週ごとに 120 mg
		諸症状改善：2003 年 10 月 27 日／2004 年 9 月 28 日	推奨開始用量：4 週ごとに 90 mg（2 か月間） 60-120 mg の間で調節可能
カナダ	Somatuline Autogel	GEP-NET：2014 年 10 月 10 日／2015 年 9 月 28 日	4 週ごとに 120 mg
オーストラリア	Somatuline Autogel	GEP-NET：2014 年 9 月 5 日／2015 年 7 月 13 日	4 週ごとに 120 mg
		諸症状改善：2004 年 5 月 3 日／2004 年 12 月 17 日	4 週ごとに 60-120 mg

GEP-NET：膵・消化管神経内分泌腫瘍、
諸症状改善：神経内分泌腫瘍（カルチノイド腫瘍）の諸症状の改善

1.6.2　代表的な添付文書

代表的な添付文書として、米国及び英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。

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----------

Indications and Usage	
Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (1 2)	12/2014
Dosage and Administration	
Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (2 2)	12/2014
Contraindications (4)	
Hypersensitivity to lanreotide	12/2014
Warnings and Precautions:	
Cardiovascular Abnormalities (5.4)	12/2014

----------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 (1.1)
- the treatment of patients with unresectable, well- or moderately-differentiated, locally advanced or metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) to improve progression-free survival (1 2) [see *Clinical Studies 14.2*].

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Injected in the superior external quadrant of the buttock. Injection site should be alternated (2.3)

Acromegaly
- Dose range is 60 mg to 120 mg every 4 weeks. Recommended starting dose is 90 mg every 4 weeks for 3 months. Adjust thereafter based on GH and/or IGF-1 levels (2.1)
- Moderate and Severe Renal and Hepatic Impairment: Initial dose is 60 mg every 4 weeks for 3 months. Adjust thereafter based on GH and/or IGF-1 levels. (2.1, 12.3)

GEP-NET
- Recommended dose is 120 mg every 4 weeks (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Injection: 60 mg/0.2 mL, 90 mg/0.3 mL, and 120 mg/0.5 mL single-use prefilled syringes (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
Hypersensitivity to lanreotide (4)

----------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 antidiabetic treatment adjusted accordingly (5.2)
- Cardiac Function: Decrease in heart rate may occur. Use with caution in at-risk patients (5.4)

----------ADVERSE REACTIONS----------
- Acromegaly: Most common adverse reactions are diarrhea, cholelithiasis, abdominal pain, nausea and injection site reactions (6)
- GEP-NET**:** Most common adverse reactions (>10%) are abdominal pain, musculoskeletal pain, vomiting, headache, injection site reaction, hyperglycemia, hypertension, cholelithiasis (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. 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 antidiabetic 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 may be necessary (7.3)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Renal Impairment: Start dose is 60 mg for patients with acromegaly and moderate and severe renal impairment (2.1, 8.6, 12.3)
- Hepatic Impairment: Start dose is 60 mg for patients with acromegaly and moderate and severe hepatic impairment (2.1, 8.7, 12.3)

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

Revised: 12/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Acromegaly
- 1.2 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Acromegaly
- 2.2 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors
- 2.3 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 Immunogenicity
- 6.3Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Insulin and Oral Hypoglycemic Drugs
- 7.2 Cyclosporine
- 7.3 Other Concomitant Drug Therapy
- 7.4 Drug Metabolism Interactions

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
- 14.1 Acromegaly
- 14.2 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

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

1.1 Acromegaly

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.

1.2 Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors

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 [*see Clinical Studies (14.2)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Somatuline Depot should be administered by healthcare professionals. Please see enclosed Instructions for Use Leaflet for administration of Somatuline Depot.

2.1 Acromegaly

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 greater than 1ng/mL to less than or equal to 2.5 ng/mL, IGF-1 normal, and clinical symptoms controlled: maintain SOMATULINE DEPOT dose at 90 mg every 4 weeks
- GH greater than 2.5 ng/mL, IGF-1 elevated, and/or clinical symptoms uncontrolled: increase SOMATULINE DEPOT dose to 120 mg every 4 weeks.
- GH less than or equal to 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 patient response with dose adjustments for biochemical and clinical symptom control, as necessary, is recommended.

The starting dose in patients with moderate or severe renal impairment or moderate or 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)*].

2.2 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

The recommended dose of SOMATULINE DEPOT is 120 mg administered every 4 weeks by deep subcutaneous injection. There is no recommended dose adjustment for mild or moderate renal impairment. There is insufficient information to recommend a dose for patients with severe renal impairment or with hepatic impairment of any severity [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.3 Administration

SOMATULINE DEPOT is provided in a single-dose, prefilled syringe affixed with an automatic needle protection system. Inject SOMATULINE DEPOT via the deep subcutaneous route in the superior external quadrant of the buttock. Alternate the injection site between the right and left sides from one injection to the next. Remove SOMATULINE DEPOT from the refrigerator 30 minutes prior to administration. Keep pouch sealed until just prior to injection.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 60 mg/0.2 mL, 90 mg/0.3 mL and 120 mg/0.5 mL sterile, single-use, prefilled syringes fitted with an automatic needle guard. The prefilled syringes contain a white to pale yellow, semi-solid formulation.

4 CONTRAINDICATIONS

SOMATULINE DEPOT is contraindicated in patients with history of a hypersensitivity to lanreotide. Allergic reactions (including angioedema and anaphylaxis) have been reported following administration of lanreotide [see *Adverse Reactions (6.3)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cholelithiasis 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 81 patients with baseline heart rates of $\geq$ 60 beats per minute (bpm) treated with SOMATULINE DEPOT in Study 3, the incidence of heart rate < 60 bpm was 23% (19/81) as compared to 16 % (15/94) of placebo treated patients; ten patients (12%) had documented heart rates < 60 bpm on more than one visit. The incidence of documented episodes of heart rate < 50 bpm as well as the incidence of bradycardia reported as an adverse event was 1% in each treatment group. Initiate appropriate medical management in patients who develop symptomatic bradycardia.

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

Acromegaly: Serum GH and IGF-1 levels are useful markers of the disease and the effectiveness of treatment [*see Dosage and Administration (2.1)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions to SOMATULINE DEPOT (lanreotide) Injection are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Cholelithiasis and Gallbladder Sludge [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Hyperglycemia and Hypoglycemia [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Thyroid Function Abnormalities [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Cardiovascular Abnormalities [*see Warnings and Precautions (5.4)*]

6.1 Clinical Studies Experience

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.

Acromegaly

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 (14.1)*] are provided in Table 1.

Table 1: Adverse Reactions at an Incidence > 5% with 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 (14.1)*].

Table 2: Adverse Reactions at an Incidence > 5.0% in Overall Group Reported in Studies 1 and 2

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 Warnings and Precautions (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 Warnings and Precautions (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 Warnings and Precautions (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.

Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

The safety of SOMATULINE DEPOT 120 mg for the treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) was evaluated in Study 3, a double-blind, placebo-controlled trial. Patients in Study 3 were randomized to receive SOMATULINE DEPOT (N=101) or placebo (N=103) administered by deep subcutaneous injection once every 4 weeks. The data below reflect exposure to SOMATULINE DEPOT in 101 patients with GEP-NETs, including 87 patients exposed for ≥ 6 months and 72 patients exposed for ≥ 1 year (median duration of exposure 22.1 months). Patients treated with SOMATULINE DEPOT had a median age of 64 years (range 30-83 years), 53% were men and 96% were Caucasian. Eighty-one percent of patients (83/101) in the SOMATULINE DEPOT arm and eighty-two percent of patients (82/103) in the placebo arm did not have disease progression within 6 months of enrollment and had not received prior therapy for GEP-NETs. The rates of discontinuation due to treatment-emergent adverse reactions were 5% (5/101 patients) in the SOMATULINE DEPOT arm and 3% (3/103 patients) in the placebo arm.

Table 3 compares the adverse reactions reported with an incidence of >5% in patients receiving SOMATULINE DEPOT 120 mg administered every 4 weeks and reported more commonly than placebo.

Table 3: Adverse Reactions Occurring in > 5% of Somatuline Depot-Treated Patients and Occurring More Commonly Than in Placebo-Treated Patients (> 5% higher incidence) in Study 3

Adverse Reaction	Somatuline Depot 120 mg N=101		Placebo N=103	
	Any (%)	Severe** (%)	Any (%)	Severe** (%)
Any Adverse Reactions	**88**	**26**	**90**	**31**
Abdominal pain[1]	34*	6*	24*	4
Musculoskeletal pain[2]	19*	2*	13	2
Vomiting	19*	2*	9*	2*
Headache	16	0	11	1
Injection site reaction[3]	15	0	7	0
Hyperglycemia[4]	14*	0	5	0
Hypertension[5]	14*	1*	5	0
Cholelithiasis	14*	1*	7	0
Dizziness	9	0	2*	0
Depression[6]	7	0	1	0
Dyspnea	6	0	1	0

[1] Includes preferred terms of abdominal pain, abdominal pain upper/lower, abdominal discomfort
[2] Includes preferred terms of myalgia, musculoskeletal discomfort, musculoskeletal pain, back pain
[3] Includes preferred terms of infusion site extravasation, injection site discomfort, injection site granuloma, injections site hematoma, injection site hemorrhage, injection site induration, injection site mass, injections site nodule, injection site pain, injection site pruritus, injection site rash, injection site reaction, injection site swelling.
[4] Includes preferred terms of diabetes mellitus, glucose tolerance impaired, hyperglycemia, type 2 diabetes mellitus
[5] Includes preferred terms of hypertension, hypertensive crisis
[6] Includes preferred terms of depression, depressed mood
* Includes one or more serious adverse events (SAEs) defined as any event that results in death, is life threatening, results in hospitalization or prolongation of hospitalization, results in persistent or significant disability, results in congenital anomaly/birth defect, or may jeopardize the patient and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed.
****** Defined as hazardous to well-being, significant impairment of function or incapacitation

6.2 Immunogenicity

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.

In Study 3, development of anti-lanreotide antibodies was assessed using a radioimmunoprecipitation assay. In patients with GEP NETs receiving SOMATULINE DEPOT, the incidence of anti-lanreotide antibodies was 3.7% (3 of 82) at 24 weeks, 10.4% (7 of 67) at 48 weeks, 10.5% (6 of 57) at 72 weeks, and 9.5% (8 of 84) at 96 weeks. Assessment for neutralizing antibodies was not conducted.

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to SOMATULINE DEPOT with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

6.3 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, diarrhea, and steatorrhea), hepatobiliary disorders (cholecystitis), and general disorders and administration site conditions (injection site reactions). Occasional cases of pancreatitis have also been observed.

Allergic reactions associated with lanreotide (including angioedema and anaphylaxis) have been reported.

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 (five 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 (two 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 from SOMATULINE DEPOT in animals and, potentially in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, after 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 with acromegaly compared with younger patients and 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. Study 3, conducted in patients with GEP-NET, did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

Acromegaly

It is not necessary to alter the starting dose in elderly patients; 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 (2.1) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

No dose adjustment required. [*see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.6 Renal Impairment

Acromegaly

Lanreotide has been studied in patients with end-stage renal function on dialysis, but has not been studied in patients with mild, moderate, or severe renal impairment. It is recommended that patients with moderate or 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 (2.1) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

No effect was observed in total clearance of lanreotide in patients with mild to moderate renal impairment receiving SOMATULINE DEPOT 120 mg. Patients with severe renal impairment were not studied [*see* (*Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Hepatic Impairment

Acromegaly

It is recommended that patients with moderate or 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 (2.1) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

SOMATULINE DEPOT has not been studied in patients with hepatic impairment.

10 OVERDOSAGE

If overdose occurs, symptomatic management is indicated.

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.

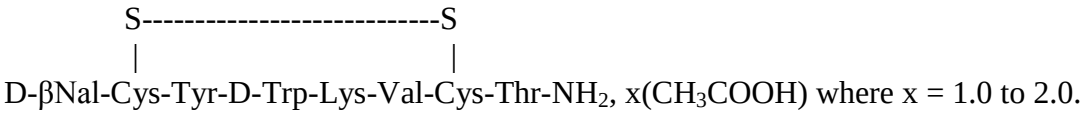
11 DESCRIPTION

SOMATULINE DEPOT (lanreotide) Injection 60 mg/0.2 mL, 90 mg/0.3 mL, and 120 mg/0.5 mL is a prolonged-release formulation for deep subcutaneous injection. It contains the drug substance lanreotide acetate, a synthetic octapeptide with a biological activity similar to naturally occurring somatostatin, water for injection and acetic acid (for pH adjustment).

SOMATULINE DEPOT is available as sterile, ready-to-use, single-use prefilled syringes containing lanreotide acetate supersaturated bulk solution of 24.6% w/w lanreotide base.

Each syringe contains:	**SOMATULINE DEPOT 60 mg/0.2 mL**	**SOMATULINE DEPOT 90 mg/0.3 mL**	**SOMATULINE DEPOT 120 mg/0.5 mL**
Lanreotide acetate	77.9 mg	113.6 mg	149.4 mg
Acetic Acid	q.s.	q.s.	q.s.
Water for injection	186. 6 mg	272. 3 mg	357.8 mg
Total Weight	266 mg	388 mg	510 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 SSTR2 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 postprandial secretion of pancreatic polypeptide, gastrin, and cholecystokinin (CCK). In healthy subjects, lanreotide produces a reduction and a delay in postprandial 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 bloodstream.

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 mg, 90 mg, and 120 mg doses, respectively. Mean C_{max} values ranged from 4.3 to 8.4 ng/mL during the first day. Single-dose linearity was demonstrated with respect to AUC and C_{max}, 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 at 60 mg.

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.

Acromegaly

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 C_{max} 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 mg, 90 mg, 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 were 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.

Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

In patients with GEP-NETs treated with SOMATULINE DEPOT 120 mg every 4 weeks, steady state concentrations were reached after 4 to 5 injections and the mean trough serum lanreotide concentrations at steady state ranged from 5.3 to 8.6 ng/mL.

Specific Populations

SOMATULINE DEPOT has not been studied in specific populations. However, 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.

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 C_{max} of lanreotide in elderly as compared to healthy young subjects. Age has no effect on clearance of lanreotide based on population PK analysis in patients with GEP-NET which included 122 patients aged 65 to 85 years with neuroendocrine tumors.

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 acromegaly and 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.

Mild (CLcr 60-89 mL/min) or moderate (CLcr 30-59 mL/min) renal impairment has no effect on clearance of lanreotide in patients with GEP-NET based on population PK analysis which included 106 patients with mild and 59 patients with moderate renal impairment treated with SOMATULINE DEPOT. GEP-NET patients with severe renal impairment (CLcr < 30 mL/min) were not studied.

Hepatic Impairment

In subjects with moderate to severe hepatic impairment, a 30% reduction in clearance of lanreotide was observed. Patients with acromegaly and 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.

The effect of hepatic impairment on clearance of lanreotide has not been studied in patients with GEP-NET.

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 30 mg/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 0.5 mg/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 five 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 three times the 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

14.1 Acromegaly

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 mg, 90 mg, 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 required 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 mg, 90 mg, 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 mg, 90 mg, and 120 mg lanreotide treatment groups, respectively. Efficacy achieved in the first 16 weeks was maintained for the duration of the study (see Table 4).

Table 4: 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 that enrolled patients who had an IGF-1 concentration ≥ 1.3 times the upper limit of the normal age-adjusted 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 4 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 5) and 17/63 patients (27%) had both normal IGF-1 concentrations and a GH concentration of <1 ng/mL.

Table 5: 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.

14.2 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

The efficacy of SOMATULINE DEPOT was established in a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 204 patients with unresectable, well or moderately differentiated, metastatic or locally advanced, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Patients were required to have non-functioning tumors without hormone-related symptoms. Patients were randomized 1:1 to receive SOMATULINE DEPOT 120 mg (n=101) or placebo (n=103) every 4 weeks until disease progression, unacceptable toxicity or a maximum of 96 weeks of treatment. Randomization was stratified by the presence or absence of prior therapy and by the presence or absence of disease progression within 6 months of enrollment. The major efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS), defined as time to disease progression as assessed by central independent radiological review using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.0), or death.

The median patient age was 63 years (range 30-92 years) and 95% were Caucasian. Disease progression was present in nine of 204 patients (4.4%) in the 6 months prior to enrollment and twenty-nine patients (14%) received prior chemotherapy. Ninety-one patients (45%) had primary sites of disease in the pancreas, with the remainder originating in the midgut (35%), hindgut (7%), or unknown primary location (13%). The majority (69%) of the study population had grade 1 tumors. Baseline prognostic characteristics were similar between arms with one exception; there were 39% of patients in the SOMATULINE DEPOT arm and 27% of patients in the placebo arm who had hepatic involvement by tumor of > 25%.

Patients on the SOMATULINE DEPOT arm had a statistically significant improvement in progression-free survival compared to patients receiving placebo (see Table 6 and Figure 1).

Table 6: Efficacy Results in Study 3

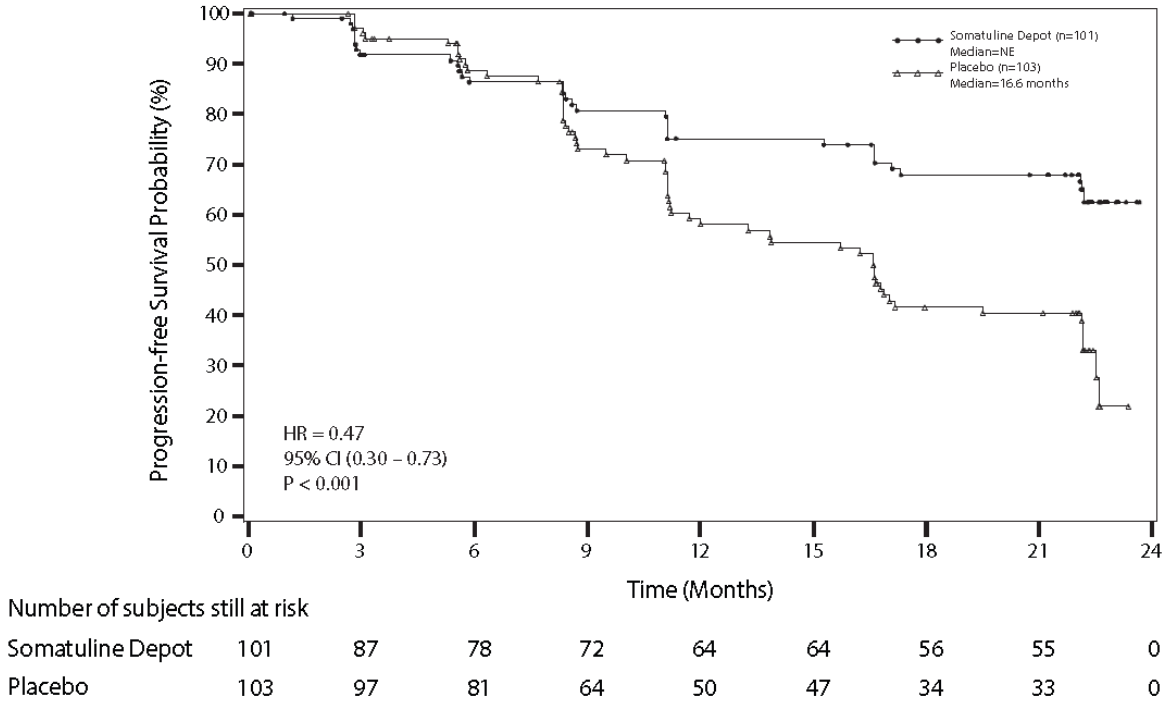
	SOMATULINE DEPOT	Placebo
	n = 101	n = 103

Number of Events (%)	32 (31.7%)	60 (58.3%)
Median PFS (months)(95% CI)	NE[1] (NE, NE)	16.6 (11.2, 22.1)
HR (95% CI)	0.47 (0.30, 0.73)[2]	
Log-rank p-value	< 0.001	

1: NE = not reached at 22 months

2: Hazard Ratio is derived from a Cox stratified proportional hazards model

Figure 1: Kaplan-Meier Curves of Progression-Free Survival



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

SOMATULINE DEPOT is supplied in strengths of 60 mg/0.2 mL, 90 mg/0.3 mL, and 120 mg/0.5 mL in a single, sterile, prefilled, ready-to-use, polypropylene syringe (fitted with an automatic needle guard) fitted with a 20 mm needle covered by a low density polythylene sheath.

Each prefilled syringe is sealed in a laminated pouch and packed in a carton.

NDC 15054-1060-3	60 mg/0.2 mL, sterile, prefilled syringe
NDC 15054-1090-3	90 mg/0.3 mL, sterile, prefilled syringe
NDC 15054-1120-3	120 mg/0.5 mL, sterile, prefilled 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

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Advise patients to inform their doctor or pharmacist if they develop any unusual symptoms, or if any known symptom persists or worsens.

Advise patients with acromegaly 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.

Advise patients experiencing dizziness not to drive or operate machinery.

Manufactured by:
Ipsen Pharma Biotech
83870 Signes, France

Distributed by:
Ipsen Biopharmaceuticals, Inc.
Basking Ridge, NJ 07920
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 healthcare professional 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
- the treatment of people with a type of cancer known as neuroendocrine tumors, from the gastrointestinal tract or the pancreas (GEP-NETs) that has spread or cannot be removed by surgery

It is not known if SOMATULINE DEPOT is safe and effective in children.

Who should not take SOMATULINE DEPOT?

Do not take SOMATULINE DEPOT if you are allergic to lanreotide.

What should I tell my healthcare professional before receiving SOMATULINE DEPOT?

Before you receive SOMATULINE DEPOT, tell your healthcare professional if you:

- have gallbladder problems
- have diabetes
- have thyroid problems
- have heart problems
- have kidney problems
- have liver problems
- are pregnant or plan to become pregnant. SOMATULINE DEPOT may harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if SOMATULINE DEPOT passes into your breast milk. You and your healthcare professional should decide if you will take SOMATULINE DEPOT or breastfeed. You should not do both.

Tell your healthcare professional about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter 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 healthcare professional if you take:

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

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare professional when you get a new medicine.

How will I receive SOMATULINE DEPOT?

- You will receive a SOMATULINE DEPOT injection every 4 weeks in your doctor's office.
- Your prescriber may change your dose of SOMATULINE DEPOT or the length of time between your injections. Your healthcare professional 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 from one injection of SOMATULINE DEPOT to the next.
- During your treatment with SOMATULINE DEPOT for acromegaly, your healthcare professional may do certain blood tests to see if SOMATULINE DEPOT is working.

What are the possible side effects of SOMATULINE DEPOT?

SOMATULINE DEPOT may cause serious side effects, including:

- **Gallstones.** Tell your healthcare professional if you get 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 healthcare professional tells you to. Your healthcare professional 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 in people with acromegaly include:

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

The most common side effects of SOMATULINE DEPOT in people with GEP-NETs include:

- stomach area (abdominal) pain
- muscle and joint aches
- vomiting
- headache
- pain, itching, or a lump at the injection site

SOMATULINE DEPOT may cause dizziness. If this happens, do not drive a car or operate machinery.

Tell your healthcare professional 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 healthcare professional.

Call your healthcare professional 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 healthcare professional. You can ask your healthcare professional for information about SOMATULINE DEPOT that is written for health professionals.

For more information, go to www.somatulinedepot.com or call Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. at 1-866-837-2422.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: 12/2014

SOMATULINE DEPOT is manufactured by Ipsen Pharma Biotech, Parc d'Activities du Plateau de Signes, 83870 Signes, France for Ipsen Biopharmaceuticals, Inc., 106 Allen Road, Basking Ridge, NJ 07920 USA.

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

適応症及び使用法
　膵・消化管神経内分泌腫瘍（1.2）　2014 年 12 月
用法及び用量
　膵・消化管神経内分泌腫瘍（2.2）　2014 年 12 月
禁忌（4）
　ランレオチドに対する過敏症　2014 年 12 月
警告及び使用上の注意
　心血管異常（5.4）　2014 年 12 月

適応症及び使用法

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。

- 手術及び/又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（1.1）。
- 切除不能の局所進行性又は転移性の高分化型又は中分化型膵・消化管神経内分泌腫瘍（GEP-NET）患者の無増悪生存期間の延長を目的とした治療（1.2）〔臨床試験（14.2）を参照〕。

用法及び用量

- 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（2.3）

先端巨大症：

- 4 週毎に 60～120 mg の用量を投与。推奨開始用量は 3 ヵ月間 4 週毎に 90 mg とする。それ以降は、GH 濃度及び/又は IGF-1 濃度に基づいて調節する（2.1）。
- 中等度及び重度の腎障害並びに肝障害：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 濃度及び/又は IGF-1 濃度に基づいて調節する（2.1、12.3）。

膵・消化管神経内分泌腫瘍：

- 推奨用量は 4 週間毎 120 mg とする（2.2）。

剤形及び含量

注射剤：単回使用充てん済みシリンジ：60 mg/0.2 mL、90 mg/0.3 mL、及び 120 mg/0.5 mL （3）

禁忌

ランレオチドに対する過敏症（4）

警告及び使用上の注意

- 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：低血糖及び/又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

- 先端巨大症：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）。
- 膵・消化管神経内分泌腫瘍：最も多い副作用（発現率が> 10%）は、腹痛、筋骨格痛、嘔吐、頭痛、注射部位反応、高血糖、高血圧及び胆石症である（6）。

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

相互作用

- 血糖降下薬：低血糖及び/又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。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：中等度及び重度腎障害を合併する先端巨大症患者では、投与開始量を 60 mg とする（2.1、8.6、12.3）。
- 肝障害：中等度及び重度肝障害を合併する先端巨大症患者では、投与開始量を 60 mg とする（2.1、8.7、12.3）。

患者カウンセリング情報及び 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：2014 年 12 月

添付文書全文：目次*

添付文書全文 5
1 適応症及び使用法 5
1.1 先端巨大症 5
1.2 膵・消化管神経内分泌腫瘍 5
2 用法及び用量 5
2.1 先端巨大症 5
2.2 膵・消化管神経内分泌腫瘍 6
2.3 用法 6
3 剤形及び含量 6
4 禁忌 6
5 警告及び使用上の注意 6
5.1 胆石症及び胆泥 6
5.2 高血糖及び低血糖動 6
5.3 甲状腺機能異常 7
5.4 心血管異常 7
5.5 相互作用 7
5.6 モニタリング：臨床検査 7
6 副作用 7
6.1 臨床成績 8
6.2 免疫原性 13
6.3 市販後調査 13
7 相互作用 13
7.1 インスリン及び経口血糖降下薬 13
7.2 シクロスポリン 13
7.3 他の併用薬 14
7.4 薬物代謝相互作用 14
8 特定集団における使用 14
8.1 妊婦への投与 14
8.3 授乳婦への投与 14
8.4 小児への投与 14
8.5 高齢者への投与 15
8.6 腎障害のある患者への投与 15
8.7 肝障害のある患者への投与 15
10 過量投与 16
12 臨床薬理学 17
12.1 作用機序 17

12.2 薬力学 17
12.3 薬物動態 18
13 非臨床毒性試験 20
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害 20
14 臨床試験 20
14.1 先端巨大症 20
14.2 膵・消化管神経内分泌腫瘍 23
16 包装/保管及び取り扱い 24
17 患者カウンセリング情報 25

*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 適応症及び使用法

1.1 先端巨大症

SOMATULINE DEPOT（ランレオチド）注射剤 60 mg、90 mg、120 mg は、手術及び/又は放射線治療に対する反応が不十分であるか、手術及び/又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）及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。

1.2 膵・消化管神経内分泌腫瘍

SOMATULINE DEPOT 注射剤 120 mg は、切除不能な局所進行性又は転移性の高分化型又は中分化型膵・消化管神経内分泌腫瘍（GEP-NET）患者の無増悪生存期間の延長を目的とした治療に適応される〔臨床試験（14.2）を参照〕。

2 用法及び用量

SOMATULINE DEPOT は医療担当者が投与すること。同封された SOMATULINE DEPOT の投与に関する使用説明書を参照のこと。

2.1 先端巨大症

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 ng/mL 超、2.5 ng/mL 以下、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 超で、IGF-1 高値及び/又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 以下、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 濃度及び/又は IGF-1 濃度の低下が示す患者の反応及び/又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 又は 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 週又は 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 濃度及び 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。

中等度若しくは重度腎障害又は中等度若しくは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〕。

2.2 膵・消化管神経内分泌腫瘍

SOMATULINE DEPOT の推奨用量は 4 週毎に 120 mg の深部皮下投与とする。軽度又は中等度の腎障害に対して推奨される用量調節法はない。重度の腎障害又は重症度に関わらず肝障害のある患者に対して用量を推奨するための十分な情報が得られていない〔臨床薬理学（12.3）を参照〕。

2.3 用法

SOMATULINE DEPOT は、自動針保護装置を装着した単回使用、充てん済みシリンジとして供給される。本剤を、臀部外側上四分の一に深部皮下投与する。注射部位は毎回左右交互に変えること。投与 30 分前に冷蔵庫から本剤を取り出す。パウチは投与直前まで密封しておく。

3 剤形及び含量

注射剤：自動針保護装置を装着した単回使用充てん済み無菌シリンジ（60 mg/0.2 mL、90 mg/0.3 mL 及び 120 mg/0.5 mL）。充てん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

本剤はランレオチドに対する過敏症の既往のある患者には禁忌である。ランレオチド投与後にアレルギー反応（血管浮腫及びアナフィラキシーなど）が報告されている〔副作用（6.3）を参照〕。

5 警告及び使用上の注意

5.1 胆石症及び胆泥

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 高血糖及び低血糖動

物及びヒトにおける薬理試験から、本剤がソマトスタチン及び他のソマトスタチンアナログと同じく、インスリン及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、高血糖又は低血糖を来たすおそれがある。本剤の投与開始時又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〕。

試験 3 で SOMATULINE DEPOT の投与を受け、ベースライン時の心拍数が> 60 拍／分（bpm）の患者 81 例において、< 60 bpm の心拍数の発現率は 23%（19/81）であった（プラセボ患者では 16%（15/94））。10 例（12%）では、< 60 bpm の心拍数が複数回、来院時に記録された。記録されている< 50 bpm の心拍数の発現率及び有害事象として報告された除脈の発現率は両群とも 1%であった。症候性徐脈を発現した患者に対しては適切な内科的治療を開始する。

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

先端巨大症：血清 GH 濃度及び IGF-1 濃度は、疾患及び治療の有効性の有用なマーカーとなる〔用法及び用量（2.1）を参照〕。

6 副作用

SOMATULINE DEPOT（ランレオチド）注射剤に対する下記の副作用については、添付文書の他の節で詳細に説明する。

- 胆石症及び胆嚢胆泥〔警告及び使用上の注意（5.1）を参照〕。
- 高血糖及び低血糖〔警告及び使用上の注意（5.2）を参照〕。
- 甲状腺機能異常〔警告及び使用上の注意（5.3）を参照〕。
- 心血管異常〔警告及び使用上の注意（5.4）を参照〕。

6.1 臨床成績

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。

先端巨大症

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< 10ng/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、及び注射部位反応であった。

表 1 及び 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。

試験 1 の並行固定用量期間における副作用：

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（14.1）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及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%)

各器官別大分類及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、及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 濃度及び 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（14.1）を参照〕。

表 2　試験 1 及び 2 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 及び 2（N=170）		全統合データ（N=416）	
	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 及び 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 及び 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 及び 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%に胆石症及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、用量又は投与期間と関連があると考えられる〔警告及び使用上の注意（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%）及び注射部位腫瘤（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又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〔警告及び使用上の注意（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〔警告及び使用上の注意（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又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）の発現率又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、及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。胃腸障害並びに腎及び尿路障害は、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。

膵・消化管神経内分泌腫瘍
膵・消化管神経内分泌腫瘍（GEP-NET）患者の治療に対する SOMATULINE DEPOT 120 mg の安全性を試験 3（二重盲検、プラセボ比較対照試験）で評価した。試験 3 では患

者を、SOMATULINE DEPOT（101 例）又はプラセボ（103 例）のいずかに無作為に割り付け、4 週間毎に深部皮下投与した。以下に記載するデータは、GEP-NET 患者 101 例に本剤を投与した結果を反映する。101 例のうち 87 例は投与期間が> 6 ヵ月、72 例は> 1 年であった。（投与期間の中央値：22.1 ヵ月）。SOMATULINE DEPOT 投与患者の年齢の中央値は 64 歳（範囲：30～83 歳）で、53%が男性、96%が白人であった。SOMATULINE DEPOT 群の 81%（83/101）及びプラセボ群の 82%（82/103）は、登録から 6 ヵ月以内に疾患の増悪はみられず、また膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する治療歴はなかった。試験治療下で発現した副作用による中止率は、SOMATULINE DEPOT 群では 5%（5/101 例）、プラセボ群では 3%（3/103 例）であった。

表 3 は、SOMATULINE DEPOT 120 mg 4 週毎投与群の> 5%で発現し、プラセボ群より発現率が高かった副作用を比較したものである。

表 3　試験 3 において SOMATULINE DEPOT 群の> 5%で発現し、プラセボ群よりも発現率が > 5%高い副作用

副作用	SOMATULINE DEPOT 120 mg 群 (N=101)		プラセボ群 (N=103)	
	すべての重症度 (%)	重度** (%)	すべての重症度 (%)	重度** (%)
すべての副作用	**88**	**26**	**90**	**31**
腹痛 [1]	34*	6*	24*	4
筋骨格痛 [2]	19*	2*	13	2
嘔吐	19*	2*	9*	2*
頭痛	16	0	11	1
注射部位反応 [3]	15	0	7	0
高血糖 [4]	14*	0	5	0
高血圧 [5]	14*	1*	5	0
胆石症	14*	1*	7	0
浮動性めまい	9	0	2*	0
うつ病 [6]	7	0	1	0
呼吸困難	6	0	1	0

[1] 腹痛、上／下腹部痛、腹部不快感（基本語）を含む。
[2] 筋痛、筋骨格不快感、筋骨格痛、背部痛（基本語）を含む。
[3] 注入部位血管外漏、注射部位不快感、注射部位肉芽腫、注射部位血腫、注射部位出血、注射部位硬結、注射部位腫瘤、注射部位結節、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位発疹、注射部位反応、注射部位腫脹（基本語）を含む。
[4] 糖尿病、耐糖能障害、高血糖、2 型糖尿病（基本語）を含む。
[5] 高血圧、高血圧性クリーゼ（基本語）を含む。
[6] うつ病、抑うつ気分（基本語）を含む。

* 1 件以上の重篤な有害事象（SAE：死に至る、生命を脅かす、入院又は入院期間の延長に至る、永続的又は重大な障害に至る、先天奇形／異常を来す、又は患者を危険にさらす、及び上記の結果を生じないようにするために内科的又は外科的処置を要する可能性のあるすべての事象とて定義される）を含む。
** 健康な生活を害する重大な機能障害又は無能力状態と定義する。

6.2 免疫原性

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%）。本剤の有効性又は安全性に抗体は影響を及ぼさないようであった。

試験3では､放射性免疫沈降アッセイを用いて抗ランレオチド抗体の発現を評価した。SOMATULINE DEPOTの投与を受けていた膵･消化管神経内分泌腫瘍患者における抗ランレオチド抗体の発現率は、第24週では3.7%（82例中3例）、第48週では10.4%（67例中7例）、第72週では10.5%（57例中6例）及び第96週では9.5%（84例中8例）であった。中和抗体の評価は実施しなかった。

抗体産生の検出は、アッセイの感受性及び特異性に大きく依存する。また、アッセイで観察された抗体（中和抗体を含む）の発現は、アッセイ手法、検体処理、検体の採取時期、併用薬及び基礎疾患などいくつかの要因により影響を受けている可能性がある。これらの理由から、SOMATULINE DEPOTに対する抗体の発現率をその他の製剤に対する抗体の発現率と比較すると誤解が生じるおそれがある。

6.3 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、下痢及び脂肪便）、肝胆道系障害（胆嚢炎）、全身障害、及び投与局所様態（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。

ランレオチドに関連したアレルギー反応（血管浮腫及びアナフィラキシーを含む）が報告されている。

7 相互作用

7.1 インスリン及び経口血糖降下薬

ランレオチドは、ソマトスタチン及び他のソマトスタチンアナログと同じく、インスリン及びグルカゴンの分泌を阻害する。したがって、本剤の投与開始時又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及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、胎仔生存率の低下及び胎仔骨格/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、授乳の中止又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及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、安全性又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。GEP-NET 患者を対象に行われた試験 3 には、高齢患者が若年患者と異なった反応を示すのかどうかを判定するのに十分な人数の 65 歳以上の患者が含まれていなかった。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。一般に、高齢患者に対する用量選択は慎重に行い、高齢者は肝、腎又は心機能の低下及び合併症の発現頻度が高いことや他の薬物療法を考慮して、通常は用量範囲の最低用量から開始すること。

先端巨大症

高齢者におけるランレオチドの血清中濃度は、健康若年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、本剤の用量調節又は維持量を変更する必要もない［用法及び用量（2.1）及び臨床薬理学（12.3）を参照］。

膵・消化管神経内分泌腫瘍

用量調整は不要〔用法及び用量（2.2）並びに臨床薬理（12.3）を参照〕。

8.6 腎障害のある患者への投与

先端巨大症

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、中等度又は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、中等度又は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。中等度又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 週又は 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（2.1）及び臨床薬理学（12.3）を参照］。

膵・消化管神経内分泌腫瘍

SOMATULINE DEPOT 120 mg の投与を受けていた軽度から中等度の腎障害のある患者では、ランレオチドの総クリアランスへの影響はみられなかった。重度の腎障害のある患者における本剤の検討は実施されなかった〔臨床薬理（12.3）を参照〕。

8.7 肝障害のある患者への投与

先端巨大症

中等度又は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。中等度又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 週又は 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（2.1）及び臨床薬理学（12.3）を参照］。

膵・消化管神経内分泌腫瘍

肝障害のある患者における本剤の検討は実施されていない。

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。

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/0.2 mL、90 mg/0.3 mL、120 mg/0.5 mL 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）、注射用水及び酢酸（pH 調整用）を含有する。

本剤は、ランレオチド 24.6%（w/w）を含む酢酸ランレオチド過飽和バルク溶液を予め充てんした ready-to-use 型単回使用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：	SOMATULIN E DEPOT 60 mg/0.2 mL	SOMATULIN E DEPOT 90 mg/0.3 mL	SOMATULIN E DEPOT 120 mg/0 5 mL
酢酸ランレオチド	77.9 mg	113.6mg	149.4mg
酢酸	適量	適量	適量
注射用水	186.6 mg	272.3 mg	357.8mg
総量	266 mg	388 mg	510 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。

S---------- S
| |
D-βNal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH2, x(CH3COOH) where x = 1.0～2.0

製剤の外形については、剤形及び含量（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 及び 5 に高い親和性を示し、ヒト SSTR 1、3、及び 4 に対する結合親和性は低い。ヒト SSTR 2 及び 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、及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 濃度及び/又は 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、及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。健康被験者では、食後のインスリン分泌の低下及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及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。

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

健康被験者では、ランレオチドは上腸間膜動脈及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、腎血漿流量又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）及び糸球体濾過比に一過性の低下が認められている。

健康被験者では、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、投与開始後及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〔警告及び使用上の注意（5）を参照〕。

ランレオチドは、健康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。

健康被験者では、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）及び 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 及び 120 mg では> 1 ng/mL、60 mg では> 0.9 ng/mL であった。

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。

先端巨大症

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、60～120mg 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±2.5ng/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 週及び 6 週で、それぞれ 1.6 ng/mL 及び 2.3 ng/mL であった。

膵・消化管神経内分泌腫瘍

4 週毎に SOMATULINE DEPOT 120 mg の投与を受けた GEP-NET 患者では、4～5 回の投与後、定常状態の濃度に達し、定常状態時のランレオチドの平均血清中トラフ濃度は、5.3～8.6 ng/mL の範囲であった。

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、及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。

高齢者

健康高齢被験者における試験では、健康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、ランレオチドの 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。65～85 歳の神経内分泌腫瘍患者 122 例を含む GEP-NET 腫瘍患者を対象とした母集団薬物動態解析によると、年齢はランレオチドのクリアランスに影響を及ぼしていない。

腎障害のある患者

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、半減期及び AUC が 2 倍に上昇した。先端巨大症患者及び中等度から重度の腎障害のある患者では、SOMATULINEDEPOT の投与を 60 mg から開始すること。中等度又は重度の腎障害のある患者において、SOMATULINEDEPOT 120 mg に用量変更し、投与間隔を 6 週又は 8 週に延長することを考慮する場合は、注意すること。

SOMATULINE DEPOT の投与を受けた軽度及び中等度の腎障害を持つ患者（それぞれ 106 例、59 例）を含む母集団薬物解析によると、GEP-NET 患者において、軽度（クレアチニンクリアランス：60～89 mL/分）又は中等度（クレアチニンクリアランス：30～59 mL/分）の腎障害は、ランレオチドのクリアランスに影響を及ぼさない。重度の腎障害（クレアチニンクリアランス：＜30 mL/分）のある GEP-NET 患者における本剤の検討は実施されなかった。

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。先端巨大症患者及び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。中等度又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 週又は 8 週に延長することを考慮する場合は、注意すること。

GEP-NET 患者における肝障害のランレオチドのクリアランスへの影響についての検討はなされていない。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

マウス及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、及び 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及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、及び 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及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及び 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

14.1 先端巨大症

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 濃度及び IGF-1 濃度の低下並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、及び 32 週間の非盲検用量調節期間を設けた。生化学検査及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又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、又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

濃度及び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又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又はドパミン作動薬による前治療を受けており、試験登録時の条件は平均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）又は有効性の欠如（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4を参照）。

表4　試験1の投薬期間別GH濃度及び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）又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 濃度及び 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 5 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 5　試験 2 の投薬期間別 GH 濃度及び 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）

年齢別及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。

14.2　膵・消化管神経内分泌腫瘍

SOMATULINE DEPOT の有効性は、切除不能な局所進行性又は転移性の高分化型若しくは中分化型膵・消化管神経内分泌腫瘍患者 204 例を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験において確立された。ホルモン関連の症状を伴わない非機能性腫瘍を有する患者を適格とした。患者を SOMATULINE DEPOT 120 mg 群（101 例）又はプラセボ群（103 例）に 1 対 1 の割合で無作為に割り付け、疾患増悪若しくは許容できない毒性が認められるまで、又は 96 週間（最長投与期間）4 週間毎に投与した。無作為化は、登録前 6 ヵ月以内の治療歴の有無及び疾患増悪の有無により層別化した。有効性の主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）であった。PFS は、疾患増悪（固形がんの効果判定基準〔RECIST 1.0 版〕を用いた第三者による中央判定での放射線評価により評価）若しくは死亡までの時間と定義される。

患者の年齢の中央値は 63 歳（範囲：30～92 歳）で、95%が白人であった。204 例中 9 例（4.4%）は、登録前 6 ヵ月以内に疾患増悪が認められ、29 例（14%）は過去に化学療法を受けていた。91 例（45%）は膵原発腫瘍であり、残りは中腸原発腫瘍（35%）、後腸原発腫瘍（7%）、及び原発不明腫瘍（13%）であった。試験対象患者の大半（69%）は、グレード 1 の腫瘍を有していた。ベースライン時の予後特性は、1 件の例外を除

いて両群間で同等であった。SOMATULINE DEPOT 群の 39%及びプラセボ群の 27%では、腫瘍の> 25%が肝臓に浸潤していた。

SOMATULINE DEPOT 群の患者は、プラセボ群の患者と比較して、無増悪生存期間が統計学的に有意に延長した（表 6 及び図 1 を参照）。

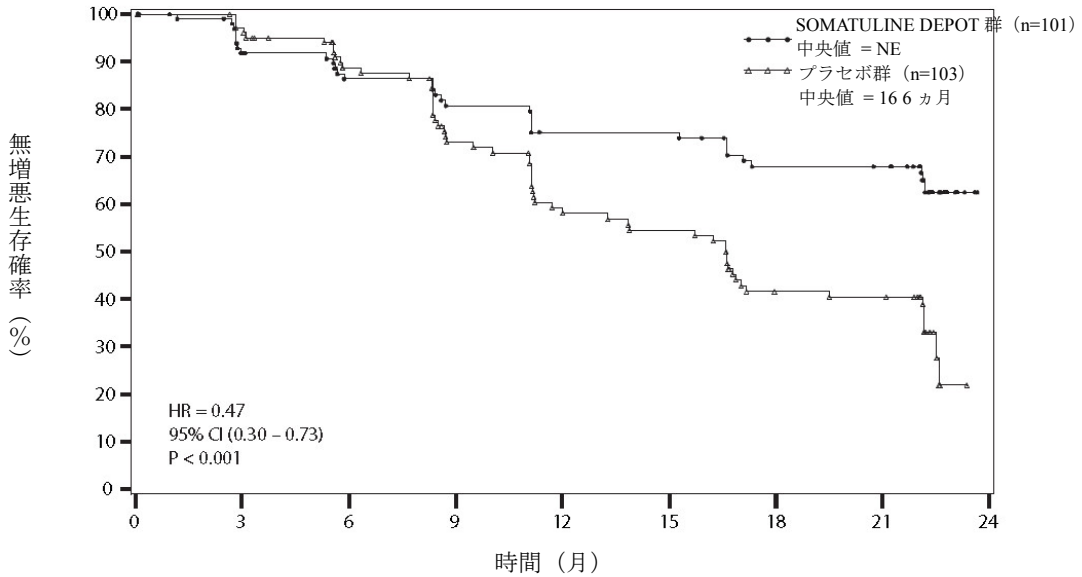
表 6　試験 3 における有効性の結果

	SOMATULINE DEPOT 群	プラセボ群
	N=101	N=103
事象数（%）	32 (31.7%)	60 (58.3%)
無増悪生存期間の中央値（月）（95%信頼区間）	NE[1] (NE, NE)	16.6 (11.2、22.1)
ハザード比（95%信頼区間）	0.47 (0.30、0.73)[2]	
ログランク P 値	< 0.001	

1: NE = 22 ヵ月時点で達していない。

2: ハザード比は、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて算出する。

図 1　無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線



危険時の件数

SOMATULINE DEPOT 群	101	87	78	72	64	64	56	55	0
プラセボ群	103	97	81	64	50	47	34	33	0

16　包装/保管及び取り扱い

SOMATULINE DEPOT は、60 mg/0.2 mL、90 mg/0.3 mL、120 mg/0.5 mL の含量で、低密度ポリエチレン製外筒に収めた 20 mm 注射針を装着した ready-to-use 型単回使用無菌充てん済みポリプロプレン製シリンジ（自動ニードルガードが装着されている）として供給される。各充てん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 15054-1060-3　　60 mg/0.2 mL 無菌充てん済みシリンジ
NDC 15054-1090-3　　90 mg/0.3 mL 無菌充てん済みシリンジ
NDC 15054-1120-3　　120 mg/0.5 mL 無菌充てん済みシリンジ

保管及び取り扱い
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

患者に、FDA 承認済みの患者向け添付文書（患者向け説明書）を読むよう指導する。

患者には、通常と異なる症状が現れた場合又は既知の症状が持続ないし悪化した場合には、医療担当者に通知するよう指導する。
先端巨大症患者には、GH 濃度及び 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。

浮動性めまいのある患者には、車の運転や機械の操作をしないよう指導する。

製造者：
Ipsen Biophrmaceuticals, Inc.
83870 Signes, France

販売者：
Ipsen Biopharmaceuticals, Inc.
Basking Ridge, NJ 07920
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 SOMATULINEDEPOT 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医療担当者と相談する代わりとはなりません。

SOMATULINE DEPOT とは

SOMATULINE DEPOT は、次のような場合に使用される処方薬です。

- 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用されます。
  - 外科手術又は放射線治療で十分な効果がみられなかった。
  - 外科手術又は放射線治療を受けることができない。

- がんが広がっているため手術で切除不可能な、胃腸管又は膵臓の神経内分泌腫瘍とされるタイプのがん（GEP-NET）患者の治療。

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 を使用すべきではない人は？

ランレオチドにアレルギーがある方は使用しないでください。

SOMATULINE DEPOT の投与を受ける前に医療担当者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医療担当者に伝えてください。

- 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。
- 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恐れがあります。
- 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。SOMATULINE DEPOT を投与するのか、母乳で授乳するのか医療担当者と相談して決めてください。両方はできません。

使用している薬剤をすべて医療担当者に報告してください。これには、処方箋薬及び非処方箋薬、ビタミン剤、ハーブ系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。本剤又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医療担当者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、Cycloset）
- 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、それを医療担当者に見せてください。

SOMATULINE DEPOT の投与法は

- 主治医の診療所で 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、処方者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、医療担当者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。
- 先端巨大症に対して SOMATULINE DEPOT の投与を受けている間、医療担当者が、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。

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、医療担当者に伝えてください。
  - 胃（腹部）の右上辺りが突然痛くなる。
  - 右肩又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、又は、低くなる）。あなたが糖尿病の場合は、医療担当者の指示に従って、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、医療担当者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**

先端巨大症患者において 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、又は硬くなる。

GEP-NET 患者において SOMATULINE DEPOT で最もよくみられる副作用は、次のようなものです。

- 胃の辺りの痛み（腹痛）
- 筋痛及び関節痛
- 嘔吐
- 頭痛
- 注射部位が痛い、かゆい、又は硬くなる。

SOMATULINE DEPOT によりめまいが起こることもあります。めまいが起きた場合は、車の運転や機械の操作は行わないでください。
不快に感じたり、なかなか消えない副作用が起きた時は、医療担当者に伝えてください。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、医療担当者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、医療担当者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、医療担当者に相談してください。医療担当者に要請して、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 Ipsen Biopharmaceuticals, Inc.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。

この患者向け説明書は米国食品医薬品局により承認されています。

改訂日：2014 年 12 月

SOMATULINE DEPOT　製造者：Ipsen Pharma Biotech（住所：Parc d’Activities du Plateau de Signes, 83870 Signes, France）、販売者：Ipsen Biopharmaceuticals, Inc.（住所：106 Allen Road, Basking Ridge, NJ 07920 USA.）

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Somatuline® Autogel® 120mg, solution for injection in a prefilled syringe.

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Lanreotide (I.N.N.), 120mg (as acetate)

Each prefilled syringe contains a supersaturated solution of lanreotide acetate corresponding to 0.246mg lanreotide base/mg of solution, which ensures an actual injection dose of 120mg of lanreotide.

For excipients, see 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection in a prefilled syringe.

White to pale yellow semi-solid formulation.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Somatuline Autogel is indicated for:

- The treatment of individuals with acromegaly when the circulating levels of Growth Hormone (GH) and/or Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) remain abnormal after surgery and/or radiotherapy, or in patients who otherwise require medical treatment. The goal of treatment in acromegaly is to reduce GH and IGF-1 levels and where possible to normalise these values.
- 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 (see section 5.1).
- The treatment of symptoms associated with neuroendocrine (particularly carcinoid) tumours.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Acromegaly

In patients receiving a somatostatin analogue for the first time, the recommended starting dose is 60 mg of Somatuline Autogel administered every 28 days.

In patients previously treated with Somatuline LA 30 mg once every 14 days, the initial dose of Somatuline Autogel should be 60 mg every 28 days, in patients previously treated with Somatuline LA 30 mg once every 10 days, the initial dose of Somatuline Autogel should be 90 mg every 28 days; and in patients treated with Somatuline LA 30 mg once every 7 days, the initial dose of Somatuline Autogel should be 120 mg every 28 days.

Thereafter, for all patients, the dose should be individualised according to the response of the patient (as judged by a reduction in symptoms and/or a reduction in GH and/or IGF-1 levels).

If the desired response is not obtained, the dose may be increased.

For patients whose GH concentrations are below 1ng/mL (approx. 2mU/L), whose IGF-1 serum concentrations have normalised, and in whom most reversible signs of acromegaly have disappeared the monthly dose should be decreased. If appropriate, this may be achieved by giving Somatuline Autogel 120 mg at increased intervals of 42-56 days.

For patients on Somatuline Autogel 60 mg or 90 mg every 28 days who are well controlled (GH concentrations less than 2.5ng/mL (approx 5 mU/L) but above 1ng/mL (approx 2mU/L) and normalised IGF-1 levels) the dose should be maintained, or alternatively Somatuline Autogel 120 mg may be given at increased intervals of 56 or 42 days respectively.

For patients in whom clinical symptoms and biochemical parameters are not adequately controlled (GH concentrations still above 2.5ng/mL (approx 5mU/L) or IGF-1 greater than (age matched) normal) the dose of Somatuline Autogel may be increased to a maximum of 120 mg at 28 day intervals.

Long term monitoring of symptoms, GH and IGF-1 levels should be routinely carried out in all patients.

Treatment of grade 1 and a subset of grade 2 (Ki67 index up to 10%) gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours of midgut, pancreatic or unknown origin where hindgut sites of origin have been excluded, in adult patients with unresectable locally advanced or metastatic disease

The recommended dose is one injection of Somatuline Autogel 120 mg administered every 28 days. The treatment with Somatuline Autogel should be continued for as long as needed for tumour control.

Treatment of symptoms associated with neuroendocrine tumours

The recommended starting dose is 60 to 120 mg administered every 28 days.
The dose should be adjusted according to the degree of symptomatic relief obtained.

Renal and /or hepatic impairment

In patients with impaired renal or hepatic function, no dosage adjustment is necessary due to the wide therapeutic window of lanreotide (see section 5.2).

Elderly patients
In elderly patients, no dosage adjustment is necessary due to the wide therapeutic window of lanreotide (see section 5.2).

Paediatric population
Somatuline Autogel is not recommended for use in children and adolescents due to lack of data on safety and efficacy.

Method of Administration

Somatuline Autogel is administered by deep subcutaneous injection in the superior external quadrant of the buttock.

For patients treated for acromegaly or treated for symptoms associated with NETs who receive a stable dose of Somatuline Autogel**,** and after appropriate training, the product may be administered either by the patient or by a trained person. 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 a healthcare professional.

Regardless of the injection site, the skin should not be folded and the needle should be inserted rapidly and to its full length, perpendicularly to the skin.

The injection site should alternate between the right and left side.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to lanreotide or related peptides or any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Lanreotide may reduce gall bladder motility and lead to gallstone formation. Therefore, patients may need to be monitored periodically.

Pharmacological studies in animals and humans show that lanreotide, like somatostatin and other somatostatin analogues, inhibits the secretion of insulin and glucagon. Hence, patients treated with lanreotide may experience hypoglycaemia or hyperglycaemia. Blood glucose levels should be monitored when lanreotide treatment is initiated, or when the dose is altered and any anti-diabetic treatment should be adjusted accordingly.

Slight decreases in thyroid function have been seen during treatment with lanreotide in patients with acromegaly, although clinical hypothyroidism is rare (<1%). Tests of thyroid function should be done where clinically indicated.

In patients without underlying cardiac problems, lanreotide may lead to a decrease of 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 (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The pharmacological gastrointestinal effects of lanreotide may result in the reduction of the intestinal absorption of co-administered drugs including ciclosporin. Concomitant administration of ciclosporin with lanreotide may decrease the relative bioavailability of ciclosporin and therefore may necessitate the adjustment of ciclosporin dose to maintain therapeutic levels.

Interactions with highly plasma bound drugs are unlikely in view of the moderate binding of lanreotide to serum proteins.

Limited published data indicate that concomitant administration of somatostatin analogues 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 slight reduction of heart rate associated with lanreotide. Dose adjustments of such concomitant medicines may be necessary.

The limited published data available indicate that somatostatin analogues may decrease the metabolic clearance of compounds known to be metabolised 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 metabolised by CYP3A4 and which have a low therapeutic index (e.g. quinidine, terfenadine) should therefore be used with caution.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Studies in animals showed no evidence of teratogenic effects associated with lanreotide during organogenesis.

Data on a limited number of pregnant women exposed to lanreotide indicate no adverse effects of lanreotide on pregnancy or on the health of the foetus/new-born child. To date, no other relevant epidemiological data are available.

Because animal studies are not always predictive of human responses, lanreotide should be administered to pregnant women only if clearly needed.

Breast-feeding

It is not known whether this drug is excreted in human milk.

Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when lanreotide is administered during lactation.

Fertility

Reduced fertility was observed in female rats due to the inhibition of GH secretion at doses in excess of those achieved in humans at therapeutic doses.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Somatuline Autogel has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

However, dizziness has been reported with Somatuline Autogel (see section 4.8). If a patient is affected, he/she should not drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Undesirable effects reported by patients suffering from acromegaly and GEP-NETs treated with lanreotide in clinical trials are listed under the corresponding body organ systems according to the following classification:

Very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100).

The most commonly expected adverse drug reactions following treatment with lanreotide are gastrointestinal disorders (most commonly reported are diarrhoea and abdominal pain, usually mild or moderate and transient), cholelithiasis (often asymptomatic) and injection site reactions (pain, nodules and indurations).

The profile of undesirable effects is similar for all indications.

System organ class	**Very common (≥1/10)**	**Common (≥1/100 to <1/10)**	**Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)**	**Post-marketing safety experience (frequency not known)**
Metabolism and nutrition disorders		Hypoglycaemia, decreased appetite**, hyperglycaemia, diabetes mellitus		
Psychiatric disorders			Insomnia*	
Nervous system disorders		Dizziness, headache, lethargy**		
Cardiac disorders		Sinus bradycardia*		
Vascular disorders			Hot flushes*	
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, loose stools*, abdominal pain	Nausea, vomiting, constipation, flatulence, abdominal distension, abdominal discomfort,	Faeces discoloured*	Pancreatitis

		dyspepsia, steatorrhoea**		
Hepatobiliary disorders	Cholelithiasis	Biliary dilatation*		
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Musculoskeletal pain**, myalgia**		
Skin and subcutaneous tissue disorders		Alopecia, hypotrichosis*		
General disorders and administration site conditions		Asthenia, fatigue, injection site reactions (pain, mass, induration, nodule, pruritus)		
Investigations		ALAT increased*, ASAT abnormal*, ALAT abnormal*, blood bilirubin increased*, blood glucose increased*, glycosylated haemoglobin increased*, weight decreased, pancreatic enzymes decreased**	ASAT increased*, blood alkaline phosphatase increased*, blood bilirubin abnormal*, blood sodium decreased*	
Immune system disorders				Allergic reactions (including angioedema, anaphylaxis, hypersensitivity)

* based on a pool of studies conducted in acromegalic patients

** based on a pool of studies conducted in patients with GEP-NETs

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting of suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

If overdose occurs, symptomatic management is indicated.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antigrowth hormones

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. Lanreotide has a high affinity for human somatostatin receptors (SSTR) 2 and 5, and a reduced binding affinity for human SSTR 1, 3 and 4. Activity at human SSTR 2 and 5 is the primary mechanism considered to be responsible for GH inhibition. Lanreotide is more active than natural somatostatin and shows a longer duration of action.

Lanreotide, like somatostatin, 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. Additionally, it decreases the levels of plasma chromogranin A and urinary 5-HIAA (5 Hydroxyindolacetic acid) in patients with GEP-NETs and elevated levels of these tumour markers. Lanreotide markedly inhibits meal-induced increases in superior mesenteric artery blood flow and portal venous blood flow. Lanreotide significantly reduces prostaglandin E1-stimulated jejunal secretion of water, sodium, potassium and chloride. Lanreotide reduces prolactin levels in patients with acromegaly patients treated long term.

In an open-label study, Somatuline Autogel 120mg was administered every 28 days for 48 weeks in 90 previously untreated acromegalic patients diagnosed with pituitary macroadenoma. Patients expected to require pituitary surgery or radiotherapy during the study period were excluded.

At week 48, 63% of the patients showed a reduction in tumour volume of $\geq$ 20% (which was the primary efficacy endpoint) although statistical significance was not reached (95% CI: 52%-73%). A less than 20% reduction was obtained in 24 patients (27%) and an increase in tumour volume was observed in 9 patients (10%).

The mean percentage reduction of tumour volume was 26.8%, GH levels were below 2.5 μg/L in 77.8% of the patients and IGF-1 levels normalised in 50%. Normalised IGF-1 levels combined with GH levels below 2.5 μg/L were observed in 43.5% of the patients.

Patients reported a relief of acromegaly symptoms such as fatigue (56.5%), excess perspiration (66.1%), arthralgia (59.7%) and soft tissue swelling (66.1%). Less patients had relief of headache (38.7) %.

A reduction in tumour volume and concentrations of GH and IGF-1 was shown from week 12 and was maintained for 48 weeks).

During an open label, controlled study involving patients with acromegaly treated with a stable dose of Somatuline Autogel for at least 4 months, 93% of the patients who received self or partner administered injections of Somatuline Autogel after appropriate training were considered competent to perform unsupervised injections (maintenance of GH and IGF-1 levels).

A phase III, 96-week, fixed duration, randomized, double-blind, multi-centre, placebo-controlled trial of Somatuline Autogel was conducted in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours to assess the antiproliferative effect of lanreotide.

Patients were randomized 1:1 to receive either Somatuline Autogel 120 mg every 28 days (n=101) or placebo (n=103). Randomization was stratified by previous therapy at entry and the presence/absence of progression at baseline as assessed by RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) during a 3 to 6 month screening phase.

Patients had metastatic and /or locally advanced inoperable disease with histologically confirmed well or moderately well differentiated tumours primarily localized in the pancreas (44.6% patients), midgut (35.8%), hindgut (6.9%) or of other/unknown primary location (12.7%).

69% of patients with GEP-NETs had tumour grade 1 (G1), defined by either a proliferation index Ki67 ≤ 2% (50.5% of the overall patient population) or a mitotic index < 2 mitosis/10 HPF (18.5% of the overall patient population) and 30% of patients with GEP-NETs had tumours in the lower range of grade 2 (G2) (defined by a Ki67 index > 2% - ≤ 10%). Grade was not available in 1% of the patients. The study excluded patients with G2 GEP-NETs with a higher cellular proliferation index (Ki 67 >10% - ≤ 20%) and G3 GEP neuroendocrine carcinomas (Ki 67 index > 20%).

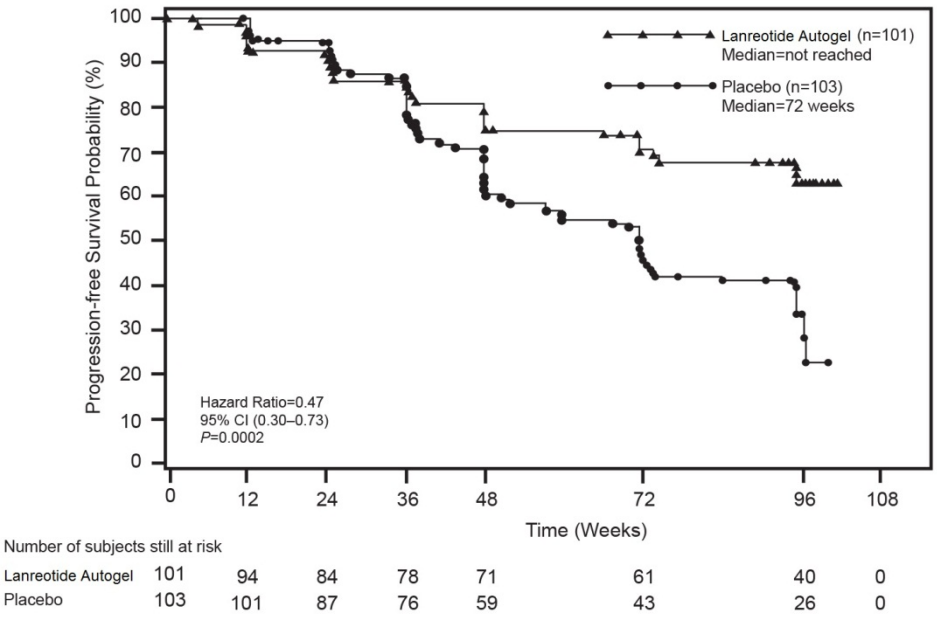
Overall, 52.5% of the patients had an hepatic tumour load ≤10%, 14.5% had an hepatic tumour load > 10 and ≤25% and 33% had an hepatic tumour load >25%.

The primary endpoint was progression-free survival (PFS) measured as time to either disease progression by RECIST 1.0 or death within 96 weeks after first treatment administration. Analysis of PFS utilized independent centrally-reviewed radiological assessment of progression.

Table 1: Efficacy results of the phase III study

Median Progression free survival (weeks)		Hazard Ratio (95% CI)	Reduction in risk of progression or death	p-value
Somatuline Autogel (n=101)	Placebo (n=103)			
> 96 weeks	72.00 weeks (95% CI : 48.57, 96.00)	0.470 (0.304, 0.729)	53%	0.0002

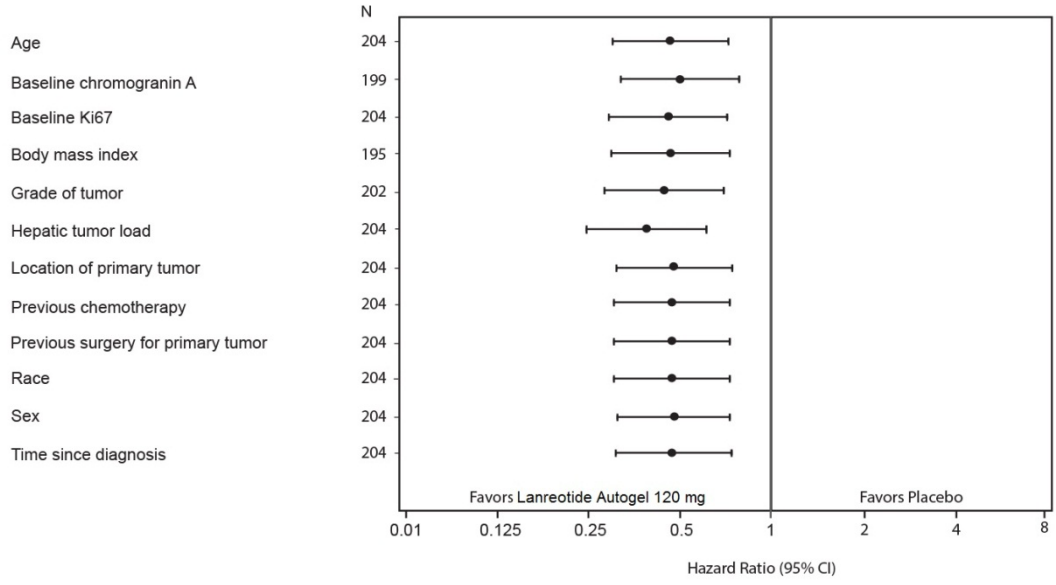
Figure 1: Kaplan-Meier Progression Free Survival Curves



The beneficial effect of lanreotide in reducing the risk of progression or death was consistent regardless of the location of primary tumour, hepatic tumour load, previous chemotherapy, baseline Ki67, tumour grade or other pre-specified characteristics as shown in Figure 2.

A clinically-relevant benefit of treatment with Somatuline Autogel was seen in patients with tumours of pancreatic, midgut and other/unknown origin as in the overall study population. The limited number of patients with hindgut tumours (14/204) contributed to difficulty in interpreting the results in this subgroup. The available data suggested no benefit of lanreotide in these patients**.**

Figure 2 – Results of the Cox Proportional Hazards Covariates Analysis of PFS



Note: All HRs are the relative hazard for lanreotide Autogel vs placebo. The results for covariates are derived from separate Cox PH models with terms for treatment, progression at baseline, previous therapy at entry, and the term labeled on the vertical axis.

Crossover from placebo to open-label Somatuline Autogel, in the extension study, occurred in 45.6% (47/103) of the patients**.**

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Somatuline Autogel in all subsets of the paediatric population in acromegaly and pituitary gigantism (see section 4.2 for information on paediatric use). The European Medicines Agency has listed gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (excluding neuroblastoma, neuroganglioblastoma, phaechromocytoma) on the list of class waivers.

5.2 Pharmacokinetic properties

Intrinsic pharmacokinetic parameters of lanreotide after intravenous administration in healthy volunteers indicated limited extravascular distribution, with a steady-state volume of distribution of 16.1L. Total clearance was 23.7L/h, terminal half-life was 1.14 hours and mean residence time was 0.68 hours.

In studies evaluating excretion, less than 5% of lanreotide was excreted in urine and less than 0.5% was recovered unchanged in faeces indicating some bilary excretion.

After deep subcutaneous administration of Somatuline Autogel 60, 90 and 120 mg to healthy volunteers, lanreotide concentrations increase to achieve average maximum serum concentrations of 4.25, 8.39 and 6.79 ng/mL, respectively. These values of Cmax are achieved during the first day after the administration at 8, 12 and 7 hours (median values). From the peak serum levels of lanreotide, concentrations decrease slowly following first-order kinetics with a terminal elimination half-life of 23.3, 27.4 and 30.1 days respectively. 4 weeks after the administration mean lanreotide serum levels were 0.9, 1.11 and 1.69ng/mL respectively. Absolute bioavailability was 73.4, 69.0 and 78.4%, respectively.

After deep subcutaneous administration of Somatuline Autogel 60, 90 and 120 mg to patients with acromegaly, lanreotide concentrations increase to achieve average maximum serum concentrations of 1.6, 3.5 and 3.1ng/mL, respectively. These values of Cmax are achieved during the first day after the administration at 6, 6 and 24 hours. From the peak serum levels of lanreotide, concentrations decrease slowly following first-order kinetics and 4 weeks after the administration mean lanreotide serum levels were 0.7, 1.0 and 1.4 ng/mL,respectively.

Steady state serum levels of lanreotide were reached, on average, after 4 injections every 4 weeks. After repeated dose administration every 4 weeks the average values of Cmax at steady state were 3.8, 5.7 and 7.7ng/mL for 60, 90 and 120 mg respectively, the average Cmin values obtained being 1.8, 2.5 and 3.8ng/mL. The peak trough fluctuation index was moderate ranging from 81 to 108%.

Linear pharmacokinetic release profiles were observed after deep subcutaneous administration of Somatuline Autogel 60, 90 and 120 mg in patients with acromegaly.

Trough lanreotide serum levels obtained after three deep subcutaneous injections of Somatuline Autogel 60, 90 or 120 mg given every 28 days are similar to the steady-state trough lanreotide serum levels obtained in patients with acromegaly previously

treated with intramuscular administrations of lanreotide 30 mg prolonged release microparticles (Somatuline LA) every 14, 10 or 7 days, respectively.

Lanreotide serum levels of 1ng/mL are able to suppress GH to < 5ng/mL in more than 60% of patients studied. Lanreotide serum levels of 2.5ng/mL are able to suppress GH to < 5ng/mL in more than 90% of patients studied.

In a population PK analysis in 290 GEP-NET patients receiving Somatuline Autogel 120 mg, rapid initial release was seen with mean Cmax values of 7.49 ± 7.58 ng/mL reached within the first day after a single injection. Steady-state concentrations were reached after 5 injections of Somatuline Autogel 120 mg every 28 days and were sustained up to the last assessment (up to 96 weeks after the first injection). At steady-state the mean Cmax values were 13.9 ± 7.44 ng/mL and the mean trough serum levels were 6.56 ± 1.99 ng/mL. The mean apparent terminal half-life was 49.8 ± 28.0 days.

Renal/Hepatic impairment

Subjects with severe renal impairment show an approximately 2-fold decrease in total serum clearance of lanreotide, with a consequent increase in half-life and AUC. In subjects with moderate to severe hepatic impairment, a reduction in clearance was observed (30%). Volume of distribution and mean residence time increased in subjects with all degrees of hepatic insufficiency.

No effect on clearance of lanreotide was observed in a population PK analysis of GEP-NET patients including 165 with mild and moderate renal impairment (106 and 59 respectively) treated with Somatuline Autogel. GEP-NET patients with severely impaired renal function were not studied.

No GEP-NET patients with hepatic impairment (as per Child-Pugh score) were studied.

It is not necessary to alter the starting dose in patients with renal or hepatic impairment, as lanreotide serum concentrations in these populations are expected to be well within the range of serum concentrations safely tolerated in healthy subjects.

Elderly patients

Elderly subjects show an increase in half-life and mean residence time compared with healthy young subjects. It is not necessary to alter the starting dose in elderly patients, as lanreotide serum concentrations in this population are expected to be well within the range of serum concentrations safely tolerated in healthy subjects.

In a population PK analysis of GEP-NET patients including 122 aged 65 to 85 years, no effect of age on clearance and volume of distribution of lanreotide was observed.

5.3 Preclinical safety data

In carcinogenic bioassay studies conducted in rats and mice, no systemic neoplastic changes were observed at doses in excess of those achieved in humans at therapeutic doses. Increased incidence of subcutaneous tumours

were observed at the injection sites likely due to the increased dose frequency in animals (daily) compared to monthly dosing in humans and therefore may not be clinically relevant.

In in vitro and in vivo standard battery tests, lanreotide did not show any genotoxic potential.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Water for injections

Glacial acetic acid (for pH adjustment)

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

2 years.

After opening the protective laminated pack, the product should be administered immediately.

6.4 Special precautions for storage

Store in refrigerator between +2°C and +8°C in its original package.

6.5 Nature and contents of container

SOMATULINE AUTOGEL is supplied in a pre-filled syringe (clear polypropylene) fitted with an automatic safety system, a needle (stainless steel), a plastic needle sheath (LDPE) and a plunger stopper (bromobutyl rubber).

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

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

6.6 Special precautions for disposal

The solution for injection in a pre-filled syringe is ready for use.

For immediate and single use following first opening.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Ipsen Limited

190 Bath Road

Slough, Berkshire

SL1 3XE, UK

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 34926/0007

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

16 October 2001

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

21/04/2015

製品概要

1. 医薬品名

Somatuline® Autogel® 120 mg、注射液充てん済みシリンジ

2. 成分及び含量

ランレオチド（I.N.N.）120 mg（酢酸塩）

各シリンジには、実際のランレオチドの注入量が 120 mg になるよう、注射液 1 mg につき 0.246 mg のランレオチドを含有するランレオチド酢酸塩の過飽和溶液が充てんされている。

添加物については第 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

注射液充てん済みシリンジ

白色～微黄色の半固形製剤

4. 臨床的特性

4.1 治療適応症

Somatuline Autogel は以下の治療に用いられる。

- 手術及び／又は放射線治療後も成長ホルモン（GH）及び／又はインスリン様成長因子（IGF-1）の血中濃度が依然として異常である、又は内科的治療を必要とする先端巨大症患者の治療。先端巨大症における治療目的は、GH 値及び IGF-1 値を正常値まで下げることである。
- 切除不能、局所進行又は転移性の中腸及び膵臓を原発とする、又は原発不明（後腸部原発を除く）のグレード 1 及びグレード 2 の一部（Ki67 指数が 10%未満）の膵・消化管神経内分泌腫瘍（GEP-NET）の成人患者の治療（第 5.1 項参照）。
- 神経内分泌（特にカルチノイド）腫瘍に関連する症状の治療。

4.2 用法・用量

用量

先端巨大症

ソマトスタチンアナログの投与を初めて受ける患者に対しては、Somatuline Autogelの推奨開始用量を、28日毎に60 mgとする。

過去に Somatuline LA 30 mg の投与を 14 日毎に受けていた患者の場合、Somatuline Autogel の開始用量は 28 日毎に 60 mg、Somatuline LA 30 mg の投与を 10 日毎に受けていた患者の場合、Somatuline Autogel の開始用量は 28 日毎に 90 mg、Somatuline LA 30 mg の投与を 7 日毎に受けていた患者の場合、Somatuline Autogel の開始用量は 28 日毎に 120 mg とする。

それ以降は、すべての患者に対して、患者の反応（症状の軽減及び／又はGH及び／又はIGF-1濃度の低下により判断）に応じて個々に用量を調節する。

期待する反応が得られない場合は、用量を増量してもよい。

GH 濃度が 1 ng/mL（約 2 mU/L）未満で、血清 IGF-1 濃度が正常化し、先端巨大症の可逆的徴候のほとんどが消失した患者については、月間投与量を減量する。該当する場合、Somatuline Autogel 120 mg の投与間隔を 42 又は 56 日に延長して月間投与量を減量することができる。

28 日毎に Somatuline Autogel 60 mg 又は 90 mg の投与を受け、適切に管理されている〔GH 濃度が 1ng/mL（約 2mU/L）超、2.5ng/mL（約 5 mU/L）以下、及び IGF-1 濃度が正常〕患者については、投与量を維持、又は Somatuline Autogel 120 mg を長い投与間隔（それぞれ 56 又は 42 日）で投与することもできる。

臨床症状及び生化学的検査値が十分に管理されていない〔GH濃度が依然として2.5 ng/mL（約5 mU/L）超、又はIGF-1濃度が（年齢を合わせた）標準値よりも高い〕患者については、Somatuline Autogelの用量を最高120 mgまで増量し、28日毎に投与する。

すべての患者に対して、症状、GH濃度及びIGF-1濃度の定期的なモニタリングを長期に渡って行う。

切除不能、局所進行又は転移性の中腸及び膵臓を原発とする、又は原発不明（後腸部原発を除く）のグレード1及びグレード2の一部（Ki67指数が10%未満）の膵・消化管神経内分泌腫瘍の成人患者の治療。

推奨用量は、28 日毎に Somatuline Autogel 120 mg を投与。腫瘍管理に本剤の投与が必要な限り投与を継続する。

神経内分泌腫瘍に関連する症状の治療

推奨開始用量は、28日毎に60～120 mgとする。

症状改善の程度に応じて用量を調節する。

腎障害及び／又は肝障害

ランレオチドは治療域が広いため、腎機能障害患者又は肝機能障害患者に対して用量を調節する必要はない（第 5.2 項を参照）。

高齢患者

ランレオチドは治療域が広いため、高齢患者に対して用量を調節する必要はない（第 5.2 項を参照）。

小児集団

小児及び青少年における Somatuline Autogel の安全性及び有効性に関するデータが不足しているため、使用は推奨されない。

投与方法

Somatuline Autogelは、臀部外側上四分の一に深部皮下投与する。

先端巨大症の治療又は神経内分泌腫瘍に関連する症状の治療のためにSomatuline Autogelの投与を継続して受けている患者については、適切なトレーニングを受けた患者又は第三者が本剤を投与することができる。自己注射の場合は、大腿の外側上部に注射する。

注射を患者自身又は第三者が行うべきか、医療従事者が判断する。

注射部位に関わらず、皮膚を平坦にし、針を皮膚に垂直に刺し、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。

4.3 禁忌

ランレオチド若しくは関連ペプチド、又は第 6.1 項に記載の添加物のいずれかに対する過敏症

4.4 特別な警告及び使用上の注意

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。

動物及びヒトにおける薬理試験から、ランレオチドがソマトスタチン及び他のソマトスタチンアナログと同じく、インスリン及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、ランレオチドの投与を受けている患者では、高血糖又は低血糖を来たすおそれがある。ランレオチドの投与開始時又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。

先端巨大症患者においてランレオチド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%未満）である。臨床所見に応じて甲状腺機能の検査を実施する。

基礎心疾患のない患者では、ランレオチドにより、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。ランレオチド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、ランレオチドの投与開始を慎重に行う必要がある（第 4.5 項を参照）。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

ランレオチドの薬理的消化管作用によりシクロスポリン等の併用薬の腸管吸収が低下するおそれがある。シクロスポリンとランレオチドを併用すると、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。

ランレオチドの血清タンパク質への適度な結合を考慮すると、高度に血漿を結合した薬物と相互作用する可能性は低い。

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、ランレオチドに関連した相加的な若干の心拍数低下作用が起こるおそれがある。このような併用薬は、用量調節を要することがある。

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。ランレオチド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。

4.6 受胎能への影響並びに妊婦及び授乳婦への投与

妊婦への投与

動物を用いた試験では、器官形成期中の本剤投与に関連した催奇形作用のエビデンスは示されなかった。

少数ではあるがランレオチドの投与を受けた妊婦に関するデータから、ランレオチドの妊娠又は胎児／新生児の健康への悪影響は示されていない。現時点では、その他の関連疫学データは得られていない。

動物試験から常にヒトでの反応を予測できるわけではないため、妊婦への投与は、その必要性が明らかな場合にのみとする。

授乳婦への投与

本剤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が多いため、授乳期にランレオチドを投与する場合は注意すること。

受胎能への影響

ヒトの治療用量を上回る用量において、雌ラットで GH 分泌の抑制による受胎能の低下が観察された。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

Somatuline Autogelは、自動車の運転及び機械操作の能力に軽度若しくは中等度の影響を及ぼす。自動車の運転及び機械操作能力への影響に関する研究はこれまで行われていない。

しかしながら、Somatuline Autogel 投与による浮動性めまいが報告されている（第 4.8 項参照）。影響がある場合は、自動車の運転や機械の操作は行わないこと。

4.8 好ましくない作用

臨床試験においてランレオチドの投与を受けている先端巨大症患者及び膵・消化管神経内分

泌腫瘍患者から報告された好ましくない作用を、器官系別及び以下の分類別に記載する。

極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上、1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上、1/100 未満）

ランレオチドの投与後に予想される主な副作用は、胃腸障害（最もよく報告される胃腸障害は下痢及び腹痛で、通常は軽度又は中等度の一過性）、胆石症（しばしば無症候性）及び注射部位反応（疼痛、小結節、硬結）である。

好ましくない作用のプロファイルは、すべての適応症において同様である。

器官別大分類	**極めて高頻度（1/10以上）**	**高頻度（1/100以上、1/10未満）**	**低頻度（1/1,000以上、1/100未満）**	**市販後安全性調査（頻度は不明）**
代謝および栄養障害		低血糖症、 食欲減退**、 高血糖、 糖尿病		
精神障害			不眠症*	
神経系障害		浮動性めまい、 頭痛、 嗜眠**		
心疾患		洞性徐脈*		
血管障害			ほてり*	
胃腸障害	下痢 軟便*、 腹痛	悪心、 嘔吐、 便秘、 鼓腸、 腹部膨満、 腹部不快感	変色便*	膵炎
		消化不良、 脂肪便**		
肝胆道系疾患	胆石症	胆管拡張*		
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛**、 筋痛**		
皮膚および皮下組織障害		脱毛、 貧毛症*		

器官別大分類	極めて高頻度（1/10以上）	高頻度（1/100以上、1/10未満）	低頻度（1/1,000以上、1/100未満）	市販後安全性調査（頻度は不明）
全身障害および投与局所様態		無力症、 疲労、 注射部位反応（疼痛、腫瘤、硬結、小結節、そう痒）		
検査		ALAT増加*、 ASAT異常*、 ALAT異常*、 血中ビリルビン増加*、 血中ブドウ糖増加*、 グリコヘモグロビン増加*、 体重減少、 膵酵素減少**	ASAT増加*、 血中アルカリホスファターゼ増加*、 血中ビリルビン異常*、 血中ナトリウム減少*	
免疫系障害				アレルギー反応（血管浮腫、アナフィラキシー、過敏症を含む）

*先端巨大症患者を対象に実施されたさまざまな試験に基づく。

**膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象に実施されたさまざまな試験に基づく

副作用が疑われる事象の報告

医薬品承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要である。それにより、医薬品の利益とリスクのバランスについて継続したモニタリングが可能となる。医療従事者は、イエローカードスキーム（www.mhra.gov.uk/yellowcard）を介して、副作用が疑われるすべての事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

過量投与が起きた場合は、症状管理を適応する。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：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。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、及び傍分泌機能の阻害因子となる。ランレオチドはヒトソマトスタチン受容体（SSTR）2及び5に高い親和性を示し、ヒトSSTR 1、3、及び4に対する結合親和性は低い。ヒトSSTR 2及び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、天然ソマトスタチンよりも活性が高く、作用時間が長い。

ソマトスタチンと同じく、ランレオチドは外分泌抑制作用を示す。ランレオチドは、モチリン、胃抑制ペプチド、及び膵ポリペプチドの基礎分泌を阻害するが、空腹時のセクレチン又はガストリンの分泌に重大な影響は及ぼさない。また、膵・消化管神経内分泌腫瘍を有する血漿中クロモグラニンA濃度及び尿中5-HIAA（5-ヒドロキシインドール酢酸）濃度の高い患者において、これらの腫瘍マーカーの濃度を下げる。ランレオチドは上腸間膜動脈及び門脈の食事性血流量増加を著しく阻害する。また、プロスタグランジンE1の刺激による空腸の水分、ナトリウム、カリウム及び塩化物の分泌を著しく抑える。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。

1件の非盲検試験では、巨大下垂体腫瘍と診断された治療歴のない先端巨大症患者90例に対してSomatuline Autogel 120 mgを48週間28日毎に投与した。試験期間中に下垂体の手術又は放射線治療が必要になると思われた患者は除外した。

第48週では、患者の63%で20%以上の腫瘍体積の減少（有効性の主要評価項目）が認められたが、統計的有意に達しなかった（95%信頼区間：52～73%）。24例（27%）では20%未満の減少、9例（10%）では腫瘍体積の増加が観察された。

腫瘍体積の平均減少率は 26.8%であった。患者の 77.8%は GH 濃度が 2.5 g/L 未満、50%は IGF-1 濃度が正常化していた。患者の 43.5%は、IGF-1 濃度が正常化し、GH 濃度が 2.5 µg/L 未満であった。

疲労（56.5%）、過剰発汗（66.1%）、関節痛（59.7%）及び軟部組織腫脹（66.1%）などの先端巨大症の症状の緩和が被験者から報告された。頭痛緩和の報告は少なかった（38.7%）。

腫瘍体積並びにGH及びIGF-1濃度の減少が第12週から観察され、48週間続いた。

Somatuline Autogelの投与を4ヵ月以上継続して受けている先端巨大症患者を対象とした非盲検、比較対照試験の試験期間中、適切な注射トレーニングを受けた患者自身又は配偶者によってSomatuline Autogelの投与を受けた患者の93%は、非監視下で注射を行うことができると判断された（GH及びIGF-1濃度の維持）。

ランレオチドの増殖抑制作用を評価するために、膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象に、Somatuline Autogelの第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照試験（96週間の固定期間）を実施した。

28 日毎に Somatuline Autogel 120 mg を投与する群（101 例）又はプラセボを投与する群（103 例）のいずれかに患者を 1 対 1 の割合で無作為に割り付けた。無作為化は、試験登録時の治療歴及びベースライン時の増悪の有無〔3～6 ヵ月のスクリーニング期間に固形癌の治療効果判定のためのガイドライン（RECIST ガイドライン）1.0 版を用いて評価〕により層別化した。

被験者は、膵臓（44.6%）、中腸（35.8%）、後腸（6.9%）又はその他／不明（12.7%）を原発とする高分化型又は中分化型の腫瘍であると組織学的に確認された手術不能な転移性及び／又は局所進行性腫瘍を有していた。

膵・消化管神経内分泌腫瘍患者の69%は、増殖指数Ki67が2%以下（全患者集団の50.5% ）又は有糸分裂指数が2/10 HPF未満（全患者集団の18.5%）と定義されるグレード1（G1）の腫瘍を有していた。膵・消化管神経内分泌腫瘍患者の30%は、グレード2（G2）の腫瘍を有していた（Ki67指標が2%超、10%未満と定義される）。患者の1%については、グレード分類することができなかった。この試験では、細胞増殖指標の高い（Ki67指標が10%以上、20%以下）G2の膵・消化管神経内分泌腫瘍患者及びG3の膵・消化管神経内分泌癌患者（Ki67指標が20%超）は除外された。

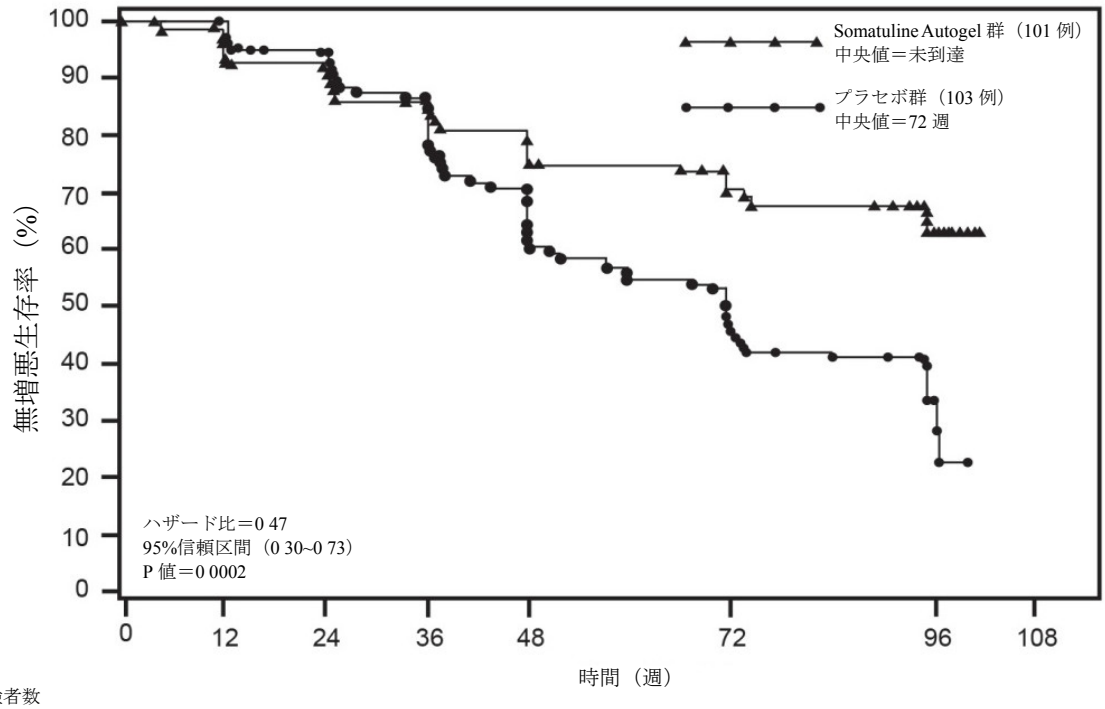
全体として、患者の 52.5%は肝臓の腫瘍細胞量が 10%以下、14.5%は腫瘍細胞量が 10%超 25%以下、33%は腫瘍細胞量が 25%超であった。

主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）で、 初回投与から 96 週間以内の疾患増悪までの時間（RECIST ガイドライン 1.0 版による）若しくは死亡までの時間により評価した。PFS の解析には、第三者による中央判定による増悪の放射線評価を用いた。

表 1　　第Ⅲ相試験の有効性の結果

無増悪生存期間の中央値（週）		ハザード比（95%信頼区間）	増悪又は死亡リスクの減少	P値
Somatuline Autogel群（101例）	プラセボ群（103例）			
96週超	72.00週（95%信頼区間：48.57, 96.00）	0.470（0.304, 0.729）	53%	0.0002

図 1　　カプラン・マイヤー法による無増悪生存曲線

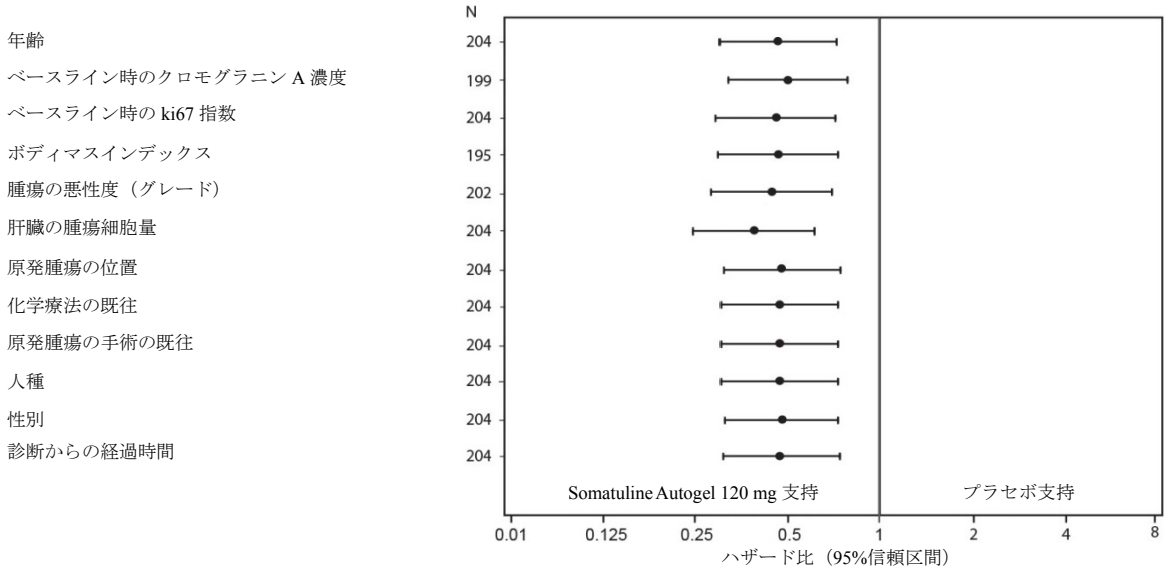


At Risk 被験者数								
Somatuline Autogel 群	101	94	84	78	71	61	40	0
プラセボ群	103	101	87	76	59	43	26	0

図2に示すように、増悪又は死亡リスクを低減するランレオチドの有益な効果は、原発腫瘍の位置、肝臓の腫瘍細胞量、化学療法の既往、ベースライン時のKi67指数、腫瘍の悪性度又はその他の事前に明記された特性に関わらず一貫していた。

Somatuline Autogel投与の臨床的に意味のある有益性は、全試験対象集団の膵臓、中腸及びその他の部位を原発とする若しくは原発不明の腫瘍を有する患者において観察された。後腸腫瘍患者の数は少なく（14/204例）、このサブグループにおける結果の解釈を困難にした。入手したデータからは、これらの患者においてランレオチドの有益性は示されなかった。

図 2　　Cox 比例ハザードモデル PFS の共変量解析の結果



注：すべての HR は、ランレオチド Autogel 対プラセボに対しての相対ハザードとする。共変量に対する結果は、治療、ベースライン時の増悪、試験登録時の治療歴、及び垂直軸に示した用語に関して Cox 比例ハザードモデルを用いて導いた。

延長試験においてプラセボから非盲検下での Somatuline Autogel 投与へのクロスオーバーが 45.6%の患者（47/103 例）で行われた。

小児患者

欧州医薬品庁は、先端巨大症及び下垂体性巨人症の小児患者集団の全サブセットにおける Somatuline Autogel の試験結果を提出する義務を免除した（小児への投与に関する情報については第 4.2 項を参照）。欧州医薬品庁は、免除一覧に膵・消化管神経内分泌腫瘍（神経芽腫、神経節芽腫、褐色細胞腫を除く）を記載した。

5.2　薬物動態特性

健康被験者におけるランレオチド静注後の内因性薬物動態パラメータから、血管外への分布は少なく、定常状態分布容積が 16.1 L であることが示された。総クリアランスは 23.7 L/時間、消失半減期は 1.14 時間及び平均滞留時間は 0.68 時間であった。

排泄を評価した試験では、ランレオチドの 5%未満が尿中に排泄され、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。

健康被験者では Somatuline Autogel 60、90 及び 120 mg の深部皮下投与後、ランレオチドの濃度が上昇し、平均最高血清中濃度（それぞれ 4.25、8.39 及び 6.79 ng/mL）に到達する。投

与後 8、12 及び 7 時間（中央値）でこれらの Cmax 値に到達する。濃度は、ランレオチドの最高血清中濃度から 1 次速度式に従って徐々に減少し、消失半減期はそれぞれ、23.3、27.4 及び 30.1 日である。投与から 4 週間後のランレオチドの平均血清濃度は、それぞれ 0.9、1.11 及び 1.69 ng/mL であった。絶対生物学的利用率は、それぞれ 73.4、69.0、78.4%であった。

先端巨大症患者では Somatuline Autogel 60、90 及び 120 mg の深部皮下投与後、ランレオチドの濃度が上昇し、平均最高血清中濃度（それぞれ 1.6、3.5 及び 3.1 ng/mL）に到達する。投与後 1 日以内に、6、6 及び 24 時間（中央値）でこれらの Cmax 値に到達する。濃度は、最高血清中濃度から 1 次速度式に従って徐々に減少し、投与から 4 週間後のランレオチドの平均血清中濃度はそれぞれ 0.7、1.0 及び 1.4 ng/mL であった。

平均4週間毎の4回の注射後、ランレオチドの定常状態での血清中濃度に達した。Somatuline Autogel 60、90及び120 mgを4週間毎に反復投与したところ、定常状態でのCmaxの平均値は、それぞれ 3.8、5.7及び7.7 ng/mLとなった。平均Cmin値は、それぞれ1.8、2.5及び3.8 ng/mLとなった。ピーク値トラフ値変動指数は、81～108%の範囲で中程度であった。

先端巨大症患者ではSomatuline Autogel 60、90及び120 mgの深部皮下投与後、線形の薬物動態放出プロファイルが観察された。

Somatuline Autogel 60、90 若しくは 120 mg を 28 日毎に 3 回、深部皮下注射した後のランレオチドの血清中トラフ濃度は、過去にランレオチド 30 mg〔徐放性微粒子製剤（Somatuline LA）〕の筋注を 14、10 又は 7 日毎に受けた先端巨大症患者で得られた定常状態でのランレオチドの血清中トラフ濃度と同様である。

ランレオチドの血清中濃度が1 ng/mLの場合、試験対象患者の60%以上において、GH濃度を5 ng/mL未満に抑制することができる。ランレオチドの血清中濃度が2.5 ng/mLの場合、試験対象患者の90%以上において、GH濃度を5 ng/mL未満に抑制することができる。

Somatuline Autogel 120 mgの投与を受けた膵・消化管神経内分泌腫瘍患者290例を対象とした母集団薬物動態解析において、単回投与後1日以内に、迅速な初期放出が認められ、Cmax平均値は1日目に7.49±7.58 ng/mLとなった。Somatuline Autogel 120 mgを28日毎に5回注射したところ、定常状態の濃度に到達し、最終評価時（初回投与から最長96週間）まで持続した。定常状態のCmax平均値は13.9±7.44 ng/mL、平均血清中トラフ濃度は6.56±1.99 ng/mLとなった。見かけの消失半減期の平均値は49.8±28.0日であった。

腎障害又は肝障害のある患者への投与

重度の腎障害のある患者では、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、半減期及び AUC が上昇した。中等度から重度の肝障害のある被験者では、クリアランスの減少がみられた（30%）。すべての重症度の肝機能不全患者において、分布容積及び平均滞留時間は増加した。

Somatuline Autogel の投与を受けた軽度及び中等度の腎障害（それぞれ 106 例及び 59 例）を持つ膵・消化管神経内分泌腫瘍患者 165 例を対象とした母集団薬物動態解析において、ランレオチドのクリアランスへの影響は認められなかった。重度の腎機能障害を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者は研究対象ではなかった。

肝機能障害（Child-Pugh スコアによる）を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者も研究対象ではなかった。

腎又は肝障害患者におけるランレオチドの血清中濃度は、健康被験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ると考えられるため、腎又は肝障害患者に関して投与開始量を変更する必要はない。

高齢患者への投与

高齢患者は、健康若年被験者と比較して半減期及び平均滞留時間が長い。高齢者におけるランレオチドの血清中濃度は、健康被験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ると考えられるため、高齢患者に関して投与開始量を変更する必要はない。

65～85 歳の膵・消化管神経内分泌腫瘍患者 122 例を対象とした母集団薬物動態解析において、年齢がランレオチドのクリアランス及び分布容積に及ぼす影響は認められなかった。

5.3 非臨床安全性データ

ラット及びマウスを用いて実施した癌原性試験では、ヒトの治療用量を上回る用量でも、全身に腫瘍性の変化は観察されなかった。注射部位で皮下腫瘍の発生率の増加が観察されたが、おそらく、ヒトでの投与頻度（1 ヵ月毎）と比べて動物での投与頻度が高い（毎日）ことが原因と思わる。したがって、臨床的に重要ではないと考えられる。

in vitro 及び in vivo の標準バッテリー試験において、ランレオチドはいかなる遺伝毒性も示さなかった。

6. 薬剤に関する詳細

6.1 添加物

注射用水

氷酢酸（pH調整用）

6.2 配合禁忌

該当しない

6.3 有効期限

2年

ラミネートパック開封後、ただちに投与する。

6.4 貯蔵時の特別な注意

原包装のまま+2～+8℃の冷蔵庫の中で保管する。

6.5 容器の種類と内容物

SOMATULINE AUTOGELは、自動安全装置、注射針（ステンレス）、プラスチック製の注射針シース（LDPE）及びプランジャーストッパー（ブロモブチルゴム）を装着した充てん済みシリンジ（透明ポリプロピレン）として供給される。

各充てん済みシリンジはラミネートパウチ(ポリプロピレン／テレフタレート／アルミニウム／ポリエチレンラミネート）内に密封包装して箱詰めされている。

1箱に自動安全装置付き充てん済みシリンジ0.5 mL 1本と注射針（1.2 mm x 2.0 mm）1本が入っている。

6.6 廃棄時の取り扱い上の注意

充てん済みシリンジ内の注射液はそのまま使える。

開封後はただちに使用し、単回使用とする。

7. 製造販売承認取得者

Ipsen Limited

190 Bath Road

Slough, Berkshire

SL1 3XE, UK

8. 製造販売承認番号

PL 34926/0007

9. 最初の承認取得日／承認更新日

2001 年 10 月 16 日

10. 本文改訂年月日

2015 年 4 月 21 日



Lanreotide Autogel

Solution for deep subcutaneous injection

COMPANY CORE SAFETY INFORMATION

Version [redacted]

CONFIDENTIAL

Date of Report: Version [redacted] *(FINAL* [redacted] *)*

[redacted]

CCSI：Page 3～8を削除した

ソマチュリン皮下注 120 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

1.7　同種同効品一覧表

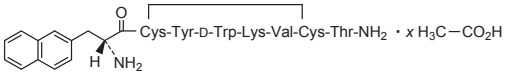
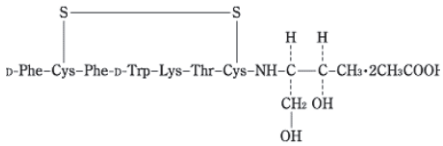
帝人ファーマ株式会社

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（ランレオチド酢酸塩、オクトレオチド酢酸塩）

<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>販売名</td><td>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</td><td>サンドスタチン LAR 筋注用キット 10mg
サンドスタチン LAR 筋注用キット 20mg
サンドスタチン LAR 筋注用キット 30mg</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>帝人ファーマ株式会社</td><td>ノバルティスファーマ株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月</td><td>2012 年 6 月</td><td>2014 年 2 月</td></tr>
<tr><td>再審査年月
再評価年月</td><td>—
—</td><td>—
—</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>劇薬、処方箋医薬品</td><td>劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>化学構造式</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>注射剤、60, 90, 120 mg/ 1 シリンジ</td><td>注射剤、10, 20, 30 mg/ 1 バイアル</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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. 膵・消化管神経内分泌腫瘍
（参考）
<table>
<tr><th></th><th colspan="3">ソマチュリン皮下注</th></tr>
<tr><th></th><th>60 mg</th><th>90 mg</th><th>120 mg</th></tr>
<tr><td>1. 先端巨大症・下垂体性巨人症</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>2. 膵・消化管神経内分泌腫瘍</td><td>－</td><td>－</td><td>○</td></tr>
</table>
○：効能あり、－：効能なし</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>効能・効果に関連する使用上の注意</td><td>(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) 膵・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。</td><td>(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。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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 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。
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。</td><td>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。</td></tr>
</table>

＊最新の添付文書を参照すること

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ランレオチド酢酸塩、オクトレオチド酢酸塩）（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
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) 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 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） 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。	(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。
警告	該当なし	該当なし
禁忌	**【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	**【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
使用上の注意	（慎重投与は該当なし）	（慎重投与は該当なし）

＊最新の添付文書を参照すること

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ランレオチド酢酸塩、オクトレオチド酢酸塩）（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. 重要な基本的注意
(1) 先端巨大症・下垂体性巨人症において、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。
(7) 膵・消化管神経内分泌腫瘍の治療に使用する場合は、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。</td><td>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) 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。
(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。</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></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></td></tr>
</table>

＊最新の添付文書を参照すること

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ランレオチド酢酸塩、オクトレオチド酢酸塩）（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	**3. 副作用** **先端巨大症・下垂体性巨人症** 承認時までの安全性評価対象 64 例中 55 例（85.9%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、注射部位硬結 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。 **膵・消化管神経内分泌腫瘍** 承認時までの安全性評価対象 32 例中 27 例（84.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、注射部位硬結 9 例（28.1%）、白色便 6 例（18.8%）、鼓腸 4 例（12.5%）、糖尿病 4 例（12.5%）等であった。 副作用の頻度については、各効能・効果に係る承認時までの国内臨床試験の結果に基づき算出した。	**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。 （専用分散液（アンプル）のサンドスタチン LAR 筋注用の承認時までの集計） 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。 （専用分散液（アンプル）のサンドスタチン LAR 筋注用の再審査終了時までの集計） 副作用の発現頻度は、専用分散液（アンプル）のサンドスタチン LAR 筋注用の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。

＊最新の添付文書を参照すること

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ランレオチド酢酸塩、オクトレオチド酢酸塩）（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)</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>胃腸</td><td>脂肪便、膵酵素減少</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、消化不良、膵炎</td></tr>
<tr><td>全身</td><td></td><td>倦怠感</td><td>異常感、疲労、発熱</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、γ-GTP 増加</td></tr>
<tr><td>皮膚・皮下組織</td><td></td><td>脱毛</td><td>発疹、蕁麻疹、紅斑</td></tr>
<tr><td>筋・骨格系</td><td>筋骨格痛、筋肉痛</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td>不眠、嗜眠</td><td></td><td>頭痛、傾眠、浮動性めまい</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>食欲減退</td><td></td><td>ヘモグロビン A1c 増加､耐糖能異常、低血糖、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、高血糖</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>免疫系</td><td>アレルギー反応（血管浮腫、アナフィラキシー、過敏症含む）</td><td></td><td></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>体重減少、高血圧</td></tr>
</table>

注）国内の臨床試験では認められず、自発報告又は海外で報告が認められている。

</td><td>

(1) **重大な副作用**

1) **アナフィラキシー**（頻度不明）：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**

<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5)、脱水</td><td>—</td><td>高血糖注5)</td><td>低血糖注5)、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、胆嚢炎</td><td>胆石症注6)</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 5）：「1　重要な基本的注意(2)」の項参照
注 6）：「1　重要な基本的注意(4)」の項参照

</td></tr>
</table>

＊最新の添付文書を参照すること

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ランレオチド酢酸塩、オクトレオチド酢酸塩）（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。	**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。
使用上の注意	**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。]	**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。〕
使用上の注意	**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。]	**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）。
使用上の注意	該当なし	**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。（専用分散液（アンプル）のサンドスタチン LAR 筋注用のデータ）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。
使用上の注意	**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又は許容される深さまで素早く刺し、プランジャーをゆっくりと 20 秒程度かけて最後まで押し切ること。 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. 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) 専用分散液は付属のものを用いること。 2) 注射針は 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) **調製方法** 1) 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読すること。 2) 調製は必ず付属の専用分散液及びバイアルアダプターを使用し、薬剤及び専用分散液を少なくとも 30 分室温で静置し、内容物を室温に戻してから行うこと。 3) 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

＊最新の添付文書を参照すること

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ランレオチド酢酸塩、オクトレオチド酢酸塩）（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 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。
添付文書作成年月	－	2015 年 3 月改訂（第 2 版）

＊最新の添付文書を参照すること

表 1.7-2　同種同効品一覧表（エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩）

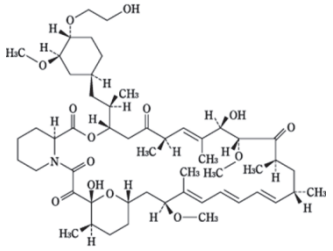
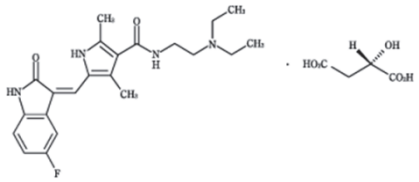
	既承認薬	既承認薬
一般的名称	エベロリムス	スニチニブリンゴ酸塩
販売名	アフィニトール錠 2.5 mg アフィニトール錠 5 mg	スーテントカプセル 12.5 mg
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	ファイザー株式会社
承認年月	アフィニトール錠 5 mg　：2010 年 1 月 アフィニトール錠 2.5 mg　：2012 年 8 月	2008 年 4 月
再審査年月 再評価年月	— —	— —
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式		
剤型・含量	1 錠中エベロリムス 2.5mg 1 錠中エベロリムス 5mg	1 カプセル中スニチニブリンゴ酸塩 16.7mg（スニチニブとして 12.5mg）
効能・効果	**1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌** **2. 神経内分泌腫瘍** **3. 手術不能又は再発乳癌** **4. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫** **5. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫**	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 膵神経内分泌腫瘍
効能・効果に関連する使用上の注意	(1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合 1）スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 2）本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。 (2)神経内分泌腫瘍の場合 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、病理組織型、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。 (3) 手術不能又は再発乳癌の場合 1）非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 2）臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及び HER2 の発現状況等について、【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。 3）本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。 (4) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合 臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径等について、【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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。	**イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌** 1.本剤の術前及び術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。 2.イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者に本剤を使用する際には慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。［「慎重投与」の項参照］ **膵神経内分泌腫瘍** 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩）（続き）

	既承認薬	既承認薬
一般的名称	エベロリムス	スニチニブリンゴ酸塩
用法・用量	**腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合** **通常、成人にはエベロリムスとして１日１回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。** **手術不能又は再発乳癌の場合** **内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして１日１回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。** **結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合** **通常、エベロリムスとして 3.0mg/㎡を１日１回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。**	**イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌** 通常、成人にはスニチニブとして1日1回50mgを4週間連日経口投与し、その後2週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 **膵神経内分泌腫瘍** 通常、成人にはスニチニブとして 1 日 1 回 37.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1 日 1 回 50mg まで増量できる。
用法･用量に関連する使用上の注意	(1) 食後に本剤を投与した場合、Cmax 及び AUC が低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。（【薬物動態】、【臨床成績】の項参照） (2) 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。 **間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準** **グレード[注1)]（症状）** / **投与の可否等** グレード1（無症候性の画像所見） / 投与継続 グレード2（症候性：日常生活に支障なし） / 症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。 グレード3（症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する） / 本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、半量の投与で再開可能とする。 グレード4（生命を脅かす：人工呼吸を要する） / 投与中止 注 1）NCI-CTCAE v3 0 (3) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、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こと。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、本剤のトラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。（「1．慎重投与」、【薬物動態】の項参照） (4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び神経内分泌腫瘍の場合 サイトカイン製剤を含む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。 (5) 手術不能又は再発乳癌の場合 エキセメスタン以外の内分泌療法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。（【臨床成績】の項参照）	1.サイトカイン製剤を含む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。 2.本剤は CYP3A4 によって代謝されるため、併用する CYP3A4 阻害剤あるいは誘導剤については可能な限り他の類薬に変更する、又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4 に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。［「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］ 3.CYP3A4 阻害剤との併用において、本剤の血漿中濃度が上昇することが報告されている。やむを得ずCYP3A4 阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。［「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］ 4.CYP3A4 誘導剤との併用において、本剤の血漿中濃度が低下することが報告されているため、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。［「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］ 5.副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。減量して投与を継続する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、12.5mg（1 減量レベル）ずつ減量すること。なお、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項も参照すること。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩）（続き）

<table>
<tr><td></td><td>既承認薬</td><td>既承認薬</td></tr>
<tr><td>一般的名称</td><td>エベロリムス</td><td>スニチニブリンゴ酸塩</td></tr>
<tr><td>用法･用量に関連する使用上の注意（続き）</td><td>(6) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合
1）本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニトール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから 2 週間後を目安にトラフ濃度を測定すること。（【薬物動態】の項参照）
2）本剤の全血中濃度を測定し、トラフ濃度が 5～15ng/mL となるように投与量を調節すること。トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から 2 週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。（「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」、【薬物動態】の項参照）</td><td>本剤の副作用が発現した場合の休薬減量基準
<table>
<tr><th>副作用</th><th>グレード 2</th><th>グレード 3</th><th>グレード 4</th></tr>
<tr><td>血液系</td><td>同一投与量を継続</td><td>副作用がグレード 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開できる。</td><td>副作用がグレード 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を 1 レベル下げて投与を再開する。</td></tr>
<tr><td>非血液系（心臓系を除く）</td><td>同一投与量を継続</td><td>副作用がグレード 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は主治医の判断により休薬前と同一投与量又は投与量を 1 レベル下げて投与を再開する。</td><td>副作用がグレード 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を 1 レベル下げて投与を再開する。もしくは主治医の判断で投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>心臓系・左室駆出率低下・心室性不整脈</td><td>副作用がグレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を 1 レベル下げて投与を再開する。</td><td>副作用がグレード 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を 1 レベル下げて投与を再開する。</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>
ただし、以下の副作用が発現した場合は、同一用量での投与の継続が可能である。
イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌：
- グレード 3～4 の血清リパーゼ増加又はアミラーゼ増加で、臨床的又は画像診断上確認された膵炎の徴候がない場合。ただし、臨床症状、臨床検査又は画像上のモニタリングを、回復するまで頻度を上げて行う。
- 臨床症状を伴わないグレード 4 の高尿酸血症及びグレード 3 の低リン血症
- グレード 3 のリンパ球減少
膵神経内分泌腫瘍：
- 臨床症状を伴わないグレード 4 の高尿酸血症及びグレード 3 の低リン血症
- 対処療法によりコントロール可能なグレード 3 又は 4 の悪心、嘔吐又は下痢
- グレード 3 又は 4 のリンパ球減少

6.膵神経内分泌腫瘍については、本剤を一定期間投与しても、重篤な有害事象がなく、十分な効果が見られない場合は、用法・用量に従って本剤を増量することができる。</td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩）（続き）

	既承認薬	既承認薬
一般的名称	エベロリムス	スニチニブリンゴ酸塩
警告	**1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法又は結節性硬化症治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。** **2. 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部 CT 検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）** **3. 肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）** **4. 本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】の項参照）**	1.本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 2.心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態（左室駆出率の変動を含む）を十分に観察すること。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］ 3.可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがある。RPLS が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］
禁忌	**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** 1.本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者 2.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** 1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ **【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）】** QT 間隔延長又はその既往歴のある患者［QT 間隔延長が悪化もしくは再発するおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）］
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)肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。〕 (2)感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕 (3)肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】の項参照） (4)高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照） (5)肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1)イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者［本剤に対する忍容性がないおそれがある。］ (2)骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪するおそれがある。］ (3)高血圧の患者［高血圧が悪化するおそれがある。］ (4)心疾患又はその既往歴のある患者［心疾患が悪化もしくは再発するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）］ (5)脳血管障害又はその既往歴のある患者［脳血管障害が悪化もしくは再発するおそれがある。］ (6)肺塞栓症又はその既往歴のある患者［肺塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある。］ (7)脳転移を有する患者［脳出血又はてんかん様発作があらわれるおそれがある。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］ (8)甲状腺機能障害のある患者［症状が悪化するおそれがある。］ (9)重度の肝障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［使用経験がない。（「薬物動態」の項参照）］

表 1.7-2　同種同効品一覧表（エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩）（続き）

	既承認薬	既承認薬
一般的名称	エベロリムス	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意	**2. 重要な基本的注意** (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。(〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「4. 副作用⑴重大な副作用」の項参照) 1）投与開始前 胸部 CT 検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。 2）投与開始後 定期的に胸部 CT 検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力［DLCO］、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。 なお、小児に対する胸部 CT 検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。 (2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性の患者において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。 (3) 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。 (4) 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。 (5) ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。	**2. 重要な基本的注意** (1) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、各投与コース開始前を含め定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照] (2) 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は定期的に血圧を測定し、必要に応じて適切な処置を行うこと。管理できない重症の高血圧が認められた場合は、休薬すること。[「重大な副作用」の項参照] (3) 腫瘍変性・縮小に伴う出血があらわれることがあるので、十分に観察を行い、定期的検査において血液検査（ヘモグロビン）等を実施すること。また、本剤を肺に腫瘍のある患者に投与すると、生命を脅かす重症の喀血又は肺出血が起こるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照] (4) 脳転移を有する患者で脳出血があらわれることがあるので、脳転移を疑う症状がなく、本剤の投与が開始された患者においても、患者を慎重に観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。 (5) 抗不整脈薬を服用している患者、不整脈につながる心疾患、徐脈もしくは電解質異常の既往のある患者に本剤を投与する場合には、Torsade de pointes を含む心室性不整脈が起こる可能性があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項及び「薬物動態」の項参照] (6) 心不全、左室駆出率低下があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。 1)本剤の投与開始前に心疾患のリスクについて、左室駆出率の測定等により確認すること。心疾患のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、うっ血性心不全の徴候及び症状について綿密な観察を行うこと。 2)左室駆出率の低下が認められた症例の多くは、第 2 コースまでに発現が認められていることから、投与初期から経胸壁心エコー図検査等の心機能検査を適宜行うこと。 3)心不全の症状が認められる場合は、投与を中止すること。また、左室駆出率が 50%未満でかつベースラインから 20%を超えて低下している患者では、休薬又は減量すること。[「重大な副作用」の項参照] (7) 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に膵酵素を含む検査を行うこと。腹痛等の膵炎を示唆する臨床症状や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行い、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

表 1.7-2　同種同効品一覧表（エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩）（続き）

	既承認薬	既承認薬
一般的名称	エベロリムス	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意		(8) 甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に甲状腺機能の検査を行い、甲状腺機能障害を有する患者には投与開始前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中に甲状腺機能障害を示唆する症状が認められた場合は、甲状腺機能の検査を行うこと。なお、まれに甲状腺機能亢進に引き続き、甲状腺機能低下を認める症例が報告されているので、十分な観察を行い、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照] (9) AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照] (10) 毛髪又は皮膚の色素脱失又は変色があらわれることがあるので、本剤を投与する場合にはその内容を適切に患者に説明すること。また、皮膚の乾燥、肥厚又はひび割れ、手掌及び足底の水疱又は発疹などがあらわれることがあるので、十分に観察を行い異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること。 (11) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。 (12) めまい、傾眠、意識消失等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩）（続き）

<table>
<tr><td></td><td>既承認薬</td><td>既承認薬</td></tr>
<tr><td>一般的名称</td><td>エベロリムス</td><td>スニチニブリンゴ酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
３．相互作用
本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝され、腸管に存在する CYP3A4 によっても代謝される。また、本剤は P 糖蛋白（Pgp）の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4 又は Pgp に影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。
CYP3A4 又は Pgp 阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4 又は Pgp に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、当該薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤のトラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。
⑴ 併用禁忌（併用しないこと）
<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>生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等）</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。</td></tr>
</table>
⑵ 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>リファンピシン
リファブチン</td><td>本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。</td><td rowspan="2">これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4 等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>抗てんかん剤
フェノバルビタール
フェニトイン
カルバマゼピン等
抗 HIV 剤
エファビレンツ
ネビラピン等
副腎皮質ホルモン剤
デキサメタゾン
プレドニゾロン等</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。</td></tr>
</table>
</td><td>
３．相互作用
本剤は主に CYP3A4 で代謝されるので、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。CYP3A4 活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また CYP 酵素を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。［「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照］
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>CYP3A4 阻害剤
アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール等）
マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン等）
HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）
グレープフルーツジュース</td><td>本剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、本剤の用量を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤等が CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP3A4 誘導剤
デキサメタゾン
フェニトイン
カルバマゼピン
リファンピシン
フェノバルビタール等
セイヨウオトギリソウ（St John’s Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>本剤の血中濃度が低下する可能性があり、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。</td><td>これらの薬剤等が CYP3A4 の代謝活性を誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤
イミプラミン
ピモジド等</td><td>QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>抗不整脈薬
キニジン
プロカインアミド
ジソピラミド
ソタロール等</td><td>QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩）（続き）

<table>
<tr><td></td><td>既承認薬</td><td>既承認薬</td></tr>
<tr><td>一般的名称</td><td>エベロリムス</td><td>スニチニブリンゴ酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)併用注意（併用に注意すること）（続き）
<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>アゾール系抗真菌剤
イトラコナゾール
ボリコナゾール
フルコナゾール等</td><td>本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td><td>代謝酵素（CYP3A4 等）の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>マクロライド系抗生物質
エリスロマイシン
クラリスロマイシン
テリスロマイシン等
カルシウム拮抗剤
ベラパミル
ニカルジピン
ジルチアゼム等
HIV プロテアーゼ阻害剤
ネルフィナビル
インジナビル
ホスアンプレナビル
リトナビル等</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td><td></td></tr>
<tr><td>不活化ワクチン
不活化インフルエンザワクチン等</td><td>ワクチンの効果が得られないおそれがある。</td><td>免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。</td></tr>
<tr><td>セイヨウオトギリソウ（St John’s Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。</td><td>セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>グレープフルーツジュース</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けること。</td><td>グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩）（続き）

	既承認薬	既承認薬
一般的名称	エベロリムス	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意	⑵ **併用注意（併用に注意すること）**（続き）	

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	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素（CYP3A4 等）の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
ミダゾラム（経口剤：国内未販売）等	ミダゾラム（経口剤：国内未販売）との併用により、ミダゾラムの Cmax が 25%、AUC が 30%上昇したとの報告がある。	本剤が CYP3A4 の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩）（続き）

	既承認薬	既承認薬
一般的名称	エベロリムス	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意	**4．副作用** 転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与 274 例（日本人 15 例を含む）中、副作用は 248 例（90.5%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）120 例（43.8%）、発疹 81 例（29.6%）、貧血 77 例（28.1%）、疲労 68 例（24.8%）、下痢 65 例（23.7%）、無力症 63 例（23.0%）、食欲減退 57 例（20.8%）、高コレステロール血症 54 例（19.7%）、悪心 53 例（19.3%）、粘膜の炎症 48 例（17.5%）、嘔吐 48 例（17.5%）、末梢性浮腫 46 例（16.8%）、高トリグリセリド血症 44 例（16.1%）、咳嗽 41 例（15.0%）、そう痒症 39 例（14.2%）、感染症 39 例（14.2%）、皮膚乾燥 36 例（13.1%）、鼻出血 34 例（12.4%）、呼吸困難 28 例（10.2%）、味覚異常 28 例（10.2%）等であった。 （試験終了時の集計） 膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与 204 例（日本人 23 例を含む）中、副作用は 195 例（95.6%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）131 例（64.2%）、発疹 99 例（48.5%）、下痢 70 例（34.3%）、疲労 66 例（32.4%）、感染症 49 例（24.0%）、末梢性浮腫 45 例（22.1%）、悪心 41 例（20.1%）、食欲減退 41 例（20.1%）、頭痛 40 例（19.6%）、鼻出血 36 例（17.6%）、貧血 35 例（17.2%）、味覚異常 35 例（17.2%）、体重減少 34 例（16.7%）、嘔吐 31 例（15.2%）、そう痒症 30 例（14.7%）、高血糖 28 例（13.7%）、血小板減少症 27 例（13.2%）、無力症 26 例（12.7%）、爪の障害 26 例（12.7%）、肺臓炎 25 例（12.3%）、発熱 24 例（11.8%）、咳嗽 23 例（11 3%）、高コレステロール血症 21 例（10.3%）、皮膚乾燥 21 例（10.3%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計） 消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与 202 例（日本人 7 例を含む）中、副作用は 193 例（95.5%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）127 例（62.9%）、下痢 63 例（31.2%）、疲労 62 例（30.7%）、感染症 59 例（29.2%）、発疹 55 例（27.2%）、末梢性浮腫 52 例（25.7%）、悪心 35 例（17.3%）、無力症 33 例（16.3%）、貧血 33 例（16.3%）、食欲減退 32 例（15.8%）、味覚異常 30 例（14.9%）、肺臓炎 27 例（13.4%）、咳嗽 26 例（12.9%）、そう痒症 26 例（12.9%）、発熱 22 例（10.9%）、高血糖 21 例（10.4%）、呼吸困難 21 例（10.4%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計） エストロゲン受容体（estrogen receptor、ER）陽性かつ HER2 陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与 482 例（日本人 71 例を含む）中、副作用は 465 例（96 5%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）309 例（64.1%）、発疹 163 例（33.8%）、疲労 115 例（23.9%）、食欲減退 96 例（19.9%）、下痢 94 例（19.5%）、味覚異常 92 例（19.1%）、悪心 85 例（17.6%）、感染症 77 例（16.0%）、肺臓炎 72 例（14.9%）、体重減少 66 例（13.7%）、貧血 55 例（11.4%）、鼻出血 54 例（11.2%）、高血糖 51 例（10.6%）、血小板減少症 50 例（10.4%）、そう痒症 48 例（10.0%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計）	**4. 副作用** 国内臨床試験において、本剤を投与された 93 例全例において副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少 77 例（82.8%）、好中球減少 74 例（79.6%）、白血球減少 73 例（78.5%）、皮膚変色 68 例（73.1%）、手足症候群 64 例（68.8%）、食欲不振 62 例（66.7%）、疲労 59 例（63.4%）、下痢 59 例（63.4%）、貧血 55 例（59.1%）、高血圧 55 例（59.1%）、肝機能異常［AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP 増加］55 例（59.1%）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（エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩）（続き）

	既承認薬	既承認薬
一般的名称	エベロリムス	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意	進行性胃癌（未承認）患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験において、本剤投与 53 例中、副作用は 52 例（98.1%）にみられた。主な副作用は、口内炎 38 例（71.7%）、食欲不振 25 例（47.2%）、発疹 23 例（43.4%）、疲労 22 例（41.5%）、悪心 13 例（24.5%）、そう痒症 10 例（18.9%）、味覚異常 9 例（17.0%）、血小板減少症 8 例（15.1%）、下痢 8 例（15.1%）、肺臓炎 8 例（15.1%）、発熱 6 例（11.3%）等であった。 （試験終了時の集計） 結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与 79 例（日本人 7 例を含む）中、副作用は 76 例（96.2%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）59 例（74.7%）、感染症 33 例（41.8%）、高コレステロール血症 18 例（22.8%）、ざ瘡 12 例（15.2%）、疲労 10 例（12.7%）、貧血 8 例（10.1%）、LDH 増加 8 例（10.1%）、白血球減少症 8 例（10.1%）、悪心 8 例（10.1%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計） 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験において、本剤投与 78 例中、副作用は 67 例（85.9%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）47 例（60.3%）、感染症 23 例（29.5%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計） 副作用の頻度については、承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であらわれていない副作用については頻度不明とした。	
使用上の注意	(1) **重大な副作用** 1）**間質性肺疾患**（15.1%）：**間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、肺毒性等を含む）**があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。（【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1．慎重投与」、「2．重要な基本的注意」の項参照） 2）**感染症**（21.8%）：細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症（ニューモシスチス肺炎を含む肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。（【警告】、「2．重要な基本的注意」の項参照） 3）**腎不全**（1.0%）：重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した例も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休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2．重要な基本的注意」の項参照）	(1) **重大な副作用** 1)**骨髄抑制** 汎血球減少（0.2%[注1)]）、血小板減少（82.8%）、白血球減少（78.5%）、好中球減少（79.6%）、貧血（59.1%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)**感染症** 好中球減少の有無にかかわらず肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎等の重篤な感染症（頻度不明[注2)]）があらわれることがあり、死亡例も報告されている。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。 3)**高血圧（59.1%）** 高血圧があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。 4)**出血** 鼻出血（23.7%）、皮下出血（16.1%）、口腔内出血（6.5%）、性器出血（2.2%）、喀血（3.2%）、結膜出血（1.1%）、腫瘍出血（1.1%）、消化管出血（7.5%）、脳出血（0.3%[注1)]）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩）（続き）

	既承認薬	既承認薬
一般的名称	エベロリムス	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意	4）**高血糖**（10.1%）、**糖尿病の発症又は増悪**（2.7%）：高血糖の発現、糖尿病が発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。（「2．重要な基本的注意」の項参照） 5）**貧血**（16.8%）、**ヘモグロビン減少**（2.3%）、**白血球減少**（5.5%）、**リンパ球減少**（4.6%）、**好中球減少**（5.5%）、**血小板減少**（10.6%）：貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。（「2．重要な基本的注意」の項参照） 6）**口内炎**（61.0%）：口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。 7）**アナフィラキシー**（頻度不明）：アナフィラキシー（呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8）**急性呼吸窮迫症候群**（0.2%）：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等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）**肺塞栓症**（0.6%）、**深部静脈血栓症**（0.2%）：肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 10）**悪性腫瘍（二次発癌）**（0.1%）：悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11）**進行性多巣性白質脳症（PML）**（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 12）**BKウイルス腎症**（頻度不明）：BKウイルス腎症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投与を中止し、適切な処置を行うこと。 13）**血栓性微小血管障害**（頻度不明）：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害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投与を中止し、適切な処置を行うこと。	5)**消化管穿孔** 腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし、消化管穿孔（0.2%[注1)]）又は消化管瘻（頻度不明[注2)]）があらわれることがある。また、消化管穿孔については、腫瘍の急激な壊死・縮小を伴わず発現した例も報告されている。観察を十分行い、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。 6)**QT間隔延長（6.5%）、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）（0.3%[注1)]）** QT間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7)**心不全（3.2%）、左室駆出率低下（9.7%）** 心不全、左室駆出率低下があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8)**肺塞栓症（1.2%[注1)]）、深部静脈血栓症（1.0%[注1)]）** 肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9)**血栓性微小血管症（頻度不明[注2)]）** 血栓性微小血管症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等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。 10)**一過性脳虚血発作（0.6%[注1)]）、脳梗塞（0.2%[注1)]）** 一過性脳虚血発作、脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11)**播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明[注2)]）** 播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 12)**てんかん様発作（1.1%）、可逆性後白質脳症症候群（0.2%[注1)]）** てんかん様発作、可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがあるので、てんかん様発作及びRPLSに一致する徴候や症状〔高血圧（伴わない例もある）、頭痛、覚醒低下、精神機能変化、及び皮質盲を含めた視力消失など〕が認められた場合は、本剤の投与を中止し、高血圧管理を含め、適切な処置を行うこと。 13)**急性膵炎（0.9%[注1)]）** 急性膵炎があらわれることがあるので、定期的に膵酵素を含む検査を行うなど観察を十分に行い、膵炎を示唆する症状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。 14)**甲状腺機能障害** 甲状腺機能低下症（33.3%）、甲状腺機能亢進症（1.1%）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中に甲状腺機能の検査を行うなど十分な観察を行い、適切な処置を行うこと。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩）（続き）

	既承認薬	既承認薬
一般的名称	エベロリムス	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意	14）**肺胞蛋白症**（頻度不明）：肺胞蛋白症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 15）**心嚢液貯留**（0.2%）：心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	15)**肝不全、肝機能障害、黄疸** 肝不全（0.3%[注 1)]）、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP 上昇を伴う肝機能障害（59.1%）、血中ビリルビンの増加（28.0%）、黄疸（1.2%[注 1)]）があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量、休薬、又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 16)**間質性肺炎（2.2%）** 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 17)**急性腎不全（1.1%）** 急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 18)**ネフローゼ症候群（3.2%）** ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、本剤投与開始前に尿検査を行うことが望ましい。本剤投与中も、尿蛋白等の観察を十分に行い、ネフローゼ症候群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。 19)**横紋筋融解症（頻度不明[注 2)]）、ミオパシー（0.1%[注 1)]）** 横紋筋融解症、ミオパシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 20)**副腎機能不全（0.3%[注 1)]）** 副腎機能不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 21)**腫瘍崩壊症候群（0.2%[注 1)]）** 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 22）**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明[注 2)]）、多形紅斑（頻度不明[注 2)]）** 皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注 1：外国臨床試験における副作用発現頻度 注 2：自発報告のため頻度不明

表 1.7-2　同種同効品一覧表（エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩）（続き）

	既承認薬	既承認薬
一般的名称	エベロリムス	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意	**(2) その他の副作用** 注 2）出血の各事象の発現頻度は 1%未満であった。	**(2) その他の副作用** 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。 注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明

エベロリムス

	頻度不明	10%以上	1%～10%未満	1%未満
血液・リンパ	－	－	リンパ球減少症	－
代謝・栄養	血中カリウム増加	食欲減退、高コレステロール血症	低リン酸血症、脱水、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、高脂血症	鉄欠乏、低血糖症、低比重リポ蛋白（LDL）増加
精神・神経系	－	味覚異常、頭痛	不眠症	激越、味覚消失、攻撃性、痙攣
眼	－	－	－	結膜炎
心血管系	－	－	高血圧	うっ血性心不全
呼吸器	－	咳嗽、鼻出血	呼吸困難	喀血、咽頭の炎症
消化器	胃腸潰瘍	下痢、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹痛、消化不良、嚥下障害、鼓腸、便秘、歯肉炎	胃炎
肝臓	－	－	AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALPの増加	血中ビリルビン増加
皮膚	白血球破砕性血管炎	発疹（紅斑、丘疹、斑状丘疹状皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹）、そう痒症	皮膚乾燥、手足症候群、ざ瘡、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎	血管浮腫
筋骨格系	－	－	関節痛	－
腎臓・泌尿器	－	－	血中クレアチニン増加、蛋白尿	昼間頻尿
生殖器	無精子症	－	－	不規則月経、無月経、膣出血、月経過多、月経遅延、男性性腺機能低下（テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加）、卵巣嚢胞
全身症状	－	疲労、無力症、浮腫、体重減少	発熱、粘膜の炎症	胸痛、創傷治癒不良、易刺激性、歩行障害

スニチニブリンゴ酸塩

	20%以上	2%以上～20%未満	2%未満	頻度不明注）
感染症	上気道炎（24 7%）	ウイルス感染、麦粒腫、真菌感染、耳部感染、爪囲炎、肺炎、尿路感染、毛包炎	気管支炎、蜂巣炎、歯瘭、感染性腸炎	口腔感染
血液	リンパ球数減少（57 0%）	好酸球数増加	血中エリスロポエチン増加、単球数減少	
内分泌		TSH 増加、甲状腺炎	TSH 減少、遊離 T3 減少、エストラジオール増加	
代謝	食欲不振（66 7%）、リパーゼ増加(52 7%)、低アルブミン血症（43 0%）、高アミラーゼ血症（38 7%）、低リン酸血症（23 7%）、低蛋白血症（21 5%）	低カルシウム血症、脱水、高尿酸血症、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低血糖症、高カルシウム血症、低クロール血症、高ナトリウム血症	アルカローシス、テタニー、血中トリグリセリド増加、高リン酸塩血症、低マグネシウム血症、糖尿病悪化、血中アミラーゼ減少、高コレステロール血症、高脂血症、グリコヘモグロビン増加	
精神系		不眠症	抑うつ気分	不安
神経系	味覚異常（49 5%）、頭痛（28 0%）	めまい、味覚消失、しびれ感、意識消失、振戦	ニューロパシー、回転性めまい、平衡障害、記憶障害、認知障害、傾眠、思考力低下	錯感覚、知覚過敏、嗜眠
眼		結膜炎、眼脂、流涙増加、霧視	黄斑浮腫、眼乾燥、眼瞼炎、光視症、視覚障害、深径覚の変化、白内障、涙腺刺激症状、眼の異物感、睫毛変色	眼球浮腫
耳		耳鳴	耳介腫脹	

表 1.7-2　同種同効品一覧表（エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩）（続き）

	既承認薬	既承認薬
一般的名称	エベロリムス	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意	**(2) その他の副作用**（続き） **その他**：血中フィブリノーゲン減少、血中IgG減少、高クレアチン血症（頻度不明）；LDH増加（1%～10%未満）；出血（網膜出血、メレナ、血尿等）[注2)]、APTT延長、血中アルブミン減少（1%未満） 注2）出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。	**(2) その他の副作用**（続き） **心血管系**：動悸、心嚢液貯留、心房細動、上室性不整脈（2%以上～20%未満）；徐脈、心筋症、頻脈、ほてり、心筋梗塞（2%未満） **呼吸器**：発声障害、鼻炎、咳嗽、胸水、呼吸困難、鼻乾燥、しゃっくり（2%以上～20%未満）；一酸化炭素拡散能減少、湿性咳嗽、低酸素症、努力呼気量減少、肺水腫、鼻痛、鼻浮腫（2%未満） **消化器**：下痢（63.4%）、口内炎（52.7%）、悪心（47.3%）、歯肉炎（28.0%）、嘔吐（25.8%）、口唇炎（22.6%）、腹痛（21.5%）（20%以上）；消化不良、肛門直腸障害［肛門炎、肛門潰瘍等］、便秘、腹部不快感、痔核、舌炎、腹部膨満、歯周炎、腹水、口のしびれ感、嚥下障害、胃炎、口唇乾燥、胃腸炎、逆流性食道炎（2%以上～20%未満）；口内乾燥、おくび、口腔内浮腫、歯肉萎縮、痔瘻、変色便、胃酸過多、胃腸障害、歯痛、齲歯、唾液分泌低下（2%未満）；鼓腸、消化管潰瘍、食道炎（頻度不明[注)]） **肝胆道系**：脂肪肝（2%以上～20%未満）；胆嚢炎（頻度不明[注)]） **皮膚**：皮膚変色（73.1%）、手足症候群（68.8%）、発疹（46.2%）、顔面浮腫（35.5%）（20%以上）；脱毛症、そう痒症、紅斑、皮膚乾燥、皮膚炎、紫斑、皮膚剥脱、爪の異常、湿疹、毛髪色素脱失、毛髪変色、ざ瘡、爪変色、蕁麻疹、皮膚びらん（2%以上～20%未満）；過角化、硬結、水疱、多汗症、皮膚障害、皮膚色素脱失、皮膚疼痛、皮下結節、被角血管腫、爪甲脱落症（2%未満）；皮膚病変、壊疽性膿皮症（頻度不明[注)]） **筋骨格系**：筋骨格痛、筋痛、関節痛、筋痙縮、筋硬直、筋力低下、骨痛（2%以上～20%未満）；関節炎、関節腫脹、鼡径部痛、筋緊張（2%未満） **腎臓**：血中クレアチニン増加（38.7%）、蛋白尿（20.4%）（20%以上）；BUN増加、血尿、着色尿、排尿困難、腎機能障害（2%以上～20%未満）；血中クレアチニン減少、水腎症、膿尿、頻尿、血中クレアチン増加（2%未満） **生殖器**：性器潰瘍、不規則月経（2%以上～20%未満）；月経過多、月経遅延（2%未満） 注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明

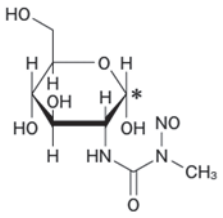
表 1.7-2　同種同効品一覧表（エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩）（続き）

<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>エベロリムス</td><td>スニチニブリンゴ酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>(2) その他の副作用（続き）
<table>
<tr><th></th><th>20%以上</th><th>2%以上～20%未満</th><th>2%未満</th><th>頻度不明注）</th></tr>
<tr><td>その他</td><td>疲労（63 4%）、LDH 増加（44 1%）、浮腫（44 1%）、発熱（35 5%）、ALP 増加（23 7%）、倦怠感（23 7%）</td><td>体重増加、CRP 増加、体重減少、粘膜炎、悪寒、胸痛、CK（CPK）増加、口渇、熱感</td><td>創傷治癒遅延、粘膜乾燥、無力症、疼痛、PO_2 低下、血中二酸化炭素増加、血胸、創合併症、血管拡張、胸部不快感、握力低下、異常感</td><td>過敏症</td></tr>
</table>
注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>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ことが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td><td>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ことが多いので、注意して投与すること。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>６．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投与しないこと。
妊娠可能な婦人には、本剤投与期間中及び治療終了から最低 8 週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕
(2)本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕</td><td>6. 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女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。[妊婦における使用経験はない。動物実験（ラット及びウサギ）で、胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている。]
(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[授乳婦における使用経験はない。動物実験（ラット）において、スニチニブ又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。]</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>７．小児等への投与
腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者において、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）。
結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者において、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</td><td>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）。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>８．過量投与
進行性固形癌患者に最大 70mg が単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。
過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。</td><td>8. 過量投与
過量投与に対する特異的な解毒剤はない。必要に応じて、嘔吐又は胃洗浄によって、未吸収の薬剤を除去すること。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>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）</td><td>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、更には穿孔をお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。]</td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩）（続き）

	既承認薬	既承認薬
一般的名称	エベロリムス	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意	**10. その他の注意** ラットを用いた雄性授胎能試験では、0 5mg/kg 以上の用量で精巣の形態に影響が認められたほか、5mg/kg 用量（治療量の範囲内）で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。	**10. その他の注意** (1)本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が報告されている。 (2)成長板が閉鎖していないサルを用いた反復投与毒性試験において、骨端軟骨の異形成が認められた。本所見の頻度及び程度は用量依存的であった。 (3)ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、副腎皮質のうっ血・出血（サル）及び壊死（ラット）が認められた。 (4)反復投与毒性試験（ラット及びサル）において雌雄の生殖器官への影響が認められた。 (5)6 ヵ月がん原性試験（ヘミ接合体 rasH2 トランスジェニックマウス）において、胃粘膜上皮細胞の過形成（25mg/kg/day 以上投与群）、胃・十二指腸の癌（50mg/kg/day 投与群）が認められた。また、脾臓及び子宮の血管肉腫の発生頻度の増加が認められた（雌 25mg/kg/day 以上投与群）。2 年間がん原性試験（SD 系ラット）において、副腎髄質の褐色細胞腫及び過形成の発生頻度の増加が認められた（雄 3mg/kg/day 投与群、1 年間以上投与後）。また、十二指腸のブルンネル腺癌（雌 1mg/kg/day 以上投与群と雄 3mg/kg/day 投与群）及び腺胃の粘液細胞の過形成（雄 3mg/kg/day 投与群）が認められた。
添付文書作成年月	2016 年 8 月改訂（第 11 版）	2015 年 11 月改訂（第 10 版）

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ストレプトゾシン）

	既承認薬
一般的名称	ストレプトゾシン
販売名	ザノサー点滴静注用 1g
会社名	ノーベルファーマ株式会社
承認年月	2014 年 9 月
再審査年月 再評価年月	— —
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	 及びC*位エピマー
剤型・含量	1 バイアル中ストレプトゾシン 1.0g
効能・効果	膵・消化管神経内分泌腫瘍
効能・効果に関連する使用上の注意	【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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
用法・用量	**下記用法・用量のいずれかを選択する。** **1. 5 日間連日投与法：** **通常、成人にはストレプトゾシンとして 1 回 500mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 5 日間連日点滴静脈内投与し、37 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。** **2. 1 週間間隔投与法：** **通常、成人にはストレプトゾシンとして 1 回 1,000mg/m²（体表面積）を 1 週間ごとに 1 日 1 回点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回の投与量は 1,500mg/m²（体表面積）を超えないこと。**
用法・用量に関連する使用上の注意	《用法・用量に関連する使用上の注意》 1. 本剤投与の際は、腎毒性を軽減するために輸液を行い、尿量確保に注意すること。 2. 本剤は、いずれの投与量においても 1 回量を 30 分～2 時間かけて点滴静脈内投与すること。 3. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、休薬、減量、中止又は増量すること。 **＜休薬基準＞** 5 日間連日投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬すること。

副作用	程度
好中球数減少	500/mm³ 未満の場合、1,500/mm³ 以上に回復するまで休薬する。
発熱性好中球減少症	Grade 3 [注2] の場合、回復するまで休薬する。
血小板数減少	5 万/mm³ 未満の場合、10 万/mm³ 以上に回復するまで休薬する。
非血液毒性（肝転移を有する患者では、γ-GTP を除く）	Grade 3 [注2] の場合、Grade 2 [注2] 以下に回復するまで休薬する。
血清クレアチニン上昇	施設基準値の 15 倍を超える場合、15 倍以下に回復するまで休薬する。

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ストレプトゾシン）（続き）

<table>
<tr><td></td><td>既承認薬</td></tr>
<tr><td>一般的名称</td><td>ストレプトゾシン</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>1 週間間隔投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬すること。
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度</th></tr>
<tr><td>好中球数減少</td><td>1,500/mm^3 未満の場合、1,500/mm^3 以上に回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>発熱性好中球減少症</td><td>Grade 3 [注2] の場合、回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>血小板数減少</td><td>10 万/mm^3 未満の場合、10 万/mm^3 以上に回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>非血液毒性（肝転移を有する患者では、γ-GTP を除く）</td><td>Grade 3 [注2] の場合、Grade 2 [注2] 以下かつ毒性が許容可能となるまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>血清クレアチニン上昇</td><td>施設基準値の 15 倍を超える場合、15 倍以下に回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>総ビリルビン上昇</td><td>施設基準値の 15 倍を超える場合、15 倍以下に回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>AST 及び ALT 上昇</td><td>施設基準値の 25 倍を超える場合、25 倍以下に回復するまで休薬する。肝転移を有する患者では施設基準値の 5 倍を超える場合、5 倍以下に回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>血清尿素窒素上昇</td><td>30mg/dL を超える場合、30mg/dL 以下に回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>悪心・嘔吐</td><td>Grade 3 [注2] の場合、Grade 2 [注2] 以下に回復するまで休薬する。</td></tr>
</table>
＜減量基準＞
1 週間間隔投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬後の投与再開時に、投与量を 1 段階（250mg/m^2）ずつ減量すること。ただし、750mg/m^2 未満での投与及び減量後の増量は行わないこと。
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度</th></tr>
<tr><td>好中球数減少</td><td>500/mm^3 未満</td></tr>
<tr><td>発熱性好中球減少症</td><td>Grade 3 [注2]</td></tr>
<tr><td>血小板数減少</td><td>5 万/mm^3 未満</td></tr>
<tr><td>非血液毒性（肝転移を有する患者では、γ-GTP を除く）</td><td>Grade 3 [注2]</td></tr>
<tr><td>血清クレアチニン上昇</td><td>施設基準値の 1 5 倍を超える場合</td></tr>
</table>
＜中止基準＞
5 日間連日投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合、又は連続で 4 週間以上の休薬を要する副作用が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。</td></tr>
</table>

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ストレプトゾシン）（続き）

<table>
<tr><td></td><td>既承認薬</td></tr>
<tr><td>一般的名称</td><td>ストレプトゾシン</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度</th></tr>
<tr><td>発熱性好中球減少症</td><td>以下のいずれかの条件を満たす場合：
1）Grade 4 注2 が発現した場合
2）Grade 3 注2 の発現後に回復し、投与再開後、再度 Grade 3 注2 以上が発現した場合</td></tr>
<tr><td>血小板数減少</td><td>5 万/mm^3 未満となった後に回復し、投与再開後、再度 5 万/mm^3 未満になった場合</td></tr>
<tr><td>非血液毒性（肝転移を有する患者では、γ-GTP を除く）</td><td>Grade 4 注2</td></tr>
<tr><td>腎障害</td><td>重篤な腎障害が発現した場合</td></tr>
<tr><td>糖尿病</td><td>コントロールできない糖尿病が発現した場合</td></tr>
</table>
1 週間間隔投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合、又は連続で 4 週間以上の休薬を要する副作用が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度</th></tr>
<tr><td>好中球数減少</td><td>500/mm^3 未満となった後に回復し、減量投与にも係わらず、再度 500/mm^3 未満になった場合</td></tr>
<tr><td>発熱性好中球減少症</td><td>以下のいずれかの条件を満たす場合：
1）Grade 4 注2 が発現した場合
2）Grade 3 注2 の発現後に回復し、減量投与にも係わらず、再度 Grade 3 注2 以上が発現した場合</td></tr>
<tr><td>血小板数減少</td><td>5 万/mm^3 未満となった後に回復し、減量投与にも係わらず、再度 5 万/mm^3 未満になった場合</td></tr>
<tr><td>非血液毒性（肝転移を有する患者では、γ-GTP を除く）</td><td>Grade 4 注2</td></tr>
<tr><td>腎障害</td><td>重篤な腎障害が発現した場合</td></tr>
<tr><td>糖尿病</td><td>コントロールできない糖尿病が発現した場合</td></tr>
</table>
＜増量基準＞
1 週間間隔投与法において、1 回 1,000mg/m^2 で投与を開始し、12 週目までの忍容性が良好な場合には、1 回 1,250mg/m^2 に増量することができる。さらに 18 週目までの忍容性が認められる場合には、最大 1 回 1,500mg/m^2 まで増量することができる。

注 2：Grade は CTCAE ver.4.0 に準じる。</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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〕</td></tr>
</table>

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ストレプトゾシン）（続き）

	既承認薬
一般的名称	ストレプトゾシン
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) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (2) 糖尿病の患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。〕 (3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
使用上の注意	**2. 重要な基本的注意** (1) 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕 (2) 重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕 (3) 錯乱及び嗜眠が発現したとの報告があるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 (4) 耐糖能異常があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血糖値の測定を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。〔「重大な副作用」の項参照〕 (5) γ-GTP、AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
使用上の注意	**3．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
アミノグリコシド系抗生物質等	腎毒性を増悪させるおそれがある。	機序不明 本剤とこれらの薬剤ともに腎毒性を有する。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	抗悪性腫瘍剤及び放射線照射の一般的な副作用として骨髄抑制作用を有する。
ドキソルビシン	ドキソルビシンの半減期を延長し、重篤な骨髄抑制に至るおそれがある。ドキソルビシンの投与量の減量を考慮すること。	本剤の投与に起因する肝障害によりドキソルビシンの胆汁中排泄が低下する可能性がある。
ステロイド剤（外用剤を除く）	高血糖が発現するおそれがある。	機序不明
フェニトイン	併用投与により、本剤の細胞毒性が低下するとの報告がある。	機序不明

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ストレプトゾシン）（続き）

	既承認薬
一般的名称	ストレプトゾシン
使用上の注意	**4. 副作用** 切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした国内第 I/II 相試験（22 例）において、副作用（臨床検査値異常を含む）は 22 例（100%）に認められた。主な副作用は、血管障害（血管痛）13 例（59.1%）、悪心 10 例（45.5%）、便秘 10 例（45.5%）、γ-GTP 増加 7 例（31.8%）、倦怠感 5 例（22.7%）、味覚異常 5 例（22.7%）、尿中ブドウ糖陽性 5 例（22.7%）等であった。（承認時） (1) **重大な副作用** 1) **腎障害**（頻度不明[注 3]）：腎不全、ファンコニー症候群、腎性尿崩症、高窒素血症、無尿、尿糖、ケトン尿、腎尿細管性アシドーシス、低リン酸血症、高クロール血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低尿酸血症等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 2) **骨髄抑制**：白血球数減少（4.5%）、リンパ球数減少（13.6%）、好中球数減少（13.6%）、血小板数減少（頻度不明[注 3]）、貧血（ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、頻度不明[注 3]）等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 3) **耐糖能異常**：高血糖（13.6%）、血中インスリン増加（4.5%）、インスリン C ペプチド増加（4.5%）、尿中ブドウ糖陽性（22.7%）があらわれることがある。また、海外では、急激なインスリン値の上昇による低血糖症状があらわれた症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 4) **肝障害**：γ-GTP、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇を伴う肝障害（50.0%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ストレプトゾシン）（続き）

<table>
<tr><td></td><td>既承認薬</td></tr>
<tr><td>一般的名称</td><td>ストレプトゾシン</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>（2）その他の副作用
次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
分類</th><th>10%以上</th><th>4～10%未満</th><th>頻度不明
注3</th></tr>
<tr><td>感染症</td><td></td><td>鼻咽頭炎</td><td>敗血症</td></tr>
<tr><td>新生物</td><td></td><td>癌疼痛</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝・栄養</td><td>食欲減退</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>精神・神経</td><td>不眠症、味覚異常</td><td>不安、めまい、頭痛、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー</td><td>錯乱、嗜眠、うつ病</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>眼精疲労、眼瞼炎</td><td></td></tr>
<tr><td>心・血管</td><td>血管障害（血管痛）</td><td>不整脈、動悸、上室性期外収縮、高血圧、末梢血管障害</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸困難</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心（45 5%）、嘔吐（18 2%）、便秘、下痢、口内炎</td><td>腹部不快感、腹痛、上腹部痛、口唇炎、口内乾燥、十二指腸潰瘍、痔核、心窩部不快感、口の感覚鈍麻</td><td>腸管穿孔</td></tr>
<tr><td>皮膚・皮下組織</td><td></td><td>皮膚炎、爪の障害、そう痒症、発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格・結合組織</td><td></td><td>背部痛、側腹部痛、関節滲出液、筋骨格硬直</td><td></td></tr>
<tr><td>腎・尿路</td><td></td><td>血尿、頻尿、蛋白尿、尿路痛</td><td></td></tr>
<tr><td>全身・投与局所</td><td>倦怠感</td><td>疲労、注射部位紅斑、末梢性浮腫、発熱</td><td>壊死、浮腫、灼熱感、圧痛</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>血中クレアチニン増加</td><td>血中アルブミン減少、血中コレステロール増加、CK（CPK）増加、血圧上昇、尿蛋白、白血球数増加、Al-P増加</td><td>好酸球数増加、血中ビリルビン増加、LDH増加、クレアチニンクリアランスの減少</td></tr>
</table>
注 3：外国でのみ認められている副作用については頻度不明とした。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>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ことが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「慎重投与」の項参照〕</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>6. 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投与しないこと。妊娠可能な婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤を妊娠動物（ウサギ、ラット）に投与した場合、流産促進作用や催奇形性が、雌雄ラットに投与した場合、生殖機能への影響が報告されている。〕
（2）授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>7. 小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</td></tr>
</table>

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ストレプトゾシン）（続き）

	既承認薬
一般的名称	ストレプトゾシン
使用上の注意	**8. 過量投与** 海外で最高 7.5g/m^2/週まで投与され、汎血球減少症、敗血症、無尿、高窒素血症、腎不全、心不全等が報告されている。本剤の過量投与に対する既知の解毒剤はないので、投与量を注意して計算するなど、考えられる対策を講じて過量投与を回避すること。
使用上の注意	**9. 適用上の注意** （1）投与経路 本剤は点滴静脈内投与とし、皮下又は筋肉内に注射しないこと。 （2）調製時 1）本剤に日局生理食塩液 9.5mL を加え、十分転倒混和させた後、澄明で均一な溶液となるまで数分間静置する。この溶液 1mL 中には 100mg のストレプトゾシンを含有する。 2）本剤には保存剤が添加されていないので、溶解後は速やかに使用すること。 （3）投与時 点滴静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 （4）配合変化 本剤は下記薬剤との混合後、配合変化を起こすことが確認されているので、同じ静注ラインにより同時注入は避けること。 1）注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、フロセミド注射液と混注すると沈殿が起こることがある。 2）フルオロウラシル注射液と混注すると、本剤の活性低下をきたすことがある。
使用上の注意	10. その他の注意 （1）本剤は細菌、植物、哺乳動物細胞に対して変異原性がある。 （2）動物実験（ラット、マウス、ハムスター）において、発癌性が報告されている。
添付文書作成年月	2015 年 11 月改訂（第 4 版）

ソマチュリン皮下注 120 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

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
1.8.2.1.1　非臨床試験成績.....10
1.8.2.1.2　臨床試験成績.....10
1.8.2.1.3　部分集団での有効性.....12
1.8.2.2　用法・用量（案）及びその設定根拠.....16
1.8.2.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....21
1.8.2.4　参考文献.....25

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

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

承認番号	60mg	22400AMX00734000
	90mg	22400AMX00735000
	120mg	22400AMX00736000
薬価収載	2012 年 11 月	
販売開始	2013 年 1 月	
効能追加	20XX 年○月（120mg）	
国際誕生	1994 年 5 月	

劇薬
処方箋医薬品注）
注）注意—医師等の処方箋により使用すること

【貯　　法】2～8℃、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】
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. 膵・消化管神経内分泌腫瘍

（参考）

	ソマチュリン皮下注		
	60 mg	90 mg	120 mg
1.先端巨大症・下垂体性巨人症	○	○	○
2.膵・消化管神経内分泌腫瘍	―	―	○

○：効能あり、―：効能なし

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
(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) 膵・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】
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 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。
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。

＜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) 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 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）
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。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

(1) 先端巨大症・下垂体性巨人症において、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。

(7) 膵・消化管神経内分泌腫瘍の治療に使用する場合は、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。

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

先端巨大症・下垂体性巨人症

承認時までの安全性評価対象64例中55例（85.9%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、注射部位硬結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。

膵・消化管神経内分泌腫瘍

承認時までの安全性評価対象32例中27例（84.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、注射部位硬結9例（28.1%）、白色便6例（18.8%）、鼓腸4例（12.5%）、糖尿病4例（12.5%）等であった。

副作用の頻度については、各効能・効果に係る承認時までの国内臨床試験の結果に基づき算出した。

(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。

(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	脂肪便、膵酵素減少	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、消化不良、膵炎
全身		倦怠感	異常感、疲労、発熱
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、γ-GTP増加
皮膚・皮下組織		脱毛	発疹、蕁麻疹、紅斑
筋・骨格系	筋骨格痛、筋肉痛		
精神・神経系	不眠、嗜眠		頭痛、傾眠、浮動性めまい
内分泌系			TSH減少、プロラクチン減少
代謝・栄養障害	食欲減退		ヘモグロビンA1c増加、耐糖能異常、低血糖、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、高血糖
注射部位	腫瘤、結節	硬結、疼痛、そう痒感	紅斑

種類＼頻度	頻度不明[注)]	5%以上	5%未満
免疫系	アレルギー反応（血管浮腫、アナフィラキシー、過敏症含む）		
その他	ほてり、血中ナトリウム減少		体重減少、高血圧

注）国内の臨床試験では認められず、自発報告又は海外で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)]。]

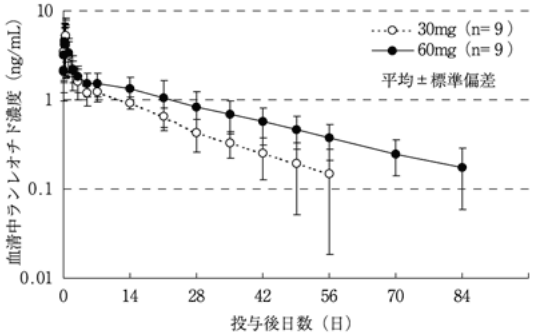
6. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[国内での使用経験がない。]

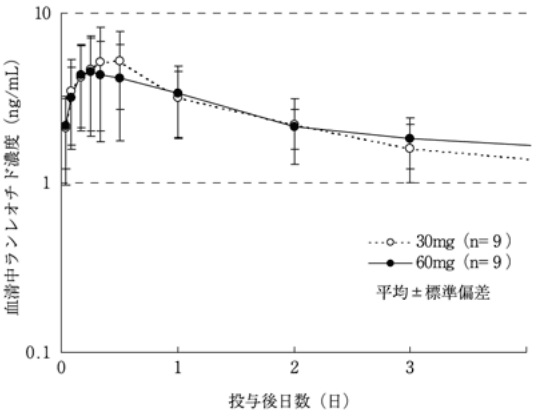
7. 適用上の注意
(1) 投与経路
深部皮下に投与し、静脈内には投与しないこと。
(2) 投与前
1) 投与前（30 分程度）に冷蔵庫より取り出し、室温に戻してから投与すること。
2) 投与直前にラミネート包装を開封し、注射筒のプランジャー保護カバーと注射針のキャップを外してから注射すること。
(3) 投与時
1) 神経走行部位及び血管内への注射を避け、原則として臀部の上部外側の深部皮下に投与すること。
2) 投与毎に注射部位を左右交互に変え、同一部位へ連続して注射しないよう、局所を十分観察して投与すること。
3) 注射針を皮膚面に垂直に根元又は許容される深さまで素早く刺し、プランジャーをゆっくりと 20 秒程度かけて最後まで押し切ること。
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
1) 先端巨大症・下垂体性巨人症
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) 膵・消化管神経内分泌腫瘍
神経内分泌腫瘍患者 28 例に本剤 120 mg を 4 週毎に反復皮下投与したとき、血清中ランレオチドのトラフ濃度は反復投与 3 回目でほぼ定常状態に達し、その平均± 標準偏差は 5.32 ± 3.31 ng/mL であった [15]。

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. 先端巨大症・下垂体性巨人症

(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 (n=32)	—	—
投与開始 4 週後	1	4.23 ± 4.77 (n=32)	34% (11/32)	28% (9/32)
投与開始 12 週後	3	4.07 ± 4.97 (n=32)	50% (16/32)	41% (13/32)
投与開始 28 週後	7	3.78 ± 5.27 (n=31)	53% (17/32)	56% (18/32)
投与開始 52 週後	13	3.46 ± 3.10 (n=32)	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

2. 膵・消化管神経内分泌腫瘍

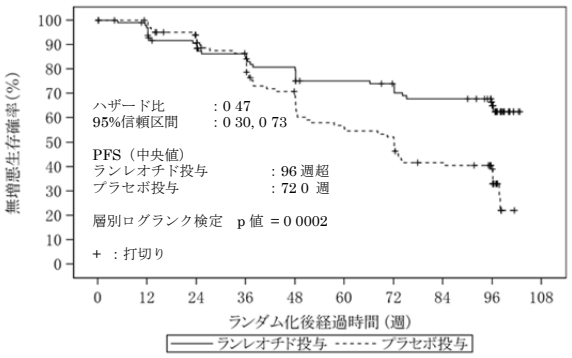
(1) 国内臨床試験

切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者 28 例による国内第 II 相非盲検試験において、本剤 120 mg を 4 週毎に投与した結果、奏効例[注)] は認められなかったが、継続試験において奏効例が 1/17 例に認められた [15), 16)]。

注）完全奏効又は部分奏効の症例

(2) 海外臨床試験

切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管神経内分泌腫瘍患者 204 例による海外第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験において、本剤 120 mg を 4 週毎に 96 週間投与した結果、無増悪生存期間（PFS）の中央値は本剤群で 96 週を超え、プラセボ群で 72 週（95%信頼区間：48.6 - 96.0）であり、プラセボ群と比較し本剤群で有意な PFS の延長が認められた（ハザード比 0.47、95%信頼区間 0.30 – 0.73；層別ログランク検定 p=0.0002）[17)]。



リスク集団（at risk数）

週	0	12	24	36	48	60	72	84	96
ランレオチド投与	101	94	84	78	71	64	61	56	40
プラセボ投与	103	101	87	76	59	48	43	34	26

図　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

【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 [18)]。

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 [19)]。

3. 腫瘍増殖抑制作用

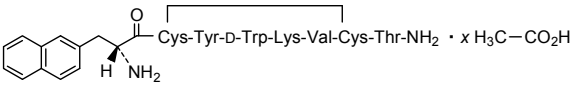
ヒト膵癌由来 MIA PaCa-2 細胞株及び結腸・直腸癌由来 COLO320DM 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、ランレオチド（酢酸塩）は腫瘍増殖抑制作用を示した [20), 21)]。

【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：国内第 II 相非盲検試験（神経内分泌腫瘍患者），2017
16) 社内報告：国内第 II 相非盲検継続投与試験（神経内分泌腫瘍患者），2017
17) Caplin, M. E. et al.：N. Engl. J. Med., 371(3)224, 2014
18) 社内報告：作用機序（受容体結合親和性），2011
19) 社内報告：血清中 GH 濃度の低下作用（ラット），2010
20) 社内報告：腫瘍増殖抑制作用（膵癌移植マウス），2016
21) 社内報告：腫瘍増殖抑制作用（大腸癌移植マウス），2016

【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　メディカル情報グループ
100-8585　東京都千代田区霞が関 3 丁目 2 番 1 号
フリーダイヤル　0120-189-315

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

【効能・効果】
膵・消化管神経内分泌腫瘍

神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine Tumor、以下、NET）は、全身に分布する神経内分泌細胞から発生し、緩徐に増殖する不均質な一群の新生物である。NET の特徴として、機能性アミン及びペプチドの分泌能が挙げられる。これらの物質が臨床症候群を惹起するか否か（例えば、セロトニンを産生及び分泌する細胞由来の消化管NETはカルチノイド症候群の原因となる）によって、NETは「機能性」又は「非機能性」と説明されてきた。これらの腫瘍は異なる用語で説明されているが、腫瘍タイプは病理組織学的に識別不能であり、細胞、生物学的及び形態学的レベルでは、いずれも神経内分泌特性を決定づける典型的な分泌顆粒を示す [1)]。更に、いわゆる「非機能性」腫瘍の 70%以上がペプチド類（膵ポリペプチド、ガストリン、ニューロン特異的エノラーゼなど）を分泌することから、「機能性」腫瘍との相違は、分泌物が特定可能な臨床症候群を惹起しないことのみである [2)]。したがって、臨床症候群の有無により、これらの腫瘍を症候性 NET（臨床症候群を伴う）及び無症候性 NET（臨床症候群を伴わない）と説明することもでき、本 CTD では、その分泌物が臨床症候群を惹起する腫瘍は「症候性」腫瘍、分泌物が臨床症候群を惹起しない腫瘍は「無症候性」腫瘍と称する。

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成長ホルモン（Growth Hormone、以下、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。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（血管作動性腸管ペプチド）、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。こうした作用には特定の受容体が介在しており、脳、肺、胃、空腸、腎臓、肝臓、膵臓、心臓、副腎、胎盤、下垂体、小腸、骨格筋などでも受容体の存在が確認されている [3)]。ソマトスタチンが結合する受容体［ソマトスタチン受容体（Somatostatin receptor、以下、sstr）］には 5 種類のサブタイプ（sstr1、sstr2、sstr3、sstr4 及び sstr5）が知られており、ソマトスタチンは、そのうち主に sstr2 及び sstr5 との結合を介して、GH の分泌を抑制することが知られている [4)]。

近年、ソマトスタチンアナログは、上記ホルモンの分泌抑制による症状改善効果以外に、NETにおける細胞増殖そのものを抑制して抗腫瘍効果を示すことが報告されている [5)]。臨床研究では、中腸原発の転移を伴う NET に対するオクトレオチド LAR 製剤の有効性が証明され（PROMID 研究）[6)]、基礎研究では、diethylnitrosamine（DEN）誘発肝化学発癌ラットに対するランレオチドの抗腫瘍効果などが報告されている [7)]。

ソマトスタチンアナログの抗腫瘍効果には、直接及び間接作用の両方が存在することが知られている [8)]。直接作用としては、ソマトスタチンアナログが腫瘍細胞の sstr と結合することにより、細胞増殖が抑制される、若しくはアポトーシスが誘導されることが報告されている [9)]。また、間

接作用としては、ソマトスタチンアナログによるGH、インスリン様成長因子-I（IGF-I、別名ソマトメジン-C）などの循環成長因子の分泌抑制を介して細胞増殖が抑制されることが報告されている[10)]。NETの細胞には複数のsstrサブタイプが発現していることが多く、特にsstr2の発現頻度が高い[11)]。

以上より、ランレオチドは、直接的には腫瘍の増殖能を低下させ、間接的にはGHなどの循環成長因子の分泌を抑制することによって、NETの増殖抑制効果を発揮すると期待される。

1.8.2.1.1　非臨床試験成績

非臨床薬理試験では、ヒト膵癌細胞株MIA PaCa-2、ヒト大腸癌細胞株COLO320DM及びヒト小細胞肺癌細胞株SCLC NCI-H69を移植した担癌モデルマウスを用いて抗腫瘍効果を検討した［2.6.2.2項］。

ヒト膵癌細胞株MIA PaCa-2を皮下移植した担癌モデルマウスに、生理食塩液並びにランレオチド酢酸塩50及び150 μg/kg/dayを29日間皮下持続投与した結果、投与最終日の腫瘍体積（平均値±標準誤差）はそれぞれ475±39、428±36、381±53 mm^3であり、生理食塩液投与群と比較してランレオチド酢酸塩50及び150 μg/kg群ではいずれも低値を示した。

また、同様にヒト大腸癌細胞株COLO320DMを皮下移植した担癌モデルマウスで実施した結果、投与最終日の腫瘍体積（平均値±標準誤差）はそれぞれ5206±672、5036±589、4399±688 mm^3であり、生理食塩液投与群と比較してランレオチド酢酸塩50及び150 μg/kg群ではいずれも低値を示した。

さらに、ヒト小細胞肺癌細胞株SCLC NCI-H69由来異種移植片を皮下移植した担癌モデルマウスに、生理食塩液及びランレオチド酢酸塩500 μg/dayを40日間皮下投与した結果、投与最終日の腫瘍径（平均値±標準誤差）はそれぞれ5.75±1.4、1.60±0.8 mmであり、生理食塩液投与群と比較してランレオチド酢酸塩群で有意に低下した。

以上より、ランレオチド酢酸塩は、膵、消化管及び肺癌細胞株を移植した担癌モデルマウスにおいて、腫瘍増殖の抑制効果を示し、臨床においても抗腫瘍効果を発揮することが示唆された。

1.8.2.1.2　臨床試験成績

（1）ITM-014N-001試験（国内001試験）

国内001試験は、20歳以上の手術適応のない又は手術を希望しないNET患者を対象とし、本剤［28日に1回投与の徐放性製剤（Autogel剤、以下、ATG剤）］120 mgを4週ごとに48週間深部皮下投与した時の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的に、非盲検、単一群、多施設共同試験として実施した。

有効性の主要評価項目とした投与開始24週後のクリニカルベネフィット率（Clinical Benefit Rate、以下、CBR）は有効性の最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、FAS）で64.3%［18名/28名; 95%信頼区間（Confidence Interval、以下、CI）：44.1%～81.4%］であった。また、カプラン・マイヤー法で推定した無増悪生存期間（Progression free Survival、以下、PFS）の中央値は36.3週（95%CI：24.1週～49.1週）であった。各被験者の最終検

査時点で標的病変の腫瘍径がベースラインより増大を認めていない被験者の割合は 39.3%（11 名/28 名）であった。臨床症状の改善については NET に伴う内分泌症状を有する被験者は組み入れられなかったが、内分泌症状に関連するホルモンがベースラインで高値を示した被験者の多くは最終検査時点で値が減少した。初回投与日に血中ガストリン濃度が基準値上限を超えていた 13 名中 7 名（53.8%）が最終検査時点で減少を認めた。初回投与日の血中インスリン濃度が基準値上限を超えていた 5 名は、いずれも治験薬投与開始 12 週後には基準値上限以下に抑制された。

以上より、腫瘍原発部位を限定しないグレード 2 までの日本人 NET 患者に対し、ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの投与の腫瘍安定化効果が認められた。また、ホルモンの分泌抑制を示唆する結果が得られた。

（2）ITM-014N-002 試験（国内 002 試験）

国内 002 試験は、国内 001 試験を完了した被験者を対象とし、本剤 120 mg を 4 週ごとに継続して深部皮下投与した時の安全性及び有効性情報を収集することを目的に、非盲検、単一群、多施設共同試験として実施中である。2015 年 12 月 [redacted] 日にデータカットオフを実施し、それまでの結果に基づき有効性及び安全性を評価した。国内 001 試験の投与開始 48 週後に標的病変の腫瘍径和の変化率が-33.1%であった 1 名の被験者は、国内 002 試験の投与開始 12 週後（国内 001 試験の投与開始時から起算して 60 週後）に標的病変の腫瘍径和の変化率が-31.7%となり、最良総合効果が 60 週で部分奏効（Partial Response、以下、PR）確定となった。FAS 集団の 12 週後（国内 001 試験開始から 60 週後）の客観的奏効率（Objective Response Rate、以下、ORR）は 3.6%（1/28 名、95%CI：0.1%～18.3%）であった。その他の評価項目でも国内 001 試験で得られた結果から大きな違いを認めなかった。

よって、国内 001 試験及び国内 002 試験の結果から、ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの投与は日本人 NET 患者に対しても有効であることが示された。

（3）2-55-52030-726 試験（海外 726 試験）

海外 726 試験は、18 歳以上の無症候性の膵・消化管 NET 又はガストリノーマで測定可能な腫瘍のある患者を対象とし、本剤 120 mg の有効性及び安全性を検討することを目的に無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験として実施した。登録された被験者数は 204 名であり、ATG 剤 120 mg 又はプラセボを 4 週ごとに最大 96 週間投与した（ATG 剤群：101 名、プラセボ群：103 名）。その結果、PFS の中央値は ATG 剤群で 96 週超、プラセボ群で 72.0 週（95% CI：48.6 週～96.0 週）であり、両群間で統計学的に有意な差を認めた（層別ログランク検定、P＝0.0002）。ATG 剤 120 mg を 96 週間投与すると、プラセボと比較して疾患の増悪（Progressive Disease、以下、PD）又は死亡のリスクが 53%低下した（Cox PH モデル、ハザード比＝0.47、95% CI：0.30～0.73）。以上より、ATG 剤 120 mg の膵・消化管 NET に対する有効性が示された。

（4）A-92-52030-166 試験（海外 166 試験）

海外 166 試験では、18 歳以上の手術及び化学療法のいずれも適応のない進行性 NET 患者を対象とし､本剤 120 mg の有効性及び安全性を検討することを目的に実施した非盲検、単一群、多施設共同試験であり、ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに最大 23 回投与した。解析集団全体（30 名）における PFS の中央値は 55.86 週であった（95%CI : 32.00 週～71.43 週）。56 週時点で 37%（11 名/30 名）の被験者が無増悪であり、96 週時点で 10%（3 名/30 名）の被験者が無増悪であった。以上より、NET に対する ATG 剤 120mg の有効性が示唆された。

（5）E-47-52030-718 試験（海外 718 試験）及び 2-55-52030-730 試験（海外 730 試験）

海外 718 試験は、18 歳以上のカルチノイド症候を伴う NET 患者を対象とし、カルチノイド症候の改善のため ATG 剤（60 mg、90 mg、又は 120 mg）を 4 週ごとに 1 回、6 ヵ月間皮下投与した際の有効性及び安全性を評価する非盲検、多施設共同、用量調節、第 II／III 相試験であった。71 名が治験薬を投与された。標的症状の 1 日あたりの平均発現回数がベースラインから 50%以上減少した反応例は、6 ヵ月後で 71 名中 27 名（38%、95%CI : 28%～50%）であり、ATG 剤による症状改善効果が確認された。

海外 730 試験は、18 歳以上のカルチノイド症候を伴う NET を有する患者を対象とし、カルチノイド症候の治療における ATG 剤 120 mg の有効性及び安全性を調査する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同試験であり、115 名が無作為化された。盲検期にレスキュー薬（オクトレオチド皮下注）が投与された日数の最小二乗平均値は、プラセボ群と比較して、ATG 剤群で有意に低かった（P=0.0165）。盲検期の下痢の 1 日平均頻度の最小二乗平均値の差は-0.21（95% CI: -0.58～0.15）であり、ATG 剤とプラセボ群間で有意な差はみられなかった（P=0.2544）。盲検期の潮紅の 1 日平均頻度の最小二乗平均値の差は-0.42 回（95%CI:-0.79 回～-0.06 回）であり、1 日平均頻度はプラセボ群の方が高かった。

以上より、ATG 剤が NET の症状改善に有用であることが示唆された。

1.8.2.1.3　部分集団での有効性

（1）腫瘍原発部位による部分集団解析

1）膵臓原発［2.7.3.3.3.2.1 項］

国内 001 試験の FAS 集団 28 名で腫瘍原発部位が膵臓であった被験者は 12 名であり、PFS の中央値は 36.79 週（95%CI : 24.14 週～算出不能）であった。

海外 726 試験における腫瘍原発部位による部分集団解析では、膵臓原発の被験者は 91 名であり、PFS の中央値は ATG 群（42 名）で算出不能、プラセボ群（49 名）で 48.6 週（95%CI : 37.7 週～73.1 週）であった（ハザード比=0.58、95%CI : 0.32～1.04 ; ログランク検定 P=0.0637）。

2）消化管（中腸・後腸）原発［2.7.3.3.3.2.1 項］

国内 001 試験の FAS 集団 28 名で消化管（中腸・後腸）が腫瘍原発部位であった被験

者は中腸 2 名、後腸 8 名の計 10 名であった。中腸及び後腸の被験者の PFS の中央値はそれぞれ、算出不能、及び 22.65 週（95%CI：12.14 週～49.14 週）であった。中腸の 2 名には治験期間中にイベント（PD 又は死亡）はみられなかった。

海外 726 試験における腫瘍原発部位による部分集団解析では、中腸原発の被験者は 73 名であり、PFS の中央値は ATG 群（33 名）で算出不能、プラセボ群（40 名）で 84.6 週（95%CI：68.1 週～算出不能）であった（ハザード比=0.35、95%CI：0.16～0.80；ログランク検定：P=0.0091）。一方、後腸腫瘍の被験者は 14 名（ATG 剤群 11 名、プラセボ群 3 名）と少なかったが、PFS の中央値は ATG 群で算出不能、プラセボ群で 97.7 週（95%CI：48.1～97.7）であった（ハザード比=1.46、95%CI：0.16～13.24；ログランク検定：P=0.7114）。

海外 166 試験で腫瘍原発部位が中腸である 12 名の被験者での PFS の中央値は 69.00 週（95%CI：8.57 週～83.00 週）であった。

3）肺・気管支原発［2.7.3.4.2.1.1 項］

ATG 剤が投与された腫瘍原発部位が肺・気管支の被験者のうち、有効性の解析対象は、評価資料とした国内 001 試験及び海外 166 試験、並びに参考資料とした A-93-52030-130 試験（海外 130 試験）及び海外 718 試験で合計 10 名であった。10 名の被験者の有効性データを個別に評価した。

国内 001 試験では、気管支、肺原発の NET 患者が各 1 名ずつ登録されたが、気管支原発の患者は中央判定によりベースライン時に標的病変を認めず、FAS 不採用となった。肺原発の患者は、投与開始 12 週後のコンピュータ断層撮影法の画像にて骨の新病変が認められ PD（中央判定）であった。なお、担当医師は PD とは判断しておらず、国内 001 試験を完了するまで治験薬投与を 48 週間継続し、国内 002 試験の 24 週後（国内 001 試験開始時から起算して 72 週後）で担当医師が新病変の発現と判断し、治験を中止した。

海外 166 試験では気管支原発の NET 患者が 4 名登録された。PFS はそれぞれ、68.00 週で PD、8.86 週で PD、97.14 週で打切り、46.00 週で PD であった。PFS の中央値は 57.00 週であり、同試験での中腸原発の PFS の中央値（69.00 週）と大きな違いはなかった。1 名は 92 週で増悪なく治験を完了した。2 名はベースライン時にカルチノイド症状（顔面潮紅及び体重減少）を認めたが、治験薬投与中は症状を認めず、コントロールされていた。

海外 130 試験は、ATG 剤 120 mg と剤形が異なる徐放性製剤（Prolonged Release 剤、以下、PR 剤）60 mg を NET 患者 60 名に無作為に割付し、ATG 剤 120 mg を 6 週ごとに 3 回、PR 剤 60 mg を 21 日ごとに 6 回、計 18 週間投与した第 III 相試験であった。本試験では、肺原発の患者が 7 名、気管支原発が 1 名登録され、ATG 剤群には肺原発 3 名及び気管支原発 1 名、PR 剤群には肺原発が 4 名それぞれ割り付けられた。ATG 剤群のうち、肺原発の 2 名は最終来院時（投与開始 18 週後）まで腫瘍サイズは安定（Stable Disease、以下、SD）が継続していた一方、肺原発 1 名及び気管支原発 1 名は、治験中

に PD（25%以上の増大）と判定された。判定方法は RECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）基準ではなく、ITMO（Italian Trail Medical Oncology）基準での判定であった。PR 剤群の肺原発 4 名はいずれも最終来院時まで腫瘍サイズは SD が継続していた。

海外 718 試験は、カルチノイド症状を伴う NET 患者に対し ATG 剤 60、90、又は 120 mg を用量調節しながら 6 ヵ月間投与した第 II/III 相試験であった。本試験では、肺原発の患者が 1 名登録された。被験者は 6 ヵ月投与を継続した。ベースラインには 1 日当たり 9.0 回発現していた軽度から高度の潮紅は治験終了時には 1 日当たり 2.6 回に減少し、発生回数が 70%程度減少した。

以上の結果から、肺・気管支原発 NET 被験者に対し、ATG 剤投与による腫瘍安定又は縮小効果の傾向がみられ、また、カルチノイド症状を有する被験者では症状改善効果がみられた。

4）腫瘍原発部位不明［2.7.3.4.2.1.2 項］

国内 001 試験及び国内 002 試験の腫瘍原発部位で層別した部分集団解析において、腫瘍原発部位不明 5 名の投与開始 24 週後の CBR は 80%（4 名/5 名）、PFS の中央値は 36.14 週（95%CI：12.0 週～算出不能）であった。5 名中 3 名で PD（中央判定）を認め、PFS はそれぞれ 12.00 週、33.00 週、及び 36.14 週であった。残り 2 名は国内 001 試験で疾患の増悪を認めず、継続投与試験である国内 002 試験へ参加し本剤の投与を継続している。

海外 726 試験の腫瘍原発部位別の部分集団解析で、腫瘍原発部位不明の被験者は ATG 剤群 15 名、プラセボ群 11 名であった。その PFS の中央値は、ATG 剤群で中央値に到達せず、プラセボ群で 60.0 週であり、ATG 剤群はプラセボ群に比べて PFS を統計学的に有意に延長した（ハザード比=0.20、95%CI：0.04～1.03；ログランク検定 P=0.0341）。

海外 166 試験では腫瘍原発部位不明の NET 患者が 4 名登録されたが、うち 1 名の被験者は選択基準「オクトレオスキャン陽性の患者」に合致しないことが判明したため、治験実施計画書適合解析対象集団（Per Protocol Set、以下、PPS）不採用となった。残る 3 名の PFS はそれぞれ 34.29 週で増悪、20.00 週で増悪、及び 34.29 週で増悪であり、いずれの被験者も治験を中止した。

以上より、膵・消化管原発に加え、腫瘍原発部位が不明の NET への ATG 剤の有効性が示された。また臨床データは少ないが、原発部位が肺又は気管支の NET に対しても有効性が期待されるデータが得られた。

（2）腫瘍のグレードによる部分集団解析［2.7.3.3.3.2.2 項］

腫瘍のグレードでの部分集団解析について、国内 001 試験では、グレード 1 及びグレード 2 の投与開始 24 週後の CBR は、それぞれ 55.6%（5 名/9 名、95%CI：21.2%～86.3%）及び 68.4%（13 名/19 名、95%CI：43.4%～87.4%）、PFS の中央値はそれぞれ算出不能（95%CI：

12.00 週～算出不能）及び 36.29 週（95%CI : 21.29 週～49.14 週）であった。24 週後の CBR はグレード 2、PFS はグレード 1 の方が良い結果であった。

海外 726 試験では、グレード 1 が ATG 剤群 69 名及びプラセボ群 72 名、グレード 2（Ki67 指数は 10%未満）が ATG 剤群 32 名及びプラセボ群 29 名であり、それぞれハザード比が 0.43（95%CI : 0.25～0.74）及び 0.45（95%CI : 0.22～0.91）となり、ATG 剤の投与により両サブグループの増悪又は死亡リスクが減少することが示唆された。また、いずれのグレードでもプラセボ群に比べ ATG 剤群で統計学的に有意に PFS が延長した（ログランク検定：それぞれ P=0.0016、P=0.0235）。

以上より、グレード 1、グレード 2 のいずれのグレードでも ATG 剤の有効性が認められた。

（3）症候性／無症候性による部分集団解析［2.7.3.3.3.2.3 項］

海外 166 試験では、無症候性 NET の被験者 19 名における PFS の中央値は 44.00 週（95%CI : 20.00 週～69.00 週）、症候性 NET 被験者 11 名での PFS の中央値は 80.00 週（95%CI : 32.00 週～83.00 週）であった。したがって、症候性 NET の患者でも ATG 剤の有効性が認められることが確認された。

国内 001 試験及び海外 726 試験に組み入れられた被験者はすべて無症候性の患者であった。国内 001 試験では、症候性 NET の患者は組み入れられなかったが、内分泌症状に関連するホルモンの多くは、ベースラインで基準値上限を超えていた各被験者の最終検査時点で減少を示した。初回投与日に血中ガストリン濃度が基準値上限を超えていた 13 名中 7 名（53.8%）で各被験者の最終検査時点で減少を認めた。初回投与日の血中インスリン濃度が基準値上限を超えていた 5 名は、いずれも治験薬投与開始 12 週後には基準値上限以下に血中インスリン濃度が抑制された。

以上の結果より、腫瘍原発部位、分化度、症候性／無症候性によらず NET 患者に対する ATG 剤の有効性が期待されたため、効能・効果（案）を「神経内分泌腫瘍」と設定した。

しかしながら、申請後の審査における議論の結果、効能・効果（案）を「膵・消化管神経内分泌腫瘍」に変更した。

1.8.2.2　用法・用量（案）及びその設定根拠

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 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。
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）

用法・用量は、評価資料である国内 001 試験、国内 002 試験、海外 726 試験、及び海外 166 試験の 4 試験の結果から設定した。以下にその根拠を示す。

（1）有効性

神経内分泌腫瘍患者に対する本剤 120 mg の 4 週間ごとの深部皮下投与の有効性は、1.8.2.1.2 項で示した。国内 001 試験では、腫瘍原発部位を限定しないグレード 2 までの日本人 NET 患者に対し、ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの投与の腫瘍安定化効果が認められ、内分泌症状に関連するホルモンの分泌抑制を示唆する結果が得られた。また、国内 002 試験の結果、FAS 集団の 12 週後（国内 001 試験開始から 60 週後）の ORR が 3.6%（1/28 名、95%CI：0.1%～18.3%）であった。これらの試験の結果から、ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの投与は日本人 NET 患者に対しても有効であることが示された。海外 726 試験では、ATG 剤群では 96 週間で PFS の中央値に到達せず、プラセボ群の PFS 中央値は 72.0 週であり（ハザード比=0.47、95% CI：0.30～0.73；層別ログランク検定 P＝0.0002）、高分化型又は中分化型の無症候性膵･消化管 NET 患者に対する ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの投与の有効性が示された。海外 166 試験では、症候性及び無症候性の進行性 NET 患者に対する ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの投与の有効性が示唆された。

（2）安全性成績

1）国内 001 試験

本治験では、有害事象を 32 名中 31 名（96.9%）で認め、件数は 222 件であった。最も高頻度に発現した有害事象は「注射部位硬結」9 名（28.1%）であり、次いで「鼻咽頭炎」7 名（21.9%）、「白色便」6 名（18.8%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」5 名（15.6%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」5 名（15.6%）であった。10%以上の被験者で認めた副作用は、例数の多い順に「注射部位硬結」9 名（28.1%）42 件、「白色便」6 名（18.8%）14 件、「鼓腸」4 名（12.5%）5 件であり、いずれも本剤の既知の安全性プロファイルから予測可能な事象であった。

投与開始 48 週後の最終観察日又は中止日までの期間に死亡例はなかったが、最終被験者の最終観察日から 4 週間後までの生存調査日で 5 名の死亡が確認された。

その他の重篤な有害事象は 4 名（12.5%）7 件であった。内訳は、「発熱」2 名 2 件、

「十二指腸狭窄」1 名 1 件、「胆管結石」1 名 1 件、「血中ビリルビン増加」1 名 1 件、「食欲減退」1 名 1 件、「肝性脳症」1 名 1 件であった。そのうち副作用は 2 名（6.3%）2 件であり、内訳は「発熱」1 名 1 件、「胆管結石」1 名 1 件であった。

以上より、ATG 剤の NET での安全性プロファイルは、器官別大分類が「胃腸障害」の有害事象がよくみられる点で既承認の適応症である先端巨大症・下垂体性巨人症と同様であり、疾患特異的な未知の有害事象は認められなかった。また、本試験での安全性プロファイルは、海外臨床試験と大きな差はなかった。NET 患者での ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの投与の安全性に大きな問題はなかった。

2）国内 002 試験

国内 001 試験での治験薬投与開始から国内 002 試験での 2015 年 12 月[redacted]日のデータカットオフ時点までに、国内 002 試験の安全性解析対象集団の 17 名中 17 名（100%）194 件で有害事象を認め、そのうち副作用は 15 名（88.2%）105 件であった。高頻度で認めた副作用は、例数の多い順に「白色便」5 名（29.4%）13 件、「注射部位硬結」4 名（23.5%）47 件、「糖尿病」4 名（23.5%）4 件であり、いずれも本剤の既知の安全性プロファイルから予測可能な事象であった。死亡に至った有害事象は認めなかった。その他の重篤な有害事象は 3 名（17.6%）5 件であり、その内訳は 1 名で「胆管結石」1 件、1 名で「副甲状腺摘出」1 件及び「交通事故」1 件、並びに 1 名で「胆管炎」1 件及び「肝膿瘍」1 件であった。このうち、「胆管結石」1 件で治験責任医師は治験薬との因果関係が否定できないと判断した。

以上より、ATG 剤 120 mg の投与を継続した時の安全性に大きな問題を認めなかった。

3）海外 726 試験

有害事象が発現した被験者の割合は、ATG 剤群とプラセボ群で類似しており、それぞれ 88.1%（89 名/101 名）及び 90.3%（93 名/103 名）であった。最も高頻度に発現した有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」であり、ATG 剤群及びプラセボ群の被験者のそれぞれ 67.3%（68 名/101 名）及び 63.1%（65 名/103 名）で報告された。最も高頻度に発現した有害事象は「下痢」であった［ATG 剤群及びプラセボ群でそれぞれ 34.7%（35 名/101 名）及び 35.0%（36 名/103 名）］。副作用が発現した被験者の割合は、プラセボ群に比べて ATG 剤群で高かった［ATG 剤群及びプラセボ群でそれぞれ 49.5%（50 名/101 名）及び 28.2%（29 名/103 名）］。最も高頻度に発現した副作用は「下痢」であった［ATG 剤投与群：25.7%（26/101 名）、プラセボ投与群 8.7%（9/103 名）］。

ATG 剤群で重度の有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ群に比べて低かった［それぞれ 25.7%（26 名/101 名）及び 31.1%（32 名/103 名）］。同様に、ATG 剤群での重篤な有害事象もプラセボ群に比べて少なかった［それぞれ 24.8%（25 名/101 名）及び 31.1%（32 名/103 名）］。本剤群で最も高頻度に発現した重篤な有害事象は「嘔吐」［4.0%（4/101 名）］であり、次いで「尿路感染」及び「貧血」［それぞれ 3.0%（3/101 名）］であった。治験中に ATG 剤群の 2 名（「敗血症」及び「肝不全」、「腸閉塞」）及

びプラセボ群の 2 名（「循環虚脱」、「消化管出血」）の計 4 名で死亡に至る有害事象が発現したが、いずれも治験責任医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。

以上より、ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの投与の安全性に大きな問題はなかった。

4）海外 166 試験

本治験では、有害事象は 30 名中 25 名（83.3%）に認められた。最も高頻度に発現した有害事象は「下痢」［43.3%（13/30 名）］であり、最も高頻度に発現した副作用も「下痢」［40.0%（12/30 名）］であった。2 名の被験者が治験中に死亡した。1 名は疾患進行のため治験を中止した後、安全性追跡調査中に死亡し、別の 1 名は投与期間中に疾患進行が原因と疑われる「腸閉塞」のため死亡した。その他、重篤な有害事象が 4 名に認められた。「足関節部骨折」及び「皮膚潰瘍」1 名、「虫垂炎」1 名、「腸閉塞」1 名、「腸閉塞」及び投与中止に至った「急性腎不全」1 名であった。治験薬投与に関連ありと判断された重篤な有害事象は「急性腎不全」の 1 件のみであった。臨床検査及びバイタルサインでは、臨床的に重要な変化は認めなかった。

（3）日本人と外国人の薬物動態の比較

日本人 NET 患者と外国人 NET 患者との薬物動態を比較するために、国内 001 試験と海外 726 試験における ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに深部皮下投与した際の血清中ランレオチドのトラフ濃度を比較した［2.7.2.3.1 項］。

国内 001 試験の定常状態（4 回目投与前）における血清中ランレオチドのトラフ濃度［以下、平均値 ± 標準偏差（SD）］は 5.3 ± 3.3 ng/mL であり、海外 726 試験（7 回目投与前）では、6.1 ± 2.7 ng/mL であった。また、共通の評価時点である Week 24、反復投与 6 回後（7 回目投与前）の血清中ランレオチドのトラフ濃度は、国内 001 試験で 6.1 ± 3.3 ng/mL、海外 726 試験で 6.1 ± 2.7 ng/mL であった。両試験における血清中ランレオチドのトラフ濃度の標準偏差の範囲は互いの平均値を含んでおり、NET 患者において日本人と外国人の薬物動態は類似していると考えた。

（4）特別な患者集団

1）腎機能障害患者

国内 001 試験の NET 患者 28 名（PPS）を eGFR により腎機能正常、軽度及び中等度腎機能障害に層別し、腎機能障害の薬物動態への影響を検討した。投与開始 20 週後のトラフ濃度［以下、$C_{min,20W}$、平均値 ± 標準偏差（SD）］は、それぞれ 4.32 ± 1.26 ng/mL（6 名）、5.71 ± 3.11 ng/mL（12 名）、及び 6.61 ± 2.77 ng/mL（7 名）であった。軽度及び中等度腎機能低下被験者の $C_{min,20W}$ は、腎機能正常被験者に比較して、それぞれ 1.32 倍及び 1.53 倍であった。また、国内 001 試験の NET 患者 28 名（PPS）を腎機能障害合併患者及び非合併患者で層別したところ、$C_{min,20W}$ はそれぞれ 4.24 ± 3.81 ng/mL（4 名）及び 5.91 ± 2.44 ng/mL（22 名）であり、両者に大きな違いはなかった［2.7.2.3.3.5 項］。

海外臨床試験については、ATG 剤を投与した臨床試験の併合母集団解析を実施した。母集団解析の共変量検討で、クレアチニンクリアランスはみかけのクリアランスに対する共変量として選択されなかったため、クレアチニンクリアランスはランレオチドの PK パラメータに明らかな影響を及ぼさないと考えた［2.7.2.3.3.5 項］。

また、国内外の臨床試験結果より、腎機能障害の合併は、NET 患者における ATG 剤の有害事象プロファイルに対して影響を及ぼさないと考えた［2.7.4.5.1.1.4 項、2.7.4.5.1.2.5 項］。

2）肝機能障害患者

国内 001 試験結果より、肝機能障害合併の有無による薬物動態への影響を検討したところ、肝機能障害合併患者 3 名の $C_{min,20W}$ は 5.63±6.09 ng/mL、非合併患者 23 名の $C_{min,20W}$ は 5.66±2.17 ng/mL であり、肝機能障害合併患者は非合併患者と比較して大きな違いはなかった［2.7.2.3.3.6 項］。

海外 726 試験、海外 730 試験、海外 718 試験及び海外 166 試験で ATG 剤の投与を受けた NET 被験者の Child Pugh スコアが得られなかったため、肝機能の状態によって分類した薬物動態の検討はできなかった。しかし、母集団解析で検討した共変量について、アルブミン、ビリルビン、ALT 及び AST などの肝機能共変量は ATG 剤の薬物動態プロファイルに影響を及ぼさないことが示されたことから、NET 患者においては肝機能障害の薬物動態に対する影響は小さいと考えた［2.7.2.3.3.6 項］。

また、国内外の臨床試験の結果、ベースライン時の肝機能障害の有無により、有害事象の発現率に意味のある差は認めなかった［2.7.4.5.1.1.3 項、2.7.4.5.1.2.4 項］。

（5）欧米での膵・消化管 NET における承認用法・用量

本剤は膵・消化管 NET の適応で、米国及び欧州を含む 46 ヵ国で承認されている（2017 年 2 月末現在）。米国及び英国での本剤の承認用法・用量を表 1.8-1 に示す。用法・用量はいずれも 4 週ごとに 120 mg であり、特殊な患者集団（腎機能障害患者及び肝機能障害患者）に対する用量調節は推奨していない。

表 1.8-1　欧米での膵・消化管 NET における承認用法・用量

国名	米国	英国
原文	The recommended dose of SOMATULINE DEPOT is 120 mg administered every 4 weeks by deep subcutaneous injection. There is no recommended dose adjustment for mild or moderate renal impairment. There is insufficient information to recommend a dose for patients with severe renal impairment or with hepatic impairment of any severity	The recommended dose is one injection of Somatuline Autogel 120 mg administered every 28 days. The treatment with Somatuline Autogel should be continued for as long as needed for tumour control.
和訳	SOMATULINE DEPOT の推奨用量は 4 週毎に 120 mg の深部皮下投与とする。軽度又は中等度の腎障害に対して推奨される用量調節法はない。重度の腎障害又は重症度に関わらず肝障害のある患者に対して用量を推奨するための十分な情報が得られていない。	推奨用量は、28 日毎に Somatuline Autogel 120 mg を投与する。腫瘍管理に本剤の投与が必要な限り投与を継続する。

（6）本申請の用法・用量（案）

国内 001 試験及び国内 002 試験の結果、日本人の NET 患者に対する ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与の有効性が示された。海外 726 試験の結果、膵・消化管 NET 患者に対し、ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与により腫瘍安定化効果が示された。海外 166 試験の結果、NET 患者に対する ATG 剤 120mg の 4 週ごとの深部皮下投与の有効性が示唆された。国内及び海外共に、ATG 剤 120 mg 投与の安全性に大きな問題は認められなかった。また、国内臨床試験での安全性プロファイルは、海外臨床試験と大きな差はなかった。ATG 剤 120 mg の薬物動態は日本人と外国人で類似していると考えられた。

特別な患者集団（腎機能障害患者及び肝機能障害患者）における薬物動態及び安全性を検討した。NET 患者において腎機能障害及び肝機能障害の薬物動態に対する影響は小さいと考えた。また、腎機能障害及び肝機能障害の合併は、NET 患者における ATG 剤 120 mg の有害事象プロファイルに影響を及ぼさないと考えた。

なお、既承認効能である先端巨大症・下垂体性巨人症では、中等度から重度腎機能障害患者及び肝機能障害患者における薬物曝露量の増大が懸念されるため開始用量を減量することを推奨している。しかし、NET に対しては、以下の理由から腎機能障害患者及び肝機能障害患者においても開始用量を減量する必要は無いと考えた。

- ATG 剤 120 mg の投与で大きな安全性上の問題はみられていない。
- NET は癌の一種で先端巨大症と異なり致死性が高い疾患であり、腫瘍増殖抑制効果を最大限に発揮する必要がある。

以上の（1）～（6）より、本剤の投与対象となる神経内分泌腫瘍に対して、用法・用量（案）を「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。」と設定した。

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）	現状の添付文書からの変更なし。
【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	現状の添付文書からの変更なし。
【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）	現状の添付文書からの変更なし。
〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (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) 膵・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。	(1)：先端巨大症・下垂体性巨人症に関する使用上の注意であることを明記した。 (2)：臨床試験に組み入れられた患者の症候の有無等、国内外の臨床試験で投与された患者の背景を参考に、本剤の使用が適切な患者が選択されるよう設定した。
〈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) 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 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） 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。	(1)：現状の添付文書からの変更なし。 (2)：先端巨大症・下垂体性巨人症に関する使用上の注意であることを明記した。 (3)： 1) 膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する用法･用量（案）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。」であり、膵・消化管神経内分泌腫瘍に対し使用できるソマチュリン皮下注製剤は 120 mg 製剤のみとなることから、臨床現場での適正使用のために明記した。 2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないことから設定した。
【使用上の注意】 1. 重要な基本的注意 (1) 先端巨大症・下垂体性巨人症において、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	(1)：先端巨大症・下垂体性巨人症に関する使用上の注意であることを明記した。 (2)～(6)：現状の添付文書からの変更なし。

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。 (7) 膵・消化管神経内分泌腫瘍の治療に使用する場合は、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。	(7)：膵・消化管神経内分泌腫瘍に対し使用する場合の一般的な注意として、既承認同種同効薬の重要な基本的注意も参考に設定した。
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。	現状の添付文書からの変更なし。
3. 副作用 先端巨大症・下垂体性巨人症 承認時までの安全性評価対象64例中55例（85.9%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、注射部位硬結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。 膵・消化管神経内分泌腫瘍 承認時までの安全性評価対象32例中27例（84.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、注射部位硬結9例（28.1%）、白色便6例（18.8%）、鼓腸4例（12.5%）、糖尿病4例（12.5%）等であった。 副作用の頻度については、各効能・効果に係る承認時までの国内臨床試験の結果に基づき算出した。 (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。 (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。	国内第II相試験（ITM-014N-001試験及びITM-014N-002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。 副作用の頻度の算出方法に関する説明を加えた。 (1)：現状の添付文書からの変更なし。 (2)：国内第II相試験（ITM-014N-001試験及びITM-014N-002試験）で報告さ

種類＼頻度	頻度不明[注)]	5%以上	5%未満
胃腸	脂肪便、膵酵素減少	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、消化不良、膵炎
全身		倦怠感	異常感、疲労、発熱
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、γ-GTP増加
皮膚･皮下組織		脱毛	発疹、蕁麻疹、紅斑
筋・骨格系	筋骨格痛、筋肉痛		
精神・神経系	不眠、嗜眠		頭痛、傾眠、浮動性めまい
内分泌系			TSH減少、プロラクチン減少
代謝･栄養障害	食欲減退		ヘモグロビンA1c増加、耐糖能異常、低血糖、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、高血糖
注射部位	腫瘤、結節	硬結、疼痛、そう痒感	紅斑
免疫系	アレルギー反応（血管浮腫、アナフィラキシー、過敏症含む）		
その他	ほてり、血中ナトリウム減少		体重減少、高血圧

注）国内の臨床試験では認められず、自発報告又は海外で報告が認められている。

れた副作用に基づき、またCCSIの副作用、MedDRA用語を参考にして表を修正した。

新たに追加した副作用：
脂肪便、膵酵素減少、発熱、γ-GTP増加、発疹、蕁麻疹、紅斑、筋骨格痛、筋肉痛、嗜眠、食欲減退､コントロール不良の糖尿病、アレルギー反応（血管浮腫、アナフィラキシー、過敏症含む）、高血圧

頻度を変更した副作用：
消化不良、膵炎、糖尿病、高血糖

記載用語を変更した副作用：
浮動性めまい（変更前：めまい）、高血糖（変更前：高血糖症）、低血糖（変更前：低血糖症）

注)として頻度不明に関する説明を加えた。

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。

現状の添付文書からの変更なし。

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。]

現状の添付文書からの変更なし。

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。]

現状の添付文書からの変更なし。

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。

現状の添付文書からの変更なし。

(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又は許容される深さまで素早く刺し、プランジャーをゆっくりと 20 秒程度かけて最後まで押し切ること。 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。	現状の添付文書からの変更なし。

1.8.2.4　参考文献

1）Modlin IM, Moss SF, Gustafsson BI, Lawrence B, Schimmack S, Kidd M. The archaic distinction between functioning and nonfunctioning neuroendocrine neoplasms is no longer clinically relevant. Langenbecks Arch Surg 2011;396(8):1145-56. [5.4-1]

2）Modlin IM, Öberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008 Jan;9(1):61-72. [5.4-2]

3）Lamberts SWJ, Van der Lely A-J, De Herder WW, and Hofland LJ. Octreotide. N Engl J Med. 1996;334:246-54. [5.4-17]

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):4239-45. [5.4-18]

5）Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:169-88. [5.4-19]

6）Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. J Clin Oncol 2009;27:4656-63. [5.4-16]

7）Borbath I, Leclercq IA, Sempoux C, Abarca-Quinones J, Desaeger C, Horsmans Y. Efficacy of lanreotide in preventing the occurrence of chemically induced hepatocellular carcinoma in rats. Chem Biol Interact 2010;183:238-48. [5.4-20]

8）Hasskarl J, Kaufmann M, Schmid HA. Somatostatin receptors in non-neuroendocrine malignancies: the potential role of somatostatin analogs in solid tumors. Future Oncol 2011;7:895-913. [5.4-21]

9）Florio T. Molecular mechanisms of the antiproliferative activity of somatostatin receptors (SSTRs) in neuroendocrine tumors. Front Biosci 2008;13:822-40. [5.4-22]

10）Strosberg J, Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. World J Gastroenterol 2010; 16: 2963-70 [5.4-23]

11）Öberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol 2004 Jun;15(6):966-73. [5.4-24]

ソマチュリン皮下注 120 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

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

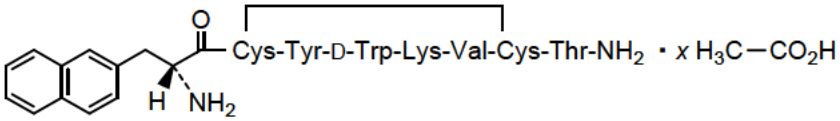
（英名）Lanreotide Acetate

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 120 mg

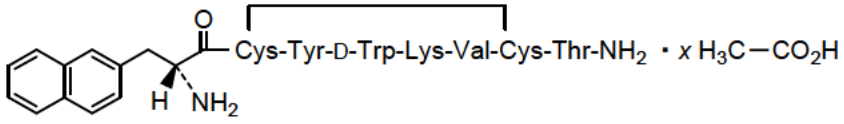
医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

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

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

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	劇薬：原体、製剤
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

1.10.2　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	１．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） ２．膵・消化管神経内分泌腫瘍
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 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。 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。
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 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	
副作用	１．先端巨大症・下垂体性巨人症 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 ２．膵・消化管神経内分泌腫瘍 副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 27 / 32 = 84.4% 副作用の種類（臨床検査値異常を含む） 注射部位硬結　9 例 白色便　6 例 鼓腸　4 例 糖尿病　4 例 等
会社	帝人ファーマ株式会社　　製剤：輸入

（下線部追加）

ソマチュリン皮下注 120 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

1.12　添付資料一覧

帝人ファーマ株式会社

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]	ヒト膵癌細胞株移植モデルマウスにおける Lanreotide Acetateの抗腫瘍作用（試験番号：P150346）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-2	[redacted]	ヒト大腸癌細胞株移植モデルマウスにおける Lanreotide Acetateの抗腫瘍作用（試験番号：P150347）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-3	Bogden AE, Taylor JE, Moreau JP, Coy DH, LePage DJ.	Response of Human Lung Tumor Xenografts to Treatment with Somatostatin Analogue (Somatuline)	―	―	Cancer Res. 1990;50:4360-5.	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

4.3　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	Tannenbaum GS, Epelbaum J. 9.Somatostatin. In: Kostyo JL, Goodman HM, editors.	Handbook of Physiology, Section 7: The Endocrine System.	New York: Oxford University Press; 1999. p. 221-65.	2.4 2.6.2
4.3-2	Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI.	Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors.	Aliment Pharmacol Ther. 2010 Jan 15;31(2):169-88.	2.4 2.6.2
4.3-3	Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al.	Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors.	N Engl J Med. 2014 Jul 17;371(3):224-33.	2.4 2.6.2
4.3-4	Hasskarl J, Kaufmann M, Schmid HA.	Somatostatin receptors in non-neuroendocrine malignancies: the potential role of somatostatin analogs in solid tumors.	Future Oncol. 2011 Jul;7(7):895-913.	2.4 2.6.2
4.3-5	Florio T.	Molecular mechanisms of the antiproliferative activity of somatostatin receptors (SSTRs) in neuroendocrine tumors.	Front Biosci. 2008 Jan 1;13:822-40.	2.4 2.6.2
4.3-6	Strosberg J, Kvols L.	Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.	World J Gastroenterol. 2010 Jun 28;16(24):2963-70.	2.4 2.6.2
4.3-7	Öberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al.	Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system.	Ann Oncol. 2004 Jun;15(6):966-73.	2.4 2.6.2
4.3-8	笹野　公伸，小野　克彦.	NETにおけるソマトスタチン受容体とソマトスタチン製剤.	医学のあゆみ. 2008 Mar 8;224(10):775-779.	2.4 2.6.2
4.3-9	Bogden AE, Taylor JE, Moreau JP, Coy DH, LePage DJ.	Response of human lung tumor xenografts to treatment with a somatostatin analogue (somatuline).	Cancer Res. 1990 Jul 15;50(14):4360-5.	2.4

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	Kidd M, Eick GN, Modlin IM, Pfragner R, Champaneria MC, Murren J.	Further delineation of the continuous human neoplastic enterochromaffin cell line, KRJ-1, and the inhibitory effects of lanreotide and rapamycin.	J Mol Endocrinol. 2007 Feb;38(1-2):181-92.	2.6.2
4.3-11	Fisher WE, Muscarella P, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, Kim JA, Doran TA, et al.	Expression of the somatostatin receptor subtype-2 gene prodicts response of human pancreatic cancer to octreotide.	Surgery. 1996 Aug;120(2):234-40.	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

5.2　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／外国）	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							
5.3.1.4　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/015	[redacted]	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[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.1.4-2	P[redacted]815	[redacted]	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法バリデーション試験	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.1.4-3	[redacted]/E00/147（CP[redacted]5530）	[redacted]	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法パーシャルバリデーション試験（希釈測定）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.1.4-4	[redacted]/E00/123（CP[redacted]5355）	[redacted]	ヒト血清におけるランレオチドの冷凍保存安定性試験（-24°C±6°C、28ヵ月間以上）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.1.4-5	S[redacted]/061-IP	[redacted]	日本人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法バリデーション試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.1.4-6	[redacted]/INM/157	[redacted]	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[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.1.4-7	TR-001148	[redacted]	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法バリデーション試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]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
5.3.1.4-8	[redacted] E00/026	[redacted]	白人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法バリデーション試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.1.4-9	[redacted]/INM/143	[redacted]	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法の2つの測定施設での比較試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.1.4-10	[redacted] E00/025	[redacted]	日本人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法バリデーション試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.1.4-11	ANA/98227	[redacted]	ラジオイムノアッセイによるランレオチド非特異結合の測定手順	―	外国	社内資料	評価
5.3.1.4-12	[redacted]/PKS/189	[redacted]	海外A-92-52030-166試験におけるヒト血清中ランレオチド濃度及び抗ランレオチド抗体測定	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.1.4-13	[redacted]/PKS/141	[redacted]	海外2-55-52030-726試験におけるヒト血清中抗ランレオチド抗体測定	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	TR-001807	IPSEN	ランレオチドATG剤の無症候性神経内分泌腫瘍及び症候性カルチノイド腫瘍の治療における2-55-52030-730試験、2-55-52030-726試験、A92-52030-166試験及びE47-52030-718試験の併合による母集団薬物動態解析	―	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
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
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	TR-001803	IPSEN	海外2-55-52030-726試験の非機能性膵・消化管神経内分泌腫瘍患者におけるランレオチドATG剤の母集団薬物動態・薬力学解析	―	外国	社内資料	評価
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	2-55-52030-726	IPSEN	ATG剤120 mgを28日ごとに深部皮下に投与した際の、無症候性膵・消化管神経内分泌腫瘍患者の無増悪生存期間に対する作用を検討する無作為化、二重盲検、層別化比較、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第III相試験	2006年6月[redacted]日～2013年4月[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.5.1-2	A-93-52030-130	IPSEN	高分化型神経内分泌腫瘍患者でのATG剤120 mg及びPR剤60 mgの2剤の臨床的及び生物学的非劣性を検討するための非盲検、多施設共同、無作為化、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
5.3.5.1-3	2-55-52030-730	IPSEN	ATG剤のカルチノイド症候群への治療における有効性及び安全性を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験	2009年5月[redacted]日～2015年12月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.5.1-4	E-54-52030-071	IPSEN	症候性カルチノイド腫瘍を有する患者におけるPR剤及びサンドスタチン皮下注の忍容性、有効性及び安全性比較試験	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
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	ITM-014N-001	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第II相臨床試験	2013年[redacted]月[redacted]日～2015年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-2	ITM-014N-002	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第II相臨床試験（継続投与試験）	2014年[redacted]月[redacted]日～2015年12月[redacted]日	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-3	A-92-52030-166	IPSEN	外科手術及び化学療法が適応でない進行性神経内分泌腫瘍患者を対象に、腫瘍増殖抑制の観点から4週ごとにATG剤120 mgを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、単一群、第II相試験	2006年5月[redacted]日～2009年11月[redacted]日	外国	社内資料	評価
5.3.5.2-4	2-55-52030-729	IPSEN	非機能性膵・消化管神経内分泌腫瘍患者でのATG剤120 mgの非盲検、長期投与試験	2009年2月[redacted]日～2015年12月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.5.2-5	E-47-52030-718	IPSEN	カルチノイド腫瘍に伴う症状改善のためにATG剤（60 mg、90 mg、又は120 mg）を4週ごとに1回、6ヵ月間皮下投与した際の有効性及び安全性を検討する非盲検、多施設共同、用量調節、第II/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	E-54-52030-021	IPSEN	症候性消化器NET（カルチノイド腫瘍）治療におけるPR剤を評価する試験	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考

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
5.3.5.2-7	E-54-52030-025	IPSEN	消化器神経内分泌腫瘍の患者へのPR剤を筋肉内投与した際の有効性及び忍容性を評価する非盲検試験	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	外国	社内資料	参考
5.3.5.2-8	E-99-52030-401	IPSEN	症候性消化管神経内分泌腫瘍患者でのPR剤の有効性及び安全性を検討する非盲検、非比較、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
5.3.5.2-9	A-99-52030-216	IPSEN	ATG剤を自己注射したNET患者により、どちらの治療が好ましかったかの評価及び医療経済について評価する多施設共同、非盲検、無作為化、クロスオーバー、第IV相試験	2008年6月[redacted]日～2010年8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	統合概括安全性情報（Integrated Summary of Safety：ISS)	—	外国	社内資料	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	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR)（期間:2014年6月1日～2015年5月31日）	—	外国	社内資料	参考
5.3.6-2	—	帝人ファーマ株式会社	規制当局に報告した国内のランレオチドオートゲル剤（ソマチュリン®皮下注60 mg/90 mg/120 mg）に関連する重篤な副作用一覧（2013年1月17日から2016年5月20日まで）	—	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
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1　症例一覧表							
5.3.7.1.1	ITM-014N-001	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第II相臨床試験	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.1.2	ITM-014N-002	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第II相臨床試験（継続投与試験）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.1.3	2-55-52030-726	IPSEN	ATG剤120 mgを28日ごとに深部皮下に投与した際の、非機能性膵・消化管神経内分泌腫瘍患者の無増悪生存期間に対する作用を検討する無作為化、二重盲検、層別化比較、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第III相試験	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.1.4	A-92-52030-166	IPSEN	外科手術及び化学療法が適応でない進行性神経内分泌腫瘍患者を対象に、腫瘍増殖抑制の観点から4週ごとにATG剤120 mgを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、単一群、第II相試験	—	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
5.3.7.2　有害事象症例一覧表							
5.3.7.2.1	ITM-014N-001	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第II相臨床試験	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2.2	ITM-014N-002	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第II相臨床試験（継続投与試験）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2.3	2-55-52030-726	IPSEN	ATG剤120 mgを28日ごとに深部皮下に投与した際の、非機能性膵・消化管神経内分泌腫瘍患者の無増悪生存期間に対する作用を検討する無作為化、二重盲検、層別化比較、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第III相試験	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.2.4	A-92-52030-166	IPSEN	外科手術及び化学療法が適応でない進行性神経内分泌腫瘍患者を対象に、腫瘍増殖抑制の観点から4週ごとにATG剤120 mgを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、単一群、第II相試験	—	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-014N-001	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第II相臨床試験	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3.2	ITM-014N-002	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第II相臨床試験（継続投与試験）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3.3	2-55-52030-726	IPSEN	ATG剤120 mgを28日ごとに深部皮下に投与した際の、非機能性膵・消化管神経内分泌腫瘍患者の無増悪生存期間に対する作用を検討する無作為化、二重盲検、層別化比較、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第III相試験	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.3.4	A-92-52030-166	IPSEN	外科手術及び化学療法が適応でない進行性神経内分泌腫瘍患者を対象に、腫瘍増殖抑制の観点から4週ごとにATG剤120 mgを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、単一群、第II相試験	—	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
5.3.7.4　臨床検査値異常変動症例一覧表							
5.3.7.4.1	ITM-014N-001	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第II相臨床試験	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4.2	ITM-014N-002	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第II相臨床試験（継続投与試験）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4.3	2-55-52030-726	IPSEN	ATG剤120 mgを28日ごとに深部皮下に投与した際の、非機能性膵・消化管神経内分泌腫瘍患者の無増悪生存期間に対する作用を検討する無作為化、二重盲検、層別化比較、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第III相試験	—	外国	社内資料	評価
5.3.7.4.4	A-92-52030-166	IPSEN	外科手術及び化学療法が適応でない進行性神経内分泌腫瘍患者を対象に、腫瘍増殖抑制の観点から4週ごとにATG剤120 mgを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、単一群、第II相試験	—	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-014N-001	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第II相臨床試験	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5.2	ITM-014N-002	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第II相臨床試験（継続投与試験）	—	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

5.4　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	Modlin IM, Moss SF, Gustafsson BI, Lawrence B, Schimmack S, Kidd M.	The archaic distinction between functioning and nonfunctioning neuroendocrine neoplasms is no longer clinically relevant.	Langenbecks Arch Surg. 2011;396(8):1145-56.	2.5 2.7.1 2.7.4
5.4-2	Modlin IM, Öberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al.	Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours.	Lancet Oncol. 2008 Jan;9(1):61-72.	2.5 2.7.3
5.4-3	Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al.	One hundred years after "carcinoid"; epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumours in 35,825 cases in the United States.	J Clin Oncol. 2008;26(18):3063-72.	2.5 2.7.1
5.4-4	Ito T, Igarashi H, Nakamura K, Sasano H, Okusaka T, Takano K, et al.	Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis.	J Gastroenterol. 2015 Jan;50(1):58-64.	2.5
5.4-5	Van Binnebeek S, Vanbilloen B, Baete K, Terwinghe C, Koole M, Mottaghy FM, et al.	Comparison of diagnostic accuracy of (111)In-pentetreotide SPECT and (68)Ga-DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours.	Eur. Radiol. 2016 Mar;26(3):900-9.	2.5
5.4-6	Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J.	The role of ^{68}Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ^{111}In-DTPA-octreotide scintigraphy.	J Nucl Med. 2010;51:875-82.	2.5
5.4-7	Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, et al.	Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumours.	Neuroendocrinology. 2004;80:394-424.	2.5
5.4-8	Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al.	ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors.	Neuroendocrinology. 2016;103:153-71.	2.5

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.
5.4-9	Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, et al.	ENETS Consensus guidelines update for neuroendocrine Neoplasms of Jejunum and ileum.	Neuroendocrinology. 2016;103:125-38.	2.5
5.4-10	Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, et al.	ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms.	Neuroendocrinology. 2016;103:139-43.	2.5
5.4-11	今村 正之監修，田中 雅夫，平田 公一編.	膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診断・治療 実践マニュアル.	総合医学社；2011.	2.5 2.7.1 2.7.3
5.4-12	日本神経内分泌腫瘍研究会（JNETS）膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン作成委員会編.	膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドライン 第1版.	金原出版. 2015.	2.5
5.4-13	Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al.	Consensus Guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site.	Neuroendocrinology. 2016;103:172-85.	2.5
5.4-14	National Comprehensive Cancer Network.	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Neuroendocrine tumors Version 1.2015	—	2.5
5.4-15	Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al.	ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best xxpractice for typical and atypical pulmonary carcinoids.	Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1604-20.	2.5

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.
5.4-16	Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al.	Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group.	J Clin Oncol. 2009;27:4656-63.	2.5
5.4-17	Lamberts SWJ, Van der Lely A-J, De Herder WW, and Hofland LJ.	Octreotide.	N Engl J Med. 1996;334:246-54.	2.5
5.4-18	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):4239-45.	2.5
5.4-19	Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI.	Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours.	Aliment Pharmacol Ther. 2010;31:169-188.	2.5 2.7.1
5.4-20	Borbath I, Leclercq IA, Sempoux C, Abarca-Quinones J, Desaeger C, Horsmans Y.	Efficacy of lanreotide in preventing the occurrence of chemically induced hepatocellular carcinoma in rats.	Chem Biol Interact. 2010;183:238-48.	2.5
5.4-21	Hasskarl J, Kaufmann M, Schmid HA.	Somatostatin receptors in non-neuroendocrine malignancies: the potential role of somatostatin analogs in solid tumors.	Future Oncol. 2011;7:895-913.	2.5
5.4-22	Florio T.	Molecular mechanisms of the antiproliferative activity of somatostatin receptors (SSTRs) in neuroendocrine tumors.	Front Biosci. 2008;13:822-40.	2.5
5.4-23	Strosberg J, Kvols L.	Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.	World J Gastroenterol. 2010;16:2963-70	2.5

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.
5.4-24	Öberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al.	Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system.	Ann Oncol. 2004 Jun;15(6):966-73.	2.5 2.7.3
5.4-25	Eriksson B, Renstrup J, Imam H, Öberg K.	High dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumours: clinical and biological effects.	Ann Oncol. 1997;8:1041-4.	2.5
5.4-26	Nadler A, Cukier M, Rowsell C, Kamali S, Feinberg Y, Singh S, et al.	Ki-67 is a reliable pathological grading marker for neuroendocrine tumours.	Virchows Arch. 2013;462(5):501-5.	2.5
5.4-27	Lewis MA and Yao JC.	Molecular pathology and genetics of gastrointestinal neuroendocrine tumours.	Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014 Feb;21(1): 22-27.	2.5 2.7.2
5.4-28	Volante M, Brizzi MP, Faggiano A, La Rosa S, Rapa I, Ferrero A, et al.	Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy.	Mod Pathol. 2007;20(11):1172-82.	2.5
5.4-29	Asnacios A, Courbon F, Rochaix P, Bauvin E, Cances-Lauwers V, Susini C, et al.	Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: new prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors.	J Clin Oncol. 2008;26(6):963-70.	2.5
5.4-30	Sclafani F, Carnaghi C, Di Tommaso L, Rodari M, Destro A, Rimassa L, et al.	Detection of somatostatin receptor subtypes 2 and 5 by somatostatin receptor scintigraphy and immunohistochemistry: clinical implications in the diagnostic and therapeutic management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.	Tumori. 2011;97(5):620-8	2.5
5.4-31	—	Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.	http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm. (last accessed 30 May 2014).	2.5

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.
5.4-32	Oncology Working Party.	Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.	London, UK: European Medical Agency; EMA/CHMP/205/95/Rev.4, 2012.	2.5
5.4-33	Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, Fisher G, Jaffe D, Haller DG, et al.	Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: Consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting.	J Clin Oncol. 2011;29:934-43.	2.5
5.4-34	Lyons J. and Woltering E.	Use of plasma octreotide levels to guide Sandostatin LAR Dosing.Colorectal & GI Cancer.	US Oncological Disease. 2006;48-50.	2.5
5.4-35	Woltering EA, Mamikunian PM, Zietz S, Krutzik SR, Go VL, Vinik AI, et. al.	Effect of Octreotide LAR Dose and Weight on Octreotide Blood Levels in Patients with Neuroendocrine Tumours.	Pancreas. 2005;31:392-400.	2.5
5.4-36	Sharma J, Duque M, Saif MW.	Emerging therapies and latest development in the treatment of unresectable pancreatic neuroendocrine tumours: an update for clinicians.	Therap Adv Gastroenterol. 2013;6(6):474-90.	2.5
5.4-37	Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM.	The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours.	Endocrinol Metab Clin North Am. 2011 Mar;40(1):1-18.	2.5
5.4-38	Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, et al.	Prognostic factors and survival in endocrine tumour patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization.	Endocr Relat Cancer. 2005 Dec;12(4):1083-92.	2.5
5.4-39	Monica T-M, Nichole VB, Lauren KB, Jennifer AC, David CC, Xihong L, et al.	Association of progression-free survival with overall survival (OS) in patients (pts) with neuroendocrine tumor (NET) treated with somatostatin analogs.	ASCO 2015	2.5

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.
5.4-40	Reubi JC, Kvols LK, Waser B, Nagorney DM, Heitz PU, Charboneau JW, et al.	Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas.	Cancer Res. 1990;50:5969-5977.	2.7.1
5.4-41	Verslype C, Carton S, Borbath I, Delaunoit T, Demetter P, Demolin G, et al.	The antiproliferative effect of somatostatin analogs: clinical relevance in subjects with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours.	Acta Gastroenterol Belg. 2009;72(1):54-58.	2.7.1
5.4-42	Keskin O, Yalcin S.	A review of the use of somatostatin analogs in oncology.	Onco Targets Ther. 2013;6:471-483.	2.7.1
5.4-43	Shimon I, Melmed S.	Structure and function of somatostatin receptors in growth hormone control.	J Endocrinol. 1997;155:S3–S6;discussion S7-S8.	2.7.1
5.4-44	Trocóniz IF, Cendrós JM, Peraire C, Ramis J, Garrido MJ, Boscani PF, et al.	Population Pharmacokinetic Analysis of Lanreotide Autogel in Healthy Subjects Evidence for Injection Interval of Up to 2 Months.	Clin Pharmacokinet. 2009;48(1):51-62.	2.7.2
5.4-45	Rasmussen E, Eriksson B, Öberg K, Bondesson U, Rane A.	Selective effects of somatostatin analogs on human drug-metabolizing enzymes.	Clin Pharmacol Ther. 1998 Aug;64(2):150-9.	2.7.2
5.4-46	Jürgens G, Lange KH, Reuther LØ, Rasmussen BB, Brøsen K, Christensen HR.	Effect of growth hormone on hepatic cytochrome P450 activity in healthy elderly men.	Clin Pharmacol Ther. 2002 Mar;71(3):162-168.	2.7.2
5.4-47	Gil Berglund E, Johannsson G, Beck O, Bengtsson BA, Rane A.	Growth hormone replacement therapy induces codeine clearance.	Eur J Clin Invest. 2002 Jul;32(7): 507-512.	2.7.2
5.4-48	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 Aug;79(2):461-465.	2.7.2

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.
5.4-49	Tomlinson B, Thomas NG, Lan IW, Barbanoj M, Antonijoan RM, Drazna E, et al.	Pharmacokinetic profile of the somatostatin analogue lanreotide in individuals with chronic hepatic insufficiency	Clin Pharmacokinet. 2006;45(10):1003-1011.	2.7.2
5.4-50	Nikou GC, Lygidakis NJ, Toubanakis C, Pavlatos S, Tseleni-Balafouta S, Giannatou E, et al.	Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 subjects: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues.	Hepatogastroenterology, 2005 May-Jun; 52(63):731-741.	2.7.2
5.4-51	Welin S, Stridsberg M, Cunningham J, Granberg D, Skogseid B, Öberg K, et al.	Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors.	Neuroendocrinol. 2009;89(3):302-307.	2.7.2
5.4-52	Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, Brais LK, Daskalova A, Heafield R, et al.	Clinical presentation, recurrence and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database.	Endocr Relat Cancer. 2013 Mar 22;20(2):187-196.	2.7.2
5.4-53	Bernini GP, Moretti A, Ferdeghini M, Ricci S, Letizia C, D'Erasmo E, et al.	A new human chromogranin A immunoradiometric assay for the diagnosis of neuroendocrine tumours.	Br J cancer. 2001 Mar 2;84(5):636-642.	2.7.2
5.4-54	Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, et al.	Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumours?.	J Clin Oncol. 2007 May 20;25(15):1967-1973.	2.7.2
5.4-55	Nehar D, Lombard-Bohas C, Oliveri S, Claustrat B, Chayvialle JA, Penes MC, et al.	Interest of chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours.	Clin Endocrinol (Oxf). 2004 May; 60(5):644-652.	2.7.2
5.4-56	Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.	New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).	Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47.	2.7.3

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.
5.4-57	Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al.	New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors.	J Natl Cancer Inst. 2000;92:205–16	2.7.3
5.4-58	Bianchi A, Marinis LD, Fusco A, Lugli F, Tartaglione L, Milardi D, et al.	The treatment of neuroendocrine tumors with long-acting somatostatin analogs: a single center experience with lanreotide autogel.	J Endocrinol Invest. 2011 Oct;34(9):692-7.	2.7.3
5.4-59	Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, Ferone D, Scarpelli G, Ramundo V, et al.	Shortened interval of long-acting octreotide administration is effective in patients with well-differentiated neuroendocrine carcinomas in progression on standard doses.	J Endocrinol Invest. 2012 Mar;35(3):326-31	2.7.3
5.4-60	Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, Sabourin JC, De Baere T, Mitry E, et al.	Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours.	Eur J Cancer. 2001 May;37(8):1014-9.	2.7.3
5.4-61	Shen C, Shin YC, Xu Y, Yao JC.	Octreotide long-acting repeatable use among elderly patients with carcinoid syndrome and survival outcomes: a population-based analysis.	Cancer. 2014 Jul 1;120(13):2039-49	2.7.3
5.4-62	De Dosso S, Bajetta E, Procopio G, Cortinovis D, Buzzoni R, Catena L et al.	Pulmonary carcinoid tumours: indolent but not benign.	Oncology. 2007;73(3-4):162-8.	2.7.3
5.4-63	Van Fraeyenhove F, De Droogh E, Meireson N, Galdermans D, Goor C, Van Acker F, et al.	Long-term disease control of a non-operable neuroendocrine tumor of the lung with lanreotide: a case study.	Case Rep Oncol. 2012 Sep;5(3):657-66.	2.7.3
5.4-64	Chong CR, Wirth LJ, Nishino M, Chen AB, Sholl LM, Kulke MH, et al.	Chemotherapy and irradiation for locally advanced and metastatic pulmonary carcinoid tumors.	Lung Cancer. 2014 Nov;86(2):241-6.	2.7.3

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.
5.4-65	Filosso PL, Ruffini E, Oliaro A, Papalia E, Donati G, Rena O.	Long-term survival of atypical bronchial carcinoids with liver metastases, treated with octreotide.	Eur J Cardiothorac Surg. 2002 May;21(5):913-7.	2.7.3
5.4-66	北島 晃，櫻井 健一，天野 定雄，杉谷 雅彦，根本 則道，齋藤 勉，ほか.	放射線照射とソマトスタチンアナログ投与が奏功した縦隔内カルチノイド合併多発性内分泌腺腫症Ⅰ型の1例.	日大医誌. 2008;67(1):11-5.	2.7.3
5.4-67	岡部 直行，井上 卓哉，渡邉 譲，武藤 哲史，長谷川 剛生，大杉 純，ほか.	胸腺カルチノイドに対してオクトレオチドLong Acting Repeatableを使用した2例.	Jpn J Cancer Chemother. 2014;41(7):879-83.	2.7.3
5.4-68	Kanakis G, Grimelius L, Spathis A, Tringidou R, Rassidakis GZ, Öberg K, et al.	Expression of Somatostatin Receptor 1-5 and Dopamine Receptor 2 in Lung Carcinoids: Implications for a Therapeutic Role.	Neuroendocrinology. 2015;101(3):211-22.	2.7.3
5.4-69	Taylor JE, Coy DH, Moreau JP.	High affinity binding of [125I-Tyr11] somatostatin-14 to human small cell lung carcinoma (NCI-H69).	Life Sci. 1988;43(5):421-7	2.7.3
5.4-70	Bogden AE, Taylor JE, Moreau JP, Coy DH, LePage DJ.	Response of human lung tumor xenografts to treatment with a somatostatin analogue (Somatuline).	Cancer Res. 1990 Jul;50(14):4360-5	2.7.3
5.4-71	Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM.	The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.	Langenbecks Arch Surg. 2011 Mar;396(3):273-98.	2.7.3
5.4-72	Ben-Shlomo A, Wawrowsky K, Melmed S.	Constitutive activity of somatostatin receptor subtypes.	Methodzymol. 2010;484:149-164.	2.7.4

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.
5.4-73	Carey WD, Cello JP, Corley D, Gores GJ, Nehra V, Ulrich II. CD, et al.	Pancreatitis: Clinical evidence defining benefits.	Medscape Education. http://www.medscape.org/viewarticle/439683_7. Accessed 24 June 2016.	2.7.4
5.4-74	Gullo L.	Somatostatin analogues and exocrine pancreatic secretion.	Digestion. 1996;57(Suppl 1)93.	2.7.4
5.4-75	Heintges T, Luthen R, Niederau C.	Inhibition of exocrine pancreatic secretion by somatostatin and its analogues.	Digestion. 1994;55(Suppl 1):1-9.	2.7.4
5.4-76	Khan MS, El-Khouly F, Davies P, Toumpanakis C, Caplin ME.	Long-term results of treatment of malignant carcinoid syndrome with prolonged release Lanreotide (Somatuline Autogel).	Aliment Pharmacol Ther. 2011 Jul;34(2):235-42.	2.2