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

2.2　緒言

帝人ファーマ株式会社

2.2 緒言

神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine tumor、以下、NET）とは、神経内分泌細胞に由来する腫瘍の総称であり、膵臓、消化管（胃、十二指腸、小腸、虫垂、大腸）、肺など全身のさまざまな臓器に発生する[1)]。全国疫学調査に基づく本邦の NET 患者数は膵 NET が約 3,400 人、消化管 NET が約 8,100 人であり、希少疾患であることが明らかとなっている[2)]。その他の下垂体、肺、子宮頸部等の NET では、患者数や治療実態等はデータとして集約されていないのが現状である。

NET 治療の第一選択は外科的切除であり、薬物療法は術前の症状安定化や、手術が困難な症例に対して実施される。膵・消化管 NET ガイドライン作成委員会が発行したガイドライン[3)]には「外科的切除による治癒を目指すのが標準であるが、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である」と記載されており、医療現場では腫瘍の増殖抑制と臨床症状の改善、いずれの作用も有する薬剤が期待されている。

本邦の NET に対する治療薬は、分子標的薬であるエベロリムス及びスニチニブが膵 NET、ランレオチドと同じくソマトスタチンアナログであるオクトレオチドの徐放性製剤が消化管 NET、アルキル化剤であるストレプトゾシンが膵・消化管 NET の効能効果で承認されている。ただし、分子標的薬及びアルキル化剤はその副作用が懸念され、NET に対して安全で幅広い適応に使用可能な治療薬が医療現場では期待されている。

ランレオチド（JAN：ランレオチド酢酸塩）は、19[redacted] 年にフランスのビューフォー･イプセン･グループ（Beaufour-Ipsen Group）により創製されたソマトスタチンアナログであり、内因性の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合成環状オクタペプチドである［図 2.2-1］。28 日に 1 回投与の徐放性製剤（Autogel 剤、以下、本剤）が、諸外国では先端巨大症、膵・消化管 NET、及び NET 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。

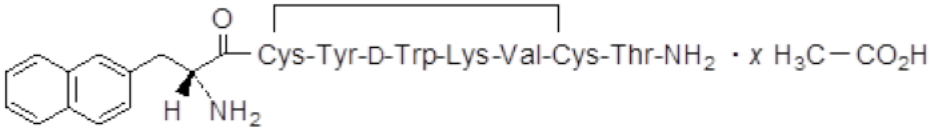


図 2.2-1 ランレオチド酢酸塩の化学構造式

ランレオチドは NET 患者に対して抗腫瘍効果を有することが示されており[4)]、速放性製剤（Immediate Release 剤）を高用量（12 mg/日）で 12 ヵ月間投与した結果、5%（1 例/19 例）に腫瘍の縮小、47%（9 例/19 例）に腫瘍の安定化が認められ、また、アポトーシスの誘導反応が認められている[5)]。

本申請では、膵・消化管 NET 患者を対象とした海外第 III 相試験（2-55-52030-726 試験）をピボタルな試験と位置付けた。これに加え、日本人 NET 患者を対象とした国内第 II 相臨床試験

（ITM-014N-001 試験、以下、国内 001 試験）及び国内 001 試験完了後の被験者を対象とした継続投与試験（ITM-014N-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（A-92-52030-166 試験）を本申請における評価資料とした。これらの国内及び海外の臨床試験成績より本剤 120 mg の NET 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。以上より、本剤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、下記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。

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。

参考文献

1）今村 正之, 田中 雅夫, 平田 公一, ほか. 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. [5.4-11]

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）今村 正之, 田中 雅夫, 平田 公一, ほか. 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. [5.4-12]

4）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. [5.4-76]

5）Eriksson B, Renstrup J, Imam H, Oberg 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]