

審議結果報告書

令和 2 年 12 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ソマチュリン皮下注60 mg、同皮下注90 mg、同皮下注120 mg
[一 般 名] ランレオチド酢酸塩
[申 請 者 名] 帝人ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 3 月 26 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 12 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和2年11月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ①ソマチュリン皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、②ソマチュリン皮下注 120 mg
- [一 般 名] ランレオチド酢酸塩
- [申 請 者] 帝人ファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和2年3月26日
- [剤形・含量] ①1 シリンジ中にランレオチド酢酸塩をランレオチドとして 60 mg 又は 90 mg 含有する注射剤
②1 シリンジ中にランレオチド酢酸塩をランレオチドとして 120 mg 含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号（30 薬）第 408 号、平成 30 年 2 月 22 日付薬生薬審発 0222 第 1 号）
- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

①ソマチュリン皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg

○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）

○甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍

②ソマチュリン皮下注 120 mg

○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）

○甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍

○膵・消化管神経内分泌腫瘍

(下線部追加)

[用法及び用量]

①ソマチュリン皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg

通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、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ソマチュリン皮下注 120 mg

＜先端巨大症・下垂体性巨人症、甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍＞

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

＜膵・消化管神経内分泌腫瘍＞

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

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 2 年 9 月 3 日

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

申請品目

- [販 売 名] ①ソマチュリン皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、②ソマチュリン皮下注 120 mg
- [一 般 名] ランレオチド酢酸塩
- [申 請 者] 帝人ファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和 2 年 3 月 26 日
- [剤形・含量] ①1 シリンジ中にランレオチド酢酸塩をランレオチドとして 60 mg 又は 90 mg 含有する注射剤
- ②1 シリンジ中にランレオチド酢酸塩をランレオチドとして 120 mg 含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

①ソマチュリン皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg

○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）

○甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍

②ソマチュリン皮下注 120 mg

○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）

○甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍

○膵・消化管神経内分泌腫瘍

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

①ソマチュリン皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg

通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、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ソマチュリン皮下注 120 mg

＜先端巨大症・下垂体性巨人症、甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍＞

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

＜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)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	20
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、仏国イブセン社により創製されたソマトスタチンアナログであるランレオチド酢酸塩を有効成分とする徐放性注射剤であり、本邦においては、2012 年 6 月に「下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善 先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）」、2017 年 7 月に「膵・消化管神経内分泌腫瘍」を効能・効果として承認されている。

TSH 産生下垂体腫瘍は、下垂体腫瘍からの TSH の過剰分泌による甲状腺刺激に起因し、血中の甲状腺ホルモン（FT3、FT4）が高値であるにもかかわらず、TSH 分泌が抑制されずに慢性的に血中の TSH 濃度が高値を示す疾患である。臨床症候としては、甲状腺ホルモンの過剰分泌による動悸、頻脈、発汗増加、体重減少等の甲状腺中毒症状や、TSH による慢性的な甲状腺刺激によるびまん性甲状腺腫大、下垂体腫瘍の増大による圧迫症状として頭痛、視野障害等が認められる（難病情報センター 下垂体性 TSH 分泌亢進症（指定難病 73）令和 2 年 8 月、Endocr Rev 1996; 17: 610-38）。TSH 産生下垂体腫瘍の発生率は人口 100 万人あたり 0.26 人/年と報告されており（J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 626-35）、本邦では、2018 年度末時点で TSH 産生下垂体腫瘍と診断された患者は 135 例（厚生労働省衛生行政報告例 平成 30 年度）、新規患者は年間 25 例と推定されている。TSH 産生下垂体腫瘍の治療の第一選択は腫瘍を取り除くための外科的切除術であるが、摘出困難な腫瘍や残存又は再発した腫瘍に対しては薬物療法や放射線治療が選択される。また、腫瘍摘出施行時においては、手術による侵襲が誘因となり甲状腺クリーゼを発症するリスクがあるため、術前にも甲状腺中毒症状を抑えるための薬物療法が必要とされる。TSH 産生下垂体腫瘍の薬物療法として、欧州の治療ガイドラインではソマトスタチンアナログの使用が推奨されており（Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23: 597-606）、本邦でも「下垂体 TSH 産生腫瘍の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）」（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班編集）において、治療選択肢としてソマトスタチンアナログが挙げられているが、本邦において TSH 産生下垂体腫瘍の適応を有する薬剤はない。

ランレオチド酢酸塩は、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合成環状オクタペプチドであり、ヒトソマトスタチン受容体サブタイプのうち、内分泌ホルモン抑制に関連する 2 型及び 5 型に対して高い結合親和性を示す。本薬は、TSH 産生下垂体腫瘍に対しても当該受容体への結合を介して内因性ソマトスタチンと同様に TSH の分泌を抑制することで甲状腺中毒症状を改善し、また、ホルモン分泌抑制、細胞増殖抑制、及びアポトーシス誘導により腫瘍縮小効果を示すと考えられている。

海外においては、TSH 産生下垂体腫瘍に対し 2003 年にフランス及び英国で本薬の筋肉内投与徐放性製剤（PR 製剤）が承認され、本剤は 2005 年にオランダにて承認されている。

以上の背景等を踏まえ、本剤の TSH 産生下垂体腫瘍に対する適応について、日本間脳下垂体腫瘍学会、日本内分泌学会及び日本神経内分泌学会から開発要望書が提出され、第 29 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、医療上の必要性が高いと判断された。当該結果を受けて、厚生労働省より申請者に開発要請がなされた。

今般、申請者は、臨床試験成績等により TSH 産生下垂体腫瘍患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本薬は甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定（指定番号：（30 薬）第 408 号、平成 30 年 2 月 22 日付薬生薬審発 0222 第 1 号）されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vivo*において TRH 誘発 TSH 分泌に対する本薬の抑制作用が検討された。副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。以下に、試験の成績を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 TRH 誘発 TSH 分泌に対する抑制作用 (CTD4.2.1.1-1)

正常ラット (6 例/群) に、本薬 (1.5、15 及び 150 µg/kg) 又は生理食塩水を単回皮下投与し、その直後に TRH 3 µg/kg を単回皮下投与し、血漿中 TSH 濃度を測定した。その結果、本薬群においては用量依存的に血漿中 TSH 濃度の上昇を抑制した。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。本剤の既承認効能・効果の承認申請時に、ヒトソマトスタチン受容体に対する結合親和性、ラットにおける本薬による GH 分泌抑制作用、並びにヒト膵癌由来 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ける本薬の腫瘍増殖抑制作用を検討しており、本薬の GH 分泌抑制及び腫瘍縮小効果は示されているものと考えている。TSH 産生下垂体腫瘍は下垂体腫瘍の一種であり、ソマトスタチンアナログは、NET と同様に下垂体腫瘍においても、ホルモン分泌抑制、細胞増殖抑制及びアポトーシス誘導により腫瘍縮小効果を示すことが示唆されている (J Mol Endocrinol 2014; 52: R223-40、Trends Endocrinol Metab 2010; 21: 123-33)。本申請にあたり実施した効力を裏付ける試験において、本薬は TRH により誘発した TSH の分泌を抑制することが示されたことから、本薬は、ソマトスタチン受容体への結合を介して TSH 分泌を抑制し、かつ腫瘍縮小効果を示すことにより、TSH 産生下垂体腫瘍における甲状腺中毒症状の改善及び腫瘍縮小効果を示すと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト生体試料中のランレオチドの定量には LC-MS/MS 法が用いられた。血清中ランレオチド濃度の定量下限は 0.05 ng/mL であった。ヒト血清中抗ランレオチド抗体は ECLIA 法を用いて測定された。なお、以降においては、例えば、ITM-014T-301 試験を T-301 試験と記載するように、試験番号の「ITM-014」は省略して記載する。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とした国内の 1 試験（T-301 試験）の成績が提出された。参考資料として、海外の 1 試験（52030 ST 8069 試験）の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。なお、本項においては、本剤の投与量は、ランレオチドとしての量で表記した。

6.2.1 国内臨床試験（CTD5.3.5.2-1、5.3.5.2-1-2：T-301 試験＜2018 年 1 月～2020 年 12 月データカットオフ（52 週完了時）＞）

日本人 TSH 産生下垂体腫瘍患者（術前投与患者 3 例以上、長期投与患者（術前投与以外の理由による投与患者）5 例以上）を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験計画、有効性及び安全性の試験成績については、「7.1 国内臨床試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤を 4 週毎に 24 週間皮下投与したときの各評価時期における血清中ランレオチド濃度は、表 1 のとおりであった。

表 1 本剤を 4 週毎に反復皮下投与したときの各評価時期におけるランレオチドの血清中トラフ濃度

用量	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 20 週時	投与 24 週時
本剤 60 mg ^{a)}	—	—	—	—	1.52±0.81 (3 例)	2.20±2.59 (3 例)
本剤 90 mg	1.43±0.95 (13 例)	1.59±1.01 (9 例)	2.51±0.90 (9 例)	2.43±1.05 (7 例)	3.80±1.33 (4 例)	4.07±1.14 (4 例)

単位 ng/mL、平均値±標準偏差（評価例数）、—：該当なし

a) 90 mg から投与が開始され、投与 16 週時から 60 mg に減量された 3 例。

抗ランレオチド抗体について、本剤投与前から投与 48 週時まで評価され、13 例中 4 例において本剤投与開始後に抗ランレオチド抗体陽性例が認められた（うち 1 例は本剤投与前から抗ランレオチド抗体陽性）。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人 TSH 産生下垂体腫瘍患者及び先端巨大症・下垂体性巨人症患者での本剤の薬物動態の類似性について

申請者は、以下のように説明している。海外における TSH 産生下垂体腫瘍に対する開始用量及び用量調節幅は先端巨大症及び下垂体性巨人症と同一であることから、TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とした T-301 試験における本剤の用法・用量は、本邦における先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する承認用法・用量と同一としている。日本人 TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とした T-301 試験、並びに既承認効能・効果に関する承認申請時に提出済みの日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした 002 試験及び 003 試験において、本剤 90 mg を反復皮下投与したときのランレオチドの血清中トラフ濃度は表 1 及び表 2 のとおりであった。

表2 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者に本剤 90 mg を 4 週毎に反復皮下投与したときの
各評価時期におけるランレオチドの血清中トラフ濃度

試験名	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時
先端巨大症・下垂体性巨人症患者 (国内 002 試験)	1.88±0.42 (7 例)	2.68±0.71 (7 例)	3.21±0.83 (7 例)	3.25±1.51 (7 例)
先端巨大症・下垂体性巨人症患者 (国内 003 試験)	1.24±0.90 (32 例)	1.87±0.86 (30 例)	2.26±0.95 (30 例)	2.64±0.89 (28 例)

単位 ng/mL、平均値±標準偏差（評価例数）

日本人TSH産生下垂体腫瘍患者を対象としたT-301試験のランレオチドの血清中トラフ濃度の推移は、日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者で本剤を同一の用法・用量で投与後のランレオチドの血清中トラフ濃度と同様の推移を示しており、反復投与4回目ではほぼ定常状態に達したと考えられた。したがって、日本人のTSH産生下垂体腫瘍患者に本剤90 mgを4週毎に反復皮下投与したときのランレオチドの薬物動態は、日本人の先端巨大症及び下垂体性巨人症患者に本剤を同一の用法・用量で投与したときのランレオチドの薬物動態と類似していると考ええる。

機構は、TSH 産生下垂体腫瘍患者並びに先端巨大症及び下垂体性巨人症患者におけるランレオチドの血清中トラフ濃度の推移を踏まえると、症例数が少なく解釈に限界はあるものの、TSH 産生下垂体腫瘍患者と先端巨大症及び下垂体性巨人症患者におけるランレオチドの薬物動態は大きくは異ならないと考える（T-301 試験の結果も踏まえた TSH 産生下垂体腫瘍患者に対する用法・用量の妥当性については、「7.R.4 用法・用量について」の項を参照）。

6.R.2 抗体産生による薬物動態への影響について

申請者は、以下のように説明している。T-301 試験において、抗ランレオチド抗体陽性の被験者は 13 例中 4 例であり、4 例のうち 1 例で本剤投与前から抗ランレオチド抗体陽性を示し、3 例は本剤投与後に新たに抗ランレオチド抗体陽性を示した。抗ランレオチド抗体有無別の各測定時点におけるランレオチドの血清中トラフ濃度は表 3 のとおりであった。症例数が限られており、厳密な比較は困難ではあるが、各集団で投与 12 週までランレオチドの血清中トラフ濃度は概ね同様の推移を示した。ただし、投与 16 週後の抗ランレオチド抗体陽性の被験者 1 例では、陰性例と比較してランレオチドの血清中トラフ濃度は低い傾向を示した。

表3 抗ランレオチド抗体有無別の本剤 90 mg を反復皮下投与したときのランレオチドの血清中トラフ濃度

	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 20 週時	投与 24 週時
抗ランレオチド抗体 陽性 ^{a)}	1.50±1.41 (4 例)	1.75±1.53 (3 例)	3.04±1.49 (3 例)	0.61 (1 例)	—	—
抗ランレオチド抗体 陰性	1.40±0.78 (9 例)	1.51±0.82 (6 例)	2.24±0.39 (6 例)	2.74±0.74 (6 例)	3.80±1.33 (4 例)	4.07±1.14 (4 例)

単位 ng/mL、平均値±標準偏差（評価例数）、—：該当なし

a) 4 例中 3 例は術前投与患者であり、1 例は投与 4 週まで、2 例は投与 12 週まで 90 mg が投与された。4 例中 1 例は長期投与患者であり、90 mg で投与が開始され投与 16 週時から 60 mg に減量された。

当該被験者は長期投与患者であり、本剤投与 48 週まで¹⁾の抗ランレオチド抗体による有効性及び安全性への影響について検討した。当該被験者は、本剤投与開始 12 週以降に抗ランレオチド抗体陽性を示し、血中 TSH 濃度及び血中 FT3 濃度は本剤投与開始 24 週時点において基準値上限を超えたが、本剤投与開始 36 週及び 48 週で基準値の範囲内であった。血中 FT4 濃度は本剤投与 12 週以降の評価時点で基準値の範囲内又は下限未満を示したことも踏まえると、当該被験者においては投与 12 週以降でいずれ

¹⁾ T-301 試験では、本薬投与 52 週時点では抗ランレオチド抗体検査及び有効性の評価は設定していない。

も良好な疾患コントロールが得られていたと考える。また、安全性について、本剤投与開始 12 週以降に発現した有害事象で、過敏症を含めた抗ランレオチド抗体に起因すると考えられる事象は認められなかった。その他 3 例の抗ランレオチド抗体陽性例は術前投与患者であり、投与期間は 4 週間又は 12 週間であるが、最終評価時において血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度はベースライン時より減少し、1 例での血中 FT3 濃度を除き、基準値範囲内を示した。また、同様に過敏症を含めた抗ランレオチド抗体に起因すると考えられる事象も認められなかった。

既承認効能・効果である先端巨大症及び下垂体性巨人症を有する患者を対象とした国内外の臨床試験において、抗ランレオチド抗体の発現による血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度への明らかな影響は認められず、過敏症等の有害事象も認められなかった。NET 患者を対象とした国内外の臨床試験においても同様に、抗ランレオチド抗体の発現による腫瘍縮小効果の減弱は認めず、抗体発現に起因する副作用も認められなかった。

先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査においては、本剤の成分に対する抗体に起因すると考えられる有害事象が認められた患者に対して必要に応じて抗ランレオチド抗体を測定する計画とした。その結果、安全性評価対象症例 382 例において認められた過敏症反応に該当する副作用²⁾は、重篤な事象 2 例（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎及び免疫性血小板減少性紫斑病各 1 例）、非重篤な事象 1 例（蕁麻疹）であり、免疫性血小板減少性紫斑病が発現した 1 例以外は投与は継続され、また、上記の過敏症反応に該当する副作用を発現した症例を含め、本調査において抗ランレオチド抗体の測定が必要と判断された症例はなかった。膵・消化管 NET 患者を対象とした特定使用成績調査においては抗ランレオチド抗体を測定する計画とはしていないが、安全性評価対象症例 67 例³⁾において認められた過敏症反応に該当する副作用は、非重篤な事象 1 例（発疹）であり、当該症例では投与は継続された。自発報告においても、抗体産生が懸念される症例経過及び医師の意見は得られておらず、海外においても製造販売後に抗ランレオチド抗体の測定例の報告はなかった。

以上より、本剤投与による抗ランレオチド抗体発現は、本剤投与時の有効性及び安全性に大きな影響は及ぼさないものと考ええる。

機構は、以下のように考える。T-301 試験において抗ランレオチド抗体が陽性であった 1 例でランレオチドの血清中トラフ濃度が陰性例と比較して低値を示したことについて、組み入れられた被験者数が少なく、抗ランレオチド抗体陽性例は極めて限られていることから、当該試験結果から抗ランレオチド抗体の産生によるランレオチドの薬物動態への影響を検討するには限界がある。一方、上記の T-301 試験における抗ランレオチド抗体陽性例においては有効性及び安全性には大きな懸念は認められていないこと、及びその他の抗ランレオチド抗体陽性例においてはランレオチドの血清中濃度の低下は認められていないことに加え、既承認効能・効果での臨床試験及び製造販売後の情報からは本剤投与に伴う抗ランレオチド抗体発現による特段の懸念は報告されていないことを踏まえると、抗ランレオチド抗体産生による本剤の有効性及び安全性への影響は大きくはないものと考ええる。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国内臨床試験（T-301 試験）の成績が提出された（表 4）。また、参考資料として、PR 製剤が投与された海外臨床試験（52030 ST 8069 試験）の成績が提出された。

²⁾ SMQ：過敏症（狭域）

³⁾ 令和 2 年 5 月 31 日までに調査票を回収した 68 例のうち、初回投与以降来院がない 1 例を除く。

表 4 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験名	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	T-301	TSH 産生下垂体腫瘍患者	13	本剤 90 mg を 4 週毎に皮下投与、患者の状態に応じて 60 mg、90 mg 又は 120 mg に増減	有効性 安全性
参考	海外	52030 ST 8069	TSH 産生下垂体腫瘍患者	19	PR 製剤 30 mg を 14 日に 1 回筋肉内投与、患者の状態に応じて投与間隔を 10 日に 1 回に変更	有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を記述する。なお、本項においては、本剤の投与量は、ランレオチドとしての量で表記した。

7.1 国内臨床試験（CTD5.3.5.2-1、5.3.5.2-1-2：T-301 試験＜2018 年 1 月～20 年 月データカットオフ（52 週完了時⁴⁾）＞）

TSH 産生下垂体腫瘍患者（目標被験者数 8 例以上（術前投与患者 3 例以上、長期投与患者（術前投与以外の理由による投与患者）5 例以上）を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「6.2.1 国内臨床試験」の項を参照）。

主な選択基準は、20 歳以上で、①～②の基準を満たす TSH 産生下垂体腫瘍患者とされた（①「TSH 産生下垂体腫瘍の診断の手引き（平成 22 年度改訂）」に従い、治験担当医師が TSH 産生下垂体腫瘍の「確実例」又は「ほぼ確実例」に該当、②TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の施行が困難（周術期のリスク低減のため術前に薬物治療により甲状腺機能の改善を図る必要があると判断された患者を含む）、手術を希望しない又は術後に腫瘍が残存している）。

本試験は、スクリーニング期（最大 14 週間）、評価期（24 週間）及び継続投与期で構成された。ただし、術前投与患者の場合、甲状腺機能の改善又は腫瘍縮小等により、手術が施行可能と治験担当医師が判断した場合は、本剤投与の 3 週後以降に手術前検査を実施した後、本剤投与を終了できることとされた。また、TSH 産生下垂体腫瘍の術後に甲状腺機能の改善又は腫瘍サイズのコントロールが必要と治験担当医師が判断した場合は、手術施行 8 週後から 24 週後までに本剤の投与を再開することができるとされた⁵⁾。

用法・用量は、本剤 90 mg を 4 週毎に深部皮下投与とされ、表 5 の用量調節基準に従い、60 mg、90 mg 又は 120 mg で用量を調節することとされた。なお、本剤 120 mg 投与時に増量の基準を満たす場合又は本剤 60 mg 投与時に減量の対象となる場合でも、治験担当医師の判断により同一の投与量を維持することも可能とされた。

表 5 本剤の用量調節基準

用量調節時期	基準	用量調節
投与 16 週後以降	血中 FT4 濃度が基準値上限を超えている場合	次回の規定来院時の投与から 30 mg 単位で増量
	甲状腺中毒症の臨床症状を認める場合	30 mg 単位で増量
	上記条件に該当しない場合	維持
投与 4 週後以降	臨床的に問題となる副作用が発現し、治験担当医師が減量すべきであると判断した場合	30 mg 単位で減量

総投与症例 13 例（術前投与患者 6 例、長期投与患者 7 例）全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。術前投与患者 6 例全例が評価期中に手術施行のための本剤投与の終了基準を満たし、本剤投与を終了した。長期投与患者 7 例全例が継続投与期に移行した。治験中止例はなかった。

⁴⁾ 有効性の最終評価時は投与 48 週。

⁵⁾ 本試験において TSH 産生下垂体腫瘍の術後に本剤の投与が再開された被験者はなかった。

投与 48 週までの投与量は、表 6 のとおりであった。

表 6 投与 48 週までの各投与時期における投与量 (T-301 試験)

各投与時期	術前投与患者 (6 例) ^{a)}			長期投与患者 (7 例)		
	60 mg	90 mg	120 mg	60 mg	90 mg	120 mg
試験開始時 (投与 1 回目)	—	100 (6/6)	—	—	100 (7/7)	—
投与 4~12 週時 (投与 2~4 回目)	—	100 (2/2)	—	—	100 (7/7)	—
投与 16~44 週時 (投与 5~12 回目)	—	—	—	42.9 (3/7)	57.1 (4/7)	—
投与 48 週時 (投与 13 回目)	—	—	—	57.1 (4/7)	28.6 (2/7)	14.3 (1/7) ^{b)}

割合% (該当例数/評価例数)、— : 該当なし

a) 術前投与患者 6 例のうち 4 例は、本剤 1 回の投与で終了し、残り 2 例は 4 回の投与で終了した。

b) 投与 16 週以降の血中 FT4 濃度が基準値上限を超えたが、臨床的に問題となる胃腸障害に関する有害事象が同時期に発現したため、90 mg の投与が維持されたものの、投与 48 週時に 120 mg に増量した。

有効性について、主要評価項目とされた血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度について、それぞれの濃度推移及び基準値範囲内であった被験者割合は、表 7 及び表 8 のとおりであった。

表 7 血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度の推移 (T-301 試験 : FAS)

評価項目	評価時期	全体	術前投与患者	長期投与患者
血中 TSH 濃度 (μIU/mL)	ベースライン時	3.49 (0.74, 10.2) (13 例)	3.59 (1.52, 10.2) (6 例)	3.08 (0.74, 10.2) (7 例)
	投与 4 週時	1.90 (0.04, 7.54) (13 例)	1.25 (0.04, 5.05) (6 例)	2.36 (0.10, 7.54) (7 例)
	投与 8 週時	2.13 (0.07, 8.09) (9 例)	1.07, 1.30 (2 例)	2.88 (0.07, 8.09) (7 例)
	投与 12 週時	2.05 (0.03, 5.69) (9 例)	0.61, 1.34 (2 例)	2.41 (0.03, 5.69) (7 例)
	投与 16 週時	2.15 (0.01, 5.41) (7 例)	—	2.15 (0.01, 5.41) (7 例)
	投与 20 週時	1.97 (0.01, 5.78) (7 例)	—	1.97 (0.01, 5.78) (7 例)
	投与 24 週時	3.15 (1.41, 7.03) (6 例)	—	3.15 (1.41, 7.03) (6 例)
	投与 36 週時	2.96 (1.77, 8.22) (6 例)	—	2.96 (1.77, 8.22) (6 例)
	投与 48 週時	2.97 (2.01, 8.64) (6 例)	—	2.97 (2.01, 8.64) (6 例)
	評価期最終時	1.41 (0.01, 7.03) (13 例)	0.76 (0.04, 5.05) (6 例)	2.59 (0.01, 7.03) (7 例)
血中 FT3 濃度 (pg/mL)	ベースライン時	5.12 (4.11, 18.5) (13 例)	5.80 (4.70, 8.24) (6 例)	4.86 (4.11, 18.5) (7 例)
	投与 4 週時	3.61 (2.56, 14.6) (13 例)	3.02 (2.56, 4.98) (6 例)	3.89 (2.73, 14.6) (7 例)
	投与 8 週時	3.49 (2.31, 19.2) (9 例)	2.31, 3.49 (2 例)	4.05 (2.81, 19.2) (7 例)
	投与 12 週時	3.55 (2.26, 16.1) (9 例)	2.29, 3.55 (2 例)	3.68 (2.26, 16.1) (7 例)
	投与 16 週時	3.30 (2.83, 14.9) (7 例)	—	3.30 (2.83, 14.9) (7 例)
	投与 20 週時	3.41 (3.01, 18.3) (7 例)	—	3.41 (3.01, 18.3) (7 例)
	投与 24 週時	3.79 (2.68, 5.61) (6 例)	—	3.79 (2.68, 5.61) (6 例)
	投与 36 週時	3.19 (2.59, 4.85) (6 例)	—	3.19 (2.59, 4.85) (6 例)
	投与 48 週時	3.36 (2.45, 5.30) (6 例)	—	3.36 (2.45, 5.30) (6 例)
	評価期最終時	3.28 (2.29, 18.3) (13 例)	2.99 (2.29, 4.98) (6 例)	4.32 (2.68, 18.3) (7 例)
血中 FT4 濃度 (ng/dL)	ベースライン時	2.25 (1.35, 6.61) (13 例)	2.44 (1.88, 3.03) (6 例)	1.85 (1.35, 6.61) (7 例)
	投与 4 週時	1.29 (1.10, 4.44) (13 例)	1.43 (1.21, 1.98) (6 例)	1.29 (1.10, 4.44) (7 例)
	投与 8 週時	1.43 (1.12, 5.61) (9 例)	1.12, 1.62 (2 例)	1.43 (1.12, 5.61) (7 例)
	投与 12 週時	1.33 (0.85, 7.53) (9 例)	1.18, 1.72 (2 例)	1.33 (0.85, 7.53) (7 例)
	投与 16 週時	1.28 (0.95, 4.91) (7 例)	—	1.28 (0.95, 4.91) (7 例)
	投与 20 週時	1.26 (1.02, 5.90) (7 例)	—	1.26 (1.02, 5.90) (7 例)
	投与 24 週時	1.34 (0.91, 2.92) (6 例)	—	1.34 (0.91, 2.92) (6 例)
	投与 36 週時	1.19 (1.05, 2.55) (6 例)	—	1.19 (1.05, 2.55) (6 例)
	投与 48 週時	1.16 (1.03, 2.47) (6 例)	—	1.16 (1.03, 2.47) (6 例)
	評価期最終時	1.37 (0.91, 5.90) (13 例)	1.34 (1.18, 1.98) (6 例)	1.37 (0.91, 5.90) (7 例)
	最終評価時	1.23 (1.03, 5.90) (13 例)	1.34 (1.18, 1.98) (6 例)	1.22 (1.03, 5.90) (7 例)

中央値 (最小, 最大)、例数が 2 例の場合は個々の値

表 8 血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度が基準値範囲内であった被験者の割合 (T-301 試験 : FAS)

評価項目	評価時期	全体 (13 例)	術前投与患者 (6 例)	長期投与患者 (7 例)
血中 TSH 濃度 (0.500~5.00 µIU/mL)	ベースライン時	61.5 (8 例)	66.7 (4 例)	57.1 (4 例)
	評価期最終時	53.8 (7 例)	50.0 (3 例)	57.1 (4 例)
	最終評価時	61.5 (8 例)	50.0 (3 例)	71.4 (5 例)
血中 FT3 濃度 (2.30~4.30 pg/mL)	ベースライン時	7.7 (1 例)	0 (0 例)	14.3 (1 例)
	評価期最終時	53.8 (7 例)	66.7 (4 例)	42.9 (3 例)
	最終評価時	69.2 (9 例)	66.7 (4 例)	71.4 (5 例)
血中 FT4 濃度 (0.90~1.70 ng/dL)	ベースライン時	15.4 (2 例)	0 (0 例)	28.6 (2 例)
	評価期最終時	76.9 (10 例)	83.3 (5 例)	71.4 (5 例)
	最終評価時	76.9 (10 例)	83.3 (5 例)	71.4 (5 例)

割合% (該当例数)

主な副次評価項目の結果は、表 9 のとおりであった。

表 9 副次評価項目の結果 (T-301 試験 : FAS)

評価項目	評価時期	全体 (13 例)	術前投与患者 (6 例)	長期投与患者 (7 例)
下垂体腫瘍 サイズ (cm ³)	ベースライン時	1.1 (0.2, 81.8) (13 例)	1.4 (0.2, 8.7) (6 例)	1.0 (0.4, 81.8) (7 例)
	投与 12 週時	0.8 (0.1, 70.8) (9 例)	0.1, 6.6 (2 例)	0.8 (0.3, 70.8) (7 例)
	投与 24 週時	1.1 (0.2, 77.7) (6 例)	—	1.1 (0.2, 77.7) (6 例)
	投与 48 週時	1.0 (0.3, 69.9) (6 例)	—	1.0 (0.3, 69.9) (6 例)
	最終評価時	0.9 (0.1, 69.9) (13 例)	0.9 (0.1, 6.6) (6 例)	0.7 (0.3, 69.9) (7 例)
臨床症状 合計スコア ^{a)}	ベースライン時	3.0 (0, 8) (13 例)	3.0 (0, 6) (6 例)	2.0 (0, 8) (7 例)
	投与 4 週時	2.0 (0, 6) (13 例)	2.5 (0, 4) (6 例)	1.0 (0, 6) (7 例)
	投与 8 週時	1.0 (0, 10) (9 例)	3, 4 (2 例)	1.0 (0, 10) (7 例)
	投与 12 週時	1.0 (0, 7) (9 例)	2, 4 (2 例)	1.0 (0, 7) (7 例)
	投与 24 週時	0.5 (0, 1) (6 例)	—	0.5 (0, 1) (6 例)
	投与 48 週時	0 (0, 1) (6 例)	—	0 (0, 1) (6 例)
	最終評価時	1.0 (0, 7) (13 例)	2.0 (0, 4) (6 例)	0 (0, 7) (7 例)

中央値 (最小, 最大)、例数が 2 例の場合は個々の値

a) TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状 11 項目 (動悸、頻脈、発汗増加、体重減少、びまん性甲状腺腫大、頭痛、視野障害、下痢、発熱、無力症及び便秘) の程度をスコア化 (なし : 0~重度 : 3) した合計スコア

安全性について、評価期 (24 週間) において、全体で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 10 のとおりであった。また、長期投与患者での投与 52 週までに 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 11 のとおりであった。

表 10 全体で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (T-301 試験 (評価期) : 安全性解析対象集団)

事象名	全体 (13 例)		術前投与患者 (6 例)		長期投与患者 (7 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	92.3 (12)	92.3 (12)	83.3 (5)	83.3 (5)	100.0 (7)	100.0 (7)
下痢	76.9 (10)	76.9 (10)	83.3 (5)	83.3 (5)	71.4 (5)	71.4 (5)
白色便	30.8 (4)	30.8 (4)	50.0 (3)	50.0 (3)	14.3 (1)	14.3 (1)
上咽頭炎	23.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	42.9 (3)	0 (0)
注射部位硬結	23.1 (3)	23.1 (3)	16.7 (1)	16.7 (1)	28.6 (2)	28.6 (2)
注射部位そう痒感	15.4 (2)	15.4 (2)	16.7 (1)	16.7 (1)	14.3 (1)	14.3 (1)
倦怠感	15.4 (2)	15.4 (2)	16.7 (1)	16.7 (1)	14.3 (1)	14.3 (1)
頭痛	15.4 (2)	15.4 (2)	33.3 (2)	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)
グリコヘモグロビン増加	15.4 (2)	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	28.6 (2)	28.6 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.22.0)

表 11 長期投与患者で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (T-301 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	長期投与患者 (7 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	100.0 (7)	100.0 (7)
下痢	71.4 (5)	71.4 (5)
上咽頭炎	42.9 (3)	0 (0)
白色便	28.6 (2)	28.6 (2)
軟便	28.6 (2)	28.6 (2)
胆石症	28.6 (2)	28.6 (2)
注射部位硬結	28.6 (2)	28.6 (2)
グリコヘモグロビン増加	28.6 (2)	28.6 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.22.0)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、評価期では、術前投与患者で1例（低ナトリウム血症）、長期投与患者で2例（心臓アブレーション/心タンポナーデ、急性腹症）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。継続投与期では、重篤な有害事象は認められなかった。また、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサインについて、評価期で脈拍数の異常変動が1例に認められ、洞性徐脈の有害事象と判断された。血圧及び体重に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。T-301 試験について、TSH 産生下垂体腫瘍の患者数は██████である2015年時点で157例（厚生労働省衛生行政報告例、特定医療費（指定難病）受給者証所持者数 平成29年度）、新規患者数は年間29例と推定され、稀な疾患であることから、本剤の有効性を検証する大規模な対照比較試験を実施することは困難であり、非盲検非対照試験として計画した。T-301 試験において、本剤90 mgの4週毎の投与から開始し、血中FT4濃度、臨床症状等に基づき60 mg～120 mgの範囲で用量調節を行い投与した結果、主要評価項目である血中TSH濃度、血中FT3濃度、血中FT4濃度について、それぞれの濃度推移及び基準値範囲内の被験者割合は表7及び表8のとおりであった。術前投与患者及び長期投与患者のいずれにおいても、血中TSH濃度、血中FT3濃度及び血中FT4濃度はベースライン時と比較して評価期最終時に低下し、血中FT3濃度及び血中FT4濃度については基準値範囲内であった被験者割合は増加した。血中TSH濃度が基準値範囲内であった被験者割合は、術前投与患者において、評価期最終時にはベースラインに比較して減少し、長期投与患者においては不変であった。血中TSH濃度がベースラインが基準値範囲外で評価期最終時に基準範囲内であった被験者は13例中2例（術前投与患者、長期投与患者各1例）であり、ベースライン時に基準値範囲内であったが評価期最終時に基準値範囲外に変動した症例は3例（術前投与患者2例、長期投与患者1例）であった。当該3例については、いずれも評価期最終時に基準値下限未満となった症例であり、3例中2例では甲状腺中毒症状の改善につながる血中FT3濃度及び血中FT4濃度の基準値範囲内への改善を認めた。副次評価項目である下垂体腫瘍サイズについては、術前投与患者及び長期投与患者のいずれにおいても本剤投与後の縮小が認められ、臨床症状についても改善傾向が認められた（表9）。なお、術前投与患者6例では、いずれも本剤投与終了後の手術施行時に甲状腺クリーゼは認められていなかったことから、手術施行予定のTSH産生下垂体腫瘍患者の周術期のリスク低減を目的とする術前投与として本剤が有用であることが示唆された。

長期投与時の有効性について、T-301 試験の継続投与期において、長期投与患者7例に本剤が投与された結果、血中TSH濃度、血中FT3濃度及び血中FT4濃度の推移は表7、下垂体腫瘍サイズ及び臨床症状の合計スコアの推移は表9のとおりであり、いずれの評価項目についても有効性は維持されていた。

以上の結果を踏まえ、術前投与患者及び長期投与患者のいずれにおいても本剤投与による有効性が認められたものと判断した。

機構は、以下のように考える。TSH産生下垂体腫瘍は希少疾病であることに加え、本邦において既に本薬を含むソマトスタチンアナログがTSH産生下垂体腫瘍に対する薬物治療として挙げられている状況にあること、TSH産生下垂体腫瘍に対して承認されている薬剤はないこと等を踏まえると、T-301 試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得ない。当該試験は、少数例での検討であることか

ら結果の解釈には一定の限界はあるものの、以下の結果を踏まえると、術前投与及び長期投与のいずれに対しても TSH 産生下垂体腫瘍に対する本剤の有効性は期待できると解釈して差し支えない。

- 術前投与患者及び長期投与患者のいずれにおいても血中 TSH 濃度について本剤投与後に減少する傾向が認められ、甲状腺機能を反映する血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度についても低下したこと
- 術前投与患者及び長期投与患者のいずれにおいても下垂体腫瘍サイズの減少傾向及び臨床症状の改善傾向が認められたこと
- 長期投与患者の継続投与期において有効性が維持されていること

ただし、本邦における TSH 産生下垂体腫瘍患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後においても引き続き本剤の有効性に関して情報収集する必要がある。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。T-301 試験（投与 24 週及び投与 52 週）における有害事象の発現状況は表 12 のとおりであった。

投与量別の有害事象の発現割合は、本剤 90 mg 投与時で 92.3% (12/13 例)、本剤 60 mg 投与時で 75.0% (3/4 例)、本剤 120 mg 投与時で認められず、発現した事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。最も高頻度に発現した有害事象は下痢であった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、術前投与患者で 1 例（低ナトリウム血症）、長期投与患者で 2 例（心臓アブレーション/心タンポナーデ、急性腹症）に認められた。術前投与患者に発現した低ナトリウム血症は、本剤 90 mg 投与終了後、下垂体腫瘍摘出術施行後の合併症であり、本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。長期投与患者に発現した事象はいずれも本剤 90 mg 投与時に発現し、本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。投与中止又は休薬に至った有害事象は認められなかった。治験薬の減量に至った有害事象は 4 例（筋痙縮、グリコヘモグロビン増加、口腔咽頭不快感/下痢/倦怠感、洞性徐脈）に認められ、いずれの事象も副作用と判断された。

表 12 T-301 試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	T-301 試験（投与 24 週）			T-301 試験（投与 52 週）
	術前投与例 (6 例) ^{a)}	長期投与例 (7 例)	全体 (13 例)	長期投与例 (7 例)
有害事象	83.3 (5)	100 (7)	92.3 (12)	100 (7)
副作用	83.3 (5)	100 (7)	92.3 (12)	100 (7)
重篤な有害事象	16.7 (1)	28.6 (2)	23.1 (3)	28.6 (2)
減量を要した事象	0 (0)	42.9 (3)	23.1 (3)	57.1 (4)
胃腸障害に関連する事象 ^{b)}	83.3 (5)	85.7 (6)	84.6 (11)	85.7 (6)
胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）関連事象 ^{c)}	16.7 (1)	28.6 (2)	23.1 (3)	57.1 (4)
「血糖コントロールへの影響」に関連する事象 ^{d)}	0 (0)	28.6 (2)	15.4 (2)	42.9 (3)
甲状腺機能異常 ^{e)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
徐脈関連事象 ^{f)}	0 (0)	14.3 (1)	7.7 (1)	28.6 (2)

発現割合%（発現例数）

a) 評価期間（投与 24 週）までに全例が投与を終了した

b) HLGT「消化管徴候および症状」、「消化管運動および排泄障害」並びに PT「脂肪便」に該当する事象

c) SMQ「機能的、炎症性および胆石に関連する胆道系障害（狭域）」、「急性膵炎（広域）」に該当する事象

d) SMQ「高血糖/糖尿病の発症（広域）」、HLT「低血糖状態 NEC」、「高血糖状態 NEC」、PT「血中ブドウ糖減少」、「グリコヘモグロビン減少」に該当する事象

e) SMQ「甲状腺機能異常（広域）」に該当する事象

f) SMQ「徐脈性不整脈（伝導障害および洞結節機能障害を含む）（狭域）」、PT「徐脈」、「心拍数減少」に該当する事象

また、特に注目すべき事象として、胃腸障害、胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）、血糖コントロールへの影響、甲状腺機能異常及び徐脈について、先端巨大症及び下垂体性巨人症並びに NET を対象とした国内外の臨床試験結果も考慮の上で、以下のとおり検討した。

「胃腸障害」に関連する事象は、T-301 試験全体で 84.6%（11/13 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は下痢 76.9%（10/13 例）、白色便 38.5%（5/13 例）及び軟便 15.4%（2/13 例）であった。急性腹症の 1 例以外は非重篤であり、転帰は未回復であった 2 例（下痢及び軟便各 1 例）を除き、回復した。副作用とされた事象は下痢 5 例、下痢/白色便 3 例、軟便、下痢/白色便/異常便及び下痢/白色便/軟便/鼓腸各 1 例であった。治験薬の減量に至った事象は下痢 1 例であった。

「胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）」に関連する事象の発現割合は、T-301 試験全体で 38.5%（5/13 例、胆石症 3 例、上腹部痛及び急性腹症/血中ビリルビン増加各 1 例）に認められた。急性腹症の 1 例以外は非重篤であり、転帰は、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の施行後治験を終了した追跡不能 1 例（胆石症）、及び長期投与患者で未回復とされた 1 例（胆石症）以外は回復であった。副作用とされた事象は胆石症 3 例であった。治験薬の減量に至った事象は認められなかった。胆嚢超音波所見について、ベースラインで正常所見であり、本剤投与開始後に新たに胆石又は胆泥が認められた被験者は 3 例（胆石 1 例、胆泥 2 例）であった。

「血糖コントロールへの影響」に関連する事象は、T-301 試験全体で 23.1%（3/13 例、グリコヘモグロビン増加、グリコヘモグロビン増加/血中ブドウ糖増加及び高コレステロール血症各 1 例）に認められた。いずれの事象も非重篤で、転帰は未回復であり、副作用とされた事象はグリコヘモグロビン増加及びグリコヘモグロビン増加/血中ブドウ糖増加各 1 例であった。治験薬の減量に至った事象はグリコヘモグロビン増加 1 例であった。

「徐脈」に関連する事象は、T-301 試験全体で 15.4%（2/13 例、徐脈及び洞性徐脈各 1 例）に認められた。いずれの事象も非重篤で、転帰は未回復であり、副作用とされた。治験薬の減量に至った事象は洞性徐脈 1 例であった。

「甲状腺機能異常」に関連する事象は、T-301 試験で発現しなかった。

以上の特に注目すべき事象及び T-301 試験において発現割合が高かった事象の一つである注射部位反応について、既承認効能・効果の国内臨床試験成績と比較した結果（表 13）、TSH 産生下垂体腫瘍患者で認められた有害事象について特有の傾向は認められなかった。

表 13 特に注目すべき事象^{a)}の既承認効能・効果の臨床試験との比較

	TSH 産生下垂体腫瘍 T-301 試験 ^{b)} (13 例)	先端巨大症・下垂体性巨人症 002 及び 003 試験の併合 (64 例)	膵・消化管 NET N-001 及び N-002 試験の併合 (32 例)
胃腸障害に関連する事象	84.6 (11)	75.0 (48)	62.5 (20)
胆石症（急性胆嚢炎、膵炎） 関連事象	38.5 (5)	54.7 (35)	37.5 (12)
「血糖コントロールへの影響」 に関連する事象	23.1 (3)	31.3 (20)	50.0 (16)
甲状腺機能異常	0 (0)	7.8 (5)	0 (0)
徐脈関連事象	15.4 (2)	4.7 (3)	0 (0)
注射部位反応	38.5 (5)	46.9 (30)	34.4 (11)

発現割合%（発現例数）

a) 各事象の定義は表 12 と同じ。

b) 投与 52 週の結果

T-301 試験（投与 52 週）における発現時期別の有害事象の発現状況を検討した結果、本剤の投与継続に伴い発現割合が上昇する事象はなかった。

以上の結果を踏まえると、TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤の安全性については、既承認の先端巨大症及び下垂体性巨人症並びに膵・消化管 NET と同様の注意喚起を行うことで管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。T-301 試験は少数例での検討であり、考察には一定の限界はあるものの、認められた安全性の結果を確認する限り、TSH 産生下垂体腫瘍患者において認められた事象は概ね既承認効能・効果に対する臨床試験で認められた事象であり、既承認効能・効果での安全性プロファイルと大きく異なることを示唆する結果ではない。したがって、既承認効能と同様に適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、TSH 産生下垂体腫瘍患者に対する本剤投与時の安全性は許容可能と考える。ただし、本邦における TSH 産生下垂体腫瘍患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後においても引き続き本剤の安全性に関して情報収集する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。TSH 産生下垂体腫瘍の治療の第一選択は外科的切除術であるが、腫瘍径が 10 mm 以上のマクロアデノーマの状態で見つかることが稀ではなく（J Neurosurg 2014; 121: 1462-73）、さらに腫瘍が線維性で硬い場合もあるため（Acta Neuropathol 2004; 108: 147-53）、摘出困難な腫瘍も多く、術後の腫瘍の残存や腫瘍の再発も認められる。欧州の治療ガイドラインでは、手術及び放射線療法が適応できない症例や手術及び放射線療法後に残存腫瘍のある TSH 産生下垂体腫瘍患者に対する薬物治療として本薬を含むソマトスタチンアナログの投与が推奨されており、ソマトスタチンアナログ投与による甲状腺ホルモン濃度の正常化や腫瘍サイズの縮小等の報告がなされている（Eur Thyroid J 2013; 2: 76-82）。また、腫瘍摘出術による侵襲が誘因となり甲状腺クリーゼを発症するリスクがあるため、術前に甲状腺中毒症状を抑える必要があるとの報告もある（Endocr J 2014 ; 61 :1131-6）。本邦の「TSH 産生下垂体腫瘍の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）」（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班編集）においても、治療の選択肢としてソマトスタチンアナログが挙げられており、周術期に甲状腺クリーゼを発症した症例が報告されていることから、術前の甲状腺機能の正常化が必要である旨が記載されている。本邦では TSH 産生下垂体腫瘍の適応を有する薬剤は存在せず、外科的処置の施行が困難な患者、外科的処置により治癒又は改善しない患者及び術前に甲状腺機能の改善が必要な患者に使用できる薬剤が求められている。

ソマトスタチンアナログである本剤は、海外では先端巨大症及び NET に対する治療薬として承認されており、TSH 産生下垂体腫瘍についても、PR 製剤が TSH 産生下垂体腫瘍を適応として英国及び仏国を含む海外 30 の国又は地域で承認されている。またオランダでは PR 製剤に加え本剤でも TSH 産生下垂体腫瘍の適応で承認されている。本邦では、本剤は「第 29 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（2016 年 11 月 16 日開催）で医療上の必要性が高いと評価され、厚生労働省より「TSH 産生下垂体腫瘍（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）」の開発要請がなされており（平成 28 年 11 月 29 日医政研発 1129 第 1 号、薬生薬審発 1129 第 1 号）、当該要請に基づき T-301 試験を実施した。なお、対象患者について、国内外のガイドラインで周術期のリスク低減にソマトスタチンアナログの投与が推奨されていることを踏まえ、術前に薬物治療の必要があると判断された患者も対象とした。当該試験の結果、本剤投与により、術前投与・長期投与のいずれも薬物療法の目的である甲状腺機能の改善及び腫瘍サイズの縮小が認められ、安全性プロファイルは、既承認の適応症と比較して大きな違いは認められなかった。

以上を踏まえると、本剤は TSH 産生下垂体腫瘍の薬物治療において、術前投与・長期投与のいずれに対しても有用であり、本剤の効能・効果は手術の施行状況を問わない「甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍」とした。なお、TSH 産生下垂体腫瘍に対する治療の第一選択は手術であることを踏まえ、術前投与においては周術期のリスクの低減を目的とする旨を効能又は効果に関連する注意に記載する。

機構は、以下のように考える。T-301 試験等の結果を踏まえると、本剤の術前投与及び長期投与のいずれについても TSH 産生下垂体腫瘍患者に対する有効性は期待でき（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能（「7.R.2 安全性について」の項を参照）と考えることから、本剤は TSH 産生下垂体腫瘍のうち外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合に加え、周術期のリスクの低減を目的とした術前投与にも使用可能であり、本剤の効能・効果は「甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍」とすることが適切である。また、術前投与における本剤投与の目的は周術期のリスクの低減である旨の内容も含め、TSH 産生下垂体腫瘍に対する本剤の主な投与対象に関する注意喚起を効能又は効果に関連する注意の項に記載することが適切である。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 開始用量及び用量調節幅について

申請者は、以下のように説明している。海外において TSH 産生下垂体腫瘍に対する開始用量及び用量調節幅は先端巨大症と同一であることから、TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とした T-301 試験における本剤の用法・用量は、本邦における先端巨大症及び下垂体性巨人症の承認用法・用量と同様に、4 週毎に 90 mg の投与から開始し、血中 FT4 濃度や臨床症状に基づき、投与 16 週以降は 30 mg ずつ 60 mg～120 mg の範囲で調整することと設定した。T-301 試験においては、13 例中 8 例が本剤 90 mg の投与を継続し、4 例が本剤 60 mg に減量され、1 例が 120 mg に増量された。T-301 試験における有効性及び安全性の結果は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項に記載のとおりである。なお、T-301 試験で認められた TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤の曝露は、先端巨大症及び下垂体性巨人症患者における本剤の曝露と同程度であった（「6.R.1 日本人 TSH 産生下垂体腫瘍患者及び先端巨大症・下垂体性巨人症患者における本剤の薬物動態の類似性について」の項を参照）。

60 mg への減量について、T-301 試験において 60 mg に減量されたいずれの 4 例も長期投与患者であり、副作用の発現により減量されたが継続投与期（投与 52 週時）の投与を完了した。60 mg に減量された患者での有効性について、投与 48 週時に減量し、減量後の有効性のデータが得られていない 1 例を除く 3 例で評価した。投与 48 週時において血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度が基準値範囲内であった症例は 3 例中 2 例であり、個々の症例における血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度の推移も確認した結果、減量後も有効性は維持されていた。以上の結果及び医療現場においても副作用の発現等により減量が必要な状況は生じ得ることを考慮し、60 mg の用量設定は必要と考えた。

120 mg への増量について、T-301 試験において 120 mg が投与された症例 1 例は長期投与患者であり、本剤 90 mg を 48 週間投与後に本剤 120 mg に増量され、その後 36 週間（9 回）投与されている。当該被験者は T-301 試験における投与 12 週時での検査以降、血中 FT4 濃度が基準値範囲上限を超え、120 mg への増量が必要とされたが、有害事象として胃腸障害（軟便、急性腹症及び腸炎）が同時期に発現したため、投与 44 週まで本剤 90 mg の投与が継続された。投与 48 週時で軟便は継続していたが急性腹症及び腸炎は消失したことから、それ以降、120 mg に増量されたが、増量後 36 週の間で軟便の悪化は認められなかった。増量後に新たに発現した有害事象は蜂巣炎及び皮脂欠乏症であったが、いずれの事象も

治験薬との因果関係は否定され、重症度は中等度であり、転帰は回復であった。有効性については、投与 60 週時では血中 TSH 濃度 1.56 μ IU/mL、血中 FT3 濃度 4.27 pg/mL、血中 FT4 濃度 2.86 ng/dL であり、投与 48 週時（血中 TSH 濃度 2.04 μ IU/mL、血中 FT3 濃度 5.30 pg/mL、血中 FT4 濃度 2.47 ng/dL）と比較して血中 TSH 濃度と血中 FT3 濃度は減少し、血中 FT3 濃度は基準値範囲内にまで低下した。投与 72 週時では血中 TSH 濃度 2.07 μ IU/mL、血中 FT3 濃度 5.07 pg/mL、血中 FT4 濃度 2.48 ng/dL であり、血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度はいずれも基準値上限を超えたが、本剤 120 mg の投与を継続中である。

海外の市販後データでは、TSH 産生下垂体腫瘍患者に本剤 120 mg を投与した患者で 10 例の有害事象が報告された。重篤な有害事象は 4 例（新生物進行、死亡/倦怠感/全身健康状態悪化、疾患進行、入院）報告された。2 例以上に認められた事象は下痢 2 例のみであり、特に注目すべき事象である胃腸障害が 3 例（下痢 2 例、消化器痛 1 例）、胆石症関連事象（急性胆嚢炎、膵炎）が 1 例（消化器痛）、甲状腺機能異常が 1 例（血中 TSH 減少）に認められ、報告された事象の多くは既知の安全性プロファイルに含まれる事象であった。海外の市販後データでは有効性に関する情報は得られていないが、文献検索⁶⁾の結果、TSH 産生下垂体腫瘍に対して本剤 120 mg を投与した海外症例が 4 例報告されている（Clin Endocrinol 2011; 74: 406-8、Thyroid 2012; 22: 1076-9、Thyroid 2015; 25: 877-82）。これらの症例はいずれも本剤 120 mg 投与時に血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度の基準値範囲内への低下及び下垂体腫瘍の縮小又は消失が認められており、本剤投与期間中の安全性の問題は報告されなかった。

以上より、90 mg から 120 mg へ増量した際の有効性及び安全性のデータは限られるものの、患者の状態に応じて本邦の医療現場でも 90 mg を超える用量を必要とする場合が予想され、それらの患者に対し増量の選択肢を提供することは必要であると考えます。

以上を踏まえ、本剤の TSH 産生下垂体腫瘍に対する用法・用量としては、先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する用法・用量と同様に、4 週毎に 90 mg を 3 カ月間皮下投与し、その後、患者の状態に応じて 60 mg から 120 mg の範囲で 30 mg 単位で適宜増減することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。T-301 試験において、既承認の先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する用法・用量と同様に、4 週毎に 90 mg を 3 カ月間皮下投与し、患者の状態に応じて 60 mg から 120 mg の範囲で 30 mg 単位で適宜増減する用法・用量を設定したことについて、先端巨大症及び下垂体性巨人症は、TSH 産生下垂体腫瘍と同様に下垂体腫瘍が原因で発症する疾患であることから、一定の理解は可能である。その T-301 試験の結果、本剤の TSH 産生下垂体腫瘍患者に対する有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断する。また、120 mg への増量時の有効性及び安全性については、臨床試験での検討は限られているものの、T-301 試験において実際に 120 mg への増量が必要とされた症例について、120 mg 増量後の安全性及び有効性に大きな問題は認められなかった。同様に、T-301 試験では安全性上の理由から 60 mg に減量された患者も認められたが、当該患者での 60 mg 減量後の安全性及び有効性についても大きな問題は認められていない。以上に加え、海外製造販売後に得られた情報も考慮すると、TSH 産生下垂体腫瘍に対する用法・用量について、T-301 試験において設定されたとおり、先端巨大症及び下

⁶⁾ 検索方法は以下のとおり。

- 医中誌（20 年 月 日検索）検索用語（ソマチュリン/ソマツリン/ランレオチド）AND（TSHoma/TSH 産生下垂体腫瘍/TSH 産生下垂体腺腫/TSH 産生腫瘍/TSH 産生腺腫/下垂体性 TSH 分泌亢進症。ただし TSH は「甲状腺刺激ホルモン」の場合もあり。

検索結果：7 件

- PubMed（20 年 月 日検索）：検索用語（Somatuline/Lanreotide）AND（TSHoma/TSH secreting pituitary adenoma/TSH secreting pituitary tumor/Thyrotropin secreting pituitary adenoma/Thyrotropin secreting pituitary tumor/Thyrotroph adenoma）

検索結果：41 件

垂体性巨人症と同一の用法・用量とすることは可能と考える。製造販売後調査においては、本剤の投与量並びに安全性及び有効性に関する情報を引き続き収集することが重要と考える。

7.R.4.2 投与間隔の延長について

申請者は、以下のように説明している。先端巨大症及び下垂体性巨人症の適応では、海外臨床試験の結果、本剤 120 mg の 8 週又は 6 週毎の投与による有効性及び安全性が確認されたことに基づき、60 mg 又は 90 mg の 4 週毎の投与にて良好で安定した状態を示す患者には 120 mg の 8 週又は 6 週毎の投与への変更も可能とされている。

本邦の先端巨大症及び下垂体性巨人症の特定使用成績調査の結果、初回投与量が 60 mg 又は 90 mg で、その後 120 mg に用量変更し、かつ投与間隔を 8 週毎又は 6 週毎に延長し、その後 3 回以上 120 mg が投与された症例は 382 例中 22 例で、うち 21 例は 120 mg への増量及び投与間隔の延長後、投与間隔及び投与量に変更はなかった。1 例は増量及び投与間隔延長後、理由は不明であるが 90 mg に減量され投与間隔は 4 週毎に戻されたものの、副作用は発現しておらず、血清 IGF-I 濃度は良好にコントロールされていた。増量及び投与間隔延長された 21 例において、全観察期間での副作用の発現割合は 42.9% (9/21 例) であり、増量及び投与間隔延長をしていない症例の副作用発現割合 36.8% (133/361 例) と同程度であった。増量及び投与間隔延長後に副作用が認められた症例は 21 例中 7 例であり、最も多く認められた副作用は胆石症 4 例であった。増量及び投与間隔延長後に認められた重篤な副作用は 2 例 10 件 (脳幹出血/胆石症/急性胆嚢炎/肝機能異常/免疫性血小板減少性紫斑病、腹痛/うつ病/頭痛/不眠症/精神障害) で、いずれの患者も投与中止に至った。これらの事象は、投与間隔延長直後に発現しておらず、増量及び投与間隔延長が影響した可能性は低いと考える。また、他の 5 例は副作用発現後も投与継続が可能であった。有効性について、増量及び投与間隔延長症例 (21 例) における血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の正常化率はそれぞれ 71.4% (15/21 例) 及び 66.7% (14/21 例) であり、投与間隔が延長されなかった症例における血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の正常化率 60.6% (192/317 例) 及び 58.8% (188/320 例) と比較して、大きな差は認められなかった。増量及び投与間隔延長後に血清 GH 濃度又は血清 IGF-I 濃度が増加した症例が各 1 例認められたが、いずれも観察終了時までには正常化しており、増量及び投与間隔延長に伴い血清 GH 濃度又は血清 IGF-I 濃度が大きく変化した症例は認められなかった。以上より、先端巨大症及び下垂体性巨人症患者における本剤の増量及び投与間隔延長時の安全性に新たな懸念は認められず、有効性は維持されていた。

先端巨大症及び下垂体性巨人症と TSH 産生下垂体腫瘍は共に下垂体前葉に発生し下垂体特異的転写因子 Pit-1 を上流にもつ内分泌ホルモン (成長ホルモン又は TSH) を過剰分泌する機能性下垂体腫瘍であり (Endocr Pathol 2017; 28: 228-43)、いずれも内分泌ホルモンと腫瘍サイズをコントロールすることが薬物治療の目的である。TSH 産生下垂体腫瘍を対象とした臨床試験においては、本剤の増量及び投与間隔延長時の有効性及び安全性は検討されていないが、T-301 試験の結果、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者と先端巨大症及び下垂体性巨人症患者、並びに日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者と外国人先端巨大症患者における本剤の薬物動態に大きな違いは認められていないと考えること (「6.R.1 日本人 TSH 産生下垂体腫瘍患者及び先端巨大症・下垂体性巨人症患者における本剤の薬物動態の類似性について」の項及び「ソマチュリン皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 120 mg」審査報告書 (平成 24 年 5 月 17 日) を参照) から、先端巨大症及び下垂体性巨人症と同様に、TSH 産生下垂体腫瘍患者でも 60 mg 又は 90 mg の 4 週毎の投与にて良好で安定した状態を示す場合には 120 mg の 8 週又は 6 週毎の投与としても有効性及び安全性に大きな懸念はないと考える。なお、本剤が TSH 産生下垂体腫瘍の適

応で承認されているオランダにおいても、ソマトスタチンアナログにより適切な管理がなされている TSH 産生下垂体腫瘍患者に対しては 120 mg の 8 週又は 6 週毎の投与への変更が認められている。本邦の TSH 産生下垂体腫瘍患者においても本剤投与時の患者の状態に応じて投与間隔を延長可能とすることは、患者の負担軽減と利便性の向上に繋がるものと考える。

以上より、TSH 産生下垂体腫瘍においても、既承認の先端巨大症及び下垂体性巨人症に係る用法及び用量に関連する注意と同様に、「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。」と設定することは適切と考える。

機構は、以下のように考える。60 mg 又は 90 mg の 4 週毎の投与にて良好で安定した状態を示す患者には 120 mg の 8 週又は 6 週毎の投与への変更を許容することについては、T-301 試験において検討されていない。しかしながら、TSH 産生下垂体腫瘍と疾患及び本剤の投与目的が類似している先端巨大症及び下垂体性巨人症においては、国内外共に投与量及び投与間隔の変更が許容されており、本剤の TSH 産生下垂体腫瘍に対する適応を有しているオランダにおいても同様に投与量及び投与間隔の変更が許容されている。さらに、先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する製造販売後調査の結果、投与量及び投与間隔の変更に伴う有効性及び安全性に対する大きな懸念は認められないことを踏まえると、TSH 産生下垂体腫瘍においても投与量及び投与間隔の変更を許容する規定とすることは可能と考える。ただし、TSH 産生下垂体腫瘍に対する製造販売後調査において、投与量及び投与間隔が変更された症例については、当該変更による安全性及び有効性に対する影響を評価することが必要と考える。

7.R.4.3 肝機能障害又は腎機能障害を有する患者の開始用量について

申請者は、以下のように説明している。中等度以上の肝機能障害又は腎機能障害者では本剤のクリアランスが低下することから、既承認の適応である先端巨大症及び下垂体性巨人症では、中等度以上の肝機能障害又は腎機能障害患者に対しては 60 mg を開始用量と規定している。

TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とした T-301 試験においては、中等度以上の肝機能障害又は腎機能障害患者は組み入れられず、軽度の肝機能障害を有する患者が 1 例、及び軽度の腎機能障害を有する患者が 6 例組み入れられた。その結果、軽度の肝機能障害を有する患者での有害事象の発現割合は 100% (1/1 例)、肝機能障害を有さない患者では 91.7% (11/12 例)、軽度の腎機能障害を有する患者における有害事象の発現割合は 83.3% (5/6 例)、腎機能障害を有さない患者では 100% (7/7 例) であり、軽度の肝機能障害又は腎機能障害を有する患者の有害事象の発現状況は肝機能又は腎機能が正常の被験者と大きな違いはなかった。先端巨大症及び下垂体性巨人症患者における特定使用成績調査において、医師により腎機能障害ありと判定された症例（腎機能障害患者）での副作用発現割合は 46.2% (18/39 例) であり、腎機能障害のない患者での副作用発現割合である 36.7% (124/338 例) と比較してやや高かったが、腎機能障害患者を投与開始時の eGFR 値で分類した重症度別⁷⁾の副作用発現割合は、正常 0% (0/3 例)、軽度 75.0% (6/8 例)、中等度 50.0% (10/20 例)、重度 25.0% (1/4 例)、末期腎不全 0% (0/1 例) であり、腎機能の重症度に応じて副作用の発現割合が増加するといった傾向は認められなかった。また、医師により肝機能障害ありと判定された症例の副作用発現割合は 30.4% (7/23 例) であり、肝機能障害のない

⁷⁾ 本剤投与開始前の eGFR (mL/min/1.73 m²) が正常：90 以上、軽度：60 以上 90 未満、中等度：30 以上 60 未満、重度：15 以上 30 未満、末期腎不全：15 未満

患者での副作用発現割合である 38.4% (135/352 例) と比較して大きな違いは認められなかった。なお、本調査においては、中等度以上の肝機能障害を有する患者に関する情報は得られなかった。

以上より、TSH 産生下垂体腫瘍患者においても、既承認の先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する用法・用量と同様に、中等度以上の肝機能障害又は腎機能障害のある患者では、本剤の開始用量を 60 mg とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。TSH 産生下垂体腫瘍患者において、中等度以上の肝機能障害又は腎機能障害を有する患者の開始用量を 60 mg とすることについて、T-301 試験では当該患者が組み入れられなかったことから、検討には限界がある。一方で、既承認の先端巨大症及び下垂体性巨人症における製造販売後調査の結果、中等度以上を含む腎機能障害患者での安全性に大きな懸念は認められず、肝機能障害患者については、当該調査においても中等度以上の肝機能障害を有する患者の情報は得られていないものの、特段の安全性上の懸念は認められなかった。既承認の先端巨大症及び下垂体性巨人症においては、中等度以上の肝機能障害及び腎機能障害患者に対し、曝露量が増加することを根拠として開始用量を 60 mg とするよう用法及び用量に関連する注意の項で注意喚起されていることを踏まえると、TSH 産生下垂体腫瘍についても同様に、当該患者に対する開始用量を 60 mg とすることを注意喚起することが適切と考える。ただし、製造販売後調査においては当該患者における安全性及び有効性について情報収集することが必要と考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。TSH 産生下垂体腫瘍の国内患者数は限られており、T-301 試験における検討例数は 13 例であったことから、TSH 産生下垂体腫瘍に対する本剤投与時の使用実態下における安全性及び有効性について情報収集することを目的に、特定使用成績調査の実施を予定している。観察期間については、本剤の長期投与が想定される外科的処置の施行が困難な患者や外科的処置で効果が不十分な患者の使用実態下における情報を収集するため、156 週とする。目標症例数については、本邦では、2018 年度末時点で TSH 産生下垂体腫瘍と診断された患者は 135 例、新規患者は年間 25 例と推定されていること、及び本調査の登録期間を 6 年とする予定であることを考慮し、当該期間に本剤の投与が予想される症例数として、54 例（術前投与患者 24 例、長期投与患者 30 例）とした。調査項目は、胃腸障害、胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）、血糖コントロールへの影響、甲状腺機能異常、徐脈等の有害事象の発現状況、本剤の投与状況等とする。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において本剤が投与された検討例数は極めて限られており、特に検討が非常に限られている 120 mg への増量時、臨床試験において検討されていない 120 mg への増量及び投与間隔延長時、及び中等度以上の肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における安全性及び有効性への影響について、情報収集することが重要である。申請者が計画する製造販売後調査の目標症例数については、本邦において本剤の投与が予想される患者における情報を概ね収集できるものと考えられ、また、観察期間についても適切と考える。調査項目については、安全性に関する情報や本剤の投与状況と共に、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、血中 FT4 濃度、腫瘍サイズ等の有効性についても情報収集することが適切と考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の TSH 産生下垂体腫瘍に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。ソマトスタチンアナログである本品目は、TSH 産生下垂体腫瘍における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

令和 2 年 11 月 2 日

申請品目

[販 売 名] ①ソマチュリン皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、②ソマチュリン皮下注 120 mg
[一 般 名] ランレオチド酢酸塩
[申 請 者] 帝人ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 3 月 26 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。T-301 試験において認められた血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度の低下、下垂体腫瘍サイズの減少傾向等を踏まえると、術前投与及び長期投与のいずれにおいても TSH 産生下垂体腫瘍に対する本剤の有効性は期待できると解釈して差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。T-301 試験で認められた安全性の結果を確認する限り、TSH 産生下垂体腫瘍患者において認められた事象は概ね既承認効能・効果に対する臨床試験で認められた既知の事象であり、既承認効能・効果での安全性プロファイルと大きく異なることを示唆する結果ではないことから、既承認効能と同様に適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、TSH 産生下垂体腫瘍患者に対する本剤投与時の安全性は許容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考えた。T-301 試験の結果、本剤の術前投与及び長期投与のいずれについても TSH 産生下垂体腫瘍患者に対する有効性は期待でき、安全性は許容可能と考えることから、本剤は TSH 産生下垂体腫瘍のうち外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合の投与及び周術期のリスクの低減を目的とした術前投与のいずれも可能であり、本剤の効能・効果は「甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍」とすることが適切である。また、術前投与における本剤投与の目的は周術期のリスクの低減である旨の内容も含め、TSH 産生下垂体腫瘍に対する本剤の主な投与対象に関する注意喚起を効能又は効果に関連する注意の項に記載することが適切と考える。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。T-301 試験においては、4 週毎に 1 回 90 mg の投与から開始し、60 mg から 120 mg の範囲で 30 mg 単位で適宜増減する用法・用量が設定され、その結果、120 mg への増量及び 60 mg への減量がなされた患者数は限られていたものの、有効性及び安全性に特段の懸念は認められていない。したがって、TSH 産生下垂体腫瘍に対する用法・用量は T-301 試験において設定されたとおり、先端巨大症及び下垂体性巨人症と同一の用法・用量とすることは可能と考える。また、先端巨大症及び下垂体性巨人症において設定されている、60 mg 又は 90 mg の 4 週毎の投与にて良好で安定した状態を示す患者に対して 120 mg の 8 週又は 6 週毎の投与への変更を許容すること、並びに肝機能障害又は腎機能障害を有する患者の開始用量を 60 mg とすることについては、T-301 試験においては検討されていないが、先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する製造販売後調査の結果等を踏まえると、TSH 産生下垂体腫瘍においても同様の設定とすることは可能と考える。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持され、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 14 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 15 及び表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

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

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・胃腸障害 ・胆石症（急性胆嚢炎、膵炎） ・血糖コントロールへの影響	・甲状腺機能異常 ・徐脈	該当なし
有効性に関する検討事項 ^{a)}		
・使用実態下での甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍に対する有効性		

a) 本申請に関連する検討事項のみ記載

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動 ^{a)}	追加のリスク最小化活動 ^{a)}
・甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍における特定使用成績調査（長期使用）	該当なし

a) 本申請に関連する追加の活動のみ記載

表 16 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍患者
観察期間	156 週
予定症例数	54 例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、有害事象、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、血中 FT4 濃度

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

①ソマチュリン皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg

○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）

○甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍

②ソマチュリン皮下注 120 mg

○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）

○甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍

○膵・消化管神経内分泌腫瘍

（下線部追加）

[用法・用量]

①ソマチュリン皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg

通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、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ソマチュリン皮下注 120 mg

＜先端巨大症・下垂体性巨人症、甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍>

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

＜膵・消化管神経内分泌腫瘍>

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

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FT3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
FT4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
GH	Growth hormone	成長ホルモン
HLGT	High level group term	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
IGF-I	Insulin-like growth factor-I	インスリン様成長因子-I
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NET	Neuroendocrine Tumor	神経内分泌腫瘍
PR 製剤	Prolonged release-formulation	乳酸-グリコール酸共重合体を用いた徐放性製剤
PT	Preferred terms	基本語
SMQ	Standardized MedDRA queries	標準検索式
TRH	Thyrotropin-releasing hormone	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン
TSH	Thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	－（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－（該当なし）	ソマチュリン皮下注
本薬	－（該当なし）	ランレオチド酢酸塩