ソマチュリン皮下注 60 mg
ソマチュリン皮下注 90 mg
ソマチュリン皮下注 120 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
帝人ファーマ株式会社にあります。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 60 mg
ソマチュリン皮下注 90 mg
ソマチュリン皮下注 120 mg

製造販売承認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　甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍の概要及び治療法 3
1.5.1.3　ランレオチドの薬理学的分類 4
1.5.2　開発の経緯 4
1.5.2.1　非臨床試験に関する経緯 5
1.5.2.1.1　薬理試験 5
1.5.2.1.1.1　効力を裏付ける試験 5
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 5
1.5.2.2　臨床試験に関する経緯 5
1.5.2.2.1　海外での開発の経緯と承認状況 5
1.5.2.2.2　国内開発の経緯 6
1.5.2.2.3　ITM-014T-301 試験（第 III 相試験：評価資料） 7
1.5.3　まとめ 8
1.5.4　参考文献 10

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]年に仏国のイプセン社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：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。

本邦では、ランレオチドの 28 日に 1 回投与の徐放性製剤（Autogel 剤：ATG 剤、以下、本剤）が 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）」の効能・効果で承認されており、2017 年 7 月には「膵・消化管神経内分泌腫瘍」の効能追加が承認された。

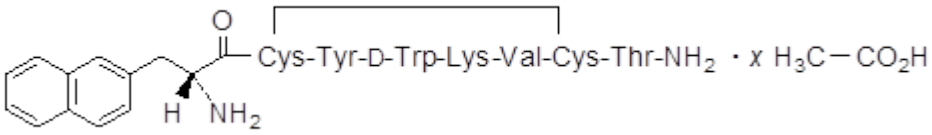


図 1.5-1　ランレオチド酢酸塩の化学構造式

1.5.1.2　甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍の概要及び治療法

甲状腺刺激ホルモン（TSH）産生下垂体腫瘍は機能性下垂体腫瘍の一種であり、下垂体腫瘍からの TSH の過剰分泌により甲状腺が刺激され、甲状腺ホルモンが過剰分泌される。その結果、血液中の甲状腺ホルモン（遊離サイロキシン：FT4、遊離トリヨードサイロニン：FT3）が高値にもかかわらず、TSH の分泌が抑制されず、血中 TSH 値が基準値内ないし高値を示す、いわゆる不適切 TSH 分泌症候群（syndrome of inappropriate TSH secretion：SITSH）を呈する。臨床症候としては、甲状腺ホルモンの過剰分泌による甲状腺中毒症状（動悸、頻脈、発汗増加及び体重減少）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が認められる [1)]。また下垂体腫瘍の増大による圧迫症状として頭痛や視野障害が認められる [2)]。

Ónnestam らの報告では、TSH 産生下垂体腫瘍の発生率は人口 100 万人当たり 0.26 人／年とされている [3)]。本邦では TSH 産生下垂体腫瘍を全国的に調査した疫学調査はない。厚生労働省衛生行政報告例による特定医療費（指定難病）受給者証所持者数では、平成 30 年度末時点で TSH 産生下垂体腫瘍と診断された患者は 135 名であった [4)]。また、医療情報プラットフォーム（全国 13 大学病院）の情報では、2016 年 1 年間に TSH 産生下垂体腫瘍として診療中の患者は 65 名であり、そのうち新規患者は 12 名（18.5%）であった [5)]。これらの情報から TSH 産生下垂体腫瘍の新規患者は年間 25 名［特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（135 名）×13 大学病院の新規患者割

合：（18.5%）］程度と推定できる。TSH 産生下垂体腫瘍は主に 40～50 代で認められるものの幅広い年齢層で報告されており、男女差はほとんどない[6)、7)]。

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[1)]、TSH 産生下垂体腫瘍は腫瘍径が 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[7)]、さらに腫瘍が線維性で硬い場合もあるため[8)]、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。そのような術後の残存腫瘍や再発腫瘍、若しくは手術不可能な症例には、薬物療法又は放射線療法が選択される[9)]。一方、腫瘍摘出術施行時に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り、手術の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[10)]。

TSH 産生下垂体腫瘍の薬物療法は、甲状腺機能及び腫瘍サイズのコントロールを目的としている[11)、12)]。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患者などに対する治療の選択肢[13)]として、ソマトスタチンアナログ（ランレオチド及びオクトレオチド）の使用が推奨されている[12)]。一方、本邦の「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）[14)]」においても、「甲状腺中毒症状や血清 TSH はソマトスタチンアナログ製剤によく反応し正常化する症例が多く、約 50%の症例で腫瘍の縮小が、約 75%の症例で視野障害の改善が報告されている。」とあり、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いる。しかしながら本邦では、ソマトスタチンアナログであるランレオチド及びオクトレオチドを含め、TSH 産生下垂体腫瘍の適応を有する薬剤は現時点では存在しない。薬物療法が必要な患者、すなわち、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医薬品が求められている。

1.5.1.3　ランレオチドの薬理学的分類

TSH 産生下垂体腫瘍の細胞表面には複数の sstr サブタイプが発現していることが多く、sstr1、sstr2 及び sstr5 の発現が報告されている[15)]。ランレオチドは、sstr2 及び sstr5 への親和性が高く、TSH 産生下垂体腫瘍において、sstr への結合を介して TSH 分泌を抑制し、甲状腺中毒症状を改善すると考えられる。また、ソマトスタチンアナログは、神経内分泌腫瘍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抗腫瘍効果を示すことが示唆される[15)、16)]。

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。

なお、今回の効能追加申請に当たり新たな製剤の開発は行っておらず、品質について新たに実施した試験はない。

表 1.5-1　開発の経緯図

年 試験項目	依頼元	1994	1995	1996	1997~2017	2018	2019
薬理試験							
4.2.1.1 効力裏付け試験	帝人ファーマ	[redacted]					
国内臨床試験（評価資料）							
第 III 相試験 5.3.5.2-1　ITM-014T-301	帝人ファーマ						
海外臨床試験（参考資料）							
第 III 相試験 5.3.5.2-2　52030 ST 8069	IPSEN						

注）表中の数字は月を示す

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、先端巨大症・下垂体性巨人症の承認申請時に検討されている。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

TSH 放出ホルモン（TRH）を正常ラットに投与することで血漿中 TSH 濃度を一過的に上昇させ、ランレオチド酢酸塩の TSH 分泌抑制作用を検討した。1.5、15 及び 150 μg/kg のランレオチド酢酸塩は投与 10 分後の血漿中 TSH 濃度を用量依存的に抑制し、その作用は 15 μg/kg 以上の用量で統計学的に有意であった［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

諸外国におけるランレオチドの開発は、7～14 日に 1 回投与の筋肉内投与徐放性製剤（prolonged release-formulation：以下、PR 剤）が開発された後に 28 日に 1 回投与の深部皮下投与徐放性製剤（ATG 剤：本剤）が開発されている。ランレオチドは先端巨大症、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。TSH 産生下垂体腫瘍適応については、PR 剤による臨床試験（52030 ST 8069 試験：以下、海外 069 試験）が 19[redacted]年から 19[redacted]年に実施され、その結果により PR 剤が 2003 年 1 月 13 日に仏国で、2003 年 8 月 4 日に英国で承認され、2020 年 10 月現在、30 の国又は地域で承認されている。ATG 剤の TSH 産生下垂体

腫瘍の適応が承認されている国又は地域は蘭国 1 ヵ国のみである。蘭国では、PR 剤の承認に続き ATG 剤の剤形追加を申請した際に、ATG 剤の TSH 産生下垂体腫瘍の臨床試験の結果はなかったものの、既存の PR 剤 30 mg と同様、ATG 剤でも TSH 産生下垂体腫瘍の適応が認められた。その他に ATG 剤で TSH 産生下垂体腫瘍の適応を取得した国又は地域はなく、また開発を実施している国又は地域もない。

1.5.2.2.2　国内開発の経緯

本邦には TSH 産生下垂体腫瘍を適応とする医薬品はなく、2013 年に日本間脳下垂体腫瘍学会、2014 年に日本内分泌学会及び日本神経内分泌学会より本剤の TSH 産生下垂体腫瘍を適応とした開発要望が厚生労働省に提出された。「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）において、本剤は「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た（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）。帝人ファーマ株式会社は当該要請を受領後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にそれぞれ[redacted]相談[redacted]受付番号：第[redacted]号）及び[redacted]相談（受付番号：第[redacted]号）を実施した。これらの相談において[redacted]を医薬品医療機器総合機構（PMDA）と合意し、国内 301 試験を開始した。なお、国内 301 試験は、本邦での TSH 産生下垂体腫瘍の効能追加に関する製造販売承認事項一部変更承認の取得まで継続する予定であり、現在も実施中である。また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の対面助言において、[redacted]について受入れ可能であることを確認した。さらに、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号：第[redacted]号）を実施し、[redacted]は受入れ可能であることを確認した。

2018 年 2 月 22 日、本剤は「TSH 産生下垂体腫瘍」を予定される効能又は効果とし希少疾病用医薬品に指定された［(30 薬）第 408 号］。

本申請に用いる臨床データパッケージを表 1.5-2 に示すとともに、評価資料とした ITM-014T-301 試験の概略を 1.5.2.2.3 項に説明する。

表 1.5-2　本申請に用いる臨床データパッケージ

報告書番号 試験番号 評価／参考	実施 地域	対象被験者数 a)	治験 デザイン	使用 薬剤	用法・用量 投与期間	主な 評価項目
［5.3.5.2-1-2］ ITM-014T-301 評価資料	国内	TSH 産生 下垂体腫瘍患者 13 名	第 III 相 非盲検 非対照	ATG 剤	90 mg を 4 週ごとに 1 回 病態に応じて 60、90、又は 120 mg を 4 週ごとに 1 回 評価フェーズ：24 週間 延長フェーズ： 本剤の TSH 産生下垂体腫瘍の効能追加に関する製造販売承認事項一部変更承認の取得まで	有効性 安全性
［5.3.5.2-2］ 52030 ST 8069 参考資料	海外	TSH 産生 下垂体腫瘍患者 19 名	第 III 相 非盲検 非対照	PR 剤	30 mg を 14 日ごとに 1 回 病態に応じて 10 日ごとに 1 回 （6 ヵ月）	有効性 安全性

ATG 剤: autogel-formulation, PR 剤: prolonged release-formulation, TSH: thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)
a）安全性解析対象集団

1.5.2.2.3　　ITM-014T-301 試験（第 III 相試験：評価資料）

国内 301 試験は、TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とし、本剤 60 mg、90 mg、又は 120 mg を投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的に、多施設共同、単一群、用量調節、非盲検試験として実施した。本剤を 4 週ごとに 1 回、深部皮下投与することとし、投与量は本剤投与開始 12 週後（4 回目）までは 1 回の投与当たりランレオチドとして 90 mg とし、本剤投与開始 16 週後（5 回目）以降は、用量調節基準に従い増量又は維持することとした。ただし、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、本剤投与開始 4 週後（2 回目）以降は、用量調節基準に従い減量することとした。投与期間は、評価フェーズは 24 週間、延長フェーズは本剤の TSH 産生下垂体腫瘍の効能追加に関する製造販売承認事項一部変更承認の取得までとした。試験には、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の施行が困難な患者（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）、手術を希望しない患者、又は術後に腫瘍が残存している患者を組み入れた。「評価フェーズの期間内に TSH 産生下垂体腫瘍の選択的腫瘍摘出術を施行するため、本剤の投与を終了した患者」は「術前投与患者」とし、それに該当しない患者は「長期投与患者」とした。本申請では、本剤投与開始 52 週後までの結果に基づき評価した。

国内 301 試験には 13 名が登録され、内訳は術前投与患者 6 名、長期投与患者 7 名となった。有効性の主要評価項目である血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与後のすべての評価時点でベースラインから低下した。また、ベースラインで基準値上限を超えていた血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与開始 4 週後（投与回数 1 回）に基準範囲内への低下を認め、以降本剤投与開始 52 週後までの最終時まで基準範囲内を維持した。術前投与患者／長期投与患者別に解析した結果、ベースラインで基準値上限を超えていた血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与開始 4 週後（投与回数 1 回）に基準範囲内への低下を認め、術前投与患者では手術施行前の最終時まで、長期投与患者では本剤投与開始 48 週後までい

ずれも基準範囲内を維持した。すべての術前投与患者で、本剤の投与後、周術期に甲状腺クリーゼは発症しなかった。下垂体腫瘍サイズ（体積）は、13 名全例でベースラインから縮小した。

有害事象の発現割合は 92.3%（12/13 名）であり、主な有害事象は下痢［76.9%（10/13 名）］、白色便［38.5%（5/13 名）］、上咽頭炎、胆石症、注射部位硬結［いずれも 23.1%（3/13 名）］、頭痛、軟便、注射部位そう痒感、倦怠感、及びグリコヘモグロビン増加［いずれも 15.4%（2/13 名）］であった。本剤の投与継続に伴い発現頻度が上昇する有害事象は認めなかった。副作用は 92.3%（12/13 名）に発現し、主な副作用は下痢［76.9%（10/13 名）］、白色便［38.5%（5/13 名）］、胆石症及び注射部位硬結［23.1%（3/13 名）］、並びに頭痛、軟便、注射部位そう痒感、倦怠感、及びグリコヘモグロビン増加［いずれも 15.4%（2/13 名）］であった。重篤な有害事象は 3 名に 4 件発現した（急性腹症 1 名、心臓アブレーション及び心タンポナーデ 1 名、並びに低ナトリウム血症 1 名）が、いずれの事象も、本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

1.5.3　まとめ

TSH 産生下垂体腫瘍の薬物療法は、甲状腺機能及び腫瘍サイズのコントロールを目的としている。本邦では TSH 産生下垂体腫瘍の適応を有する薬剤は現時点では存在せず、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医薬品が求められている。

日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とした国内 301 試験の結果、術前投与患者及び長期投与患者いずれにおいても、本剤投与開始後の甲状腺機能及び腫瘍サイズの良好なコントロールが認められ、長期投与患者では本剤投与開始 52 週後の最終時まで有効性が維持された。また、すべての術前投与患者で本剤投与後の周術期の甲状腺クリーゼの発症はなく、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された。さらに、TSH 産生下垂体腫瘍における本剤の安全性プロファイルは、既承認の適応症における安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性の懸念は確認されなかった。また、本剤の投与継続に伴い発現頻度が上昇する有害事象は認めなかった。参考資料である PR 剤を用いた海外 069 試験の成績も、国内 301 試験成績と同様であった。

したがって、本剤は TSH 産生下垂体腫瘍の術前治療及び長期治療に使用可能な、臨床的意義の高い薬剤として、新たな治療選択肢になると考えるため、表 1.5-3 の内容で効能・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 1.5-3　申請区分並びに目標とする効能・効果及び用法・用量

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
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
申請効能・効果（案）	甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍
申請用法・用量（案）	通常、成人にはランレオチドとして 90mg 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 60mg、90mg 又は 120mg を 4 週毎に投与する。

1.5.4　参考文献

1）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 月更新.
2）Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. Endocr Rev. 1996 Dec;17(6):610-38.
3）Ónnestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engström BE, Wahlberg J, et al. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Feb;98(2):626-35.
4）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 30 年度.
5）医療情報プラットフォーム情報
6）Socin HV, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. Eur J Endocrinol. 2003 Apr;148(4):433-42.
7）Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, Yamaguchi-Okada M, Nishioka H, Takeshita A, et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. J Neurosurg. 2014; 121(6): 1462-73.
8）Teramoto A, Sanno N, Tahara S, Osamura YR. Pathological study of thyrotropin-secreting pituitary adenoma: plurihormonality and medical treatment. Acta Neuropathol. 2004 Aug;108(2):147-53.
9）Fujio S, Yoshimoto K. TSH-Secreting Pituitary Adenoma. No Shinkei Geka. 2018 Dec;46(12):1053-63.
10）Fujio S, Ashari, Habu M, Yamahata H, Moinuddin FM, Bohara M, et al. Thyroid storm induced by TSH-secreting pituitary adenoma: a case report. Endocr J. 2014;61(11):1131-6.
11）島津 章, 臼井 健, 田上 哲也, 中谷 理恵子, 植田 洋平, 垣田 真以子, ほか. TSH 産生腫瘍に対するソマトスタチンアナログ徐放製剤による治療．厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）間脳下垂体機能障害に関する調査研究 平成 25 年度 総括・分担研究報告書．平成 26 年 3 月:128-33.
12）Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European thyroidassociation guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. Eur Thyroid J. 2013 Jun;2(2):76-82.
13）Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct;23(5):597-606.
14）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. 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）．日本内分泌学会雑誌. 2019 May;95(Suppl):29-30.
15）Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. J Mol Endocrinol. 2014; 52(3): R223-40.
16）Ben-Shlomo A, Melmed S. Pituitary somatostatin receptor signaling. Trends Endocrinol Metab.

2010; 21(3): 123-33.

ソマチュリン皮下注 60 mg
ソマチュリン皮下注 90 mg
ソマチュリン皮下注 120 mg

製造販売承認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

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

2020 年 10 月現在、ソマチュリン®［28 日に 1 回投与の徐放性製剤（Autogel 剤、以下、ATG 剤）］は、先端巨大症の適応で日本、米国、及び EU の一部の国を含む 80 の国又は地域で承認されている。また、膵・消化管神経内分泌腫瘍の適応で日本、米国、及び EU の一部の国を含む 67 の国又は地域で承認されており、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では EU の一部の国を含む 78 の国又は地域で承認されている。

ランレオチド製剤は、諸外国では ATG 剤以外に筋肉内投与製剤（7～14 日間隔で投与する徐放性製剤。Prolonged release 剤；以下、PR 剤）が承認されている。2020 年 10 月現在、PR 剤は甲状腺刺激ホルモン（TSH）産生下垂体腫瘍の適応で 30 の国又は地域で承認されている。なお、主要 6 ヵ国（米・英・独・仏・加・豪）のうち承認されている国はフランス、イギリスのみであり、EU 全域では承認されていない。ATG 剤に関しては、TSH 産生下垂体腫瘍の適応で承認されている国又は地域はオランダ 1 ヵ国のみである。オランダでは、ATG 剤の剤形追加の承認申請の際に、ATG 剤の TSH 産生下垂体腫瘍での臨床試験の結果はなかったものの、PR 剤と同様、TSH 産生下垂体腫瘍の適応が認められた。その他、ATG 剤で TSH 産生下垂体腫瘍の適応を取得した国又は地域はなく、また開発を実施している国又は地域もない。

TSH 産生下垂体腫瘍に関するフランス、イギリス、及びオランダでの承認状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1　TSH 産生下垂体腫瘍に関するフランス、イギリス、及びオランダでの承認状況
（2020 年 10 月現在）

国	剤形／含量	販売名	承認日	効能・効果
フランス	PR 剤／30 mg	Somatuline L.P.	2003 年 1 月 31 日	甲状腺機能亢進症の原因となる原発性甲状腺刺激ホルモン産生腺腫の治療（手術及び／又は放射線治療の準備又は補完として、若しくはこれらの治療が適切でない場合）
イギリス	PR 剤／30 mg	Somatuline LA	2003 年 8 月 4 日	手術及び／又は放射線治療の施行後、甲状腺刺激ホルモンの血中濃度の不適切な高値が持続する甲状腺刺激ホルモン産生腺腫の治療
オランダ	PR 剤／30 mg	Somatuline PR	2004 年 7 月 21 日	手術が結果不良又は施行できない原発性甲状腺刺激ホルモン産生腺腫の治療
	ATG 剤／60 mg、90 mg、120 mg	Somatuline AutoSolution	2005 年 4 月 19 日	手術が結果不良又は施行できない原発性甲状腺刺激ホルモン産生腺腫の治療

1.6.2　代表的な添付文書

代表的な添付文書として、フランス及びイギリスにおける PR 剤の添付文書、並びにオランダにおける ATG 剤の添付文書を添付する。また、企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）を添付する。

APPENDIX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 TRADE NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SOMATULINE P.R. 30 mg, powder and solvent for prolonged release suspension for injection (I.M.).

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Lanreotide acetate, expressed as lanreotide ..... 0.03 g *

For one vial

* Taking into account the characteristics of the pharmaceutical form, each vial contains a quantity of lanreotide acetate corresponding to 0.04 g of lanreotide.

Each vial contains 2.64 mg of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for prolonged release suspension for injection (I. M.).

Powder: A practically white lyophilizate with the presence of bubbles at the top. The power is made of lyophilised microspheres.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of acromegaly

when the circulating levels of Growth Hormone (GH) and of IGF-1 remains abnormal after surgery and/or radiotherapy or for whom surgery and/or radiotherapy is not an option.

Treatment of clinical symptoms associated with carcinoid tumours.

Treatment of primary thyrotropic adenomas responsible for hyperthyroidism

As a preparation for or as a complement to surgery and/or radiotherapy, or where these therapies are not appropriate.

4.2 Posology and method of administration

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

Posology

Taking into account the variability of the sensitivity of the tumours to somatostatin analogues, it is recommended to start treatment with a test injection, in order to assess the quality of the response (GH secretion, symptoms related to the carcinoid tumour, tumoral secretions...).

If no response to the first test injection is seen, the treatment should be reviewed.

In acromegaly

The frequency of administration of the prolonged release form can initially be set to one intramuscular injection every 14 days. In case of an insufficient response, judged by the levels of growth hormone and IGF-1 (measured prior to the next injection), the frequency of injection may be increased to 1 every 10 days.

In carcinoid tumours

The frequency of administration of the prolonged release form can initially be set to one intramuscular injection every 14 days. In case of an insufficient response, judged by clinical symptoms (flushes, soft stools), the frequency of injection may be increased to 1 every 10 days.

In primary thyrotropic adenomas responsible for hyperthyroidism:

The frequency of administration of the prolonged release form can initially be set to one intramuscular injection every 14 days. In case of an insufficient response, judged by the levels of thyroid hormone and TSH, the frequency of injection may be increased to 1 every 10 days.

Renal and/or hepatic impairment

In patients with impaired renal or hepatic function, no dosage adjustment is necessary (see section 5.2).

Elderly patients

In elderly patients, no dosage adjustment is necessary (see section 5.2).

Paediatric population

SOMATULINE PR 30 mg is not recommended for use in children and adolescents due to a lack of data on safety and efficacy.

Method of administration

Somatuline P.R. 30 mg is administered by intra muscular injection in the superior external quadrant of the buttock.
The intramuscular injection site should be alternated between left and right sides.

For instructions on dilution of the product before administration, instructions for use, handling and disposal of the product, see section 6.6.

4.3 Contra-indications

Hypersensitivity to somatostatin or related peptides or to any of the excipients mentioned in section 6.1.

4.4 Special warnings and special precautions for use

▪ Lanreotide may reduce gallbladder motility and lead to gallstone formation. Therefore patients may need to be monitored periodically. It is advised, during prolonged treatment, to perform before treatment and every 6 months, an echography of the gallbladder (see section 4.8). There have been postmarketing reports of gallstones resulting in complications, including cholecystitis, cholangitis, and pancreatitis, requiring cholecystectomy in patients taking lanreotide. If complications of cholelithiasis are suspected, discontinue lanreotide and treat appropriately.

▪ Pharmacological studies in animals and humans show that lanreotide, like somatostatin and other somatostatin analogues, inhibits 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. Any antidiabetic treatment should be adjusted accordingly. In insulin-treated diabetic patients, the insulin doses will initially be reduced by 25%, then adapted to the blood glucose level, which must be carefully controlled in these patients as soon as treatment begins.

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

▪ In acromegalic patients and patients presenting with primitive thyrotropic adenomas, use of lanreotide is not exempt from the monitoring of the volume of the pituitary tumour.

▪ 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 pre-existing cardiac disorders, sinus bradycardia may occur. Care should be taken when initiating treatment with lanreotide in patients with bradycardia (see section 4.5).

▪ The appearance of a significant and lasting increase of steatorrhoea justifies the complementary prescription of pancreatic extracts.

4.5 Interaction with other medicaments and other forms of interaction

Associations requiring precautions for use

Cyclosporine (oral use)

Decrease in cyclosporine blood levels (decrease in the intestinal cyclosporine absorption). Increase the cyclosporine dose under the control of circulating blood levels and reduction of doses after stopping lanreotide treatment.

Insulin, glitazones, repaglinide, sulphonylureas :

Risk of hypoglycaemia or hyperglycaemia : decrease in the needs of antidiabetic treatment following decrease or increase in endogen glucagon secretion. The glycaemic self monitoring must be reinforced and the posology of antidiabetic treatment during treatment by lanreotide should be adapted as required.

▪ 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 medications may be necessary (see section 4.4).

▪ 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 metabolized by CYP3A4 and which have a low therapeutic index (e.g. quinidine) should therefore be used with caution.

Other information

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

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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

The number of pregnancies exposed to lanreotide is very limited. Therefore, lanreotide should be administered to pregnant women only if clearly needed.

Lactation

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

While no effect on the ability to drive and use machines has been established, dizziness has been reported with SOMATULINE PR 30 mg. 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 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 induration).

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)
Infections and infestations				Injection site abscess
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, dyspepsia, steatorrhoea**	Faeces discoloured*	Pancreatitis
Hepatobiliary disorders	Cholelithiasis	Biliary dilatation*		Cholecystitis, cholangitis
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 suspected adverse reactions after authorisation 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 to: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Web site: www.signalement-sante.gouv.fr.

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 SSTR1, 3, and 4. Activity at human SSTR 2 and 5 is the primary mechanism believed responsible for GH inhibition.

Its marked selectivity for the secretion of growth hormone compared to that of insulin, makes this a product suited to the treatment of acromegaly.

By inhibiting the synthesis of thyroid stimulating hormone (TSH), lanreotide normalised also the thyroid function on patient with thyrotropin-secreting adenomas.

Furthermore, the inhibitory action of lanreotide on intestinal exocrine secretion, digestive hormones and cellular proliferation mechanisms is particularly interesting for its application in the treatment of the symptoms of endocrine digestive tumours, especially carcinoids.

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.

Lanreotide markedly inhibits meal-induced increases in superior mesenteric artery blood flow and portal venous blood flow. Lanreotide significantly reduces prostaglandin E1-stimulated jejunal hydroelectrolytic secretion (water, sodium, potassium and chloride). Lanreotide reduces prolactin levels in acromegalic patients treated long term.

Lanreotide is clearly more active than natural somatostatin and shows a much longer duration of action.

A randomised, placebo controlled study has investigated the effects of lanreotide PR 30 mg administration every 10 days, on top of concomitant treatment regimen including intravenous corticoids, proton-pump inhibitors, antispasmodics, antiemetics and analgesics in 80 patients with upper intestinal obstruction of malignant origin due to confirmed peritoneal carcinomatosis in palliative care, having at least 2 vomiting episodes per day or a nasogastric tube and for whom, according to recent surgical advice, surgery was inappropriate. Patients having a bowel obstruction which could be explained by a non-malignant cause were excluded from the study.

The primary objective was to assess the proportion of responders 7 days after a single injection of lanreotide PR 30mg versus placebo. Treatment response was defined as 1 or less vomiting episode per day for at least 3 consecutive days or no vomiting recurrence for at least 3 consecutive days for subjects in whom nasogastric tube had been removed.

In the Intent-to-Treat [ITT] population, when based on subject diary record cards (DRC) assessed at day 7, the responders rate was more favourable for lanreotide than placebo although not statistically significant (41.9% [18/43] versus 29.7% [11/37], odds ratio=1.75 [95% CI 0.68, 4.49, p=0.24]).

In the Per Protocol (PP) population a significantly higher responders' rate, based on DRC data, was observed for lanreotide when compared to placebo (57.7% [15/26] and 30.4% [7/23], respectively [odds ratio=3.60, 95% CI 1.03, 12.62, p=0.045]).

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 16.1 l. Total clearance was 23.7 l/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 were excreted in urine and less than 0.5% were recovered unchanged in faeces, indicating some biliary excretion.

The plasma profile of a single dose of SOMATULINE PR 30mg administered intramuscularly in healthy volunteers is characterised by an initial rapid release phase, corresponding to the release of peptide bound to the surface of the microspheres, and then by a second release phase, followed by a very slow decrease induced by the prolonged release of the active substance captured in the micro particles constituting the drug product.

After an initial serum concentration peak of 8.5 ± 4.7 ng/ml obtained between 1 and 2 h after drug administration, serum levels decrease during 1-3 days and then rise from day 3 to 5 until day 14-21 showing a “pseudo plateau” with most of the serum levels around 1ng/mL during this period of time.

This prolonged release behaviour is described by a mean residence time of 15.0 ± 1.6 days and a half-life of 5.0 ± 2.3 days.

The pharmacokinetic profile in acromegalic patients after a single administration of SOMATULINE PR 30mg is comparable to that obtained in healthy volunteers.

Pharmacokinetic profile after repeated administration has been also studied in acromegalic patients. Steady state levels is obtained after the 4th consecutive dose presenting a peak of 10.9 ± 4.4 ng/mL around 2 hours after administration and then a “pseudo plateau” followed by a first order kinetics. The mean minimum and average serum concentrations at steady state are 2.2 ± 0.7 and 2.8 ± 0.8 ng/mL respectively. No relevant accumulation is observed (Rac = 2.2).

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.

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

5.3 Preclinical safety data

▪ In carcinogenic bioassays 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.

▪ Resorption of microspheres is completed in 45 – 60 days.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Copolymers (lactide-glycolide and lactic-glycolic), mannitol, carmellose sodium, polysorbate 80

Solvent: Mannitol, water for injection

6.2 Incompatibilities

The microspheres must be reconstituted immediately prior to use, using only the solution supplied in the package.

6.3 Shelf-life

2 years.

After opening: the product should be used immediately.

6.4 Special precautions for storage

To be stored at a temperature between + 2° C and + 8° C.

6.5 Nature and contents of container

Powder in a vial (glass) and 2 ml of solvent in an ampoule (glass).

6.6 Instructions for use/handling

The reconstitution of the powder in the specific solvent must be performed immediately before injection, by shaking the vial gently 20 to 30 times, until an homogenous suspension with a milky appearance is obtained.

This must not be mixed with other medications.

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

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

IPSEN PHARMA
65, Quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER

34009 337 352 3 4: powder in a vial (glass) + 2 ml of solvent in an ampoule (glass) box of 1 with 1 syringe and 2 needles

34009 337 354 6 3: powder in a vial (glass) + 2 ml of solvent in an ampoule (glass) box of 2 with 2 syringes and 4 needles

34009 337 355 2 4: powder in a vial (glass) + 2 ml of solvent in an ampoule (glass) box of 6 with 6 syringes and 12 needles

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION / RENEWAL

First authorisation date: 16 May 1994

Renewal date: 10 June 2010

10 APPROVAL/REVISION DATE

24 October 2019.

PRESCRIPTION AND DISPENSING CONDITIONS

List I

Medicinal product subject to initial prescription at the hospital each year.

付録 I

製品概要

1 医薬品名

SOMATULINE P.R.30 mg、徐放性懸濁注射液用粉末及び溶媒（筋注用）

2 成分及び含量

ランレオチド酢酸塩（ランレオチド） ..... 0.03 g*

1 バイアル中

*剤形の特性を考慮すると、1 バイアル中に 0.04 g のランレオチドに相当するランレオチド酢酸塩を含有する。

1 バイアル中にナトリウム 2.64 mg を含有する。

添加物については第 6.1 項を参照のこと。

3 剤形

徐放性懸濁注射液用粉末及び溶媒（筋注用）。

粉末：上部に気泡を認める白色の凍結乾燥粉末。粉末は凍結乾燥ミクロスフェアでできている。

4 臨床的特性

4.1 治療適応症

先端巨大症の治療

手術及び／又は放射線療法後も成長ホルモン（GH）及び IGF-1 の血中濃度の異常が持続する、又は手術及び／又は放射線療法が治療選択肢とならない患者の治療。

カルチノイド腫瘍に関連する臨床症状の治療

甲状腺機能亢進症の原因となる原発性甲状腺刺激ホルモン産生腺腫の治療

手術及び／又は放射線療法の準備として、又は手術及び／又は放射線療法を補完するものとして、或いは手術及び／又は放射線療法が適切でない患者に使用する。

4.2用法・用量

治療は専門病棟にいる個々の患者に応じて調整すること。

用量

ソマトスタチンアナログに対する腫瘍の感受性が多様であることを考慮して、まず試験投与を実施し、患者の反応（GH 分泌、カルチノイド腫瘍に関連する症状、腫瘍分泌等）を評価することを推奨する。

最初の試験投与に対する反応が見られない場合は、治療を再検討すること。

先端巨大症

徐放製剤の当初の投与間隔は、筋肉内投与を 14 日毎とする。成長ホルモン及び IGF-1 の濃度（次の投与の前に測定）による評価で十分な反応が得られない場合は、投与間隔を 10 日に短縮することができる。

カルチノイド腫瘍

徐放製剤の当初の投与間隔は、筋肉内投与を 14 日毎とする。臨床症状（紅潮、軟便）による評価で十分な反応が得られない場合は、投与間隔を 10 日に短縮することができる。

甲状腺機能亢進症の原因となる原発性甲状腺刺激ホルモン産生腺腫：

徐放製剤の当初の投与間隔は、筋肉内投与を 14 日毎とする。甲状腺ホルモン及び TSH 濃度による評価で十分な反応が得られない場合は、投与間隔を 10 日に短縮することができる。

腎障害及び／又は肝障害

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

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 PR 30 mg 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 P.R.30 mg は臀部外側上四分の一に筋肉内投与する。
筋肉内投与部位は左右交互に変えること。

投与前の製剤の希釈、使用方法、製品の取り扱い及び廃棄については第 6.6 項を参照すること。

4.3禁忌

ソマトスタチン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特別な注意

▪ 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、患者の定期的にモニタリングが必要になる可能性がある。長期投与中は投与前及び6ヵ月毎に胆嚢の超音波検査を実施することが推奨される（第 4.8 項を参照）。ランレオチドを投与する患者で、胆嚢炎、胆管炎、膵炎などの合併症を引き起こし胆嚢切除が必要となる胆石が市販後に報告されている。胆石症の合併が疑われる場合、ランレオチドを中止し、適切に治療すること。

▪ 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、結果に応じて抗糖尿病薬を調節すること。インスリンを投与している糖尿病患者では、インスリンの用量を最初は 25%減量し、その後は血糖値に応じて調節する。糖尿病患者では投与開始直後から血糖値を慎重に管理すること。

▪ 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である。臨床所見に応じた甲状腺機能検査の実施を推奨する。

▪ 先端巨大症患者及び原発性甲状腺刺激ホルモン産生腺腫を呈する患者でランレオチドを使用する際には、必ず下垂体腫瘍の腫瘍体積をモニタリングすること。

▪ 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）。

▪ 脂肪便の顕著な増加及び持続的な増加がみられたら、膵エキスの補助的な処方が妥当である。

4.5他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

<u>使用上の注意を要するもの</u>

シクロスポリン（経口投与）

シクロスポリンの血中濃度が低下する（シクロスポリンの腸管吸収が低下する）。循環血中濃度の管理下でシクロスポリンを増量し、ランレオチド投与中止後にはシクロスポリンを減量する。

インスリン、グリタゾン、レパグリニド、スルホニル尿素：

低血糖又は高血糖の危険性：内因性グルカゴン分泌の減少又は増加により抗糖尿病薬投与の必要性が低下する。血糖自己モニタリングを強化するとともに、ランレオチド投与中は抗糖尿病薬の用量を必要に応じて調節する。

▪ 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（第4.4 項を参照）。

▪ 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）は慎重に使用する必要がある。

その他の情報

▪ 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。

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。

ランレオチドの投与を受けた妊婦は極めて少数である。このため、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

運転及び機械操作能力への影響はないことが確認されているが、SOMATULINE PR 30 mg 投与による浮動性めまいが報告されている。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）**
感染症および寄生虫症				注射部位膿瘍
代謝および栄養障害		低血糖、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、消化不良、脂肪便**	変色便*	膵炎
肝胆道系疾患	胆石症	胆管拡張*		胆嚢炎、胆管炎
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛**、筋肉痛**		
皮膚および皮下組織障害		脱毛症、貧毛症*		

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、そう痒症）		
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

<u>副作用が疑われる事象の報告</u>

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、副作用が疑われるすべての事象を以下に報告することが求められる：Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance－ウェブサイト：www.signalement-sante.gouv.fr

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。

ランレオチドの成長ホルモン分泌選択性はインスリンよりも大幅に高いため、先端巨大症の治療に適している。

ランレオチドは甲状腺刺激ホルモン（TSH）の合成を阻害することにより、甲状腺刺激ホルモン分泌腺腫患者の甲状腺機能をも正常化する。

また、内分泌消化管腫瘍、特にカルチノイドの症状の治療を目的とした適用に関しては、ランレオチドが腸外分泌、消化ホルモン、及び細胞増殖のメカニズムに及ぼす阻害作用がとりわけ興味深い。

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。

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ハイドロ電解質（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。

ランレオチドは、天然ソマトスタチンよりも明らかに活性が高く、作用時間がはるかに長い。

1 件の無作為化プラセボ対照試験において、コルチコイド、プロトンポンプ阻害剤、鎮痙剤、制吐剤、及び鎮痛剤の静脈内投与併用時のランレオチド PR 30 mg 10 日毎投与の有効性を調査した。本試験には、確定診断を受けた腹膜癌症による悪性腫瘍由来の上部腸閉塞を有する緩和ケア中の患者のうち、1 日 2 回以上の嘔吐エピソードを有するか経鼻胃管を使用しており、外科医からの直近の助言により外科手術が適さない患者 80 例が参加した。悪性疾患以外の原因で説明がつく腸閉塞を有する患者は本試験からは除外した。

主要な目的は、ランレオチド PR 30mg 単回投与から 7 日後のレスポンダー率をプラセボとの比較において評価することであった。奏効は、3 日間以上連続して嘔吐エピソードが 1 日 1 回以下であること、又は経鼻胃管を抜去した被験者では 3 日間以上連続して嘔吐の再発がないことと定義した。

Intent-to-Treat［ITT］集団で被験者の日誌記録カード（DRC）を 7 日目に評価したところ、ランレオチド群の方がプラセボ群よりもレスポンダー率が良好であったものの、統計的有意性は認められなかった（41.9%［18/43 例］v.s.29.7%［11/37 例］、オッズ比=1.75［95%信頼区間：0.68, 4.49、p=0.24］）。

Per Protocol［PP］集団における DRC データの評価では、ランレオチド群でプラセボ群よりも有意に高いレスポンダー率が認められた（57.7%［15/26 例］v.s.30.4%［7/23 例］、［オッズ比=3.60、95%信頼区間：1.03, 12.62、p=0.045］）。

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。

健康被験者に SOMATULINE PR 30mg を単回筋肉内投与したときの血漿プロファイルは、ミクロスフェア表面に結合したペプチドの放出に相当する迅速な初期放出相と、これに続く二次放出相を特徴とする。二次放出相に次いで、製剤を構成する微粒子に補足されている有効成分の徐放性の放出により、極めて緩徐な減少が誘発される。

薬剤投与後 1～2 時間で初回最高血清中濃度（8.5 ± 4.7 ng/mL）に到達し、その後血清中濃度は 1～3 日間かけて減少する。その後、3～5 日目から 14～21 日目まで上昇して「疑似プラトー」を示すが、この期間の血清中濃度は大半が約 1 ng/mL である。

平均滞留時間（15.0 ± 1.6 時間）及び半減期（5.0 ± 2.3 日）が、この徐放的な放出挙動を説明している。

SOMATULINE PR 30mg 単回投与後の先端巨大症患者の薬物動態プロファイルは、健康被験者で得られる薬物動態プロファイルと類似している。

先端巨大症患者を対象に、反復投与後の薬物動態プロファイルを検討した。定常状態には連続した 4 回の投与後に到達し、投与後約 2 時間の最高血清中濃度は 10.9 ± 4.4 ng/mL であった。その後、1 次速度式に従って「疑似プラトー」に到達した。定常状態での平均最小血清中濃度及び平均血清中濃度は、それぞれ 2.2 ± 0.7 ng/mL 及び 2.8 ± 0.8 ng/mL であった。意義のある蓄積は認められなかった（Rac = 2.2）。

<u>腎障害又は肝障害のある患者への投与</u>

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。

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維持さ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用量を変更する必要はない。

高齢患者

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維持さ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。

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。

▪ ミクロスフェアの再吸収は 45～60 日で終了する。

6 薬剤に関する詳細

6.1 添加物

共重合体（ラクチドーグリコライド及び乳酸－グリコール酸）、マンニトール、カルメロースナトリウム、ポリソルベート 80

溶媒：マンニトール、注射用水

6.2 配合禁忌

ミクロスフェアは投与の直前に、箱に同封されている溶液のみを使用して調製すること。

6.3 有効期限

2 年

開封後：ただちに投与する。

6.4 貯蔵時の特別な注意

+2～+8°C で保管する。

6.5容器の種類と内容物

バイアル（ガラス）入り粉末及びアンプル（ガラス）入り溶媒 2 mL

6.6使用／取り扱い方法

粉末の調製は、専用の溶媒を用いて投与の直前に行うこと。乳白色の均一な懸濁液が得られるまでバイアルを 20～30 回軽く振盪する。

調製液は他の医薬品と混和してはならない。

未使用の薬剤又は不要薬剤は各国の規制要件に従って廃棄すること。

7 製造販売承認取得者

IPSEN PHARMA
65, Quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt

8 製造販売承認番号

34009 337 352 3 4：バイアル（ガラス）入り粉末+アンプル（ガラス）入り溶媒 2 mL の箱 1 箱にシリンジ 1 本と注射針 2 本入り。

34009 337 354 6 3：バイアル（ガラス）入り粉末+アンプル（ガラス）入り溶媒 2 mL の箱 2 箱にシリンジ 2 本と注射針 4 本入り。

34009 337 355 2 4：バイアル（ガラス）入り粉末+アンプル（ガラス）入り溶媒 2 mL の箱 6 箱にシリンジ 6 本と注射針 12 本入り。

9 最初の承認取得日／承認更新日

最初の承認取得日：1994 年 5 月 16 日

承認更新日：2010 年 6 月 10 日

10 承認／改訂日

2019 年 10 月 24 日

処方及び調剤条件

リスト I

毎年病院での新規処方を要する医薬品

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Somatuline LA 30 mg, powder for suspension for injection.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 30 mg of lanreotide, presented as lanreotide acetate.
After reconstitution with the solvent, 1 mL of suspension contains 15 mg lanreotide as lanreotide acetate.

Each vial contains 2.64 mg of sodium.
For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for suspension for injection

Powder: a practically white lyophilisate with the presence of bubbles at the top.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Acromegaly:
Somatuline LA is indicated for the treatment of 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.

Thyrotropic Adenomas:
Somatuline LA is indicated for the treatment of thyrotropic adenomas when the circulating level of thyroid stimulating hormone remains inappropriately high after surgery and/or radiotherapy.

Neuroendocrine Tumours:
Somatuline LA is indicated for the relief of symptoms associated with neuroendocrine (particularly carcinoid) tumours.

4.2 Posology and method of administration

Acromegaly and Neuroendocrine Tumours:
Initially, one intramuscular injection should be given every 14 days. The frequency of subsequent injections may be varied in accordance with the individual patient's response (as judged by a reduction in symptoms and/or a reduction in GH and/or IGF-1 levels) such that injections can be given every 7 to 10 days as necessary.

Thyrotropic Adenomas:
Treatment should only be initiated and maintained by physicians experienced in the management of this condition.

Initially, one intramuscular injection should be given every 14 days. In the case of an insufficient response, as judged by the levels of thyroid hormone and TSH, the frequency of injection may be increased to one every 10 days. Continued treatment should be guided by periodic measurement of thyroid hormone and TSH.

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

Paediatric population:
Somatuline LA 30 mg is not recommended for use in children and adolescents due to a lack of data on safety and efficacy.

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).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to lanreotide or related peptides or any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Somatuline LA may reduce gallbladder motility and lead to gallstone formation. Therefore, patients may need to be monitored periodically.
There have been post-marketing reports of gallstones resulting in complications, including cholecystitis, cholangitis, and pancreatitis, requiring cholecystectomy in patients taking Somatuline LA. If complications of cholelithiasis are suspected, discontinue Somatuline LA and treat appropriately.

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

Slight decrease in thyroid function has been seen during treatment with lanreotide in acromegalic patients, though clinical hypothyroidism is rare. Thyroid function tests are recommended where clinically indicated.

In patients without underlying cardiac problems Somatuline LA may lead to a decrease of heart rate without necessarily reaching the threshold of bradycardia. In patients suffering from cardiac disorders prior to Somatuline LA 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 reduce 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 Somatuline LA. Dose adjustments of such concomitant medications 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 Somatuline 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.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy:

Non-clinical data:

Studies in animals showed no evidence of teratogenic effects following treatment with Somatuline LA.

Clinical data:

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

Somatuline LA 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 Somatuline 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

While no effect on the ability to drive and use machines has been established, dizziness has been reported with Somatuline LA. 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 gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (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 induration).

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)**
Infections and infestations				Injection site abscess
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 flush*	
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, loose stools*, abdominal pain	Nausea, vomiting, constipation, flatulence, abdominal distension, abdominal discomfort*, dyspepsia, steatorrhoea**	Faeces discoloured*	Pancreatitis
Hepatobiliary disorders	Cholelithiasis	Biliary dilatation*		Cholecystitis Cholangitis
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Muskuloskeletal 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 suspected adverse reactions after authorisation 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 SSTR1, 3, and 4. Activity at human SSTR 2 and 5 is the primary mechanism believed responsible for GH inhibition.

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. 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 acromegalic patients treated long term.

Lanreotide is clearly more active than natural somatostatin and shows a much longer duration of action.

A randomised, placebo controlled study has investigated the effects of lanreotide LA 30 mg administration every 10 days in 80 patients with inoperable upper intestinal obstruction of malignant origin due to confirmed peritoneal carcinomatosis. The primary objective was to assess the proportion of responders 7 days after a single injection of lanreotide LA 30 mg versus placebo. Treatment response was defined as 1 or less vomiting episode per day for at least 3 consecutive days, or no vomiting recurrence for at least 3 consecutive days for subjects in whom a nasogastric tube had been removed.

In the Intent-to-Treat [ITT] population (43 in the lanreotide group and 37 in the placebo group), when based on subject diary record cards (DRC) assessed at day 7, the responders rate was more favourable for lanreotide than placebo, although not statistically significant (41.9% [18/43] versus 29.7% [11/37], odds ratio=1.75 [95% CI 0.68 - 4.49, p=0.24]). When based on investigators assessment, there was a statistically significant difference in the responders rate in favour of lanreotide versus placebo in this population (50.0% [19/38] and 28.6% [10/35], respectively [odds ratio=2.82, 95% CI 1.00 - 7.86, p=0.048]).

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 16.1 L. Total clearance was 23.7 L/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 biliary excretion.

The plasma profile of a single dose of Somatuline LA 30 mg administered intramuscularly in healthy volunteers is characterised by an initial rapid release phase, corresponding to the release of peptide bound to the surface of the microspheres, and then by a second release phase, followed by a very slow decrease induced by the prolonged release of the active substance captured in the microparticles constituting the drug product.

After an initial serum concentration peak of 8.5 ± 4.7 ng/mL obtained between 1 and 2 h after drug administration, serum levels decrease during 1-3 days and then rise from day 3 to 5 until day 14-21 showing a “pseudo plateau” with most of the serum levels around 1ng/mL during this period of time.

This prolonged release behaviour is described by a mean residence time of 15.0 ± 1.6 days and a half-life of 5.0 ± 2.3 days.

The pharmacokinetic profile in acromegalic patients after a single administration of Somatuline LA is comparable to that obtained in healthy volunteers.

Pharmacokinetic profile after repeated administration has also been studied in acromegalic patients. Steady state levels is obtained after the 4th consecutive dose presenting a peak of 10.9 ± 4.4 ng/mL around 2 hours after administration and then a “pseudo plateau” followed by a first order kinetics. The

mean minimum and average serum concentrations at steady state is 2.2 ± 0.7 and 2.8 ± 0.8 ng/mL respectively and a no relevant accumulation is observed (Rac = 2.2).

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.

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.

5.3 Preclinical safety data

In carcinogenic bioassays 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.

Resorption of micropheres is completed in 45 - 60 days.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactide glycolide copolymer
Lactic glycolic copolymer
Mannitol (E421)
Carmellose sodium (E466)
Polysorbate 80 (E433)

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

2 years
After reconstitution, the suspension should be used immediately.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C to 8°C) in the original package

For storage conditions of reconstituted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Powder in a vial (type I glass), with a rubber stopper (halogenobutyl) and cap (aluminium) and 2 mL solvent in an ampoule (type I glass).

Box of 1 vial, 1 ampoule, 1 syringe and 2 needles.
Box of 2 vials, 2 ampoules, 2 syringes and 4 needles.
Box of 6 vials, 6 ampoules, 6 syringes and 12 needles.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The powder should be reconstituted with the solvent immediately before injection. Keeping the vial upright, shake from side to side until a homogenous suspension is formed.

It is important that injection of this product is performed according to the instructions in the package leaflet.
For single use only.

Do not use if the kit is damaged or opened.

Any unused product or waste material should be disposed of in a sharps bin.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Ipsen Limited
190 Bath Road
Slough, Berkshire
SL1 3XE, UK

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 34926/0004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 26 January 1998
Date of latest renewal: 20 May 2004

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

10 December 2019

製品概要

1. 医薬品名

Somatuline LA 30 mg、懸濁注射液用粉末

2. 成分及び含量

1 バイアル中にランレオチド（ランレオチド酢酸塩）30 mg を含有する。
溶媒で溶解後の懸濁液 1 mL 中にランレオチド（ランレオチド酢酸塩）15 mg を含有する。

1 バイアル中にナトリウム 2.64 mg を含有する。
添加物一覧については第 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

懸濁注射液用粉末

粉末：上部に気泡を認める白色の凍結乾燥粉末。

4. 臨床的特性

4.1 治療適応症

先端巨大症：
Somatuline LA は、手術及び／又は放射線療法後も成長ホルモン（GH）及び／又はインスリン様成長因子 1（IGF-1）の血中濃度の異常が持続する先端巨大症患者の治療を適応とする。

甲状腺刺激ホルモン産生腺腫：
Somatuline LA は、手術及び／又は放射線療法後も甲状腺刺激ホルモンの血中濃度の不適切な高値が持続する甲状腺刺激ホルモン産生腺腫の治療を適応とする。

神経内分泌腫瘍：
Somatuline LA は、神経内分泌（特にカルチノイド）腫瘍に関連する症状の緩和を適応とする。

4.2 用法・用量

先端巨大症及び神経内分泌腫瘍：
開始当初は 14 日毎に筋肉内投与を行う。それ以降は、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し、必要に応じて 7～10 日間隔で投与する。

甲状腺刺激ホルモン産生腺腫：
本疾患の管理経験が豊富な医師のみが、治療の開始及び継続を行うこと。

開始当初は 14 日毎に筋肉内投与を行う。甲状腺ホルモン及び TSH 濃度による評価で十分な反応が得られない場合は、投与間隔を 10 日に短縮することができる。治療の継続に際しては、甲状腺ホルモン及び TSH 濃度の定期的な評価を指針とすること。

高齢患者：
Somatuline LA 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：
安全性及び有効性に関するデータが不足しているため、Somatuline LA 30 mg の小児及び青少年における使用は推奨されない。

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）。

4.3 禁忌
ランレオチド若しくは関連ペプチド、又は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
Somatuline LA 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、患者の定期的にモニタリングが必要になる可能性がある。
Somatuline LA を投与する患者で、胆嚢炎、胆管炎、膵炎などの合併症を引き起こし胆嚢切除が必要となる胆石が市販後に報告されている。胆石症の合併が疑われる場合、Somatuline LA を中止し、適切に治療すること。

動物及びヒトにおける薬理試験から、Somatuline LA がソマトスタチン及び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、Somatuline LA 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。Somatuline LA 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である。臨床所見に応じた甲状腺機能検査の実施を推奨する。

基礎心疾患のない患者では、Somatuline LA 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。Somatuline LA 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、Somatuline LA 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。Somatuline 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：

非臨床データ：

動物を用いた試験では、Somatuline LA の投与後に催奇形作用のエビデンスは示されなかった。

臨床データ：

少数ではあるが投与を受けた妊婦に関するデータから、Somatuline 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。

Somatuline LA の妊婦への投与は、その必要性が明らかな場合のみとする。

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 Somatuline 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

運転及び機械操作能力への影響はないことが確認されているが、Somatuline LA 投与による浮動性めまいが報告されている。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（GEP-NET）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）**
感染症および寄生虫症				注射部位膿瘍
代謝および栄養障害		低血糖、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*、消化不良、脂肪便**	変色便*	膵炎
肝胆道系疾患	胆石症	胆管拡張*		胆嚢炎、胆管炎
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛**、筋肉痛**		
皮膚および皮下組織障害		脱毛症、貧毛症*		
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、そう痒症）		

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。

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。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。

ランレオチドは、天然ソマトスタチンよりも明らかに活性が高く、作用時間がはるかに長い。

確定診断を受けた腹膜癌症による悪性腫瘍由来の手術不能な上部腸閉塞を有する患者 80 例を対象とした 1 件の無作為化プラセボ対照試験において、ランレオチド LA 30 mg 10 日毎投与の有効性を調査した。主要な目的は、ランレオチド LA 30 mg 単回投与の 7 日後のレスポンダー率をプラセボとの比較において評価することであった。奏効は、3 日間連続して嘔吐エピソードが 1 日 1 回以下であること、又は経鼻胃管を抜去した被験者では 3 日間連続して嘔吐の再発がないことと定義した。

Intent-to-Treat［ITT］集団（ランレオチド群 43 例及びプラセボ群 37 例）で被験者の日誌記録カード（DRC）を 7 日目に評価したところ、ランレオチド群の方がプラセボ群よりも奏効率が良好であったものの、統計的有意性は認められなかった（41.9%［18/43 例］v.s.29.7%［11/37 例］、オッズ比=1.75［95%信頼区間：0.68, 4.49、p=0.24］）。治験責任医師の評価によると、本集団では、ランレオチド群とプラセボ群のレスポンダー率に、ランレオチド群を支持する統計学的有意差が認められた（50.0%［19/38 例］v.s.28.6%［10/35 例］、［オッズ比=2.82、95%信頼区間：1.00, 7.86、p=0.048］）。

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。

健康被験者に Somatuline LA 30mg を単回筋肉内投与後の血漿プロファイルは、ミクロスフェア表面に結合したペプチドの放出に相当する迅速な初期放出相及びその後の二次放出相を特徴とする。二次放出相に次いで、製剤を構成する微粒子に補足されている有効成分の徐放性の放出により、極めて緩徐な減少が誘発される。

薬剤投与後 1～2 時間で初回最高血清中濃度（8.5 ± 4.7 ng/mL）に到達後、血清中濃度は 1～3 日間かけて減少する。その後、3～5 日目から 14～21 日目まで上昇して「疑似プラトー」を示すが、この期間における血清中濃度は大半が約 1 ng/mL である。

平均滞留時間（15.0 ± 1.6 時間）及び半減期（5.0 ± 2.3 日）が、この徐放的な放出挙動を説明している。

Somatuline LA 単回投与後の先端巨大症患者の薬物動態プロファイルは、健康被験者で得られた薬物動態プロファイルと類似している。

先端巨大症患者を対象に、反復投与後の薬物動態プロファイルを検討した。定常状態には連続した 4 回の投与後に到達し、投与後約 2 時間の最高血清中濃度は 10.9 ± 4.4 ng/mL であった。その後、1 次反応速度式に従って「疑似プラトー」に到達した。定常状態での平均最小血清中濃度及び平均血清中濃度はそれぞれ 2.2 ± 0.7 ng/mL 及び 2.8 ± 0.8 ng/mL であり、意義のある蓄積は認められなかった（Rac = 2.2）。

腎障害／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。

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：
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。

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。

ミクロスフェアの再吸収は 45～60 日で終了する。

6. 薬剤に関する詳細

6.1 添加物

ラクチドグリコライド共重合体
乳酸グリコール酸共重合体
マンニトール（E421）
カルメロースナトリウム（E466）
ポリソルベート 80（E433）

6.2 配合禁忌

第 6.6 項に記載の医薬品を除き、本医薬品を他の医薬品と混和してはならない。

6.3 有効期間

2 年
調製後の懸濁液はただちに投与する。

6.4 貯蔵時の特別な注意

原包装のまま冷蔵庫内（2°C～8°C）で保管する。

調製後の医薬品の保管条件については第 6.3 項を参照すること。

6.5 容器の種類と内容物

ゴム栓（ハロゲン化ブチル）及びキャップ（アルミニウム）付きバイアル（I型ガラス）入り粉末及びアンプル（I型ガラス）入り溶媒2 mL。

1箱にバイアル1本、アンプル1本、シリンジ1本、及び注射針2本入り。
1箱にバイアル2本、アンプル2本、シリンジ2本、及び注射針4本入り。
1箱にバイアル6本、アンプル6本、シリンジ6本、及び注射針12本入り。

すべての包装単位が販売されているわけではない。

6.6 廃棄時及びその他使用上の注意

粉末は、使用の直前に溶媒で溶解すること。バイアルは真っ直ぐに持ち、懸濁液が均一になるまで左右に振盪する。

添付文書の手順に従って薬剤を注射することが重要である。
単回投与用。

キットが破損しているか開封されている場合には使用しないこと。

未使用の薬剤又は廃棄資材は鋭利物廃棄容器に廃棄すること。

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 34926/0004

9. 最初の承認取得日／承認更新日

最初の承認取得日：1998年1月26日
最新の更新日：2004年5月20日

10. 本文改訂年月日

2019年12月10日

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lanreotide Autogel 60 mg, solution for injection in a pre-filled syringe

Lanreotide Autogel 90 mg, solution for injection in a pre-filled syringe

Lanreotide Autogel 120 mg, solution for injection in a pre-filled syringe.

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

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

Each pre-filled syringe contains a supersaturated solution of lanreotide acetate corresponding to 0.246 mg of lanreotide base/mg of solution, which ensures an actual injection dose of 60 mg, 90 mg and 120 mg of lanreotide respectively.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection in a pre-filled syringe.

White to pale yellow semi solid formulation.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Lanreotide Autogel is indicated for:

The treatment of acromegaly.

To normalize the secretion of Growth Hormone (GH) before or after surgery and/or radiotherapy or if surgery and/or radiotherapy is not an option.

Treatment of clinical symptoms of neuroendocrine tumors (NET) with carcinoid syndrome properties.

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).

Treatment of primary thyrotropic adenomas if surgery is unsuccessful or impossible.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Acromegaly and treatment :

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

In patients previously treated with lanreotide PR 30 mg

If with Somatulin PR 30 mg the dosing interval was 14 days, replace with one deep subcutaneous injection of Somatulin AutoSolution 60 mg every 28 days.

If with Somatulin PR 30 mg the dosing interval was 10 days, replace with one deep subcutaneous injection of Somatulin AutoSolution 90 mg every 28 days.

If with Somatulin PR 30 mg the dosing interval was 10 days, replace with one deep subcutaneous injection of Somatulin AutoSolution 90 mg every 28 days.

Thereafter the dose should be individualised according to the response of the patient. This must be done as judged by a reduction in symptoms and/or a reduction in GH and/or IGF-I levels).

For the first administration of Somatulin AutoSolution:

Based on the clinical symptoms and / or measured decrease in GH and / or IGF-1 concentration, treatment can be started with one deep subcutaneous injection of Somatulin AutoSolution every 28 days. The dosage can be adjusted based on the effect achieved.

Patients well controlled on a somatostatin analogue can be treated with lanreotide Autogel 120 mg every 42-56 days.

Long term monitoring of symptoms, GH and IGF-I levels should be undertaken as clinically indicated.

Treatment of clinical symptoms of neuroendocrine tumors (NET) with carcinoid syndrome properties:
The recommended starting dose is 60 to 120 mg administered every 28 days.
The dosage can be adjusted based on the effect achieved.
Patients who are well-adjusted with a somatostatin analogue can be transferred to Somatulin AutoSolution 120 mg every 42 or 56 days.
Continued monitoring of GH and IGF-1 levels is recommended.

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 lanreotide Autogel 120 mg administered every 28 days. The treatment with lanreotide Autogel should be continued for as long as needed for tumour control.

For primary thyrotropic adenomas:
The recommended starting dose is 60 to 120 mg administered every 28 days. If the response is insufficient, according to the measured TSH and thyroid hormone values, the dosage can be adjusted.
Patients who are well-adjusted with a somatostatin analogue can be transferred to Somatulin AutoSolution 120 mg every 42 or 56 days.
Continued monitoring of GH and IGF-1 levels is recommended.

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:

Lanreotide Autogel is not recommended for use in children and adolescents due to a lack of data on safety and efficacy has not been established.

Method of administration

Lanreotide Autogel is administered by deep subcutaneous injection in the superior external quadrant of the buttock or in the upper outer thigh.

For patients who receive a stable dose of lanreotide 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 regarding administration by the patient or a trained person should be taken by a doctor.

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.

After the injection, do not massage or rub the skin around the injection site.

4.3 Contraindications

Lanreotide Autogel should not be prescribed to patients with hypersensitivity to the active substance, somatostatin or related peptides or any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

▪ Lanreotide may reduce gallbladder motility and lead to gallstone formation. Therefore patients may need to be monitored periodically. There have been postmarketing reports of gallstones resulting in complications, including cholecystitis, cholangitis, and pancreatitis, requiring cholecystectomy in patients taking lanreotide. If complications of cholelithiasis are suspected, discontinue lanreotide and treat appropriately.

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

▪ Slight decreases in thyroid function have been seen during treatment with lanreotide in acromegalic patients, though clinical hypothyroidism is rare. Thyroid function tests are recommended 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 a reduction of the intestinal absorption of co-administered drugs including cyclosporin.
Concomitant administration of cyclosporine with lanreotide may decrease the relative bioavailability of cyclosporine and therefore may necessitate the adjustment of cyclosporine 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 medications 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 metabolized 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.

A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Lanreotide Autogel should not be used during breast-feeding

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

Lanreotide 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 lanreotide 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)
Infections and infestations				Injection site abscess
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, dyspepsia, steatorrhoea**	Faeces discoloured*	Pancreatitis
Hepatobiliary disorders	Cholelithiasis	Biliary dilatation*		Cholecystitis, cholangitis
Muskuloskeletal 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 suspected adverse reactions after authorisation 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 reaction via the national reporting system listed in Appendix V.

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.

Mechanism of action

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 SSTR1, 3, and 4. Activity at human SSTR 2 and 5 is the primary mechanism believed 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 acromegalic patients treated long term.

In an open-label study, Lanreotide Autogel 120 mg was administered every 28 days for 48 weeks in 90 previously untreated acromegalic patients diagnosed with pituitary macroadenoma. A reduction in tumour volume of ≥ 20% was observed in 63% of the patients (95% CI: 52%-73%).

At week 48, GH concentrations were lower than 2.5 µg / l in 77.8% of patients and IGF-1 concentrations were normalized in 50%. In addition, there was improvement in acromegaly symptoms such as headache (38.1%), fatigue (56.5%), excessive sweating (66.1%), arthralgia (59.7%) and soft tissue swelling (66.1%).

A phase III, 96-week, fixed duration, randomized, double-blind, multi-center, placebo-controlled trial of lanreotide Autogel was conducted in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours to assess the antiproliferative effect of lanreotide.
Patients were randomized 1:1 to receive either lanreotide 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%.

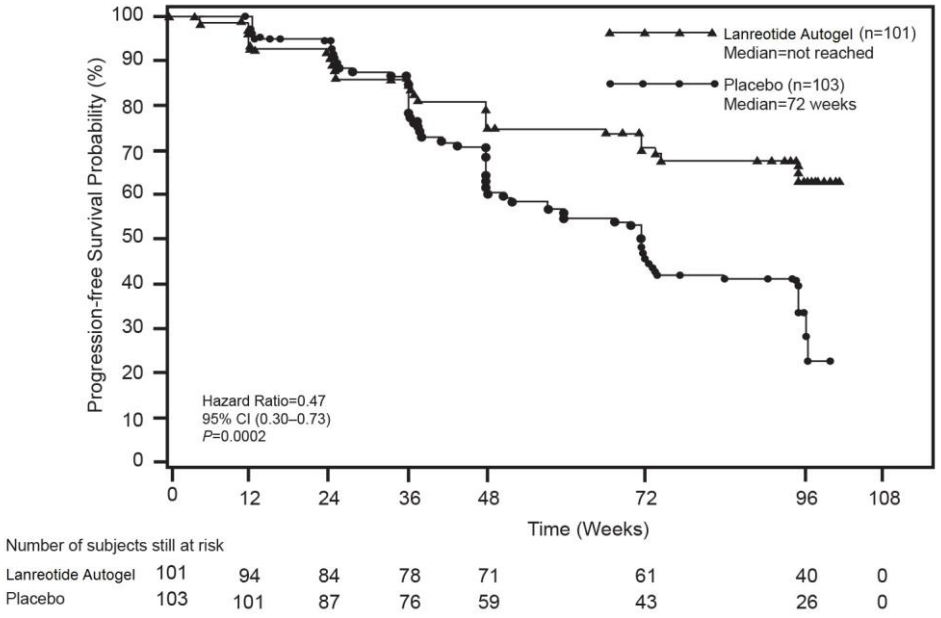
The primary endpoint was progression-free survival (PFS) measured as time to either disease progression by RECIST 1.0 or death within 96 weeks after first treatment administration. Analysis of PFS utilized independent centrally-reviewed radiological assessment of progression.

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
Lanreotide 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

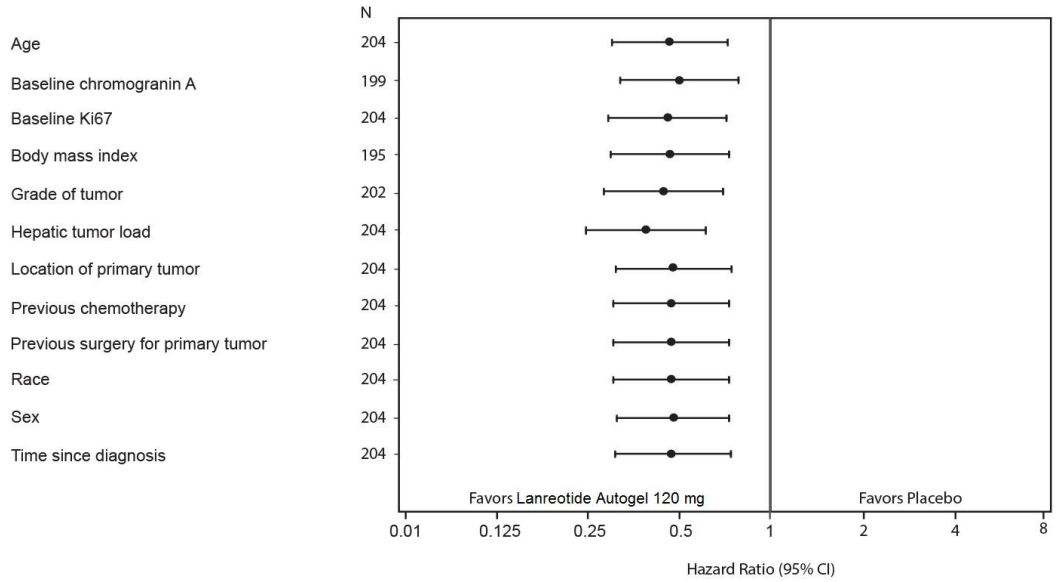
Figure 1 : Kaplan-Meier Progression Free Survival Curves



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 lanreotide 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 lanreotide 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 Lanreotide 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 16.1 l. Total clearance was 23.7 l/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 were excreted in urine and less than 0.5% were recovered unchanged in faeces, indicating some biliary excretion.

After deep subcutaneous administration of lanreotide 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. 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 a first order kinetics with a terminal elimination half-life of 23.3, 27.4 and 30.1 days respectively and 4 weeks after the administration mean lanreotide serum levels were 0.9, 1.11 and 1.69 ng/ml respectively. Absolute bioavailability was 73.4, 69.0 and 78.4%.

After deep subcutaneous administration of lanreotide Autogel 60, 90 and 120 mg to acromegalic patients, lanreotide concentrations increase to achieve average maximum serum concentrations of 1.6, 3.5 and 3.1 ng/ml. 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 7.7 ng/ml for 60, 90 and 120 mg respectively, the average Cmin values obtained being 1.8, 2.5 and 3.8 ng/ml. The peak trough fluctuation index was moderate ranging from 81 to 108%.

Linear pharmacokinetic release profiles were observed after deep subcutaneous administration of Ianreotide Autogel 60, 90 and 120 mg in acromegalic patients. Trough lanreotide serum levels obtained after three deep subcutaneous injections of lanreotide Autogel 60, 90 or 120 mg given every 28 days are similar to the steady-state trough lanreotide serum levels obtained in acromegalic patients previously treated with intramuscular administrations of lanreotide PR 30 mg every 14, 10 or 7 days respectively.

In a population PK analysis in 290 GEP-NET patients receiving lanreotide Autogel 120 mg, rapid initial release was seen with mean C_{max} 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 lanreotide 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 C_{max} 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 Lanreotide 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 bioassays 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 pouch, the product should be administered immediately.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C to 8°C) in the original package.

Once removed from the refrigerator, product left in its sealed pouch may be returned to the refrigerator (the number of temperature excursions must not exceed three times) for continued storage and later use, provided it has been stored for no longer than a total of 24 hours at below 40°C.

6.5 Nature and contents of container

Lanreotide Autogel is supplied in a pre-filled syringe (clear polypropylene) fitted with an automatic safety system fitted with an automatic safety system, and a needle (stainless steel) covered by a plastic cap.

Each pre-filled syringe is packed in a laminated pouch polyethylene terephtalate/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 and other handling

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

For immediate and single use following first opening.

It is important that the injection of the product is performed exactly according to the instructions in the package leaflet.

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

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

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

{Name and address}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

<{DD/MM/YYYY}> <{DD month YYYY}>

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

October 2019

1 医薬品名

ランレオチド Autogel 60 mg、注射液充てん済みシリンジ

ランレオチド Autogel 90 mg、注射液充てん済みシリンジ

ランレオチド 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（ランレオチド酢酸塩）60 mg、90 mg、120 mg

各シリンジには、実際のランレオチドの注入量がそれぞれ 60 mg、90 mg、及び 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。

添加物一覧については第 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

ランレオチド Autogel は以下の治療に用いられる。

先端巨大症の治療。

手術及び／又は放射線療法が治療選択肢とならない場合、又は手術及び／又は放射線療法前後に成長ホルモン（GH）の分泌を正常値まで下げる目的で使用する。

カルチノイド症候群の特性を有する神経内分泌腫瘍（NET）の臨床症状の治療。

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%以下）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）。

外科手術が奏効しなかった、又は外科手術が不可能な原発性甲状腺刺激ホルモン産生腺腫の治療。

4.2 用法・用量

用量

<u>先端巨大症の治療：</u>

推奨開始用量は、28 日毎に 60～120 mg とする。

<u>過去にランレオチド PR 30 mg の投与を受けていた患者</u>

Somatulin PR 30 mg の投与間隔が 14 日であった場合には、28 日毎に 60 mg の Somatulin AutoSolution 深部皮下投与と代替する。

Somatulin PR 30 mg の投与間隔が 10 日であった場合には、28 日毎に 90 mg の Somatulin AutoSolution 深部皮下投与と代替する。

Somatulin PR 30 mg の投与間隔が 10 日であった場合には、28 日毎に 90 mg の Somatulin AutoSolution 深部皮下投与と代替する。

それ以降は、患者の反応に応じて個々に用量を調節する。患者の反応は、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する。

Somatulin AutoSolution の初回投与：

臨床症状及び／又は測定した GH 及び／又は IGF-1 濃度の低下に基づき、28 日毎に Somatulin AutoSolution を深部皮下投与する。用量は得られた効果に応じて調節できる。

ソマトスタチンアナログで適切に管理されている患者については、ランレオチド Autogel 120 mg を 42～56 日毎に投与する。

臨床所見に応じて症状、GH 及び IGF-I 濃度を長期的にモニタリングする。

カルチノイド症候群の特性を有する神経内分泌腫瘍（NET）の臨床症状の治療：
推奨開始用量は、28 日毎に 60～120 mg とする。
用量は得られた効果に応じて調節できる。
ソマトスタチンアナログで適切に管理されている患者については、ランレオチド Autogel 120 mg の 42 日毎又は 56 日毎投与に移行することができる。
GH 及び IGF-1 濃度の継続的なモニタリングを推奨する。

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%以下）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 日毎にランレオチド 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。

原発性甲状腺刺激ホルモン産生腺腫：
推奨開始用量は、28 日毎に 60～120 mg とする。測定した TSH 及び甲状腺ホルモン濃度から効果が不十分である場合には、用量を調節する。
ソマトスタチンアナログで適切に管理されている患者については、ランレオチド Autogel 120 mg の 42 日毎又は 56 日毎投与に移行することができる。
GH 及び IGF-1 濃度の継続的なモニタリングを推奨する。

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ランレオチド 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

ランレオチド Autogel は、臀部外側上四分の一又は大腿の外側上部に深部皮下投与する。

ランレオチド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、医師が判断する。

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。

注射後は、注射部位付近の皮膚をマッサージしたりこすったりしないこと。

4.3 禁忌

ランレオチドAutogelは、本剤の有効成分、ソマトスタチン、又は関連ペプチド、若しくは第6.1項に記載の添加物のいずれかに対する過敏症を有する患者には処方しないこと。

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。ランレオチドを投与する患者で、胆嚢炎、胆管炎、膵炎などの合併症を引き起こし胆嚢切除が必要となる胆石が市販後に報告されている。胆石症の合併が疑われる場合、ランレオチドを中止し、適切に治療すること。

▪ 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である。臨床所見に応じた甲状腺機能検査の実施を推奨する。

▪ 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。

新生児／乳児へのリスクは排除できない。授乳中はランレオチド Autogel を使用しないこと。

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

ランレオチド 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、ランレオチド 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）
感染症および寄生虫症				注射部位膿瘍
代謝および栄養障害		低血糖、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、消化不良、脂肪便**	変色便*	膵炎
肝胆道系疾患	胆石症	胆管拡張*		胆嚢炎、胆管炎
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛**、 筋肉痛**		
皮膚および皮下組織障害		脱毛症、貧毛症*		
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、そう痒症）		
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、付録 V に記載された各国の報告システムを介して、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

作用機序

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 例に対してランレオチド Autogel 120 mg を 48 週間 28 日毎に投与した。患者の 63%で 20%以上の腫瘍体積の減少が認められた（95%信頼区間：52～73%）。

第 48 週では、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。また、頭痛（38.1%）、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に改善が認められた。

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、ランレオチド 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 日毎にランレオチド 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%以下と定義される）。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%超、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 週間以内の疾患進行までの時間（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
ランレオチド Autogel 群 (n=101)	プラセボ群 (n=103)			
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

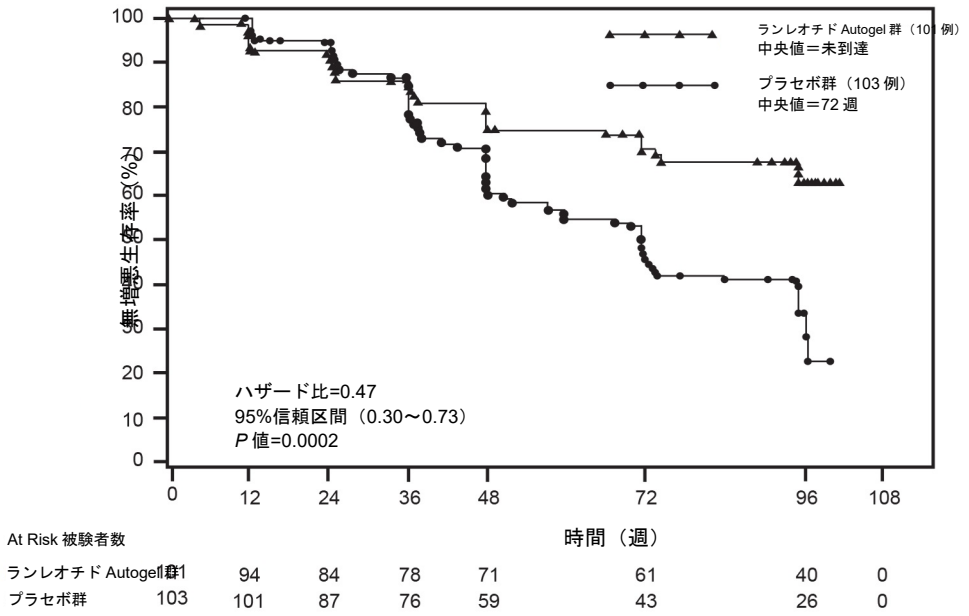
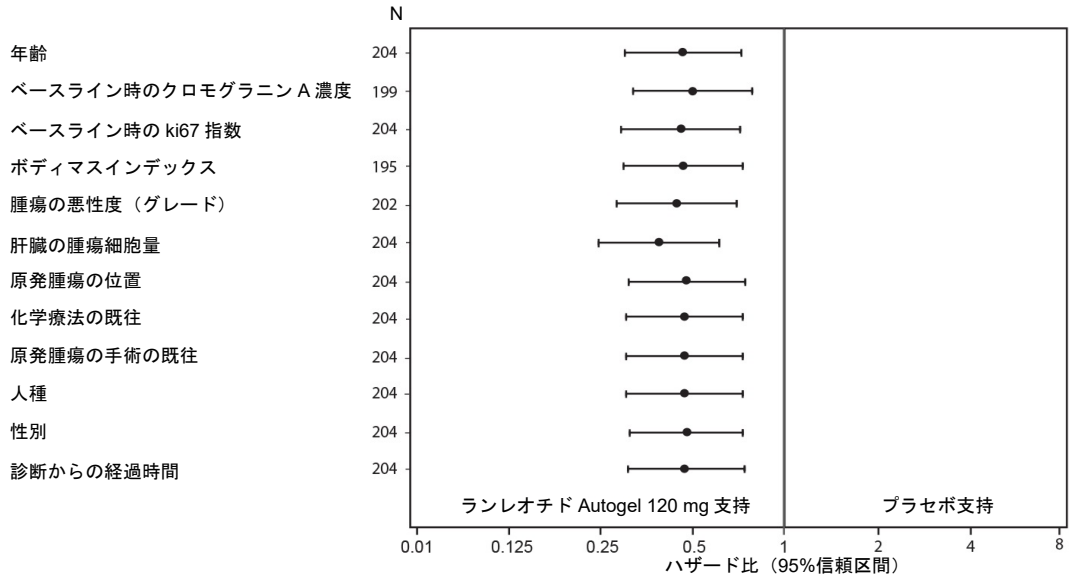


図 2 に示すように、増悪又は死亡リスクを低減するランレオチドの有益な効果は、原発腫瘍の位置、肝臓の腫瘍細胞量、化学療法の既往、ベースライン時の Ki67 指数、腫瘍の悪性度又はその他の事前に明記された特性に関わらず一貫していた。

ランレオチド 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ランレオチド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。

小児集団

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ランレオチド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。

健康被験者ではランレオチド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（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、73.4、69.0、78.4%であった。

先端巨大症患者ではランレオチド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（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。ランレオチド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、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ランレオチド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。ランレオチド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PR 30 mg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、C_{max}平均値は1日目に7.49 ± 7.58 ng/mLとなった。ランレオチド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C_{max}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。

ランレオチド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：

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

非該当。

6.3 有効期間

2年

ラミネートパウチ開封後、ただちに投与する。

6.4 貯蔵時の特別な注意

原包装のまま冷蔵庫（2°C～8°C）で保管する。

冷蔵庫から取り出した後もラミネートパウチの密閉が保たれたままの薬剤は、40°C 未満での保管時間が合計 24 時間を超えない場合に限り、冷蔵庫に戻して（温度の逸脱は 3 回を超えないものとする）引き続き保管し、後日使用することができる。

6.5 容器の種類と内容物

ランレオチド Autogel は自動安全装置、プラスチックキャップ付きの注射針（ステンレス）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 廃棄時及びその他使用上の注意

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。

添付文書の手順通りに薬剤を注射することが重要である。

ラミネートパウチが破損しているか開封されている場合には使用しないこと。

未使用の薬剤又は廃棄資材は各国の規制要件に従って廃棄すること。

7 製造販売承認取得者

{Name and address}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8 オランダの製造販売承認番号

9 最初の承認取得日／承認更新日

<{DD/MM/YYYY}> <{DD month YYYY}>

10 本文改訂年月日

2019 年 10 月

Appendix 1c: Lanreotide PR 30 mg CCDS Version [redacted], dated [redacted]

Company Core Data Sheet

Lanreotide PR 30mg

Powder and solvent for prolonged-release suspension for injection

lanreotide

Version No.: [redacted]**Final** [redacted]

[redacted] **previous version:** [redacted]

＊2~16頁は削除

Appendix 1d: Lanreotide Autogel CCDS Version [redacted], dated [redacted]

Company Core Data Sheet

Lanreotide Autogel
Solution for injection in a pre-filled syringe

lanreotide

Version No.: [redacted] **Final** [redacted]

Replaces previous version: [redacted]

＊2~20頁は削除

ソマチュリン皮下注 60 mg
ソマチュリン皮下注 90 mg
ソマチュリン皮下注 120 mg

製造販売承認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

1.7　同種同効品一覧表

本邦で「甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍」の効能・効果を有する他の承認品目はないため、同種同効品に該当する品目はないと判断した。

ソマチュリン皮下注 60 mg
ソマチュリン皮下注 90 mg
ソマチュリン皮下注 120 mg

製造販売承認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（案）及びその設定根拠 12
1.8.2.1　効能・効果（案） 12
1.8.2.2　効能・効果（案）の設定根拠 12
1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠 15
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠 16
1.8.3.1　用法・用量（案） 16
1.8.3.2　用法・用量（案）の設定根拠 16
1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠 21
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠 24
1.8.5　参考文献 28

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

1.8　添付文書（案）

持続性ソマトスタチンアナログ徐放性製剤
ランレオチド酢酸塩徐放性製剤

日本標準商品分類番号
872499

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：2年

劇薬
処方箋医薬品[注)]

ソマチュリン® 皮下注60mg
ソマチュリン® 皮下注90mg
ソマチュリン® 皮下注120mg

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

承認番号	60mg	22400AMX00734000
	90mg	22400AMX00735000
	120mg	22400AMX00736000
販売開始	2013年1月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2.　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

3.　組成・性状

3.1　組成

販売名	ソマチュリン皮下注60mg	ソマチュリン皮下注90mg	ソマチュリン皮下注120mg
有効成分[#)]	1シリンジ（244mg）中ランレオチド酢酸塩71.5mg（ランレオチドとして60mg）	1シリンジ（366mg）中ランレオチド酢酸塩107.2mg（ランレオチドとして90mg）	1シリンジ（488mg）中ランレオチド酢酸塩143.0mg（ランレオチドとして120mg）
添加剤	酢酸		

#）注射量

3.2　製剤の性状

販売名	ソマチュリン皮下注60mg	ソマチュリン皮下注90mg	ソマチュリン皮下注120mg
剤形	徐放性注射剤(針付きプレフィルドシリンジ製剤)		
色調・性状	白色～黄白色の半固形物（ゲル）		
pH	5.8～6.4		

4.　効能又は効果

○下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善
先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）
○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

（参考）

	ソマチュリン皮下注		
	60mg	90mg	120mg
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	○	○	○
膵・消化管神経内分泌腫瘍	－	－	○

○：効能あり、－：効能なし

5.　効能又は効果に関連する注意

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

5.1　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。

〈甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉

5.2　治療の際は、まず外科的処置を考慮すること。本剤は、外科的処置の施行が困難な患者、外科的処置で効果が不十分な患者又は周術期のリスク低減のため術前に甲状腺機能の改善を図る必要がある患者に使用すること。

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉

5.3　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、「17.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。［17.1.4、17.1.5参照］

6.　用法及び用量

〈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90mg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60mg、90mg又は120mg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120mgを4週毎に、深部皮下に注射する。

7.　用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1　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。[14.2.2-14.2.4参照]

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

7.2　用量は120mg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、30mg単位で適宜増減できる。なお、120mg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。

〈甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉

7.3　用量は120mgを上限とし、甲状腺刺激ホルモン濃度、甲状腺ホルモン濃度及び臨床症状により、30mg単位で適宜増減できる。なお、120mg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。

〈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〉

7.4　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、60mg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、120mgを上限として30mg単位で適宜増減すること。[9.2.1、9.3.1、16.6.1、16.6.2参照]

7.5　本剤60mg又は90mgにて良好で安定した状態を示す患者には、本剤120mg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。

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉

7.6　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、120mg製剤のみである。

7.7　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。

8.　重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1　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。

8.2　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。[9.1.1、11.1.1参照]

8.3　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。

8.4　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。

〈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〉

8.5　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。

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

8.6　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。

〈甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉

8.7　甲状腺刺激ホルモン濃度及び甲状腺ホルモン濃度を定期的に測定することが望ましい。

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉

8.8　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。

9.　特定の背景を有する患者に関する注意

9.1　合併症・既往歴等のある患者

9.1.1　心疾患を有する患者

本剤の投与開始時に患者の状態を十分に観察すること。本剤の投与により徐脈があらわれることがある。[8.2、11.1.1参照]

9.2　腎機能障害患者

9.2.1　中等度から重度の腎機能障害のある患者

[7.4、16.6.1参照]

9.3　肝機能障害患者

9.3.1　中等度から重度の肝機能障害のある患者

[7.4、16.6.2参照]

9.5　妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験（ウサギ）で、本薬0.45mg/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)]。

9.6　授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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)]。

9.7　小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8　高齢者

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。一般に生理機能が低下している。

10.　相互作用

10.2　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）［16.7.1参照］	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。
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。

11.　副作用

次の副作用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。

11.1　重大な副作用

11.1.1　徐脈（3.7%）

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。［8.2、9.1.1参照］

11.2　その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
血液		貧血	
胃腸	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	脂肪便、膵酵素減少
全身	倦怠感	異常感、疲労、発熱	
肝・胆道系	胆石症	AST増加、ALT増加、血中ビリルビン増加、ALP増加、γ-GTP増加	胆管拡張、AST異常、ALT異常、血中ビリルビン異常、胆管炎
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		頭痛、傾眠、浮動性めまい	不眠、嗜眠
内分泌系		TSH減少、プロラクチン減少	
代謝・栄養障害		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、食欲減退	
注射部位	硬結、疼痛、そう痒感	紅斑	腫瘤、結節、膿瘍
その他		体重減少、高血圧	ほてり、血中ナトリウム減少

14.　適用上の注意

14.1　薬剤投与前の注意

14.1.1　投与前（30分程度）に冷蔵庫より取り出し、室温に戻すこと。

14.1.2　投与直前にラミネート包装を開封すること。

14.2　薬剤投与時の注意

14.2.1　深部皮下に投与し、静脈内には投与しないこと。

14.2.2　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。［7.1参照］

14.2.3　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。［7.1参照］

14.2.4　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。［7.1参照］

14.2.5　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。

14.2.6　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。

14.2.7　注射部位をもまないように患者に指導すること。

15.　その他の注意

15.1　臨床使用に基づく情報

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。

15.2　非臨床試験に基づく情報

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

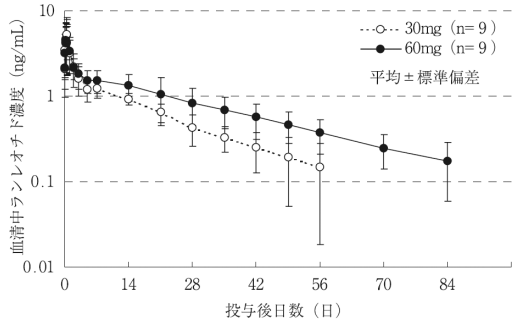
いない。

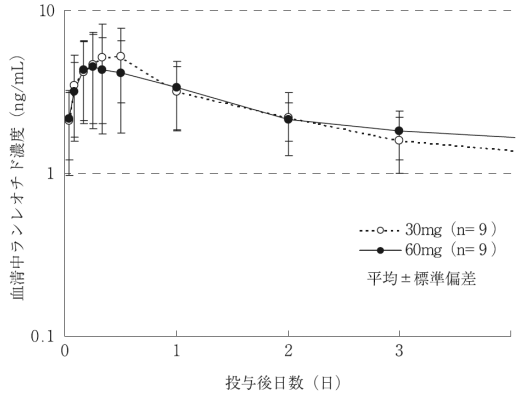
16.　薬物動態

16.1　血中濃度

16.1.1　単回皮下投与

健康成人男性18例に本剤30[注)]又は60mg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	30mg（n=9）	60mg（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}[#)]［h］	12.0（6-12）	6.0（4-48）

平均±標準偏差
#）中央値（最小値-最大値）

16.1.2　反復皮下投与

〈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120mg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	60mg（n=8）	90mg（n=7）	120mg（n=8）
AUC_{τ}[#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}[#2)]［ng/mL］	1.85±0.67	3.25±1.51	4.37±1.29
t_{max}[#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
#1）反復投与4回目の投与間隔（4週）のAUC
#2）トラフ濃度
#3）中央値（最小値-最大値）

〈甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉

甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍患者13例に本剤90mg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の平均±標準偏差は、初回投与で1.43±0.95ng/mL（13例）、反復投与4回目で2.43±1.05ng/mL（7例）であった[6)]。

〈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120mg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±3.31ng/mL（27例）であった[7)]。

16.1.3　定速静脈内投与

健康成人27例にランレオチド酢酸塩7μg/kgを20分間定速静脈内投与[注)]したとき、全身クリアランスは0.38L/h/kg、定常状態分布容積は0.23L/kg、半減期は1.14時間であった[8)]。

16.3　分布

ランレオチド（12～60ng/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）[9)]。

16.4　代謝

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）[10)]。

16.5　排泄

16.5.1　

健康成人27例にランレオチド酢酸塩7μg/kgを20分間定速静脈内投与[注)]したとき、未変化体の尿中排泄率は4%未満であった[8)]。

16.5.2　

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[11)]。

16.6　特定の背景を有する患者

16.6.1　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7μg/kgを単回静脈内投与[注)]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)[12)]。[7.4、9.2.1参照]

16.6.2 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7μg/kgを20分間定速単回静脈内投与[注)] 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）[13)]。[7.4、9.3.1参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢者（65～80歳、12例）にランレオチド酢酸塩7μg/kgを20分間定速単回静脈内投与[注)] 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）[14)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シクロスポリン

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300mgを12例に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（外国人データ）[15)]。[10.2参照]

注）本剤の承認された用法及び用量は、「先端巨大症・下垂体性巨人症」及び「甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍」では60mg、90mg又は120mgを、「膵・消化管神経内分泌腫瘍」では120mgを、4週毎に深部皮下に注射するとされている。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

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120mg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),16)]。

投与群	平均血清GH濃度#) 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
60mg（11例）	64%（7/11）	46%（5/11）
90mg（10例）	90%（9/10）	50%（5/10）
120mg（11例）	100%（11/11）	36%（4/11）
全体（32例）	84%（27/32）	44%（14/32）

#）1時間毎に計4回測定した値の平均

全投与期間を通じて副作用は、32例中27例（84.4%）に認められた。発現率が10%以上の副作用は、注射部位硬結17例（53.1%）、白色便13例（40.6%）、下痢10例（31.3%）、注射部位疼痛5例（15.6%）、胆石症5例（15.6%）、腹部膨満4例（12.5%）、腹痛4例（12.5%）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

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90mg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120mg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[16)，17)]。

注1）平均血清GH濃度が1μg/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#1)（μg/L#2)）	平均血清GH濃度#1)が2.5μg/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）

#1）1時間毎に計4回測定した値の平均
#2）平均±標準偏差

全投与期間を通じて副作用は、32例中28例（87.5%）に認められた。発現率が10%以上の副作用は、下痢17例（53.1%）、注射部位硬結11例（34.4%）、胆石症11例（34.4%）、白色便10例（31.3%）、脱毛症5例（15.6%）、注射部位そう痒感4例（12.5%）、注射部位疼痛4例（12.5%）であった。

〈甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

甲状腺刺激ホルモン（TSH）産生下垂体腫瘍患者13例（うち術前投与患者[注2)] 6例、長期投与患者[注3)] 7例）による国内第Ⅲ相非盲検非対照試験において、本剤90mgを4週毎に4回投与した後、血中遊離サイロキシン(FT4)濃度及び臨床症状に基づく用量調節基準[注4)] に従って、投与開始16週後から本剤60、90又は120mgを4週毎に投与した。血中TSH濃度、血中遊離トリヨードサイロニン(FT3)濃度及び血中FT4濃度の中央値は下表のとおりであった[6)]。

注2）投与開始24週以内にTSH産生下垂体腫瘍の摘出術を施行するため本剤の投与を終了した患者
注3）術前投与患者に該当しない患者
注4）血中FT4濃度が基準値上限を超えている場合又は甲状腺中毒症の臨床症状を認める場合は、用量を1段階増量した。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、用量を1段階減量した。これらの条件に該当しない場合は、用量を維持した。

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）	P	3.49（13例）[0.74，10.20]	3.59（6例）[1.52，10.20]	3.08（7例）[0.74，10.20]
	4週	1.90（13例）[0.04，7.54]	1.25（6例）[0.04，5.05]	2.36（7例）[0.10，7.54]
	12週	2.05（9例）[0.03，5.69]	0.98（2例）[0.61，1.34]	2.41（7例）[0.03，5.69]
	24週	3.15（6例）[1.41，7.03]	—	3.15（6例）[1.41，7.03]
	48週	2.97（6例）[2.01，8.64]	—	2.97（6例）[2.01，8.64]
	F	2.01（13例）[0.01，8.64]	0.76（6例）[0.04，5.05]	2.81（7例）[0.01，8.64]
血中FT3濃度（pg/mL）	P	5.12（13例）[4.11，18.50]	5.80（6例）[4.70，8.24]	4.86（7例）[4.11，18.50]
	4週	3.61（13例）[2.56，14.60]	3.02（6例）[2.56，4.98]	3.89（7例）[2.73，14.60]
	12週	3.55（9例）[2.26，16.10]	2.92（2例）[2.29，3.55]	3.68（7例）[2.26，16.10]
	24週	3.79（6例）[2.68，5.61]	—	3.79（6例）[2.68，5.61]
	48週	3.36（6例）[2.45，5.30]	—	3.36（6例）[2.45，5.30]
	F	3.33（13例）[2.29，18.30]	2.99（6例）[2.29，4.98]	3.38（7例）[2.45，18.30]
血中FT4濃度（ng/dL）	P	2.25（13例）[1.35，6.61]	2.44（6例）[1.88，3.03]	1.85（7例）[1.35，6.61]
	4週	1.29（13例）[1.10，4.44]	1.43（6例）[1.21，1.98]	1.29（7例）[1.10，4.44]
	12週	1.33（9例）[0.85，7.53]	1.45（2例）[1.18，1.72]	1.33（7例）[0.85，7.53]
	24週	1.34（6例）[0.91，2.92]	—	1.34（6例）[0.91，2.92]
	48週	1.16（6例）[1.03，2.47]	—	1.16（6例）[1.03，2.47]
	F	1.23（13例）[1.03，5.90]	1.34（6例）[1.18，1.98]	1.22（7例）[1.03，5.90]

中央値（例数）[最小値,最大値]
P：投与開始前、F：最終評価時点

副作用は、安全性評価対象13例中12例（92.3%）に認められた。発現率が10%以上の副作用は、下痢10例（76.9%）、白色便5例（38.5%）、胆石症及び注射部位硬結各3例（23.1%）、頭痛、軟便、注射部位そう痒感、倦怠感、及びグリコヘモグロビン増加各2例（15.4%）であった。

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉

17.1.4　国内第Ⅱ相試験

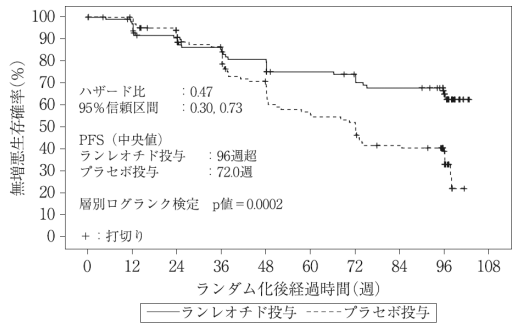
切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者28例による国内第Ⅱ相非盲検試験において、本剤120mgを4週毎に投与した結果、奏効例[注5)]は認められなかったが、継続試験において奏効例が1/17例に認められた[7), 18), 19)]。

副作用は、国内第Ⅱ相非盲検試験において安全性評価対象32例中27例（84.4%）に認められた。発現率が10%以上の副作用は、注射部位硬結9例（28.1%）、白色便6例（18.8%）、鼓腸4例（12.5%）であった。継続試験においては17例中15例（88.2%）に認められた。発現率が10%以上の副作用は、白色便5例（29.4%）、注射部位硬結4例（23.5%）、糖尿病4例（23.5%）、鼓腸3例（17.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、腹部膨満、腹痛、下痢、注射部位疼痛及び倦怠感が各2例（11.8%）であった。[5.3参照]

注5）完全奏効又は部分奏効の症例

17.1.5　海外第Ⅲ相試験

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120mg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）[20), 21)]。



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

本剤120mg群の副作用は、101例中50例（49.5%）に認められた。発現率が10%以上の副作用は、下痢26例（25.7%）、腹痛14例（13.9%）であった。[5.3参照]

18.　薬効薬理

18.1　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[22]。

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[23]。

18.3　甲状腺刺激ホルモン（TSH）濃度低下作用

甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）刺激により血漿中TSH濃度を上昇させたラットにおいて、ランレオチド(酢酸塩)の単回皮下投与により血漿中TSH濃度が低下した[24]。

18.4　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[25),26]。

19.　有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

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

分子式

$C_{54}H_{69}N_{11}O_{10}S_2 \cdot xC_2H_4O_2$（$x$: 1.0～2.0）

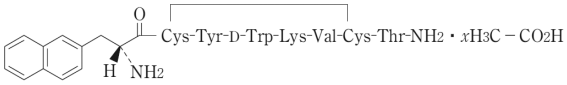
分子量

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。

化学構造式



20.　取扱い上の注意

20.1　冷蔵（2～8℃）で、ラミネート包装のまま保存すること。

20.2　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。

20.3　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。

20.4　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。

21.　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。

22.　包装

〈ソマチュリン皮下注60mg〉

1シリンジ

〈ソマチュリン皮下注90mg〉

1シリンジ

〈ソマチュリン皮下注120mg〉

1シリンジ

23.　主要文献

1) 社内報告：生殖発生毒性（ラット、ウサギ）．2012.（2012年6月29日承認、CTD2.6.6.6）

2) 社内報告：薬物動態（ラット、乳汁移行）．2012.（2012年6月29日承認、CTD2.6.4.6.3.1）

3) 社内報告：がん原性（マウス、ラット）．2012.（2012年6月29日承認、CTD2.6.6.5）

4) 社内報告：薬物動態（健康成人、単回）．2012.（2012年6月29日承認、CTD2.7.6.6）

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.（2012年6月29日承認、CTD2.7.6.26）

6) 社内報告：国内第Ⅲ相非盲検非対照試験（甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍）．2020.（2020年●月●日承認、CTD2.7.6.1）

7) 社内報告：国内第Ⅱ相非盲検試験（神経内分泌腫瘍患者）．2017.（2017年7月3日承認、CTD2.7.6.5）

8) 社内報告：薬物動態（健康成人、ランレオチド酢酸塩）．2012.（2012年6月29日承認、CTD2.7.6.14）

9) 社内報告：薬物動態（ヒト血清蛋白結合率）．2012.（2012年6月29日承認、CTD2.6.4.4.3）

10) 社内報告：薬物動態（ラットin vitro）．2012.（2012年6月29日承認、CTD2.6.4.5.1）

11) 社内報告：薬物動態（ラットin vivo）．2012.（2012年6月29日承認、CTD2.6.4.6.2.1）

12) 社内報告：薬物動態（腎機能障害患者）．2012.（2012年6月29日承認、CTD2.7.6.10）

13) 社内報告：薬物動態（肝機能障害患者）．2012.（2012年6月29日承認、CTD2.7.6.11）

14) 社内報告：薬物動態（健康高齢者）．2012.（2012年6月29日承認、CTD2.7.6.13）

15) 社内報告：薬物相互作用（シクロスポリン、ビタミンK）．2012.（2012年6月29日承認、CTD2.7.6.3）
16) Shimatsu A, et al.: Endocr J. 2013; 60 (5) : 651-63.
17) 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.（2012年6月29日承認、CTD2.7.6.33）
18) Ito T, et al.: Invest New Drugs. 2017; 35 (4) : 499-508.
19) 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.（2017年7月3日承認、CTD2.7.6.6）
20) Caplin ME, et al.: N Engl J Med. 2014; 371 (3) : 224-33.
21) 社内報告：無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験（神経内分泌腫瘍患者）．2017.（2017年7月3日承認、CTD2.7.6.1）
22) 社内報告：作用機序（受容体結合親和性）．2012.（2012年6月29日承認、CTD2.6.2.2.1）
23) 社内報告：血清中GH濃度の低下作用（ラット）．2012.（2012年6月29日承認、CTD2.6.2.2.2）
24) 社内報告：血漿中TSH濃度の低下作用（ラット）．2020.（2020年●月●日承認、CTD2.6.2.2.1）
25) 社内報告：腫瘍増殖抑制作用（膵癌移植マウス）．2017.（2017年7月3日承認、CTD2.6.2.2.1）
26) 社内報告：腫瘍増殖抑制作用（大腸癌移植マウス）．2017.（2017年7月3日承認、CTD2.6.2.2.2）

24.　文献請求先及び問い合わせ先

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

26.　製造販売業者等

26.1　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

ソマチュリン®/Somatuline® is the registered trademark of Ipsen Pharma, Paris, France.

1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果（案）

4.　効能又は効果
○下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善
先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）
○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

5.　効能又は効果に関連する注意
〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉
5.1　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。
〈甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉
5.2　治療の際は、まず外科的処置を考慮すること。本剤は、外科的処置の施行が困難な患者、外科的処置で効果が不十分な患者又は周術期のリスク低減のため術前に甲状腺機能の改善を図る必要がある患者に使用すること。
〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉
5.3　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、「17.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。［17.1.4、17.1.5 参照］

（下線部：変更箇所）

1.8.2.2　効能・効果（案）の設定根拠

甲状腺刺激ホルモン（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[1)]、TSH 産生下垂体腫瘍は腫瘍径が 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[2)]、さらに腫瘍が線維性で硬い場合もあるため[3)]、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。手術で甲状腺中毒症状が軽快しない場合や腫瘍が残存した場合には放射線治療も有効とされるが、その報告はまだ少ない[4)]。欧州の治療ガイドライン[4)]では、TSH 産生下垂体腫瘍に対する薬物治療としてソマトスタチンアナログが推奨されており、ソマトスタチンアナログ投与により甲状腺ホルモン濃度の正常化や腫瘍サイズの縮小等が報告されている。また、腫瘍摘出術施行時には、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、術前に甲状腺中毒症状を抑える必要があり、その治療としてもソマトスタチンアナログが有効であるとされている。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）[5)]においても、「甲状腺中毒症状や血清 TSH はソマトスタチンアナログ製剤によく反応し正常化する症例が多く、約 50%の症例で腫瘍の縮小が、約 75%の症例で視野障害の改善が報告されている。」とあり、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いる。また、「周術期に甲状腺クリーゼを発症した症例も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」ことが述べられている。しかしながら本邦では、ソマトスタチンアナログであるランレオチド及びオクトレオチド含め、TSH 産生下垂体腫瘍の適応を有する薬剤は現時点では存在しない。薬物療法が必要な患者、すなわち、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医薬品が求められている。

ランレオチドは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。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）への親和性が高く、TSH 産生下垂体腫瘍においてソマトスタチン受容体への結合を介して TSH 分泌を抑制し甲状腺中毒症状を改善すると考えられる。また、ソマトスタチンアナログは、神経内分泌腫瘍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と考えられる[6),7)]。諸外国では 28 日に 1 回投与の徐放性製剤（Autogel 剤：ATG 剤、以下、本剤）が、先端巨大症、膵・消化管神経内分泌腫瘍（以下、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。TSH 産生下垂体腫瘍適応については、甲状腺機能と腫瘍サイズのコントロールを目的としたランレオチドの筋肉内投与徐放性製剤［7 日～14 日に 1 回投与の prolonged release-formulation（PR 剤）］による臨床試験（52030 ST 8069 試験：以下、海外 069 試験）により効能追加の申請が行われ、2020 年 10 月現在、PR 剤 30 mg で TSH 産生下垂体腫瘍を適応として英国及び仏国をはじめ 30 の国又は地域で承認されている。また蘭国では PR 剤のみならず ATG 剤でも TSH 産生下垂体腫瘍の適応が認められている。

本邦では、本剤の TSH 産生下垂体腫瘍を適応とした開発要望が、2013 年に日本間脳下垂体腫瘍学会、2014 年に日本内分泌学会及び日本神経内分泌学会より厚生労働省に提出された。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た（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、本剤の TSH 産生下垂体腫瘍の効能追加のため、本邦にて ITM-014T-301 試験（国内 301 試験）を実施した。

国内 301 試験は、TSH 産生下垂体腫瘍患者に本剤 60 mg、90 mg、又は 120 mg を投与した際の有効性及び安全性を評価する多施設共同、単一群、用量調節、非盲検、第 III 相試験であった。試験には TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の施行が困難な患者（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）、手術を希望しない患者、又は術後に腫瘍が残存している患者を組み入れた。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は、「評価フェーズの期間内に TSH 産生下垂体腫瘍の選択的腫瘍摘出術を施行するため、本剤の投与を終了した患者」（以下、術前投与患者）とし、それに該当しない患者（以下、長期投与患者）と区別した。投与期間は、評価フェーズは 24 週間、延長フェーズは本剤の TSH 産生下垂体腫瘍の効能追加に関する製造販売承認事項一部変更承認の取得までとした。本申請では、本剤投与開始 52 週後までの結果に基づき評価した。

国内 301 試験には 13 名（術前投与患者 6 名、長期投与患者 7 名）が登録された。治験を中止した被験者はいなかった。術前投与患者は、6 名全例で本剤による甲状腺機能の改善及び TSH 産生下垂体腫瘍の縮小を認め、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術を施行できると治験担当医師が判断

し、本剤の投与を終了した。6 名中 4 名は本剤 90 mg を 1 回投与後に投与を終了（曝露期間：4 週間）し、残る 2 名は本剤 90 mg を 4 回投与後に投与を終了（曝露期間：16 週間）した。長期投与患者は、7 名全例が評価フェーズを完了して延長フェーズに移行した後、52 週後までの投与を完了し、本剤の投与を継続中である（2020 年 6 月現在）。

有効性の主要評価項目である血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与後のすべての評価時点（本剤投与開始 4、8、12、16、24、36、及び 48 週後、及び最終時）でベースラインから低下した。また、ベースラインで基準値上限を超えていた血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与開始 4 週後（投与回数 1 回）に基準範囲内への低下を認め、以降本剤投与開始 52 週後までの最終時（術前投与患者では手術施行前の最終時、長期投与患者では本剤投与開始 48 週後の時点）まで基準範囲内を維持した。術前投与患者／長期投与患者別に解析した結果、ベースラインで基準値上限を超えていた血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与開始 4 週後（投与回数 1 回）に基準範囲内への低下を認め、以降本剤投与開始 52 週後までの最終時まで基準範囲内を維持した。また、血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者の割合は、術前投与患者の最終時でそれぞれ 66.7%及び 83.3%、長期投与患者の本剤投与開始 48 週後でそれぞれ 83.3%及び 83.3%であり、いずれもベースラインと比較して増加した。すべての術前投与患者で本剤投与終了後の手術施行時の甲状腺クリーゼの発症はなかった。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）の合計スコア［平均値 ± 標準偏差（中央値）］は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時でそれぞれ 3.2 ± 2.8（3.0）及び 1.6 ± 2.1（1.0）であり、ベースラインと比較して低下（改善）した。下垂体腫瘍サイズ（体積）の測定値の中央値は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時でそれぞれ 1.14 及び 0.88 cm^3 であり、変化率の中央値は−23.82%であった。下垂体腫瘍サイズ（体積）は、13 名全例でベースラインから縮小した。

有害事象の発現割合は 92.3%（12/13 名）であり、主な有害事象は下痢［76.9%（10/13 名）］、白色便［38.5%（5/13 名）］、上咽頭炎、胆石症、及び注射部位硬結［いずれも 23.1%（3/13 名）］、頭痛、軟便、注射部位そう痒感、倦怠感、及びグリコヘモグロビン増加［いずれも 15.4%（2/13 名）］であった。副作用は 92.3%（12/13 名）に発現し、主な副作用は下痢［76.9%（10/13 名）］、白色便［38.5%（5/13 名）］、胆石症及び注射部位硬結［23.1%（3/13 名）］、並びに頭痛、軟便、注射部位そう痒感、倦怠感、及びグリコヘモグロビン増加［いずれも 15.4%（2/13 名）］であった。重篤な有害事象は 3 名に 4 件発現した（急性腹症 1 名、心臓アブレーション及び心タンポナーデ 1 名、並びに低ナトリウム血症 1 名）が、いずれの事象も、本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤の安全性プロファイルは、既承認の適応症における安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性の懸念は確認されなかった。

なお、参考資料とした海外 069 試験は PR 剤を用いた試験であり、TSH 産生下垂体腫瘍の治療における PR 剤の有効性（血中甲状腺ホルモン濃度、血中 TSH 濃度、血中 α サブユニット濃度、及び甲状腺中毒症状）及び安全性を検討する非盲検、非対照、多施設共同、第 III 相試験であった。投与期間は 6 ヵ月間であった。血中 TSH 濃度、血中 α サブユニット濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の中央値は、投与後のすべての評価時点（3 ヵ月後及び 6 ヵ月後）でベースラインか

ら低下した。症状スコア（発汗増加、下痢、熱恐怖症、無力症、便秘、及び頭痛）の平均値は、投与後のすべての評価時点（1 ヵ月後、3 ヵ月後、及び 6 ヵ月後）でベースラインから低下（改善）した。下垂体腫瘍サイズ（長径）の中央値は、ベースラインと比較して治験薬投与開始 6 ヵ月後で縮小した。また、有害事象の発現状況は国内 301 試験の結果と大きな差異はなく、全体として、TSH 産生下垂体腫瘍患者に PR 剤を 6 ヵ月間投与したときの忍容性は良好であった。

さらに国内外の症例報告で、TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤（ATG 剤）及び PR 剤の有効性及び安全性に関する情報が報告されている［2.7.3.3.4 項］。これらの報告では本剤及び PR 剤による甲状腺機能及び腫瘍サイズの良好なコントロール、並びに本剤及び PR 剤の忍容性が示され、総じて国内外の TSH 産生下垂体腫瘍の治療ガイドラインでソマトスタチンアナログの使用が推奨されていることを支持する内容であった。

以上より、本剤は、術前投与・長期投与に関わらず、TSH 産生下垂体腫瘍の薬物療法の目的である「甲状腺機能及び腫瘍サイズのコントロール」を可能とし、忍容性も良好であったことから、本剤の効能・効果に「TSH 産生下垂体腫瘍」の効能を設定することは妥当であると考えた。

なお、厚生労働省からの開発要請での要望効能・効果は「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）」であったが、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談[redacted]受付番号：第[redacted]号）及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談（受付番号：第[redacted]号）で、[redacted]を PMDA と合意した。当該試験を実施した結果、周術期のリスク低減を目的とする術前の薬物治療として本剤が有用であることが示唆されたことに加え、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も踏まえ、周術期のリスク低減が必要な術前の患者も本剤の投与対象と考えた。したがって、効能・効果（案）は「TSH 産生下垂体腫瘍」とし、「（外科的処置で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）」と限定する記載は含めなかった。

1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

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り、本剤の投与対象となる患者は、国内 301 試験の対象患者と同様、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の施行が困難な患者（手術を希望しない患者を含む）、手術で効果が不十分な患者（術後に腫瘍が残存している患者を含む）、又は周術期のリスク低減のため術前に甲状腺機能の改善を図る必要がある患者が想定される。以上を考慮し、本剤の投与対象となる患者を明確にするため、効能・効果に関連する注意に「治療の際は、まず外科的処置を考慮すること。本剤は、外科的処置の施行が困難な患者、外科的処置で効果が不十分な患者又は周術期のリスク低減のため術前に甲状腺機能の改善を図る必要がある患者に使用すること。」を記載した。

1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　用法・用量（案）

6.　用法及び用量
〈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 90mg 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 60mg、90mg 又は 120mg 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 120mg を 4 週毎に、深部皮下に注射する。

7.　用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1　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。［14.2.2-14.2.4 参照］
〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉
7.2　用量は 120mg 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、30mg 単位で適宜増減できる。なお、120mg 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。
〈甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉
7.3　用量は 120mg を上限とし、甲状腺刺激ホルモン濃度、甲状腺ホルモン濃度及び臨床症状により、30mg 単位で適宜増減できる。なお、120mg 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。
〈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〉
7.4　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、60mg 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、120mg を上限として 30mg 単位で適宜増減すること。[9.2.1、9.3.1、16.6.1、16.6.2 参照］
7.5　本剤 60mg 又は 90mg にて良好で安定した状態を示す患者には、本剤 120mg 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。
〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉
7.6　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、120mg 製剤のみである。
7.7　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。

（下線部：変更箇所）

1.8.3.2　用法・用量（案）の設定根拠

用法・用量（案）は、国内 301 試験結果に加え、海外での症例報告、及び海外での承認用法・用量を参考に設定した。

（1）国内 301 試験結果

国内 301 試験の用法・用量は「4 週ごとに 1 回、深部皮下投与する。投与量は治験薬投与開始 12 週後（4 回目）までは 1 回の投与当たりランレオチドとして 90 mg とし、その後は用量調節基準［表 2.7.6.1-1］に従い、上限を 120 mg、下限を 60 mg とし適宜増減する。」

であった。13 名中 8 名が本剤 90 mg の投与を本剤投与開始 52 週後までの最終時まで継続し、4 名が途中で本剤 60 mg に減量し、1 名は 120 mg に増量した。本剤 90 mg を継続した 8 名のうち、6 名が術前投与患者、2 名が長期投与患者であった。本剤 60 mg に減量した 4 名はいずれも長期投与患者であり、3 名は本剤 90 mg を 16 週間（4 回）投与後、本剤 60 mg を 36 週間（9 回）投与し、残る 1 名は本剤 90 mg を 48 週間（12 回）投与後、本剤 60 mg を 4 週間（1 回）投与した。本剤 120 mg に増量した 1 名は、本剤 90 mg を 48 週間（12 回）投与後、本剤 120 mg を 4 週間（1 回）投与した。

1.8.2.2 項で述べたとおり、主要評価項目である血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の中央値は、いずれの時点でもベースラインから低下し、副次評価項目である下垂体腫瘍サイズ（体積）の中央値もベースラインと比較して本剤投与開始 52 週後までの最終時で縮小を認めた。TSH 産生下垂体腫瘍患者の薬物療法の目的である甲状腺機能及び腫瘍サイズの良好なコントロールは、本剤の上記用法・用量での投与により可能であることが示された。

また、有害事象、副作用、及び重篤な有害事象の発現状況は 1.8.2.2 項で述べたとおりであった。TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤の安全性プロファイルは、既承認の適応症における安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性の懸念は確認されなかった。

（2）国内外での症例報告

国内外の症例報告において、TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤（ATG 剤）及び PR 剤の有効性及び安全性に関する情報が報告されている［2.7.3.3.4 項］。そのうち、本剤（ATG 剤）の症例報告を以下に示す。

1）得津らの国内症例報告[8]では、手術施行前の 2 名に ATG 剤 60 mg／月を投与したところ、甲状腺機能は正常化し、下垂体腫瘍の縮小を認めた。手術を施行し、経過は良好であった。投与期間中、投与中止が必要となる副作用は報告されなかった。

2）類家らの国内症例報告[9]では、手術施行前の 2 名に ATG 剤 90 mg を 3 回投与したところ、血中甲状腺ホルモン濃度は正常化し、下垂体腫瘍の縮小を認めた。投与期間中、投与中止が必要となる副作用は報告されなかった。

3）鍋倉らの国内症例報告[10]では、手術施行前の GH・TSH 同時産生下垂体腫瘍患者 1 名に ATG 剤 90 mg／月を 3 回投与したところ、視野狭窄の軽度改善は認めたが、腫瘍サイズに変動なく、IGF-I と甲状腺機能は依然高値であった。手術施行直前の血中 FT3 濃度は無機ヨード投薬で正常化せず、デキサメタゾン 4 mg／日追加で正常化した後、手術を施行した。投与期間中、投与中止が必要となる副作用は報告されなかった。

4）田口らの国内症例報告[11]では、手術施行前の TSH+GH 産生下垂体腫瘍患者 1 名に ATG 剤 90 mg／月を 2 回投与したところ、血中 TSH 濃度及び血中 FT4 濃度の正常化並びに下垂体腫瘍の縮小を認め、手術を施行した。投与期間中、投与中止が必要となる副作用は報告されなかった。

5）Panigagua らの海外症例報告[12]では、TSH 産生下垂体腫瘍の手術施行後、残存腫瘍を有する患者 2 名に ATG 剤 120 mg／月を投与した。1 名は ATG 剤 120 mg を 1 回投与後

に血中 TSH 濃度及び血中 FT4 濃度が正常化し、また臨床症状が改善した。投与 13 ヵ月後に再手術を施行し、血中 TSH 濃度及び血中 FT4 濃度が改善したが、再手術 12 ヵ月後に腫瘍が増大した。その後、血中 TSH 濃度及び血中 FT4 濃度が再び上昇したため ATG 剤 120 mg／月を再開したところ、投与再開 1 年後腫瘍サイズと甲状腺ホルモンは安定した。もう 1 名は ATG 剤 120 mg／月を 1 回投与後に血中 TSH 濃度が改善し、血中 FT4 濃度は正常化し、また 10 回投与後に腫瘍が消失した。投与期間中、副作用を含む安全性の問題は報告されなかった。

6）Rabbiosi らの海外症例報告[13)] では、腫瘍サイズが巨大なため手術不適応であった 1 名に ATG 剤 120 mg／月を投与したところ、ベースラインで基準値上限を超えていた血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度が基準範囲内に低下し、下垂体腫瘍の縮小も認めた。投与期間中、問題となる副作用は報告されなかった。

7）Rimareix らの海外症例報告[14)] では、1 名に ATG 剤 120 mg／月を 1.8 年投与した。この 1 名は、ベースラインの血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度は基準値上限を超えていたが、最終来院時ではいずれも基準範囲内に低下した。最終来院時に下垂体腫瘍の縮小も認めた。投与期間中、投与中止が必要となる副作用は報告されなかった。

（3）海外での TSH 産生下垂体腫瘍における承認用法・用量

ランレオチド PR 剤は TSH 産生下垂体腫瘍の適応で 30 の国又は地域で承認されており、ランレオチド ATG 剤が TSH 産生下垂体腫瘍の適応で承認されている国は蘭国のみである（2020 年 10 月現在）。仏国、英国（共に PR 剤）及び蘭国（PR 剤及び ATG 剤）での承認用法・用量を表 1.8.3-1 に示す。

表 1.8.3-1 外国での承認用法・用量

国名	剤形	用法・用量	
		TSH 産生下垂体腫瘍	参考：先端巨大症
仏国	PR 剤	The frequency of administration of the prolonged release form can initially be set to one intramuscular injection every 14 days. In case of an insufficient response, judged by the levels of thyroid hormone and TSH, the frequency of injection may be increased to 1 every 10 days.	The frequency of administration of the prolonged release form can initially be set to one intramuscular injection every 14 days. In case of an insufficient response, judged by the levels of growth hormone and IGF-1 (measured prior to the next injection), the frequency of injection may be increased to 1 every 10 days.
英国	PR 剤	Initially, one intramuscular injection should be given every 14 days. In the case of an insufficient response, as judged by the levels of thyroid hormone and TSH, the frequency of injection may be increased to one every 10 days. Continued treatment should be guided by periodic measurement of thyroid hormone and TSH.	Initially, one intramuscular injection should be given every 14 days. The frequency of subsequent injections may be varied in accordance with the individual patient's response (as judged by a reduction in symptoms and/or a reduction in GH and/or IGF-1 levels) such that injections can be given every 7 to 10 days as necessary.
蘭国	PR 剤	Initially, one intramuscular injection should be given every 14 days. In case of an insufficient response, based on the measured TSH and thyroid hormone levels, the injection frequency can be increased to 1 every 10 days.	Initially, one intramuscular injection should be given every 14 days. However, if the plasma levels of GH and IGF-1 (insulin-like growth factor-1), determined before the following injection, show an insufficient effect, the injection frequency can be increased to 1 every 10 days.
	ATG 剤	The recommended starting dose is 60 to 120 mg administered every 28 days. If the response is insufficient, according to the measured TSH and thyroid hormone values, the dosage can be adjusted. Patients who are well-adjusted with a somatostatin analogue can be transferred to Somatulin AutoSolution 120 mg every 42 or 56 days. Continued monitoring of GH and IGF-1 levels is recommended.	The recommended starting dose is 60 to 120 mg administered every 28 days. Thereafter the dose should be individualised according to the response of the patient. This must be done as judged by a reduction in symptoms and/or a reduction in GH and/or IGF-I levels). For the first administration of Somatulin AutoSolution: Based on the clinical symptoms and / or measured decrease in GH and / or IGF-1 concentration, treatment can be started with one deep subcutaneous injection of Somatulin AutoSolution every 28 days. The dosage can be adjusted based on the effect achieved. Patients well controlled on a somatostatin analogue can be treated with lanreotide Autogel 120 mg every 42-56 days. Long term monitoring of symptoms, GH and IGF-I levels should be undertaken as clinically indicated.

仏国、英国、及び蘭国の PR 剤の用法・用量では、ATG 剤 60 mg の 28 日間隔投与に概ね相当する用法・用量（PR 剤の 14 日間隔投与）を開始用法・用量とし、血中の甲状腺ホルモン濃度及び TSH 濃度において十分な反応がみられない場合は ATG 剤 90 mg の 28 日間隔投与に概ね相当する用法・用量（PR 剤の 10 日間隔投与）に増量できる［1.13.1-1-3 項 先端巨大症・下垂体性巨人症 CTD 2.7.1.3.4］。蘭国で承認されている ATG 剤の用法・用量では、開始用法・用量として本剤 60 mg、90 mg、又は 120 mg を 28 日ごとに 1 回投与し、血中の甲状腺ホルモン濃度及び TSH 濃度において十分な反応がみられない場合、用量を調節する。なお、仏国での PR 剤、並びに蘭国での PR 剤及び ATG 剤の TSH 産生下垂体腫瘍に対する用法・用量において、開始用量及び上限とする用量は先端巨大症に対する用法・用量と同様である。

（4）本邦における申請用法・用量（案）

1）開始用量

国内 301 試験で本剤 90 mg を開始用量として投与した結果、術前投与患者及び長期投与患者のいずれも甲状腺機能及び腫瘍サイズの良好なコントロールを認め、忍容性に問題はなかったため（本項（1）参照）、開始用量は 90 mg とした。以下 2）、3）で述べるとおり、上限用量を 120 mg、下限用量を 60 mg とした場合、より少ない用量変更で最適用量に到達することが可能となるため、中間用量の 90 mg を開始用量とすることは妥当であると考えた。

2）上限用量

国内 301 試験の本剤の上限用量は 120 mg であり、13 名中 1 名で本剤 120 mg を投与した。当該被験者は 12 週検査時以降の血中 FT4 濃度が基準範囲上限を超え、用量を 120 mg へ増量することが必要とされたものの、有害事象として胃腸障害（「軟便」3 件、「急性腹症」1 件、及び「腸炎」1 件）が発現したため本剤投与開始 16 週後から 44 週後まで本剤の用量を増量せず 90 mg の用量を維持した。本剤投与開始 48 週後時点で「軟便」は継続しているものの、「急性腹症」、「腸炎」は消失した。治験担当医師は原疾患である TSH 産生下垂体腫瘍による甲状腺ホルモンの高値をコントロールすることを優先すべきと判断し、本剤投与開始 48 週後より用量を 120 mg に増量した。増量後の本剤投与開始 52 週後までに「軟便」の悪化及び新たな有害事象の発現は認めず、安全性に問題はなかった。なお、国内 301 試験では本剤投与開始 52 週後に有効性評価を設定していないため、本申請では 120 mg 投与後の有効性データは含まれない。上記を踏まえると、実際の医療現場にも甲状腺機能又は腫瘍サイズのコントロールのため 90 mg を超える用量を必要とする患者が存在することから、それらの患者に対し増量の選択肢を提供することが必要であると考える。

海外 069 試験では本剤 120 mg に相当するランレオチドの投与（PR 剤の 7 日間隔投与）はなかった。一方、海外では複数の TSH 産生下垂体腫瘍患者での症例報告（本項（2）参照）で、本剤 120 mg 投与時に血中 FT3 濃度や血中 FT4 濃度の基準範囲内への低下及び下垂体腫瘍の縮小が認められており、また本剤 120 mg 投与時の安全性に関し

て問題は報告されなかった。また、蘭国での本剤（ATG 剤）の TSH 産生下垂体腫瘍での用量上限は 120 mg であり、添付文書上に TSH 産生下垂体腫瘍での 120 mg 投与の安全性に関する特段の注意はない。

なお、先端巨大症・下垂体性巨人症の患者を対象に実施した国内臨床試験では 120 mg の用量の安全性に問題はなく重篤な有害事象の発現状況に用量依存性は認められていない［1.13.1-1-3 項　先端巨大症・下垂体性巨人症 CTD 2.7.4］。

以上より、TSH 産生下垂体腫瘍患者に対する本剤 120 mg の有効性が期待でき、120 mg の安全性に大きな問題はないと考えること、甲状腺機能又は腫瘍サイズのコントロールのために 90 mg を超える用量を必要とする患者が存在すること、さらに TSH 産生下垂体腫瘍の適応を持つ薬剤は他になく治療選択肢が限られる状況であることも考慮し、患者の病態に応じて 120 mg を上限に増量を可能とすることが妥当であると考えた。

3）下限用量

国内 301 試験で副作用の発現により 60 mg への減量が必要であった被験者が 4 名存在し、60 mg への減量後、いずれの被験者も本剤の投与を継続し本剤投与開始 52 週後までの投与を完了した。副作用が発現した場合でも、被験者の安全性を確保しながら本剤を減量することで、副作用の悪化又は新たな発現のリスクを管理し有効に治療することが可能であった。したがって、医療現場において副作用の発現により減量が必要なケースが生じることを考慮し、60 mg の用量が必要と考えた。

以上より、本邦における本疾患の用法・用量（案）は「通常、成人にはランレオチドとして 90mg 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 60mg、90mg 又は 120mg を 4 週毎に投与する。」と設定した。

1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

（1）用量調節方法

用量調節は、国内 301 試験での用量調節基準［表 2.7.6.1-1］も参考に、甲状腺刺激ホルモン濃度及び甲状腺ホルモン濃度、並びに臨床症状により 30 mg 単位で用量を調整することが適切と考えた。また、上限用量である 120 mg まで増量しても改善がみられない場合には、本剤の投与を継続しても治療効果が得られない可能性があるため、他の治療法への切替えを考慮する必要があると考えた。

以上より、「用量は 120 mg を上限とし、甲状腺刺激ホルモン濃度、甲状腺ホルモン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。」を設定した。

（2）腎機能障害患者における開始用量

高度慢性腎機能不全患者を対象としてランレオチドの速放性製剤（immediate release-formulation：IR 剤）を静脈内投与した試験（E-[redacted]-52030-011 試験［1.13.1-1-3 項　先端巨大

症・下垂体性巨人症 CTD 5.3.3.3-1］）等の結果から、高度慢性腎不全患者では、腎代謝の低下に伴うと考えられるランレオチド曝露量の増加が報告されている。これより既承認の先端巨大症・下垂体性巨人症では、中等度から重度の腎機能障害患者に対する開始用量を 60 mg とすることを注意喚起している。

国内 301 試験では、eGFR に基づく中等度以上の腎機能障害患者は組み入れられなかったため、中等度以上の腎機能障害が薬物動態及び安全性に及ぼす影響については評価できなかった。軽度の腎機能障害患者（6 例）の最低血清中ランレオチド濃度は、腎機能正常患者（7 例）を上回って推移したが［2.7.2.3.2.1 項］、軽度の腎機能障害患者の有害事象の発現割合は、腎機能正常患者の有害事象の発現割合と大きな違いはなかった［2.7.4.5.1 項］。

以上より、先端巨大症・下垂体性巨人症と同様に、本疾患においても中等度以上の腎機能低下患者では開始用量を 60 mg とし、安全性を確認しながら必要に応じて用量を増量することが適切であると考え、用法及び用量に関連する注意として、「中等度から重度の腎機能障害のある患者では、60mg 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、120mg を上限として 30mg 単位で適宜増減する」旨を設定した。

（3）肝機能低下患者における開始用量

慢性肝機能障害患者（Child-Pugh 分類のグレード B 及び C）を対象として IR 剤を静脈内投与した試験（E-[redacted]-52030-701 試験［1.13.1-1-3 項　先端巨大症・下垂体性巨人症 CTD 5.3.3.3-2］）等の結果から、中等度以上の肝機能障害者では、肝代謝又は胆汁中排泄の低下に伴うと考えられるランレオチド曝露量の増加が報告されている。これより既承認の先端巨大症・下垂体性巨人症では、中等度から重度の肝機能障害患者に対する開始用量を 60 mg とすることを注意喚起している。

国内 301 試験では、組み入れられた肝機能障害患者は 1 例（軽度）のみであり、軽度の腎機能障害も併有する患者であったため、肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響については評価できなかった［2.7.2.3.2.2 項］。軽度の肝機能障害患者の有害事象の発現割合は、肝機能正常患者の有害事象の発現割合と大きな違いはなかった［2.7.4.5.1 項］。

以上より、先端巨大症・下垂体性巨人症と同様に、本疾患においても中等度以上の肝機能低下患者では開始用量を 60 mg とし、安全性を確認しながら必要に応じて用量を増量することが適切であると考え、用法及び用量に関連する注意として「中等度から重度の肝機能障害のある患者では、60mg 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、120mg を上限として 30mg 単位で適宜増減する」旨を設定した。

（4）投与間隔延長

本邦における先端巨大症・下垂体性巨人症の適応では、用法及び用量に関連する注意に「本剤 60mg 又は 90mg にて良好で安定した状態を示す患者には、本剤 120mg 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。」と記載し、投与間隔の延長を可能としている。これは先端巨大症患者を対象にした海外臨床試験（A-[redacted]-52030-077 試験、A-[redacted]-52030-

046 試験、及び A-[redacted]-52030-169 試験［1.13.1-1-3 項　先端巨大症・下垂体性巨人症 CTD 5.3.5.2-5、5.3.5.2-6、5.3.5.2-7］）で、本剤 120 mg の 6 週又は 8 週ごと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いている。現在、本剤の先端巨大症の適応の承認国の多くにおいて投与間隔の延長が認められている。先端巨大症と 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（TSH 又は成長ホルモン）を過剰分泌する機能性下垂体腫瘍であり [15]、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 産生下垂体腫瘍患者においては、本剤の投与間隔延長時の有効性及び安全性を直接的には検証していないが、国内 301 試験の結果、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者と日本人及び外国人の先端巨大症患者における本剤の薬物動態は類似していると考えられ［2.7.2.3.1 項］、その中で TSH 産生下垂体腫瘍患者に対する有効性が確認でき、安全性にも特に問題は認められなかったことから、先端巨大症と同様、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者で投与間隔を延長した際の有効性及び安全性に大きな懸念はないと考えた。さらに、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。

なお、ATG 剤が TSH 産生下垂体腫瘍の適応で承認されている蘭国では、TSH 産生下垂体腫瘍患者に対し 120 mg の 42 日又は 56 日ごとの投与への変更が認められている（表 1.8.3-1）。

以上より、本疾患の用法及び用量に関連する注意として「本剤 60mg 又は 90mg にて良好で安定した状態を示す患者には、本剤 120mg 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。」を設定した。

1.8.4　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、本剤の海外添付文書及び本剤の企業中核データシート（CCDS)、本剤の臨床試験成績に基づき設定した。なお、変更箇所を下線で示した。

使用上の注意（案）	設定根拠
2.　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	変更なし。
8.　重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1　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。 8.2　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。［9.1.1、11.1.1 参照］ 8.3　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。 8.4　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。 〈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〉 8.5　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。 〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉 8.6　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。 〈甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉 8.7　甲状腺刺激ホルモン濃度及び甲状腺ホルモン濃度を定期的に測定することが望ましい。 〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉 8.8　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。	・甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍も下垂体腺腫であり、8.5 については先端巨大症･下垂体性巨人症と同様の注意が必要であることから、8.5 及び 8.6 の下線部を追記した。 ・甲状腺刺激ホルモン及び甲状腺ホルモンは、甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍において本剤の治療効果の指標であり、また本剤投与開始から 3 ヵ月経過（本剤投与 4 回目直前）時から本剤投与量調節の判定指標になるため、定期的な測定が望ましいことから 8.7 を設定した。
9.　特定の背景を有する患者に関する注意 9.1　合併症・既往歴等のある患者 9.1.1　心疾患を有する患者 本剤の投与開始時に患者の状態を十分に観察すること。本剤の投与により徐脈があらわれることがある。［8.2、11.1.1 参照］ 9.2　腎機能障害患者 9.2.1　中等度から重度の腎機能障害のある患者 ［7.4、16.6.1 参照］ 9.3　肝機能障害患者 9.3.1　中等度から重度の肝機能障害のある患者 ［7.4、16.6.2 参照］ 9.5　妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が	変更なし。

1.8　添付文書（案）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ウサギ）で、本薬 0.45mg/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)]。

9.6　授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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)]。

9.7　小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8　高齢者
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。一般に生理機能が低下している。</td><td></td></tr>
<tr><td>10.　相互作用
10.2　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）［16.7.1 参照］</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。</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>変更なし。</td></tr>
<tr><td>11.　副作用
次の副作用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。
11.1　重大な副作用
11.1.1　徐脈（3.7%）
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。［8.2、9.1.1 参照］</td><td>本剤の国内臨床試験の併合結果に基づき、11.1.1 徐脈の頻度を更新した。</td></tr>
</table>

1.8　添付文書（案）

使用上の注意（案）	設定根拠
11.2　その他の副作用 頻度／種類 ＼ 5%以上 ／ 5%未満 ／ 頻度不明 血液 ／ ／ 貧血 ／ 胃腸 ／ 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 ／ 脂肪便、膵酵素減少 全身 ／ 倦怠感 ／ 異常感、疲労、発熱 ／ 肝・胆道系 ／ 胆石症 ／ AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加、ALP 増加、γ-GTP 増加 ／ 胆管拡張、AST 異常、ALT 異常、血中ビリルビン異常、胆管炎 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 ／ ／ 頭痛、傾眠、浮動性めまい ／ 不眠、嗜眠 内分泌系 ／ ／ TSH 減少、プロラクチン減少 ／ 代謝・栄養障害 ／ ／ 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、食欲減退 ／ 注射部位 ／ 硬結、疼痛、そう痒感 ／ 紅斑 ／ 腫瘤、結節、膿瘍 その他 ／ ／ 体重減少、高血圧 ／ ほてり、血中ナトリウム減少	ITM-014T-301 試験で報告された副作用及び CCDS の副作用に基づき、MedDRA 用語を参考にして表を更新した。 新たに追加した副作用： 貧血、胆管炎、膿瘍（注射部位） 頻度を変更した副作用： 食欲減退
14.　適用上の注意 14.1　薬剤投与前の注意 14.1.1　投与前（30 分程度）に冷蔵庫より取り出し、室温に戻すこと。 14.1.2　投与直前にラミネート包装を開封すること。 14.2　薬剤投与時の注意 14.2.1　深部皮下に投与し、静脈内には投与しないこと。 14.2.2　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。［7.1 参照］ 14.2.3　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。［7.1 参照］ 14.2.4　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。［7.1 参照］ 14.2.5　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。 14.2.6　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。 14.2.7　注射部位をもまないように患者に指導すること。	変更なし。

1.8　添付文書（案）

使用上の注意（案）	設定根拠
15.　その他の注意 15.1　臨床使用に基づく情報 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。 15.2　非臨床試験に基づく情報 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。	変更なし。

1.8.5　参考文献

1）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 月更新.
2）Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, Yamaguchi-Okada M, Nishioka H, Takeshita A, et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. J Neurosurg. 2014; 121(6): 1462-73.
3）Teramoto A, Sanno N, Tahara S, Osamura YR. Pathological study of thyrotropin-secreting pituitary adenoma: plurihormonality and medical treatment. Acta Neuropathol. 2004 Aug;108(2):147-53.
4）Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European thyroidassociation guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. Eur Thyroid J. 2013 Jun;2(2):76-82.
5）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. 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）．日本内分泌学会雑誌. 2019 May;95(Suppl):29-30.
6）Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. J Mol Endocrinol. 2014; 52(3): R223-40.
7）Ben-Shlomo A, Melmed S. Pituitary somatostatin receptor signaling. Trends Endocrinol Metab. 2010; 21(3): 123-33.
8）得津 明美, 岡田 洋右, 鳥本 桂一, 大塚 隆史, 成澤 学, 黒住 旭, ほか. 術前ランレオチド投与が奏功した TSH 産生下垂体腫瘍の 2 症例; 日本内分泌学会雑誌 93(2017)548.
9）類家 裕太郎, 田村 愛, 石田 晶子, 出口 ハンナ, 河野 貴史, 佐久間 一基, ほか. 術前にランレオチド投与を行った TSH 産生下垂体腺腫 2 例の検討; 日本内分泌学会雑誌 93(2017)747.
10）鍋倉 弘樹, 山口 秀樹, 清水 浩一郎, 田中 友梨, 与那嶺 真一, 野田 智穂, ほか. SSA 製剤に抵抗性であった GH・TSH 同時産生下垂体腫瘍の若年男性例; 日本内分泌学会雑誌 94(2018)403.
11）田口 慧, 木下 康之, 栗栖 薫. 術前ソマトスタチンアナログ投与が奏功した TSH+GH 産生下垂体腺腫; 日本内分泌学会雑誌 95(2019)715.
12）Paniagua AE, Bernabeu I, Leskela S, Marazuela M. Lanreotide autogel-induced tumour shrinkage in thyrotropin-secreting pituitary macroadenomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Mar;74(3):406-8.
13）Rabbiosi S, Peroni E, Tronconi GM, Chiumello G, Losa M, Weber G. Asymptomatic thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma in a 13-year-old girl: successful first-line treatment with somatostatin analogs. Thyroid. 2012 Oct;22(10):1076-9.
14）Rimareix F, Grunenwald S, Vezzosi D, Rivière LD, Bennet A1, Caron P. Primary Medical Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas by First-Generation Somatostatin Analogs: A Case Study of Seven Patients. Thyroid. 2015 Aug;25(8):877-82.

15）Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. Endocr Pathol. 2017 Sep;28(3):228-243.

ソマチュリン皮下注 60 mg
ソマチュリン皮下注 90 mg
ソマチュリン皮下注 120 mg

製造販売承認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

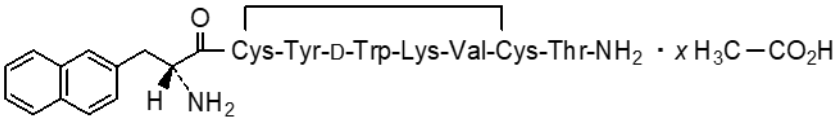
（英名）Lanreotide Acetate

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 60 mg
ソマチュリン皮下注 90 mg
ソマチュリン皮下注 120 mg

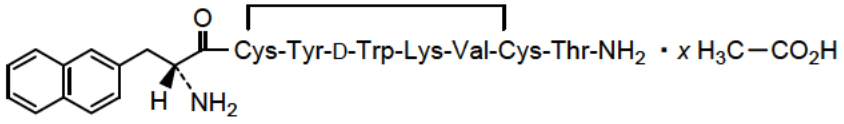
製造販売承認事項一部変更承認申請

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	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	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
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	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。

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

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

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．甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍 ３．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、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 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	
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．甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍 副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 12 / 13 = 92.3% 副作用の種類（臨床検査値異常を含む） 下痢　10 例 白色便　5 例 胆石症　3 例 注射部位硬結　3 例 頭痛　2 例 軟便　2 例 注射部位そう痒感　2 例 倦怠感　2 例 グリコヘモグロビン増加　2 例 等 ３．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	

（下線部追加）

ソマチュリン皮下注 60 mg
ソマチュリン皮下注 90 mg
ソマチュリン皮下注 120 mg

製造販売承認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／海外）	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	帝人ファーマ株式会社	正常ラットにおけるLanreotide AcetateのTRH誘発TSH分泌に対する抑制作用	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
4.3-1	Tannenbaum GS, Epelbaum J.	Handbook of Physiology, Section 7: The Endocrine System.	New York: Oxford University Press; 1999. p. 221-65.
4.3-2	Cuevas-Ramos D, Fleseriu M.	Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas.	J Mol Endocrinol. 2014; 52(3): R223-40.
4.3-3	Eigler T, Ben-Shlomo A.	Somatostatin system: molecular mechanisms regulating anterior pituitary hormones.	J Mol Endocrinol. 2014; 53(1): R1-19.
4.3-4	Ben-Shlomo A, Melmed S.	Pituitary somatostatin receptor signaling.	Trends Endocrinol Metab. 2010; 21(3): 123-33.

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

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／海外）	掲載誌・その他	評価／参考	電子データの提出有無
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2	－	－	臨床試験一覧表	－	－	社内資料	－	無
5.3 臨床試験報告書								
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	8298-230	[redacted]	Validation of a Method for the Determination of Lanreotide in Human Serum by HPLC with MS/MS Detection	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日最終報告書修正）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	8328920	[redacted]	Cross-Validation of Bioanalytical Methods for the Determination of Lanreotide in Human Serum between Covance Harrogate and Kymos using LC-MS/MS and RIA	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-3	8321833	[redacted]	Validation of an ECL Method for Detection, Confirmation, and Titration of Anti-Drug Antibodies to Lanreotide in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日最終報告書修正）	海外	社内資料	評価	無

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

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／海外）	掲載誌・その他	評価／参考	電子データの提出有無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	ITM-014T-301	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍を対象とした非盲検、第III相試験［評価フェーズ（24週間）の結果］	2018年1月22日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2-1-2	ITM-014T-301	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍を対象とした非盲検、第III相試験［投与開始52週後までの結果］	2018年1月22日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	52030 ST 8069	IPSEN	原発性甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍の治療におけるランレオチドの有効性及び安全性を評価した臨床試験	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料	参考	無
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:2018年6月1日～2019年5月31日）	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.6-2	—	IPSEN	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR)（期間:2019年6月1日～2020年5月31日）	—	海外	社内資料	参考	無

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

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／海外）	掲載誌・その他	評価／参考	電子データの提出有無
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	—	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍を対象とした非盲検、第III相試験［評価フェーズ（24週間）の結果］	—	国内	社内資料	評価	無
5.3.7.1-2	—	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍を対象とした非盲検、第III相試験［投与開始52週後までの結果］	—	国内	社内資料	評価	無
5.3.7.2 有害事象症例一覧表								
5.3.7.2-1	—	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍を対象とした非盲検、第III相試験［評価フェーズ（24週間）の結果］	—	国内	社内資料	評価	無
5.3.7.2-2	—	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍を対象とした非盲検、第III相試験［投与開始52週後までの結果］	—	国内	社内資料	評価	無
5.3.7.3 重篤な有害事象症例一覧表								
5.3.7.3-1	—	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍を対象とした非盲検、第III相試験［評価フェーズ（24週間）の結果］	—	国内	社内資料	評価	無
5.3.7.3-2	—	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍を対象とした非盲検、第III相試験［投与開始52週後までの結果］	—	国内	社内資料	評価	無
5.3.7.4 臨床検査値異常変動症例一覧表								
5.3.7.4-1	—	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍を対象とした非盲検、第III相試験［評価フェーズ（24週間）の結果］	—	国内	社内資料	評価	無
5.3.7.4-2	—	帝人ファーマ株式会社	ITM-014の甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍を対象とした非盲検、第III相試験［投与開始52週後までの結果］	—	国内	社内資料	評価	無

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
5.4-1	Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD.	Thyrotropin-secreting pituitary tumors.	Endocr Rev. 1996 Dec;17(6):610-38.
5.4-2	Beck-Peccoz P, Persani L.	TSH-induced hyperthyroidism caused by a pituitary tumor.	Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2006 Sep;2(9):524-8; quiz following p528.
5.4-3	Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I.	Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas.	Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct;23(5):597-606.
5.4-4	Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL.	2013 European thyroidassociation guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors.	Eur Thyroid J. 2013 Jun;2(2):76-82.
5.4-5	Ben-Shlomo A, Melmed S.	Pituitary somatostatin receptor signaling.	Trends Endocrinol Metab. 2010; 21(3): 123-33.
5.4-6	Cuevas-Ramos D, Fleseriu M.	Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas.	J Mol Endocrinol. 2014; 52(3): R223-40.
5.4-7	EMA	Guideline on Bioanalytical Method Validation.	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 2011
5.4-8	FDA	Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation.	US Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CVM, 2001.
5.4-9	Fujio S, Ashari, Habu M, Yamahata H, Moinuddin FM, Bohara M, et al.	Thyroid storm induced by TSH-secreting pituitary adenoma: a case report.	Endocr J. 2014;61(11):1131-6.
5.4-10	Fujio S, Yoshimoto K.	TSH-Secreting Pituitary Adenoma.	No Shinkei Geka. 2018 Dec;46(12):1053-63.
5.4-11	Gancel A, Vuillermet P, Legrand A, Catus F, Thomas F, Kuhn JM.	Effects of a slow-release formulation of the new somatostatin analogue lanreotide in TSH-secreting pituitary adenomas.	Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Mar;40(3):421-8.

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
5.4-12	－	医療情報プラットフォーム情報	社内資料
5.4-13	岩田 慎平, 松尾 文, 大塚 由絵, 松尾 裕子, 椛島 正治, 永山 綾子, ほか.	ソマトスタチンアナログを術前投与したTSH産生下垂体腫瘍.	日本内分泌学会雑誌 94(2018)418.
5.4-14	－	平成4年6月29日付 薬安第80号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」	－
5.4-15	－	平成28年11月29日付け 医政研発1129第1号、薬生薬審発1129第1号　未承認薬・適応外薬の開発の要請について	－
5.4-16	Kamoun M, d'Herbomez M, Lemaire C, Fayard A, Desailloud R, Huglo D, et al.	Coexistence of thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma and graves' hyperthyroidism.	Eur Thyroid J. 2014 Mar;3(1):60-4.
5.4-17	Mete O, Lopes MB.	Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors.	Endocr Pathol. 2017 Sep;28(3):228-243.
5.4-18	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al.	Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products.	J Immunol Methods. 2004 Jun;289(1-2):1-16.
5.4-19	鍋倉 弘樹, 山口 秀樹, 清水 浩一郎, 田中 友梨, 与那嶺 真一, 野田 智穂, ほか.	SSA製剤に抵抗性であったGH・TSH同時産生下垂体腫瘍の若年男性例.	日本内分泌学会雑誌 94(2018)403.
5.4-20	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月更新.	－
5.4-21	Ónnestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engström BE, Wahlberg J, et al.	National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden.	J Clin Endocrinol Metab. 2013 Feb;98(2):626-35.
5.4-22	Paniagua AE, Bernabeu I, Leskela S, Marazuela M.	Lanreotide autogel-induced tumour shrinkage in thyrotropin-secreting pituitary macroadenomas.	Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Mar;74(3):406-8.
5.4-23	Pichler R, Maschek W.	Long-term treatment of thyrotropin-secreting microadenoma with lanreotide and cabergoline.	Eur J Endocrinol. 2001 Feb;144(2):179-80.

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
5.4-24	Prieto-Tenreiro A, Díaz-Guardiola P.	Long term treatment of a thyrotropin-secreting microadenoma with somatostatin analogues.	Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010;54(5):502-6.
5.4-25	Rabbiosi S, Peroni E, Tronconi GM, Chiumello G, Losa M, Weber G.	Asymptomatic thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma in a 13-year-old girl: successful first-line treatment with somatostatin analogs.	Thyroid. 2012 Oct;22(10):1076-9.
5.4-26	Rimareix F, Grunenwald S, Vezzosi D, Rivière LD, Bennet A, Caron P.	Primary Medical Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas by First-Generation Somatostatin Analogs: A Case Study of Seven Patients.	Thyroid. 2015 Aug;25(8):877-82.
5.4-27	Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA.	Therapeutic options in the management of acromegaly: focus on lanreotide Autogel.	Biologics: Targets & Therapy 2008 Sep;2(3):463-79
5.4-28	類家 裕太郎, 田村 愛, 石田 晶子, 出口 ハンナ, 河野 貴史, 佐久間 一基, ほか.	術前にランレオチド投与を行ったTSH産生下垂体腺腫2例の検討.	日本内分泌学会雑誌 93(2017)747.
5.4-29	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al.	Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products.	J Pharm Biomed Anal. 2008 Dec 15;48(5):1267-81.
5.4-30	志鎌 明人, 矢藤 繁, 古川 祥子, 村松 愛子, 岩崎 仁, 菅野 洋子, ほか.	ランレオチドを術前投与したGH_TSH産生下垂体腺腫の一例.	日本内分泌学会雑誌 90(2014)957.
5.4-31	Shimon I, Nass D, Gross DJ.	Pituitary macroadenoma secreting thyrotropin and growth hormone: remission of bihormonal hypersecretion in response to lanreotide therapy.	Pituitary. 2001 Sep;4(4):265-9
5.4-32	―	SOMATULINE PR 30 mg 蘭国添付文書（英語訳）．2019年10月14日版.	
5.4-33	Socin HV, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, et al.	The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients.	Eur J Endocrinol. 2003 Apr;148(4):433-42.

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
5.4-34	島津 章, 臼井 健, 田上 哲也, 中谷 理恵子, 植田 洋平, 垣田 真以子, ほか.	TSH産生腫瘍に対するソマトスタチンアナログ徐放製剤による治療.	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）間脳下垂体機能障害に関する調査研究. 平成25年度 総括・分担研究報告書. 平成26年3月:128-33.
5.4-35	Tannenbaum GS, Epelbaum J. Somatostatin. In: Kostyo JL, Goodman HM, editors.	Handbook of Physiology, Section 7: The Endocrine System, Volume V: Hormonal Control of Growth.	1st ed. New York: Oxford University Press; 1999. p. 221-65.
5.4-36	Teramoto A, Sanno N, Tahara S, Osamura YR.	Pathological study of thyrotropin-secreting pituitary adenoma: plurihormonality and medical treatment.	Acta Neuropathol. 2004 Aug;108(2):147-53.
5.4-37	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30年度.	―
5.4-38	得津 明美, 岡田 洋右, 鳥本 桂一, 大塚 隆史, 成澤 学, 黒住 旭, ほか.	術前ランレオチド投与が奏功したTSH産生下垂体腫瘍の2症例.	日本内分泌学会雑誌 93(2017)548.
5.4-39	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.	TSH産生下垂体腫瘍の診断の手引き（平成22年度改訂）	―
5.4-40	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.	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）	日本内分泌学会雑誌. 2019 May;95(Suppl):29-30.
5.4-41	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al.	Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays.	Pharm Res. 2007 Oct;24(10):1962-73.
5.4-42	Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, Yamaguchi-Okada M, Nishioka H, Takeshita A, et al.	Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases.	J Neurosurg. 2014; 121(6): 1462-73.

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
5.4-43	田口 慧, 木下 康之, 栗栖 薫.	術前ソマトスタチンアナログ投与が奏功したTSH+GH産生下垂体腺腫.	日本内分泌学会雑誌 95(2019)715.