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

2.2　緒言

帝人ファーマ株式会社

2.2　緒言

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機能亢進症状（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)]。

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[3)]、さらに腫瘍が線維性で硬い場合もあるため[4)]、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[5)]。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機能亢進症状を抑えるための薬物療法が必要とされる[6)]。

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[7)、8)]。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として[9)]、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[8)]。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）[10)]」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［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 2.2-1］。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。

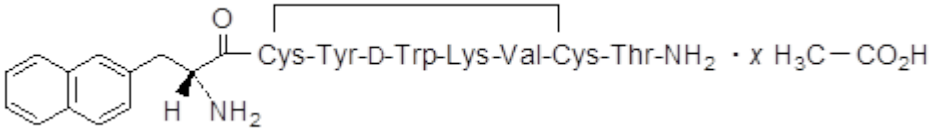


図 2.2-1　ランレオチド酢酸塩の化学構造式

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、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。

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 [11)]。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、甲状腺機能亢進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 [11)、12)]。

日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とした ITM-014T-301 試験の結果、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、その有効性は本剤投与開始 52 週後までの最終時まで持続した。また、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 剤を用いた海外試験（52030 ST 8069 試験）の成績も、ITM-014T-301 試験成績と同様であった。よって本剤は薬物療法が必要な TSH 産生下垂体腫瘍患者に使用可能な、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 2.2-1 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 2.2-1　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。

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）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.
4）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）Fujio S, Yoshimoto K. TSH-Secreting Pituitary Adenoma. No Shinkei Geka. 2018 Dec;46(12):1053-63.
6）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.
7）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.
8）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.
9）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.
10）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.
11）Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. J Mol Endocrinol. 2014; 52(3): R223-40.
12）Ben-Shlomo A, Melmed S. Pituitary somatostatin receptor signaling. Trends Endocrinol Metab. 2010; 21(3): 123-33.