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

2.5　臨床に関する概括評価

帝人ファーマ株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　疫学と病態 6
2.5.1.2　甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍の治療の現状と課題 6
2.5.1.3　申請医薬品の薬理学的分類 7
2.5.1.4　臨床開発計画 7
2.5.1.5　規制当局による助言 9
2.5.1.5.1　[redacted]相談[redacted]平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）（受付番号：第[redacted]号） 9
2.5.1.5.2　[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）（受付番号：第[redacted]号） 10
2.5.1.5.3　[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）（受付番号：第[redacted]号） 11
2.5.1.6　倫理・GCP の遵守 11
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 12
2.5.3.1　各臨床試験の結果 13
2.5.3.1.1　国内 301 試験 13
2.5.3.1.2　海外 069 試験 13
2.5.3.1.3　既承認適応症患者とのヒト血清中ランレオチド濃度の比較 14
2.5.3.2　臨床薬理評価のまとめ 14
2.5.4　有効性の概括評価 14
2.5.4.1　臨床試験の背景 14
2.5.4.2　各臨床試験の結果 15
2.5.4.2.1　国内 301 試験 15
2.5.4.2.1.1　試験デザイン 15
2.5.4.2.1.2　有効性の結果 17
2.5.4.2.2　海外 069 試験 20
2.5.4.2.2.1　試験デザイン 20
2.5.4.2.2.2　有効性の結果 21
2.5.4.3　試験間での有効性の比較 22
2.5.4.3.1　血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度 22
2.5.4.3.2　下垂体腫瘍サイズ 22
2.5.4.3.3　TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状 22
2.5.4.3.4　部分集団解析 23
2.5.4.3.5　その他の情報源（文献情報） 23

2.5.4.4　効果の持続、耐薬性 23
2.5.4.5　有効性評価のまとめ 23
2.5.5　安全性の概括評価 24
2.5.5.1　臨床試験の背景 24
2.5.5.2　各臨床試験の結果 25
2.5.5.2.1　安全性評価計画 25
2.5.5.2.2　曝露状況 25
2.5.5.2.3　人口統計学的特性及びその他の特性 26
2.5.5.2.4　有害事象 26
2.5.5.2.4.1　有害事象の解析 26
2.5.5.2.4.2　死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 28
2.5.5.2.4.3　器官別又は症候群別有害事象の解析 30
2.5.5.2.5　臨床検査値の評価 30
2.5.5.2.6　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 31
2.5.5.3　特別な患者集団及び状況下における安全性 31
2.5.5.4　市販後データ 32
2.5.5.5　その他の安全性情報 32
2.5.5.6　安全性評価のまとめ 32
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 33
2.5.6.1　治療の背景 33
2.5.6.1.1　疾患又は症状 33
2.5.6.1.2　現行の治療 33
2.5.6.2　ベネフィット 33
2.5.6.3　リスク 35
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 36
2.5.7　参考文献 37

表

表 2.5-1　臨床データパッケージ 9
表 2.5-2　各臨床試験の要約 13
表 2.5-3　各臨床試験の要約 15
表 2.5-4　各臨床試験の要約 25

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG 剤	Autogel-formulation	オートゲル剤
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
C_{min}	Minimum concenctration	最低濃度
CT	Computed tomography	コンピュータ連動断層撮影
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FT3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
FT4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GH	Growth hormone	成長ホルモン
γ-GTP	γ-Glutamyltranspeptidase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ
IGF-I	Insulin-like growth factor -I	インスリン様成長因子-I、ソマトメジン C とも呼ばれる
ISR	Incurred sample reanalysis	定量値の再現性確認のために異なる日に別の分析単位で実施する投与後試料の再分析
ITT	Intention to treat	海外 069 試験：治験に参加した被験者のうち、PR 剤の投与が一度でもあった被験者の集団
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	日米欧医薬規制ハーモナイゼーション国際会議（ICH）での検討の結果、開発された医薬用語集で、日本国内をはじめ欧米でも医薬規制の場で広く利用されている。
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書適合集団
PR 剤	Prolonged release-formulation	乳酸-グリコール酸共重合体を用いた徐放性製剤
PRL	Prolactin	プロラクチン
PT	Preferred Term	基本語
RIA	Radioimmunoassay	放射免疫測定法
SOC	System Organ Class	器官別大分類

略号	略さない表現	定義又は説明
sstr	Somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
sstr1	somatostatin receptor subtype 1	ソマトスタチン受容体サブタイプ 1
sstr2	somatostatin receptor subtype 2	ソマトスタチン受容体サブタイプ 2
sstr5	somatostatin receptor subtype 5	ソマトスタチン受容体サブタイプ 5
TSH	Thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)	甲状腺刺激ホルモン

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　疫学と病態

甲状腺刺激ホルモン［thyroid-stimulating hormone (thyrotropin) : TSH］産生下垂体腫瘍は機能性下垂体腫瘍の一つであり、下垂体腫瘍から TSH が過剰分泌された結果、血中甲状腺ホルモン濃度が高値となる。主な症候として、甲状腺中毒症状（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少）やびまん性甲状腺腫大を認める[1)]。甲状腺腫大は TSH 産生下垂体腫瘍の 94%に認められ、甲状腺部分摘出術の既往があった場合でも 97%で甲状腺腫大が認められる。また、下垂体腫瘍の増大による圧迫症状として、頭痛や視野障害を認める[2)]。このように臨床症状は多様で、日常生活や労働に著しい影響を与える疾患である。本邦では、TSH 産生下垂体腫瘍は難治性疾患克服研究事業の対象疾患であり、更に特定疾患治療研究事業の対象疾患（医療費の公費負担）である。なお、「TSH 産生下垂体腫瘍」は指定難病の「下垂体性 TSH 分泌亢進症」（指定難病 73）に分類される。

TSH 産生下垂体腫瘍の診断基準は国内外で同様であり、上述の検査所見及び症候を認めた場合に確定診断される[3)、4)]。

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[5)]。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が、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[6)]。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[7)]。この調査結果より、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%)］と推定した。

2.5.1.2　甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍の治療の現状と課題

TSH 産生下垂体腫瘍の治療の第一選択は手術による選択的腫瘍摘出術[1)]であるものの、手術を施行する患者では周術期における甲状腺クリーゼを回避する目的で手術前の薬物療法が必要とされる[8)]。また、手術による寛解率は約 6 割にとどまるとされ、手術後の残存腫瘍又は再発腫瘍、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)]。

国内外共に、TSH 産生下垂体腫瘍の薬物療法では、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[3)、10)]。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[11)]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[3)]。また、本邦の治療ガイドラインである「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）[4)]」では、「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。その他、手術が適応できない症例に対する選択肢としてガンマナイフ治療も挙げられている。

欧州をはじめ 30 の国又は地域ではランレオチドが TSH 産生下垂体腫瘍の適応として承認されているが、本邦では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医薬品は存在せず、適切な薬物療法を行える環境にない。本剤［ランレオチド・オートゲル剤（autogel-formulation：ATG 剤）］が TSH 産生下垂体腫瘍の適応を取得することで、治療の選択肢が広がり集学的な治療が可能となることが期待される。

2.5.1.3　申請医薬品の薬理学的分類

ランレオチドは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。

TSH 産生下垂体腫瘍の細胞表面には複数のソマトスタチン受容体（somatostatin receptor：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。ランレオチドは、sstr サブタイプのうち、sstr2 及び sstr5 に高い結合親和性を示し、ラット下垂体前葉に対してソマトスタチンと同程度の強い結合親和性を示す。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[12)、13)]。よって、ランレオチドは 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、かつ抗腫瘍効果を示すことにより、甲状腺中毒症状の改善及び腫瘍縮小効果を示すと考えられる。

ランレオチドは、その他にプロラクチン（prolactin：PRL）分泌抑制、インスリン分泌抑制傾向、グルカゴン分泌抑制、胃酸分泌抑制、水過分泌抑制、α-アミラーゼ分泌抑制傾向などのソマトスタチンが保持する作用を有することが示されている[14)、15)]。

2.5.1.4　臨床開発計画

本剤（28 日に 1 回投与の ATG 剤）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、諸外国で販売されている。

TSH 産生下垂体腫瘍については、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）］を用いた臨床試験（52030 ST 8069 試験：海外 069 試験）の結果に基づきイプセン社から効能追加の申請が行われ、PR 剤 30 mg が英国、仏国、及び蘭国をはじめ 30 の国又は地域で承認されている。また、ATG 剤を用いた TSH 産生下垂体腫瘍を対象とした臨床試験の結果はないが、蘭国では ATG 剤の剤形追加を申請した際に、TSH 産生下垂体腫瘍に対する ATG 剤の適応が認められている。

本邦では、本剤は 2012 年 6 月に「下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善 先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）」、2017 年 7 月に「膵・消化管神経内分泌腫瘍」の効能・効果で医薬品製造販売承認を取得している。

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。厚生労働省の「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、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）[16] ことを受け、帝人ファーマ株式会社（以下、申請者）は ITM-014T-301 試験（国内 301 試験）を計画した。日本人での TSH 産生下垂体腫瘍に対する本剤の投与経験が非常に少ないことから、本治験では日本人患者での本剤の有効性及び安全性を検討、確認する必要があると考えた。しかし、TSH 産生下垂体腫瘍の薬物療法に適応のある薬剤は本邦になく、実薬を対照とした試験は困難であり、TSH 産生下垂体腫瘍は患者数が臨床開発計画時の 2015 年時点で 157 名[6]、推定新規患者数は年間 29 名と稀な疾患であることから、プラセボ対照試験、二重盲検試験、及び規模の大きな試験（統計的に検証する試験や無作為化比較試験）を実施するのは実行上困難であると考えた。以上から、目標とする用法・用量で投与した際の日本人での TSH 産生下垂体腫瘍に対する本剤の有効性を確認し、かつ海外 069 試験結果とも比較検討できるよう、本治験は少数例の単一群、非盲検、第 III 相試験として計画した。厚生労働省から開発要請された適応症は「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）」であるが、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の施行前の患者では周術期における甲状腺クリーゼを回避するため薬物療法による甲状腺機能の改善が必要[8] であることから、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の施行状況を特定しない「TSH 産生下垂体腫瘍」を対象とすることとした。なお、治験計画時に参照した「TSH 産生下垂体腫瘍の診断の手引き（平成 22 年度改訂）[17]」が治験開始後、平成 30 年に改訂された[3] が、患者集団の選択にかかわる基準の変更はなく、当該治験では市販後に使用が予想される患者集団が組み入れられていると考えた。

また、本剤は平成 30 年 2 月 22 日に、予定される効能・効果を「TSH 産生下垂体腫瘍」とした希少疾病用医薬品に指定されている［(30 薬）第 408 号］。

上記経緯及び国内 301 試験の結果から、本剤の目標とする効能・効果は TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の施行状況を特定しない「TSH 産生下垂体腫瘍」とした。

本申請では、国内 301 試験を評価資料とし、海外 069 試験を参考資料とした。国内 301 試験は本申請では評価フェーズ（24 週間）及び延長フェーズ移行後の本剤投与開始 52 週後までの結果に基づき評価した。なお、本治験は、延長フェーズとして承認取得まで継続する計画のため、現在も実施中である。

本申請の臨床データパッケージを表 2.5-1 に示す。

表 2.5-1　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）安全性の解析対象集団

2.5.1.5　規制当局による助言

2.5.1.5.1　[redacted]相談[redacted] 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）（受付番号：第[redacted]号）

[redacted]について機構に相談し、以下の助言を得た。

(1) [redacted]について

- [redacted]。[redacted]すること。
- [redacted]と考える[redacted]と考える。以上を踏まえ、[redacted]すること。

(2) [redacted]は受け入れ可能だが、[redacted]と考える。

(3) [redacted]

[redacted]。

機構からの助言に対し、申請者は以下のように対応した。

(1) [redacted]と考える。一方で、[redacted]と考える。また、[redacted]と考える。[redacted]とされている。したがって[redacted]と考える。以上を踏まえ、[redacted]と考える。以上より、[redacted]と考える。

(2) [redacted]については、機構の意見を了解した。

(3) [redacted]について、機構の意見を了解し、[redacted]。

2.5.1.5.2　[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）（受付番号：第[redacted]号）

[redacted]について機構に相談し、以下の見解を得た。

(1) [redacted]について

- [redacted]は受入れ可能である。
- [redacted]

[redacted]ことは受入れ可能である。

(2) [redacted]について

- [redacted]は受入れ可能である。
- [redacted]は受入れ可能である。

(3) [redacted]について

[redacted]と考えるが、[redacted]。

申請者は機構の意見を了解した。

2.5.1.5.3　[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）（受付番号：第[redacted]号）

[redacted]について機構に相談し、[redacted]ことは受入れ可能であるとの見解を得た。

申請者は機構の意見を了解した。

2.5.1.6　倫理・GCP の遵守

すべての臨床試験は、「ヘルシンキ宣言」の精神及び「医薬品の臨床試験の実施基準（GCP）」を遵守して実施された。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本申請では、既承認の本剤を用いた国内 301 試験の成績を評価資料としているため、新たな生物薬剤学試験は実施していない。

国内 301 試験におけるヒト血清中ランレオチド濃度は、[redacted]（英国、[redacted]）［以下、[redacted]社］でバリデートした液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（liquid chromatography-tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）により測定した。国内

301 試験の分析済みヒト血清検体について incurred sample reanalysis（ISR）を実施し、初回定量値の再現性及び信頼性を確認した。また、本剤の既承認適応症の臨床試験におけるヒト血清中ランレオチド濃度との比較を行うために、国内 301 試験で用いた LC-MS/MS と既承認適応症の臨床試験で用いた放射免疫測定法（radioimmunoassay：RIA）とのクロスバリデーションを実施し、両分析法の定量値は比較可能であることを確認した。

国内 301 試験におけるヒト血清中抗ランレオチド抗体は、[redacted]社でバリデートした電気化学発光免疫測定法（electrochemiluminescence immunoassay：ECLIA）により測定した。

各分析法の詳細は［2.7.1 項］に示した。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本申請において、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験及び臨床薬理試験は新たに実施していない。ランレオチドの基本的な薬物動態（pharmacokinetics：PK）、並びにそれに影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因は、既承認適応症の非臨床試験成績、国内外の健康成人、先端巨大症患者、及び神経内分泌腫瘍患者を対象に実施した各臨床試験成績、並びに母集団 PK 解析の結果より評価しており、人種、年齢、性別、及び体重は用量調節が必要となる内因性要因にはならないことを確認している。なお、前回の既承認適応症の申請以後に有効性及び安全性に影響を及ぼしうる新たな薬物相互作用は特定されていない。また、既承認適応症の免疫原性評価の結果において、ランレオチドの PK、並びに有効性及び安全性に対する抗ランレオチド抗体の明らかな影響は認められていない。

本申請の TSH 産生下垂体腫瘍患者における臨床薬理評価では、国内 301 試験の成績を評価資料とし、海外 069 試験の成績を参考資料とした。国内 301 試験は本申請では評価フェーズ（24 週間）及び延長フェーズ移行後の本剤投与開始 52 週後までの結果に基づき評価した。なお、本治験は、延長フェーズとして承認取得まで継続する計画のため、現在も実施中である。各臨床試験の要約を表 2.5-2 に示す。

表 2.5-2　各臨床試験の要約

報告書番号 試験番号 評価／参考	実施地域	治験デザイン	使用薬剤	用法・用量 投与期間	PK 評価項目	PK 解析対象集団	PK 評価時点
［5.3.5.2-1-2］ ITM-014T-301 評価資料	国内	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	血清中ランレオチド濃度（C_{min}）	13 名 （薬物動態解析対象集団） 術前投与患者 a) 6 名 長期投与患者 b) 7 名	術前投与患者： 投与開始前、投与開始 4、8、12、16、20、及び 24 週後の投与前、並びに手術前検査の投与前 長期投与患者： 投与開始前、投与開始 4、8、12、16、20、及び 24 週後の投与前
［5.3.5.2-2］ 52030 ST 8069 参考資料	海外	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）	血漿中ランレオチド濃度（C_{min}）	16 名 （PPS）	投与開始 1、3、及び 6 ヵ月後の投与前

ATG 剤: autogel-formulation, PR 剤: prolonged release-formulation,
TSH: thyroid-stimulating hormone (thyrotropin), C_{min}: minimum concenctration, PPS: per protocol set.
a）術前投与患者：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
b）長期投与患者：上記に該当しない患者

2.5.3.1　各臨床試験の結果

2.5.3.1.1　国内 301 試験

日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に本剤 90 mg（開始用量）を反復深部皮下投与したときの血清中ランレオチドの最低濃度（minimum concenctration : C_{min}）［平均値 ± 標準偏差（被験者数）］は、初回投与 4 週後の $C_{min,4W}$ が 1.43 ± 0.95 ng/mL（13 名）であり、投与開始 16 週後（反復投与 4 回目の 4 週後）の $C_{min,16W}$ が 2.43 ± 1.05 ng/mL（7 名）であった。また、術前投与患者と長期投与患者の初回投与 4 週後の $C_{min,4W}$ は同程度であった。また、軽度腎機能障害患者（3 名）の $C_{min,16W}$ は、腎機能正常患者（4 名）に対して 1.56 倍高かったが、腎機能正常患者と軽度腎機能障害患者との間で投与期間中の有害事象の発現割合に大きな違いは認めなかった。抗ランレオチド抗体は、治験期間中に被験者 13 名中 4 名（30.8%）で陽性を示したが、本剤のランレオチドの PK、並びに有効性及び安全性に対する抗ランレオチド抗体の明らかな影響は認められなかった。

2.5.3.1.2　海外 069 試験

外国人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に PR 剤 30 mg を 14 日ごと、又は 14 日ごとから 10 日ごとに変更して 4 ヵ月以上反復筋肉内投与したとき、投与開始 6 ヵ月後の血漿中ランレオチドの C_{min}［平均値 ± 標準偏差（被験者数）］はそれぞれ 1.11 ± 0.86 ng/mL（4 名）及び 1.69 ± 1.37 ng/mL（4

名）であり、血漿中ランレオチドの C_{min} は 4 週間当たりの総投与量に応じて増加した。なお、海外 069 試験で抗ランレオチド抗体は測定しなかった。

2.5.3.1.3　既承認適応症患者とのヒト血清中ランレオチド濃度の比較

日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に本剤 90 mg を 4 週ごとに反復深部皮下投与したときの血清中ランレオチドの C_{min} 推移は、日本人及び外国人の先端巨大症患者に本剤を同一の用法・用量で継続投与したときの血清中ランレオチドの C_{min} 推移と同様であり、反復投与 4 回目でほぼ定常状態に達したと考えられた。また、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に本剤 90 mg を 4 週ごとに反復深部皮下投与したときのランレオチドの PK は、日本人及び外国人の先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者に本剤を同一の用法・用量で継続投与したときのランレオチドの PK と類似していると考えられた。

2.5.3.2　臨床薬理評価のまとめ

日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に本剤 90 mg を 4 週ごとに反復深部皮下投与したときの血清中ランレオチドの C_{min} 推移は、日本人及び外国人の先端巨大症患者に本剤を同一の用法・用量で継続投与したときの C_{min} 推移と同様であり、反復投与 4 回目でほぼ定常状態に達したと考えられた。また、TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤の PK は、既承認適応症患者（先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者）における本剤の PK と類似していると考えられた。

ランレオチドの PK に影響を及ぼす内因性要因を日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者において検討した結果、腎機能の低下（軽度腎機能障害）による C_{min} の増加傾向が認められたが、腎機能正常患者と軽度腎機能障害患者との間で投与期間中の有害事象の発現割合に大きな違いは認めなかった。

本剤のランレオチドの PK、並びに有効性及び安全性に対する抗ランレオチド抗体の明らかな影響は認められなかった。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　臨床試験の背景

TSH 産生下垂体腫瘍に対する本剤の有効性は、国内 301 試験の結果で評価した。7～14 日ごとに 1 回投与する PR 剤の TSH 産生下垂体腫瘍に対する有効性を検討した海外 069 試験は参考資料とした。

国内 301 試験は本申請では評価フェーズ（24 週間）及び延長フェーズ移行後の本剤投与開始 52 週後までの結果に基づき評価した。なお、本治験は、延長フェーズとして承認取得まで継続する計画のため、現在も実施中である。

各臨床試験の要約を表 2.5-3 に示す。

表 2.5-3　各臨床試験の要約

報告書番号 試験番号 評価／参考	実施 地域	治験 デザイン	使用 薬剤	用法・用量 投与期間	主要評価項目	有効性 解析対象集団
［5.3.5.2-1-2］ ITM-014T-301 評価資料	国内	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	血中 TSH 濃度 血中 FT3 濃度 血中 FT4 濃度	FAS：13 名 術前投与患者 a) 6 名 長期投与患者 b) 7 名 PPS：11 名 術前投与患者 a) 6 名 長期投与患者 b) 5 名
［5.3.5.2-2］ 52030 ST 8069 参考資料	海外	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）	血中 TSH 濃度 血中 α サブユニット濃度 血中 FT3 濃度 血中 FT4 濃度	ITT：19 名 PPS：16 名

ATG 剤: autogel-formulation, PR 剤: prolonged release-formulation,
TSH: thyroid-stimulating hormone (thyrotropin), FT3: free triiodothyronine, FT4: free thyroxine,
FAS: Full Analysis Set, PPS: Per protocol set, ITT: intention to treat.
a）術前投与患者：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
b）長期投与患者：上記に該当しない患者

2.5.4.2　各臨床試験の結果

2.5.4.2.1　国内 301 試験

2.5.4.2.1.1　試験デザイン

本治験は、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 相試験である。

本剤の剤形及び性状は、以下のとおりである。

- 治験成分記号：ITM-014
- 一般名：　ランレオチド酢酸塩（Lanreotide Acetate）
- 含量：　ランレオチドとして 60 mg、90 mg、120 mg の製剤があり、いずれもランレオチド濃度は 0.246 mg/mg である。

本治験では、本剤を 4 週ごとに 1 回、深部皮下投与することとした。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［2.7.3.1.1 項］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（術前投与患者では、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術が施行できると治験担当医師が判断し治験薬の投与を終了するまで；最短で 3 週間、最長で 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。

対象疾患に関する主な組入れ基準として、以下を設定した。

- 「TSH 産生下垂体腫瘍の診断の手引き（平成 22 年度改訂）」[17] に従い、治験担当医師が TSH 産生下垂体腫瘍の「確実例」又は「ほぼ確実例」に該当すると診断した患者
- 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
- 本登録前検査日の 1 週以内にオクトレオチド酢酸塩注射液を使用していない患者
- 本登録前検査日の 8 週以内に持続性ソマトスタチンアナログ徐放性製剤を使用していない患者
- 本登録前検査日の 8 週以内に下垂体腫瘍に対する手術を施行していない患者
- 本登録前検査日の 52 週以内に下垂体腫瘍に対する放射線治療を施行していない患者

目標被験者数は、以下のとおり設定した。

8 名以上：i）と ii）を合わせた被験者数

i）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（術前投与患者）：3 名以上

ii）i）に該当しない患者（長期投与患者）：5 名以上

主要評価項目の解析として、本剤投与開始前検査（ベースライン）及び各評価時点（本剤投与開始 4、8、12、16、20、24 週後、以後 12 週ごと、及び最終時*、以下同様）での測定値について、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、標準誤差、中央値、最小値、最大値、上側四分位点、及び下側四分位点）を算出することとした。また、ベースライン及び各評価時点での測定値が基準範囲内であった被験者の割合を算出することとした。

*：本剤投与開始 52 週後までの各被験者の最終評価時点を最終時とした。

解析対象集団として、以下を設定した。

- 最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）：
  本登録された被験者のうち、本剤の投与が一度でもあり、投与後の有効性評価が存在する被験者の集団。有効性評価項目の主要解析対象集団とした。
- 治験実施計画書適合集団（per protocol set：PPS）：
  FAS のうち治験実施計画書からの大きな逸脱のある被験者を除いた集団。有効性評価項目の副次解析対象集団とした。
- 薬物動態解析対象集団
  本登録された被験者のうち、投与後の薬物動態評価が存在する被験者の集団
- 安全性解析対象集団
  本登録された被験者のうち、本剤の投与が一度でもあり投与後の安全性評価が存在する被験者の集団

詳細は［2.7.3.1.1 項］に示した。

2.5.4.2.1.2　有効性の結果

長期投与患者では、「本剤投与開始 52 週後までの最終時」は有効性のデータが存在する「本剤投与開始 48 週後」の時点で評価した。

（1）血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度

1 名の被験者で、ベースラインの血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度が他の被験者と比較して大きく異なったため、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度は平均値ではなく中央値で評価した。

1）測定値

i）被験者全体

主解析（FAS）の被験者全体（13 名）では、血中 TSH 濃度の測定値の中央値（下側四分位点～上側四分位点）（以下同様）は、ベースライン、本剤投与開始 4、8、12、16、20、24、36、48 週後、及び最終時（以下同様）でそれぞれ、3.49（2.72～7.08）、1.90（1.22～3.74）、2.13（1.30～4.07）、2.05（1.34～3.64）、2.15（1.78～5.02）、1.97（1.77～3.39）、3.15（2.23～5.29）、2.96（2.25～3.45）、2.97（2.04～3.35）、及び 2.01（0.61～3.13）μIU/mL であった。血中 FT3 濃度の測定値は、それぞれ 5.12（4.70～6.43）、3.61（2.76～4.08）、3.49（2.94～4.54）、3.55（2.57～4.41）、3.30（3.09～4.49）、3.41（3.26～4.62）、3.79（3.09～4.38）、3.19（2.82～3.96）、3.36（3.05～3.86）、及び 3.33（2.70～3.86） pg/mL であった。血中 FT4 濃度の測定値は、それぞれ 2.25（1.85～2.71）、1.29（1.23～1.87）、1.43（1.29～1.68）、1.33（1.18～1.72）、1.28（1.08～2.55）、1.26（1.17～2.55）、1.34（1.29～1.47）、1.19（1.12～1.61）、1.16（1.04～1.48）、及び 1.23（1.18～1.58） ng/dL であった。被験者全体では、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。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。

ii）術前投与患者

術前投与患者（6/13 名）は、いずれも本剤投与開始 16 週後までに本剤の投与を終了したため、本剤投与開始 16 週後以降の結果を有する被験者はいなかった。術前投与患者での血中 TSH 濃度の測定値の中央値（最小値～最大値）（以下同様）は、ベースライン、本剤投与開始 4、8、12 週後、及び最終時（以下同様）でそれぞれ、3.59（1.52～10.20）、1.25（0.04～5.05）、1.19（1.07～1.30）、0.98（0.61～1.34）、及び 0.76（0.04～5.05）μIU/mL であった。血中 FT3 濃度の測定値は、それぞれ 5.80（4.70～8.24）、3.02（2.56～4.98）、2.90（2.31～3.49）、2.92（2.29～3.55）、及び 2.99（2.29～4.98） pg/mL であった。血中 FT4 濃度の測定値は、それぞれ 2.44（1.88～3.03）、

1.43（1.21～1.98）、1.37（1.12～1.62）、1.45（1.18～1.72）、及び 1.34（1.18～1.98）ng/dL であった。術前投与患者では、被験者全体と同様、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。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、手術施行前の最終時まで基準範囲内であった。

iii）長期投与患者

長期投与患者（7/13 名）では、血中 TSH 濃度の測定値の中央値（最小値～最大値）（以下同様）は、ベースライン、本剤投与開始 4、8、12、16、20、24、36、48 週後、及び最終時（以下同様）でそれぞれ、3.08（0.74～10.20）、2.36（0.10～7.54）、2.88（0.07～8.09）、2.41（0.03～5.69）、2.15（0.01～5.41）、1.97（0.01～5.78）、3.15（1.41～7.03）、2.96（1.77～8.22）、2.97（2.01～8.64）、及び 2.81（0.01～8.64）μIU/mL であった。血中 FT3 濃度の測定値は、それぞれ 4.86（4.11～18.50）、3.89（2.73～14.60）、4.05（2.81～19.20）、3.68（2.26～16.10）、3.30（2.83～14.90）、3.41（3.01～18.30）、3.79（2.68～5.61）、3.19（2.59～4.85）、3.36（2.45～5.30）、及び 3.38（2.45～18.30）pg/mL であった。血中 FT4 濃度の測定値は、それぞれ 1.85（1.35～6.61）、1.29（1.10～4.44）、1.43（1.12～5.61）、1.33（0.85～7.53）、1.28（0.95～4.91）、1.26（1.02～5.90）、1.34（0.91～2.92）、1.19（1.05～2.55）、1.16（1.03～2.47）、及び 1.22（1.03～5.90）ng/dL であった。長期投与患者では、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 48 週後まで基準範囲内を維持した。

副解析（PPS）の結果も、いずれも主解析（FAS）の結果と同様の傾向を示した。

2）基準範囲内であった被験者の割合

血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の基準値は、それぞれ 2.30～4.30 pg/mL、及び 0.90～1.70 ng/dL である。

主解析（FAS）の被験者全体（13 名）では、血中 FT3 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時で 1/13 名（7.7%）及び 9/13 名（69.2%）であり、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 8 名増加した。血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時で 2/13 名（15.4%）及び 10/13 名（76.9%）であり、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 8 名増加した。

術前投与患者（6/13 名）では、血中 FT3 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び最終時で 0/6 名（0.0%）及び 4/6 名（66.7%）であり、ベースラインと比較して最終時で 4 名増加した。血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベ

ースライン及び最終時で 0/6 名（0.0%）及び 5/6 名（83.3%）であり、ベースラインと比較して手術施行前の最終時で 5 名増加した。

長期投与患者（7/13 名）では、血中 FT3 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び本剤投与開始 48 週後で 1/7 名（14.3%）及び 5/6 名（83.3%）であり、ベースラインと比較して本剤投与開始 48 週後で 4 名増加した。血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び本剤投与開始 48 週後で 2/7 名（28.6%）及び 5/6 名（83.3%）であり、ベースラインと比較して本剤投与開始 48 週後で 3 名増加した。

副解析（PPS）の結果も、いずれも主解析（FAS）の結果と同様の傾向を示した。

（2）下垂体腫瘍サイズ

1 名の被験者で、ベースラインの下垂体腫瘍サイズ（体積）が他の被験者と比較して著しく大きかったため、下垂体腫瘍サイズ（体積）の測定値は平均値ではなく中央値で評価した。

主解析（FAS）の被験者全体（13 名）では、下垂体腫瘍サイズ（体積）の測定値の中央値（下側四分位点～上側四分位点）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（0.51～3.59）及び 0.88（0.40～3.12）cm^3 であった。下垂体腫瘍サイズ（体積）のベースラインから本剤投与開始 52 週後までの最終時までの変化率の中央値（下側四分位点～上側四分位点）は−23.82%（−38.11%～−19.78%）であった。

術前投与患者（6/13 名）及び長期投与患者（7/13 名）のいずれも、全例で下垂体腫瘍サイズ（体積）が縮小した。

（3）TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状

主解析（FAS）での 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）すべての合計スコア［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本剤投与開始 52 週後までの最終時で低下（改善）した。合計スコアは、本剤投与開始 4 週後（投与回数 1 回）から低下（改善）した。

（4）他の血中内分泌ホルモン濃度及びホルター心電図

主解析（FAS）での成長ホルモン（growth hormone：GH）、PRL、インスリン様成長因子-I（insulin-like growth factor -I：IGF-I）について、本剤投与後に低下を認めた被験者がいたが、治験担当医師が有害事象と判断した変動はなかった。また他の内分泌ホルモン濃度について、治験担当医師が有害事象と判断した変動はなかった。

ホルター心電図は評価フェーズ（本剤投与開始 24 週後まで）のみ測定した。主解析（FAS）での平均心拍数は、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。平均心拍数［平均値 ± 標準偏差（中央値）］は、ベースライン及び評価フェーズの最終時でそれぞ

れ、81.8 ± 13.8（81.2）及び 69.7 ± 12.2（69.2）拍／分であった。24 時間のホルター心電図の測定時に計測された不整脈所見のうち、「洞性徐脈」1 件を治験担当医師が有害事象と判断した。その他に治験担当医師が有害事象と判断した所見はなかった。

詳細は［2.7.3.2.1 項］に示した。

2.5.4.2.2　海外 069 試験

2.5.4.2.2.1　試験デザイン

本治験は、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）、及び安全性を評価する非盲検、非対照、多施設共同、第 III 相試験である。

本治験では、PR 剤 30 mg を 14 日ごとに 1 回、筋肉内投与することとした。初回投与の 1 ヵ月後に血中 FT3 濃度が実施医療機関での基準値上限を超えている場合は、投与頻度を増やし、10 日ごとに 1 回投与することとした。投与期間は 6 ヵ月間とした。ATG 剤及び PR 剤のランレオチドの全身曝露量の類似性は、海外で健康成人の AUC データに基づき確認されており、PR 剤 30 mg の 14 日ごとに 1 回の投与は ATG 剤 60 mg の 4 週ごとに 1 回の投与におおむね相当し、PR 剤 30 mg の 10 日ごとに 1 回の投与は ATG 剤 90 mg の 4 週ごとに 1 回の投与におおむね相当する［1.13.1-1-3 項　先端巨大症・下垂体性巨人症 CTD2.7.1.3.4］。

対象疾患に関する主な組入れ基準として、以下を設定した。

i）以下の基準により原発性 TSH 産生下垂体腫瘍と診断されている患者
- 不適切 TSH 分泌症候群（血中甲状腺ホルモン濃度は高値を示すにもかかわらず、血中 TSH 濃度は低値を示していない）を認める
- コンピュータ連動断層撮影（computed tomography：CT）又は磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging：MRI）検査で下垂体腫瘍を認める

ii）下垂体腫瘍に対する手術を受けたことのない患者、又は 1 ヵ月以内に下垂体腫瘍に対する手術を受けていない患者

iii）下垂体腫瘍に対する放射線治療を受けたことのない患者、又は 1 年以内に下垂体腫瘍に対する放射線治療を受けていない患者

iv）15 日以内に他のソマトスタチンアナログ（速放性製剤）又は 1 ヵ月以内に他のソマトスタチンアナログ（徐放性製剤）を使用していない患者

v）ドパミン作動薬を使用している場合は、3 ヵ月以上前から使用しており、治験期間中は用法用量を変更しない患者。もし治験担当医師が登録前にドパミン作動薬の中止を望む場合は、15 日以上のウォッシュアウト期間を設けた患者

vi）1 ヵ月以内に合成甲状腺ホルモン製剤を使用していない患者

主要評価項目の解析として、D0（治験薬投与開始前検査）、M1（治験薬投与開始 1 ヵ月後）、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）、及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）での測定値について、被験者数、平均値、標準誤差、標準偏差、中央値、及び範囲を示すこととした。

解析対象集団として、以下を設定した。

- Intention to treat（ITT）集団：
  治験に参加した被験者のうち、PR 剤の投与が一度でもあった被験者の集団。有効性評価項目の主要解析対象集団とした。
- PPS：
  ITT 集団のうち選択基準及び除外基準を満たした被験者の集団。有効性評価項目の副次解析対象集団とした。

詳細は［2.7.3.1.1 項］に示した。

2.5.4.2.2.2　有効性の結果

（1）血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度

末梢性の甲状腺機能低下症の 1 名の血中 TSH 濃度が他の被験者と比較して大きく異なったため、主解析（ITT 集団）での有効性の結果は中央値に基づいて解析した。

主解析（ITT 集団：19 名）での血中 TSH 濃度の測定値の中央値（最小値～最大値）（以下同様）は、D0（治験薬投与開始前検査）、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）、及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）（以下同様）でそれぞれ、2.3（1.1～46.0）、1.6（0.4～28.0）、及び 1.5（0.6～79.0） μUI/mL であった。血中 FT3 濃度の測定値は、それぞれ 7.9（2.4～11.6）、3.8（2.1～8.1）、及び 4.2（2.5～8.0） pg/mL であった。血中 FT4 濃度の測定値は、それぞれ 28.0（4.9～40.0）、14.0（3.2～32.4）、及び 12.5（2.3～34.5） pg/mL であった。

血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の中央値は、治験薬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。

副解析（PPS）の結果も、いずれも主解析（ITT 集団）の結果と同様の傾向を示した。

（2）ホルモンの過剰分泌による症状

主解析（ITT）での体重は、治験薬投与後のいずれの評価時点でもベースラインからの変化は小さかった。

主解析（ITT）での臨床症状 6 項目の合計スコア（発汗増加、下痢、熱恐怖症、無力症、便秘、及び頭痛）［平均値 ± 標準偏差（中央値）］は、D0、M1、M3、及び M6 でそれぞれ、4.5 ± 3.5（4）、2.6 ± 3.2（2）、2.7 ± 3.3（2）、及び 2.3 ± 2.1（2）であり、治験薬投与後のすべての評価時点でベースラインから低下（改善）した。

主解析（ITT）での心拍数［平均値 ± 標準偏差（中央値）］は、D0、M1、M3、及び M6 で、それぞれ 77.8 ± 13.2（75）、70.0 ± 11.4（69.5）、68.9 ± 9.2（65）、及び 70.0 ± 14.0（65）拍／分であり、治験薬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。

登録時に甲状腺エコーを測定した 17 名のうち、M6 でも測定したのは 13 名であった。甲状腺サイズを直径で示した被験者と体積で示した被験者がおり、それぞれ算出方法が異なるため、甲状腺サイズの記述統計量は算出できなかった。

（3）腫瘍症候群の発現

下垂体腫瘍サイズ［平均値±標準偏差（中央値）］は、D0 及び M6 で 1.4±0.8（1.3）及び 1.2±0.8（1）cm であり、D0 と比較して M6 で縮小した。

視野検査の結果、1 名の被験者で、PR 剤投与後（M6）に新たに異常を認めた［左眼の弓形暗点（arcuate scotoma）の悪化］。D0 で異常を認めた 3 名のうち、1 名は治験を中止したため M6 での経過は確認せず、残る 2 名は M6 でも異常を認めた。

詳細は［2.7.3.2.2 項］に示した。

2.5.4.3　試験間での有効性の比較

国内 301 試験及び海外 069 試験は、試験間で被験薬の製剤及び用法・用量が異なるため、併合解析は実施せず、試験ごとに個別に評価することとした。

2.5.4.3.1　血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度

国内 301 試験の主解析（FAS）では、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値の中央値は、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［2.7.3.3.2.1 項］。

海外 069 試験の主解析（ITT 集団）では、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値の中央値は、治験薬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［2.7.3.3.2.1 項］。

2.5.4.3.2　下垂体腫瘍サイズ

国内 301 試験の主解析（FAS）では、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本剤投与開始 52 週後までの最終時で縮小した［2.7.3.3.2.2 項］。

海外 069 試験の主解析（ITT 集団）では、下垂体腫瘍サイズの中央値は、D0 と比較して M6 で縮小した［2.7.3.3.2.2 項］。

2.5.4.3.3　TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状

国内 301 試験の主解析（FAS）では、臨床症状 6 項目の合計スコア（発汗増加、下痢、発熱、無力症、便秘、及び頭痛）は、本剤投与開始 8 週後を除き、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（改善）した［2.7.3.3.2.3 項］。

海外 069 試験の主解析（ITT 集団）では、臨床症状 6 項目の合計スコア（発汗増加、下痢、発熱、無力症、便秘、及び頭痛）は、治験薬投与後のすべての評価時点でベースラインから低下（改善）した［2.7.3.3.2.3 項］。

以上、海外 069 試験の有効性の成績は国内 301 試験の成績を支持するものであった。

2.5.4.3.4　部分集団解析

国内 301 試験の主解析（FAS）では、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度のサブグループ解析［性別、年齢、治験参加前の TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の有無、併用制限薬使用の有無、sstr 発現の有無、Knosp 分類、腎機能障害の程度（推算糸球体ろ過量及びクレアチニンクリアランス）、及び肝機能障害の程度］では、被験者全体の結果と異なる傾向を示す部分集団の存在は示唆されなかった［2.7.3.3.3 項］。

海外 069 試験では、部分集団解析は実施しなかった［2.7.3.3.3 項］。

2.5.4.3.5　その他の情報源（文献情報）

TSH 産生下垂体腫瘍患者に対するランレオチド製剤の有効性及び安全性が評価された国内外の文献を調査した。国内外で複数の症例報告（15 報）が報告されており、TSH 産生下垂体腫瘍患者に対して ATG 剤及び PR 剤を投与したときの有効性及び安全性が評価され、甲状腺機能及び腫瘍サイズの良好なコントロール、並びに忍容性が示された。これらの報告は国内外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。詳細は［2.7.3.3.4 項］に示した。

2.5.4.4　効果の持続、耐薬性

国内 301 試験では、長期投与患者（7/13 名）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、本剤投与開始 52 週後までの投与を完了し、本剤の投与を継続中である。長期投与患者では、本剤の有効性は本剤投与開始 52 週後の最終時まで維持され、耐薬性を認めなかった［2.7.3.5.1 項］。

国内 301 試験では、治験期間中に 13 名中 4 名で抗ランレオチド抗体陽性を認めた。4 名のうち 1 名は、ベースラインで抗ランレオチド抗体陽性を認めた。治験期間中に抗ランレオチド抗体陽性を認めた被験者は、いずれも有効性の欠如を認めなかった［2.7.3.5.2 項］。

2.5.4.5　有効性評価のまとめ

国内 301 試験では、主要評価項目である血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度について、被験者全体（13 名）では、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。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 週後の最終時まで基準範囲内を維持した。術前投与患者（6/13 名）／長期投与患者（7/13 名）別の結果も同様の傾向を示した。

被験者全体（13 名）では、血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度について、本剤投与開始 52 週後の最終時で基準範囲内であった被験者数はそれぞれ 9 名及び 10 名で、ベースラインと比較していずれも 8 名増加した。術前投与患者（6/13 名）／長期投与患者（7/13 名）別の結果も同様の傾向を示した。

被験者全体（13 名）では、下垂体腫瘍サイズ（体積）の中央値は、術前投与か長期投与かを問わず、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。

被験者全体（13 名）では、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）すべての合計スコアは、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低下（改善）した（2.5.4.2.1.2 項）。

海外 069 試験の有効性の成績も、国内 301 試験の成績を支持するものであった（2.5.4.3 項）。

効果の持続、耐薬性について、国内 301 試験の長期投与患者（7/13 名）では、本剤の有効性は本剤投与開始 52 週後の最終時まで維持され、耐薬性を認めなかった。抗原性について、国内 301 試験では、治験期間中に 13 名中 4 名で抗ランレオチド抗体陽性を認めたものの、いずれも有効性の欠如を認めなかった。（2.5.4.4 項）

以上より、本剤は、術前投与患者及び長期投与患者のいずれに対しても、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」を可能とすることが示唆された。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　臨床試験の背景

TSH 産生下垂体腫瘍に対する本剤の安全性は、国内 301 試験の結果で評価した。7～14 日ごとに 1 回投与する PR 剤の TSH 産生下垂体腫瘍に対する安全性を検討した海外 069 試験は参考資料とした。

国内 301 試験は本申請では評価フェーズ（24 週間）及び延長フェーズ移行後の本剤投与開始 52 週後までの結果に基づき評価した。なお、本試験は、延長フェーズとして承認取得まで継続する計画のため、現在も実施中である。

各臨床試験の要約を表 2.5-4 に示す。

表 2.5-4　各臨床試験の要約

報告書番号 試験番号 評価／参考	実施 地域	治験 デザイン	使用 薬剤	用法・用量 投与期間	主な安全性の評価 項目	安全性の 解析対象集団
［5.3.5.2-1-2］ ITM-014T-301 評価資料	国内	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	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 標準 12 誘導心電図 腹部（胆嚢）エコー 抗ランレオチド抗体	13 名 術前投与患者 [a] 6 名 長期投与患者 [b] 7 名
［5.3.5.2-2］ 52030 ST 8069 参考資料	海外	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）	有害事象 臨床検査 血圧 胆嚢エコー	19 名

ATG 剤: autogel-formulation, PR 剤: prolonged release-formulation, TSH: thyroid-stimulating hormone (thyrotropin).
a）術前投与患者：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
b）長期投与患者：上記に該当しない患者

2.5.5.2　各臨床試験の結果

2.5.5.2.1　安全性評価計画

国内 301 試験及び海外 069 試験は、試験間で被験薬の製剤及び用法・用量が異なるため、併合解析は実施せず、試験ごとに個別に評価することとした。

有害事象名は、両試験とも Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）/J version 22.0 の器官別大分類（System Organ Class：SOC）及び基本語（Preferred Term：PT）で読み替えた。

詳細は［2.7.4.1.1.2 項］に示した。

2.5.5.2.2　曝露状況

国内 301 試験では、本剤を投与した 13 名の曝露期間（投与回数×4 週間）の平均値は約 8 ヵ月であった（平均値 ± 標準偏差：31.9 ± 23.3 週間、中央値：51.1 週間、及び最小値～最大値：4 週間～54 週間）。

13 名のうち 8 名は本剤 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 名は本剤 60 mg に減量し、1 名は本剤 120 mg に増量した。本剤 90 mg を継続した 8 名のうち、6 名が術前投与患者であった。6 名のうち 4 名は本剤 90 mg を 4 週間（1 回）投与後に投与を終了し、残る 2 名は本剤 90 mg を 16 週間（4 回）投与後に投与を終了した。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。

本剤 90 mg の曝露期間の平均値 ± 標準偏差は 22.8 ± 19.6 週間（中央値：16.0 週間、最小値～最大値：4 週間～52 週間）、本剤 60 mg の曝露期間の平均値 ± 標準偏差は 28.0 ± 16.0 週間（中央値：36.0 週間、最小値～最大値：4 週間～36 週間）、本剤 120 mg の曝露期間の平均値は 4.0 週間（中央値：4.0 週間、最小値～最大値：4 週間～4 週間）であった［2.7.4.1.2 項］。

海外 069 試験では、PR 剤を投与した 19 名の曝露期間の平均値は約 6 ヵ月であった（平均値 ± 標準偏差：178.1 ± 38.7 日、中央値：183 日、及び最小値～最大値：28 日～229 日）。PR 剤を投与した 19 名のうち、治験を中止した 2 名を除く 17 名（89.5%）が投与を完了した。このうち、9 名は 14 日ごとに 6 ヵ月間投与し、3 名は 14 日ごとに 1 ヵ月間投与したものの血中 FT3 濃度が上昇したため、その後は 10 日ごとに 5 ヵ月間投与し、残る 5 名は血中 FT3 濃度の上昇を認めたものの投与頻度を増やすのが 1 ヵ月遅れ、14 日ごとに 2 ヵ月間、その後は 10 日ごとに 4 ヵ月間投与した［2.7.4.1.2 項］。

2.5.5.2.3　人口統計学的特性及びその他の特性

治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性の詳細は、［2.7.3.3.1 項］に示した。

2.5.5.2.4　有害事象

2.5.5.2.4.1　有害事象の解析

（1）有害事象の概略

国内 301 試験では、有害事象は投与量別及び全体で集計した。投与量別の集計は各有害事象発現前の直近の投与量に基づき集計した。有害事象は 92.3%（12/13 名）に、副作用は 92.3%（12/13 名）に発現した。各有害事象発現前の直近の投与量ごとの発現割合は、本剤 120 mg では 0.0%（0/1 名）、本剤 90 mg では 92.3%（12/13 名）、本剤 60 mg では 75.0%（3/4 名）であった。なお、直近の投与量が 120 mg の有害事象の発現割合は、本剤投与開始 48 週後から 52 週後まで本剤 120 mg を投与した 1 名の 4 週間のみの曝露期間における成績である。重症度が高度の有害事象は発現しなかった。重篤な有害事象は 23.1%（3/13 名）に発現した。治験薬の減量に至った有害事象は 30.8%（4/13 名）に発現した［2.7.4.2.1.1.1 項］。

海外 069 試験では、ソマトスタチンアナログの既知の有害事象［「下痢」、「便秘」、「腹痛」、及び注射部位の局所反応（「注射部位疼痛」、「注射部位紅斑」、及び「注射部位硬結」）］の重症度が高度の有害事象は発現しなかった。また重篤な有害事象、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は発現しなかった。その他の有害事象の発現割合は 31.6%（6/19 名）であった。重症度が高度の有害事象及び重篤な有害事象は発現しなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 5.3%（1/19 名）に発現した［2.7.4.2.1.1.1 項］。

（2）2 名以上に発現した有害事象

国内 301 試験では、2 名以上に発現した有害事象（PT）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。重篤なものはなかった［2.7.4.2.1.1.2 項］。

海外 069 試験では、ソマトスタチンアナログの既知の有害事象（PT）のうち、「便秘」以外の有害事象は 2 名以上に発現した。2 名以上に発現した有害事象（PT）の最も高頻度に発現した時期の発現割合は、「下痢」が 78.9%（15/19 名）、「腹痛」が 68.4%（13/19 名）、「注射部位疼痛」が 47.4%（9/19 名）、「注射部位硬結」が 35.3%（6/17 名）、「注射部位紅斑」が 11.1%（2/18 名）であった。その他の有害事象のうち 2 名以上に発現した有害事象は、「悪心」及び「腹部膨満」［いずれも 10.5%（2/19 名）］であった［2.7.4.2.1.1.2 項］。

(3) 発現時期別の有害事象

国内 301 試験では、有害事象全体の発現時期別の発現割合は、「初回投与開始日から本剤投与開始 85 日後」で 92.3%（12/13 名）、「本剤投与開始 86 日後から 169 日後」で 77.8%（7/9 名）、「本剤投与開始 170 日後から 253 日後」で 28.6%（2/7 名）、「本剤投与開始 254 日後から 337 日後」で 42.9%（3/7 名）、「本剤投与開始 338 日後から 421 日後」で 14.3%（1/7 名）であり、「初回投与開始日から本剤投与開始 85 日後」の発現割合が最も高かった。他の発現時期と比較して「初回投与開始日から本剤投与開始 85 日後」の発現割合が高かった（他の発現時期と比較して発現例数の差を 2 名以上認めた、以下同様）有害事象（PT）は、「下痢」［「初回投与開始日から本剤投与開始 85 日後」の発現割合（以下同様）は、76.9%（10/13 名）］、「白色便」［30.8%（4/13 名）］、「注射部位硬結」［23.1%（3/13 名）］、「頭痛」、及び「注射部位そう痒感」［いずれも 15.4%（2/13 名）］であり、「白色便」を除き、いずれの有害事象も初発時期は本剤投与開始 85 日後までであった。

他の発現時期と比較して「本剤投与開始 86 日後から 169 日後」の発現割合が高かった有害事象（PT）は、「グリコヘモグロビン増加」［「本剤投与開始 86 日後から 169 日後」の発現割合は 22.2%（2/9 名）］であった。

他の発現時期と比較して「本剤投与開始 170 日後から 253 日後」、「本剤投与開始 254 日後から 337 日後」、及び「本剤投与開始 338 日後から 421 日後」の発現割合が高かった有害事象は認めなかった。

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。［2.7.4.2.1.1.4 項］。

海外 069 試験では、ソマトスタチンアナログの既知の有害事象のうち、時期ごとの発現割合で変化を認めた事象（PT）は「腹痛」及び「下痢」であり、いずれも M3 及び M6 と比較して M1 で高かった。その時期ごとの発現割合は M1、M3、及び M6 でそれぞれ、「腹痛」は 68.4%（13/19 名）、50.0%（9/18 名）、及び 52.9%（9/17 名）、「下痢」は 78.9%（15/19 名）、66.7%（12/18 名）、及び 58.8%（10/17 名）であった。その他の有害事象では、発現時期別の発現割合は M1、M3、及び M6 でそれぞれ、26.3%（5/19 名）、10.5%（2/19 名）、及び 10.5%（2/19 名）であった。このうち、他の発現時期と比較して M1 の発現割合が高かった有害事象（PT）は「悪心」であった［2.7.4.2.1.1.4 項］。

(4) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）

国内 301 試験では、副作用は 92.3%（12/13 名）に発現した。最も高頻度に発現した副作用（PT）は「下痢」［76.9%（10/13 名）］であり、その他に 2 名以上に発現した副作用（PT）は、「白色便」［38.5%（5/13 名）］、「胆石症」及び「注射部位硬結」［いずれも 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［2.7.4.2.1.1.5 項］。

海外 069 試験では、ソマトスタチンアナログの既知の有害事象（PT）（すべて副作用）の最も高頻度に発現した時期の発現割合は、「下痢」が 78.9%（15/19 名）、「腹痛」が 68.4%（13/19 名）、「注射部位疼痛」が 47.4%（9/19 名）、「注射部位硬結」が 35.3%（6/17 名）、「注射部位紅斑」が 11.1%（2/18 名）、「便秘」が 5.9%（1/17 名）であった。その他の有害事象のうち、因果関係が「possible（関連があるかもしれない）」と判定された有害事象の発現割合は 15.8%（3/19 名）、「probable（おそらく関連あり）」と判定された有害事象の発現割合は 10.5%（2/19 名）であり、このうち 2 名以上に発現した有害事象（PT）は、「悪心」10.5%（2/19 名）であった［2.7.4.2.1.1.5 項］。

2.5.5.2.4.2　死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.5.2.4.2.1　死亡

国内 301 試験及び海外 069 試験で、死亡した被験者はいなかった［2.7.4.2.1.2 項］。

2.5.5.2.4.2.2　重篤な有害事象

国内 301 試験では、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）。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。

海外 069 試験では、重篤な有害事象は発現しなかった［2.7.4.2.1.3 項］。

2.5.5.2.4.2.3　その他の重要な有害事象

重要な有害事象は、「治験薬の投与中止、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象」及び「特に注目すべき有害事象」と定義した。

（1）治験薬の投与中止、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象

国内 301 試験では、治験薬の減量に至った有害事象は、全体で 30.8%（4/13 名）の被験者に発現した。これらの事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、いずれも非重篤であった。転帰は 3 名（「筋痙縮」、「グリコヘモグロビン増加」、及び「洞性徐脈」が各 1 名）が未回復、1 名（「口腔咽頭不快感」、「下痢」、及び「倦怠感」）が回復であった。これらの事象は、いずれも本剤との因果関係は「関連あり」と判断された。治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象は発現しなかった。その他、1 名で血中 FT4 濃度が基準値を超えたが、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。その後、「軟便」1 件は継続していたものの、増量による悪化又は胃腸障害に関連する新たな有害事象の発現リスクより甲状腺ホルモンのコントロールを優先すべきと治験担当医師は判断したため、本剤投与開始 48 週後に 120 mg に増量した。増量後、本剤投与開始 52 週後までに「軟便」の悪化又は胃腸障害関連の新たな有害事象の発現は認めなかった。胃腸障害に関連する事象などの有害事象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の用量を調節することで甲状腺機能や腫瘍サイズを管理することが可能であると考える［2.7.4.2.1.4.1 項］。

海外 069 試験では、PR 剤の投与中止に至った有害事象（PT）として、5.3%（1/19 名）に「嘔吐」が発現した。PR 剤の投与中止後、本事象は消失した。本事象の重症度は中等度であり、非重篤と判断された。発現時期を考慮し、本事象は PR 剤との因果関係は「probable（おそらく関連あり）」と判断された。PR 剤の減量又は休薬に至った有害事象は発現しなかった［2.7.4.2.1.4.1 項］。

(2) 特に注目すべき有害事象

先端巨大症及び神経内分泌腫瘍を対象とした国内外の臨床試験結果及び市販後情報に基づき、以下の各リスクに関連する事象を「特に注目すべき有害事象」として評価した。

- 重要な特定されたリスク：
  「胃腸障害」、「胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）」、及び「血糖コントロールへの影響」
- 重要な潜在的リスク：
  「甲状腺機能異常」及び「徐脈」
- 重要と分類されないリスク：
  「注射部位反応」、「アレルギー反応」、「薬物相互作用」、「肝機能障害」、「腎機能障害」、「無力症」、「食欲減退」、「疲労」、「貧毛症」、「嗜眠」、「筋骨格痛」、「筋肉痛」、「体重減少」、「ほてり」、「不眠症」、「脱毛症」、「浮動性めまい」、及び「頭痛」

重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、国内の適応症ごとに比較した結果を表 2.5-5 に示す。TSH 産生下垂体腫瘍特有の傾向は認めなかった。

表 2.5-5　重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの国内の適応症ごとの比較

適応症	TSH 産生下垂体腫瘍		先端巨大症・下垂体性巨人症		膵・消化管神経内分泌腫瘍	
試験番号	ITM-014T-301		ITM-014-002, ITM-014-003		ITM-014N-001, ITM-014N-002	
	N=13		N=64		N=32	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
重要な特定されたリスク						
胃腸障害	11	(84.6)	48	(75.0)	20	(62.5)
胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）	5	(38.5)	35	(54.7)	12	(37.5)
血糖コントロールへの影響	3	(23.1)	20	(31.3)	16	(50.0)
重要な潜在的リスク						
甲状腺機能異常	0	(0.0)	5	(7.8)	0	(0.0)
徐脈	2	(15.4)	3	(4.7)	0	(0.0)

N= Number of subjects
n = Number of subjects with AE

2.5.5.2.4.3　器官別又は症候群別有害事象の解析

国内 301 試験では、SOC ごとの内訳では、最も高頻度に発現したものは「胃腸障害」[92.3%（12/13 名）]であり、次いで「感染症および寄生虫症」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」[それぞれ 46.2%（6/13 名）]であった［2.7.4.2.1.5 項］。

海外 069 試験では、ソマトスタチンアナログの既知の有害事象（下痢、便秘、腹痛、注射部位疼痛、注射部位紅斑、及び注射部位硬結）の SOC は、「胃腸障害」又は「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、治験期間中にそれぞれ約 6～70%及び約 9～40%の被験者に発現した［表 2.7.4-5］。その他の有害事象（SOC）について、最も高頻度に発現したものは「胃腸障害」が 21.1%（4/19 名）であり、次いで「神経系障害」が 15.8%（3/19 名）であった［2.7.4.2.1.5 項］。

2.5.5.2.5　臨床検査値の評価

血液学的検査について、国内 301 試験で異常変動確認基準に該当した被験者が認められた項目は、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画（好酸球）、白血球分画（単球）、及び白血球分画（リンパ球）[いずれも 7.7%（1/13 名）]であったが、いずれも臨床的に問題はなかった。また、いずれの臨床検査値（平均値 ± 標準偏差）も臨床的に意味のある変動を認めなかった。海外 069 試験では、PR 剤投与後に血液学的検査項目が基準範囲外となった被験者の割合は 10.5%（2/19 名）（赤血球数高値が 1 名、並びに赤血球数低値及び白血球数高値が 1 名）であったが、いずれも臨床的に問題はなかった［2.7.4.3.1 項］。

血液生化学的検査について、国内 301 試験で異常変動確認基準に該当した被験者が認められた項目は、血糖（空腹時）[46.2%（6/13 名）]、トリグリセライド［38.5%（5/13 名）]、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-glutamyltranspeptidase：γ-GTP）及びクレアチニン［いずれも 23.1%（3/13 名）]、アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase：ALP）、総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）、及び尿素窒素（blood urea nitrogen：BUN）[いずれも 15.4%（2/13 名）]、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）、乳酸脱水素酵素（lactate dehydrogenase：LDH）、LDL コレステロール、及び P［いずれも 7.7%（1/13 名）］であったが、いずれも臨床的に問題はなかった。また、いずれの臨床検査値（平

均値±標準偏差）も臨床的に意味のある変動を認めなかった。海外 069 試験では、PR 剤投与後に血液生化学的検査項目が基準範囲外となった被験者の割合は 26.3%（5/19 名）（ALP 低値が 1 名、ALP 高値が 1 名、血糖値低値が 1 名、血糖値高値が 1 名、並びに ALP 低値及び血糖値高値が 1 名）であったが、いずれも臨床的に問題はなかった［2.7.4.3.2 項］。

尿検査について、国内 301 試験で異常変動確認基準に該当した被験者が認められた項目は、尿潜血［23.1%（3/13 名）］、尿たん白［15.4%（2/13 名）］、及び尿糖［7.7%（1/13 名）］であったが、いずれも臨床的に問題はなかった。海外 069 試験では、尿検査を実施しなかった［2.7.4.3.3 項］。

2.5.5.2.6　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

血圧、脈拍数、及び体重について、国内 301 試験では、異常変動確認基準に該当した被験者が認められた項目は脈拍数及び体重［7.7%（1/13 名）］であったが、臨床的に問題はなかった［2.7.4.4 項］。海外 069 試験では、収縮期血圧及び拡張期血圧共に、D0（治験薬投与開始前検査）と比較して M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）でわずかに低下したが臨床的に重要なものではなかった。脈拍数は測定しなかった。体重の変化は小さかった［2.7.3.2.2 項］。

腹部（胆嚢）エコーについて、国内 301 試験では治験期間中に、1 名の被験者（長期投与患者）が胆石を、2 名の被験者（術前投与患者 1 名及び長期投与患者 1 名）が胆泥を新たに発現した。胆石は本剤投与開始 48 週後に認められた。胆泥は術前投与患者 1 名では手術前検査時（本剤投与開始 4 週後）に、長期投与患者 1 名では本剤投与開始 48 週後に認めた。長期投与患者 2 名はいずれも治験を継続中である。ベースラインで胆石及び胆泥を有していた被験者 1 名では、胆泥は本剤投与開始 24 週後に消失した。海外 069 試験では、胆嚢エコー検査の結果、PR 剤投与後に新たに胆石が発現した被験者はいなかった。登録時に胆石を有していた 4 名は、いずれも前治療としてオクトレオチドを投与されており、そのうち 2 名は治験中に胆石が消失した［2.7.4.4 項］。

抗ランレオチド抗体について、国内 301 試験では治験期間中に、13 名中 4 名で抗ランレオチド抗体陽性を認めた。1 名で 32 倍の抗体価を認めた。その他 3 名は 1 倍又は 2 倍の低い抗体価を認め、うち 1 名は治験期間中に抗ランレオチド抗体の消失を認めた。4 名のいずれの被験者も有効性の欠如を認めず、また過敏症を含めた抗ランレオチド抗体に起因すると考えられる副作用の発現を認めなかった。海外 069 試験では、抗ランレオチド抗体は測定しなかった［2.7.4.4 項］。

2.5.5.3　特別な患者集団及び状況下における安全性

内因性要因［性別、年齢、腎機能障害の程度（推算糸球体ろ過量及びクレアチニンクリアランス）、肝機能障害の程度、糖尿病合併の有無、及び抗ランレオチド抗体発現の有無］について、国内 301 試験の内因性要因別の有害事象の解析では、被験者全体の結果と異なる傾向を示す要因の存在は示唆されなかった。海外 069 試験では、内因性要因についての解析を実施しなかった。

外因性要因について、国内 301 試験及び海外 069 試験では、解析を実施していない。

薬物相互作用について、国内及び海外の臨床試験において、新たな薬物相互作用試験は実施していない。

本剤及び PR 剤の妊娠及び授乳時の使用、過量投与、及び薬物乱用について、国内 301 試験及び海外 069 試験では報告されなかった。

離脱症状及び反跳現象について、国内 301 試験で本剤の投与終了後に関連する有害事象の発現は報告されておらず、離脱症状及び反跳現象に関する臨床上の懸念は少ないと考える。

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害については、SOC「神経系障害」及び SOC「精神障害」の発現割合は、国内 301 試験ではそれぞれ 23.1%（3/13 名）及び 0%、海外 069 試験ではそれぞれ 15.8%（3/19 名）及び 0%であり、いずれも臨床上の懸念は少ないと考える［2.7.4.5 項］。

2.5.5.4　市販後データ

市販後の使用経験を［2.7.4.6 項］に示した。市販後の有害事象の特性は、臨床試験において本剤との因果関係が否定できないとされた有害事象と大きな違いはなかった。

2.5.5.5　その他の安全性情報

［2.7.3.3.4 項］に示した。

2.5.5.6　安全性評価のまとめ

国内 301 試験では、有害事象の発現割合は 92.3%（12/13 名）であった。各有害事象発現前の直近の投与量ごとの発現割合は、本剤 120 mg では 0.0%（0/1 名）、本剤 90 mg では 92.3%（12/13 名）、本剤 60 mg では 75.0%（3/4 名）であった。2 名以上に発現した有害事象は、「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。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。（2.5.5.2.4.1 項）。

死亡した被験者はいなかった。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）。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。治験薬の減量に至った有害事象は、30.8%（4/13 名）発現した。本剤の用量を減量した 4 名の被験者は、本剤の用量を減量後、いずれも治験の中止には至らず、本剤投与開始 52 週後以降も治験を継続中である。その他、1 名で血中 FT4 濃度が基準値を超えたが、胃腸障害に関連する複数の有害事象が発現したため増量せず 90 mg の投与維持が判断された。その後、当該被験者の治療では、増量により胃腸障害に関連する有害事象が悪化又は新たに発現するリスクよりも、甲状腺ホルモンのコントロールを優先すべきと治験担当医師は判断し、本剤投与開始 48 週後に 120 mg に増量した。増量後、本剤投与開始 52 週後までに胃腸障害に関連する有害事象の悪化又は新たな発現は認めなかった。胃腸障害に関連する事象などの有害事象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の用量を調節することで甲状腺機能や腫瘍サイズを管理することが可能であると考える。「特に注目すべき有害事象」を評価した結果、いずれのリスクでも、TSH 産生下垂体腫瘍特有の傾向は認めなかった（2.5.5.2.4.2

項)。日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤の安全性は、既承認の適応症［1.13.1-1-3 項 先端巨大症・下垂体性巨人症 CTD2.7.4、1.13.1-2-3 項　膵・消化管神経内分泌腫瘍 CTD2.7.4］の安全性プロファイルと同様であった。

海外 069 試験の成績も、国内 301 試験の成績を支持するものであった（2.5.5.2.4 項)。

以上、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。また、国内 301 試験では、4/13 名で抗ランレオチド抗体を認めたものの、抗体産生に伴う安全性への影響を認めなかった（2.5.5.2.6 項)。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

2.5.1.1 項に示した。

2.5.6.1.2　現行の治療

2.5.1.2 項に示した。

2.5.6.2　ベネフィット

本剤の TSH 産生下垂体腫瘍患者に対する主要なベネフィットは「甲状腺機能及び腫瘍サイズのコントロール」による甲状腺中毒症状（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少）及び下垂体腫瘍の増大による圧迫症状（頭痛や視野障害）の軽減である。血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度、TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状、並びに下垂体腫瘍サイズを国内 301 試験の結果に基づき評価した。なお、国内 301 試験の結果は、欧州で承認の根拠となった海外 069 試験と同様であった。

(1) 本剤は、TSH 産生下垂体腫瘍患者の甲状腺機能をコントロールできる。

国内 301 試験では、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。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 濃度について、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基準範囲内であった被験者数が増加した。

(2) 本剤は、TSH 産生下垂体腫瘍患者の腫瘍サイズをコントロールできる。

国内 301 試験では、下垂体腫瘍サイズ（体積）の測定値について、ベースラインから本

剤投与開始 52 週後までの変化率の中央値（下側四分位点～上側四分位点）は−23.82%（−38.11%～−19.78%）であり、下垂体腫瘍サイズ（体積）は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下垂体腫瘍サイズ（体積）の縮小を認めた。

（3）本剤は、TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状を改善する。

国内 301 試験では、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）すべての合計スコアは、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低下（改善）した。合計スコアは、本剤投与開始 4 週後（投与回数 1 回）から低下（改善）した。

（4）本剤は、TSH 産生下垂体腫瘍に対する周術期のリスク低減のため、術前に薬物療法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に対して、甲状腺機能をコントロールできる。

国内 301 試験では、TSH 産生下垂体腫瘍に対する周術期のリスク低減のため、術前に薬物療法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（術前投与患者）（6/13 名）に本剤を投与した結果、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値は、本剤投与開始 4 週後（投与回数 1 回）に基準値内への低下を認め、血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度は、手術施行前の最終時で基準範囲内であった。

国内 301 試験のすべての術前投与患者（6/13 名）で、周術期に甲状腺クリーゼが発症する等の問題は生じなかった。

（5）本剤の投与頻度は 4 週ごとに 1 回であり、患者の負担が軽減できる。

海外では TSH 産生下垂体腫瘍に対して 7～14 日ごとに 1 回投与する PR 剤も使用されているが、本剤は 4 週ごとに 1 回の投与であり、患者の心理的、身体的負担を軽減できると考える。

（6）本剤 60 mg 又は 90 mg にて良好で安定した状態を示す患者には、本剤 120 mg に用量変更し、投与間隔をそれぞれ 8 週毎又は 6 週毎に延長することができる。

海外では、先端巨大症患者を対象に本剤 120 mg で 6 週毎又は 8 週毎に投与間隔を延長した際の有効性を検討することを目的に実施された試験結果に基づき、本剤 60 mg 又は 90 mg でコントロールが得られている患者では本剤 120 mg で 6 週毎又は 8 週毎に投与間隔を延長できる旨が添付文書に記載されている。本邦を含めた本剤の承認国のほとんどすべての国で先端巨大症患者に対しこれらの投与が認められている。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 GH）を過剰分泌する機能性下垂体腫瘍であり[18)]、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ついては投与間隔を延長した際の臨床試験成績が得られていないものの、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る。なお、本剤が適応を有する蘭国では TSH 産生下垂体腫瘍患者に対し投与間隔の延長を認めることが明記されている。したがって、患者の状態に応じて投与間隔を延長可能とすることにより、本邦においても患者の負担は軽減し、利便性は向上すると考える。

（7）本剤は煩雑な調整が不要で、医療現場での利便性が高い。

本剤は注射針付きプレフィルドシリンジ製剤であることから、医療現場で主薬の溶解、注射筒への充てん及び注射針の取付けといった煩雑な調製が不要であり、利便性が高い。さらに本剤は、シリンジに針刺し防止機能を装着して医療従事者に対する安全性の向上を図っている。投与終了時にシリンジのプランジャーを押し切ることにより安全装置が作動し、針先が安全装置内に収納されるため、投与後に針先にキャップを再び装着する必要がなく、廃棄の際にも針先が露出していない。そのため、医療現場での針刺し事故を回避することができる。

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、国内外の治療ガイドラインでは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が、本邦では TSH 産生下垂体腫瘍の適応を有する医薬品はなく、適切な薬物療法を行える環境にない。本剤が TSH 産生下垂体腫瘍の適応を取得することで、治療の選択肢が広がり集学的な治療が可能となることが期待される。

TSH 産生下垂体腫瘍は稀少疾病であり、国内 301 試験での有効性評価被験者数には限界があるため、市販後に特定使用成績調査を計画し、使用実態下の安全性、有効性及びその他適正使用情報を収集する予定である。

2.5.6.3　リスク

国内 301 試験では、投与量ごとの有害事象の発現割合は、本剤 60 mg で 75.0%（3/4 名）、本剤 90 mg で 92.3%（12/13 名）、及び本剤 120 mg では 0.0%（0/1 名）であり、いずれの用量でも忍容性は良好であった。国内 301 試験では、1 名の被験者が本剤投与開始 48 週後から用量を 120 mg に増量した。増量後の本剤投与開始 52 週後までの安全性に問題はなかった。また、海外の症例報告では TSH 産生下垂体腫瘍患者に対するランレオチド 120 mg の投与例が報告されている。これらの報告でも本剤 120 mg の忍容性に問題は認められなかった。日本人と外国人で本剤の曝露が同程度と考えられることから、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者でも同様に、本剤 120 mg の忍容性に問題はないと考えた。

既承認の先端巨大症・下垂体性巨人症及び膵・消化管神経内分泌腫瘍では、重要な特定されたリスクとして「胃腸障害」、「胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）」、及び「血糖コントロールへの影響」、並びに重要な潜在的リスクとして「甲状腺機能異常」及び「徐脈」を設定している。これらのリスクについて国内 301 試験で評価した結果、いずれのリスクでも、TSH 産生下垂体腫瘍特有の傾向は認めなかった。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、既承認の適応症の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、国内 301 試験では、4 名で抗ランレオチド抗体を認めたものの、抗体産生に伴う有効性の欠如や過敏症を含めた抗ランレオチド抗体に起因すると考えられる副作用の発現は認められず安全性への影響は認めなかった。

中等度から高度の肝機能障害又は高度の腎機能障害のある患者は、本剤のクリアランスが低下することが知られており、既承認の先端巨大症・下垂体性巨人症の適応では、中等度以上の肝機能障害及び中等度以上の腎機能障害患者に対しては 60 mg を開始用量とすることを注意喚起している。国内 301 試験の内因性要因別の有害事象の解析では、肝機能障害又は腎機能障害の程度の違いによる安全性の懸念は示さなかったものの、解析対象の例数は少なかったため、肝機能又は腎機能の障害の程度による影響は明確ではないことから、TSH 産生下垂体腫瘍患者でも同様に本剤の開始用量を調節する必要がある。

以上より、TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤のリスクは、既承認の先端巨大症・下垂体性巨人症及び膵･消化管神経内分泌腫瘍と同様、添付文書での注意喚起で管理可能であると考える。なお、TSH 産生下垂体腫瘍は稀少疾病であり、国内 301 試験での安全性評価被験者数には限界があるため、市販後に特定使用成績調査を計画し、使用実態下の安全性、有効性及びその他適正使用情報を収集する予定である。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象に、申請する用法及び用量で本剤を投与したところ、甲状腺機能及び腫瘍サイズが良好にコントロールされ、臨床症状が改善した。

手術施行が困難な患者、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（長期投与患者）、並びに術前に薬物療法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（術前投与患者）のいずれにおいても、甲状腺機能が良好にコントロールされ、本剤の効能又は効果を手術の施行状況を特定しない「TSH 産生下垂体腫瘍患者」とすることを支持する結果であった（2.5.6.2 項）。

TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤の安全性は、既承認の適応症の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。TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤のリスクは、添付文書での注意喚起で管理可能であると考える（2.5.6.3 項）。

以上より、TSH 産生下垂体腫瘍患者において、本剤には既承認の適応症での安全性プロファイル同様のリスクはあるものの、これらリスクと比較してベネフィットは大きいと考える。

2.5.7　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）Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. Eur Thyroid J. 2013 Jun;2(2):76-82.
4）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）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.
6）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.
7）医療情報プラットフォーム情報
8）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.
9）Fujio S, Yoshimoto K. TSH-Secreting Pituitary Adenoma. No Shinkei Geka. 2018 Dec;46(12):1053-63.
10）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.
11）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.
12）Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. J Mol Endocrinol. 2014;52(3):R223-40.
13）Ben-Shlomo A, Melmed S. Pituitary somatostatin receptor signaling. Trends Endocrinol Metab. 2010; 21(3):123-33.
14）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.
15）Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA. Therapeutic options in the management of acromegaly: focus on lanreotide Autogel. 2008 Sep;2(3):463-79.
16）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
17）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）

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