

再審査報告書

平成 25 年 2 月 22 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	サンドスタチン皮下注用 50 μ g サンドスタチン皮下注用 100 μ g
有 効 成 分 名	オクトレオチド酢酸塩
申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 下記疾患に伴う諸症状の改善 消化管ホルモン産生腫瘍（VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍） 2. 下記疾患における成長ホルモン、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、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合） 3. <u>進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<ol style="list-style-type: none"> 1. 消化管ホルモン産生腫瘍、先端巨大症・下垂体性巨人症の場合 通常、成人にはオクトレオチドとして 1 日量 100 又は 150μg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 1 日量 300μg まで漸増し、2～3 回に分けて皮下投与する。なお、症状により適宜増減する。 2. <u>進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の場合</u> <u>通常、成人にはオクトレオチドとして 1 日量 300μg を 24 時間持続皮下投与する。なお、症状により適宜増減する。</u>
承 認 年 月 日	<ol style="list-style-type: none"> 1. 平成元年 3 月 31 日：「消化管ホルモン産生腫瘍に伴う諸症状の改善」の効能・効果での承認 2. 平成 3 年 6 月 28 日：「先端巨大症・下垂体性巨人症における成長ホルモン、ソマトメジン-C 分泌過剰状態及び諸症状の改善」の効能・効果の追加 3. <u>平成 16 年 10 月 22 日：「進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善」の効能・効果及び用法・用量の追加</u>
再 審 査 期 間	<ol style="list-style-type: none"> 1. 10 年（再審査結果通知：平成 14 年 3 月 18 日） 2. 10 年（再審査結果通知：平成 17 年 1 月 13 日） 3. 4 年
備 考	医療事故防止に係る対応として、販売名を「サンドスタチン注射液 50 μ g」及び「サンドスタチン注射液 100 μ g」から「サンドスタチン皮下注用 50 μ g」及び「サンドスタチン皮下注用 100 μ g」に変更する代替新規承認申請を行い、平成 20 年 11 月 20 日に承認された。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般

サンドスタチン皮下注用 50 μ g、同皮下注用 100 μ g（以下、「本薬」）の製造販売後調査として、「進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善」に対する使用患者を対象に、使用成績調査 1 件（以下、「本調査」）が実施された。本調査は、本薬の使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的として、中央登録方式にて平成 16 年 10 月 22 日から平成 18 年 12 月 31 日までに全国 78 施設で実施された。本調査の目標症例数は 200 例、観察期間は 2 カ月間と設定された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査

2-1. 安全性

本調査には 318 例が登録され、調査票が収集された 317 例のうち、「進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善」の適応承認前に投与が開始された 1 例及び本薬未投与 1 例を除く 315 例が安全性解析対象症例とされた。

本調査において、本薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は 7 例 7 件認められ、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 2.2%（7/315 例）であり、発現した副作用は、口渇 3 件、嘔吐、発疹、注射部位疼痛及び血中ブドウ糖増加各 1 件であった。このうち、重篤な副作用は血中ブドウ糖増加 1 件のみであり、副作用による死亡例は認められなかった。なお、安全性解析対象から除外された本薬投与例（1 例）では副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす因子として、性別、年齢、既往歴の有無、合併症の有無、副作用歴の有無、Performance Status、消化管閉塞に対する手術の有無、投与開始前の治療の有無、投与開始前の嘔吐の Grade（下表）、投与開始前後の胃管挿入の有無、併用薬・併用療法、投与量変更回数、総投与期間、初回投与量、総投与量が検討された。その結果、いずれの因子にも副作用発現率に統計学的有意差は認められなかった（有意水準：両側 5%、検定方法：Fisher の直接確率検定又は Mann-Whitney U 検定）。

本調査における嘔吐の重症度の定義

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
24 時間に 1 エピソードの嘔吐	24 時間に 2～5 エピソードの嘔吐*	24 時間に 6 以上のエピソードの嘔吐*	生命を脅かす	死亡

Japan Clinical Oncology Group Common Terminology Criteria for Adverse Events（以下、「CTCAE」）Ver3.0 を参考として設定された。*：CTCAE Ver3.0 には輸液治療に関する内容も併記されているものの、本調査では客観的な指標である嘔吐回数のみ限定した定義とされた。

申請者は、本調査で得られた本薬の安全性について、以下のように説明している。

本調査における副作用発現率 2.2%（7/315 例）は、承認申請時の臨床試験における副作用発現率 31.6%（12/38 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。なお、本調査において重篤な副作用として認められた血中ブドウ糖増加（高血糖）については、転帰は回復であり、添付文書の「重要な基本的注意」の項において注意喚起を行っている。

以上より、本薬の安全性について、本調査結果に基づく新たな対応は不要と考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、本調査結果に基づく新たな注意喚起は不要と判断した。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例 315 例のうち、有効性判定不能症例 1 例を除く 314 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価は、下表の有効性判定基準に基づき実施され、Complete Control（以下、「CC」）、Partial Control（以下、「PC」）、No Control（以下、「NC」）の 3 区分のうち、CC 及び PC が有効症例と定義された。

本調査の有効性判定基準

	Complete Control (CC)	Partial Control (PC)	No Control (NC)
非胃管挿入例	嘔吐の Grade が 0 となった場合	投与前と比較して嘔吐の Grade が 1 段階以上低下した場合	左記以外の場合
胃管挿入例	胃管抜去後、嘔吐の Grade が 0 となった場合	胃管抜去後、嘔吐が 1 日 1 回又は悪心のみとなった場合	

本調査における有効率は 61.1% (192/314 例) で、判定の内訳は CC 35.0% (110 例)、PC 26.1% (82 例) であった。また、本薬投与開始前に嘔吐エピソードがない症例は、①投与前後で嘔吐エピソードが不変であっても CC と判定されること、及び②非胃管挿入例では「PC」の基準に該当する症例が存在しないことから、投与開始前に嘔吐エピソードがない症例 83 例を除いて解析した結果、有効率は 69.7% (161/231 例) であった。

申請者は、本調査で得られた本薬の有効性について、以下のように説明している。

有効性判定基準は、嘔吐の重症度の定義を作成する際に参考とした CTCAE が平成 16 年 10 月に改訂され、承認申請時の臨床試験と本調査とでは重症度の定義が異なることから、臨床試験の有効率 (44.0% (11/25 例、国内第 I/II 相試験) 及び 60.0% (6/10 例、国内第 II 相試験)) と本調査結果との比較は困難であるものの、本調査からは、本薬の有効性を否定する情報は得られていないと考える。

また、本調査において、本薬投与開始前に嘔吐エピソードがない症例 83 例の本薬投与前後の嘔吐回数、悪心等の変化について検討を行った結果、90.4% (75/83 例) は本薬投与中も嘔吐は認められなかったこと、49.4% (41/83 例) は悪心が改善されたこと等から、当該症例においても消化器症状の改善効果が示唆されたと考える。

以上より、本薬の有効性について、本調査結果に基づく新たな対応は不要と考える。

また、本調査の重点調査事項は、十分な効果が得られなかった症例に対する増量効果が明確でないことを踏まえ、本薬の開始時投与量からの増量又は減量が行われた症例の有効性及び安全性と設定された。申請者は、当該重点調査事項について、以下のように説明している。

本薬投与中に開始時投与量から用量が変更された症例は 24.1% (76/315 例) であった。当該 76 例のうち、増量のみは 56 例、減量のみは 16 例であり、主な増量理由は開始時投与量の効果不十分 54 例、主な減量理由は症状改善 6 例、有害事象 4 例であった。なお、有害事象により減量した症例の内訳とその転帰は、口渇 3 例 (本薬との因果関係あり) は回復又は軽快、せん妄 1 例 (本薬との因果関係なし) は未回復であった。

増量のみ 56 例において、本薬の増量後に 1 段階以上の改善 (①NC→PC 又は CC、②PC→CC) が認められた症例の割合は 50.0% (23/46 例、内訳は①50.0% (18/36 例)、②50.0% (5/10 例)) であった。一方、増量後に 1 段階以上の増悪 (③CC→PC 又は NC、④PC→NC) が認められた症例の割合は 40.0% (8/20 例、内訳は③60.0% (6/10 例)、④20.0% (2/10 例)) であった。

以上より、本調査では、開始時投与量からの増量又は減量が行われた症例の有効性及び安全性について、特定の傾向は認められておらず、十分な効果が得られなかった症例に対する増量効果に関する現行添付文書の注意喚起は継続して行う。

機構は、「進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善」のうち、嘔吐以外の消化器症状の改善に関して、本調査結果から導き出される結論には限界があると考えられるものの、本調査結果から本薬の有効性を否定する情報は得られていないと考える。また、本薬の投与対象患者において、効果不十分により増量された一部の症例で症状改善が認められたことには一定の意義があると考えられることから、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、高齢者（65歳以上）、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期（本薬投与開始から22日以上）使用患者における安全性について検討が行われた。なお、小児及び妊産婦については、本調査への登録はなかった。

高齢者（65歳以上）及び非高齢者（65歳未満）の副作用発現率は、それぞれ1.9%（3/162例）及び2.6%（4/152例）で、副作用発現率に明らかな差異は認められず、高齢者で発現した副作用は、発疹、注射部位疼痛、口渴各1件であった。

腎機能障害を有する患者5例及び肝機能障害を有する患者4例において、副作用の発現は認められなかった。

長期（本薬投与開始から22日以上）使用患者は144例であり、最長投与期間は411日であった。副作用は2/144例（1.4%）に嘔吐、発疹各1件が認められた。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者における本薬の安全性について、問題となる要因は認められなかったと説明している。

機構は、本調査で収集された特別な背景を有する患者のうち、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者の症例数は限られていたものの、特別な背景を有する患者について新たな注意喚起の実施等の対応は不要と判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は98例170件（外国症例を除く）であり、本調査1例1件、サンドスタチンLAR筋注用製剤の先端巨大症に対する特別調査2例2件、自発報告65例100件、文献学会情報30例67件であった。重篤な副作用は97例166件であり、このうち、使用上の注意から予測できない（以下、「未知」）副作用は43例79件、使用上の注意から予測可能な（以下、「既知」）副作用は73例87件であった。また、死亡に至った副作用は33例38件であり、このうち、未知の副作用は3例6件、既知の副作用は32例32件であった。使用理由別での重篤な副作用の報告状況は、癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状46例63件、先端巨大症・下垂体性巨人症12例21件、消化管ホルモン産生腫瘍7例13件、適応外使用26例53件、不明6例16件であった。

再審査期間終了以降から平成24年10月31日までに機構に報告された重篤な副作用は59例108件であった。このうち、未知の重篤な副作用は32例60件、既知の重篤な副作用は37例48件であった。また、死亡に至った副作用は1例3件であり、いずれも未知の副作用であった。使用理由別での重篤な副作用の報告状況は、癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状19例30件、先端巨大症・下垂体性巨人症10例22件、消化管ホルモン産生腫瘍4例8件、適応外使用25例47件、不明1例1件であった。

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成24年10月31日までに報告された未知の重篤な副作用のうち、3例以上集積された事象は、イレウス（腸閉塞2件、亜イレウス、麻痺性イレウス各1件を含む）5例5件、発熱5例5件、胆嚢炎（急性胆嚢炎2件含む）4例4件、高血圧4例4件（血圧上昇2件含む）、尿閉（無尿1件含む）4例4件、敗血症（敗血症性ショック、細菌性敗血症、ブドウ球菌性敗血症各1件含む）3例4件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（血中クレアチニンキナーゼMB1件含む）3例4件、不整脈（洞性不整脈2件、洞不全症候群1件）3例3件であった。死亡に至った未知の副作用は4例9件であったが、2件以上集積された事象はなかった。なお、死亡に至った既知の副作用32例32件のうち、30例30件（医師の因果関係評価は本薬との関連性が否定されたものが27例27件、医師の因果関係評価未入手（未記載）が3例3件）が悪性新生物進行であり、いずれの症例においても原疾患の進行であった。

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成24年10月31日までに感染症報告は報告

されていない。

申請者は、上記の副作用報告について、以下のように説明している。

再審査申請時に未知の重篤な副作用であった甲状腺機能低下症については、企業中核データシート（以下、「CCDS」）に記載があり、国内外で報告されていることから、平成 21 年 6 月に添付文書の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起を行っている。甲状腺機能低下症以外の未知の事象については、いずれの症例においても原疾患や合併症の影響等の他の要因との関連も考えられ、本薬との因果関係が明確ではないことから、現時点では特別な対応は必要ないと考える。また、既知の重篤な副作用のうち、10 件以上集積された事象は、高血糖（耐糖能障害 2 件、血中ブドウ糖増加 2 件含む）16 件、低血糖（血中ブドウ糖減少 2 件含む）14 件、徐脈（洞性徐脈 2 件含む）13 件であった。高血糖については添付文書の「重要な基本的注意」の項、低血糖については「その他の副作用」の項、徐脈については「重大な副作用」の項で注意喚起を行っていることから、現時点では新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、副作用及び感染症報告に基づき、現時点で新たな措置は不要と判断した。

4. 相互作用

再審査期間中に報告された相互作用に関する副作用は 1 例 1 件であった。当該報告は、本薬と高カロリー輸液との配合変化に起因すると考えられるイレウス管からの排液量増加に関する自発報告であったが、本薬の用法は持続皮下投与であり、適正使用の観点から本薬と高カロリー輸液との配合は推奨されない。本薬と高カロリー輸液との配合により、本薬の含量が低下したとの報告（日本病院薬剤師会雑誌 2010; 46: 1501-4 他）もあること等から、添付文書を用いて本薬と高カロリー輸液との配合変化に関して情報提供する予定である、と申請者は説明している。また、本調査において、本薬と他の薬剤との相互作用によると推測される事象は特定されなかった、と申請者は説明している。なお、再審査期間終了以降から平成 24 年 10 月 31 日までに相互作用に関する報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本薬は、ニュージーランドにて 1987 年 12 月に承認されて以来、消化管ホルモン産生腫瘍、先端巨大症等の効能・効果にて世界 104 カ国で承認されているものの、平成 24 年 10 月 31 日時点で、海外において「進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善」に対する効能・効果では承認されていない。

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成 24 年 10 月 31 日までに、国内において、緊急安全性情報の配布、警告、承認効能・効果の削除等の安全性及び有効性に関する重大な措置はなかった。

再審査期間中に報告された外国措置報告は安全性に関して 2 件あり、有効性に関して外国措置報告はなかった。安全性に関する措置報告はいずれも CCDS の改訂に関する措置報告であった。CCDS に追記された内容については、当該 CCDS の改訂を踏まえて検討した結果、本邦においても添付文書にて注意喚起を行っている。なお、再審査期間終了以降から平成 24 年 10 月 31 日までに報告された外国措置報告はなかった。

機構は、措置報告に基づく対応がなされており、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

6. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成 24 年 10 月 31 日までに、安全性に関する研究報告が 1 件報告された (J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4598-601) が、当該研究報告について本薬での新たな対応は不要である、と申請者は説明している。なお、有効性に関する研究報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、研究報告に基づき、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

7. その他

本薬は、「進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善」の適応承認時に、以下の 2 つの指導事項が付されている。

- ① 本薬の水・電解質等の吸収促進作用等に関する薬効薬理のさらなる明確化を目的に、市販後の適正使用確保のための検討として市販後調査で実施し、検討結果については適正に情報提供すること。
- ② 本薬を注入する際に使用する可能性のある医薬品注入器については、それぞれの投与方法及び投与増減の方法等の推奨使用方法について、具体的な情報提供を医療機関へ行うこと。

本薬の指導事項の実施状況について、申請者はそれぞれ以下のように説明している。

①について：

上記「2. 使用成績調査」に加えて、腸管閉塞ラットの腸管における水分吸収促進に関する非臨床薬理試験を製造販売後の適正使用確保のための試験として実施した結果、本薬の水分吸収促進作用が示されたことから、添付文書に当該結果を追記し、情報提供を行った。

②について：

本薬を注入する際に使用する可能性のある医薬品注入器、投与方法及び投与量増減の方法等の推奨使用方法について、情報提供資材を承認時までに作成し、当該資材を用いて、本薬が使用される医療機関に情報提供を行った。

機構は、以上の申請者の説明を受け、指導事項について適切に対応されていると判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ-1 (薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハマまでのいずれにも該当しない。) と判断した。

以上