

再審査報告書

令和3年7月1日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ソマチュリン皮下注 60 mg ② ソマチュリン皮下注 90 mg ③ ソマチュリン皮下注 120 mg
有 効 成 分 名	ランレオチド酢酸塩
申 請 者 名	帝人ファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. <u>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</u> <u>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）</u> 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. <u>通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 カ月間、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。</u> 2. 通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 カ月間、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。 3. 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。
承 認 年 月 日	1.①②③ <u>平成 24 年 6 月 29 日</u> 3.③ 平成 29 年 7 月 3 日（効能・効果の追加：膵・消化管神経内分泌腫瘍） 2.①②③ 令和 2 年 12 月 25 日（効能・効果の追加：甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍）
再 審 査 期 間	1.①②③ 8 年 3.③ 4 年 2.①②③ 10 年
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。*
備 考	* 承認事項一部変更承認時（平成 29 年 7 月 3 日、膵・消化管神経内分泌腫瘍）に承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ソマチュリン皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg 及び同皮下注 120 mg（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	本剤の使用実態下において、長期使用時の安全性及び有効性に関する情報を収集及び検討し、本剤を適正に使用するための情報を得る。
重点調査項目	胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）、胃腸障害、徐脈、注射部位反応及び過敏症反応
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された先端巨大症及び下垂体性巨人症患者
実施期間	平成 25 年 1 月から平成 31 年 1 月 （登録期間は平成 25 年 2 月から平成 30 年 4 月）
目標症例数	調査実施施設における登録期間中の全投与症例
観察期間	原則として本剤投与開始後 156 週（約 3 年）以上
実施施設数	164 施設
収集症例数	386 例
安全性解析対象症例数	382 例（先端巨大症 362 例、下垂体性巨人症 13 例、適応外 7 例）
有効性解析対象症例数	357 例（先端巨大症 348 例、下垂体性巨人症 9 例）
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 37.2%（142/382 例）、副作用発現件数は 302 件であった。承認時までの国内第 III 相長期投与試験における副作用発現割合 87.5%（28/32 例）を上回ることはなかった。また、副作用の種類に著しい違いはなく、新たな特徴的な副作用は認められなかったことから、安全性上特記すべき事項はないと考えた。なお、発現した副作用 302 件の発現時期は、投与 4 週未満に 55 件、投与 4 週以上 16 週未満に 50 件、投与 16 週以上 28 週未満に 33 件、投与 28 週以上に 164 件であり、投与開始から 28 週までに全体の 45.7%の副作用が発現した。

本調査における主な副作用（MedDRA 基本語別で発現割合 1.0%以上）の発現状況は表 2 のとおりであった。

表2 特定使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数	発現割合%
代謝および栄養障害	21	5.5
糖尿病	6	1.6
神経系障害	15	3.9
浮動性めまい	5	1.3
頭痛	4	1.0
胃腸障害	63	16.5
腹部膨満	7	1.8
腹痛	9	2.4
便秘	7	1.8
下痢	28	7.3
白色便	12	3.1
悪心	5	1.3
軟便	6	1.6
肝胆道系障害	28	7.3
胆石症	17	4.5
肝機能異常	4	1.0
皮膚および皮下組織障害	10	2.6
脱毛症	7	1.8
一般・全身障害および投与部位の状態	17	4.5
注射部位疼痛	4	1.0
倦怠感	5	1.3
臨床検査	40	10.5
血中ブドウ糖増加	4	1.0
血中成長ホルモン増加	5	1.3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	1.0
グリコヘモグロビン増加	5	1.3
インスリン様成長因子増加	4	1.0

MedDRA/J version 22.0

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現状況は表3のとおりであり、承認時までの副作用発現割合を上回るものではなく、新たな安全対策は不要と考えた。

表3 重点調査項目とした副作用の発現状況

重点調査項目	発現症例数	発現割合%
胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）※1	50	13.1
胃腸障害※2	63	16.5
徐脈※3	3	0.8
注射部位反応※4	8	2.1
過敏症反応※5	3	0.8

MedDRA/J version 22.0

下記各リスクの定義において、MedDRAを省略し、器官別大分類をSOC、高位グループ語をHLGT、高位語をHLT、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQ、他に分類されないはNECと略す。

※1：SMQ「機能性、炎症性および胆石に関連する胆道系障害（狭義）」又はSMQ「急性膵炎」のいずれかに該当する事象

※2：HLGT「消化管徴候および症状」、HLGT「消化管運動および排泄障害」又はPT「脂肪便のいずれかに該当する事象

※3：SMQ「徐脈性不整脈（伝導障害および洞結節機能障害を含む）（狭義）」、PT「徐脈又は心拍数減少のいずれかに該当する事象

※4：HLT「投与部位反応 NEC」、HLT「適用および滴下投与部位反応」又はHLT「注射部位反応」及びPT「注射部位膿瘍のいずれかに該当する事象

※5：SMQ「過敏症（狭義）」に該当する事象

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できない（以下、「未知」）重篤な副作用は55例87件、未知・非重篤な副作用は75例118件であり、予測できる重篤な副作用はなかった。また、感染症報告はなかった。

未知の副作用のうち、基本語別で総数3件以上の副作用の発現状況は表4のとおりであった。未知の副作用について、いずれも件数が少なく、原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数※	症例数	件数※	症例数	件数※
合計	117	205	55	87	75	118
代謝および栄養障害	13	13	9	9	4	4
低血糖	3	3	3	3	0	0
神経系障害	15	17	9	9	7	8
頭痛	3	3	3	3	0	0
感覚鈍麻	5	5	0	0	5	5
胃腸障害	20	27	15	19	6	8
腹痛	3	3	3	3	0	0
下痢	4	4	4	4	0	0
麻痺性イレウス	3	3	3	3	0	0
肝胆道系障害	19	26	14	19	6	7
胆管結石	4	4	4	4	0	0
急性胆嚢炎	4	4	4	4	0	0
胆石症	5	5	5	5	0	0
肝機能異常	5	5	2	2	3	3
腎および尿路障害	6	6	2	2	4	4
腎機能障害	3	3	1	1	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	14	14	4	4	10	10
末梢性浮腫	5	5	1	1	4	4
臨床検査	26	40	5	5	21	35
血中成長ホルモン増加	5	5	0	0	5	5
血中乳酸脱水素酵素増加	4	4	0	0	4	4
血中トリグリセリド増加	3	3	0	0	3	3
インスリン様成長因子増加	4	4	1	1	3	3

MedDRA/J version 23.0

*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は1件として計算した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、血清成長ホルモン（以下、「GH」）濃度及び血清ソマトメジン-C（Insulin-like growth factor-I：以下、「IGF-I」）濃度の正常化割合¹⁾は表5のとおりであった。承認時の臨床試験に類似した集団と考えられる「前治療薬剤でソマトスタチン

¹⁾ 血清 GH 濃度の正常化は、血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満を正常とし、また、血清 IGF-I 濃度の正常化は、「日本人血清 IGF-I 濃度基準範囲」を基準として、最終測定時の血清 IGF-I 濃度が、各年齢・性別ごとの中央値±2SD の範囲内を正常とし、対象症例数に占める正常症例数を正常化割合（%）とした。

アナログ製剤の使用経験のある症例を除いた集団」においても、本調査の全体集団と同様の結果であった。患者背景等が異なるため、直接比較はできないものの、承認時までの国内第Ⅲ相長期投与試験における血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の正常化割合（それぞれ 46.9%（15/32 例）及び 53.1%（17/32 例））を下回ることはなく、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 5 最終評価時の血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の正常化割合

血清 GH 濃度	症例数	正常化症例数	正常化割合%
全体集団 ^{※1}	338	207	61.2
前治療薬を考慮した集団 ^{※2}	128	79	61.7
血清 IGF-I 濃度	症例数	正常化症例数	正常化割合%
全体集団 ^{※1}	341	202	59.2
前治療薬を考慮した集団 ^{※2}	127	75	59.1

^{※1}有効性解析対象症例のうち、血清 GH 又は血清 IGF-I の測定値が開始時及び最終評価時の両方が揃っているもの。

^{※2}全体集団から、前治療薬剤でソマトスタチンアナログ製剤の使用経験がある症例を除く。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上