

再審査報告書の修正表

[販売名] ソマチュリン皮下注 120 mg  
[一般名]  
[申請者] 帝人ファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和3年10月1日

令和4年8月1日付の上記品目の再審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による再審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
3 頁	表 4 の欄外記載	<p>*1 : HLGT ; <u>消化管徴候および症状</u> HLGT ; <u>消化管運動および排泄障害</u> PT ; <u>脂肪便</u></p> <p>*2 : SMQ ; <u>機能的、炎症性および胆石が関連する胆道系障害 (狭域)</u> SMQ ; <u>急性膵炎 (広域および狭域)</u></p> <p>*3 : SMQ ; <u>高血糖／糖尿病の発症 (広域および狭域)</u> HLT ; <u>低血糖状態NEC</u> HLT ; <u>高血糖NEC</u> PT ; <u>血中ブドウ糖減少</u> PT ; <u>グリコヘモグロビン減少</u></p> <p>*4 : SMQ ; <u>甲状腺機能障害 (広域および狭域)</u></p> <p>*5 : SMQ ; <u>徐脈性不整脈 (伝導障害および洞結節機能障害を含む ; 狭域)</u> PT ; <u>徐脈</u> PT ; <u>心拍数減少</u></p>	<p>*1 : HLGT ; <u>Gastrointestinal signs and symptoms</u> HLGT ; <u>Gastrointestinal motility and defaecation conditions</u> PT ; <u>Steatorrhoea</u></p> <p>*2 : SMQ ; <u>Functional, inflammatory and gallstone related biliary disorders (narrow)</u> SMQ ; <u>Acute pancreatitis (broad and narrow)</u></p> <p>*3 : SMQ ; <u>Hyperglycaemia/ new onset diabetes mellitus (broad and narrow)</u> HLT ; <u>Hypoglycaemic conditions NEC</u> HLT ; <u>Hyperglycaemic conditions NEC</u> PT ; <u>Blood glucose decreased</u> PT ; <u>Glycosylated haemoglobin decreased</u></p> <p>*4 : SMQ ; <u>Thyroid dysfunction (broad and narrow)</u></p> <p>*5 : SMQ ; <u>Bradycardias (including conduction defects and disorders of sinus node function: narrow)</u> PT ; <u>Bradycardia</u> PT ; <u>Heart rate decreased</u></p>

(下線部変更)

以上

## 再審査報告書

令和4年8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 <u>ソマチュリン皮下注 120 mg</u>
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. 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） 2. 甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍 3. <u>膝・消化管神経内分泌腫瘍</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 2. 通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、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. <u>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。</u>
承 認 年 月 日	1. ①②③ 平成 24 年 6 月 29 日 3. ③ 平成 29 年 7 月 3 日（ <u>効能・効果の追加：膝・消化管神経内分泌腫瘍</u> ） 2. ①②③ 令和 2 年 12 月 25 日（ <u>効能・効果の追加：甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍</u> ）
再 審 査 期 間	1. ①②③ 8 年 3. ③ 4 年 2. ①②③ 10 年
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適正に実施すること。*</u>
備 考	* 製造販売承認事項一部変更承認時（平成29年7月3日、 <u>膝・消化管神経内分泌腫瘍及び令和2年12月25日、甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍</u> ）に承認条件として付された。

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）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施されたものと判断した。

## 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 120 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>胃腸障害</li> <li>胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）</li> <li>血糖コントロールへの影響</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺機能異常</li> <li>徐脈</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍に対する有効性</li> <li>使用実態下での膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する有効性</li> </ul>		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>先端巨大症・下垂体性巨人症における特定使用成績調査</li> <li>甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍における特定使用成績調査（長期使用）</li> <li>膵・消化管神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>先端巨大症・下垂体性巨人症における特定使用成績調査</li> <li>甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍における特定使用成績調査（長期使用）</li> <li>膵・消化管神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</li> </ul>	該当なし

下線部：今回の再審査対象

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（膵・消化管神経内分泌腫瘍）	
目的	本剤の「膵・消化管神経内分泌腫瘍」適応に関する、使用実態下の安全性及び有効性の調査を行い、適正使用に関する情報の検出又は確認を目的とした。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>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）、血糖コントロールへの影響</li> <li>重要な潜在的リスク 甲状腺機能異常、徐脈</li> <li>重要な不足情報 なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項	生存率
調査方法	中央登録方式
対象患者	下記の効能・効果により本剤を投与された症例を対象とした。 効能・効果：膵・消化管神経内分泌腫瘍
実施期間	平成 29 年 8 月～令和 3 年 3 月
目標症例数	安全性解析対象症例として 67 例
観察期間	投与開始後 48 週間とした。 なお、観察期間終了前に投与を中止した症例は、投与開始日から中止日までを観

	察期間とした。
実施施設数	34 施設
収集症例数	91 例
安全性解析対象症例数	90 例
有効性解析対象症例数	86 例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、追加のリスク最小化活動は設定されていない。

## 4. 安全性

### 4.1 特定使用成績調査

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用について、特定使用成績調査における発現状況は表 4 のとおりであった。承認時の臨床試験における副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤性について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 4 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	90	
	重篤 発現症例数（発現割合%）	非重篤 発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	-	-
胃腸障害*1	1 (1.1)	14 (15.6)
胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）*2	0	3 (3.3)
血糖コントロールへの影響*3	1 (1.1)	8 (8.9)
重要な潜在的リスク	-	-
甲状腺機能異常*4	0	0
徐脈*5	0	0

MedDRA/J version (24.0)

\*1 : HLG T ; Gastrointestinal signs and symptoms

HLGT ; Gastrointestinal motility and defaecation conditions

PT ; Steatorrhoea

\*2 : SMQ ; Functional, inflammatory and gallstone related biliary disorders (narrow)

SMQ ; Acute pancreatitis (broad and narrow)

\*3 : SMQ ; Hyperglycaemia/ new onset diabetes mellitus (broad and narrow)

HLT ; Hypoglycaemic conditions NEC

HLT ; Hyperglycaemic conditions NEC

PT ; Blood glucose decreased

PT ; Glycosylated haemoglobin decreased

\*4 : SMQ ; Thyroid dysfunction (broad and narrow)

\*5 : SMQ ; Bradyarrhythmias (including conduction defects and disorders of sinus node function; narrow)

PT ; Bradycardia

PT ; Heart rate decreased

SMQ : 標準検索式、HLGT : 高位グループ語、HLT : 高位語、PT : 基本語

### 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 26 例 35 件、予測できない非重篤な副作用は 22 例 30 件であった（予測できる重篤な副作用はなし）。なお、再審査期間中に感染症報告に該当する症例はなかった。

再審査期間中に収集した「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語で複数件収集された副作用を表5に示す。これらの「使用上の注意」から予測できない副作用については、いずれの症例も本剤以外の要因（原疾患・合併症、併用薬等）が考えられる症例又は詳細情報が不足しているため評価困難な症例であり、本剤との関連性は明確ではないことから、現時点で「使用上の注意」への追記等の新たな対応は不要と判断した。

表5 「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	43	65	26	35	22	30
感染症および寄生虫症	3	3	0	0	3	3
帯状疱疹	2	2	0	0	2	2
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	3	3	2	2	1	1
消化管・神経内分泌腫瘍疾患	2	2	2	2	0	0
代謝および栄養障害	11	11	11	11	0	0
高血糖	2	2	2	2	0	0
低血糖	4	4	4	4	0	0
食欲減退	2	2	2	2	0	0
神経系障害	5	6	1	1	4	5
感覚鈍麻	2	2	0	0	2	2
胃腸障害	9	9	7	7	2	2
腹痛	2	2	2	2	0	0
麻痺性イレウス	2	2	2	2	0	0
口内炎	2	2	1	1	1	1
肝胆道系障害	5	6	5	6	0	0
肝機能異常	2	2	2	2	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8	8	3	3	5	5
末梢性浮腫	5	5	1	1	4	4

MedDRA/J version (24.0)

## 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。

特定使用成績調査では、有効性解析対象症例における観察期間中（本剤投与開始48週後の最終観察日又は中止日まで）の死亡をイベントとして、Kaplan-Meier法にて生存率曲線を作成し、生存率により有効性を評価した。

その結果、観察期間中の死亡例は1例で、48週時点の生存率は98.7%であり、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考えられた。なお、観察期間中に死亡した1例の死因は原疾患の悪化（神経内分泌腫瘍以外に前立腺癌を合併）によるものであった。

## 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。

また、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。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施されたものと判断した。

以上