

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本内分泌学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ランレオチド酢酸塩</p>
	<p>販売名</p>	<p>ソマチュリン®皮下注 60mg、 ソマチュリン®皮下注 90mg、 ソマチュリン®皮下注 120mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>帝人ファーマ株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果</p>	<p>甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍</p>

	(要望する効能・効果について記載する。)	
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	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。
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	<p>年間発生数：20～60 人</p> <p><推定方法></p> <p>TSH 産生下垂体腫瘍患者数を全国的に調査した疫学調査は存在しないが、原発性脳腫瘍の年間発生頻度は 1 万人あたり 1～1.5 人、原発性脳腫瘍のうち約 17%が下垂体腫瘍¹⁾で、さらにその 1～2%²⁾が TSH 産生下垂体腫瘍とされていることから、TSH 産生下垂体腫瘍の年間の発生数は 20～60 人程度と推定される。</p>	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>【効能・効果】</p> <p>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</p> <p>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)</p> <p>【用法・用量】</p> <p>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。</p>	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>甲状腺刺激ホルモン (TSH) 産生下垂体腫瘍は、その主要症候として、甲状腺中毒症状 (動機、頻脈、発汗増加、体重減少) やびまん性甲状腺腫大を認める。甲状腺腫大は 94%に認められ、甲状腺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。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²⁾、下垂体腫瘍が視交叉部で視神経を圧迫するため、典型的には両耳側半盲を生じ、進行すれば視力低下に至</p>	

	<p>る。臨床症状は多様で、労働や日常生活に著しい影響を与える疾患である。治療の第一選択は手術による選択的腫瘍摘出術で、手術後の残存腫瘍又は手術不可能な症例には放射線治療が選択されている。TSH 産生下垂体腫瘍（下垂体性 TSH 分泌異常症）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（公費負担）である。</p> <p>以上より、適応疾病の重篤性は、判断基準「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>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である。手術後の残存腫瘍又は手術不可能な症例には放射線治療が選択されるが、これら外科的処置でも治癒しない症例も存在する。しかし、国内に本疾患の適応を有する医薬品が存在せず、適切な薬物治療を行える環境にない。要望医薬品ソマチュリン®皮下注が国内において TSH 産生下垂体腫瘍の治療薬として使用可能となることで、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。</p> <p>以上より、医療上の有用性の判断基準「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると考える。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州									
	[欧米等 6 か国での承認内容]									
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="395 1865 507 1915"></td> <td colspan="2" data-bbox="507 1865 1394 1915">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1915 507 1964">米国</td> <td data-bbox="507 1915 762 1964">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1915 1394 1964">承認なし</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="507 1964 762 2011">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1964 1394 2011"></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）		米国	販売名（企業名）	承認なし		効能・効果	
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）									
米国	販売名（企業名）	承認なし								
	効能・効果									

		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	Somatuline LA (Ipsen Ltd) ³⁾
		効能・効果	<p>①先端巨大症 手術及び／又は放射線治療を実施後も血中の成長ホルモン（GH）及び／又は IGF-1 濃度が異常状態にある先端巨大症</p> <p>②甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍 <u>手術及び／又は放射線治療を実施後も血中の甲状腺刺激ホルモン濃度が不適切な高値を示す TSH 産生下垂体腫瘍</u></p> <p>③神経内分泌腫瘍 神経内分泌腫瘍（特にカルチノイド）の諸症状の改善</p>
		用法・用量	<p>①、③：最初は 14 日毎に 1 回、筋肉内に注射する。その後は患者の反応（症状及び／又は血中 GH 及び／又は IGF-1 濃度低下）により投与間隔を 7～10 日毎に変更できる。</p> <p>②：医師の経験により投与が開始、維持されるべきである。 <u>最初は 14 日毎に 1 回、筋肉内に注射する。血中の甲状腺ホルモン濃度及び TSH 濃度において十分な反応がみられない場合、投与間隔を 10 日毎に変更する。その後は定期的に甲状腺ホルモン及び TSH を測定し、投与間隔を判断する。</u></p> <p>高齢者：用量調節は不要である。 小児：小児への投与経験がないため、 Somatuline LA の小児への投与は推奨されない。</p>
		備考	Somatuline LA は国内で承認されているソマチュリン®皮下注より投与間隔が短い筋肉内投与製剤である（Somatuline LA は国内では承認されていない）。
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

	仏国	販売名（企業名）	SOMATULINE L.P. 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (I.M.) à libération prolongée (Ipsen Pharma) ⁴⁾
		効能・効果	<p>①先端巨大症 手術及び／又は放射線治療を実施後も血中の成長ホルモン（GH）及び／又は IGF-1 濃度が異常状態にある先端巨大症</p> <p>②神経内分泌腫瘍 神経内分泌腫瘍（特にカルチノイド）の諸症状の改善</p> <p>③<u>甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍</u> 手術及び／又は放射線治療を実施後も血中の甲状腺刺激ホルモン濃度が不適切な高値を示す TSH 産生下垂体腫瘍</p>
		用法・用量	<p>①：最初は 14 日毎に 1 回、筋肉内に注射する。その後は患者の反応（血中 GH 及び／又は IGF-1 濃度低下）により投与間隔を 10 日毎に変更できる。</p> <p>②：最初は 14 日毎に 1 回、筋肉内に注射する。その後は患者の症状（紅潮、下痢）により投与間隔を 10 日毎に変更できる。</p> <p>③：<u>最初は 14 日毎に 1 回、筋肉内に注射する。血中の甲状腺ホルモン濃度及び TSH 濃度において十分な反応がみられない場合、投与間隔を 10 日毎に変更する。</u></p> <p>腎/肝機能障害患者：用量調節は不要である。 高齢者：用量調節は不要である。 小児：小児への投与経験がないため、 SOMATULINE L.P.30 mg の小児への投与は推奨されない。</p> <p>投与方法： SOMATULINE L.P.30 mg は臀部の上部外側に筋肉内注射する。投与毎に注射部位を左右交互に変えること。</p>
		備考	SOMATULINE L.P. 30 mg は国内で承認されているソマチュリン®皮下注より投与間隔が短い筋肉内投与製剤である（SOMATULINE L.P. 30 mg は国内では承認されていない）。
	加国	販売名（企業名）	承認なし

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての</u> <u>み、該当国にチェックし、</u> <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	
		用法・用量	

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
仏国		ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
豪州		ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 米国の国立衛生研究所（National Institutes of Health : NIH）の U.S. National Library of Medicine の文献データベース Pub Med を用いてキーワード“TSH” AND “lanreotide”で検索した結果、無作為化比較試験の文献はなかったが、27報の文献が該当した（検索日：2013年8月29日）。そのうち、臨床試験として実施された2報について以下に示す。また、臨床試験ではないが、国内で承認されているソマチュリン®皮下注と同じ剤型（オートゲル剤）の投与成績を報告した文献が1報あったため、当文献についても以下に示す。なお、日本における臨床試験、症例報告等はなかった。

<海外における臨床試験等>

1) Effects of slow-release formulation of the new somatostatin analogue lanreotide in TSH-secreting pituitary adenomas⁵⁾

(Gancel P et al (1994), *Clin Endocrinol* 40, 421-428)

【方法】

本臨床試験は、4名のTSH産生下垂体腫瘍患者（1名はmicroadenoma、3名はmacroadenoma）を対象に、以下を目的として実施した。

- ① 速放性ランレオチド皮下注射剤及び速放性オクトレオチド皮下注射剤を単回投与した際のTSH分泌抑制作用の検討
- ② ランレオチド筋肉内投与製剤を単回投与した際のTSH分泌抑制作用の検討
- ③ ランレオチド筋肉内投与製剤を3～6ヵ月間投与した際のホルモン分泌抑制作用及び腫瘍縮小効果の検討

用法・用量は上記①では速放性ランレオチド皮下注射剤 500 µg、速放性オクトレオチド皮下注射剤 150 µg、②及び③ではランレオチド筋肉内投与製剤 30 mg/10日又は14日であった。投与期間は、上記①及び②では単回投与、③では3～6ヵ月であった。評価項目は血清中のTSH、fT4、fT3、fAS濃度及び腫瘍サイズであった。

【結果】

- ①速放性ランレオチド皮下注射剤及び速放性オクトレオチド皮下注射剤を単回投与した際のTSH分泌抑制作用の検討

速放性ランレオチド皮下注射剤及び速放性オクトレオチド皮下注射剤いずれにおいても、単回投与により血清TSHが40～80%低下した。

②ランレオチド筋肉内投与製剤を単回投与した際の TSH 分泌抑制作用の検討

ランレオチド投与後 2 時間以内に速やかな血清 TSH の低下を認め、投与後 6~15 日間にわたり血清 TSH は前値より低値を示した。血清 fT3、fT4 も同様に低下し、投与後 9~20 日間にわたり正常値を示した。全例で投与後 2~4 日間に腹部疝痛、白色便を認めた。

③ランレオチド筋肉内投与製剤を 3~6 ヶ月間投与した際の有効性の検討

投与後 1 ヶ月以内に全例で甲状腺機能亢進症に伴う臨床症状が軽快し、投与期間中維持した。血清 TSH 及び fT4 は 6 ヶ月にわたり経時的に低下した。手術歴のない 3 名は投与 3 又は 6 ヶ月後に MRI を測定し腫瘍サイズを測定した結果、サイズの変化は認められなかったためランレオチドの投与を中止し、手術を施行した。3 名で毎投与後 2~4 日間に腹部痛、白色便を認めたが、中止する程ではなかった。1 名は投与 6 週間後に重度の腹部痛と下痢のため中止した。胆石は全例で認められなかった。

2) Evaluation of the treatment of thyrotropin-secreting pituitary adenomas with a slow release formulation of the somatostatin analog lanreotide⁶⁾ (Kuhn JM et al (2000), *J Clin Endocrinol Metab* 85, 1487-1491)

【方法】

本試験では、16 名の TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象にランレオチド筋肉内投与製剤の効果を検討した。TSH 分泌過剰による甲状腺機能亢進症の患者 (TSH 正常又は高値による fT4 及び fT3 高値を確認)、CT 又は MRI で下垂体腫瘍が確認された患者、視神経十字圧迫の兆候がない患者が主な選択基準であった。用法・用量はランレオチド筋肉内投与製剤を 30 mg/14 日で投与し、投与 1 ヶ月後に fT3 が高値の場合は 30 mg/10 日に変更 (増量) して 5 ヶ月間投与であった。投与期間は 6 ヶ月間で、評価項目は血清 fT4、fT3、fAS、TSH (投与前、投与 1、3 及び 6 ヶ月後)、関連臨床症状 (無力症、頭痛、熱恐怖症、発汗、下痢) のスコア、薬物動態 (血清ランレオチド濃度: 投与前、投与 1、3 及び 6 ヶ月後) であった。

【結果】

18 名から同意を取得し、16 名がランレオチド筋肉内投与製剤を投与した。16 名中 2 名が投与を中止した。用法・用量は 7 名が 30 mg/10 日に変更し、9 名は変更しなかった。試験期間を通じて体重減少、視野変化は認められなかった。投与 1 ヶ月以内にすべての被験者で症状改善が認められ、臨床スコアは 4.6 ± 0.9 (前値) か

ら 2.3 ± 0.5 (6 ヶ月後) に減少した ($p < 0.01$)。心拍は 80 ± 4 bpm (前値) から 66 ± 7 bpm に低下した ($p = 0.001$)。著明な腫瘍縮小は認められなかった。血清 TSH、 α サブユニットは投与 1 ヶ月後から有意に低下し ($p < 0.05$)、fT₄、fT₃ も経時的に低下した。16 名中 13 名が TSH、fT₄ 共に投与後に低下した。

3) Lanreotide autogel-induced tumour shrinkage in thyrotropin-secreting pituitary macroadenomas⁷⁾

(Paniagua AE et al (2011), *Clin Endocrinol* 74, 406-408)

本報告は、ランレオチドオートゲル剤を投与した症例報告である。

【症例 1】

患者背景：47 歳、男性、視力障害、両側頭蓋の四分の一半盲あり、FT₄ 高値 52.7 pM (基準：11.96-21.88 pM)、TSH 不適合分泌 4.24 mU/L (基準：0.3-5 mU/L)、プロラクチン、コルチゾール、IGF-I は正常、下垂体腫瘍サイズ $24,200$ mm³

経過：腫瘍摘出術 2 ヶ月後は FT₄ 46.33 pM (高値)、TSH 4.46 mU/L、 α サブユニット 7.46 μ U/mL (基準： <1.6 μ U/mL)、腫瘍サイズ $14,800$ mm³ で、ランレオチドオートゲル剤を 120mg/月で投与開始した。初回投与後、臨床症状は改善し、ホルモン濃度は正常化した。投与 3 ヶ月後、腫瘍サイズは 57%縮小し $6,300$ mm³ になり、投与 13 ヶ月後には 64%縮小した。腫瘍摘出術を再度施行した。手術 6 週間後も腫瘍の残存はなく、TSH 及び FT₄ は基準範囲内であったためランレオチドオートゲル剤の投与を中止した。手術 12 ヶ月後、甲状腺機能亢進症が再燃し、腫瘍サイズも 310 mm³ であったためランレオチドオートゲル剤の投与を再開した。投与再開 1 年後の時点で、生化学パラメータ及び腫瘍サイズは安定している。

【症例 2】

患者背景：37 歳、男性、7 年前に腫瘍摘出術、病理組織学的情報なし、グレード II 甲状腺腫、FT₄ 高値 42.47 pM (基準：11.96-21.88 pM)、TSH 不適合分泌 3.7 mU/L (基準：0.3-5 mU/L)、プロラクチン、コルチゾール、IGF-I は正常、腫瘍サイズ 470 mm³

経過：ランレオチドオートゲル剤を 120mg/月で投与開始し、1 ヶ月後には FT₄ が正常化し、TSH も低下した。投与 10 ヶ月後には腫瘍が完全消失した。ランレオチドオートゲル剤を 120mg/2 ヶ月に変更 (減量) し、2 年経過後も甲状腺機能亢進症の症状、徴候はない。

以上の結果より、腫瘍摘出術で腫瘍サイズ縮小、ホルモン値低下が十分でなかった 2 症例において、ランレオチドオートゲル剤の投与により速やかな症状改善、ホルモン値低下が認められ、さらに腫瘍サイズ縮小 (1 例は完全消失) が認められた。

<日本における臨床試験等※>

1) 日本における臨床試験成績はなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) P. Beck-Peccoz らの総説⁸⁾に以下のように記載されている。

TSH 産生下垂体腫瘍の薬物治療の主流は徐放性ソマトスタチンアナログ(オクトレオチド LAR、ランレオチド SR、ランレオチドオートゲルなど)である。これらのソマトスタチンアナログの投与により殆どすべての患者で TSH と α サブユニットの分泌抑制がみられ、大部分の患者で甲状腺機能の回復がみられる。95%以上の患者で血中ホルモン甲状腺ホルモン濃度が正常化し、3分の2の患者で視力が改善する。また、40%の患者で下垂体腫瘍が縮小する。ソマトスタチンアナログ治療に対する抵抗性や副作用による治療中止は殆ど報告されていない。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) THE PITUITARY -THIRD EDITION- (2011)⁹⁾

17章 Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors に以下のように記載されている。徐放性ソマトスタチンアナログによる治療は TSH 産生下垂体腫瘍の薬物治療の主流である。(中略) 徐放性オクトレオチド(サンドスタチン LAR)及びランレオチド(ソマチュリン)の TSH 産生下垂体腫瘍に対する治療効果は同程度である。

2) PDQ[®] (Physician Data Query[®])

米国国立がん研究所(National Cancer Institute : NCI) が配信するがん情報 PDQ[®]に、以下のように記載されている。

(http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/english-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000062915#scrollTop)

TSH 産生下垂体腫瘍に対する標準治療の選択肢には以下のものがある：

- 補助放射線療法を併用する、又は併用しない手術(通常は経蝶形骨手術到達法)
- ソマトスタチンアナログ(オクトレオチドなど)

<日本における教科書等>

1) 下垂体腫瘍のすべて(2009年)¹⁰⁾

7章に「薬物療法として、ドパミンアゴニスト及びソマトスタチンアナログが用いられる。」と記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) なし。

<日本におけるガイドライン等>

1) なし。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 本邦での臨床試験成績はない。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 英国及び仏国で承認されている効能・効果が「甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍」であることから、要望効能・効果は「甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍」とした。また、国内の医療現場における診断名も「甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍」であり¹¹⁾、国内の効能・効果として妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

1) 海外と国内の剤型が異なることについて

英国の Somatuline LA 及び仏国の SOMATULINE L.P. 30mg は国内で承認されているソマチュリン[®]皮下注（オートゲル剤）と剤型が異なり、ソマチュリン[®]皮下注より投与間隔が短い筋肉内投与製剤で、投与間隔を変更することにより投与量を調節する製剤である。

両剤の全身曝露量について検討された結果、ソマチュリン[®]皮下注 60、90 又は 120 mg の 4 週間あたりの曝露量は、筋肉内投与製剤を 14 日、10 日又は 7 日間隔で投与したときの 4 週間あたりの曝露量と類似していると考えられた¹²⁾。

また、先端巨大症患者に対する効果を両剤間で比較するため、筋肉内投与製剤 30 mg を臀部に 12~16、8~11 又は 5~7 日の間隔で 5 回筋肉内に投与した後、それぞれの群にソマチュリン[®]皮下注 60、90、120 mg を 4 週間隔で 3 回臀部に皮下投与した結果、ソマチュリン[®]皮下注を 3 回反復投与した後の平均血清 GH 濃度が筋肉内投与製剤 30 mg の投与期に比べて劣っていないことが示された¹³⁾。

以上より、両剤型間の薬物動態学的差異は明らかとなっており、筋肉内投与製剤の 14 日、10 日又は 7 日間隔投与時の曝露量及び認められる臨床効果はソマチュリン[®]皮下注の 60、90 又は 120 mg と同程度と考えられる。

2) TSH 産生下垂体腫瘍における用法・用量について

英国及び仏国で承認されている用法・用量は「14 日毎に 1 回、筋肉内に注射する。血中の甲状腺ホルモン濃度及び TSH 濃度において十分な反応がみられない場合、投与間隔を 10 日毎に変更する」であり、海外で実施された臨床試験^{5,6)}における用法・用量も同様である。また、海外で実施されたオートゲル剤を用いた文献⁷⁾の用法・用量は 120 mg/月である。上記 1) の筋肉内投与製剤とオートゲル剤との投与量関係を踏まえると、本疾患に対し、ソマチュリン[®]皮下注を 60 mg から 120 mg を 4 週毎に投与することで効果を発揮すると考えられる。更に、英国及び仏国での筋肉内投与製剤の開始用量は、TSH 産生下垂体腫瘍と先端巨大症で同じである^{3,4)}。以上を考慮して、ソマチュリン[®]皮下注の TSH 産生下垂体腫瘍における用法・用量は、既に国内で承認されている用法・用量（効能・効果：先端巨大症）と同じ「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」が適切だと考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 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である。手術後の残存腫瘍又は手術不可能な症例には放射線治療が行われる。手術又は放射線療法により 3 分の 2 の患者が治癒又は改善するが、3 分の 1 の患者は外科的処置により改善がみられない⁸⁾との報告があり、薬物治療を組み合わせた集学的治療が必要である。しかし、国内には本疾患の適応を有する医薬品が存在せず、外科的処置により治癒又は改善しない患者に使用できる医薬品が求められている。要望医薬品ソマチュリン[®]皮下注が国内においても TSH 産生下垂体腫瘍に使用可能となることで治療の選択肢が広がり、患者にとって非常に有用であると考えられる。

<今回ランレオチドのみを要望する理由について>

TSH 産生下垂体腫瘍に対する薬物療法として用いられるソマトスタチンアナログには、ランレオチドの他にオクトレオチドがある。今回ランレオチドのみを要望する理由は、英国および仏国においてランレオチドの適応疾患として TSH 産生下垂体腫瘍が既に承認を受けていること、オクトレオチドは欧州において TSH 産生下垂体腫瘍への承認取得が予定されているもののまだ未承認であることに基づく。今後、欧州において TSH 産生下垂体腫瘍への承認が取得されれば、改めてオクトレオチドについても要望する予定である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) TSH 産生下垂体腫瘍は稀な疾患である。薬物治療の対象となるのは外科的

処置（手術又は放射線治療）による効果が不十分な患者であり、更に少なくなると考えられる。このような状況を鑑みると、規模の大きな試験（検証的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思われる。しかし、日本人 TSH 産生下垂体腫瘍患者に対するソマチュリン®皮下注の投与経験がないことから、日本人患者に投与した際の有効性及び安全性を検討、確認する必要があると考える。試験デザインは、要望用法・用量で投与した際の有効性が確認でき、また海外で実施された臨床試験結果と比較検討できるように評価項目、評価時期等がデザインされるべきと考える。

5. 備考

<その他>

1) なし。

6. 参考文献一覧

- 1) 脳腫瘍全国統計委員会、2000年 全国脳腫瘍集計調査報告書
- 2) Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, et al. 1996 Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 17: 610-638.
- 3) Somatuline LA 英国添付文書
- 4) SOMATULINE L.P. 30 mg 仏国添付文書
- 5) Gancel A, Vuillermet P, Legrand A et al. 1994 Effects of a slow-release formulation of the new somatostatin analogue lanreotide in TSH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 40: 421-428.
- 6) Kuhn JM, Arlot S, Lefebvre H et al. 2000 Evaluation of the treatment of thyrotropin-secreting pituitary adenomas with a slow release formulation of the somatostatin analog lanreotide. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1487-1491.
- 7) Paniagua AE, Bernabeu I, Leskela S et al. 2011 Lanreotide autogel-induced tumour shrinkage in thyrotropin-secreting pituitary macroadenomas. *Clin Endocrinol* 74: 406-408.
- 8) Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D et al. 2009 TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:597-606.
- 9) Melmed S. 2011 THE PITUITARY -THIRD EDITION-. 619-636
- 10) 寺本明、長村義之編集、2009年 下垂体腫瘍のすべて、393-398
- 11) TSH 産生下垂体腫瘍の診断の手引き（平成 22 年度改訂）
- 12) ソマチュリン®皮下注 CTD 2.7.1.3.4 項
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201200095/index.html>
- 13) ソマチュリン®皮下注 CTD 2.7.3.2.7 項
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201200095/index.html>