

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	帝人ファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-72
	成分名 (一般名)	ランレオチド酢酸塩
	販売名	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
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍
	用法・用量 (要望された用法・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 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。
	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)

<p>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>	<p>※要望書からの記載の変更はない。  <u>約 20～60 人（年間発生数）</u>          &lt;推定方法&gt;          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%が下垂体腫瘍で、さらにその 1～2%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>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中          [ <input type="checkbox"/> 治験実施中                      <input type="checkbox"/> 承認審査中 ]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない          [ <input type="checkbox"/> 承認済み                      <input type="checkbox"/> 国内開発中止                      <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし ]</p> <p>(特記事項等)</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり      <input type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>)</p>
<p>「医療上の必要性に係る</p>	<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（致命的な疾患）</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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>※要望書からの記載の変更はない。</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</p>

<p>基準への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>を認め、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>■ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>※要望書からの記載の変更はない。</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>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 개국での承認状況 (該当国にチ</p>	<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</p> <p>[欧米等 6 개국での承認内容]</p>
----------------------------------	---

エックし、該 当国の承認内 容を記載す る。)	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
欧米等 6 か 国での標準 的使用状況 （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 み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）	<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	
	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>

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等<sup>\*</sup>>

1) Pub Med による検索結果ではないが、日本人患者にソマチュリン<sup>®</sup>皮下注

を投与した症例報告が1報あったため、以下に示す。

#### 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<sup>1)</sup>

(島津章、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、128-133)

##### 【症例】

患者背景：65歳女性。大腸癌の手術後、動悸、頭痛、顔面及び手掌の紅潮があり、FT<sub>4</sub> 1.8 ng/dL、TSH 8.24 μU/mLとPRL高値を指摘された。下垂体はいびつに腫大し、オクトレオチド負荷でTSH、PRLは共に抑制された。手術を受諾されず、ランレオチド徐放製剤による薬物療法を試みた。60 mg/4週で開始、28週目で甲状腺機能の正常化、PRLの低下、腫瘍の軽度縮小が得られており、投与間隔を調整している。

TSH産生腫瘍において、ソマトスタチンアナログ徐放製剤は、甲状腺機能及び腫瘍サイズのコントロールをもたらす有効な治療法の一つである。我が国でもTSH産生腫瘍への適応拡大が期待される。

※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)

#### (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)

<日本における教科書等>

1)

#### (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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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)

(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>

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」であり、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」であることから、要望効能・効果「甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍」は妥当であると考えます。

<要望用法・用量について>

※要望書からの記載の変更はない。

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。

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。

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。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>

※要望書からの記載の変更はない。

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。

#### 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。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極めて少ないことから、要望書にある通り、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ことは企業側も理解する。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、評価時期等を工夫し、極めて少数例の日本人患者を対象とした、非盲検、非対照多施設共同第Ⅲ相試験（一般臨床試験）1 試験であれば実施可能と考える。

#### 5. 備考

<その他>

#### 6. 参考文献一覧

1) 島津章、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、128-133