

# ソマチュリン皮下注 60 mg/90 mg/120 mg に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は帝人ファーマ株式会社  
にあります。当該製品を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

帝人ファーマ株式会社

ソマチュリン皮下注 60 mg/90 mg/120 mgに係る  
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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	有効成分	ランレオチド酢酸塩
製造販売業者	帝人ファーマ株式会社	薬効分類	872499
提出年月		令和3年9月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">胃腸障害</a>	3	<a href="#">甲状腺機能異常</a>	7	<a href="#">該当なし</a>	9
<a href="#">胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）</a>	4				
<a href="#">血糖コントロールへの影響</a>	6	<a href="#">徐脈</a>	8		
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">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</a>					10
<a href="#">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</a>					10

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>	11
追加の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">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）</a>	11
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">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）</a>	13

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>	14
追加のリスク最小化活動	
<a href="#">該当なし</a>	14

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

令和3年9月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区霞が関三丁目2番1号

氏名：帝人ファーマ株式会社

代表取締役社長 渡辺 一郎

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2012年6月29日	薬効分類	87249
再審査期間	①、②、③ 先端巨大症・下垂体性巨人症： 2012年6月29日～2020年6月28日 甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍：2020年12月25日～2030年12月24日 ③ 膝・消化管神経内分泌腫瘍：2017年7月3日～2021年7月2日	承認番号	①22400AMX00734000 ②22400AMX00735000 ③22400AMX00736000
国際誕生日	1994年5月16日		
販売名	①ソマチュリン皮下注 60mg ②ソマチュリン皮下注 90mg ③ソマチュリン皮下注 120mg		
有効成分	ランレオチド酢酸塩		
含量及び剤型	含量：1シリンジ（①244mg、②366mg、③488mg）中 ①ランレオチド酢酸塩 71.5mg（ランレオチドとして 60mg） ②ランレオチド酢酸塩 107.2mg（ランレオチドとして 90mg） ③ランレオチド酢酸塩 143.0mg（ランレオチドとして 120mg） 剤型：徐放性注射剤（針付きプレフィルドシリンジ製剤）		
用法及び用量	①、②、③（先端巨大症・下垂体性巨人症、甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍）：通常、成人にはランレオチドとして 90mg 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 60mg、90mg 又は 120mg を 4 週毎に投与する。		

	③ (腭・消化管神経内分泌腫瘍) : 通常、成人にはランレオチドとして 120mg を 4 週毎に、深部皮下に注射する。
効能又は効果	①、②、③ : <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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  <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> </ul> </li> <li>・ 甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍</li> </ul> ③ : 腭・消化管神経内分泌腫瘍
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	再審査期間中 ソマチュリン皮下注 60mg、90mg、120mg において、2020 年 12 月 25 日に、「甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得。

変更の履歴	
前回提出日	令和 3 年 6 月 17 日
変更内容の概要 :	<p>① 「1.1 安全性検討事項」の医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由の【内容】【選択理由】から「2. 腭・消化管神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査」を削除</p> <p>② 「1.2 有効性に関する検討事項」の使用実態下での腭・消化管神経内分泌腫瘍に対する有効性の「有効性に関する調査・試験の名称」及び「調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由」を「該当なし」に変更</p> <p>③ 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の腭・消化管神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査を削除</p> <p>④ 「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」の腭・消化管神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査を削除</p> <p>⑤ 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の腭・消化管神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査の実施状況を「終了」に変更、報告書の作成予定日を「作成済 (2021 年 8 月提出)」に変更</p>
変更理由 :	①～⑤ : 腭・消化管神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査が終了したため

# 1. 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
胃腸障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>&lt;先端巨大症・下垂体性巨人症&gt;</p> <p>先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした海外臨床試験（7試験<sup>*1</sup>の併合解析、n=416、以下同様）において、胃腸障害に関する有害事象として、「下痢」164例（39.4%）、「腹痛」79例（19.0%）、及び「悪心」46例（11.1%）等が認められ、そのうち重度の有害事象として「下痢」16例（3.8%）及び「腹痛」10例（2.4%）、重篤な有害事象として「下痢」2例（0.5%）が認められた。</p> <p>*1：E28-52030-717 試験、E54-52030-081 試験、E28-52030-709 試験、E28-52030-710 試験、2-47-52030-721 試験、E88-52030-087 試験、及びE28-52030-076 試験（以下同様）</p> <p>また、国内臨床試験（2試験<sup>*2</sup>の併合解析、n=64、以下同様）において、「下痢」28例（43.8%）、「白色便」23例（35.9%）、「腹痛」及び「上腹部痛」各7例（10.9%）等の有害事象が認められ、重篤な有害事象として「上腹部痛」1例（1.6%）が認められた。重度の有害事象は認められなかった。</p> <p>*2：ITM-014-002 試験及びITM-014-003 試験（以下同様）</p> <p>&lt;甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍&gt;</p> <p>甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍患者を対象とした国内臨床試験（ITM-014T-301 試験、n=13、以下同様）において、「下痢」10例（76.9%）及び「白色便」5例（38.5%）等の有害事象が認められた。重篤な有害事象として「急性腹症」1例（7.7%）が認められた。重度の有害事象は認められなかった。</p> <p>&lt;膵・消化管神経内分泌腫瘍&gt;</p> <p>膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした海外臨床試験（2-55-52030-726 試験、以下同様）において、胃腸障害に関する有害事象として、本剤群（n=101、以下同様）で「下痢」35例（34.7%）、「腹痛」24例（23.8%）、「嘔吐」19例（18.8%）及び「悪心」14例（13.9%）等が認められ、プラセボ群（n=103、以下同様）で「下痢」36例（35.0%）、「腹痛」17例（16.5%）、「嘔吐」9例（8.7%）及び「悪心」14例（13.6%）等が認められた。Grade 3以上の有害事象として、本剤群で「嘔吐」4例（4.0%）、「上腹部痛」3例（3.0%）、「下痢」及び「腹痛」各2例（2.0%）等が認められ、プラセボ群で「嘔吐」3例（2.9%）、「上腹部痛」1例（1.0%）、「下痢」9例（8.7%）及び「腹痛」5例（4.9%）等が認められた。</p>

	<p>また、国内臨床試験（2 試験<sup>*3</sup>の併合解析、n=32、以下同様）において、「白色便」及び「下痢」各 6 例（18.8%）、「腹痛」、「便秘」、「悪心」及び「鼓腸」各 4 例（12.5%）等の有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象として、「腹痛」、「下痢」及び「上腹部痛」各 1 例（3.1%）が認められた。</p> <p>*3：ITM-014N-001 試験及び ITM-014N-002 試験（以下同様）</p> <p>胃腸障害は高頻度に発現する事象であるが、膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした臨床試験では特に Grade3 以上の事象についてプラセボ群と比べて発現頻度に大きな差はなかった。一方、先端巨大症・下垂体性巨人症においては、発現頻度の高さ、及び重度・重篤な事象が認められていること、甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍においては、発現頻度が高いことから、先端巨大症・下垂体性巨人症及び甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍において重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 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> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における副作用の発現頻度や高発現時期等を確認するために選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動はなし。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより、本剤の適正使用を促すために実施する。</p>
<p><b>胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>非臨床薬理試験でランレオチドは胆汁排泄抑制作用を有することが確認されている。</p> <p>&lt;先端巨大症・下垂体性巨人症&gt;</p> <p>先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした海外臨床試験（7 試験の併合解析）において、胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）に関連する有害事象として「胆石症」67 例（16.1%）及び「膵炎」1 例（0.2%）が認められ、そのうち重篤な有害事象として「膵炎」1 例（0.2%）が認められた。なお、海外臨床試験では胆石症による胆嚢炎及び胆石症を伴う急性膵炎</p>

<p>が各 1 例認められている。</p> <p>また、国内臨床試験（2 試験の併合解析）において、「胆石症」16 例（25.0%）、「アミラーゼ増加」3 例（4.7%）、「胆汁うっ滞」及び「血中ビリルビン増加」各 1 例（1.6%）等の有害事象が認められた。重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>&lt;甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍&gt;</p> <p>甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍患者を対象とした国内臨床試験において、「胆石症」3 例（23.1%）及び「血中ビリルビン増加」1 例（7.7%）等の有害事象が認められた。重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>&lt;膵・消化管神経内分泌腫瘍&gt;</p> <p>膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした海外臨床試験において、胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）に関連する有害事象として本剤群で「胆石症」14 例（13.9%）等が認められ、プラセボ群で「胆石症」7 例（6.8%）及び「膵炎」1 例（1.0%）等が認められた。そのうち重篤な有害事象として本剤群で「胆石症」1 例（1.0%）等が認められた。</p> <p>また、国内臨床試験（2 試験の併合解析）では「胆石症」2 例（6.3%）、「胆管結石」、「胆管炎」、「膵炎」、「アミラーゼ増加」、「血中ビリルビン増加」及び「高アミラーゼ血症」各 1 例（3.1%）等の有害事象が認められ、そのうち重篤な有害事象として「胆管結石」、「胆管炎」及び「血中ビリルビン増加」各 1 例（3.1%）が認められた。</p> <p>胆石症が高頻度に認められており、一般的に胆石は総胆管や膵管を閉塞することで膵炎発症の原因になり得ることが知られていること、また、重篤な有害事象が報告され、膵炎に至った症例も認められていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。</li> </ul> <p>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）</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における副作用の発現頻度や高発現時期等を確認するために選択した。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動はなし。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより、本剤の適正使用を促</p>

	すために実施する。
血糖コントロールへの影響	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>非臨床薬理試験でランレオチドのグルカゴン分泌抑制及びインスリン分泌抑制が確認されており、臨床においても糖代謝調節への影響が知られている。</p> <p>&lt;先端巨大症・下垂体性巨人症&gt;</p> <p>先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした海外臨床試験（7試験の併合解析）において、血糖コントロールへの影響に関連する有害事象として「血中ブドウ糖増加」19例（4.6%）、「糖尿病」10例（2.4%）「グリコヘモグロビン増加」9例（2.2%）、「低血糖」9例（2.2%）、及び「高血糖」8例（1.9%）等が認められた。重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>また、国内臨床試験（2試験の併合解析）において、「グリコヘモグロビン増加」4例（6.3%）、「血中ブドウ糖増加」、「血中トリグリセリド増加」、「低血糖」及び「耐糖能障害」各3例（4.7%）等の有害事象が認められた。重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>&lt;甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍&gt;</p> <p>甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍患者を対象とした国内臨床試験において、「グリコヘモグロビン増加」2例（15.4%）及び「血中ブドウ糖増加」1例（7.7%）等の有害事象が認められた。重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>&lt;膵・消化管神経内分泌腫瘍&gt;</p> <p>膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした海外臨床試験において、血糖コントロールへの影響に関連する有害事象として本剤群で「体重減少」8例（7.9%）、「糖尿病」7例（6.9%）、「高血糖」6例（5.9%）、「脱水」5例（5.0%）、「低血糖」及び「体重増加」各2例（2.0%）等が認められ、プラセボ群で「体重減少」9例（8.7%）、「糖尿病」4例（3.9%）、「低血糖」2例（1.9%）、「脱水」及び「体重増加」各1例（1.0%）等が認められた。重篤な有害事象として本剤群で「高血糖」2例（2.0%）及び「糖尿病」1例（1.0%）が認められ、プラセボ群で「低血糖」2例（1.9%）が認められた。</p> <p>また、国内臨床試験（2試験の併合解析）において、「血中ブドウ糖減少」4例（12.5%）、「糖尿病」、「体重減少」及び「血中ブドウ糖増加」各3例（9.4%）、「血中トリグリセリド増加」、「コントロール不良の糖尿病」、「高血糖」及び「耐糖能障害」各2例（6.3%）等の有害事象が認められた。重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>プラセボ対照試験においてプラセボ群と比べて本薬群で高頻度に認められていること、及び重篤な有害事象が認められていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 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> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における副作用の発現頻度や高発現時期等を確認するために選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動はなし。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより、本剤の適正使用を促すために実施する。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>甲状腺機能異常</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ランレオチドは下垂体からの甲状腺刺激ホルモン産生を抑制する作用があり、その薬理的特性から甲状腺機能に影響する可能性があることが知られている。また、甲状腺機能異常の臨床症状は日常生活に大きく影響を来す可能性がある。</p> <p>&lt;先端巨大症・下垂体性巨人症&gt;</p> <p>先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした海外臨床試験（7試験の併合解析）において、甲状腺機能異常に関連する有害事象として「原発性甲状腺機能低下症」、「甲状腺機能亢進症」各1例（0.2%）が認められた。重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>また、国内臨床試験（2試験の併合解析）において、「血中甲状腺刺激ホルモン減少」3例（4.7%）、「甲状腺機能低下症」及び「遊離トリヨードチロニン減少」各1例（1.6%）の有害事象が認められた。重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>&lt;甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍&gt;</p> <p>甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍患者を対象とした国内臨床試験において、甲状腺機能異常に関連する有害事象は認められなかった。</p> <p>&lt;膵・消化管神経内分泌腫瘍&gt;</p> <p>膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした海外臨床試験において、甲状腺機能異常に関連する有害事象として、本剤群で「甲状腺腫」2例（2.0%）、「甲状腺機能亢進症」及</p>

	<p>び「中毒性結節性甲状腺腫」各1例（1.0%）が認められ、プラセボ群で「甲状腺機能低下症」1例（1.0%）が認められた。そのうち重篤な有害事象として本剤群で「中毒性結節性甲状腺腫」1例（1.0%）が認められた。</p> <p>また、国内臨床試験（2試験の併合解析）では、有害事象は認められなかった。</p> <p>国内外の臨床試験で甲状腺機能異常に関する有害事象が認められており、海外臨床試験では重篤な有害事象も認められているが、臨床試験での発現状況を考えると本剤との関連性は明確ではないことから、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 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> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における副作用の発現頻度や高発現時期等を確認するために選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動はなし。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより、本剤の適正使用を促すために実施する。</p>
徐脈	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ソマトスタチンアナログは洞房結節のソマトスタチン受容体を介して心機能に影響を与える可能性が報告されており、まれに徐脈を起こすことが知られている。また、先端巨大症患者においては成長ホルモンやインスリン様成長因子-I の過剰分泌が心筋構造及び心機能に影響することが知られている。</p> <p>＜先端巨大症・下垂体性巨人症＞</p> <p>先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした海外臨床試験（7試験の併合解析）において、徐脈に関連する有害事象として「洞性徐脈」13例（3.1%）及び「徐脈」7例（1.7%）等が認められ、重篤な有害事象として「完全房室ブロック」1例（0.2%）が認められた。</p> <p>また、国内臨床試験（2試験の併合解析）において、「徐脈」2例（3.1%）及び「洞性徐</p>

	<p>脈」1例（1.6%）の有害事象が認められた。重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>&lt;甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍&gt;</p> <p>甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍患者を対象とした国内臨床試験において、「徐脈」及び「洞性徐脈」各1例（7.7%）の有害事象が認められた。重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>&lt;膵・消化管神経内分泌腫瘍&gt;</p> <p>膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした海外臨床試験において、徐脈に関連する有害事象として本剤群で「徐脈」1例（1.0%）が認められ、プラセボ群で「徐脈」及び「洞性徐脈」各1例（1.0%）が認められた。重篤な有害事象は認められなかった。また、国内臨床試験（2試験の併合解析）では有害事象は認められなかった。</p> <p>徐脈は重篤な転帰に至る可能性がある疾患であり、国内外の臨床試験で徐脈の有害事象が認められており、海外臨床試験では重篤な有害事象も認められているが、臨床試験での発現状況を考えると本剤との関連性は明確ではないことから、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 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> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における副作用の発現頻度や高発現時期等を確認するために選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動はなし。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより、本剤の適正使用を促すために実施する。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>なし</p>	

## 1.2 有効性に関する検討事項

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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 臨床試験では日本人被験者において得られたデータが限られていたため、使用実態下での有効性を確認する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 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）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。</p>
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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 臨床試験では日本人被験者において得られたデータが限られていたため、使用実態下での有効性を確認する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし</p>

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
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）	
<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>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、甲状腺機能異常、徐脈</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>甲状腺刺激ホルモン（以下、TSH）産生下垂体腫瘍患者を対象に、ソマチュリン皮下注の使用実態下での有効性及び安全性に関する情報を収集して検討し、適正に使用するための情報を得る。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>実施期間：TSH 産生下垂体腫瘍適応承認日から 9 年 3 ヶ月間（調査票作成期間を含む）</p> <p>登録期間：TSH 産生下垂体腫瘍適応承認日から 6 年間</p> <p>目標症例数：安全性評価対象症例として 54 例</p> <p>実施方法：レトロスペクティブな中央登録方式にて実施する。</p> <p>観察期間：本剤投与開始後 156 週間（約 3 年間）</p> <p>調査項目：患者背景、本剤の投与状況、前治療状況、併用薬剤、併用療法、臨床経過、有害事象等</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>（観察期間）本剤の長期投与が想定される外科的処置の施行が困難な患者や外科的処置で効果が不十分な患者において、国内臨床試験における情報が限られていることから、使用実態下での長期使用時の情報を収集するため、観察期間を投与開始後 156 週間（約 3 年間）とした。</p> <p>（目標症例数）本剤の対象である TSH 産生下垂体腫瘍は極めて希少な疾病とされており、TSH 産生下垂体腫瘍に対する本剤の治療は、周術期のリスク低減のための術前投与（以下、術前薬物治療）及び手術の施行が困難な患者や術後に腫瘍が残存している患者等に対する長期投与（以下、長期薬物治療）がある。本邦では TSH 産生下垂体腫瘍を全国的に調査した疫学調査はないが、厚生労働省衛生行政報告例による特定医療費（指定難病）受給者証所持者数では、平成 30 年度末時点で TSH 産生下垂体腫瘍と診断された患者は 135 名（以下、既存診断患者）であった。全国 13 大学病院から成る医療情報プラットフォームの情報では、2016 年 1 年間に TSH 産生下垂体腫瘍として診療中の患者は 65 名であり、そのうち新規患者は 12 名（18.5%）であった。これらの調査結果</p>	

から、TSH 産生下垂体腫瘍の新規患者は年間 25 名（特定医療費受給者数（135 名）× 18.5%）と推定した。また、医療情報プラットフォームの新規患者の治療有無の割合<sup>\*1</sup>及び患者の処置別割合<sup>\*2</sup>から、新規患者 25 名のうち新たに薬物治療される患者を年間 8 名と推定し、4 名が「術前薬物治療患者」、4 名が「長期薬物治療患者」と推定した。また、処置別割合<sup>\*2</sup>を用いて 135 名の既存診断患者のうち「長期薬物治療患者」21 名と推定した。

以上より、「術前薬物治療患者」として、「新規患者」24 名（4 名×登録期間 6 年間）と算出した。また、「長期薬物治療患者」として、「新規患者」24 名（4 名×登録期間 6 年間）及び「既存診断患者」6 名（21 名のうち 3 割が本剤使用と想定）を合計して 30 名と算出した。「術前薬物治療患者」24 名と「長期薬物治療患者」30 名を合計した 54 名を目標症例数とした。

なお、本剤の安全性検討事項のうち、海外臨床試験及び国内臨床試験に基づく想定発現率 8.1%以上の胃腸障害、胆石症、血糖コントロールへの影響、徐脈は、54 例の収集によって少なくとも 1 例検出が可能である。

\*1 2014 年 3 月～2017 年 2 月における新規患者の治療有無の割合

\*2 2005 年 10 月～2017 年 2 月 対象疾患による来院があった患者の処置別割合

**【節目となる予定の時期及び根拠】**

安全性定期報告作成時、最終報告書作成時及び再審査申請時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・安全性検討事項において、発現時期やリスク要因等が明確になった場合には、添付文書の改訂要否等の検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画の策定要否について検討を行う。

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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）	
	2.医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動
なし

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
先端巨大症・下垂体性巨人症における特定使用成績調査	調査実施施設における全症例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	終了*1	作成済 (2020年8月提出)
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)	54 例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時 ・再審査申請時 (2031年3月)
膵・消化管神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査	67 例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時 ・再審査申請時	終了	作成済 (2021年8月提出)

\*1：医薬品リスク管理計画書策定以前より開始

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験 of 名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
先端巨大症・下垂体性巨人症における特定使用成績調査	調査実施施設における全症例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	終了*1	作成済 (2020年8月提出)

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）	54 例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時</li> <li>・最終報告書作成時</li> <li>・再審査申請時</li> </ul>	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時</li> <li>・最終報告書作成時</li> <li>・再審査申請時（2031年3月）</li> </ul>
膝・消化管神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査	67 例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時</li> <li>・最終報告書作成時</li> <li>・再審査申請時</li> </ul>	終了	作成済（2021年8月提出）

\*1：医薬品リスク管理計画書策定以前より開始

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動
添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動
なし