

審議結果報告書

平成 24 年 6 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ソマチュリン皮下注60 mg、同皮下注90 mg、同皮下注120 mg

[一 般 名] ランレオチド酢酸塩

[申 請 者] 帝人ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成23年9月28日

[審 議 結 果]

平成 24 年 6 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

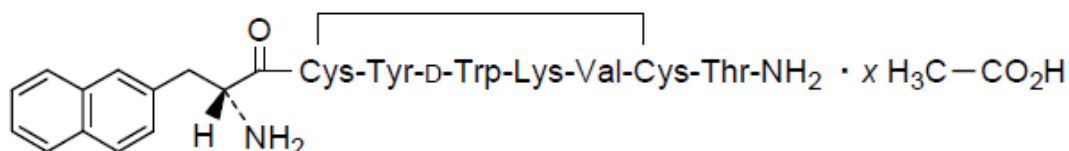
平成 24 年 5 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ソマチュリン皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 120 mg (ソマチュリンオートゲル皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 120 mg から変更)
- [一 般 名] ランレオチド酢酸塩
- [申 請 者 名] 帝人ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 23 年 9 月 28 日
- [剤形・含量] 1 シリンジ中にランレオチド酢酸塩をランレオチドとして 60 mg、90 mg 又は 120 mg 含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式 : $\text{C}_{54}\text{H}_{69}\text{N}_{11}\text{O}_{10}\text{S}_2(\text{CH}_3\text{COOH})_x$

分子量 : 1096.32

化学名 :

(日本名) 3-(2-ナフチル)-D-アラニル-L-システイニル-L-チロシル-D-トリプトフィル-L-リシル-L-バリル-L-システイニル-L-トレオニンアミド環状(2→7)-ジスルフィド酢酸塩

(英 名) 3-(2-Naphthyl)-D-alanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-L-cysteinyl-L-threoninamide cyclic (2→7)-disulfide acetate

- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 24 年 5 月 17 日

[販 売 名] ソマチュリン皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 120 mg (ソマチュリンオートゲル皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 120 mg から変更)

[一 般 名] ランレオチド酢酸塩

[申 請 者 名] 帝人ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 9 月 28 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、腎機能障害患者、肝機能障害患者に対する本剤長期投与時の安全性、胆石症、胃腸障害、過敏症反応、注射部位反応等の発現状況については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 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)

[用法・用量] 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。

審査報告 (1)

平成 24 年 4 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ソマチュリンオートゲル皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 120 mg
[一 般 名]	ランレオチド酢酸塩
[申 請 者 名]	帝人ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 9 月 28 日
[剤形・含量]	1 シリンジ中にランレオチド酢酸塩をランレオチドとして 60 mg、90 mg 又は 120 mg 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	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)
[申請時用法・用量]	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、臀部皮下に注射する。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。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ソマチュリンオートゲル皮下注 60 mg、同皮下注 90、同皮下注 120 mg (以下、「本剤」) は、ビューフォー・イプセン・グループにより創製されたソマトスタチンアナログであるランレオチド酢酸塩 (以下、「本薬」) を有効成分として含有する徐放性注射剤である。

ソマトスタチンは、脳の視床下部、膵臓のランゲルハンス島、消化管の内分泌細胞などから分泌される 14 個のアミノ酸から成るホルモンであり、視床下部から分泌されるソマトスタチンは下垂体前葉からの成長ホルモン (以下、「GH」) の分泌を抑制することが知られている。

本薬は、内因性ソマトスタチンのアミノ酸の個数と種類を変えることで生体内での安定性を高めた合成環状オクタペプチドであり、ヒトソマトスタチン受容体 (以下、「hsst」) サブタイプのうち、GH 分泌抑制に関連する 2 型 (hsst2) 及び 5 型 (hsst5) に高い親和性を示し、これらの受容体への結合を介して内因性ソマトスタチンと同様に GH の分泌を抑制する。

海外では、7～14 日毎に 1 回筋肉内投与する本薬の徐放性製剤（Prolonged Release Formulation、以下、「PR 剤」）に加え、4 週毎に 1 回皮下投与する本剤も開発された。

本邦においては、PR 剤の開発は行われておらず、20 年より本剤の臨床開発が開始され、今般、先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する本剤の有用性が確認できたとして、製造販売承認申請が行われた。

海外において本剤は、2001 年 7 月に仏国、2001 年 10 月に英国、2005 年 4 月に独国¹、2007 年 8 月に米国¹で承認され、2012 年 3 月現在、先端巨大症の諸症状の改善を主な適応症として、世界 54 カ国で承認されている。一方、PR 剤は、1994 年 5 月に仏国、1998 年 1 月に英国で承認され、2012 年 3 月現在、先端巨大症の諸症状の改善を主な適応症として、世界 49 カ国で承認されている。

本邦においては、類薬（ソマトスタチンアナログ）であるオクトレオチド酢酸塩（以下、「オクトレオチド」）の速放性製剤（1 日 2～3 回皮下投与）が先端巨大症及び下垂体性巨人症に対し 1991 年 6 月に、徐放性製剤（4 週毎に 1 回筋肉内投与）が 2004 年 4 月に承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は、白色の粉末であり、物理的・化学的性質については、性状、溶解性、吸湿性、熱分解、pH、分配係数、解離定数、旋光度、結晶多形が検討され、その構造は質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトルにより確認されている。

2) 製造方法

原薬は [redacted] を出発物質として合成される。

重要工程として、[redacted] の [redacted] 工程、[redacted] 反応、[redacted] の [redacted] 工程が設定されている。また、品質に与える影響を管理する目的から、[redacted]、[redacted] が重要中間体とされている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）、

¹ PR 剤は承認されていない。

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

純度試験 ()、類縁物質 ()、
 残留溶媒 ()、
 エンドトキシン、微生物限度、
 定量法 () が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりであり、の結果、原薬はに不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	5℃			
加速試験	実生産 3 ロット	25℃	60 %RH		6 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、に入れでするとき、
 年と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 シリンジ中に原薬 71.5、107.2 又は 143.0 mg (ランレオチド遊離塩基として 60、90 又は 120 mg) 含有する徐放性注射剤である。製剤には、氷酢酸、注射用水が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製造方法は、
 からなる工程により製造される。
 工程、
 工程、
 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。重要工程は
 工程とされている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 ()、
 純度試験 ()、
 製剤均一性 ()、
 放出試験 ()、不溶性微粒子試験、無菌
 定量法 () が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりであり、光安定性試験 (120 mg 製剤のみ) の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	5℃	—	プレフィルドシリンジ	24 ヶ月
加速試験	実生産 3 ロット	25℃	60 %RH	ラミネート袋	6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、プレフィルドシリンジをラミネート袋に入れて包装し、2～8℃で遮光保存するとき、2年と設定された。

<審査の概略>

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 放出性について

申請者は、本剤の放出機構について以下のように説明している。原薬は[]中で[]した原薬が[]して[]を有する[]を形成する。生理的環境（[]）を模した水性緩衝液に[]を[]させると次第に[]の[]に[]する。本剤と[]の相互作用によって原薬が[]して[]に[]が[]され、この[]から[]に向かって原薬が[]して[]に[]ことが、本剤の放出機構と考えられる。このような放出機構を持つため、通常の[]が実施できないことから、本剤に適した放出試験を開発した。また、当該放出試験結果が[] [] []として使用できるかどうかを判断するため、[]が異なる[]を用いて[] [] (038 試験) の[]結果と放出試験結果を[]した。その結果、[]では製剤間の薬物動態プロファイルに差は認められなかったものの、放出試験においては[]ができた。以上の結果から、放出試験[]を[] []が、[]における[]として有用であると考ええる。

機構は、本剤の[] []についてどのように管理されるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。[]本剤の[]から、[] []と考えられる。[] []の[]として、[]で得られた 60 mg 製剤、90 mg 製剤及び 120 mg 製剤の[] []に着目した。[]であるならば、[]は[]と考えられる。[] []の結果から、60 mg 製剤の[]に対する 90 mg 製剤及び 120 mg 製剤の[]の[]を算出した（[] [] []）。この[] []は[]と仮定して得られる[]の[] []と、[]と仮定して得られる[] []の範囲内かその付近であった。この結果から、[] []は[]と考えた。また、[]は[]であるため、その[]は投与される[] []と考える。このことは、[] (038 試験) において、[] []を用いて[]したときの[] []ことから裏付けられた。

機構は、本剤の放出試験においては [] ことにはならないものの、038 試験において製剤間で薬物動態プロファイルに差が認められなかったこと、本剤の放出性は [] を利用したものであること等を踏まえれば、特段の問題はないと考え回答を了承した。

(2) 製剤の製造における [] の管理について

機構は、[]、[] 工程において特殊な [] の [] を使用していること、[] でも [] される可能性があることから、[] をどのように担保するのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は、[] 製 [] からなる [] を用いて製造されており、[] を伴うため [] により [] を管理することはできない。したがって、[] に影響する可能性のある [] 条件である [] 内の []、[] 及び [] といった [] を管理している。これらの [] が、[] に注目して実施された [] に照らして妥当であることをロット毎に確認しており、これにより [] が担保されている。また、製造施設が [] を恒常的に生産できることは、[] の [] から示されている。

機構は、本剤の製造における特殊性を考慮し、[] により [] を管理することは適切と考え回答を了承した。

(3) 使用時の安定性について

機構は、添付文書（案）において投与前（30 分程度）に冷蔵庫より取り出し、室温に戻してから投与することとされていることから、本剤使用時の安定性について説明するよう求めた。

申請者は、[] において室温保存で 6 ヶ月間安定であること、[] において [] たときにも特段の変化が認められなかったことから、本剤使用時の安定性は担保されると考えると回答した。

機構は、回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* においてヒトソマトスタチン受容体（以下、「hsst」）サブタイプに対する結合親和性、*in vivo* において成長ホルモン（以下、「GH」）分泌抑制作用が検討された。安全性薬理試験として、本薬及び 7～14 日毎に 1 回投与の徐放性

製剤（以下、「PR 剤」）を用いて心血管系に対する作用が検討され、4 週毎に 1 回投与の徐放性製剤である本剤を用いて中枢神経系及び呼吸系に対する作用が検討された。なお、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されなかった。また、参考資料として、本剤の米国承認申請時の資料が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

hsst サブタイプに対する結合親和性 (4.2.1.1-1)

5 種類の hsst サブタイプ (hsst1、hsst2、hsst3、hsst4 及び hsst5、以下同順) の膜標品を用いて、 $[^{125}\text{I}]$ Tyr¹¹-Somatostatin14 の結合に対する本薬の競合的結合阻害作用が検討された結果、Ki 値 (平均値±標準誤差) は、それぞれ 524±36.8、0.106±0.0192、31.3±4.61、1780±79.4 及び 8.05±0.568 nmol/L であった。

2) *In vivo* 試験

GH 分泌抑制作用 (4.2.1.1-2)

麻酔下の雄性ラット (各群 6 例) に、本薬 (1、3 及び 10 µg/kg) 又は溶媒⁷が単回皮下投与され、投与 15 分後における血清中 GH 濃度が酵素結合免疫吸着法 (ELISA 法) により測定された。その結果、投与前値に対する投与 15 分後の血清中 GH 濃度の割合 (平均値±標準誤差) は、対照群、本薬 1、3 及び 10 µg/kg 群でそれぞれ 51.6±8.5、25.4±8.5、14.1±3.8 及び 18.2±5.7 % であり、対照群と比較して本薬 3 及び 10 µg/kg 群で有意に低下した。

3) 本剤の米国承認申請時の資料 (参考資料)

① *In vitro* 試験

i) 組織選択性 (4.2.1.1-3)

ラット下垂体前葉、副腎皮質、膵臓及び大脳皮質から調製した膜標品 (以下同順) を用いて、 $[^{125}\text{I}]$ Tyr¹¹-Somatostatin-14 の結合に対する本薬⁸及びソマトスタチンの競合的結合阻害作用が検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は、それぞれ 1.2、0.26、0.39 及び >10000 nmol/L であった。一方、ソマトスタチンの IC₅₀ 値は、それぞれ 0.91、0.27、0.37 及び 0.53 nmol/L であった。

ii) hsst サブタイプに対する結合親和性 (4.2.1.1-5、4.2.1.1-6)

hsst1、hsst2、hsst3、hsst4 及び hsst5 (以下同順) の膜標品を用いて、本薬⁸、オクトレオチド及びソマトスタチンの競合的結合阻害作用が検討された結果、本薬の Ki 値 (平均値) は >1000、1.8、43、66 及び 0.62 nmol/L であった。一方、オクトレオチ

⁷ 生理食塩液

⁸ フリー体

ドの Ki 値は >1000、2.1、4.4、>1000 及び 5.6 nmol/L であり、ソマトスタチンの Ki 値は 1.1、1.3、1.6、0.53 及び 0.9 nmol/L であった。

また、本薬⁸ 及びオクトレオチドの競合的結合阻害作用が追加で検討された結果、本薬の Ki 値（平均値±標準誤差）は 1707±418、0.72±0.08、97.8±14.5、1717±187 及び 9.97±2.58 nmol/L であった。一方、オクトレオチドの Ki 値は 870±18、0.44±0.07、26.8±7.68、5030±2000 及び 9.24±1.95 nmol/L であった。

② *In vivo* 試験

i) GH 分泌抑制作用 (4.2.1.1-9)

雌雄サル（各群 2～4 例）に、本薬（10 及び 250 µg）又は溶媒⁹が単回皮下投与され、60 及び 240 分後に GH 分泌を誘導するため 12.5 %アルギニン塩酸塩溶液が 20 分間静脈内投与され、本薬投与 60 分前から投与 420 分後まで血漿中 GH 濃度が測定された結果、対照群ではアルギニン投与により GH 濃度が上昇したのに対し、本薬 250 µg 群では GH 分泌が抑制された。

ii) GH 及び成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）分泌抑制作用 (4.2.1.1-10)

雄性ヒツジ（各群 6 例）に本薬⁸（1 mg）又は溶媒⁷が単回静脈内投与され、血漿中 GH 及び GHRH 濃度が測定された結果、本薬投与により、血漿中 GH 濃度及び下垂体門脈血漿中 GHRH 濃度が一過性に低下し、最低値はそれぞれ投与前値の 2.9 及び 20.8 %であった（投与前値及び最低値は GH 濃度では 7.3±0.8 及び 0.21±0.16 ng/mL、GHRH 濃度では 28.3±3.3 及び 5.9±2.2 pg/mL）。

(2) 副次的薬理試験（本剤の米国承認申請時の資料：参考資料）

1) 受容体結合能解析 (4.2.1.2-1、4.2.1.2-2)

31 種の神経伝達物質及びホルモンの受容体に対する本薬の結合親和性を検討した結果、ソマトスタチン受容体以外にオピオイド受容体に対しても結合親和性を示したが、その他の受容体に対する結合親和性はみられなかった。本薬及びモルヒネのオピオイド受容体（µ 型、δ 型、κ 型、以下同順）に対する Ki 値（平均値±標準誤差）はそれぞれ 3.41±0.08、392±43、199±84 nmol/L 及び 3.6±0.4、48±3.7 及び 34±6.4 nmol/L であった。また、塩化ナトリウムの存在下と非存在下で Ki 値を比較することにより、µ 型オピオイド受容体の相互作用様式が検討された結果、完全アンタゴニストであるナロキソンでは塩化ナトリウムの有無に関わらず Ki 値は変わらなかったのに対し、本薬では塩化ナトリウム存在下で Ki 値が増加したことから、本薬と µ 型オピオイド受容体との作用様式は、部分アゴニストであると考えられた。

2) 下垂体過形成及びプロラクチン分泌に対する影響 (4.2.1.2-5)

⁹ 滅菌水

17β-エストラジオールが皮下に埋植された雌性ラット（各群 15～34 例）に、PR 剤（2 及び 8 mg/kg）又は溶媒⁷が 10 日間隔で 1 ヶ月間筋肉内投与され、下垂体前葉重量及び血漿中プロラクチン濃度が測定された結果、PR 剤 2 及び 8 mg/kg 群では下垂体前葉重量及び血漿中プロラクチン濃度が対照群と比較して有意に減少した。

3) インスリン及びグルカゴン分泌に対する影響（4.2.1.2-7、4.2.1.2-9）

24 時間絶食させた麻酔下の雄性ラット（各群 5 例）に、本薬⁸（30 及び 300 µg/kg）、オクトレオチド（10、30 及び 300 µg/kg）、ソマトスタチン（300 µg/kg）又は溶媒⁷（以下同順）が単回皮下投与され、その 10 分後にグルコース（1.5 g/kg）が静脈内投与された。その結果、グルコース投与 5 分後の血清中インスリン濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 67.70±32.37、63.80±28.72、66.54±15.50、38.80±12.73、20.41±8.82、34.51±13.91 及び 89.85±20.79 µU/mL であり、本薬群（30 及び 300 µg/kg）及びオクトレオチド 10 µg/kg 群では対照群と比較して有意なインスリン分泌の抑制がみられなかった（それぞれ 24.46、29.00 及び 25.95 %の阻害）のに対し、オクトレオチド 30 及び 300 µg/kg 群並びにソマトスタチン群では、インスリン分泌が有意に抑制された（それぞれ 56.82、77.28 及び 61.16 %の阻害）。

また、24 時間絶食させた麻酔下の雄性ラット（各群 5 例）に、本薬⁸（10 及び 30 µg/kg）、オクトレオチド（10 及び 30 µg/kg）、ソマトスタチン（10 及び 30 µg/kg）又は溶媒⁷が単回皮下投与され、同時にインスリン（1.5 U/kg）が静脈内投与された。その結果、インスリン投与 15 分後の血漿中グルカゴン濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 169±57、183±27、150±26、187±57、212±37、173±19 及び 295±57 pg/mL であり、すべての投与群で対照群と比較してグルカゴン分泌が有意に抑制された（それぞれ 42.71、37.97、49.15、36.61、28.14 及び 41.35 %の阻害）。

4) 消化器系に対する影響

① 胃酸分泌に対する影響（4.2.1.2-10）

24 時間絶食させた麻酔下の幽門結紮雄性ラット（各群 10 例）に、本薬⁸（10、80、200 及び 500 µg/kg）、ソマトスタチン（200 µg/kg）又は溶媒⁷が単回皮下投与され、投与後 4 時間までの間に分泌された胃液が回収され、胃液容量、遊離酸度¹⁰（遊離酸濃度及び流量）、総酸度¹¹（総酸濃度及び流量）、胃酸流量¹²及び緩衝容量¹³が算出された。その結果、本薬群及びソマトスタチン群では、胃液容量、遊離酸濃度及び流量、総酸濃度及び流量、緩衝容量が対照群と比較して有意に低下した。

② 腸管における水吸収に対する影響作用（4.2.1.2-16）

¹⁰ pH3.5 になる 0.05N 水酸化ナトリウム溶液の量から算出された。

¹¹ pH8.5 になる 0.05N 水酸化ナトリウム溶液の量から算出された。

¹² 体重 100 g 当たりの酸濃度と容量を乗じて算出された。

¹³ 総酸流量と遊離酸流量の差から算出された。

約 20 時間絶食させた麻酔下の雄性ラット（各群 6 例）の空腸部分 15 cm が、水量測定のために ^{14}C -ポリエチレングリコール（5 mCi/L）を含む Tyrode 緩衝液で灌流され、水過分泌になるようプロスタグランジン E1（PGE1）（1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）で 1 時間灌流された。PGE1 灌流開始と同時に本薬⁸（0.1、1、10、100 及び 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）、オクトレオチド（0.1、1、10、100 及び 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）、ソマトスタチン（0.01、0.1、1、10 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）又は溶媒⁷が単回皮下投与され、流出液が 15 分間隔で回収された。その結果、流水量¹⁴（平均値 \pm 標準偏差）は本薬群では-246 \pm 17、-131 \pm 18、-129 \pm 10、-134 \pm 24 及び-268 \pm 28 $\mu\text{L}/\text{cm}/\text{h}$ 、オクトレオチド群では-261 \pm 32、-181 \pm 25、-190 \pm 19、-249 \pm 31 及び-254 \pm 34 $\mu\text{L}/\text{cm}/\text{h}$ 、ソマトスタチン群では-257 \pm 23、-133 \pm 18、-174 \pm 20、-209 \pm 32 及び-208 \pm 29 $\mu\text{L}/\text{cm}/\text{h}$ であり、本薬 1、10 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群、オクトレオチド 1 及び 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群、及びソマトスタチン 0.1 及び 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群において水過分泌が有意に抑制された。各投与群の同一の用量（1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）で比較した場合、抑制率は本薬群 32.4%、オクトレオチド群 14.6%、ソマトスタチン群 14%であった。

5) 胆嚢重量に対する影響（4.2.1.2-10）

雄性マウス（各群 9~10 例）に、本薬⁸（10、80、200 及び 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）、ソマトスタチン（200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）又は溶媒⁷（以下同順）が 5 日間反復皮下投与され、最終投与から 1 時間後に胆嚢重量が測定された結果、胆嚢重量（平均値 \pm 標準誤差）はそれぞれ 14.0 \pm 2.7、19.0 \pm 2.0、17.4 \pm 1.8、24.4 \pm 2.3、14.3 \pm 1.7 及び 9.1 \pm 2.3 mg であり、80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の本薬群では、対照群と比較して有意な胆嚢重量の増加が認められた。

6) α -アミラーゼ分泌に対する影響（4.2.1.2-18）

麻酔下の雄性ラット（各群 6 例）に、本薬⁸（0.1、0.3 及び 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）、ソマトスタチン（100、200 及び 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）又は溶媒⁷が単回皮下投与され、投与直後に総胆/膵管が結紮され、経時的に血漿中 α -アミラーゼ濃度が測定された。その結果、本薬群及びソマトスタチン群ともに α -アミラーゼ分泌阻害率¹⁵が用量の増加とともに抑制された。

7) 炎症性皮内反応に対する影響（4.2.1.2-4）

雄性ラット（各群 6 例）に、本薬⁸、ソマトスタチン（いずれも 80、200 及び 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）、Compound 48/80（陽性対照、0.5、2.5 及び 6.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）又は溶媒⁷が単回皮下投与され、同時に血管透過性を測定するためエバンスブルー（5 mg）が陰茎静脈内投与された。その結果、陽性対照群、本薬群及びソマトスタチン群のいずれの用量でも、対照群と比較して有意に丘疹の面積が増加した。一方、血管透過性については、ソマトスタチン

¹⁴ 流水量 ($\mu\text{L}/\text{cm}/\text{h}$) = (DPMr/DPMs) \times (IL)、DPMr: 参照の ^{14}C 活性、DPMs: サンプル回収時の ^{14}C 活性、I: 流水速度 (12000 $\mu\text{L}/\text{h}$)、L: 空腸セグメントの長さ (cm)

¹⁵ 対照群の α -アミラーゼ濃度（投与 0 分からの増加量）に対する被験物質投与群の α -アミラーゼ濃度（投与 0 分からの増加量）から α -アミラーゼ分泌の阻害率が算出された。

ン群ではいずれの用量でも対照群と比較して有意に血管透過性が亢進したが、本薬群ではいずれの用量でも有意な変化は認められなかった。

(4) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系及び呼吸系に対する影響 (4.2.3.2-2、4.2.3.2-4、4.2.3.2-5)

本剤を用いたラット 26 週間（雌雄各群 20 例）、イヌ 26 週間（雌雄各群 3 例）及びイヌ 39 週間（雌雄各群 4 例）反復投与毒性試験の中で検討された。その結果、ラットでは 15 mg/例、イヌ 26 週間反復投与毒性試験では 360 mg/例、イヌ 39 週間反復投与毒性試験では 180 mg/例の用量まで中枢神経系及び呼吸系への影響を示唆する所見は認められなかった。なお、上記用量における C_{\max}^{16} は、臨床最大用量投与時の C_{\max}^{17} と比較した場合、ラットでは雄及び雌でそれぞれ 166 及び 298 倍、イヌ 26 週間反復投与毒性試験では雄及び雌でそれぞれ 26 及び 17 倍、イヌ 39 週間反復投与毒性試験では雄及び雌でそれぞれ 9 及び 11 倍であった。

2) 心血管系に対する作用

① hERG チャネル電流に対する影響 (4.2.1.3-1)

hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）、E-4031（陽性対照、0.1 $\mu\text{mol/L}$ ）又は溶媒¹⁸の影響が検討された結果、E-4031 では影響が認められたものの、本薬では影響は認められなかった。なお、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ は、臨床最大用量投与時の C_{\max}^{17} の 885 倍である。

② 活動電位に対する影響 (4.2.1.3-2)

雄性イヌの心臓より単離されたプルキンエ線維を用いて、活動電位における静止電位、脱分極最大立ち上がり速度、活動電位振幅及び 50、70 及び 90 %再分極における活動電位持続時間（以下、「APD₅₀」、「APD₇₀」及び「APD₉₀」）に及ぼす本薬（0.1、1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ ）、シサプリド（陽性対照、0.3 $\mu\text{mol/L}$ ）又は溶媒¹⁸の影響が検討された結果、0.33 及び 1 Hz の両刺激頻度条件下で、シサプリドは APD₅₀、APD₇₀ 及び APD₉₀ を増加させたものの、本薬は 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度まで影響を及ぼさなかった。なお、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ は、臨床最大用量投与時の C_{\max}^{17} の 885 倍である。

③ 血圧、心拍数及び心電図に対する影響 (4.2.1.3-3、4.2.1.3-4)

¹⁶ ラット 26 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-2、雄：2054.756 ng/mL、雌：3698.541 ng/mL）、イヌ 26 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-4、雄：316.435 ng/mL 雌：210.366 ng/mL）、イヌ 39 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-5、雄：113.277 ng/mL、雌：134.360 ng/mL）。

¹⁷ 先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした単回及び反復皮下投与による第 II 相臨床試験(002 試験)において、本剤（120 mg）を単回皮下投与し、単回皮下投与の 8 週間後より 4 週間間隔で 4 回臀部に皮下投与したときの平均 C_{\max} （12.3910 ng/mL）。

¹⁸ 0.1%滅菌水含有 Tyrode 溶液

雌雄イヌ（各3例）に、本薬（1、3及び10 mg/kg）又は溶媒⁷が24時間静脈内持続投与され、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬3及び10 mg/kg投与時に心拍数の減少傾向及び心電図のT波の形状変化が認められた。本薬は10 mg/kgまで心電図のQRS幅及びQTc間隔¹⁹、血圧に対して対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

また、雌雄イヌ（雌雄各群3例）に、溶媒²⁰又はプラセボが単回筋肉内投与され、その14日後に溶媒及びプラセボを投与した群にPR剤0.43及び4.3 mg/kgがそれぞれ単回筋肉内投与された。PR剤投与後14日間にわたる血圧、心拍数及び心電図に対する影響が検討された結果、PR剤0.43 mg/kg群では血圧及び心電図のPR間隔、QRS幅及びQTc間隔²¹に対して溶媒投与時と比較して有意な変化は認められなかったが、有意な心拍数の減少（投与初日～11日後の間の時点で複数回）及びQT間隔の短縮（投与後6及び16時間のみ）が認められた。PR剤4.3 mg/kg群では、心拍数が減少する傾向がみられたものの、血圧、心拍数及び心電図に対してプラセボ投与時と比較して有意な変化は認められなかった。

3) 本剤の米国承認申請時の資料（参考資料）

腎機能に対する影響（4.2.1.3-11）

絶食下の雄性ラット（各群10例）に、本薬⁸（80、200及び500 µg/kg）、ソマトスタチン（200 µg/kg）又は溶媒⁷が単回皮下投与、フロセミド（陽性対照、20 mg/kg）が経口投与された。その結果、本薬群では200及び500 µg/kgの用量で投与後6時間の尿量及び尿酸排泄量が対照群と比較して有意に減少したが、尿中電解質（Na⁺、K⁺及びCl⁻）排泄量に対して影響は認められなかった。本薬500 µg/kg群ではNa⁺/K⁺比が対照群と比較して有意に上昇した。ソマトスタチン群では尿酸排泄量が対照群と比較して有意に減少したが、それ以外の項目に対し有意な変化は認められなかった。

また、絶食下の雄性ラット（各群10例）に、本薬⁸、ソマトスタチン（いずれも200及び500 µg/kg）又は溶媒⁷が単回皮下投与された。その結果、本薬群では投与後6時間の尿量が対照群と比較して有意に減少し、血漿中尿素及びK⁺濃度が有意に上昇した。本薬200 µg/kg群ではNa⁺/K⁺比が対照群と比較して有意に上昇し、血漿中クレアチニン濃度、尿中クレアチニン濃度及びK⁺排泄率が有意に低下した。その他の項目（尿酸排泄量、尿中電解質（Na⁺、K⁺、Ca²⁺及びCl⁻）排泄量、血漿中電解質（Na及びCa²⁺）及びクレアチニンクリアランス）に影響は認められなかった。一方、ソマトスタチン200 µg/kg群では対照群と比較して血漿中クレアチニン濃度の有意な上昇及び投与後6時間の尿量の有意な減少が認められ、ソマトスタチン500 µg/kg群で

¹⁹ Bazett 及び Fridericia の補正式を用いて算出。

²⁰ 0.8%マンニトール溶液

²¹ Bazett の補正式を用いて算出。

は尿中 Ca^{2+} 濃度の有意な低下及び血漿中 Na^{+} 及び K^{+} 濃度の有意な上昇が認められたが、その他の項目に影響は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の *hsst* 選択性について

機構は、*hsst* サブタイプ別の分布・作用（機能）の違いについて説明した上で、本薬の *hsst* 選択性についてソマトスタチン及びオクトレオチドと比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。*hsst* は、ヒトの様々な組織に分布し（表 3）、また、正常組織以外でも発現が認められ、特に神経内分泌腫瘍では、正常組織と比較して *hsst* の発現が高いことが報告されており、GH 産生下垂体腫瘍では、正常組織と比較して *hsst2* 及び *hsst5* の発現が高いことが報告されている（De Martino MC, *et al.*, *Prog Brain Res*, 2010; 182: 255-80、Patel YC., *Front Neuroendocrinol*, 1999; 20: 157-98）。

表 3 ヒト組織における *hsst* サブタイプの分布

	<i>hsst1</i>	<i>hsst2</i>	<i>hsst3</i>	<i>hsst4</i>	<i>hsst5</i>
頭頸部	大脳、視床下部、下垂体、網膜、副甲状腺、胸腺	大脳、小脳、下垂体、網膜、甲状腺、胸腺	大脳、小脳、下垂体、網膜、甲状腺、副甲状腺、胸腺	大脳、小脳、網膜、甲状腺、副甲状腺	小脳、下垂体、網膜、甲状腺、副甲状腺
胸部	肺、気管支、心臓	肺、気管支、心臓	気管支	肺、気管支、心臓	気管支、心臓、骨格筋
腹部及び骨盤	胃、小腸、結腸及び直腸、大腸平滑筋細胞、腎臓、肝臓、膵臓、副腎、胎盤	胃、小腸、結腸及び直腸、大腸平滑筋細胞、腎臓、肝臓、膵臓、脾臓、副腎、前立腺、子宮内膜	胃、小腸、結腸及び直腸、大腸平滑筋細胞、腎臓、膵臓、副腎	胃、小腸、結腸及び直腸、腎臓、膵臓、副腎、前立腺、胎盤	胃、小腸、結腸及び直腸、腎臓、肝臓、膵臓、副腎、前立腺、胎盤
免疫系	—	骨髄、末梢血単核細胞、T 及び B 細胞株、単球、マクロファージ、樹状細胞	末梢血単核細胞、T リンパ球、B リンパ球、T 及び B 細胞株	—	—

現在までに報告されている *hsst* サブタイプと作用との関連は、表 4 のとおりである。ソマトスタチンの標的細胞では複数の受容体のサブタイプの発現が認められることから、ソマトスタチンの作用は受容体の個々のサブタイプに依存しているのではなく、協調して作用していることが報告されている（Patel YC., *Front Neuroendocrinol*, 1999; 20: 157-98）。

表 4 *hsst* サブタイプと作用との関連

<i>hsst</i> サブタイプ	作用
<i>hsst2</i>	グルカゴン分泌抑制、胃酸分泌抑制、免疫応答
<i>hsst5</i>	インスリン分泌抑制
<i>hsst2</i> 、 <i>hsst5</i>	GH 分泌抑制

hsst に対する結合親和性を検討した試験(4.2.1.1-5 及び 4.2.1.1-6) より、本薬では *hsst1*、*hsst3* 及び *hsst4* と比較して *hsst2* 及び *hsst5* に対して結合親和性が高く、オクトレオチドでは *hsst1* 及び *hsst4* と比較して *hsst2*、*hsst3* 及び *hsst5* に対して結合親和性が高かった。

また、hsst3 の hsst2 に対する Ki 値の比は本薬で 136~295 倍、オクトレオチドでは 61 倍乖離していたこと (4.2.1.1-1 及び 4.2.1.1-6) から、オクトレオチドと本薬との間に hsst 選択性に大きな相違はないと考える。一方、ソマトスタチンは、すべての受容体に対し同程度の結合親和性を示した。ソマトスタチンは体内での消失半減期が 2~3 分と非常に短い、本薬及びオクトレオチドは、持続的な GH 分泌抑制作用を期待して、ソマトスタチンに化学修飾を加え体内での安定性を向上させている。したがって、神経内分泌腫瘍の一つである GH 産生下垂体腫瘍が原因である先端巨大症では、hsst2 及び hsst5 の発現が正常組織よりも高いことから、hsst2 及び hsst5 に結合親和性を示す本薬は、下垂体腫瘍から分泌される GH を選択的に抑制すると考える (Patel YC., *Front Neuroendocrinol*, 1999; 20: 157-98)。

以上より、本薬はオクトレオチドと同様に、GH 分泌抑制作用を示すと考える。機構は、回答を了承した。

(2) 胆嚢に対する影響について

機構は、本薬投与により胆嚢重量の増加が認められていること (4.2.1.2-10) について、その作用機序を説明した上で、ヒトへの胆嚢に対する影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ソマトスタチンの消化管における生理作用として、十二指腸及び空腸から分泌される消化管ホルモンであるコレシストキニン (以下、「CCK」) の分泌低下が報告されている (Tannenbaum GS, *et al.*, editors. *Handbook of Physiology*, section 7: The Endocrine System. New York, Oxford University Press; 1999, 221-65)。CCK は胆嚢を収縮させて胆汁排泄を促進し、食品中の脂肪分を乳化させ消化を助けている。本薬投与により CCK の分泌が低下し、胆嚢での排出能が阻害され、胆汁排泄が抑制された結果、胆嚢重量が増加した可能性があると考え (Roelfsema F, *et al.*, *Biologics*, 2008; 2: 463-479)。実際、先端巨大症患者においても、本薬又は類薬であるオクトレオチドの徐放性製剤の投与により胆嚢での排出能の低下が確認されている (Turner HE, *et al.*, *Eur J Endocrinol*, 1999; 141: 590-4)。ヒトへの安全性について、胆嚢での排出能低下による胆汁排泄抑制作用に加え、ソマトスタチンの生理作用の一つである消化管の運動性の低下作用及び CCK 等の消化管運動促進性ペプチドの分泌阻害作用が加わること、並びに腸管及び胆汁中デオキシコール酸の増加により、コレステロール結晶の核生成が促進され胆石が形成されると考える (Dowling RH, *et al.*, *Metabolism*, 1992; 41: 22-33)。また、胆嚢重量を検討した試験 (4.2.1.2-10) における血清中本薬濃度²²は臨床最大用量投与時の C_{max}^{17} の 0.21 倍と推定されることから、本薬の胆汁排泄抑制作用が臨床で生じる可能性があると考え。

機構は、ヒトの胆嚢に対する影響については、臨床の項で引き続き検討したいと考

²² マウス 13 週間又は 20 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.4.1-1) において、本薬 500 µg/kg を反復皮下投与した時の C_{max} (平均値: 129.47 ng/mL、初回投与時) から用量比例性を仮定した場合、最小用量で作用がみられた 10 µg/kg 投与時の C_{max} が 2.59 ng/mL になると推定された。

える（「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 1) 胆石症」の項を参照）。

(3) 糖代謝に対する影響について

機構は、本薬投与によりグルカゴン分泌抑制作用が認められていることから、本薬の糖代謝に対する影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬はソマトスタチンと比較して、グルカゴン分泌抑制作用が強く認められた (4.2.1.2-9)。本薬の *hsst* サブタイプに対する親和性は、*hsst2*、*hsst5* の順に強く (4.2.1.1-6)、*hsst2* は膵臓に分布している (De Martino MC, *et al.*, *Prog Brain Res*, 2010; 182: 255-80)。グルカゴン分泌抑制作用は *hsst2* を介すること (Rohrer SP, *et al.*, *Science*, 1998; 282: 737-40)、グルカゴン分泌を検討した試験 (4.2.1.2-9) における血清中本薬濃度²³は、臨床最大用量投与時の C_{max}^{17} の 0.09 倍以下と推定されることから、本薬のグルカゴン分泌抑制作用が臨床で生じる可能性があると考えられる。

また、先端巨大症では GH の過剰分泌によりインスリン抵抗性を惹起することが知られているが、本薬により GH の過剰分泌が是正されることで耐糖能異常が改善される可能性があると考えられる (Kasayama S, *et al.*, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000; 52: 549-555)。

以上より、本薬のグルカゴン分泌抑制及び GH 過剰分泌抑制作用により、臨床では低血糖若しくは高血糖のいずれかを伴う可能性が考えられる。

機構は、ヒトの糖代謝に対する影響については、臨床の項で引き続き検討したいと考える（「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 3) 血糖コントロールへの影響」の項を参照）。

(4) 消化管系に対する影響について

機構は、胃酸分泌抑制作用、 α -アミラーゼ分泌抑制作用及び腸管における水過分泌の抑制作用が認められていることから、本薬の消化管系に対する影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬はソマトスタチンと比較して、胃酸分泌抑制作用、 α -アミラーゼ分泌抑制作用及び水過分泌抑制作用がいずれも強く認められた (4.2.1.2-10、4.2.1.2-18、4.2.1.2-16)。*hsst2* 及び *hsst5* はいずれも消化管及び膵臓に広く分布しており (De Martino MC, *et al.*, *Prog Brain Res*, 2010; 182: 255-280)、本薬の *hsst* サブタイプに対する親和性は、*hsst2*、*hsst5* の順に強い (4.2.1.1-6)。また、ソマトスタチン過剰分泌により多彩な病態を呈するソマトスタチノーマ症候群では、主な臨床症状として消化不良及び脂肪便が報告されている (Krejs GJ, *et al.*, *N Engl J Med*, 1979; 301: 285-92)。

²³ ラット単回投与薬物動態試験 (4.2.2.2-1) において、本薬 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与した時の C_{max} (22.076 ng/mL) から用量比例性を仮定した場合、最小用量で作用がみられた 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時の C_{max} が 1.10 ng/mL になると推定された。

以上より、本薬の消化液分泌抑制作用及び水過分泌抑制作用は、消化管及び膵臓に発現する *hsst2* 及び *hsst5* を介し、臨床では下痢及び脂肪便などの胃腸障害を引き起こす可能性が考えられる。また、副次的薬理試験における血清中本薬濃度²⁴は臨床最大用量投与時の C_{max} ¹⁷ より低い（胃酸分泌抑制作用：0.09 倍以下、水過分泌抑制作用：0.0008 倍）と推定されることから、本薬の消化液分泌抑制作用及び水過分泌抑制作用は、臨床で生じる可能性があると考えられる。

機構は、ヒトの消化管系に対する影響については、臨床の項で引き続き検討したいと考える（「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要< 審査の概略 > (3) 安全性について 4) 胃腸障害」の項を参照）。

(5) 心血管系に対する影響について

機構は、本薬投与により心拍数の減少傾向が認められていることから、本薬の心血管系に対する影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。覚醒下イヌテレメトリー試験（4.2.1.3-3 及び 4.2.1.3-4）において、溶媒又はプラセボを投与した対照群における心拍数の投与前値に対する最大減少率は 8.9～26 %であった。一方、本薬群では 20～24.7 %であり、対照群で認められた心拍数の減少と最大値は同程度であった。PR 剤を筋肉内投与した試験（4.2.1.3-4）では、PR 剤 0.43 mg/kg 群において、投与 1 時間後、並びに 5、7、9 及び 11 日目に対照群と比較して有意な心拍数の減少（最大減少率：24.0 %、投与 5 日後）が認められたが、同群の投与 6 時間後では有意な心拍数の増加（17.5 %）が認められた。一方、4.3 mg/kg 群では対照群と比較して有意な心拍数の減少は認められなかった。散発的であり、同期間内で心拍数の増加も認められていることから、これらの変化は偶発的な変化と考える。また、本薬を 24 時間静脈内持続投与した試験（4.2.1.3-3）における高用量投与時の雌雄の C_{max} ²⁵は、臨床最大用量投与時の C_{max} ¹⁷ の 33（雄）及び 45 倍（雌）であり、PR 剤を筋肉内投与した試験（4.2.1.3-4）における雌雄の C_{max} ²⁶は、臨床最大用量投与時の C_{max} ¹⁷ の 10（雄）及び 8 倍（雌）であった。

本剤を用いた海外 7 試験の併合データ²⁷、国内 002 試験及び 003 試験において、心拍数の減少に関連する有害事象（「洞性徐脈」及び「徐脈」）の発現例数（発現割合）は、国内臨床試験では「徐脈」が 2/32 例（6.3 %、002 試験）、海外 7 試験の併合データでは「洞性徐脈」が 13/416 例（3.1 %）及び「徐脈」が 7/416 例（1.7 %）であった。なお、QT 間隔の延長又は短縮に関連する有害事象は、国内外で実施した臨床試験及び海外市販後調査のいずれにおいてもみられていない。

²⁴ ラット単回投与薬物動態試験（4.2.2.2-1）において、本薬 200 µg/kg を単回皮下投与した時の C_{max} （22.076 ng/mL）から用量比例性を仮定した場合、4.2.1.2-10 では最小用量で作用がみられた 10 µg/kg 投与時の C_{max} が 1.10 ng/mL、4.2.1.2-16 では作用がみられなかった 0.1 µg/kg 投与時の C_{max} が 0.01 ng/mL になると推定された。

²⁵ 本薬 10 mg/kg を 24 時間静脈内持続投与時の C_{max} （雄：410.543 ng/mL、雌：557.807 ng/mL）

²⁶ PR 剤 4.3 mg/kg 筋肉内投与時の C_{max} （雄：117.73 ng/mL、雌：102.00 ng/mL）

²⁷ 海外 717 試験、081 試験、709 試験、710 試験、721 試験、087 試験、076 試験

以上の非臨床及び臨床試験結果から、本薬が心拍数を含む心血管系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、ヒトの心血管系に対する影響については、臨床の項において引き続き検討したいと考える（「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について2) 心機能への影響」の項を参照）。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬、本薬（フリー体）の放射性標識体又は本剤をラット及びイヌに静脈内、皮下又は筋肉内投与したときの薬物動態が検討された。また、ラット及びイヌを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本剤を反復皮下投与したときの薬物動態が検討された。血中本薬濃度の測定には放射免疫測定法（RIA法）が用いられた。ラットにおける血中本薬濃度の定量下限は0.025、0.078又は0.080 ng/mLであり、イヌでは0.078又は0.080 ng/mLであった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法又は全身オートラジオグラフィー法が用いられた。代謝物の測定には、高速液体クロマトグラフィー法（HPLC法）又は液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MS/MS法）が用いられた。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 吸収（4.2.2.2-1～4、4.2.3.2-2、4.2.3.2-5）

雄性ラット及び雄性イヌに本薬を単回投与（皮下、静脈内）したときの薬物動態パラメータは、表5のとおりであった。

表5 雄性ラット及び雄性イヌに本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	ラット						イヌ					
	皮下投与			静脈内投与			皮下投与			静脈内投与		
	80 µg/kg	200 µg/kg	2000 µg/kg	80 µg/kg	200 µg/kg	2000 µg/kg	80 µg/kg	200 µg/kg	2000 µg/kg	80 µg/kg	200 µg/kg	2000 µg/kg
例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
t _{max} ^{a)} (h)	0.50	0.75	1.03	—	—	—	0.50	0.33	0.67	—	—	—
C _{max} (ng/mL)	7 (2)	22 (6)	82 (27)	—	—	—	32 (9)	89 (20)	650 (120)	—	—	—
AUC (ng·h/mL)	25 (4)	80 (8)	676 (111)	36 (5)	107 (21)	1400 (493)	51 (6)	142 (29)	1420 (210)	63 (15)	138 (21)	2600 (650)
t _{1/2z} (h)	1.3 (0.2)	4.3 (1.2)	13.8 (1.2)	1.0 (0.3)	3.2 (0.9)	9.7 (1.7)	3.3 (2.3)	4.6 (2.5)	23.3 (6.0)	2.9 (1.8)	4.9 (2.5)	21.4 (3.5)
V _{ss} (L/kg)	—	—	—	0.7 (0.2)	1.1 (0.4)	1.6 (1.0)	—	—	—	0.6 (0.4)	0.8 (0.2)	0.9 (0.3)
CL (L/h/kg)	—	—	—	2.2 (0.3)	1.9 (0.4)	1.5 (0.4)	—	—	—	1.3 (0.3)	1.5 (0.2)	0.8 (0.2)
MRT (h)	2.5 (0.4)	2.9 (0.7)	7.3 (2.0)	0.3 (0.1)	0.5 (0.1)	1.0 (0.5)	1.8 (0.7)	1.8 (0.5)	3.4 (0.5)	0.5 (0.2)	0.6 (0.2)	1.1 (0.2)
F (%)	67 (11)	75 (8)	48 (8)	—	—	—	83 (10)	103 (9)	57 (11)	—	—	—

平均値（標準偏差）、—：算出せず

t_{max}：最高血清中濃度到達時間、C_{max}：最高血清中濃度、AUC：血清中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2z}：半減期、V_{ss}：定常状態における分布容積、CL：クリアランス、MRT：平均滞留時間、F：絶対的バイオアベイラビリティ

a) 中央値

雄性ラット（各群 6 例）及び雌雄イヌ（各群 6 例（雌雄各 3 例））に、本薬 200 及び 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （1 日 2 回に分割投与）6 日間反復皮下投与（計 11 回投与）された結果、200 及び 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ におけるトラフ濃度の累積係数²⁸は、ラットでは 1.88 及び 1.11、イヌでは 1.89 及び 1.36 であった。

雌雄ラット（各群 24 例（雌雄各 12 例））に、本剤 5、10 及び 15 $\text{mg}/\text{例}/2$ 週が 26 週間反復皮下投与（合計 13 回投与）された結果、本薬の t_{max} （平均血中濃度より算出）は 0.167~11 日であり、 C_{max} に到達した後は緩徐に減少し、2 週間（投与間隔）血中に本薬が維持された。雄性ラットの初回投与時の C_{max} （平均血中濃度より算出、以下同様）は 5、10 及び 15 mg 投与時ではそれぞれ 106、150 及び 165 ng/mL 、 AUC_t はそれぞれ 284、598 及び 809 $\text{ng}\cdot\text{day}/\text{mL}$ であった。最終投与後（投与 25 週時）の C_{max} はそれぞれ 755（非特異結合（以下、「NSB」） $<10\%$ ²⁹：221）、1373 及び 2055 ng/mL 、 AUC_τ はそれぞれ 4713（NSB $<10\%$ ：704）、9853 及び 14220 $\text{ng}\cdot\text{day}/\text{mL}$ 、 C_{ss} はそれぞれ 337（NSB $<10\%$ ：50）、704 及び 1016 ng/mL であった。雌性ラット³⁰の初回投与時の C_{max} はそれぞれ 169、140 及び 169 ng/mL 、 AUC_t はそれぞれ 245、558 及び 814 $\text{ng}\cdot\text{day}/\text{mL}$ であった。最終投与後（投与 25 週時）の C_{max} はそれぞれ 1620、4294 及び 3699 ng/mL 、 AUC_τ はそれぞれ、9460、32918 及び 32917 $\text{ng}\cdot\text{day}/\text{mL}$ 、 C_{ss} はそれぞれ 676、2351 及び 2351 ng/mL であった。初回投与時に NSB が 10%を超えたのは、投与 14 日目の雌性ラット 1 例のみであったが、投与 13 及び 25 週時には、ほとんどの採血時点で NSB が 10%を超えた（288 検体中 246 検体）。本剤 5 mg を投与した雄性ラットについて、投与 13 週時の C_{max} は NSB $<10\%$ 及び NSB $>10\%$ でそれぞれ 208 及び 279 ng/mL 、最終投与後（投与 25 週時）の C_{max} はそれぞれ 221 及び 775 ng/mL であった。

雌雄イヌ（各群 8 例：雌雄各 4 例）に、本剤 60、120 及び 180 $\text{mg}/\text{例}/2$ 週が 39 週間反復皮下投与（計 20 回投与）された結果、本薬の t_{max} （中央値）は 0.17~0.5 日であり、 C_{max} に到達した後は緩徐に減少し、2 週間（投与間隔）血中に本薬が維持された。雌雄イヌに本剤を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

²⁸ ラット：定常状態のトラフ濃度/2 回目投与直前のトラフ濃度、イヌ：最終投与直前のトラフ濃度/2 回目投与直前のトラフ濃度。

²⁹ 5 mg 投与時のみ算出された。

³⁰ NSB 別のパラメータは算出されていない。

表 6 雌雄イヌに本剤を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

性別	用量 (mg)	抗ランレオチド抗体の有無	例数	パラメータ			
				$t_{\max}^a)$ (day)	C_{\max} (ng/mL)	初回: AUC_t 最終: AUC_τ (ng·day/mL)	R_{ac}
雄	1 週目 (初回投与)						
	60	合計	4	0.17	33.59	131.6	—
		陰性	4	0.17	33.59	131.6	—
		陽性	—	—	—	—	—
	120	合計	4	0.17	54.82	226.9	—
		陰性	4	0.17	54.82	226.9	—
		陽性	—	—	—	—	—
	180	合計	4	0.50	68.05	366.2	—
		陰性	4	0.50	68.05	366.2	—
		陽性	—	—	—	—	—
	39 週目 (最終投与)						
	60	合計	4	0.17	102.27	563.9	4.28
		陰性	2	0.17	82.16	348.2	—
		陽性	2	0.33	122.37	779.6	—
	120	合計	4	0.17	190.43	992.0	4.37
		陰性	3	0.17	129.53	637.6	—
		陽性	1	0.17	373.10	2055	—
	180	合計	4	0.17	113.28	643.0	1.76
陰性		4	0.17	113.28	643.0	—	
陽性		—	—	—	—	—	
雌	1 週目 (初回投与)						
	60	合計	4	0.17	38.60	161.9	—
		陰性	4	0.17	38.60	161.9	—
		陽性	—	—	—	—	—
	120	合計	4	0.17	66.68	276.0	—
		陰性	2	0.17	42.36	261.7	—
		陽性	2	0.33	91.01	290.3	—
	180	合計	4	0.50	63.28	348.7	—
		陰性	3	0.50	66.90	375.9	—
		陽性	1	0.50	52.42	267.2	—
	39 週目 (最終投与)						
	60	合計	4	0.50	65.15	422.9	2.61
		陰性	2	0.50	31.26	216.0	—
		陽性	2	0.33	99.04	629.9	—
	120	合計	4	0.33	101.97	612.0	2.22
		陰性	4	0.33	101.97	612.0	—
		陽性	—	—	—	—	—
	180	合計	4	0.50	134.36	949.5	2.72
陰性		4	0.50	134.36	949.5	—	
陽性		—	—	—	—	—	

平均値 (ただし、例数が 1 又は 2 例の場合は中央値を記載)、— : 該当せず

t_{\max} : 最高血清中濃度到達時間、 C_{\max} : 最高血清中濃度、 AUC_t : 0 日から最終定量時点 (14 日) までの血清中濃度-時間曲線下面積、 AUC_τ : 14 日間 (投与間隔) における血清中濃度-時間曲線下面積、 R_{ac} : 累積係数 (投与 39 週時の AUC /初回投与時の AUC)

a) 中央値

(2) 分布 (4.2.2.3-1~4)

雄性白色ラット (5 例) に、本薬 (フリー体) の ^{14}C 標識体 2 mg/kg が単回皮下投与され、定量的全身オートグラフィーが実施された結果、多くの組織において単回皮下投与 8 又は 24 時間後に最高放射能濃度を示し、脾臓、骨髄、涙腺、包皮線、下顎線、前立腺、腎臓、胃 (腺部)、肝臓、脾臓の順に高く、当該組織では、血液中の最高放射能濃度の 2 倍を超えた。また、副腎、直腸、胸腺、精囊、脳下垂体、甲状腺、ハー

ダー腺、リンパ節、皮膚（腹側）及び肺は血液中最高放射能濃度を超えた。雄性有色ラット（3例）に、本薬の¹⁴C標識体2 mg/kgが単回皮下投与された結果、投与168時間後における眼球及び皮膚への分布はそれぞれ0.4及び0.68～0.72 µg equiv./gであった。一方、白色ラットでは0.24及び0.68～0.75 µg equiv./gであった。いずれの組織でも血液中放射能濃度（白色ラット：1.30 µg equiv./g、有色ラット：1.75 µg equiv./g）より低値であった。

妊娠ラット（妊娠16日目、12例）に、本薬（フリー体）の¹⁴C標識体2 mg/kgが単回皮下投与された結果、胎児の放射能濃度は投与6時間後までは母体の血液中放射能濃度よりも低かったが、投与24時間後以降は母体の血液中放射能濃度と同程度であり、胎盤、子宮及び卵巣については高値となった（24時間後における胎児の放射能濃度（平均値±標準偏差）：1.26±0.04 µg equiv./g、母体の血液中濃度：1.23±0.17 µg equiv./g、胎盤の放射能濃度：1.85±0.11 µg equiv./g、子宮の放射能濃度：1.83±0.29 µg equiv./g、卵巣の放射能濃度：1.53±0.07 µg equiv./g）。

マウス、ラット及びイヌの血清における本薬（マウス：12～8000 ng/mL、ラット：12～240 ng/mL、イヌ：20～1000 ng/mL）の平均タンパク結合率（限外ろ過法）は、それぞれ75.7～82.3%、73.6～81.9%及び83.8～84.6%であった（ヒトのデータについては、「4.臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験の概要（1）ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照）。

（3）代謝（4.2.2.4-1～4、4.2.2.4-6）

雄性ラットの肝臓、腎臓、肺、筋肉、小腸及び大腸ホモジネートから得られた細胞質画分に本薬の¹³H標識体（添加後の濃度は20 µM）が添加された結果、肝臓及び腎臓中の本薬は反応開始15分で添加量の3.6及び2.1%まで減少した。一方、肺、筋肉、小腸及び大腸は反応開始25分で添加量の68.3～79.1%が残存した。いずれの臓器においても、本薬の脱スレオニン体と推定される代謝物（PEAK17.4）が認められ、肝臓及び腎臓では、本薬の脱スレオニン体が減少するにつれPEAK7.2及びPEAK9.2が増加した。

雄性ラット（12例）に、本薬（フリー体）の¹⁴C標識体1000 µg/kgが単回皮下又は静脈内投与された結果³¹、皮下投与2時間後の血漿中では未変化体のみ検出され、投与12時間後では未変化体及び代謝物は検出されなかった。一方、静脈内投与0.25時間後の血漿中では未変化体（69.3%、未変化体及び代謝物のピーク面積の合計に対する当該ピーク面積の割合、以下同様）、代謝物P-3.7+4.1（21.3%）及びP-20.1（6.4%）等が検出され、投与6時間後では未変化体及び代謝物は検出されなかった。皮下投与後24時間の尿中では、未変化体（34.9%）、代謝物P-18.2（44.2%）、P-3.7+4.1（10.6%）及びP-20.1（3.2%）が検出され、静脈内投与後24時間の尿中でも未変化体（52.4%）

³¹ HPLC分析した結果、極性の高い順にP-3.7+4.1、本薬の脱スレオニン体と推定される代謝物（P-18.2）、本薬の脱アミド体と推定される代謝物（P-20.1）、ジスルフィド結合を介して本薬及び代謝物（本薬の脱スレオニン体又は本薬の脱アミド体）がいずれかの組み合わせで結合又は内因性タンパク質と結合したと考えられる代謝物（P-37.0）など、計14個の代謝物が検出された。

及び代謝物 P-18.2 (23.6 %) 及び P-3.7+4.1 (18.2 %) 等が検出された。皮下投与後 24 時間の糞中では、未変化体 (42.7 %)、代謝物 P-3.7+4.1 (52.8 %) 及び P-18.2 (4.52 %) が検出され、静脈内投与後 24 時間の糞中でも未変化体 (32.5 %)、代謝物 P-3.7+4.1 (49.1 %)、P-18.2 (7.81 %)、P-37.0 (5.07 %) 及び P-20.1 (3.17 %) が検出された。皮下投与後 24 時間の胆汁中では、未変化体 (48.9 %) 及び代謝物 P-18.2 (22.0 %)、P-37.0 (8.3 %) 及び P-20.1 (6.4 %) 等が検出され、静脈内投与後 8 時間の胆汁中でも未変化体 (54.2 %)、代謝物 P-37.0 (17.0 %)、P-3.7+4.1 (8.2 %)、P-18.2 (4.9 %) 及び P-20.1 (1.3 %) 等が検出された。また、静脈内投与 6 時間後の血漿 (n=1) をサイズ排除クロマトグラフィーで分析した結果、ラットアルブミン (標準品) の保持時間付近に放射能ピークが認められた。放射能ピークが認められた分画をトリプシン処理 (3 時間) しトリクロロ酢酸 (以下、「TCA」) 沈殿した上清には分画の放射能の 55.6 % が検出された一方、トリプシン処理しなかった (0 時間) ときの TCA 沈殿した上清には分画の放射能の 0.6 % が検出された。

雄性イヌ (4 例) に、本薬 (フリー体) の ^{14}C 標識体 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が単回皮下又は静脈内投与された結果、血漿中には両投与経路とも投与 1 又は 2 時間後とも未変化体のみが検出されたが、投与 12 時間後以降は未変化体及び代謝物は検出されなかった。皮下投与後 24 時間の尿中では、未変化体 (55.6 %)、代謝物 P-3.7+4.1 (30.3 %)、P-20.1 (9.7 %)、P-37.0 (3.4 %) 及び P-18.2 (0.4 %) 等が検出され、静脈内投与後 24 時間の尿中でも未変化体 (58.2 %)、代謝物 P-3.7+4.1 (30.9 %)、P-18.2 (2.2 %)、P-20.1 (1.9 %) 及び P-37.0 (0.8 %) が検出された。皮下投与後 48 時間の糞中では、未変化体 (61.3 %)、代謝物 P-3.7+4.1 (23.9 %)、P-37.0 (7.0 %)、P-20.1 (4.1 %) 及び P-18.2 (2.6 %) 等が検出され、静脈内投与後 24 時間の糞中でも未変化体 (63.9 %)、代謝物 P-3.7+4.1 (25.8 %)、P-18.2 (3.5 %)、P-20.1 (3.5 %) 及び P-37.0 (2.9 %) が検出された。静脈内投与後 12 時間の胆汁中では、未変化体 (38.6 %) 及び代謝物 P-37.0 (61.4 %) が検出された。

妊娠ラット (妊娠 16 日目、12 例) に、本薬 (フリー体) の ^{14}C 標識体 2 mg/kg が単回皮下投与された結果、胎児では定量下限以上の放射能濃度を示したのは代謝物 P-3.7+4.1 のみであった。母体の血漿中では、投与 1 時間後は未変化体のみが検出され、投与 6 時間後には代謝物 P-3.7+4.1 (44.1 %)、P-37.0 (28.9 %) 及び未変化体 (27.0 %) が検出されたが、投与 24 時間後以降には未変化体及び代謝物は定量下限未満であった。母体の腎臓、胎盤及び羊水中では定量下限以上の放射能濃度を示したのは代謝物 P-3.7+4.1 のみであり、未変化体及びその他の代謝物は定量下限未満であった。

授乳ラット (分娩後 10 又は 11 日目、12 例) に、本薬 (フリー体) の ^{14}C 標識体 2 mg/kg が単回皮下投与された結果、投与 6 時間後の乳汁中では代謝物 P-37.0 (70.3 %) 及び未変化体 (29.7 %) が検出され、投与 6 時間後を除く投与 72 時間後までの測定ポイント (投与 1、24 及び 72 時間後) では未変化体及び代謝物は定量下限未満であった。

(4) 排泄 (4.2.2.5-1~4)

雄性ラット (6例) に、本薬 (フリー体) の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が単回皮下投与された結果、投与後 120 時間までの累積尿中及び糞中排泄率は 6.44 及び 24.9 % であり、そのうち 90 % 以上が投与後 24 時間までに尿中に、投与後 48 時間までに糞中に排泄された。投与後 120 時間までの呼気及び屍体への残存率は 31.9 及び 40.1 % であった。

雄性イヌ (皮下投与 : 4 例、静脈内投与 : 3 例) に、本薬 (フリー体) の ^{14}C 標識体 0.2 mg/kg が単回皮下又は静脈内投与された結果、皮下投与後 168 時間までの累積尿中及び糞中排泄率は 4.2 及び 57.1 % であり、そのうち 90 % 以上が投与後 48 時間までに尿中及び糞中に排泄された。静脈内投与後 168 時間までの累積尿中及び糞中排泄率は 4.2 及び 59.7 % であり、そのうち 90 % 以上が投与後 48 時間までに尿中及び糞中に排泄された。

胆管カニューレーション形成雄性ラット (皮下投与及び静脈内投与 : 各 3 例) に、本薬 (フリー体) の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が単回皮下又は静脈内投与された結果、皮下投与後 48 時間までの胆汁中への累積放射能排泄率は 50.6 又は 61.3 % であり、両投与経路ともそのうち 90 % 以上が投与後 24 時間までに排泄された。

胆管カニューレーション形成雄性イヌ (1 例) に、本薬 (フリー体) の ^{14}C 標識体 0.2 mg/kg が単回静脈内投与された結果、投与後 12 時間までの胆汁中への累積放射能排泄率は 55.6 % であり、そのうち 90 % 以上が投与後 6 時間までに排泄された。

授乳ラット (3 例) に、本薬 (フリー体) の ^{14}C 標識体 2 mg/kg が単回皮下投与された結果、乳汁及び血漿中の放射能濃度はそれぞれ投与 6 及び 24 時間後に最高値を示した。血漿中に対する乳汁中の放射能は投与 6 時間後では 4.9 倍高く、それ以外の時間では同程度であった。

< 審査の概略 >

(1) 非特異結合 (NSB) の影響について

機構は、ラットにおいて、非特異的結合 (NSB) の程度により薬物動態パラメータに差が認められていることから、ヒトにおける NSB の程度、血清中本薬濃度測定への影響を説明した上で、臨床試験における曝露量の測定に影響がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。血清中本薬濃度の測定には、競合型ラジオイムノアッセイ法を用いており、NSB 率を反応試薬として用いている抗ランレオチド抗体を添加しない条件でも沈降する放射能の比率で表した。血清試料中に抗体やタンパク質など何らかの結合性を示す物質が存在する場合には NSB は上昇する。したがって、臨床試験における血清中本薬濃度の測定では、NSB が 10 % を超える検体は不採用とし、NSB が 10 % 以下の検体のみを採用して測定した。国内臨床試験 (001、002 及び 003 試験) では、合計 82 例中 4 例に NSB が 10 % を超える検体が認められた (002 試験 : 32 例中 2 例、003 試験 : 32 例中 2 例)。これらの被験者の個々の血清中本薬濃度を確認

した結果、NSB が 10 %を超えた時点（002 試験のスケジュール A 群の 1 例：25 測定時点中 1 時点、002 試験のスケジュール B 群の 1 例：7 測定時点中 2 時点、003 試験の 2 例：20 測定時点中 1 又は 5 時点）以外では他の被験者と比較して血清中本薬濃度の異常は認められなかった。以上より、NSB が 10 %を超える測定時点は少なく、臨床試験における曝露量の測定に影響はなかったと考える。

機構は、回答を了承した。

(2) 抗ランレオチド抗体の影響について

機構は、イヌにおいて、雌雄ともに抗体陽性例において曝露量が増加する傾向が認められたことについて、ヒトにおいて抗ランレオチド抗体が本薬の薬物動態に影響を及ぼさないか説明した上で、有効性及び安全性に及ぼす抗ランレオチド抗体の影響を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の国内臨床試験（002 及び 003 試験）において、抗ランレオチド抗体陽性³²の被験者は 002 試験で 1 例、003 試験で 2 例認められた。当該 3 例における血清中本薬濃度推移を確認した結果、影響は認められなかったことから、抗体産生の程度は薬物動態に影響を及ぼさないと考える。有効性への影響について、生成された抗体がランレオチドの中和抗体であった場合、抗原-抗体複合体により薬効が減弱する可能性があると考えられるが、実際に抗ランレオチド抗体陽性であった被験者は抗体量が少なく、評価できる程の抗体産生は認められなかった。また、抗体陽性患者において GH 及びインスリン様成長因子 I（以下、「IGF-I」）濃度の上昇は認められなかったことから、有効性に影響はないと考える。安全性への影響については、生成された抗原-抗体複合体が迅速に分解・排泄されない場合、組織又は小血管壁に炎症変化をもたらす可能性が考えられ、糸球体腎炎等の原因になると考えるが、国内臨床試験において腎炎や過敏症など、抗体産生と関連が示唆される有害事象は認められなかった。以上より、抗ランレオチド抗体は薬物動態、有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考える。

機構は、回答を了承するが、ヒトにおける抗ランレオチド抗体の影響については、臨床の項で引き続き検討したいと考える（「4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（3）安全性について 5）抗ランレオチド抗体及び過敏症反応」の項を参照）

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

単回投与毒性試験、遺伝毒性試験及びがん原性試験は本薬を用いて、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験は本薬、PR剤及び本剤を用いて、局所刺激性試験は本剤及びPR

³² スクリーニング試験で NSB が 7.1 %以上の検体を選別し、確認試験でランレオチドとの反応性を示した検体を抗ランレオチド抗体陽性と判断した。なお、7.1≤NSB<10 %の検体では血中濃度は測定可能である。

剤を用いて実施された。また、その他の毒性試験として生物学的安全性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1~5)

単回投与毒性については、マウス及びラットにおける静脈内及び皮下投与試験が実施された³³。単回静脈内投与試験について、マウス (4.2.3.1-1、4.2.3.1-2) に本薬 (フリー体) 30~180 mg/kg が投与され、概略の致死量は 100~120 mg/kg と判断されている。また、ラット (4.2.3.1-4) に本薬 (フリー体) 3~75 mg/kg が投与され、概略の致死量は雄 24 mg/kg 及び雌 48 mg/kg と判断されている。単回皮下投与試験について、マウス (4.2.3.1-3) に本薬 (フリー体) 600~1200 mg/kg が単回皮下投与され、概略の致死量は雄 900 mg/kg 及び雌 600 mg/kg と判断されている。また、ラット (4.2.3.1-5) に本薬 (フリー体) 1500 mg/kg が投与され、死亡は認められず、概略の致死量は 1500 mg/kg 超と判断されている。投与後の症状として、いずれの試験においても本薬群の生存例では活動の減少、歩行異常、呼吸困難、衰弱、投与部位の壊死等が認められた。

非げっ歯類における単回投与毒性試験は実施されていないが、イヌにおける 24 時間静脈内持続投与試験 (4.2.1.3-3) において、本薬 (フリー体) 1、3 又は 10 mg/kg が投与され、下痢が認められたが、一般状態に本薬投与の影響は認められなかった。なお、10 mg/kg 投与時における曝露量 (C_{max}) は、臨床最大用量投与時の C_{max} ¹⁷ の約 33~45 倍である。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、本薬が有するソマトスタチンの薬理作用である GH 分泌抑制作用、その二次的な作用として体重増加抑制、体重増加抑制に伴う臓器重量減少、各ホルモン (グルカゴン、サイロキシシン 4 (以下、「T₄」)、テストステロン及び黄体形成ホルモン (以下、「LH」) 等) の減少等が認められた。また、被験物質に対する異物反応により、本剤の投与部位に皮下肉芽腫、皮下肉芽腫性炎症、真皮の線維化等が認められ、血管内膜肥厚の発現頻度が増加した。本薬投与では概ね高用量群で皮下の炎症細胞浸潤、表皮過形成、化膿性皮膚炎等が認められた (イヌによる 45 日間静脈内投与及び 24 ヶ月皮下投与試験では投与部位の所見は認められなかった)。これらの所見は、いずれも本薬又は本剤の毒性とは判断されなかった。

<本剤を用いた試験>

1) ラットにおける 26 週間皮下投与試験 (4.2.3.2-2)

³³ マウスにおける単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1-1、4.2.3.1-2) 及び単回皮下投与毒性試験 (4.2.3.1-3)、ラットにおける単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1-4) 及び単回皮下投与毒性試験 (4.2.3.1-5)

雌雄ラットに、本剤³⁴ 0⁷、5、10 及び 15 mg/例/2 週を 26 週間皮下投与（計 13 回投与³⁵）する試験が実施され、本剤群で体重増加抑制、摂餌量減少、肝臓重量減少、膵臓の白色化と一致するチモーゲン顆粒の増加が認められた。抗ランレオチド抗体が本剤群 120 例中 30 例に認められたが、用量相関性は認められなかった。膵臓の所見について、軽微であり関連する所見が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。無毒性量は、15 mg/例/2 週と判断された。

2) イヌにおける 26 週間皮下投与試験（4.2.3.2-4）

雌雄イヌに、本剤³⁶0⁷、60、120 及び 360 mg/例/2 週を 26 週間皮下投与（計 13 回投与³⁷）する試験が実施され、本剤群で軟便、液状便、胆嚢の拡張、体重増加抑制（雄）、120 mg/例/2 週以上の投与群で精巣及び精巣上体重量減少、前立腺の上皮形成不全及び腺房虚脱等の発育不全、360 mg/例/2 週群で軽度の気管支炎及び細気管支炎、腎の皮質尿細管の上皮細胞の軽度の空胞化及び好酸性小滴（雄）等が認められた。胆嚢の拡張について、本薬の薬理作用であるコレシストキニン産生抑制作用のため、胆嚢の収縮が抑制された影響によるものと申請者は考察している。抗ランレオチド抗体は本剤群 18 例中、60 mg/例/2 週群の雌雄各 1 例に認められた。無毒性量は、120 mg/例/2 週と判断された。

3) イヌにおける 39 週間皮下投与試験（4.2.3.2-5）

雌雄イヌに、本剤³⁸0⁷、60、120 及び 180 mg/例/2 週を 39 週間皮下投与（計 20 回投与³⁹）する試験が実施され、本剤群で軟便及び液状便、一時的な体重増加抑制、胆嚢の拡張が認められたが、26 週間投与試験（4.2.3.2-4）で認められた腎臓及び肺の所見は認められなかった。抗ランレオチド抗体は本剤群の全例に認められた。無毒性量は、180 mg/例/2 週と判断された。

<本薬（フリー体）又は PR 剤を用いた試験>

4) ラットにおける 14 日間静脈内投与試験（4.2.3.2-6）

雌雄ラットに、本薬 0⁷、1、5 及び 20 mg/kg/日 を 14 日間静脈内に持続投与する試験が実施され、本薬群で GH の低下、軟便、副腎重量の減少、5 mg/kg/日以上の投与群

³⁴ 本剤 5、10 及び 15 mg/例/2 週群でそれぞれ本剤 42 mg、63 mg 及び 83 mg、容量として 19 µL、37 µL 及び 56 µL が投与された。対照群には生理食塩液 56 µL が投与された。

³⁵ 背部の 7 ヲ所にローテーション投与された。

³⁶ 60、120 及び 360 mg/例/2 週群でそれぞれ本剤 290 mg（145 mg を 2 回）、536 mg（268 mg を 2 回）及び 1550 mg（775 mg を 2 回）、容量として 222 µL（111 µL を 2 回）、444 µL（222 µL を 2 回）及び 1336 µL（668 µL を 2 回）が投与された。対照群には生理食塩液 668 µL が投与された。

³⁷ 背部又は腹側部 2 ヲ所/回、合計 26 ヲ所に投与された。

³⁸ 本剤 60、120 及び 180 mg/例/2 週群でそれぞれ本剤 266 mg、519 mg 及び 775 mg、容量として 222 µL、444 µL 及び 665 µL が投与された。対照群には生理食塩液 665 µL が投与された。

³⁹ 背部又は腹側部 1 ヲ所/回、合計 20 ヲ所に投与された。

で体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。抗ランレオチド抗体は本剤群 60 例中、5 mg/kg/日群の雌 1 例に認められた。無毒性量は、20 mg/kg/日と判断された。

5) ラットにおける6週間皮下投与試験 (4.2.3.2-7)

雌雄ラットに、本薬 0⁷、4、40 及び 200 µg/kg/日を 6 週間皮下投与する試験が実施され、本薬群でグルカゴンの低値又は低値傾向が認められたが、4 週間の休薬後に回復性が認められた。無毒性量は、200 µg/kg/日と判断された。

6) ラットにおける26週間皮下投与試験 (4.2.3.2-8)

雌雄ラットに、本薬 0⁷、200、1000 及び 5000 µg/kg/日 (6~8 時間間隔で 1 日 2 回分割投与) を 26 週間皮下投与する試験が計画されたが、投与 1 週目での投与部位の傷害 (痂皮形成、硬結、びらん等) のため 5000 µg/kg/日群の用量が 3000 µg/kg/日 (2~9 週目) に減量され、2 週間の休薬後、2000 µg/kg/日 (12~15 週目) に減量され、15 週目までの投与期間に短縮された。

本薬群で体重増加抑制、1000 µg/kg/日群で尿潜血の重症度増悪、AST 及び ALT の高値、大部分の器官で重量減少が認められたが、4 週間の休薬後には投与部位の変化を除き回復性が認められた。尿潜血、AST 及び ALT の高値について、関連する臓器 (腎臓及び肝臓) に病理組織学的な変化は認められず、他の反復投与毒性試験において薬理作用が発現する用量において同様の所見が認められていないこと等から、本薬投与による影響ではないと申請者は考察している。無毒性量は、1000 µg/kg/日と判断された。

7) ラットにおける24ヵ月間皮下投与試験 (4.2.3.2-9)

雌雄ラットに、本薬 0⁷、8、40 及び 120 µg/kg/日を 24 ヶ月間皮下投与する試験 (各群に投与 6 ヶ月で途中剖検群を設定) が実施され、本薬群でグルカゴンの低値、120 µg/kg/日群で投与 6 ヶ月まで体重増加抑制 (雄) が認められた以外、本薬投与の影響は認められなかった。また、抗ランレオチド抗体は認められなかった。無毒性量は、120 µg/kg/日と判断された。

8) イヌにおける 45 日間静脈内投与試験 (4.2.3.2-10)

雌雄イヌに、本薬 0⁷、0.4、4 及び 10 mg/kg/日を 45 日間静脈内に 24 時間持続投与する試験が実施され、本薬群で軟便、下痢、グルカゴンの減少、4 mg/kg/日以上投与群で体重増加抑制、テストステロン、T₄ 及び LH の減少、未熟精巣、胸腺の小型化 (雌は 10 mg/kg/日のみ) が認められた。精巣の所見について、精細管の萎縮性変化は認められなかったことから、本薬の直接的な精巣への毒性ではなく、性成熟に達していないイヌ (投与開始月齢 : 6~7 ヶ月) に本薬を投与した結果、本薬の薬理作用による体

重増加抑制のため、性成熟が遅延したことによるものと申請者は考察している。無毒性量は、10 mg/kg/日と判断された。

9) イヌにおける6週間皮下投与試験(4.2.3.2-11)

雌雄イヌに、本薬0⁷、4、40及び200 µg/kg/日を6週間皮下投与する試験が実施され、本薬群で投与部位の皮膚のリンパ球及び組織球の細胞浸潤、グルコースの低値が認められた。無毒性量は、200 µg/kg/日と判断された。

10) イヌにおける24ヵ月間皮下投与試験(4.2.3.2-12)

雌雄イヌに、本薬0⁷、8、40及び120 µg/kg/日を24ヵ月間皮下投与する試験(各群に投与6ヵ月で途中部検群を設定)が実施され、120 µg/kg/日群で摂餌量減少、40 µg/kg/日以上以上の投与群でグルコース及びインスリンの低値が認められた。無毒性量は、120 µg/kg/日と判断された。

11) イヌにおける26週間筋肉内投与試験(4.2.3.2-13)

雌雄イヌに、PR剤⁴⁰(懸濁媒体⁴¹)、1.00~1.62、3.35~4.98及び6.26~9.95 mg/kg/2週を26週間筋肉内投与する試験が実施され、PR剤群でGH分泌抑制、3.35~4.98 mg/kg/2週以上の投与群で体重増加抑制が認められた。無毒性量は、6.26~9.95 mg/kg/2週と判断された。

(3) 遺伝毒性試験(4.2.3.3.1-1~3、4.2.3.3.2-1~2)

本薬(フリー体)について、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験(マウスリンフォーマ試験)、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、及びMutaTMマウスを用いた遺伝子突然変異試験が実施されたが、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

1) マウスがん原性試験(4.2.3.4.1-3)

ICRマウス(対照群(2群):各群雌雄各60例、本薬群:各群雌雄各70例)に、本薬(フリー体)0⁷、0.5、1.5、5、10及び30 mg/kg/日を104週間皮下投与⁴²する試験が実施され、30 mg/kg/日群は皮膚病変による生存率低下のため、雄は87週目、雌は98週目に本薬の投与が中止され剖検が行われた。対照群、本薬0.5、1.5、5、10及び30 mg/kg/日群(以下同順)の生存率は、雄で35~37、37、46、50、49及び27%、雌で35~38、40、39、40、40及び29%であった。

⁴⁰ 本薬30 mg含有、媒体2 mLで懸濁されたPR剤を低用量群には0.33倍量、中用量群には1倍量、高用量群には2倍量のPR剤が背腰部筋肉内に投与された。対照群には媒体2倍量が投与された。

⁴¹ 1.5%カルボキシメチルセルロース、4.5%マンニトール、0.1%ポリソルベート80水溶液

⁴² 背部の6ヵ所にローテーション投与とされた。

30 mg/kg/日で投与部位に線維肉腫の発生頻度の増加（雄 29 例、雌 15 例）及び悪性線維性組織球腫（雄 4 例、雌 1 例）が認められた。1.5 mg/kg/日群を除く 10 mg/kg/日以下の投与群で線維腫及び線維肉腫が認められたが（線維肉腫は、0、0.5、1.5、5 及び 10 mg/kg/日で雄はそれぞれ 0、0、0、0、1 例、雌は 0、2、0、3、2 例）、発生頻度は試験施設の背景値の範囲内であり、自然発生腫瘍の可能性又は同一部位に頻回投与を行ったことによる可能性が考えられた。また、散発的に 10 mg/kg/日群の雌で組織球性肉腫及び投与部位の骨肉腫、5 mg/kg/日群の雄で肝細胞癌、1.5 mg/kg/日群の雄で投与部位の骨肉腫、0.5 mg/kg/日群の雄で細気管支・肺胞腺腫が認められた。

非腫瘍性所見として、本薬群の雄で軽微な小葉中心性肝細胞肥大、1.5 mg/kg/日以上での投与群の雌で脾臓の髓外造血、30 mg/kg/日群で肝臓の単細胞壊死等、雄で肝臓及び脾臓の髓外造血が認められた。また、すべての投与群で投与部位の所見（腫瘤、真皮及び皮下の線維化、皮筋変性、表皮の潰瘍、血管内膜の肥厚/中膜肥大等）が認められ、10 mg/kg/日以上での投与群では対照群と比較して発現頻度が高い傾向が認められた。なお、血管内膜の肥厚/中膜肥大は、投与部位以外では認められなかった。

投与部位における皮膚又は皮下の線維肉腫及び悪性線維性組織球腫の非発がん量は、雄で 5 mg/kg/日（ AUC_{τ} : 1003 ng·h/mL）、雌で 1.5 mg/kg/日（ AUC_{τ} : 855 ng·h/mL）と判断された。なお、本薬の全身曝露に基づくがん原性は認められなかった。

2) ラットがん原性試験 (4.2.3.4.1-5)

SD ラット（対照群（2 群）：各群雌雄各 60 例、本薬群：各群雌雄各 70 例）に、本薬（フリー体）0⁷、0.1、0.2 及び 0.5 mg/kg/日を 104 週間皮下投与⁴³する試験が実施され、0.5 mg/kg/日群で投与部位の腫瘍性病変（線維腫/粘液腫、線維肉腫及び悪性線維性組織球腫）の発生頻度の増加（雄：15 例、雌 9 例）が認められたが、0.2 mg/kg/日以下の投与群（各群 5 例以下）では対照群（4 例）と違いは認められなかった。また、散発的に 0.1 mg/kg/日群で子宮内膜間質ポリープ、0.2 mg/kg/日群の雌で肝細胞腺腫、0.5 mg/kg/日群の雄で悪性リンパ腫が認められた。

非腫瘍性所見として、本薬群で投与部位の毛包数減少、表皮過形成、びらん又は潰瘍、真皮の線維化、血管内膜過形成、体重増加抑制、網膜変性、トリヨードサイロニン（T₃）、T₄（雄）及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）の低値が認められた。なお、血管内膜過形成は、投与部位以外では認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、本剤を用いたラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）、本薬又は PR 剤を用いたラット受胎能及び出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.1-2、4.2.3.5.1-3）、本薬を用いたラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-2 及び 4.2.3.5.2-4）が実施され、GH 分

⁴³ 背部の 7 ヶ所にローテーション投与とされた。

泌抑制作用による二次的な影響（排卵及び着床の抑制）により、着床数、胎児又は出生児の減少又は着床前死亡率の増加が認められた。なお、ラットで胎盤通過性（4.2.2.3-2）及び乳汁移行性（4.2.2.4-4）が認められた。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びに受胎能及び出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

<本剤、本薬（フリー体）及びPR剤を用いた試験>

① ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）

雌雄ラットに、本剤⁴⁴0⁷、4、10及び20 mg/例/2週を雄には交配前3ヵ月から解剖時まで、雌には交配前2週間から帝王切開まで皮下投与⁴⁵する試験が計画されたが、20 mg/例/2週群の雄で2回目の投与後に投与部位の顕著な傷害が認められたため、投与後31日目に全例剖検され、20 mg/例/2週の雌は設定されなかった。本剤群では、体重増加抑制、摂餌量減少、平均黄体数及び着床数の減少、着床前死亡率増加傾向とそれに伴う生存胚数の減少が認められた。無毒性量は、親動物の一般毒性、生殖能及び胚・胎児について、いずれも10 mg/例/2週と判断された。

② ラット受胎能及び出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.1-2）

雌雄ラットに、本薬0（マンニトール/生理食塩液）、200、600及び2000 µg/kg/日（1日2回に分割投与）を雄には交配前10週間から剖検前日まで、雌には交配前2週間から交配、及び妊娠期間中、又は授乳期間中まで皮下投与する試験が実施され、親動物について、本薬群の雄で体重増加抑制、600 µg/kg/日以上投与群で精巣重量減少、妊娠後期の体重増加抑制、2000 µg/kg/日群で精子数の減少が認められた。交尾率及び受胎率に影響は認められなかった。また、600 µg/kg/日以上帝王切開群で平均着床数及び胎児数の減少傾向、自然分娩群で平均着床数及びF₁出生児数の減少（2000 µg/kg/日群）が認められた。胎児について催奇形性は認められず、出生児に本薬投与の影響は認められなかった。無毒性量は、親動物の一般毒性について2000 µg/kg/日、生殖能について雄は600 µg/kg/日、雌は2000 µg/kg/日、並びに胚・胎児及び出生児についていずれも2000 µg/kg/日と判断された。

③ ラット受胎能及び出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.1-3）

雌雄ラットに、PR剤0（懸濁媒体⁴¹）、3、10（いずれも筋肉内投与）及び30 mg/kg/2週（皮下投与）を雄には交配前10週間から解剖前日まで、雌には交配前2週間から交配、及び妊娠期間中、又は授乳期間中まで投与する試験が実施され、親動物につい

⁴⁴ 60 mgの本薬（フリー体）を含む、容量220 µLの本剤を4 mg/例/2週群にはそれぞれ容量15 µL、10 mg/例/2週群には容量37 µL、20 mg/例/2週群には73 µLが投与された。対照群には生理食塩液73 µLが投与された。

⁴⁵ 背部の5ヵ所にローテーション投与とされた。

て、PR剤群の雄で体重増加抑制（雌は10及び30 mg/kg/2週群のみ）、精細管の変性及び萎縮、10 mg/kg/2週以上の投与群の雄で精巣及び精巣上体重量減少、30 mg/kg/2週以上の帝王切開群で平均着床数及び胎児数の減少傾向、並びに平均着床前死亡率の増加、30 mg/kg/2週以上の自然分娩群で平均着床数及びF₁出生児数の減少、並びに平均妊娠期間の延長が認められた。F₁出生児について、10 mg/kg/2週以上の投与群で離乳後1週での体重増加抑制（離乳後14週（雄）又は8週（雌）で回復）、30 mg/kg/2週群で歯芽萌出の軽度遅延及び雄で水迷路試験の到達時間の延長が認められた。また、30 mg/kg/2週群でF₂出生児数の減少が認められた。無毒性量は、親動物の一般毒性について30 mg/kg/2週、生殖能について10 mg/kg/2週、胚・胎児について30 mg/kg/2週、出生児について10 mg/kg/2週と判断された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

<本薬（フリー体）を用いた試験>

① ラットにおける試験（4.2.3.5.2-2）

妊娠ラットに、本薬⁰⁷、100、450及び2000 µg/kg/日を妊娠6～15日に皮下投与（1日2回に分割投与）する試験が実施され、本薬群で平均着床前死亡率増加、450 µg/kg/日以上の投与群で摂餌量減少、2000 µg/kg/日群で体重増加抑制、卵巣嚢胞が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性について450 µg/kg/日、生殖能及び胚・胎児について、いずれも2000 µg/kg/日と判断された。

② ウサギにおける試験（4.2.3.5.2-4）

妊娠ウサギに、本薬⁰⁷、100、450及び2000 µg/kg/日を妊娠6～18日に皮下投与（1日2回に分割投与）する試験が実施され、親動物について、本薬群で妊娠前期の体重増加抑制及び摂餌量減少、450 µg/kg/日以上の投与群で全吸収胚、胎児について、450 µg/kg/日以上の投与群で着床後死亡率の増加及び低体重の傾向が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性について2000 µg/kg/日、生殖能及び胚・胎児について、いずれも100 µg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 局所刺激性試験（4.2.3.6-1～5）

雄性ウサギ、雄性サル及び雌性ミニブタに本剤⁴⁶を単回皮下投与、並びに雄性ウサギに反復皮下投与する試験が実施され、投与部位の硬結、紅斑及び浮腫が認められ、病理組織学的所見として細胞浸潤、肉芽腫性炎症及び線維化を伴う好酸性無定形物質の沈着が認められた。単回皮下投与試験における本剤（220 µL）、ポリ乳酸-グリコー

⁴⁶ 単回投与では、本薬（フリー体）60 mg を含む、容量 220 µL の本剤が投与された。反復投与では本薬（フリー体）10 mg を含む容量 35±5 µL の本剤が投与された。

ル酸共重合体⁴⁷（以下、「PLGA」）及び本薬+PLGA⁴⁸投与時の比較では、刺激指数⁴⁹に動物種による違いが認められ、本剤群は PLGA 群より低く、本薬+PLGA 群と同程度であった。

雄性ウサギに本剤⁴⁴を単回及び反復筋肉内投与する試験が実施され、皮下投与と同様の所見が認められたが、投与部位の一般所見は皮下投与より軽度であった。

雄性ウサギにおける反復皮下及び反復筋肉内投与の忍容性は、いずれも良好と判断された。

2) 免疫毒性試験

本剤のラット 26 週間反復皮下投与毒性試験、イヌ 26 及び 39 週間皮下投与毒性試験の結果、免疫学的に意義があると考えられる白血球、脾臓、リンパ球、骨髄及びパיעル板の変化は認められなかった。

3) 本剤のシリンジに関する生物学的安全性試験（4.2.3.7.7-1～6）

本剤に直接接触するプレフィルドシリンジの部材のうち、シリンジバレル、プランジャーストッパー及びシリコン油について、「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について（医療機器審査 No.36 平成 15 年 3 月 19 日）に基づき、細胞毒性試験、皮膚感作性試験（モルモット）、皮内反応試験（ウサギ）、急性毒性試験（マウス）、発熱性物質試験（ウサギ）及び溶血毒性試験が実施された結果、いずれも陰性であり、プレフィルドシリンジの生物学的安全性に問題はないと判断された。

<審査の概略>

(1) がん原性について

マウス又はラットを用いたがん原性試験の高用量群で投与部位（皮下）での腫瘍の発生頻度の増加が認められたことについて、申請者は以下のように説明している。

一般的に、マウス又はラットに刺激性物質を投与したがん原性試験では、皮下投与部位に非特異的な肉腫が発生する場合がある（医薬品非臨床試験ガイドライン解説 2010、薬事日報社）。また、非発がん性物質（蒸留水、グルコース溶液、食塩水、カルボキシメチルセルロース、高分子デキストラン等）の反復投与又はプラスチック類の皮下への埋植により、投与又は埋植部位に皮下肉腫（線維肉腫又は悪性線維性組織球腫）等が認められ、被験物質の発がん性に起因しない投与部位に限局する腫瘍発生がみられること、及び非発がん性物質の投与部位における肉腫発生は、投与部位の非腫瘍性病変（重度の炎症、組織損傷、マクロファージ反応、線維芽細胞増生及び線維化）との関連性が報告されている（Greaves P, *Integumentary System*, 2nd ed., Elsevier,

⁴⁷ PLGA 微粒子/希釈液 3 mL（1.5 mL/投与）

⁴⁸ 本薬（フリー体）60 mg/PLGA3 mL（1.5 mL/投与）

⁴⁹ 痛み、紅斑及び浮腫スコアの観察期間中の合計。

2000; 1-54)。本薬の高用量群で投与部位の炎症や線維化等の発現頻度の増加及び程度の増悪が認められたため、同様の関連性が考えられる。一方、投与部位以外の器官・組織において本薬の全身曝露に基づくがん原性は認められず、本薬は非遺伝毒性物質であることから、マウス及びラットの投与部位における皮下腫瘍の発生頻度の増加は、長期間の頻回な皮下注射による機械的刺激及び本薬に対する異物反応が関与しており、本薬の発がん性を示唆するものではないと考える。なお、本薬のがん原性試験では、マウス及びラットの背部皮下の限定範囲に頻回投与（約1回/部位/週、計100回以上）されたが、投与頻度が少ない（1回/2週、同一部位に2回以下）本剤によるラット26週間反復皮下投与毒性試験（4.2.3.2-2）では、投与部位（皮下）の非腫瘍性変化には回復性が確認され、皮下腫瘍の発生を示唆する変化は認められなかった。ヒトにおける本剤の皮下投与頻度は4週毎に1回であり、投与範囲が広く（臀部皮下投与）、同一部位の繰り返しは避けられることから、マウス及びラットで認められた本剤投与に起因する炎症反応が繰り返し起こる可能性は低いと考える。また、海外におけるPR剤（7～14日毎に1回投与）及び本剤（4週毎に1回投与）の市販後調査において、投与部位の腫瘍発生は報告されておらず、類薬（サンドスタチンLAR筋注用再審査報告書）及び他の皮下投与医薬品（ランタス注カート300の申請資料概要）のマウス及びラットのがん原性試験（皮下投与）においても皮下腫瘍が認められているが、市販後調査等においてヒトの注射部位における腫瘍発生の報告例はない。以上を踏まえると、本剤をヒトに投与した場合に投与部位に皮下腫瘍が発生する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。高用量の本薬の皮下投与における刺激性は反復経口投与毒性試験及び局所刺激性試験から明らかであり、また、げっ歯類の反復皮下投与によるがん原性試験における非特異的な肉腫の発生は一般的に知られているものの、本薬のがん原性試験においては、本薬の薬理作用に起因する発がん性を検出できなかった可能性は否定できないと考える。しかしながら、投与部位の非発がん量が明らかであること及び全身曝露による諸臓器への発がん性は認められていないことから、臨床使用上の問題はないと考える。

(2) 次世代の出産児数に対する影響について

機構は、PR剤によるラット受胎能及び出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.1-3）において、対照群と比較してF₂ 出産児数が減少したことから、F₁ 母動物の生殖能にPR剤が影響した可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。F₁ 動物がF₀ 母動物を介して本薬の影響を受けたのは離乳時までで、F₁ 動物の妊娠時まで8週間経過していること、及びソマトスタチン様の薬理作用の持続時間を考慮すると、本剤の薬理作用がF₁ 動物の妊娠期まで継続してF₂ 出産児数に影響を及ぼした可能性は低いと考える。また、本薬の一般毒性試験で下垂体や卵巣への器質的な影響は認められておらず、本薬によるラット受胎能及び出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2.6.6.2）では、F₂ 出産児数に

有意な変化は認められていない。さらに、類薬についても、F₁ 出生児の下垂体又は卵巣の器質的な影響を示唆する報告はない。

以上のことから、本試験における F₂ 出産児数の減少は、偶発的な変化と考える。機構は、回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

本項では試験名について、例えば A-■■■-52030-149 試験を 149 試験、ITM-014/001 試験を 001 試験と略記している。ただし、高齢者における薬物動態を検討した E-■■■-52030-012 試験は 012ELD 試験、糖尿病患者における薬力学を検討した E-■■■-52085-012 試験は 012DM 試験と略記している。

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本剤の臨床開発においては、速放性製剤（Immediate Release Formulation、以下、「IR 剤⁵⁰」）、徐放性製剤（Prolonged Release Formulation、以下、「PR 剤」）及び申請製剤である本剤が使用され、主な臨床試験で使用された製剤の内訳は表 7 のとおりであった。ヒト血清中及び尿中の本薬濃度は放射免疫測定法（以下、「RIA 法」）が用いられ、定量下限は 0.078 ng/mL 及び 0.200 ng/mL であった。血清中の抗ランレオチド抗体の検出は RIA 法を用いて非特異的結合（以下、「NSB」）によりスクリーニングを行い、陽性検体については、特異性の確認試験が行われた。生物薬剤学に関する評価資料として海外 149 試験成績、参考資料として海外 3 試験の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

表 7 主な臨床試験で使用された製剤の内訳

製剤の種類	用法・用量	開発の相（試験番号）	
		国内	海外
IR 剤	静脈内又は皮下投与 単回又は反復	—	第 I 相（149 ^{a)} 、038、175、146、011、701、012ELD、162、132、173、012DM)
PR 剤	筋肉内投与 7、10、14 日毎	—	第 I 相（147）
本剤	皮下投与 4 週毎	第 I 相（001 ^{a)} 第 II 相（002 ^{a)} 第 III 相（003 ^{a)}	第 I 相（149 ^{a)} 、038、047) 第 II 相（076 ^{a)} 、717 ^{a)} 第 III 相（081、046) 第 IV 相（721 ^{a)}

—：該当なし

a) 評価資料

(1) 海外第 I 相試験（5.3.1.1-1：149 試験<20■■■年■■■月～20■■■年■■■月>）

外国人健康成人（目標被験者数 54 例）を対象に、本剤 60、90 及び 120 mg を深部⁵¹皮下投与したときのバイオアベイラビリティ及び薬物動態を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細及び安全性成績については、

⁵⁰ いずれの国においても販売されていない。

⁵¹ 針の全長（20 mm）の深さで投与された。

「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 第 I 相試験 2) 海外第 I 相試験」の項を参照)。

IR 剤 7 µg/kg を単回静脈内投与又は本剤 60、90 及び 120 mg を単回深部皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 IR 剤 7 µg/kg を単回静脈内投与又は本剤 60、90 及び 120 mg を単回深部皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	IR 剤静脈内投与	本剤皮下投与		
	IR 剤 7 µg/kg (n=48)	本剤 60 mg (n=13)	本剤 90 mg (n=13)	本剤 120 mg (n=12)
C _{max} (ng/mL)	—	4.25±1.93	8.39±4.91	6.79±3.64
AUC _{inf} (ng·h/mL)	21.3±7.9	1876.8±458.4 ^{c)}	2887.2±818.4 ^{d)}	3619.2±921.6 ^{e)}
t _{max} ^{a)} (h)	—	8 (4-336)	12 (4-336)	7 (2-51)
t _{1/2,z} (day)	1.14±0.42 ^{b)}	23.3±9.9 ^{c)}	27.4±9.4 ^{d)}	30.1±9.8 ^{e)}
MRT (h)	0.68±0.28	852.0±288.0 ^{c)}	883.2±362.4 ^{d)}	1020.0±316.8 ^{e)}
CL (L/h)	23.7±6.6	—	—	—
V _z (L)	37.8±14.9	—	—	—
F (%)	—	73.4±23.3 ^{e)}	69.0±17.1 ^{e)}	78.4±21.3 ^{e)}

平均値±標準偏差、—：該当せず

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{inf}：無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、t_{1/2,z}：みかけの消失相における半減期、MRT：平均滞留時間、CL：全身クリアランス、V_z：消失相における分布容積、F：絶対的バイオアベイラビリティ

a) 中央値 (最小値-最大値)

b) 単位：h

c) n=11

d) n=12

e) n=10

本剤を深部皮下投与したときの吸収プロファイルを検討するためにデコンボリューション解析が実施された結果、観察期終了時 (投与 112 日後) までの累積吸収率は用量に対して、本剤 60、90 及び 120 mg でそれぞれ 69.1、62.9 及び 66.7 %であった。投与 24 時間後までの累積吸収率は、それぞれ 3.3、3.6 及び 2.8 %であった。

(2) 異なる原薬濃度の本剤及び投与部位別のバイオアベイラビリティの検討試験 (5.3.1.2-1：038 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>参考資料)

外国人健康成人 (目標被験者数 42 例、男女各 21 例) を対象に、異なる原薬濃度の本剤及び投与部位別のバイオアベイラビリティを検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。また、本剤とシクロスポリン及びビタミン K との薬物相互作用についても検討された (薬物相互作用試験成績については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (5) 薬物相互作用の検討」の項を参照)。

用法・用量は、IR 剤 1 mg を単回静脈内投与とされ、その 3 日後に、表 9 に示したいずれかの投与条件に従って本剤を単回筋肉内及び皮下投与⁵²とされ、薬物動態が検討された。

⁵² 本剤が筋肉内投与されるときはプラセボが皮下投与され、本剤が皮下投与されるときはプラセボが筋肉内投与された。

表9 本剤群の投与条件

本剤の用量	原薬濃度 (本薬の過飽和液/注射用水 (mg/mg))	投与方法	
	60 mg	0.205	臍傍皮下投与 (各 n=6)
0.246 ^{a)}			
0.287			
90 mg	0.246 ^{a)}	—	
120 mg	0.246 ^{a)}	—	

— : 該当せず

a) 申請製剤である本剤の原薬濃度

総投与例数 42 例全例が安全性解析対象集団とされ、38 例⁵³が薬物動態解析対象集団とされた。

原薬濃度 0.246 mg/mg の本剤 60、90 又は 120 mg を臀部筋肉内投与したときの薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10 原薬濃度 0.246 mg/mg^{a)}の本剤 60、90 又は 120 mg を臀部筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	原薬濃度 : 0.246 mg/mg		
	本剤 60 mg (n=6)	本剤 90 mg (n=6)	本剤 120 mg (n=5 ^{b)})
C _{max} (ng/mL)	6.8±3	9.8±5	12.8±7
t _{max} (h)	15±9	10±7	16±10
AUC _{inf} (ng·h/mL)	2100±193	3012±830	4956±595
t _{1/2} (day)	23±9	31±16	28±6
MRT _{inf} (day)	28±14	36±14	36±6
F	0.79±0.1	0.58±0.1	0.55±0.1

平均値±標準偏差

C_{max} : 最高血清中濃度、AUC_{inf} : 無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期、MRT_{inf} : 無限大時間まで外挿した平均滞留時間、F : 絶対的バイオアベイラビリティ

a) 申請製剤である本剤の原薬濃度

b) 投与後 15 日以降の血清中本薬濃度が測定できなかった 1 例が除外された。

異なる原薬濃度 (0.205、0.246 及び 0.287⁵⁴ mg/mg) の本剤 60 mg を臀部筋肉内投与したとき、0.205 mg/mg 群 (5 例⁵⁵)、0.246 mg/mg 群 (6 例) 及び 0.287 mg/mg 群 (5 例⁵⁵) における t_{1/2} (平均値±標準偏差、以下同様) は 12±4、23±9 及び 21±12 日、MRT_{inf} は 15±6、28±14 及び 27±17 日、F は 0.76±0.1、0.79±0.1 及び 0.71±0.1 であった。

また、異なる原薬濃度 (0.205 及び 0.246 mg/mg) の本剤 60 mg を臍傍皮下投与したとき、0.205 mg/mg 群 (6 例) 及び 0.246 mg/mg 群 (5 例⁵⁶) における t_{1/2} は 25±10 及び 33±14 日、MRT_{inf} は 37±13 及び 44±18 日、F は 0.69±0.2 及び 0.63±0.1 であった。

安全性について、IR 剤の静脈内投与時に発現件数の多かった (15 件以上) 有害事象は、注射部位紅斑 (24 件) 及び胃腸不快感⁵⁷ (15 件) であり、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (以下、「副作用」) は、注射部位紅斑全件及び

⁵³ 特異な血清中本薬濃度プロファイルを示した 2 例 (原薬濃度 0.205 mg/mg の本剤 60 mg 筋肉内投与群及び原薬濃度 0.287 mg/mg の本剤 60 mg 筋肉内投与群、各 1 例) 及び試験期間中に正確な血清中本薬濃度の測定ができなかった測定ポイントのあった 2 例 (原薬濃度 0.246 mg/mg の本剤 60 mg 皮下投与群及び原薬濃度 0.246 mg/mg の本剤 120 mg 筋肉内投与群、各 1 例) が除外された。

⁵⁴ 0.287 mg/mg の原薬濃度は、他の濃度と比較して投与の際にプランジャーを押す力が必要であり、投与が困難である旨が説明されている。

⁵⁵ C_{max} が他の被験者と比較して高く、血清中本薬濃度の持続時間が短かった 1 例が除外された。

⁵⁶ 投与後 15 日以降の血清中本薬濃度が測定できなかった 1 例が除外された。

⁵⁷ 痙攣、下痢、軟便、鼓腸

胃腸不快感 14 件であった。本剤投与時に発現件数の多かった (4 件以上) 有害事象は、頭痛 (60 mg (原薬濃度、以下同様 : 0.246 mg/mg)) 筋肉内投与群 : 4 件、90 mg (0.246 mg/mg) 筋肉内投与群 : 4 件、120 mg (0.246 mg/mg) 筋肉内投与群 : 11 件、60 mg (0.205 mg/mg) 筋肉内投与群 : 2 件、60 mg (0.205 mg/mg) 皮下投与群 : 1 件、60 mg (0.246 mg/mg) 皮下投与群 : 1 件)、月経困難症 (60 mg (0.287 mg/mg) 筋肉内投与群 : 1 件、60 mg (0.246 mg/mg) 皮下投与群 : 4 件) であった。このうち副作用と判断されたのは、頭痛 (60 mg (0.246 mg/mg) 筋肉内投与群 : 3 件、90 mg (0.246 mg/mg) 筋肉内投与群 : 2 件、120 mg (0.246 mg/mg) 筋肉内投与群 : 4 件、60 mg (0.205 mg/mg) 筋肉内投与群 : 2 件)、月経困難症 (60 mg (0.246 mg/mg) 皮下投与群 : 4 件) であった。

死亡例、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(3) 外国人における IR 剤の絶対的バイオアベイラビリティの検討 (5.3.1.2-3 : 175 試験 <19 年 月 ~ 19 年 月 > 参考資料)

外国人健康成人 (目標被験者数 12 例) を対象に、IR 剤を投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ、薬物動態及び忍容性を検討するため、無作為化 4 剤 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、投与期 1~4 に IR 剤 7 µg/kg を単回静脈内投与又は 7、21 及び 42 µg/kg を単回皮下投与とされた。各投与期の間のウォッシュアウト期間は 3 日以上とされた。

総投与例数 12 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

IR 剤 7 µg/kg を単回静脈内投与又は 7、21 及び 42 µg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11 IR 剤 7 µg/kg を単回静脈内投与又は 7、21 及び 42 µg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	IR 剤静脈内投与	IR 剤皮下投与		
	7 µg/kg (n=12)	7 µg/kg (n=12)	21 µg/kg (n=12)	42 µg/kg (n=12)
C _{max} (ng/mL)	—	12.32±4.23	30.55±9.80	58.21±14.81
AUC _{inf} (ng·h/mL)	24.09±5.04	19.21±3.87	63.96±13.37	146.86±23.50
t _{max} (h)	—	0.38±0.27	0.50±0.26	0.85±0.40
t _{1/2} (h)	1.44±0.95	1.91±0.88	2.23±0.38	2.32±0.41
MRT (h)	—	1.76±0.41	2.23±0.44	2.49±0.39
CL (L/kg/h)	0.30±0.07	—	—	—
V _{ss} (L)	0.18±0.05	—	—	—
F (%)	—	82.8±23.5	—	—

平均値±標準偏差、— : 該当せず

C_{max} : 最高血清中濃度、AUC_{inf} : 無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2} : 半減期、MRT : 平均滞留時間、CL : 全身クリアランス、V_{ss} : 定常状態における分布容積、

F : 絶対的バイオアベイラビリティ

安全性について、有害事象の発現割合は 50 % (6/12 例) であった。発現例数の多かった (いずれかの投与時で 2 例以上) 有害事象は、下痢 (21 µg/kg 皮下投与時 2 例、42 µg/kg 皮下投与時 4 例) 及び悪心 (静脈内投与時 2 例) であり、下痢は副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検

査値、バイタルサイン及び12誘導心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第I相試験(001試験)及び海外第II相試験(076試験)が提出された。また、参考資料として、薬物動態を検討した海外8試験、薬力学を検討した海外10試験の成績が提出された。また、海外717試験の母集団薬物動態/薬力学解析結果(■/PKS/011)も提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験(■PKS/001試験)の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。なお、血中本薬濃度はフリー体での濃度を記載している。

(1) ヒト生体試料を用いた試験(■PKS/001試験)

ヒト血清における本薬の¹⁴C標識体(12、24及び60ng/mL)の平均タンパク結合率(限外ろ過法)は、78.6~82.6%であった。

(2) 健康成人における薬物動態の検討

1) 国内第I相試験(5.3.3.1-1:001試験<20■年■月~20■年■月>)

日本人健康成人男性(目標被験者数18例、各群9例)を対象に、本剤30及び60mgを単回皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、非盲検漸増投与試験が実施された(試験デザインの詳細、薬力学及び安全性成績については、「(iii)有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略>(1)第I相試験1)国内第I相試験」の項を参照)。

本剤を単回深部皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表12のとおりであった。

表12 本剤を単回深部皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤30mg (n=9)	本剤60mg (n=9)
C _{max} (ng/mL)	5.64±3.08	4.75±2.61
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1037.09±172.81	1744.81±408.06
t _{max} ^{a)} (h)	12.0 (6-12)	6.0 (4-48)
t _{1/2} (day)	16.32±7.90	28.54±13.98
MRT _{inf} (h)	541.62±232.80	944.07±411.92
CL/F (L/h)	29.73±5.53	36.07±8.53

平均値±標準偏差

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{inf}: 無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期、MRT_{inf}: 無限大時間まで外挿した平均滞留時間、

CL/F: みかけのクリアランス

a) 中央値(最小値-最大値)

本剤30mgを単回深部皮下投与したときの血清中本薬濃度(平均値±標準偏差、以下同様)は、投与12時間後に最高値(5.26±2.56ng/mL)に達した後、緩徐に低下し、投与28日後には0.43±0.17ng/mLとなり、投与70日後では9例中5例、投与98日後

以降は全被験者において定量限界未満となった。本剤 60 mg を単回深部皮下投与したときは、投与 6 時間後に最高値 (4.52±2.63 ng/mL) に達した後、緩徐に低下し、投与 28 日後には 0.84±0.39 ng/mL となり、投与 98 日後では 9 例中 5 例、最終観察時 (投与 112 日後) 以降は 9 例中 6 例が定量限界未満となった。

2) 投与部位の検討試験 (5.3.3.1-2 : 047 試験<19■■年■月~20■■年■月>参考資料)

外国人健康成人男性 (目標被験者数 27 例) を対象に、本剤 60、90 及び 120 mg を異なる部位 (上腕部、腹部壁又は臀部) に単回皮下投与したときの忍容性及び薬物動態を検討するため、単盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 60、90 及び 120 mg を上腕部、腹部壁又は臀部に単回深部皮下投与⁵⁸とされた。各用量の各投与部位にそれぞれ 3 例が割付けられた。

総投与例数 27 例 (各用量各投与部位に 3 例) 全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

本剤 60、90 及び 120 mg を上腕部、腹部壁又は臀部に単回深部皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであった。

表 13 本剤 60、90 及び 120 mg を上腕部、腹部壁又は臀部に単回深部皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤 60 mg			本剤 90 mg			本剤 120 mg		
	上腕部 (n=3)	腹部壁 (n=3)	臀部 (n=3)	上腕部 (n=3)	腹部壁 (n=3)	臀部 (n=3)	上腕部 (n=3)	腹部壁 (n=3)	臀部 (n=3)
C _{max} (ng/mL)	9.0±8.3	5.7±3.4	5.6±4.0	8.7±3.2	6.2±1.6	6.3±3.4	10.1±7.0	5.0±1.2	5.4±2.6
t _{max} (day)	0.3±0.0	0.3±0.0	2.6±3.8	0.3±0.0	2.6±3.8	0.3±0.0	0.3±0.0	0.3±0.0	0.3±0.0
AUC _{0-42 day} (ng·day/mL)	79.7±18.1	59.2±12.7	69.8±16.8	82.2±8.3	73.6±26.2	71.4±20.7	99.3±35.8	83.4±38.1	82.0±5.3

平均値±標準偏差

C_{max} : 最高血清中濃度、t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、AUC_{0-42 day} : 投与 42 日後までの血清中濃度-時間曲線下面積

安全性について、有害事象の発現割合は 89 % (24/27 例) であった。発現例数の多かった (全体で 6 例以上) 有害事象は、下痢 (67 % (18/27 例) : 上腕部投与群 8 例 (60 mg 群 2 例、90 mg 群 3 例、120 mg 群 3 例)、腹部壁投与群 6 例 (60 mg 群 3 例、90 mg 群 3 例)、臀部投与群 4 例 (60 mg 群 1 例、120 mg 群 3 例))、腹痛 (44 % (12/27 例) : 上腕部投与群 5 例 (60 mg 群 1 例、90 mg 群 2 例、120 mg 群 2 例)、腹部壁投与群 5 例 (60 mg 群 1 例、90 mg 群 2 例、120 mg 群 2 例)、臀部投与群 2 例 (120 mg 群 2 例)) 及び頭痛 (22 % (6/27 例) : 上腕部投与群 1 例 (120 mg 群 1 例)、腹部壁投与群 3 例 (90 mg 群 2 例、120 mg 群 1 例)、臀部投与群 2 例 (90 mg 群 1 例、120 mg 群 1 例)) であった。このうち、下痢及び腹痛はすべて副作用と判断され、頭痛は上腕部 120 mg 投与群、腹部壁 90 mg 投与群、腹部壁 120 mg 投与群、臀部 120 mg 投与群の各 1 例は副作用と判断された。投与 42 日後に注射部位硬結が認められた被験者は、上腕部投与群 7 例 (60 mg 群 1 例、90 mg 群 3 例、120 mg 群 3 例)、腹部壁投与群 9 例 (60 mg 群 3 例、90 mg 群 3 例、120 mg 群 3 例)、臀部投与群 4 例 (90 mg 群 3

⁵⁸ 上腕部又は腹部壁へは許容される深さ、臀部へは針の全長 (20 mm) の深さで投与された。

例、120 mg 群 1 例) であった。重篤な有害事象は、上腕部 60 mg 投与群の 1 例に、治験薬投与約 2 ヶ月後に胆嚢炎が認められ、副作用と判断された。死亡例及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(3) 患者における薬物動態の検討

1) 国内第 II 相試験 (5.3.5.1-1 : 002 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者 (目標被験者数 30 例) を対象に、本剤 60、90 及び 120 mg を単回及び反復皮下投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略 > (2) 第 II 相試験 1) 国内第 II 相試験」の項を参照)。

総投与例数 32 例全例が薬物動態解析対象集団とされ、スケジュール A 群⁵⁹ (23 例) 及びスケジュール B 群⁶⁰ 9 例に分けられた。

本剤 60、90 及び 120 mg を臀部に単回深部皮下投与したとき及び同一用量を臀部に 4 週毎に 1 回、計 4 回反復深部皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 14 のとおりであった。なお、4 回の反復投与で定常状態に到達した。

表 14 本剤 60、90 及び 120 mg を単回及び反復深部皮下投与したときの薬物動態パラメータ (スケジュール A 群)

パラメータ	本剤 60 mg		本剤 90 mg		本剤 120 mg	
	単回投与時 (n=8)	反復投与時 (n=8)	単回投与時 (n=7)	反復投与時 (n=7)	単回投与時 (n=8)	反復投与時 (n=8)
$t_{max,1}^a$ (day)	0.29 (0.08-1.00)	—	0.25 (0.17-0.33)	—	0.21 (0.17-0.25)	—
$C_{min,1}$ (ng/mL)	1.01±0.30	—	1.23±0.34	—	1.46±0.39	—
$C_{max,1}$ (ng/mL)	4.58±2.65	—	6.57±5.07	—	8.25±4.03	—
$AUC_{\tau,1}$ (ng·day/mL)	43.19±14.09	—	55.52±24.72	—	67.76±24.83	—
$MRT_{\tau,1}$ (day)	11.55±1.25	—	11.26±1.54	—	11.09±0.79	—
$t_{max,5}^a$ (day)	—	0.21 (0.17-1.00)	—	0.33 (0.17-0.33)	—	0.29 (0.17-0.33)
$C_{min,5}$ (ng/mL)	—	1.85±0.67	—	3.25±1.51	—	4.37±1.29
$C_{max,5}$ (ng/mL)	—	6.17±1.73	—	10.58±6.02	—	12.39±4.70
$AUC_{\tau,5}$ (ng·day/mL)	—	69.84±15.76	—	130.81±61.57	—	152.73±36.78
C_{ave} (ng/mL)	—	2.49±0.56	—	4.67±2.20	—	5.45±1.31
R_{Cmin}	—	1.85±0.51	—	2.76±1.32	—	3.16±1.06
$R_{AUC\tau}$	—	1.71±0.43	—	2.43±0.73	—	2.49±1.07

平均値±標準偏差、— : 該当せず

$t_{max,1}$: 単回投与後の最高血清中濃度到達時間、 $C_{min,1}$: 単回投与 4 週後における血清中濃度、 $C_{max,1}$: 単回投与後の最高血清中濃度、 $AUC_{\tau,1}$: 単回投与 4 週後までの血清中濃度-時間曲線下面積、 $MRT_{\tau,1}$: 単回投与 4 週後までの平均滞留時間、 $t_{max,5}$: 反復投与 4 回目投与後の最高血清中濃度到達時間、 $C_{min,5}$: 反復投与 4 回目投与 4 週後における血清中濃度、 $C_{max,5}$: 反復投与 4 回目投与後の最高血清中濃度、 $AUC_{\tau,5}$: 反復投与 4 回目投与 4 週後までの血清中濃度-時間曲線下面積、 C_{ave} : 定常状態における平均血清中濃度、 R_{Cmin} : C_{min} の累積係数、 $R_{AUC\tau}$: AUC_{τ} の累積係数

a) 中央値 (最小値-最大値)

2) 海外第 II 相試験 (5.3.3.2-1 : 076 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

⁵⁹ 単回投与時及び反復投与 4 回目投与時に頻回採血し、血清中本薬濃度測定を行った集団。

⁶⁰ トラフ値を測定するため、各投与日の本剤投与前及び反復投与 4 回目の 4 週後に血清中本薬濃度測定を行った集団。

外国人先端巨大症患者⁶¹（目標被験者数 18 例、各用量群 6 例）を対象に、本剤 60、90 及び 120 mg を反復皮下投与したときの薬物動態を検討することを主要目的に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 60、90 又は 120 mg を臀部に 4 週毎に 1 回、計 4 回深部皮下投与とされた。

総投与例数 18 例（各群 6 例）全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

本剤 60、90 及び 120 mg を臀部に 4 週毎に 1 回、計 4 回反復深部皮下投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータは、表 15 のとおりであった。

表 15 本剤 60、90 及び 120 mg を反復深部皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤 60 mg		本剤 90 mg		本剤 120 mg	
	初回投与時 (n=6)	4 回目投与時 (n=4)	初回投与時 (n=5)	4 回目投与時 (n=6)	初回投与時 (n=6)	4 回目投与時 (n=6)
$t_{\max,1}^a$ (day)	0.25 (0.17-0.98)	—	0.25 (0.25-1.00)	—	0.98 (0.24-0.99) ^{b)}	—
$C_{\min 1}$ (ng/mL)	0.73±0.19	—	0.97±0.20	—	1.41±0.31	—
C_{\max} (ng/mL)	1.65±0.62	—	3.54±2.55	—	3.05±0.93 ^{b)}	—
AUC_T (ng·day/mL)	22.27±6.42	—	37.29±14.23	—	48.49±15.36	—
MRT_T (day)	13.51±0.75	—	12.3±2.16	—	13.1±0.87	—
$t_{\max,ss}^a$ (day)	—	0.62 (0.16-1.99)	—	0.29 (0.17-1.98)	—	0.66 (0.33-1.98)
$C_{\min,ss}$ (ng/mL)	—	1.82±0.30	—	2.51±0.88	—	3.76±1.01
$C_{\max,ss}$ (ng/mL)	—	3.82±0.51	—	5.69±1.67	—	7.68±2.47
$AUC_{T,ss}$ (ng·day/mL)	—	68.79±8.53	—	85.12±17.12	—	126.66±27.66
C_{ave} (ng/mL)	—	2.46±0.31	—	3.04±0.61	—	4.52±0.99
$R_{C_{\min}}$	—	2.49±0.92	—	2.56±0.68 ^{b)}	—	2.78±0.91
R_{AUC_T}	—	3.20±0.69	—	2.50±1.07 ^{b)}	—	2.81±0.99

平均値±標準偏差、—：該当せず

t_{\max} ：初回投与後の最高血清中濃度到達時間、 $C_{\min 1}$ ：初回投与 4 週後における最低血清中濃度、 C_{\max} ：初回投与後の最高血清中濃度、 AUC_T ：初回投与 4 週後までの血清中濃度-時間曲線下面積、 $MRT_{T,1}$ ：初回投与 4 週後までの平均滞留時間、 $t_{\max,ss}$ ：定常状態（反復投与 4 回目 4 週後まで）における最高血清中濃度到達時間、 $C_{\min,ss}$ ：定常状態における最低血清中濃度、 $C_{\max,ss}$ ：定常状態における最高血清中濃度、 $AUC_{T,ss}$ ：定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積、 C_{ave} ：定常状態における平均血清中濃度、 $R_{C_{\min}}$ ： C_{\min} の累積係数、 R_{AUC_T} ： AUC_T の累積係数

a) 中央値（最小値-最大値）

b) n=5

安全性について、有害事象の発現割合は 100 %（18/18 例）であった。発現例数の多かった（全体で 2 例以上）有害事象は、下痢（44 %（8/18 例）：60 mg 群 3 例、90 mg 群 2 例、120 mg 群 3 例）が最も多く、続いて鼓腸（33 %（6/18 例）：60 mg 群 2 例、90 mg 群 1 例、120 mg 群 3 例）、悪心（22 %（4/18 例）：60 mg 群 2 例、90 mg 群 1 例、120 mg 群 1 例）、腹痛（17 %（3/18 例）：90 mg 群 1 例、120 mg 群 2 例）、嘔吐（17 %（3/18 例）：60 mg 群 1 例、90 mg 群 1 例、120 mg 群 1 例）、頭痛（17 %（3/18 例）：60 mg 群 2 例、90 mg 群 1 例）、便秘（11 %（2/18 例）：90 mg 群 1 例、120 mg 群 1 例）及び胆石症（11 %（2/18 例）：60 mg 群 2 例）であり、すべて副作用と判断された。投与部位反応は 2 例（注射部位疼痛 1 例（60 mg 群）、注射部位腫瘍/注射部

⁶¹ 主な選択基準：平均血清 GH 濃度（本剤投与後、30 分間隔で計 7 回測定したときの平均値）が 5 ng/mL を超えている 18 歳以上の先端巨大症患者。

位反応 1 例（120 mg 群）に認められた。重度と判断された頭痛 1 例（60 mg 群）を除き、認められた事象は軽度又は中等度であった。

死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。軽度の徐脈が 1 例（90 mg 群）、軽度の頻脈が 1 例（60 mg 群）に認められた以外、バイタルサインに臨床的に問題となる変化は認められなかった。心エコー検査において 1 例（90 mg 群：Wolf-Parkinson-White 症候群及び大動脈拡張症の既往あり）に軽度の僧帽弁逆流が認められた以外、臨床的に問題となる変化は認められなかった。腹部（胆嚢）エコー検査において 2 例に本剤投与前に胆石が認められ、試験終了時まで消失しなかった。治験期間中に新たに胆石が認められた被験者はいなかったが、60 mg 群の 2 例に新たに胆泥が認められた。抗ランレオチド抗体について、1 例に本剤投与前から抗体が確認されたが、当該被験者は本剤投与 3 週間前にオクトレオチド製剤の速放性製剤の治療を受けていた。

3) 海外第 II 相試験 (5.3.5.1-2 : 717 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月>)

外国人先端巨大症患者（目標被験者数 96 例）を対象に、本剤を反復皮下投与したときの有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 第 II 相試験 2) 海外第 II 相試験」の項を参照）。

本剤を臀部に反復深部皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値は、表 16 のとおりであった。

表 16 本剤を反復深部皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値

パラメータ	本剤 60 mg	本剤 90 mg	本剤 120 mg
C _{min,1}	0.851±0.218 (n=25)	1.127±0.430 (n=22)	1.366±0.580 (n=22)
C _{min,3}	1.268±0.457 (n=6)	1.671±0.384 (n=6)	2.950±0.724 (n=5)
C _{min,4}	2.106±0.873 (n=21)	3.163±1.151 (n=18)	3.328±1.144 (n=18)

単位：ng/mL、平均値±標準誤差

C_{min,t}：t 回目投与 4 週後の血清中濃度

4) 国内第 III 相試験 (5.3.5.2-1-1 : 003 試験 (投与 28 週) <20 年 月 ~ 20 年 月>、5.3.5.2-1-2 : 003 試験 (投与 52 週) <20 年 月 ~ 20 年 月>)

日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者（目標被験者数 30 例）を対象に、本剤を反復皮下投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化非盲検長期投与試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 第 III 相試験 1) 国内第 III 相試験」の項を参照）。

本剤を臀部に反復深部皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値は、表 17 のとおりであった。

表 17 本剤を反復深部皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値

パラメータ	本剤 60 mg ^{a)}	本剤 90 mg ^{a)}	本剤 120 mg ^{a)}
C _{min,0}	—	1.24±0.90 (n=32)	—
C _{min,4}	0.34 (n=2 ^{b)})	1.87±0.86 (n=30)	—
C _{min,8}	— (n=1 ^{c)})	2.26±0.95 (n=30)	—
C _{min,12}	0.59 (n=2 ^{b)})	2.64±0.89 (n=28)	—
C _{min,16}	3.18±0.43 (n=3)	2.02±1.02 (n=3)	3.04±1.14 (n=24)
C _{min,20}	3.32±0.32 (n=3)	2.20±1.22 (n=3)	3.52±1.17 (n=24)
C _{min,24}	4.14±1.77 (n=3)	2.25±1.82 (n=3)	3.71±1.73 (n=22)
C _{min,28}	2.08±0.38 (n=3)	1.78±1.03 (n=4)	3.31±1.74 (n=23)
C _{min,32}	3.38±1.78 (n=3)	—	3.54±1.48 (n=25)
C _{min,36}	2.37±1.50 (n=5)	—	3.48±1.38 (n=25)
C _{min,40}	2.00±1.04 (n=5)	—	3.42±1.42 (n=24)
C _{min,44}	2.92±2.37 (n=5)	—	3.17±1.26 (n=25)
C _{min,48}	3.00±2.45 (n=5)	—	2.98±0.73 (n=25)

単位：ng/mL、平均値±標準偏差、—：該当せず

C_{min,t}：投与 t 週の 4 週後の血清中濃度 (t=0、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48)

a) 投与 t 週時の用量 (t=0、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48)

b) 投与 4 週時に副作用のために、90 mg から 60 mg に減量された。

c) 薬物濃度測定が可能な例数が 1 例のため、算出せず。

5) 海外第 II 相試験の母集団薬物動態/薬力学解析 (PKS/011 : 717 試験)

外国人先端巨大症患者を対象とした 717 試験における 691 点の血清中薬物濃度のトラフ値 (60 mg 投与時 : 220 点、90 mg 投与時 : 212 点、120 mg 投与時 : 259 点) を用いて、血清中薬物濃度のトラフ値と血清成長ホルモン (以下、「GH」) 濃度の関係を検討するため、シグモイド E_{max} モデルを基本モデルとした非線形混合効果モデル法 (ソフトウェア : NONMEM (version V, level 1.0)) による母集団薬物動態/薬力学解析 (以下、「PPK/PD 解析」) が実施された。個体間変動については、E_{max} (血清 GH 濃度に及ぼす最大効果)、EC₅₀ (E_{max} の 50 % 有効濃度) 及び E₀ (投与前の基底値) により評価された。解析対象は 107 例 (男性 50 例、女性 57 例、過去に薬物治療歴なし⁶² 56 例、あり 51 例) であり、平均年齢は 53 歳 (最小値~最大値 : 19~84 歳、以下同様)、平均体重は 84 kg (41~135.5 kg) であった。共変量として、年齢、用量、性別、来院時期、過去 3 ヶ月以内のソマトスタチンアナログ投与の有無がステップワイズ法により検討された結果、E₀ に過去 3 ヶ月以内のソマトスタチンアナログ投与の有無が共変量として組み込まれ、EC₅₀ に混合分布を仮定するシグモイド E_{max} モデルが最終モデルとされた。最終モデルでの PPK/PD 解析の結果、86.3 % の被験者がレスポnderであり、13.7 % の被験者がノンレスポnderと推定された。レスポnderの EC₅₀ は、0.61 ng/mL と推定され、レスポnderの血清 GH 濃度を 2.5 ng/mL まで低下させるために必要な血清中ランレオチド濃度 (中央値) は 0.95 ng/mL と推定された。

(4) 内因性民族的要因の検討

1) 日本人と外国人の IR 剤静脈内単回投与時の薬物動態の検討 (5.3.3.3-5 : 146 試験 <20 年 月~ 月> 参考資料)

⁶² ソマトスタチンアナログ又はドパミン作動薬で治療をされたことがない患者又はこれらを投与されたことがあるが、来院 1 の 3 ヶ月前には投与を中止していた患者。

海外在住の日本人健康成人及び外国人健康成人（目標被験者数 56 例、各 28 例）を対象に、IR 剤を静脈内投与したときの薬物動態及び忍容性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各投与期に IR 剤 7 µg/kg 又はプラセボを 20 分間持続静脈内投与とされた。各投与期の間のウォッシュアウト期間は 14 日間とされた。

総投与例数 58 例（日本人、外国人、各 29 例）全例が安全性解析対象集団とされ、有害事象のため治験を中止した 2 例（日本人及び外国人、各 1 例）、治験実施計画書違反 1 例（日本人）を除く 55 例が薬物動態解析対象集団とされた。

IR 剤 7 µg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表 18 のとおりであった。

表 18 IR 剤 7 µg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	日本人 (n=27)	外国人 (n=28)
C _{max} (ng/mL)	30.15±6.74	30.00±6.84
AUC _{inf} (ng·h/mL)	18.20±4.36	17.75±4.33
t _{1/2} (h)	1.14±0.41	1.02±0.32
V _{ss} (L/kg)	0.23±0.06	0.23±0.07
CL (L/h/kg)	0.38±0.11	0.38±0.07

平均値±標準偏差

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{inf}：無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、

t_{1/2}：消失半減期、V_{ss}：定常状態における分布容積、CL：全身クリアランス

安全性について、有害事象の発現割合は、日本人 48 % (14/29 例)、外国人 41 % (12/29 例) であった。発現例数の多かった（全体で 5 例以上）有害事象は、頭痛（日本人 4 例、外国人 5 例）、腹痛（日本人 2 例、外国人 4 例）であり、このうち日本人 1 例及び外国人 4 例の頭痛、日本人 1 例及び外国人 4 例の腹痛は副作用と判断された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象は、尿路感染（外国人 1 例）及び肝機能検査異常（日本人 1 例）であった。臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2) 日本人における IR 剤の絶対的バイオアベイラビリティの検討 (5.3.3.3-6 : 162 試験<20██年██月～██月>参考資料)

海外在住の日本人健康成人（目標被験者数 16 例）を対象に、IR 剤を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ、薬物動態及び忍容性を検討するため、無作為化二重盲検 4 剤 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、投与期 1～4 に IR 剤 7 µg/kg を単回静脈内投与又は IR 剤 7、21 及び 42 µg/kg を単回皮下投与とされた⁶³。各投与期の間のウォッシュアウト期間は 1 週間以上とされた。

総投与例数 16 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

⁶³ IR 剤が静脈内投与される場合はプラセボが皮下投与され、IR 剤が皮下投与される場合はプラセボが静脈内投与された。

IR 剤 7 µg/kg を持続静脈内投与又は 7、21 及び 42 µg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 19 のとおりであった。

表 19 IR 剤 7 µg/kg を単回静脈内投与又は 7、21 及び 42 µg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	IR 剤静脈内投与	IR 剤皮下投与		
	7 µg/kg (n=15 ^b)	7 µg/kg (n=15 ^b)	21 µg/kg (n=15 ^b)	42 µg/kg (n=16)
C _{max} (ng/mL)	29.4±5.69	10.33±2.93	35.38±9.33	60.5±11.0
AUC _{inf} (ng·h/mL)	17.5±3.34	16.81±4.28	59.13±14.10	133.2±21.0
t _{max} ^{a)} (h)	—	0.37 (0.25-0.50)	0.50 (0.25-1.00)	0.50 (0.37-0.75)
t _{1/2} (h)	0.957±0.159	1.88±0.593	2.81±1.089	3.91±1.19
MRT (h)	—	1.82±0.286	2.02±0.481	2.78±0.675
CL (L/kg/h)	0.383±0.072	—	—	—
V _{ss} (L)	0.233±0.049	—	—	—
F (%)	—	89.3±15.6	—	—

平均値±標準偏差、—：該当せず

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{inf}：無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、

t_{1/2}：消失半減期、MRT：平均滞留時間、CL：全身クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積、

F：絶対的バイオアベイラビリティ

a) 中央値（最小値-最大値）

b) 42 µg/kg 皮下投与後に同意を撤回した 1 例が除外された。

安全性について、有害事象の発現割合は 69 % (11/16 例) であった。発現例数の多かった（いずれかの投与時で 2 例以上）有害事象は、頭痛（静脈内投与時 1 例、7 µg/kg 皮下投与時 1 例、42 µg/kg 皮下投与時 2 例）、悪心（静脈内投与時 3 例、42 µg/kg 皮下投与時 2 例）及びカニューレ挿入部位反応（7 µg/kg 皮下投与時 2 例、21 µg/kg 皮下投与時 2 例、42 µg/kg 皮下投与時 1 例）であった。このうち静脈内投与時の悪心 3 例、7 µg/kg 皮下投与時のカニューレ挿入部位反応 1 例、21 µg/kg 皮下投与時のカニューレ挿入部位反応 1 例、42 µg/kg 皮下投与時の悪心 2 例及び頭痛 1 例は副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

3) 高度慢性腎機能障害者における IR 剤投与時の薬物動態の検討 (5.3.3.3-1 : 011 試験<19■■年■月~19■■年■月>参考資料)

外国人の健康成人及び高度慢性腎機能障害者⁶⁴（目標被験者数 24 例、各 12 例）を対象に、IR 剤を静脈内に急速単回投与したときの薬物動態及び忍容性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、健康成人及び高度慢性腎機能障害者に IR 剤 7 µg/kg を静脈内に急速単回投与とされた。

総投与例数 25 例（健康成人群 12 例、高度慢性腎機能障害者群 13 例）全例が安全性解析対象集団とされ、高度慢性腎機能障害者 1 例を除く 24 例が薬物動態解析対象集団とされた。

⁶⁴ 主な選択基準：18 歳以上 60 歳以下、健康成人は体重が 70~90 kg（男性）又は 50~70 kg（女性）、高度慢性腎機能障害者は体重が 50~90 kg、投与前に血中のパラメータが基準内（K<5.5 mEq/L、尿素窒素≤25 mmol/L、重炭酸塩>20 mEq/L、Ca>2 mmol/L）であり、治験開始前 2 ヶ月以内に定期的な血液透析によって治療した者。

IR 剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内に急速単回投与したときの薬物動態パラメータは、表 20 のとおりであった。

表 20 IR 剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内に急速単回投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	健康成人群 (n=12)	高度慢性腎機能障害者群 (n=12)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	32.30±11.18	62.95±33.87
t _{1/2} (h)	1.32±0.68	2.39±1.15
MRT (h)	0.65±0.48	0.77±0.20
V _{ss} (L/kg)	0.17±0.16	0.11±0.06
CL (L/h/kg)	0.24±0.09	0.14±0.06

平均値±標準偏差

AUC_{inf}：無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、MRT：平均滞留時間、

V_{ss}：定常状態における分布容積、CL：全身クリアランス

健康成人群に対する高度慢性腎機能障害者群の AUC_{inf} の平均値の比とその 90 % 信頼区間は、1.84 [1.37, 2.49] であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、健康成人群 50 % (6/12 例)、高度慢性腎機能障害者群 62 % (8/13 例) であり、すべて副作用と判断された。発現例数が多かった (高度慢性腎機能障害者群で 2 例以上) 有害事象は、胃腸障害 (健康成人群 5 例、高度慢性腎機能障害者群 8 例) 及び血管運動障害 (健康成人群 1 例、高度慢性腎機能障害者群 2 例) であった。高度慢性腎機能障害者群 1 例に投与 5~10 分後に拡張期血圧の上昇が認められた。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

4) 慢性肝機能障害者における IR 剤投与時の薬物動態の検討 (5.3.3.3-2 : 701 試験 < 19■■年■■月~19■■年■■月 > 参考資料)

外国人⁶⁵の健康成人及び肝機能障害者⁶⁶ (目標被験者数 24 例、各 12 例) を対象に、IR 剤を単回静脈内投与したときの薬物動態及び忍容性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、IR 剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 20 分間持続静脈内投与とされた。

総投与例数 24 例 (健康成人群 12 例、慢性肝機能障害者群 12 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、治験実施計画書からの逸脱 (肝機能が Child-Pugh 分類 A 又は不明) 4 例を除く 20 例 (健康成人群 12 例、慢性肝機能障害者群 8 例) が薬物動態解析対象集団とされた。

IR 剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表 21 のとおりであった。

⁶⁵ 実施国：香港

⁶⁶ 主な選択基準：18 歳以上 65 歳以下、体重が 40 kg~80 kg、Child-Pugh 分類 B：スコア 7~9 (中等度肝機能障害者) 又は Child-Pugh 分類 C：スコア 10~15 (高度肝機能障害者) の者。

表 21 IR 剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	健康成人群 (n=12)	慢性肝機能障害者群 (n=8)
C_{max} (ng/mL)	37.35 \pm 13.88	34.39 \pm 8.51
AUC_{inf} (ng \cdot h/mL)	21.70 \pm 6.36	30.09 \pm 4.61
t_{max} (h)	0.33 \pm 0.03	0.32 \pm 0.04
$t_{1/2}$ (h)	1.02 \pm 0.19	3.00 \pm 1.04
MRT_{inf} (h)	0.76 \pm 0.10	1.63 \pm 0.47
V_{ss} (L/kg)	0.21 \pm 0.06	0.35 \pm 0.14
CL (L/h/kg)	0.34 \pm 0.08	0.24 \pm 0.04

平均値 \pm 標準偏差

C_{max} : 最高血清中濃度、 AUC_{inf} : 無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、
 t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、 MRT_{inf} : 無限大時間まで外挿した平均滞留時間、
 V_{ss} : 定常状態における分布容積、CL : 全身クリアランス

健康成人群に対する慢性肝機能障害者群の AUC_{inf} 及び C_{max} の平均値の比とその 90%信頼区間は、1.42 [1.19, 1.69] 及び 0.95 [0.74, 1.21] であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、健康成人群 8% (1/12 例)、慢性肝機能障害者群 8% (1/12 例) であった。健康成人群の 1 例では、悪心、めまい及び採血時に採血部の腫張が認められ、悪心及びめまいは副作用と判断された。慢性肝機能障害者群の 1 例では 7 日間の入院を要する食欲不振が認められ重篤な有害事象とされたが、治験薬との因果関係は否定された。心電図検査において、健康成人群の 1 例に不完全右脚ブロックが認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

5) 高齢者における IR 剤投与時の薬物動態の検討 (5.3.3.3-4 : 012ELD 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>参考資料)

外国人の若年健康成人及び高齢者⁶⁷ (目標被験者数 24 例) を対象に、IR 剤を単回静脈内投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、IR 剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 20 分間持続静脈内投与とされた。

総投与例数 25 例 (若年健康成人 13 例、高齢者群 12 例) 全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

IR 剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表 22 のとおりであった。

⁶⁷ 主な選択基準：若年健康成人は 18 歳以上 35 歳以下で、体重が 70~90 kg (男性) 又は 50~70 kg (女性)。高齢者は 65 歳以上 80 歳以下で、体重が 50~90 kg。

表 22 IR 剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	若年健康成人群 (n=13)	高齢者群 (n=12)
C_{max} (ng/mL)	48.46 \pm 11.24	48.75 \pm 14.63
AUC_{inf} (ng \cdot h/mL)	26.18 \pm 5.50	29.17 \pm 9.41
t_{max} ^{a)} (h)	0.33	0.33
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.94 \pm 0.25	1.74 \pm 0.73
MRT_{inf} (h)	0.69 \pm 0.09	0.93 \pm 0.21
V_{ss} (mL/kg)	146.29 \pm 41.48	200.33 \pm 97.61
CL (mL/kg h)	276.76 \pm 49.19	268.86 \pm 105.96

平均値 \pm 標準偏差

C_{max} : 最高血清中濃度、 AUC_{inf} : 無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、
 t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、 $t_{1/2\alpha}$: 消失半減期、 MRT_{inf} : 無限大時間まで外挿した平均滞留時間、
 V_{ss} : 定常状態における分布容積、CL : 全身クリアランス

a) 中央値

若年健康成人群に対する高齢者群の AUC_{inf} 及び C_{max} の平均値の比とその 90 % 信頼区間は、1.08 [0.89,1.31] 及び 0.98 [0.80,1.20] であった。

安全性について、有害事象は若年健康成人群では認められず、高齢者群での発現割合は 25 % (3/12 例) であり、カニューレーション部位の静脈炎、インフルエンザ様症状及び高血圧 (各 1 例) が認められた。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサインにおいて臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(5) 薬物相互作用の検討

本剤とシクロスポリン及びビタミン K との相互作用の検討 (5.3.1.2-1 : 038 試験 < 19■■年■■月~19■■年■■月 > 参考資料)

038 試験に組み入れられた最初の外国人健康成人 24 例 (シクロスポリン投与群 12 例、ビタミン K 投与群 12 例) を対象に、本剤とシクロスポリン⁶⁸及びビタミン K⁶⁹との薬物相互作用が検討された (038 試験の詳細は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要 (2) 異なる原薬濃度の本剤及び投与部位別のバイオアベイラビリティの検討試験」の項を参照)。

用法・用量は、本剤単回投与の 11 日前及び投与 14 日後に非盲検下で無作為にシクロスポリン⁷⁰300 mg 又はビタミン K⁷¹10 mg を朝絶食下に単回経口投与とされた。

本剤投与前後におけるシクロスポリンの薬物動態パラメータは、表 23 のとおりであった。

⁶⁸ 類薬であるオクトレオチド (ソマトスタチンアナログ) において、吸収が阻害されることが報告されている。

⁶⁹ 一般的な疎水性化合物の吸収が阻害されるか否かを検討するためのモデル化合物として選択された。

⁷⁰ シクロスポリン投与群の 12 例の本剤の投与内訳は、60 mg (0.246 mg/mg) 筋肉内投与 : 1 例、90 mg (0.246 mg/mg) 筋肉内投与 : 3 例、120 mg (0.246 mg/mg) 筋肉内投与 : 4 例、60 mg (0.287 mg/mg) 筋肉内投与 : 3 例、60 mg (0.246 mg/mg) 皮下投与 : 1 例であった。

⁷¹ ビタミン K 投与群の 12 例の本剤の投与内訳は、60 mg (0.246 mg/mg) 筋肉内投与 : 3 例、90 mg (0.246 mg/mg) 筋肉内投与 : 3 例、120 mg (0.246 mg/mg) 筋肉内投与 : 1 例、60 mg (0.287 mg/mg) 筋肉内投与 : 3 例、60 mg (0.246 mg/mg) 皮下投与 : 2 例であった。

表 23 本剤投与前後におけるシクロスポリンの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤投与前 (n=11 ^{a)})	本剤投与後 (n=11 ^{a)})
C _{max} (ng/mL)	1551±443	854±158
t _{max} (h)	1.5±0.4	2.0±0.5
AUC _{inf} (ng·h/mL)	8678±1195	6940±1781
V _d /F (L)	147±40	242±41
K ₀₁ (L/h)	3.0±1.5	1.8±1.0
t _{1/2α} (h)	1.7±0.6	2.1±0.9
t _{1/2β} (h)	12.1±5.8	10.0±3.4

平均値±標準偏差、2-コンパートモデルで算出。

C_{max}：最高血清中濃度、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、AUC_{inf}：無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、V_d/F：バイオアベイラビリティで標準化したみかけの分布容積、K₀₁：吸収速度定数、t_{1/2α}：分布相の半減期、t_{1/2β}：消失相の半減期

a) 初回のシクロスポリン投与後に嘔吐を発現した1例が除外された。

本剤投与前に対する本剤投与後のシクロスポリンの AUC_{inf} 及び C_{max} の平均値の比（投与後/投与前）とその 90%信頼区間は、0.79 [0.69, 0.92] 及び 0.65 [0.54, 0.80] であった。

本剤投与前後におけるビタミン K の薬物動態パラメータは、表 24 のとおりであった。

表 24 本剤投与前後におけるビタミン K の薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤投与前 (n=12)	本剤投与後 (n=12)
C _{max} (ng/mL)	275±150	210±93
t _{max} (h)	4.3±1.2	5.1±1.1
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1570±494	1437±437
CL/F (L/h)	6.9±1.9	7.7±2.8
t _{1/2z} (h)	10.3±2.9	10.1±6.6

平均値±標準偏差

C_{max}：最高血清中濃度、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、AUC_{inf}：無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、CL/F：みかけの全身クリアランス、t_{1/2z}：消失相における半減期

本剤投与前に対する本剤投与後のビタミン K の AUC_{inf} 及び C_{max} の平均値の比（投与後/投与前）とその 90%信頼区間は、0.9 [0.8, 1.1] 及び 0.8 [0.6, 1.0] であった。

安全性について、本剤投与後に認められた有害事象はシクロスポリン群の 12 例中 3 例に頭痛、腹部不快感及び静脈炎（各 1 例）が認められ、これらはすべて副作用と判断された。また、ビタミン K 群の 12 例中 1 例に白血球数異常及び好中球数異常が認められた。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン、12 誘導心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(6) 薬力学試験

1) 健康成人における GH の夜間分泌に対する IR 剤の抑制作用の検討 (5.3.4.1-1 : 132 試験<19■■年■■月~19■■年■■月⁷²⁾>参考資料)

外国人健康成人男性（目標被験者数 16 例、各グループ 8 例）を対象に、夜間 GH 分泌（自発性及び成長ホルモン放出ホルモン（以下、「GHRH」）刺激性の両方）、消化管ホルモン（モチリン、セクレチン及び膵臓ポリペプチド）分泌及び甲状腺刺激ホ

⁷²⁾ 治験実施計画書の IRB 承認日～報告書作成日（以降において、特に記載しない試験の場合は、最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日を意味する）

ルモン（以下、「TSH」）分泌に対する IR 剤の抑制作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、グループ 1 では、プラセボ、IR 剤 125、250 又は 500 µg をラテン方格法により単回皮下投与とされた。各投与の間のウォッシュアウト期間は 1 週間以上とされた。グループ 2 ではプラセボ又は IR 剤 2000 µg を 12 時間かけて持続皮下投与し、同時に GHRH のプラセボ又は GHRH 10 ng/kg/分を 12 時間かけて持続静脈内投与とされた。各投与の間のウォッシュアウト期間は 1 週間以上とされた。各グループにそれぞれ 8 例が割り付けられた。

総投与例数 16 例全例が安全性及び薬力学解析対象集団とされた。

グループ 1 における血清 GH プロファイルは、表 25 のとおりであり、IR 剤 500 µg 投与時でプラセボ投与時と比較して 50 % の低下がみられた。

表 25 血清 GH プロファイル (グループ 1)

パラメータ		プラセボ (n=8)	IR 剤 125 µg (n=8)	IR 剤 250 µg (n=8)	IR 剤 500 µg (n=8)
AUC (µg·h/L)	投与後 0~6 時間	1140±535	973±432	786±325	606±373
	投与後 6~12 時間	262±80	339±157	382±350	338±192
GH 分泌のピーク数		2.1±1.4	1.9±0.8	1.6±0.5	1.8±0.7

平均値±標準偏差

グループ 2 における血清 GH プロファイルは、表 26 のとおりであり、IR 剤投与時で自発性及び GHRH 刺激性の血清 GH の AUC (IR 剤投与 12 時間までの間の AUC) がプラセボ投与時及び GHRH 投与時と比較して、それぞれ約 72 % 及び約 67 % 低下した。また、GHRH は GH 分泌ピーク数をプラセボ投与時と比較して約 2 倍増加させたが、IR 剤投与時では GHRH の効果を約 48 % 低下させた。

表 26 血清 GH プロファイル (グループ 2)

パラメータ	プラセボ (n=8)	GHRH (n=8)	IR 剤 2000 µg (n=8)	IR 剤 2000 µg+GHRH (n=8)
AUC ₀₋₁₂ (µg·h/L)	1137±786	4299±1570	309±173	1431±862
GH 分泌のピーク数	1.5±0.8	3.1±0.6	0.6±1.1	1.6±0.5

平均値±標準偏差

消化管ホルモン分泌に対する影響について、グループ 1 では IR 剤投与 6 時間までの間の AUC は、モチリンではプラセボ投与時と比較して約 50 % (250 及び 500 µg 投与時)、膵臓ポリペプチドでは約 70~75 % (全用量投与時) 低下したが、セクレチンには影響は認められなかった。

グループ 2 では、モチリン及び膵臓ポリペプチドの AUC (IR 剤投与 12 時間までの間の AUC) に対する GHRH の影響はみられなかったが、IR 剤投与によりこれらのホルモンの AUC はプラセボ投与時と比較して 64 % 低下した。血漿中 TSH 濃度の AUC (IR 剤投与後 12 時間までの AUC) は、プラセボ投与時と比較して約 52 % 抑制された。

安全性について、グループ 1 で注射部位疼痛が 8 例全例に認められた。死亡例、治験中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン及び臨床検査値において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2) 健康成人における IR 剤単回投与時のグルコース負荷時の血糖調節パラメータに対する影響、コルチゾール及び GH 分泌に対する抑制作用の検討 (5.3.4.1-2 : 173 試験<19■■年■■月~19■■年■■月⁷²>参考資料)

外国人健康成人男性 (目標被験者数 6 例) を対象に、グルコース負荷時の血糖調節パラメータ (血糖、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴン) に対する IR 剤の影響、血中コルチゾール濃度及び GH 分泌に対する IR 剤の抑制作用を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各投与期にプラセボ又は IR 剤 1000 µg を単回皮下投与とされ、各投与期間のウォッシュアウト期間は 1 週間以上とされた。グルコース負荷は、IR 剤投与 60 分後にグルコース液 (75 g) を経口投与とされた。

総投与例数 6 例全例が安全性及び薬力学解析対象集団とされた。

IR 剤投与 6 時間までの間の血漿中 GH の AUC (平均値±標準偏差、以下同様) は、プラセボ投与時及び IR 剤投与時でそれぞれ 1192.4±826.5 及び 431±358.4 µg·6h/L であり、IR 剤投与時ではプラセボ投与時と比較して 64 %低下した。

血糖値について、IR 剤投与 60 分後 (グルコース負荷前) 及びグルコース負荷 30 分後では、IR 剤投与時はプラセボ投与時より低かったが、グルコース負荷後 90、120、150 及び 180 分にわたり IR 剤投与時ではプラセボ投与時より高かった。また、グルコース負荷後における最高血糖値は、プラセボ投与時でグルコース負荷 30 分後の 7.2±1.4 mmol/L であり、IR 剤投与時でグルコース負荷 150 分後の 12.5±2.6 mmol/L であった。

空腹時の血清中インスリン濃度について、IR 剤投与 60 分後 (グルコース負荷前) 及びグルコース負荷 90 分後までは、プラセボ投与時より低かったが、グルコース負荷 120 分後以降では IR 剤投与時ではプラセボ投与時より高かった。また、グルコース負荷後のインスリン濃度の上昇開始は IR 剤投与時でプラセボ投与時より遅く、グルコース負荷後における最高インスリン濃度は、プラセボ投与時でグルコース負荷 60 分後の 440.8±390.9 pmol/L であり、IR 剤投与時でグルコース負荷 150 分後の 670.8±864.2 pmol/L であった。

血漿中 C-ペプチド濃度について、IR 剤投与 60 分後 (グルコース負荷前) 及びグルコース負荷 120 分後まではプラセボ投与時より低かったが、グルコース負荷 150 分後以降では IR 剤投与時ではプラセボ投与時より高かった。また、グルコース負荷後の C-ペプチド濃度の上昇開始は IR 剤投与時でプラセボ投与時より遅く、最高 C-ペプチド濃度は、プラセボ投与時でグルコース負荷 60 分後の 1753.8±818.3 pmol/L であり、IR 剤投与時でグルコース負荷 180 分後の 1781.2±893.8 pmol/L であった。

血漿中グルカゴン及び血漿中コルチゾール濃度には IR 剤投与の影響はみられなかった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

3) 健康成人における PR 剤単回投与時の胃酸分泌に対する影響の検討 (5.3.4.1-5:147
試験<19■■年■■月~19■■年■■月>参考資料)

外国人健康成人男性 (目標被験者数 6 例) を対象に、PR 剤を筋肉内投与したときの安全性、胃内 pH、胆嚢容積等に対する影響を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は PR 剤 30 mg を絶食下で単回筋肉内投与とされ、各投与期の 1、7 及び 14 日目に臨床評価が実施された。各投与期間のウォッシュアウト期間は、投与期 1 にプラセボが投与された場合は 1 週間以上、PR 剤が投与された場合は 4 週間以上とされた。

総投与例数 7 例のうち、治験を中止した 1 例 (IR 剤初回投与後のプロトコル違反 1 例) を除く 6 例が安全性及び薬力学評価対象集団とされた。

PR 剤 30 mg を単回筋肉内投与したときの胃内 pH、胆嚢容積⁷³、食後血糖値及びインスリンの AUC は、それぞれ表 27、表 28 及び表 29 のとおりであった。

表 27 PR 剤 30 mg を単回筋肉内投与したときの胃内 pH

パラメータ	評価時期	プラセボ (n=6)	PR 剤 30 mg (n=6)
胃内 pH (投与後 24 時間)	投与 1 日目	1.57±0.26 (1.55)	3.30 ^{a)} ±0.93 (3.60)
	投与 7 日目	1.38±0.13 (1.40)	1.38±0.20 (1.35)
	投与 14 日目	1.13±0.31 (1.20)	1.30±0.33 (1.35)

平均値±標準偏差 (中央値)

a) プラセボと有意差あり (p<0.05、Wilcoxon の符号付順位和検定)

表 28 PR 剤 30 mg を単回筋肉内投与したときの胆嚢容積

パラメータ	評価時期	プラセボ (n=6)	PR 剤 30 mg (n=6) ^{a)}
基礎容積 (mL)	投与 1 日目	15.5±5.1 (13.6)	16.0±3.5 (16.7)
	投与 7 日目	15.0±3.4 (15.1)	30.3 ^{b)} ±6.7 (31.1)
	投与 14 日目	10.5±2.7 (11.3)	22.9 ^{b)} ±8.5 (20.9)
食後の最小容積 (mL)	投与 1 日目	7.4±2.4 (6.6)	14.9 ^{b)} ±3.0 (15.1)
	投与 7 日目	7.1±4.0 (5.7)	23.4 ^{b)} ±10.2 (21.4)
	投与 14 日目	4.8±1.9 (4.3)	12.9 ^{b)} ±5.4 (11.8)
食後の最大容積 (mL)	投与 1 日目	16.8±6.4 (14.4)	24.1 ^{b)} ±4.5 (24.7)
	投与 7 日目	17.2±4.1 (17.2)	32.2 ^{b)} ±9.1 (29.5)
	投与 14 日目	14.3±4.6 (13.5)	25.1 ^{b)} ±7.9 (25.3)
AUC _{150-300min} (mL・min)	投与 1 日目	13977.0±3854.9 (12567.0)	27160.1 ^{b)} ±3961.8 (28477.5)
	投与 7 日目	15517.7±4151.3 (14255.9)	38921.0 ^{b)} ±14378.8 (34020.8)
	投与 14 日目	12053.0±2795.6 (12566.3)	25499.0 ^{b)} ±8678.5 (24910.5)

平均値±標準偏差 (中央値)

a) 投与 1 日目の測定は 7 例。

b) プラセボとの有意差あり (p<0.05、対応のある t 検定あるいは Wilcoxon の符号付順位和検定)

⁷³ 容積を計算するため、胆嚢の縦断面の超音波検査が等間隔に記録された。

表 29 PR 剤 30 mg を単回筋肉内投与したときの食後血糖値及びインスリンの AUC

パラメータ	評価時期	プラセボ (n=6)	PR 剤 30 mg (n=6)
食後血糖値の AUC _{150-300min} (mmol・min/L)	投与 1 日目	875.0±144.7 (900.8)	1764.9 ^a ±234.5 (1711.5)
	投与 7 日目	764.8±144.2 (740.3)	913.0 ^a ±188.1 (896.3)
	投与 14 日目	703.3±112.2 (673.5)	757.8±173.1 (720.8)
インスリンの AUC _{150-300min} (μU・min/L)	投与 1 日目	11769.8±1286.7 (11737.5)	3700.0 ^a ±1101.9 (3529.5)
	投与 7 日目	10309.8±1855.3 (10728.8)	12720.3±4555.7 (14101.5)
	投与 14 日目	10454.0±3049.4 (11152.5)	10805.3±2601.4 (9929.3)

平均値±標準偏差 (中央値)

a) プラセボとの有意差あり (p<0.05、対応のある t 検定あるいは Wilcoxon の符号付順位和検定)

また、PR 剤 30 mg を単回筋肉内投与したときの血漿中ガストリン、膵臓ポリペプチド及びコレシストキニンの食後の AUC は、表 30 のとおりであった。

表 30 PR 剤 30 mg を単回筋肉内投与したときの血漿中ガストリン、膵臓ポリペプチド及びコレシストキニンの食後の AUC

パラメータ	評価時期	プラセボ (n=6)	PR 剤 30 mg (n=6)
血漿中ガストリンの AUC _{150-300 min} (pmol・min/L)	投与 1 日目	7470.0±2577.2 (6442.5)	4955.0 ^a ±698.9 (4905.0)
	投与 7 日目	6552.5±1771.4 (5925.0)	5542.5±1388.3 (5160.0)
	投与 14 日目	6180.0±1516.0 (5700.0)	5525.0±1104.5 (5460.0)
膵臓ポリペプチドの AUC _{150-300 min} (pmol・min/L)	投与 1 日目	20455.0±16028.6 (16065.0)	1240.0 ^a ±532.3 (1012.5)
	投与 7 日目	17387.5±16861.0 (9307.5)	2142.5±1719.6 (1417.5)
	投与 14 日目	13615.0±14119.7 (6712.5)	4107.5±3333.1 (3697.5)
コレシストキニンの AUC _{150-300 min} (pmol・min/L)	投与 1 日目	1706.8±493.8 (1683.0)	266.3 ^a ±224.9 (299.3)
	投与 7 日目	1458.8±475.9 (1590.8)	932.3 ^a ±164.5 (964.5)
	投与 14 日目	1414.5±447.9 (1492.5)	740.8 ^a ±437.2 (810.0)

平均値±標準偏差 (中央値)

a) プラセボと有意差あり (p<0.05、対応のある t 検定あるいは Wilcoxon の符号付順位和検定)

PR 剤 30 mg を単回筋肉内投与したときの血漿中 GH の AUC_{0-1day} (平均値±標準偏差 (中央値)、以下同様) は 1 日目ではプラセボ投与時 (1285.0±337.7 (1420.2) μg・min/L) と比較して PR 剤投与時 (382.1±228.4 (345.0) μg・min/L) で低下したが、7 及び 14 日目ではプラセボ投与時との間に有意差は認められなかった。血漿中インスリン様成長因子 I (以下、「IGF-I」) の AUC_{0-14day} はプラセボ投与時及び PR 剤投与時でそれぞれ 3164.7±574.5 (2918.5) 及び 2975.8±830.5 (2825.8) μg・min/L であり、プラセボ投与時との間に有意差は認められなかった。

安全性について、有害事象は PR 剤が投与された 6 例中 5 例に認められた。泥状便が 5 例に認められ、そのうち 1 例は中等度とされたが、その他は軽度であった。その他、胃痙攣が 2 例、下痢が 1 例に認められ、これらはすべて軽度であったが副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

4) 糖尿病患者における IR 剤持続皮下投与時の GH 濃度等に対する影響の検討 (5.3.4.2-1 : 012DM 試験<19■■年■月~19■■年■月>参考資料)

外国人の1型及び2型糖尿病患者⁷⁴（目標被験者数20例）を対象に、IR剤を持続皮下投与したときの安全性、GH濃度、血糖値、インスリン及びグルカゴンに対する影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、IR剤3mg/日を21日間持続皮下投与とされた⁷⁵。

総投与例数20例（1型糖尿病患者6例、2型糖尿病患者14例）全例が安全性解析対象集団とされ、有効性パラメータ毎に8から14例が薬力学解析対象集団とされた。

薬力学について、投与0日目（初回投与前）と投与21日目（投与前）に血清GH濃度の低下が認められたが、有意差は認められなかった一方、投与0日目（初回投与前）と投与21日目（投与2時間後）には有意差が認められた（ $p<0.05$ 、対応のあるt検定あるいはWilcoxonの符号付順位和検定）。血糖値について、0日目（初回投与後）、21日目（投与終了後）ともに、投与2時間後に約20～30%低下したが、24時間以内に投与前値まで回復した。インスリン濃度について、投与1日目では投与0日目より有意に低下した（ $p<0.05$ 、対応のあるt検定）が、それ以降の投与7、14及び21日目は投与0日目との間に有意差は認められなかった。グルカゴン濃度については有意な変化は認められなかった。

安全性について、有害事象は20例全例に認められた。発現例数の多かった（6例以上）有害事象は、下痢（10例）、注射部位反応（9例）、腹痛（6例）及び鼓腸（6例）であり、注射部位反応の2例を除き副作用と判断された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象は3例（下痢/浮動性めまい、腹痛/嘔吐、胸痛、各1例）に認められた。

<審査の概略>

(1) 国内外の薬物動態の比較

申請者は、以下のように説明している。健康成人にIR剤を静脈内又は皮下投与したときの薬物動態は日本人と外国人で類似していた（日本人162試験：表19、外国人175試験：表11）。また、先端巨大症患者に本剤60、90及び120mgを反復皮下投与したときの薬物動態は国内外（国内002試験及び海外076試験）で類似していた（表31）。

⁷⁴ 主な選択基準：18歳以上の1型又は2型糖尿病患者。下肢疼痛を有する患者が優先された。

⁷⁵ 消化管における有害事象を考慮して、最初の数名の被験者ではIR剤の用量が調整された（最低用量は0.25mg/日で6日間投与、最高用量は3.86mg/日で7日間投与）。

表 31 先端巨大症患者に本剤を反復皮下投与したときの薬物動態
(国内 002 試験及び海外 076 試験)

パラメータ	用量	幾何平均値		幾何平均値の比 (日本人/外国人) とその 90%信頼区間
		日本人	外国人	
AUC _t (ng·day/mL)	本剤 60 mg	68.29 (n=8)	68.40 (n=4)	1.00 [0.80,1.25]
	本剤 90 mg	120.18 (n=7)	83.65 (n=6)	1.44 [1.01,2.04]
	本剤 120 mg	148.92 (n=8)	124.32 (n=6)	1.20 [0.96,1.49]
C _{min,ss} (ng/mL)	本剤 60 mg	1.74 (n=8)	1.80 (n=4)	0.96 [0.67,1.49]
	本剤 90 mg	3.00 (n=7)	2.40 (n=6)	1.25 [0.86,1.82]
	本剤 120 mg	4.22 (n=8)	3.65 (n=6)	1.16 [0.89,1.50]
C _{max,ss} (ng/mL)	本剤 60 mg	5.95 (n=8)	3.80 (n=4)	1.57 [1.18,2.09]
	本剤 90 mg	9.20 (n=7)	5.48 (n=6)	1.68 [1.05,2.69]
	本剤 120 mg	11.65 (n=8)	7.41 (n=6)	1.57 [1.13,2.18]
t _{max,ss} (day)	本剤 60 mg	0.32 ^{a)} (n=8)	0.85 ^{a)} (n=4)	-0.52 [-1.10,0.05] ^{b)}
	本剤 90 mg	0.28 ^{a)} (n=7)	0.65 ^{a)} (n=6)	-0.36 [-0.85,0.13] ^{b)}
	本剤 120 mg	0.26 ^{a)} (n=8)	0.82 ^{a)} (n=6)	-0.56 [-0.97,-0.16] ^{b)}

a) 算術平均値

b) 算術平均値の差とその 90%信頼区間

また、十分な血清中本薬濃度が次回投与の直前まで維持されていることを確認するため、C_{min}についても国内外で比較した結果、類似していた (表 32)。

表 32 先端巨大症患者に本剤を反復皮下投与したときの国内外の最低血清中本薬濃度 (C_{min,ss})

用量	国内 002 試験 ^{a)}	海外 076 試験 ^{b)}	海外 717 試験 ^{b)}
本剤 60 mg	1.85±0.67 (n=8)	1.82±0.30 (n=4)	2.11±0.87 (n=21)
本剤 90 mg	3.25±1.51 (n=7)	2.51±0.88 (n=6)	3.16±1.15 (n=18)
本剤 120 mg	4.37±1.29 (n=8)	3.76±1.01 (n=6)	3.33±1.14 (n=18)

単位: ng/mL、平均値±標準偏差

a) 反復投与期の反復投与 (4 回目) 4 週後

b) 反復投与 4 回目の 4 週後

機構は、国内 002 試験と海外 076 試験の薬物動態の比較において、特に C_{max,ss} の外国人に対する日本人の幾何平均値の比が大きい傾向を示した理由を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は、投与後にデポ (液溜) を形成し、その後持続的に全身循環に薬物が吸収される徐放性製剤であるが、投与直後の時間帯においてはデポを形成していない薬物が一過性に吸収されると考えられ、本結果は日本人において外国人よりも投与初期の吸収量が多いことによるものと推察される。しかしながら、本剤の投与は 4 週間毎であり、4 週間全体の薬物動態プロファイルが本剤の有効性及び安全性に寄与すると考えられるため、投与後初期の血清中本薬濃度の一過性の上昇は有効性及び安全性に大きな影響を与えるものではない。また、本剤は、90 mg を 3 ヶ月間投与後に患者の病態に応じて用量調節する薬剤であるため、反復投与後の薬物動態の比較が臨床上重要と考える。国内 002 試験及び海外 076 試験の反復投与後の AUC_t の幾何平均値の比の 90%信頼区間を算出した結果、60 及び 120 mg では 1 を含んでいた。さらに、国内 002 試験と海外 076 試験における AUC_t の比例性について、パワーモデルを用いて解析した結果、両試験における 95%信頼区間は重なっていた。以上より、60~120 mg の用量範囲において、日本人と外国人の薬物動態は類似していると考えられる。

機構は、以下のように考える。本剤の国内外の薬物動態については、国内外の臨床

試験で得られた成績から、概ねその類似性が認められたことを確認した。 $C_{max,ss}$ が外国人に比べて日本人で高い傾向が認められたことについては、その詳細な原因は明確ではないものの、徐放性製剤である本剤の特徴を踏まえ、これらの差異は有効性及び安全性には大きな影響を及ぼさないとする申請者の回答を了承した。

(2) 肝機能障害者及び腎機能障害者における曝露量の増加について

申請者は、以下のように説明している。肝機能障害者については、IR 剤を静脈内投与した試験（013 試験⁷⁶及び 701 試験）において薬物動態を検討した。013 試験においては、肝機能障害者では曝露量の増加は認められず（ AUC_{inf} ：健康成人（11 例）、軽度肝機能障害者（9 例）及び中等度肝機能障害者（3 例）においてそれぞれ、22.45、20.22 及び 19.43 ng・h/mL）、701 試験において、中等度肝機能障害者で曝露量の増加（ AUC_{inf} は健康成人と比較して 1.4 倍）が認められた。中等度肝機能障害者において曝露量が増加した理由について、非臨床試験において、本薬はラットの肝臓、腎臓、肺、筋肉、小腸のホモジネートで代謝が認められたものの、特に肝臓及び腎臓で速やかに代謝されたこと（4.2.2.4-1）並びにラット及びイヌにおいて胆汁中の累積放射能排泄率が 50% 以上を示したこと（4.2.2.5-1 及び 4.2.2.5-3）から、肝臓の代謝又は胆汁排泄が低下した可能性があると考ええる。

腎機能障害者については、高度慢性腎機能障害者に IR 剤を静脈内急速単回投与した試験（011 試験）において、高度慢性腎機能障害者で曝露量の増加（ AUC_{inf} は健康成人に対して 1.84 倍）が認められた。この理由について、非臨床試験において、本薬はラットの肝臓、腎臓、肺、筋肉、小腸のホモジネートで代謝が認められたものの、特に肝臓及び腎臓で速やかに代謝されたこと（4.2.2.4-1）、蛋白やペプチドの代謝には腎臓が関わっていることが報告されていること（Carone FA, *et al.*, *Ann Clin Lab Sci*, 1978; 8: 287-94、Carone FA, *et al.*, *J Lab Clin Med*, 1982; 100: 1-14）、本剤と同様にソマトスタチンアナログであるオクトレオチドにおいてクリアランスが低下したことが報告されていることから（Kallivretakis N, *et al.*, *Neuroendocrinol Lett*, 1985; 7: 92）、オクトレオチドと同様に本剤も消失に腎臓が関係しているためと考える。また、日本人及び外国人に IR 剤を 20 分間持続静脈内投与した試験（146 試験）における尿中排泄率は日本人及び外国人ともに 4%未満であったことから、尿中排泄率の低下が高度慢性腎機能障害者における曝露量の増加の主な原因である可能性は低いと考える。したがって、本薬のクリアランスは腎臓の代謝が寄与しており、高度慢性腎機能障害者では腎臓の代謝が低下したため曝露量が増加したと考える。

以上より、中等度以上の肝及び腎機能障害患者においては、代謝又は排泄の遅延が生じ曝露量が増加すると考えることから、開始用量の減量が必要と考え、最低用量である 60 mg を開始用量に設定した。

⁷⁶ 外国人健康成人（11 例）及び軽度（Child-Pugh 分類 A：9 例）から中等度（Child-Pugh 分類 B：3 例）の肝機能障害者に、IR 剤 7 µg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態を検討した試験（参考資料）。

機構は、中等度及び重度の肝機能障害者及び腎機能障害者では曝露量の増加が示唆されているものの、60 mg から投与が開始され、患者の状態に応じて適切に用量調節されることを踏まえれば、薬物動態学的観点から大きな問題は生じないと考えるが、安全性については臨床の項で引き続き検討したい（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害患者及び 2) 肝機能障害患者」の項を参照）。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第 II 相試験 (002 試験)、国内第 III 相試験 (003 試験) に加え、海外第 II 相試験 (717 試験) 及び海外第 IV 相試験 (721 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 II 相試験 1 試験、海外第 II/III 相試験 2 試験、海外第 III 相試験 8 試験及び海外第 IV 相試験 1 試験の計 12 試験の成績が提出された。なお、血清 GH 濃度については、試験実施時期により異なる単位（「ng/mL」と「µg/L」）が用いられている。

(1) 第 I 相試験

1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1-1 : 001 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 18 例、各群 9 例) を対象に、本剤 30 又は 60 mg を単回皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、非盲検漸増投与試験が実施された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 健康成人における薬物動態の検討 1) 国内第 I 相試験」の項を参照)。

用法・用量は、本剤 30 mg 又は 60 mg を臀部の深部皮下に単回投与とされた。なお、本剤 30 mg の投与 112 日後までの安全性を評価した後に、本剤 60 mg の投与が行われた。

総投与例数 18 例 (各群 9 例) 全例が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた。

治験中止例はなかった。

薬力学について、本剤 30 mg 群の血清 IGF-I 濃度 (平均値±標準偏差、以下同様) は、投与前値 (289.37±102.71 ng/mL) から低下し、投与 48 時間後に最低値 (181.42±48.70 ng/mL) となり、その後上昇し、投与 28 及び 112 日後では 247.38±88.82 及び 301.11±88.06 ng/mL となった。本剤 60 mg 群では、投与前値 (366.64±78.47 ng/mL) から低下し、投与 21 日後に最低値 (193.46±19.41 ng/mL) となり、その後上昇し、投与 28 及び 112 日後では 214.47±23.61 及び 302.01±53.63 ng/mL となった。

安全性について、有害事象の発現割合は本剤 30 mg 群で 100.0 % (9/9 例)、本剤 60 mg 群で 100.0 % (9/9 例) であった。いずれかの投与群で 5 例以上みられた有害事象は、腹部膨満 (本剤 30 mg 群 4 例、本剤 60 mg 群 8 例)、白色便 (本剤 30 mg 群 7 例、

本剤 60 mg 群 2 例)、鼓腸(本剤 30 mg 群 5 例、本剤 60 mg 群 7 例)、注射部位紅斑(本剤 30 mg 群 2 例、本剤 60 mg 群 5 例)、注射部位硬結(本剤 30 mg 群 9 例、本剤 60 mg 群 9 例)、注射部位そう痒感(本剤 60 mg 群 6 例)及び鼻咽頭炎(本剤 30 mg 群 5 例、本剤 60 mg 群 3 例)であった。本剤 30 mg 群の 1 例に認められた鼻咽頭炎(中等度)を除き、事象は軽度であったが、鼻咽頭炎を除き、副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査及び腹部(胆嚢)エコー検査について、異常所見及び異常変動は認められなかった。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1-1 : 149 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

外国人健康成人男女(目標被験者数 54 例)を対象に、本剤 60、90 又は 120 mg を単回皮下投与したときのバイオアベイラビリティ及び薬物動態を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された(薬物動態は「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要 < 提出された資料の概略 > (1) 海外第 I 相試験」の項を参照)。

用法・用量は、IR 剤 7 µg/kg を単回静脈内投与し、3 日間の休薬後、本剤 60、90 又は 120 mg を臀部の深部皮下に単回投与とされた。

IR 剤投与前に治験を中止した 4 例を除く 50 例全例が安全性解析対象集団とされ、IR 剤投与後に治験を中止した 12 例を除く 38 例(本剤 60 mg 群 13 例、本剤 90 mg 群 13 例、本剤 120 mg 群 12 例)が薬物動態解析対象集団とされた。

治験中止例は、IR 剤投与前では 4 例(同意撤回)であり、IR 剤投与後では 12 例(同意撤回 10 例、合併症 1 例、有害事象 1 例)であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、IR 剤投与時には 68.0 % (34/50 例)、本剤投与時には、本剤 60 mg、90 mg 及び 120 mg 群でそれぞれ 84.6 % (11/13 例)、100.0 % (13/13 例) 及び 100.0 % (12/12 例) であった。IR 投与時に発現割合が高かった(20 % 以上)有害事象は、悪心(31 例)、頭痛(11 例)であった。本剤投与時に発現割合が高かった(20 % 以上)有害事象は、下痢(60 mg 群 8 例、90 mg 群 13 例、120 mg 群 9 例)、腹痛(60 mg 群 6 例、90 mg 群 9 例、120 mg 群 6 例)、上腹部痛(60 mg 群 4 例、90 mg 群 1 例、120 mg 群 5 例)、腹部膨満(本剤 60 mg 群 6 例、本剤 90 mg 群 7 例、本剤 120 mg 群 4 例)、嘔吐(60 mg 群 2 例、90 mg 群 1 例、120 mg 群 4 例)、注射部位硬結(本剤 60 mg 群 6 例、本剤 90 mg 群 7 例、本剤 120 mg 群 6 例)、頭痛(60 mg 群 1 例、90 mg 群 3 例、120 mg 群 3 例)であった。IR 剤投与時の 4 例及び本剤 120 mg 投与時の 1 例の頭痛を除き、副作用と判断された。IR 剤投与後の 1 例に、悪心、頭痛、嘔吐及び下痢(全て中等度から重度)がみられ、治験中止となり、すべて副作用と判断された。

死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象として本剤 60 mg 投与 3 ヶ月後に胆道仙痛(1 例)がみられ、治験中止となった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

(2) 第 II 相試験

1) 国内第 II 相試験 (5.3.5.1-1 : 002 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者⁷⁷ (目標被験者数 30 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (3) 患者における薬物動態の検討 1) 国内第 II 相試験」の項を参照)。

用法・用量は、単回投与期 (8 週間) に本剤 60、90 又は 120 mg を臀部の深部皮下に単回投与とされ、反復投与期 (16 週間) に単回投与期と同一用量を臀部の深部皮下に 4 週毎に 1 回、4 回投与とされた。

総投与例数 32 例 (本剤 60 mg 群 11 例、本剤 90 mg 群 10 例、本剤 120 mg 群 11 例) 全例が安全性解析対象集団、有効性解析対象集団 (Full Analysis Set、以下、「FAS」) 及び薬物動態解析対象集団とされた。

治験中止例はなかった。

有効性について、主要評価項目である初回投与日と比較した単回投与 4 週後の平均血清 GH 濃度⁷⁸の低下率が 50 %を超えた被験者の割合は、本剤 60 mg 群で 54.5 % (6/11 例)、本剤 90 mg 群で 60.0 % (6/10 例)、本剤 120 mg 群で 81.8 % (9/11 例) であった (表 33)。また、副次評価項目とされた初回投与日と比較した反復投与 (4 回目) 4 週後の平均血清 GH 濃度の低下率が 50 %を超えた被験者の割合は、表 33 のとおりであった。

表 33 単回投与 4 週後及び反復投与 (4 回目) 4 週後の平均血清 GH 濃度の低下率が 50 %を超えた被験者の割合 (FAS)

評価時期	投与群	例数 (該当例数/評価例数)	割合 [95 %信頼区間] (%)
単回投与 4 週後	本剤 60 mg	6/11	54.5 [23.4, 83.3]
	本剤 90 mg	6/10	60.0 [26.2, 87.8]
	本剤 120 mg	9/11	81.8 [48.2, 97.7]
反復投与 (4 回目) 4 週後	本剤 60 mg	7/11	63.6 [30.8, 89.1]
	本剤 90 mg	9/10	90.0 [55.5, 99.8]
	本剤 120 mg	11/11	100.0 [71.5, 100.0]

また、単回投与 4 週後及び反復投与 (4 回目) 4 週後の血清 IGF-I 濃度の正常化率 (年齢・性別基準値の上限以下に低下した被験者の割合) は、表 34 のとおりであった。

⁷⁷ 主な選択基準：年齢 18 歳以上の活動性の先端巨大症又は下垂体性巨人症患者 (ただし、過去に診断が確定されており、現在まで病態の変化 (診断後に治癒が確認されたなど) がない場合は、改めて診断のための検査は不要)

- ・スクリーニング時に前治療薬としてソマトスタチンアナログの徐放性製剤、ソマトスタチンアナログ又はドパミン作動薬を使用していない若しくはスクリーニング時の過去 12 週間以内に使用していない場合は、スクリーニング時の血清 GH 濃度 (リコンビナント GH (WHO 98/574) を標準品とする GH 測定法による) が 2.8 ng/mL 超の患者。
- ・前治療薬としてソマトスタチンアナログの徐放性製剤を使用している場合は、スクリーニング時から過去 4 週間前まで使用していない患者 (ウォッシュアウト期間は 4 週間)、及び前治療薬としてソマトスタチンアナログ又はドパミン作動薬をスクリーニング時から過去 12 週間以内に使用経験がある患者 (ただし、カベルゴリン使用者については、スクリーニング時から過去 1 週間前まで使用していない患者) (ウォッシュアウト期間は 1 週間) については、ウォッシュアウト期間後に血清 GH 濃度が 1.7 ng/mL 超かつスクリーニング時の 2 倍以上である、若しくはウォッシュアウト後に 1.7 ng/mL 以下の場合、さらに 2~6 週間のウォッシュアウトを実施し、ウォッシュアウト後に 1.7 ng/mL 超かつスクリーニング時の 2 倍以上である患者。

⁷⁸ 午前中の空腹時から 1 時間間隔で測定された 4 回の値の平均値。

表 34 単回投与 4 週後及び反復投与（4 回目）4 週後の血清 IGF-I 濃度の正常化率（FAS）

評価時期	投与群	例数（該当例数/評価例数）	正常化率 [95%信頼区間] (%)
単回投与 4 週後	本剤 60 mg	2/11	18.2 [2.3, 51.8]
	本剤 90 mg	3/10	30.0 [6.7, 65.3]
	本剤 120 mg	5/11	45.5 [16.8, 76.6]
反復投与 (4 回目) 4 週後	本剤 60 mg	5/11	45.5 [16.8, 76.6]
	本剤 90 mg	5/10	50.0 [18.7, 81.3]
	本剤 120 mg	4/11	36.4 [10.9, 69.2]

平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の推移は、表 35 のとおりであった。単回投与 4 週後の平均血清 GH 濃度の低下率（平均値±標準偏差）は、本剤 60 mg、90mg 及び 120 mg 群でそれぞれ 40.08±50.80、44.84±39.92 及び 64.36±24.28 %、反復投与（4 回目）4 週後ではそれぞれ 58.40±22.30、63.14±26.23 及び 70.54±15.85 %であった。

表 35 平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の推移（FAS）

評価時期	投与群	例数	平均血清 GH 濃度		血清 IGF-I 濃度	
			平均値±標準偏差	中央値 (最小値-最大値)	平均値±標準偏差	中央値 (最小値-最大値)
初回投与日 (0 週時)	本剤 60 mg	11	11.8±11.4	6.7 (1.8-37.5)	626.0±218.2	595.0 (301-943)
	本剤 90 mg	10	10.8±10.0	6.5 (3.0-31.5)	553.2±152.5	517.0 (370-882)
	本剤 120 mg	11	26.4±38.5	13.8 (1.4-123.3)	518.0±214.7	525.0 (172-943)
単回投与 4 週後	本剤 60 mg	11	7.3±14.3	2.6 (1.0-50.1)	402.2±191.6	354.0 (138-853)
	本剤 90 mg	10	4.9±4.8	3.1 (0.6-15.6)	356.9±201.7	319.0 (131-841)
	本剤 120 mg	11	5.2±5.8	3.3 (0.8-20.3)	323.5±177.4	257.0 (103-664)
反復投与 (4 回目) 4 週後	本剤 60 mg	11	4.6±6.3	1.9 (0.9-20.7)	348.0±203.9	317.0 (142-808)
	本剤 90 mg	10	3.5±3.7	1.8 (0.5-12.6)	318.2±202.3	244.5 (151-783)
	本剤 120 mg	11	3.6±2.7	3.4 (0.7-9.4)	297.2±172.9	261.0 (62-607)

単位：ng/mL

安全性について、単回投与期間開始時から反復投与期間終了時（反復投与 4 回目の 4 週間後）までの有害事象の発現割合は本剤 60 mg 群 100.0 % (11/11 例)、本剤 90 mg 群 100.0 % (10/10 例)、本剤 120 mg 群 100.0 % (11/11 例) であった。副作用の発現割合は、本剤 60 mg 群 90.9 % (10/11 例)、本剤 90 mg 群 80.0 % (8/10 例)、本剤 120 mg 群 81.8 % (9/11 例) であった。いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及び副作用は、表 36 のとおりであった。

表 36 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤 60mg 群 (n=11)		本剤 90mg 群 (n=10)		本剤 120mg 群 (n=11)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	11 (100.0)	10 (90.9)	10 (100.0)	8 (80.0)	11 (100.0)	9 (81.8)
白色便	6 (54.5)	6 (54.5)	4 (40.0)	4 (40.0)	3 (27.3)	3 (27.3)
下痢	5 (45.5)	4 (36.4)	4 (40.0)	4 (40.0)	2 (18.2)	2 (18.2)
腹部膨満	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (9.1)	1 (9.1)
腹痛	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (18.2)	2 (18.2)
悪心	3 (27.3)	3 (27.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	2 (18.2)	2 (18.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)
便秘	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)
注射部位硬結	6 (54.5)	6 (54.5)	7 (70.0)	7 (70.0)	4 (36.4)	4 (36.4)
注射部位疼痛	2 (18.2)	2 (18.2)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (9.1)	1 (9.1)
注射部位そう痒感	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (18.2)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (18.2)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	3 (27.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (9.1)	1 (9.1)
胆石症	2 (18.2)	2 (18.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (18.2)	2 (18.2)
背部痛	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
徐脈	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖症	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合 %)、MedDRA/J (ver.10.0)

死亡例は認められず、重篤な有害事象が本剤 90 mg 群の 1 例に 2 件(網膜出血/浮腫)認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

心電図において、1 例 (本剤 90 mg 群) に異常が認められ、徐脈 (軽度) と判断されたが、臨床的に問題がない程度と判断された。血圧、脈拍、体重、頭部 MRI (下垂体) 又は CT 検査で安全性上問題となる事象は認められなかった。

初回投与日に腹部 (胆嚢) エコー検査を受けた 32 例中 5 例に、新たに胆石 (2 例) 又は胆泥 (3 例) の発現がみられたが、臨床上問題がない程度と判断された。

抗ランレオチド抗体について、1 例が陽性となった。

2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.1-2 : 717 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

外国人先端巨大症患者⁷⁹ (目標被験者数 96 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験に引き続き、単盲検固定用量試験、非盲検用量調節試験が実施された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 < 提出された資料の概略 > (3) 患者における薬物動態の検討 3) 海外第 II 相試験」の項を参照)。

用法・用量は、二重盲検期間 (4 週間、以下、「プラセボ対照期間」) にはプラセボ、本剤 60、90 又は 120 mg を臀部の深部皮下に単回投与とされた。その後の単盲検固定用量期 (16 週間、以下、「固定用量期間」) には、プラセボ対照期間に本剤群に割り付けられた被験者は同じ用量を維持し、プラセボ群に割り付けられた被験者は本剤 60、90 又は 120 mg のいずれかに無作為に割り付けられ、臀部の深部皮下に 4 週毎に 1 回、4 回投与とされた。また、非盲検用量調節期間 (32 週間、以下、「用量調節期間」) には、投与 16 及び 32 週時 (初回投与日から起算) の平均血清 GH 濃度⁸⁰及び血清 IGF-I 濃度に基づく用量調節基準 (表 37) に従い、本剤を臀部の深部皮下に 4 週毎に 1 回、8 回投与とされた。

表 37 本剤の用量調節基準 (用量調節期間)

判定時期	判定時の用量	平均血清 GH 濃度	血清 IGH-I 濃度	判定
投与 16 及び 32 週時 (初回投与日から起算)	60 mg 又は 90 mg	2.5 ng/mL 超	—	増量
		2.5 ng/mL 以下	年齢別基準範囲の上限を超える	
	60 mg	2.5 ng/mL 以下	年齢別基準範囲の上限以下	維持
		90 mg (16 週時の用量が 60 mg かつ 32 週時の用量が 90 mg)	2.5 ng/mL 以下	
	90 mg (16 週時の用量が 90 mg 又は 120 mg)	1 ng/mL 超 2.5 ng/mL 以下	年齢別基準範囲の上限以下	
	120 mg (16 週時の用量が 90 mg であり 32 週時の用量が 120 mg)	—	—	
	120 mg (16 及び 32 週時の用量が 120 mg)	1 ng/mL 超	—	
90 mg 又は 120 mg	1 ng/mL 以下	年齢別基準範囲の上限を超える		
	1 ng/mL 以下	年齢別基準範囲の上限以下	減量	

— : 該当せず

総投与例数 108 例 (プラセボ群 25 例、本剤 60 mg 群 27 例、本剤 90 mg 群 27 例、本剤 120 mg 群 29 例) 全例がプラセボ対照期間の安全性解析対象集団及び有効性の Intent-to-treat (以下、「ITT」) 集団とされた。固定用量期間には、有害事象 (頭痛) によりプラセボ対照期間で治験中止となったプラセボ群の 1 例を除く 107 例 (本剤 60 mg 群 34 例、本剤 90 mg 群 36 例、本剤 120 mg 群 37 例) が組み入れられ、全期間 (プラセボ対照期間、固定用量期間、用量調節期間) の安全性解析対象集団とされた。な

⁷⁹ 主な選択基準 : 18 歳以上で、以下のいずれかの定義に基づき活動性の先端巨大症との診断が記録されている患者。
 ・ソマトスタチンアナログ、ドパミン作動薬のいずれの投与経験もない又は以前使用していたがスクリーニング時 (初回投与の 12~1 週間前) の 3 ヶ月以上前から使用されておらず、スクリーニング時の血清 GH 濃度が 5 ng/mL を超える者。
 ・スクリーニング時に本薬以外のソマトスタチンアナログ又はドパミン作動薬が使用されており、初回投与の 8~4 週間又は初回投与の 2 週間前の血清 GH 濃度が 3 ng/mL を超え、かつ初回投与の 12~2 週間前に血清 GH 濃度が 100% 以上上昇した者。

⁸⁰ 30 分間隔で行われた 7 回の採血のうち、5 回以上得られた有効な値の平均値。

お、用量調節期間には、有害事象（病的骨折、甲状腺癌）により固定用量期間で治験中止となった 90 mg 群の 2 例を除く 105 例が移行した。

治験中止例は、プラセボ対照期間ではプラセボ群の 1 例（有害事象）、固定用量期間では 90 mg 群の 2 例（有害事象）、用量調節期間では 6 例（有効性の欠如 4 例、有害事象 2 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるプラセボ対照期間における初回投与日と比較した単回投与 4 週後の平均血清 GH 濃度の低下率が 50 %を超えた被験者の割合は、プラセボ群 0.0 % (0/25 例)、本剤 60 mg 群 51.9 % (14/27 例)、本剤 90 mg 群 44.4 % (12/27 例)、本剤 120 mg 群 89.7 % (26/29 例) であり、いずれもプラセボに対する優越性が示された ($p < 0.001$ 、多重性調整のため permutation resampling 法による Fisher's exact test) (表 38)。また、副次評価項目とされた初回投与日と比較した投与 16 週の平均血清 GH 濃度の低下率が 50 %を超えた被験者の割合は、表 38 のとおりであった。

表 38 単回投与 4 週後及び投与 16 週後の平均血清 GH 濃度の低下率が 50 %を超えた被験者の割合 (ITT)

評価時期	投与群	例数 (該当例数/評価例数) ^{a)}	割合 [95%信頼区間] (%)
単回投与 4 週後	プラセボ	0/25	0.0
	本剤 60 mg	14/27	51.9 [32.0, 71.3]
	本剤 90 mg	12/27	44.4 [25.5, 64.7]
	本剤 120 mg	26/29	89.7 [72.7, 97.8]
投与 16 週後	本剤 60 mg	23/34	67.6 [49.5, 82.6]
	本剤 90 mg	23/36	63.9 [46.2, 79.2]
	本剤 120 mg	31/37	83.8 [68.0, 93.8]

a) 欠測例は、平均血清 GH 濃度の低下率が 50 %以下であったとして補充し解析した。

さらに、単回投与 4 週後及び投与 16 週後の血清 IGF-I 濃度の正常化率（年齢基準値範囲内の被験者の割合）は、表 39 のとおりであった。

表 39 単回投与 4 週後及び投与 16 週後の血清 IGF-I 濃度の正常化率 (ITT)

評価時期	投与群	例数 (該当例数/評価例数) ^{a)}	正常化率 [95%信頼区間] (%)
単回投与 4 週後	プラセボ	1/25	4.0
	本剤 60 mg	8/27	29.6 [13.8, 50.2]
	本剤 90 mg	8/27	29.6 [13.8, 50.2]
	本剤 120 mg	5/29	17.2 [5.9, 35.8]
投与 16 週後	本剤 60 mg	19/34	55.9 [37.9, 72.8]
	本剤 90 mg	19/36	52.8 [35.5, 69.6]
	本剤 120 mg	20/37	54.1 [36.9, 70.5]

a) 欠測例は、血清 IGF-I 濃度が年齢基準値範囲外であったとして補充し解析した。

評価時期毎（単回投与 4 週後及び投与 16 週後）の平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の推移は、表 40 及び表 41 のとおりであった。

表 40 単回投与 4 週後の平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の推移 (ITT)

評価時期	投与群	例数	平均血清 GH 濃度		血清 IGF-I 濃度	
			平均値±標準偏差	中央値 (最小値-最大値)	平均値±標準偏差	中央値 (最小値-最大値)
初回投与日 (0 週時)	プラセボ	25	18.2±27.3	8.7 (3.2-130.7)	702.3±254.1	755.0 (83.0-1030.0)
	本剤 60 mg	27	24.6±45.6	11.5 (3.1-244.3)	710.0±270.4	749.0 (120.0-1150.0)
	本剤 90 mg	27	17.4±17.5	10.1 (3.1-67.3)	727.9±234.4	790.0 (284.0-1040.0)
	本剤 120 mg	29	19.0±19.8	8.6 (3.4-82.9)	791.4±202.1	850.0 (256.0-1140.0)
単回投与 4 週後	プラセボ	24	22.5±29.1	12.7 (3.2-130.9)	733.0±248.4	761.0 (98.0-1210.0)
	本剤 60 mg	27	12.0±20.8	5.5 (0.7-107.4)	572.6±331.7	588.0 (120.0-1340.0)
	本剤 90 mg	27	9.0±9.5	5.3 (0.5-40.6)	556.5±274.4	476.0 (108.0-1030.0)
	本剤 120 mg	29	3.7±3.3	2.5 (0.8-16.8)	471.0±150.7	461.0 (197.0-752.0)

単位：ng/mL

表 41 投与 16 週後の平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の推移 (ITT)

評価時期	投与群	例数	平均血清 GH 濃度		血清 IGF-I 濃度	
			平均値±標準偏差	中央値 (最小値-最大値)	平均値±標準偏差	中央値 (最小値-最大値)
単回投与 4 週後	本剤 60 mg	34	23.7±41.8	11.7 (3.1-244.3)	692.5±283.7	660.5 (98.0-1210.0)
	本剤 90 mg	36	17.4±17.4	10.2 (3.1-67.3)	730.1±219.5	773.0 (284.0-1060.0)
	本剤 120 mg	37	21.5±26.0	8.9 (3.4-130.9)	798.2±200.6	850.0 (256.0-1140.0)
投与 16 週後	本剤 60 mg	34	8.9±14.2	3.1 (0.2-77.6)	456.9±324.8	338.5 (87.0-1170.0)
	本剤 90 mg	36	5.9±9.7	3.3 (0.6-55.5)	414.8±267.7	339.0 (86.0-1150.0)
	本剤 120 mg	37	3.3±3.8	1.5 (0.4-16.7)	358.1±171.3	313.0 (129.0-926.0)

単位：ng/mL

安全性について、プラセボ対照期間での有害事象の発現割合はプラセボ群 36.0 % (9/25 例)、本剤 60 mg 群 40.7 % (11/27 例)、本剤 90 mg 群 70.4 % (19/27 例)、本剤 120 mg 群 69.0 % (20/29 例) であり、副作用の発現割合は、プラセボ群 20.0 % (5/25 例) 本剤 60 mg 群 29.6 % (8/27 例)、本剤 90 mg 群 55.6 % (15/27 例)、本剤 120 mg 群 51.7 % (15/29 例) であった。いずれかの投与群で 5 % 以上に発現した有害事象及び副作用は、表 42 のとおりであった。また、全期間 (プラセボ対照期間+固定用量期間+用量調節期間) における有害事象発現時の用量毎の有害事象の発現割合は、本剤 60 mg 投与時 71.7 % (33/46 例)、本剤 90 mg 投与時 71.2 % (47/66 例)、本剤 120 mg 投与時 90.5 % (67/74 例)、本剤群全体 91.6 % (98/107 例) であり、本剤群全体で 5 % 以上に発現した有害事象及び副作用は、表 43 のとおりであった。全期間での副作用の発現割合は、本剤 60 mg 投与時 63.0 % (29/46 例)、本剤 90 mg 投与時 59.1 % (39/66 例)、本剤 120 mg 投与時 78.4 % (58/74 例)、本剤群全体 84.1 % (90/107 例) であった。

表 42 いずれかの投与群で 5 % 以上に発現した有害事象及び副作用 (プラセボ対照期間、安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ (n=25)		本剤 60 mg (n=27)		本剤 90 mg (n=27)		本剤 120 mg (n=29)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	9 (36.0)	5 (20.0)	11 (40.7)	8 (29.6)	19 (70.4)	15 (55.6)	20 (69.0)	15 (51.7)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (11.1)	10 (37.0)	10 (37.0)	13 (44.8)	13 (44.8)
腹痛	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (7.4)	2 (7.4)	2 (7.4)	2 (7.4)	2 (6.9)	2 (6.9)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (7.4)	3 (10.3)	3 (10.3)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (7.4)	4 (14.8)	3 (11.1)	1 (3.4)	1 (3.4)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (11.1)	2 (7.4)	2 (7.4)	2 (6.9)	1 (3.4)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)	4 (14.8)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)

発現例数 (発現割合 %)、WHOART を MedDRA/J (ver.13.1) で読替え

表 43 本剤群全体で 5%以上に発現した有害事象及び副作用（全期間、安全性解析対象集団）

事象名	本剤60 mg ^{a)} (n=46 ^{b)})		本剤90 mg ^{a)} (n=66 ^{b)})		本剤120 mg ^{a)} (n=74 ^{b)})		本剤群全体 (n=107)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	33 (71.7)	29 (63.0)	47 (71.2)	39 (59.1)	67 (90.5)	58 (78.4)	98 (91.6)	90 (84.1)
下痢	10 (21.7)	10 (21.7)	19 (28.8)	19 (28.8)	35 (47.3)	34 (45.9)	51 (47.7)	50 (46.7)
胆石症	8 (17.4)	8 (17.4)	9 (13.6)	8 (12.1)	18 (24.3)	18 (24.3)	32 (29.9)	32 (29.9)
腹痛	5 (10.9)	5 (10.9)	9 (13.6)	8 (12.1)	11 (14.9)	10 (13.5)	23 (21.5)	21 (19.6)
徐脈	7 (15.2)	7 (15.2)	5 (7.6)	5 (7.6)	4 (5.4)	3 (4.1)	15 (14.0)	14 (13.1)
関節痛	3 (6.5)	1 (2.2)	8 (12.1)	5 (7.6)	4 (5.4)	1 (1.4)	14 (13.1)	6 (5.6)
貧血	3 (6.5)	2 (4.3)	6 (9.1)	2 (3.0)	4 (5.4)	2 (2.7)	13 (12.1)	6 (5.6)
脱毛症	5 (10.9)	5 (10.9)	3 (4.5)	3 (4.5)	7 (9.5)	5 (6.8)	13 (12.1)	11 (10.3)
注射部位腫瘍	2 (4.3)	2 (4.3)	2 (3.0)	2 (3.0)	8 (10.8)	7 (9.5)	11 (10.3)	10 (9.3)
鼓腸	2 (4.3)	2 (4.3)	3 (4.5)	3 (4.5)	7 (9.5)	7 (9.5)	11 (10.3)	11 (10.3)
悪心	3 (6.5)	3 (6.5)	2 (3.0)	2 (3.0)	6 (8.1)	5 (6.8)	11 (10.3)	10 (9.3)
注射部位疼痛	3 (6.5)	3 (6.5)	3 (4.5)	3 (4.5)	4 (5.4)	4 (5.4)	10 (9.3)	10 (9.3)
疲労	2 (4.3)	1 (2.2)	4 (6.1)	4 (6.1)	4 (5.4)	3 (4.1)	10 (9.3)	8 (7.5)
高血糖	3 (6.5)	3 (6.5)	4 (6.1)	2 (3.0)	3 (4.1)	3 (4.1)	10 (9.3)	8 (7.5)
体重減少	3 (6.5)	3 (6.5)	4 (6.1)	3 (4.5)	3 (4.1)	3 (4.1)	10 (9.3)	9 (8.4)
頭痛	5 (10.9)	3 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.4)	2 (2.7)	9 (8.4)	5 (4.7)
背部痛	2 (4.3)	2 (4.3)	3 (4.5)	0 (0.0)	6 (8.1)	1 (1.4)	8 (7.5)	3 (2.8)
胆嚢障害	3 (6.5)	3 (6.5)	3 (4.5)	3 (4.5)	2 (2.7)	2 (2.7)	8 (7.5)	8 (7.5)
鼻炎	1 (2.2)	0 (0.0)	3 (4.5)	0 (0.0)	4 (5.4)	1 (1.4)	8 (7.5)	1 (0.9)
浮動性めまい	2 (4.3)	2 (4.3)	2 (3.0)	0 (0.0)	3 (4.1)	2 (2.7)	7 (6.5)	4 (3.7)
嘔吐	2 (4.3)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.8)	3 (4.1)	7 (6.5)	4 (3.7)
インフルエンザ様疾患	1 (2.2)	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	4 (5.4)	0 (0.0)	6 (5.6)	0 (0.0)
高血圧	2 (4.3)	2 (4.3)	2 (3.0)	2 (3.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	6 (5.6)	5 (4.7)
便秘	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (4.1)	2 (2.7)	6 (5.6)	4 (3.7)
消化不良	1 (2.2)	1 (2.2)	4 (6.1)	4 (6.1)	1 (1.4)	1 (1.4)	6 (5.6)	6 (5.6)
筋肉痛	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (4.1)	1 (1.4)	6 (5.6)	3 (2.8)
尿路感染	2 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	3 (4.1)	0 (0.0)	6 (5.6)	0 (0.0)

発現例数（発現割合 %）、WHOART を MedDRA/J (ver.13.1) で読替え

a) 有害事象発現時の用量

b) 一度でもその用量を投与されたことのある被験者数

全期間を通じて本剤の投与期間中に報告された有害事象の大部分は、軽度又は中等度であった。重度の事象は、本剤 60、90 及び 120 mg 投与時でそれぞれ 15.2% (7/46 例)、16.7% (11/66 例) 及び 23.0% (17/74 例)、本剤群全体で 29.9% (32/107 例) であった。本剤群全体で発現割合が 5%を超えた重度の有害事象は、腹痛 (6.5%、7/107 例、本剤 60 mg 投与時 2 例、本剤 90 mg 投与時 1 例、本剤 120 mg 投与時 4 例) 及び下痢 (5.6%、6/107 例、本剤 90 mg 投与時 2 例、本剤 120 mg 投与時 4 例) であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は 19 例に 23 件認められた。プラセボ対照期間に認められたのは肝新生物（プラセボ群）のみであった。本剤が投与された全期間での重篤な有害事象は、発現時の用量別に、本剤 60 mg 投与時 8.7% (4/46 例、膵炎、心不全、心ブロック⁸¹、深部血栓性静脈炎)、本剤 90 mg 投与時 12.1% (8/66 例、うつ病の増悪 2 例、病的骨折、腺癌、甲状腺癌、中毒性ネフロパシー、下垂体の良性新生物、心ブロック⁸¹：各 1 例) 及び本剤 120 mg 投与時 10.8% (8/74 例、高血圧の悪化、下垂体の良性新生物（後観察期）、腸閉塞、心房細動/貧血、病的骨折、心筋虚血、

⁸¹ 心ブロックは、1 例の被験者が 60 mg 投与を受けた 28 日後の 90 mg 投与時に発現したため、両用量投与時の事象とされている。

脳新生物、良性奇形腫)であった。このうち、本剤 60 mg 投与時の膝炎 1 例のみ副作用と判断された。

治験中止に至った有害事象は、固定用量期間に本剤 90 mg 群の 2 例 (病的骨折、甲状腺癌) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

心エコー検査において、左室中隔及び後壁の厚さの減少、左室容積の減少に呼応した左室腔の縮小が認められたが、それ以外心臓の大きさに変化は認められなかった。弁膜逆流は、先端巨大症患者に特有のものであり、治験期間の経過に伴う臨床的に問題となる変化は認められなかった。

最終評価時における初回投与日からの体重変化量 (平均値±標準偏差、以下同様) は-1.7±5.3 kg、収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量はそれぞれ-1.7±15.9 及び-0.5±10.8 mmHg、心拍数の変化量は-4.9±13.7 bpm であった。バイタルサインに関する有害事象は、徐脈 (14.0 % (15/107 例))、体重減少 (9.3 % (10/107 例))、高血圧の悪化 (5.6 % (6/107 例))、高血圧 (2.8 % (3/107 例))、体重増加 (0.9 % (1/107 例)) であった。

頭部 (下垂体) MRI 又は CT 検査での腫瘍サイズの変化については、治験終了時に臨床的に重要な大きさの変化が 2 % (2/105 例) に認められた。

初回投与日に腹部 (胆嚢) エコー検査を受けた 100 例中の 22 例に、最終評価時まで新たに胆石又は胆泥の発現がみられた。

本剤の皮下投与では、免疫原性はほとんど認められず、1 例が抗ランレオチド抗体陽性となった。

(3) 第 III 相試験

1) 国内第 III 相試験 (5.3.5.2-1-1 : 003 試験 (投与 28 週) <20 年 月~20 年 月>、5.3.5.2-1-2 : 003 試験 (投与 52 週) <20 年 月~20 年 月>)

日本人先端巨大症又は下垂体性巨人症患者⁸² (目標被験者数 30 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検用量調節試験が実施された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (3) 患者における薬物動態の検討 4) 国内第 III 相試験」の項を参照)。

用法・用量は、固定用量期 (16 週間) には、本剤 90 mg を臀部の深部皮下に 4 週毎に 1 回、4 回投与とされた。用量調節期 1 (16 週間) には、投与 12 週時の平均血清 GH 濃度⁸³、血清 IGF-I 濃度及び臨床的活動性を示す症候をもとに用量調節基準 (表 44) に従い、本剤 60、90 又は 120 mg を臀部の深部皮下に 4 週毎に 1 回、4 回投与とされた。さらに、用量調節期 2 (20 週間) には、投与 28 週時の平均血清 GH 濃度、血清 IGF-I 濃度及び臨床的活動性を示す症候をもとに用量調節基準に従い、本剤 60、90 又は 120 mg を臀部の深部皮下に 4 週毎に 1 回、5 回投与とされた。なお、減量の判断は

⁸² 主な選択基準 : 活動性が認められる (過去に診断が確定されており、現在まで病態の変化 (診断後に治癒が確認されたなど) がない場合を含む) 18 歳以上の先端巨大症及び下垂体性巨人症患者。

⁸³ 午前中の空腹時を初回 (0 時間) として、1、2 及び 3 時間後の計 4 回の採血によって得られた値の平均値。

随時行い、減量基準に該当した場合又は臨床上問題となる副作用が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が減量すべきと判断した場合は、次回投与時から用量を1段階減量することとされた。

表 44 本剤の用量調節基準

判定時期	コントロール	平均血清 GH 濃度	血清 IGH-I 濃度	臨床的活動性を示す症候 ^{a)}	判定
投与 12 及び 28 週時	不良 (3 項目該当)	2.5 µg/L 以上	年齢・性別基準範囲の上限 (中央値+2SD) を超える	あり	増量
	不十分	不良でも良好でもない	—	—	増量
	良好 (3 項目該当)	1 µg/L 未満	年齢・性別基準範囲内	なし	維持
随時	—	—	年齢・性別基準範囲下限 (中央値-2SD) を下回る	—	減量

— : 該当せず

a) 頭痛 (典型的な血管性頭痛、筋緊張性頭痛を除く)、発汗過多、感覚異常、関節痛のうち、2 つ以上の臨床症状が認められる場合に臨床的活動性ありと判断。

総投与例数 32 例全例が安全性解析対象集団、有効性の FAS 及び薬物動態解析対象集団とされた。なお、本剤を投与された 32 例のうち、8 例は 002 試験にも組み入れられた患者である。

治験中止例は 2 例 (有害事象 1 例、効果不十分 1 例) であった。

最終評価時の本剤の用量は 32 例中 26 例が 120 mg⁸⁴、5 例が 60 mg⁸⁵であり、90 mg であった被験者は投与 12 週で中止となった 1 例のみであった。

有効性について、評価項目⁸⁶の一つである各評価時期における平均血清 GH 濃度が 1 µg/L 未満の被験者の割合は、表 45 のとおりであった。また、平均血清 GH 濃度の低下率が 50 %を超えた被験者の割合は、本剤群全体で、投与 4、12、28 及び 52 週時でそれぞれ 53.1 % (17/32 例)、59.4 % (19/32 例)、62.5 % (20/32 例) 及び 65.6 % (21/32 例) であった。

表 45 平均血清 GH 濃度が 1 µg/L 未満の被験者の割合 (FAS)

評価時期	用量 ^{a)}	例数 (該当例数/評価例数) ^{b)}	割合 [95 %信頼区間] (%)
投与 4 週時	本剤 90 mg	0/32	0.0 [0.0, 10.9]
投与 12 週時	本剤群全体	2/32	6.3 [0.8, 20.8]
投与 28 週時	本剤群全体	2/32	6.3 [0.8, 20.8]
投与 52 週時	本剤群全体	1/32	3.1 [0.1, 16.2]
	本剤 60 mg	0/5	0.0 [0.0, 52.2]
	本剤 90 mg	0/1	0.0 [0.0, 97.5]
	本剤 120mg	1/26	3.8 [0.1, 19.6]

a) 用量は、投与 4 週時は初回投与日の用量、投与 12 週時は投与 8 週後の用量、投与 28 週時は投与 24 週後の用量、投与 52 週時は投与 48 週後の用量、中止例は中止時の用量とした。

b) 欠測例は、平均血清 GH 濃度が 1 µg/L 以上として補充し解析した。

⁸⁴ 投与 28 週時 (投与前) に中止した 1 例を含む。

⁸⁵ 投与 32 週時に休薬し、それ以降減量された 1 例及び投与 24 及び 32 週時に休薬し、それ以降減量された 1 例を含む。

⁸⁶ 以下の項目が設定された (①血清 GH 濃度が 1 µg/L 未満の被験者の割合、②血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準範囲内の被験者の割合、③血清 GH 濃度が 1 µg/L 未満かつ血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準範囲内の被験者の割合、④血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合、⑤血清 GH 濃度の低下率が 50 %を超えた被験者の割合、⑥血清 GH 濃度、⑦血清 IGF-I 濃度、⑧先端巨大症、下垂体性巨人症の臨床症状の変化 (症状別)、⑨リングサイズ (利き手と逆の手の薬指のサイズ) の変化)。

投与 4、12、28 及び 52 週時の血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準範囲内であった被験者の割合 (表 46) は、投与群全体で、それぞれ 28.1 % (9/32 例)、40.6 % (13/32 例)、56.3 % (18/32 例) 及び 53.1 % (17/32 例) であった。

表 46 血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準範囲内であった被験者の割合 (FAS)

評価時期	用量 ^{a)}	例数 (該当例数/評価例数) ^{b)}	割合 [95 %信頼区間] (%)
投与 4 週時	本剤 90 mg	9/32	28.1 [13.8, 46.8]
投与 12 週時	本剤群全体	13/32	40.6 [23.7, 59.4]
投与 28 週時	本剤群全体	18/32	56.3 [37.7, 73.6]
投与 52 週時	本剤群全体	17/32	53.1 [34.7, 70.9]
	本剤 60 mg	3/5	60.0 [14.7, 94.7]
	本剤 90 mg	0/1	0.0 [0.0, 97.5]
	本剤 120 mg	14/26	53.8 [33.4, 73.4]

a) 用量は、投与 4 週時は初回投与日の用量、投与 12 週時は投与 8 週後の用量、投与 28 週時は投与 24 週後の用量、投与 52 週時は投与 48 週後の用量、中止例は中止時の用量とした。

b) 欠測例は、血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準範囲外であったとして補充し解析した。

平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の推移は、表 47 のとおりであった。

表 47 平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の推移

評価時期	例数	平均血清 GH 濃度 (µg/L)		血清 IGF-I 濃度 (ng/mL)	
		平均値±標準偏差	中央値 (最小値-最大値)	平均値±標準偏差	中央値 (最小値-最大値)
初回投与日	32	10.2±10.5	5.79 (3.03-48.25)	549.4±263.8	510.5 (100-1280)
投与 4 週時	32	4.2±4.8	2.82 (1.12-27.40)	371.5±219.3	332.5 (76-1040)
投与 12 週時	32	4.1±5.0	2.49 (0.61-23.88)	317.9±198.1	267.5 (53-886)
投与 28 週時	31	3.8±5.3	2.39 (0.44-29.55)	268.0±158.6	212.0 (36-656)
投与 52 週時	30	3.4±3.2	2.53 (0.70-16.48)	270.8±176.3	239.0 (66-853)
最終評価時	32	3.5±3.1	2.60 (0.70-16.48)	280.8±176.7	254.0 (66-853)

安全性について、有害事象の発現割合は 93.8 % (30/32 例)、副作用の発現割合は 87.5 % (28/32 例) であった。本剤群全体で 5 %以上に発現した有害事象及び副作用は、表 48 のとおりであった。

表 48 本剤群全体で5%以上に発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	本剤 60 mg 群 ^{a)} (n=5)		本剤 90 mg 群 ^{a)} (n=1)		本剤 120 mg 群 ^{a)} (n=26)		本剤群全体 (n=32)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	4 (80.0)	4 (80.0)	1 (100.0)	1 (100)	25 (96.2)	23 (88.5)	30 (93.8)	28 (87.5)
下痢	3 (60.0)	3 (60.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	13 (50.0)	13 (50.0)	17 (53.1)	17 (53.1)
白色便	2 (40.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (30.8)	8 (30.8)	10 (31.3)	10 (31.3)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (7.7)	2 (6.3)	2 (6.3)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (19.2)	2 (7.7)	5 (15.6)	2 (6.3)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (7.7)	2 (6.3)	2 (6.3)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	3 (11.5)	3 (9.4)	3 (9.4)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	2 (6.3)	1 (3.1)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	3 (11.5)	3 (9.4)	3 (9.4)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (9.4)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	1 (3.8)	3 (9.4)	1 (3.1)
硬便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (7.7)	2 (6.3)	2 (6.3)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	2 (6.3)	1 (3.1)
注射部位硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	10 (38.5)	10 (38.5)	11 (34.4)	11 (34.4)
注射部位そう痒感	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	3 (11.5)	4 (12.5)	4 (12.5)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (15.4)	4 (15.4)	4 (12.5)	4 (12.5)
倦怠感	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	2 (7.7)	4 (12.5)	3 (9.4)
胸痛	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (6.3)	1 (3.1)
異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (7.7)	2 (6.3)	2 (6.3)
胆石症	2 (40.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (34.6)	9 (34.6)	11 (34.4)	11 (34.4)
肝嚢胞	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (6.3)	1 (3.1)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (3.1)
鼻咽頭炎	4 (80.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (38.5)	0 (0.0)	14 (43.8)	0 (0.0)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (7.7)	2 (7.7)	3 (9.4)	3 (9.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	2 (6.3)	1 (3.1)
血中アミラーゼ増加	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (6.3)	2 (6.3)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (7.7)	2 (6.3)	2 (6.3)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)
耐糖能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	3 (11.5)	3 (9.4)	3 (9.4)
関節痛	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	3 (9.4)	1 (3.1)
筋骨格痛	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	3 (9.4)	0 (0.0)
背部痛	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)
頸部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	2 (6.3)	1 (3.1)
四肢痛	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (6.3)	1 (3.1)
頭痛	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (15.4)	2 (7.7)	5 (15.6)	3 (9.4)
浮動性めまい	2 (40.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	3 (9.4)	1 (3.1)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	1 (3.8)	3 (9.4)	1 (3.1)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	2 (6.3)	1 (3.1)
脱毛症	2 (40.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	3 (11.5)	5 (15.6)	5 (15.6)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	2 (6.3)	1 (3.1)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J（ver.13.1）

a) 最終評価時の用量

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は1例に膵癌/上腹部痛が認められ、膵癌については治験薬との因果関係は否定されたが、上腹部痛は副作用と判断された。

治験担当医師の判断により治験薬の投与中止、減量又は休薬を必要としたのは7例であり、そのうち2例（肝機能異常、下垂体肥大）は投与中止、4例（白色便、浮動性めまい、白色便/脱毛症、胆石症）は減量、2例（倦怠感/脱毛症、血小板数減少）は休薬及び減量を必要とした。これらの事象はすべて副作用と判断された。

有害事象のほとんどは軽度 [87.5% (28/32例)] 又は中等度 [75.0% (24/32例)] であり、重度の事象は前述の腭癌（1例）のみであった。

臨床検査値、バイタルサインで臨床的に意義のある変化は認められなかった。体重について、最終評価時における初回投与日からの体重変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は -1.93 ± 3.51 kg であった。収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量はそれぞれ 2.2 ± 11.6 及び 3.2 ± 11.2 mmHg、脈拍数の変化量は 0.3 ± 13.5 bpm (n=32) であった。

心電図所見に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

頭部（下垂体）MRI 又は CT 検査での腫瘍サイズの変化について、初回投与日と比較して投与 28 週後では、評価可能であった 24/31 例のうち 2 例が「増大」とされた。投与 52 週後では、評価可能であった 22/29 例のうち「増大」を示した被験者は認められなかった。

初回投与日に腹部（胆嚢）エコー検査を受けた 32 例中の 1 例は、胆嚢が摘出されていた。初回投与日に胆石が認められなかった 27 例中の 1 例では、投与 52 週後に胆石が認められた。初回投与日に胆泥が認められなかった 28 例中の 5 例では、投与 52 週後に胆泥が認められた。

抗ランレオチド抗体について、投与 16 週後に 1 例、投与 20 週後に 2 例の被験者が抗体陽性とされ、その後、投与 28 週後まで継続して陽性を示した。その後、投与 52 週後においては、抗体陽性を示した被験者は認められなかった。

2) 海外第 III 相試験 (5.3.5.1-4 : 081 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月> 参考資料)

外国人先端巨大症患者⁸⁷（目標被験者数 60 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、固定用量投与期（16 週間）には、本剤 90 mg を臀部の深部皮下に 4 週毎に 1 回、4 回投与とされた。用量調節期 1（16 週間）には、投与 12 週時の平均血清 GH 濃度⁸⁸及び血清 IGF-I 濃度をもとに用量調節基準（表 49）に従い、本剤 60、90 又は 120 mg を臀部の深部皮下に 4 週毎に 1 回、4 回投与とされた。さらに、用量調節期 2（16 週間）には、投与 28 週時の平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度をもとに用量調節基準に従い、本剤 60、90 又は 120 mg を臀部の深部皮下に 4 週毎に 1 回、4 回

⁸⁷ 主な選択基準：ドパミン作動薬又は本剤以外のソマトスタチンアナログを過去 12 週間又はウォッシュアウト期間（1～12 週間）に使用されておらず、血清 IGF-I 濃度が年齢補正正常上限値の 1.3 倍以上である 18 歳以上の先端巨大症患者。ウォッシュアウト期間は、使用されていたオクトレオチドが徐放性製剤の場合は 12 週間、速放性製剤の場合は 2 週間、使用されていたドパミン作動薬が徐放性製剤の場合は 8 週間、速放性製剤の場合は 2 週間とされた。

⁸⁸ 3 時間以上にわたる計 7 回の採血によって得られた血清 GH 濃度の平均値。

投与とされた。なお、投与 12 週時の結果に基づき 120 mg へ増量した場合には、投与 28 週後の結果によらず用量調節を行わないこととされた。

表 49 本剤の用量調節基準

判定時期	判定時の用量	平均血清 GH 濃度	血清 IGH-I 濃度	判定
投与 12 及び 28 週後	60 mg 又は 90 mg	平均血清 GH 濃度が 2.5 ng/mL を超える又は血清 IGH-I 濃度が年齢別基準範囲の上限を超える		増量
	90 mg	1 ng/mL 超 2.5 ng/mL 以下	年齢別基準範囲の上限以下	維持
	60 mg	2.5 ng/mL 以下	年齢別基準範囲の上限以下	維持
	90 mg	1 ng/mL 以下	年齢別基準範囲の上限以下	減量

総投与例数 63 例全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。

治験中止例は、固定用量投与期の 4 例（有害事象 2 例、効果不十分 1 例、同意撤回 1 例）及び用量調節期 2 の 2 例（その他：3 回連続本剤を投与しなかった 1 例と投与間隔を守らなかった 1 例）であった。

最終評価時の本剤の用量は 46/63 例が 120 mg、8/63 例が 90 mg⁸⁹、9/63 例が 60 mg であった。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時における血清 IGF-I 濃度が年齢別基準範囲内であった被験者の割合とその 95%信頼区間は 42.9% (27/63 例) [30.64, 55.08] であった。平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の推移は、表 50 のとおりであった。

表 50 平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の推移 (ITT)

評価時期	例数	平均血清 GH 濃度		血清 IGF-I 濃度	
		平均値±標準偏差	中央値 (最小値-最大値)	平均値±標準偏差	中央値 (最小値-最大値)
初回投与日	63	6.2±8.4	3.6 (0.7-49.7)	743.7±291.2	689.0 (377.0-1524.0)
投与 12 週	61	2.1±2.0	1.6 (0.1-10.7)	432.3±217.8	382.0 (109.0-981.0)
投与 28 週	59	1.6±1.2	1.5 (0.1-5.4)	387.5±203.9	334.0 (112.0-971.0)
投与 48 週	57	1.3±1.0	1.1 (0.1-4.0)	374.8±200.1	317.0 (119.0-1047.0)
最終評価時	63 ^{a)}	1.5±2.1	1.1 (0.1-15.5)	376.9±211.4	317.0 (119.0-1047.0)

単位：ng/mL

a) 平均血清 GH 濃度は n=62

安全性について、本剤群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用は表 51 のとおりであった。

表 51 本剤群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=63)	
	有害事象	副作用
有害事象全体	59 (93.7)	52 (82.5)
下痢	36 (57.1)	36 (57.1)
腹痛	17 (27.0)	17 (27.0)
悪心	4 (6.3)	3 (4.8)
胆石症	10 (15.9)	9 (14.3)
胆嚢障害	6 (9.5)	6 (9.5)
筋痙縮	4 (6.3)	1 (1.6)
注射部位疼痛	4 (6.3)	4 (6.3)
外科手術	4 (6.3)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、WHOART を MedDRA/J (ver.13.1) で読替え

⁸⁹ 16 週までに治験中止となった 4 例を含む。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 13 例（心不全、鼠径ヘルニア、尿閉/メレナ/骨盤臓器摘出/外傷後疼痛、回転性めまい/表在性静脈炎、血栓性静脈炎、心房粗動、眼瞼内反、肩関節脱臼、頸腕症候群（頸椎椎間板ヘルニア）、内臓転位（横隔膜弛緩症）、鼠径ヘルニア、胆石症、多発性骨髄腫/脊髄圧迫）に認められた。血栓性静脈炎のみ副作用と判断され、治験中止となった。その他、治験中止に至った有害事象は、1 例に腹痛/下痢が認められ、副作用と判断された。

有害事象の多くは軽度 [28.6 % (18/63 例)] 又は中等度 [39.7 % (25/63 例)] であり、重度の事象は 25.4 % (16/63 例) に認められた。重度の有害事象のうち、17.5 % (11/63 例) は、副作用と判断された。2 例以上に認められた重度の事象は、下痢 (9.5 % (6/63 例)) 及び腹痛 (6.3 % (4/63 例)) であり、そのうち 1 例（血栓性静脈炎）は治験を中止した。

体重、収縮期血圧、拡張期血圧に変化はみられなかった。心拍数は、初回投与日の 73.5 ± 10.3 bpm（平均値 \pm 標準偏差）から治験終了時（投与 48 週）に 68.2 ± 10.5 bpm に低下した。

心電図、頭部（下垂体）MRI 又は CT 検査は実施されなかった。

初回投与日と治験終了時（投与 48 週後）の両日に腹部（胆嚢）エコー検査を実施した被験者 47 例中の 8 例 (17.0 %) に最終検査時に新たな胆石がみられ、4 例 (8.5 %) に新たな胆泥がみられた。

抗ランレオチド抗体は測定されなかった。

3) 海外第 III 相試験 (5.3.5.2-6 : 046 試験 <19■■年■■月~20■■年■■月> 参考資料)

外国人先端巨大症患者⁹⁰（目標被験者数 108 例）を対象に、PR 剤の投与間隔に応じて、本剤 120 mg を 56、42 又は 28 日毎に投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、PR 剤を 12~16、8~11 及び 5~7 日毎に投与されている先端巨大症患者について、本剤 120 mg を臀部の深部皮下にそれぞれ、8、6 及び 4 週毎に 1 回、3、5⁹¹ 及び 5⁹¹ 回投与とされた⁹²。

主要目的は、PR 剤の投与間隔に応じて、本剤 120 mg を 8、6 又は 4 週毎に深部皮下投与したときに、PR 剤の有効性と同等であることを示すこととされた。

⁹⁰ 主な選択基準：先端巨大症と診断され、手術又は放射線療法後の活動性が認められており、スクリーニング時までの少なくとも 2 ヶ月間一定量の PR 剤で治療されており、血清 GH 濃度の 50 % 以上の抑制が 2 ヶ月以上維持されている且つ/若しくは血清 IGF-I 濃度の 30 % 以上の抑制又は正常化が 2 ヶ月以上維持されている、同意取得時に 18 歳以上の患者。

⁹¹ 有効性評価項目の安定には 3 回投与で十分であるものの 6 週又は 4 週間隔の多くの被験者が実施国の休暇期に終了時検査を受ける事になるのを避けるために計画を 5 回投与に変更したが、変更を承認しなかった一部の実施施設では 3 回投与後に有効性評価が行われた。

⁹² PR 剤の 14、10 及び 7 日間隔投与と本剤 60、90 及び 120 mg の 4 週間隔投与で同様の有効性を示していた臨床試験成績 (709 試験及び 710 試験) 及び有効性を示す血中薬物濃度との関係性から、PR 剤の 14、10 及び 7 日間隔は本剤 120 mg 投与を 8、6 及び 4 週間隔と同様となると推定され投与間隔が設定された。

総投与例数 97 例（4 週間隔群 13 例、6 週間隔群 31 例、8 週間隔群 53 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうち投与後の有効性に関する情報が欠失している 4 例（42 日間隔群）を除いた 93 例が ITT 集団（4 週間隔群 13 例、6 週間隔群 27 例、8 週間隔群 53 例）とされた。なお、本剤を投与された 93 例のうち、74 例は同じ投与間隔で 169 試験において本剤の投与が継続された。

治験中止例は、6 週間隔群の 2 例（有害事象）であった。

有効性の主要評価項目は、平均血清 GH 濃度⁹³とされ、平均血清 GH 濃度の初回投与日との幾何平均値の比（本剤/PR 剤）の 95 %信頼区間の上限値が 77.7 %であり、事前に規定していた平均血清 GH 濃度の初回投与日との幾何平均値の比の 95 %信頼区間の上限値（125 %）を下回っていたことから、PR 剤による前治療と同等と判断された。最終評価時（本剤投与時）における初回投与日（PR 剤投与時）からの平均血清 GH 濃度低下率は-15.8 %であった。

投与間隔（4、6 及び 8 週間隔、以下同順）について、平均血清 GH 濃度の推移及び血清 IGF-I 濃度の正常化率⁹⁴の推移は、表 52 及び表 53 のとおりであった。

表 52 平均血清 GH 濃度の推移 (ITT)

評価時期	4 週間隔群 (n=13)		6 週間隔群 (n=27)		8 週間隔群 (n=53)	
	平均値 ±標準偏差	中央値 (最小値-最大値)	平均値 ±標準偏差	中央値 (最小値-最大値)	平均値 ±標準偏差	中央値 (最小値-最大値)
初回投与日	10.8±8.5	7.82 (0.53-27.05)	4.4±2.7	4.33 (0.45-12.06)	2.7±2.6	2.02 (0.12-15.83)
最終評価時	9.8±7.6	8.08 (0.42-24.95)	3.5±2.3	3.38 (0.36-10.23)	2.5±3.6	1.38 (0.13-23.71)
初回投与日からの 変化率 (%)	91.8±22.1	85.33 (56.15-123.52)	85.5±34.1	84.22 (28.65-170.03)	97.7±72.0	83.6 (20.61-476.98)

単位：ng/mL

表 53 血清 IGF-I 濃度の正常化率の推移 (ITT)

評価時期	4 週間隔群 (n=13)	6 週間隔群 (n=27)	8 週間隔群 (n=53)
初回投与日	2 (15.4)	14 (51.9)	35 (66.0)
最終評価時	3 (23.1)	12 (44.4)	36 (67.9)

例数 (割合%)

安全性について、本剤群全体における有害事象の発現割合は 81.4 % (79/97 例)、副作用の発現割合は 69.1 % (67/97 例) であった。各投与間隔で 5 %以上に発現した有害事象及び副作用は、表 54 のとおりであった。

⁹³ 午前 9 時から午後 1 時までの間に 30 分間隔で 9 回採血し、少なくとも 5 回の測定値の平均値。

⁹⁴ 性別及び 40 歳未満/以上について、それぞれ設定された正常範囲内の場合に正常化とされた。

表 54 各投与間隔で 5%以上に発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	4 週間隔群 (n=13)		6 週間隔群 (n=31)		8 週間隔群 (n=53)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	8 (61.5)	7 (53.8)	27 (87.1)	22 (71.0)	44 (83.0)	38 (71.7)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)	3 (5.7)
腹痛	4 (30.8)	4 (30.8)	11 (35.5)	11 (35.5)	25 (47.2)	25 (47.2)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.7)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	5 (38.5)	5 (38.5)	16 (51.6)	16 (51.6)	29 (54.7)	29 (54.7)
鼓腸	6 (46.2)	6 (46.2)	14 (45.2)	13 (41.9)	25 (47.2)	22 (41.5)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (16.1)	5 (16.1)	10 (18.9)	9 (17.0)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.7)	2 (6.5)	2 (3.8)	1 (1.9)
胆石症	1 (7.7)	0 (0.0)	3 (9.7)	3 (9.7)	5 (9.4)	5 (9.4)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	3 (5.7)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.7)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (7.7)	0 (0.0)	4 (12.9)	3 (9.7)	3 (5.7)	1 (1.9)

発現例数（発現割合%）、MedDRA（ver4.0）を MedDRA/J（ver13.1）で読替え

死亡例が 6 週間隔群の 1 例（重篤な肝炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、8 週間隔群に甲状腺摘出術、手根管症候群、股関節置換術が各 1 例、4 週間隔群に卵巣腫瘍が 1 例認められたが、いずれも予定された手術を受けることによるものであり、治験薬との因果関係は否定された。重度の有害事象として、腹痛（6 週間隔群 1 例）、下痢（6 週間隔群 1 例、8 週間隔群 2 例）、鼓腸（8 週間隔群 2 例）、注射部位疼痛（6 週間隔群 1 例）、頭痛（6 週間隔群 1 例）及び迷走神経性発作（8 週間隔群 1 例）が認められた。鼓腸の 1 例以外は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、死亡例及び初回投与後に下肢疼痛（注射部位）が認められた 1 例（6 週間隔群）に認められた。

臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意義のある変化は認められなかった。体重について、4、6 及び 8 週間隔群での最終評価時におけるベースラインからの体重変化量（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ-0.3±2、0.3±3.7、0.4±2.9 kg であった。収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量はそれぞれ-4±10.3 及び-4.8±12.3、-5.9±21.8 及び-2.3±13.1、-3.1±16.4 及び-0.1±11.4 mmHg、脈拍数の変化量は 3.1±12.4、-4.8±9.2、-1.5±10.3 bpm であった。

スクリーニング時に腹部（胆嚢）エコー検査を受けた 90 例中の 25 例（4 週間隔群 2 例、6 週間隔群 8 例、8 週間隔群 15 例）で胆石、9 例（4 週間隔群 1 例、6 週間隔群 3 例、8 週間隔群 5 例）で胆泥が認められた。スクリーニング時に胆石なしの 65 例（4 週間隔群 11 例、6 週間隔群 19 例、8 週間隔群 35 例）中の 4 例（8 週間隔群）が最終評価時に胆石ありと判定され、胆石ありの 25 例中の 2 例（6 週間隔群、8 週間隔群、各 1 例）で最終評価時に胆石なしと判定され、スクリーニング時に胆泥なしの 81 例（4 週間隔群 12 例、6 週間隔群 24 例、8 週間隔群 45 例）中の 2 例（6 週間隔群）で最終評価時に胆泥が認められ、スクリーニング時に胆泥ありの 9 例中の 5 例（4 週間隔群 1 例、6 週間隔群 2 例、8 週間隔群 2 例）が最終評価時に胆泥なしと判定された。

心電図所見に臨床的に意義のある変化は認められなかった

(4) 第 IV 相試験

1) 心臓弁閉鎖不全リスクの評価試験 (5.3.5.1-3 : 721 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人先端巨大症患者⁹⁵ (目標被験者数 200 例以上、各群 100 例以上) を対象に、ランレオチド (PR 剤又は本剤) を投与したときの心臓弁 (僧帽弁、大動脈弁、三尖弁、肺動脈弁) の閉鎖不全の新規発生又は悪化のリスクをオクトレオチド (速放性製剤又は徐放性製剤) と比較するため、単盲検前向きコホート試験が実施された。

試験方法は、専門医の施設で治療を受けている先端巨大症患者を被験者集団とし、初回投与日 (観察開始時) の患者と年齢、性別及び臨床試験実施医療機関/国/試験によるマッチングで 2 群 (ランレオチド群及びオクトレオチド群) に分けた (caliper approach)。なお、ランレオチド群及びオクトレオチド群はそれぞれランレオチド及びオクトレオチドによる治療を既に受けていた患者と新規患者で構成され、新規患者は上記のマッチングとは無関係に登録された。

総投与例数 225 例 (ランレオチド群 107 例、オクトレオチド群 118 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、患者背景がマッチングされた 164 例 (各群 82 例) が心臓弁閉鎖不全に関する解析対象集団とされた。

主要目的である試験開始 12 ヶ月後の心臓弁閉鎖不全の新規発生又は悪化⁹⁶に関する解析結果は表 55 のとおりであり、ランレオチド群とオクトレオチド群のオッズ比とその 95 %信頼区間は 1.04 [0.67, 1.60] であり、両群間に有意差は認められなかった。

表 55 試験開始 12 ヶ月後の心臓弁閉鎖不全の新規発生又は悪化に関する解析結果

	ランレオチド群 (n=82)	オクトレオチド群 (n=82)	解析結果
心臓弁閉鎖不全の新規発生	17 (20.7)	16 (19.5)	—
心臓弁閉鎖不全の悪化	14 (17.1)	13 (15.9)	—
心臓弁閉鎖不全の新規発生 又は悪化	28 (34.1)	27 (32.9)	—
リスク差 [95 %信頼区間]	—	—	0.01 [-0.13, 0.16]
相対リスク [95 %信頼区間]	—	—	1.04 [0.67, 1.60]
オッズ比 [95 %信頼区間]	—	—	0.86 [0.41, 1.82]

該当例数 (該当割合%)、— : 該当せず

安全性について、オクトレオチド群の 1 例に死亡 (交通事故の 70 日後に心肺停止) が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。有害事象の発現割合は、ランレオチド群 52.3 % (56/107 例)、オクトレオチド群 44.9 % (53/118 例)、重篤な有害事象の発現割合は、ランレオチド群 5.6 % (6/107 例)、オクトレオチド群 7.6 % (9/118

⁹⁵ 主な選択基準：同意取得時に 18 歳以上であり、参加国で PR 剤又は本剤が使用可能である先端巨大症と診断された患者で、以下を満たす者。
 ・登録前の訪問時の投与剤形によりランレオチド又はオクトレオチドのどちらかで治療される、又は初回投与日の 2 週間以内に治療を開始した新たな患者 (ソマトスタチンアナログにより治療を受けたことのない患者)。
 ・試験期間中、治療を変更 (ランレオチドからオクトレオチド、又はオクトレオチドからランレオチド) しない患者。
⁹⁶ 独立判定委員会の 2 名の心臓病専門医により、ベースライン時と 12 ヶ月後に標準化された心エコー検査により測定された心臓のサイズ、機能及び弁の状態 (形態及び機能) が盲検下で評価され、2 名の評価が一致しなかった際は協議の上合意を得ることとされた。

例)、試験中止に至った有害事象の発現割合は、ランレオチド群 1.9% (2/107 例)、オクトレオチド群 4.2% (5/118 例) であった。副作用の発現割合は、ランレオチド群 19.6% (21/107 例)、オクトレオチド群 10.2% (12/118 例) であった。ランレオチド群とオクトレオチド群で発現割合に違いが認められた副作用は、下痢(ランレオチド群 11.2% (12/107 例)、オクトレオチド群 1.7% (2/118 例)) であった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付け

申請者は、以下のように説明している。先端巨大症は GH の過剰分泌による疾患である。海外では下垂体性巨人症としての診断区分はないが、本邦では発育期の骨端腺閉鎖前から GH の過剰分泌が生じている場合、下垂体性巨人症と診断されている。先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療においては腫瘍の外科的切除が第一選択であるが、合併症等で手術の危険性が高い場合、GH 産生腫瘍の外科的切除が困難な場合、又は手術後に血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度のコントロールが不良な場合には薬物療法が行われる。また、GH 産生下垂体腫瘍が残存している場合又は再発腫瘍の場合には、放射線分割照射が行われる。治療薬の選択順位については、「先端巨大症および下垂体性巨人症の診断と治療の手引き(平成 22 年度改訂)」(厚生労働科学研究費補助金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班、以下、「国内ガイドライン」)において、ソマトスタチンアナログ、GH 受容体拮抗剤、ドパミン作動薬の順とする旨が示されている。薬物療法は長期間にわたるため、国内で唯一のソマトスタチンアナログであるオクトレオチドでは、速放性製剤(1 日 2~3 回皮下投与)の承認後に徐放性製剤(4 週毎に 1 回筋肉内投与)も承認され、両製剤が国内で臨床使用されている。しかしながら、オクトレオチドの徐放性製剤では投与時に煩雑な調製作業を要し、また、現在当該製剤が投与されていない患者に当該製剤の投与を行う場合は速放性製剤を 2 週間以上投与して有効性及び忍容性を確認する必要があること、針刺し事故の危険を伴う等、必ずしも満足できる状況ではない。一方、本剤は 2001 年以降、海外 54 カ国で承認されており、投与頻度がオクトレオチドの徐放性製剤と同じ 4 週毎に 1 回であるが、オクトレオチドのような投与時の煩雑な調製作業が不要で、さらに針刺し防止機能が装着されたプレフィルドシリンジ製剤であることから、先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する薬物療法の新たな選択肢になると考える。

機構は、本剤の有効性が示され(「(2) 有効性について」の項を参照)、安全性は許容可能と考えること(「(3) 安全性について」の項を参照)、申請者が説明しているように、オクトレオチドと異なる利便性が期待できると考えること等から、先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する薬物療法の新たな選択肢になる得ると考える。

(2) 有効性について

機構は、先端巨大症及び下垂体性巨人症は、本邦における年間発生率が 100 万人あたり 3~4 人又は 5.3 人と推定されている希少疾患である（千原和夫、日本内科学会雑誌 2002; 91: 106-11、片上秀喜、他、日本内分泌学会雑誌 2006; 82: 100）ことから、海外臨床試験成績等を含めて評価する必要があると考え、以下のように検討した。

1) 固定用量での国内外の有効性の比較

申請者は、以下のように説明している。本薬の速放性製剤（Immediate Release Formulation、以下、「IR 剤」）及び徐放性製剤である本剤の皮下投与時の薬物動態は国内外で類似していると考えられたことから、海外第 II 相試験（717 試験）と比較できる試験デザインで国内第 II 相試験（002 試験）を実施した。国内 002 試験及び海外 717 試験の初回投与日の被験者背景は表 56 のとおりであり、下垂体腫瘍摘出術実施例の割合は国内 002 試験の方が大きく、また、罹病期間は国内 002 試験の方がやや長かった（国内 002 試験：5.3 年（中央値）、海外 717 試験：2.5 年（中央値））。測定系の較正を考慮した⁹⁷初回投与日の平均血清 GH 濃度は国内 002 試験の方が高かった。一方、血清 IGF-I 濃度は海外 717 試験の方が高かった。以上のように、初回投与日の被験者背景に国内外でやや違いが認められるものの、類似性を比較する上で問題となるような大きな違いではないと考えた。

表 56 国内 002 試験と海外 717 試験の初回投与日の被験者背景
(国内 002 試験の単回投与期、海外 717 試験のプラセボ投与期)

		国内 002 試験	海外 717 試験
		本剤群全体 (n=32)	本剤群全体 ^{a)} (n=83)
性別	男性	15 (46.9)	38 (45.8)
	女性	17 (53.1)	45 (54.2)
下垂体腫瘍摘出術実施	なし	6 (18.8)	38 (45.8)
	あり	26 (81.3)	45 (54.2)
放射線治療歴	なし	28 (87.5)	74 (89.2)
	あり	4 (12.5)	9 (10.8)
薬剤による前治療歴 ^{b)}	なし	19 (59.4)	44 (53.0)
	あり	13 (40.6)	39 (47.0)
平均血清 GH 濃度 (ng/mL)		16.51±24.53	20.32±29.99 ^{c)}
血清 IGF-I 濃度 (ng/mL)		566.1±197.8	744.2±236.2

平均値±標準偏差、例数（割合%）

- a) プラセボ投与例を除く
- b) 先端巨大症及び下垂体性巨人症の薬物治療歴
- c) 下垂体抽出 GH を標準として較正した場合の値

有効性について、国内 002 試験の反復投与（4 回目）4 週後（初回投与日から 24 週後）と海外 717 試験の 16 週時（初回投与日から 16 週後、用量固定期間終了時）を比較した。なお、国内 002 試験では単回投与期（8 週間）の後に 4 週毎に 1 回投与する反復投与期を設定したのに対し、海外 717 試験では初回投与から継続して 4 週毎に 1 回投与としたため、比較する際の初回投与日からの期間に違いはあるが、反復投与か

⁹⁷ 血清 GH 測定値について、海外 717 試験では下垂体抽出 GH（WHO 80/505）を標準として較正した場合の値（x）、国内 002 試験ではリコンビナント GH（WHO 98/574）を標準として較正した場合の値（y）であり、両者の間には $y=0.56x-0.01$ の関係があるため、この関係を考慮すると換算後の外国人の血清 GH 濃度は 11.37 ng/mL となり、日本人の 16.51 ng/mL より低値となる。

らの経過期間が同じとなるように、4週毎に4回反復投与した際の値（反復投与4回目の4週後の値）を比較することとした。その結果、主要評価項目である初回投与日と比較した単回投与4週後の平均血清GH濃度の低下率が50%を超えた被験者の割合とその95%信頼区間は表57のとおりであり、国内外ともに60mgと90mgでは大きく異ならず120mgで最大であった。

表57 初回投与日と比較した初回投与4週後の平均血清GH濃度の低下率が50%を超えた被験者の割合
(国内002試験の単回投与4週後、海外717試験の初回投与から4週後)

	国内002試験				海外717試験			
	本剤60mg (n=11)	本剤90mg (n=10)	本剤120mg (n=11)	本剤群全体 (n=32)	本剤60mg (n=27)	本剤90mg (n=27)	本剤120mg (n=29)	本剤群全体 (n=83)
該当例数	6	6	9	21	14	12	26	52
割合[95%信頼区間](%)	54.5 [23.4, 83.3]	60.0 [26.2, 87.8]	81.8 [48.2, 97.7]	65.6 [46.8, 81.4]	51.9 [32.0, 71.3]	44.4 [25.5, 64.7]	89.7 [72.7, 97.8]	62.7 [51.3, 73.0]

副次評価項目である初回投与日と比較した反復投与（4回目）4週後の平均血清GH濃度の低下率が50%を超えた被験者の割合（国内002試験）、及び初回投与日と比較した投与16週後（反復投与4回目の4週後）の平均血清GH濃度の低下率が50%を超えた被験者の割合（海外717試験）は、表58のとおりであった。

表58 初回投与日と比較した反復投与後の平均血清GH濃度の低下率が50%を超えた被験者の割合
(国内002試験の反復投与4回目の4週後、海外717試験の初回投与から16週後)

	国内002試験				海外717試験			
	本剤60mg (n=11)	本剤90mg (n=10)	本剤120mg (n=11)	本剤群全体 (n=32)	本剤60mg (n=34)	本剤90mg (n=36)	本剤120mg (n=37)	本剤群全体 (n=107)
該当例数	7	9	11	27	23	23	31	77
割合[95%信頼区間](%) ^{a)}	63.6 [30.8, 89.1]	90.0 [55.5, 99.8]	100.0 [71.5, 100.0]	84.4 [67.2, 94.7]	67.6 [49.5, 82.6]	63.9 [46.2, 79.2]	83.8 [68.0, 93.8]	72.0 [62.5, 80.2]

a) 欠測例は、平均血清GH濃度の低下率が50%以下であったとして補完し解析した。

国内002試験における単回投与4週後及び海外717試験における初回投与から4週後の血清IGF-I濃度⁹⁸の正常化率は、表59のとおりであった。

表59 初回投与4週後の血清IGF-I濃度の正常化率
(国内002試験の単回投与4週後、海外717試験の初回投与から4週後)

	国内002試験				海外717試験			
	本剤60mg (n=11)	本剤90mg (n=10)	本剤120mg (n=11)	本剤群全体 (n=32)	本剤60mg (n=27)	本剤90mg (n=27)	本剤120mg (n=29)	本剤群全体 (n=83)
該当例数	2	3	5	10	8	8	5	21
割合[95%信頼区間](%)	18.2 [2.3, 51.8]	30.0 [6.7, 65.3]	45.5 [16.8, 76.6]	31.3 [16.1, 50.0]	29.6 [13.8, 50.2]	29.6 [13.8, 50.2]	17.2 [5.9, 35.8]	25.3 [16.4, 36.0]

また、国内002試験における反復投与（4回目）4週後及び海外717試験における初回投与から16週後（反復投与4回目の4週後）の血清IGF-I濃度の正常化率は、表60のとおりであった。

⁹⁸ 国内002試験ではIRMA法、海外717試験では化学発光法で測定された。基準値の区分について、国内002試験では年齢により、男性66段階、女性61段階に区分され、海外717試験では男女共通で年齢により4段階に区分されている。なお、正常化の判断においては、各試験の実施時期に医療現場で確立されている基準値の区分が用いられている。

表 60 反復投与後の血清 IGF-I 濃度の正常化率
(国内 002 試験の反復投与 4 回目の 4 週後、海外 717 試験の初回投与から 16 週後)

	国内 002 試験				海外 717 試験			
	本剤 60 mg (n=11)	本剤 90 mg (n=10)	本剤 120 mg (n=11)	本剤群全体 (n=32)	本剤 60 mg (n=34)	本剤 90 mg (n=36)	本剤 120 mg (n=37)	本剤群全体 (n=107)
該当例数	5	5	4	14	19	19	20	58
割合 [95%信頼区 間] (%) ^{a)}	45.5 [16.8, 76.6]	50.0 [18.7, 81.3]	36.4 [10.9, 69.2]	43.8 [26.4, 62.3]	55.9 [37.9, 72.8]	52.8 [35.5, 69.6]	54.1 [36.9, 70.5]	54.2 [44.3, 63.9]

a) 欠測例は、血清 IGF-I 濃度が基準値範囲外であったとして補充し解析した。

以上より、固定用量での本剤投与時に国内 002 試験と海外 717 試験では大きな違いはみられておらず、国内外の有効性は類似していると考ええる。

2) 用量調節での国内外の有効性の比較

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験 (003 試験) において、投与 12 及び 28 週時の検査結果及び臨床症状に基づき用量調節が行われた結果、本剤投与時の平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の経時的変化は表 61 のとおりであった。平均血清 GH 濃度 (中央値 (最小値-最大値)、以下同様) は経時的に低下し、投与 28 週後では 2.385 (0.44-29.55) µg/L に低下し、投与 52 週後では 2.530 (0.70-16.48) µg/L であり、最終評価時には 46.9% (15/32 例) の被験者で平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満を示した。血清 IGF-I 濃度についても、投与 28 週後では 212.0 (36-656) ng/mL に低下し、投与 52 週後では 239.0 (66-853) ng/mL であり、最終評価時には 53.1% (17/32 例) の被験者で血清 IGF-I 濃度が基準値範囲内となった。いずれも、投与 28 週後と比較して大きな違いはみられなかった。

表 61 本剤投与時の平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の経時的変化 (国内 003 試験)

	初回投与日 (n=32)	1 回目の用量調節 前 (投与 12 週後) (n=32)	2 回目の用量調節 前 (投与 28 週後) (n=31)	試験終了時 (投与 52 週後) (n=30)	最終評価時 (n=32)	
平均血清 GH 濃度	<5.0 µg/L の被験者の割合 (%)	46.9 (15/32)	84.4 (27/32)	87.1 (27/31)	86.7 (26/30)	87.5 (28/32)
	<2.5 µg/L の被験者の割合 (%)	0.0 (0/32)	50.0 (16/32)	54.8 (17/31)	50.0 (15/30)	46.9 (15/32)
	<1.0 µg/L の被験者の割合 (%)	0.0 (0/32)	6.3 (2/32)	6.5 (2/31)	3.3 (1/30)	3.1 (1/32)
	中央値 (最小値-最大値) (µg/L)	5.79 (3.03-48.25)	2.49 (0.61-23.88)	2.39 (0.44-29.55)	2.53 (0.70-16.48)	2.60 (0.70-16.48)
	低下率 (%)	—	50.80±35.91	55.54±32.12	57.62±22.62	53.99±26.18
血清 IGF-I 濃度	年齢・性別基準範囲内の被験者の割合 (%)	6.3 (2/32)	40.6 (13/32)	58.1 (18/31)	56.7 (17/30)	53.1 (17/32)
	中央値 (最小値-最大値) (ng/mL)	510.5 (100-1280)	267.5 (53-886)	212.0 (36-656)	239.0 (66-853)	254.0 (66-853)
	低下率 (%)	—	42.01±21.71	50.77±18.99	49.98±16.99	47.42±19.61
	IGF-I 年齢・性別基準範囲内かつ GH<2.5 µg/L の被験者の割合 (%)	0.0 (0/32)	34.4 (11/32)	45.2 (14/31)	43.3 (13/30)	40.6 (13/32)

平均値±標準偏差、割合% (該当例数/評価例数)、—: 該当せず

海外第 III 相試験 (717 試験及び 081 試験) の併合データでの本剤投与時の平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の経時的変化は、表 62 のとおりであった。平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度に基づいて本剤を用量調節しながら長期投与することにより、初回投与日と比較して最終評価時で良好な平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度となった被験者数が増加し、平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度 (中央値) が低下した。

以上のように、本剤を用量調節しながら長期投与された場合でも国内外で同様に効果の持続が認められたと考える。

表 62 本剤投与時の平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の経時的变化 (海外 717 及び 081 試験の併合データ)

		初回投与日 (n=170)	1回目の用量調節前 ^{a)} (n=170)	2回目の用量調節前 ^{b)} (n=164)	試験終了時 ^{c)} (n=159)	最終評価時 (n=170)
平均血清 GH 濃度	≤5.0 ng/mL の被験者の割合	35.3 (60/170)	77.1 (131/170)	81.1 (133/164)	81.8 (130/159)	80.0 (136/170)
	≤2.5 ng/mL の被験者の割合	12.4 (21/170)	58.2 (99/170)	64.6 (106/164)	66.0 (105/159)	64.1 (109/170)
	≤1.0 ng/mL の被験者の割合	4.7 (8/170)	20.0 (34/170)	22.0 (36/164)	27.7 (44/159)	26.5 (45/170)
	中央値 (25%点,75%点) (ng/mL) ^{d)}	7.47 (3.86, 16.84)	2.19 (1.14, 4.61)	1.89 (1.11, 3.60)	1.78 (0.90, 3.23)	1.81 (0.97, 3.81)
	低下率 (%) ^{d)}	—	53.8±48.6	59.2±42.1	64.7±39.0	60.5±47.4
血清 IGF-I 濃度	年齢別基準範囲内の被験者の割合	5.3 (9/170)	44.1 (75/170)	48.2 (79/164)	52.2 (83/159)	52.4 (89/170)
	中央値 (25%点,75%点) (ng/mL) ^{e)}	748.0 (549.0, 910.0)	346.5 (234.0, 526.5)	332.0 (208.0, 481.0)	322.0 (218.0, 446.0)	324.0 (217.0, 454.0)
	低下率 (%) ^{e)}	—	42.1±29.3	47.1±25.7	48.0±27.4	46.8±28.6
IGF-I 年齢別基準範囲内かつ GH≤2.5 ng/mL の被験者の割合		0.0 (0/170)	32.4 (55/170)	40.2 (66/164)	41.5 (66/159)	40.0 (68/170)

平均値±標準偏差、割合% (該当例数/評価例数)、— : 該当せず

a) 717 試験は投与 16 週後、081 試験は投与 12 週後

b) 717 試験は投与 32 週後、081 試験は投与 28 週後

c) 717 試験は投与 52 週後、081 試験は投与 48 週後

d) 初回投与日 : n=169、1 回目の用量調節前 : n=167、2 回目の用量調節前 : n=161、試験終了時 n=156、最終評価時 n=169

e) 1 回目の用量調節前 : n=168、2 回目の用量調節前 : n=161、試験終了時 : n=157

3) 前治療薬からの切り替え時の有効性

機構は、前治療薬からの切り替え時の有効性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 002 試験及び 003 試験、並びに海外 076 試験及び 717 試験における前治療薬についてソマトスタチンアナログ (オクトレオチド酢酸塩、ランレオチド酢酸塩) とドパミン作動薬に分類して結果を比較検討した。前治療薬毎の平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の変化率は、表 63 及び表 64 のとおりであった。

表 63 平均血清 GH 濃度の初回投与日からの低下率 (%)

前治療薬	国内 002 試験 (反復投与 4 回目の 4 週後)		海外 076 試験 (反復投与 4 回目の 4 週後)		国内 003 試験 (最終評価時)		海外 717 試験 (最終評価時)	
	例数	低下率 (%)	例数	低下率 (%)	例数	低下率 (%)	例数	低下率 (%)
全体	32	64.1±21.6 (61.5)	18	60.6±27.6 (71.0)	32	54.0±26.2 (58.8)	107	62.7±38.4 (75.7)
なし	19	62.7±22.3 (60.0)	9	63.4±21.3 (69.1)	12	59.3±28.5 (65.8)	54	56.2±48.4 (76.4)
オクトレオチド 皮下注	1	96.6	7	50.2±34.6 (37.4)	1	52.1	4	64.5±32.3 (70.8)
オクトレオチド LAR 筋注	7	65.6±15.0 (60.5)	0	—	4	63.4±11.9 (62.8)	25	69.7±21.9 (75.0)
ドパミン作動薬	5	60.5±27.6 (66.4)	0	—	14	49.4±27.3 (58.8)	2	66.6, 77.9
オクトレオチド LAR 筋 注+ドパミン作動薬	0	—	0	—	1	19.5	2	88.5, -7.2
オクトレオチド皮下注+ ドパミン作動薬	0	—	2	73.9, 93.8	0	—	0	—
PR 剤	0	—	0	—	0	—	20	72.7±17.6 (74.1)

—：該当せず、平均値±標準偏差（中央値）、ただし、例数が 1 例又は 2 例の場合は測定値のみ記載した。

表 64 血清 IGF-I 濃度の初回投与日からの低下率 (%)

前治療薬	国内 002 試験 (反復投与 4 回目の 4 週後)		海外 076 試験 (反復投与 4 回目の 4 週後)		国内 003 試験 (最終評価時)		海外 717 試験 (最終評価時)	
	例数	低下率 (%)	例数	低下率 (%)	例数	低下率 (%)	例数	低下率 (%)
全体	32	44.3±20.9 (46.0)	18	19.1±27.9 (9.5)	32	47.4±19.6 (52.0)	107	47.0±29.4 (55.4)
なし	19	42.5±19.2 (45.2)	9	24.0±32.6 (15.3)	12	52.6±20.0 (52.0)	54	44.2±29.1 (51.1)
オクトレオチド 皮下注	1	83.2	7	17.7±25.1 (9.4)	1	55.4	4	42.5±31.2 (31.2)
オクトレオチド LAR 筋注	7	45.9±22.7 (38.1)	0	—	4	46.6±10.4 (48.3)	25	56.2±20.6 (58.6)
ドパミン作動薬	5	41.3±23.2 (49.9)	0	—	14	44.8±21.1 (50.7)	2	-78.6, 24.1
オクトレオチド LAR 筋 注+ドパミン作動薬	0	—	0	—	1	16.6	2	36.9, 10.4
オクトレオチド皮下注 +ドパミン作動薬	0	—	2	9.5, -5.6	0	—	0	—
PR 剤	0	—	0	—	0	—	20	53.5±25.6 (61.9)

—：該当せず、平均値±標準偏差（中央値）、ただし、例数が 1 例又は 2 例の場合は測定値のみ記載した。

また、経時的推移も含めて検討したところ、国内臨床試験では前治療薬がドパミン作動薬の層とオクトレオチド LAR 筋注の層の間に大きな違いはなく、海外臨床試験では PR 剤、オクトレオチド LAR 筋注、オクトレオチド皮下注（速放性製剤）の層の間に大きな違いはみられなかった。なお、国内臨床試験でのオクトレオチド皮下注及び海外臨床試験でのドパミン作動薬、国内及び海外臨床試験でのオクトレオチド LAR 筋注+ドパミン作動薬については検討例数が少なく、他の前治療薬の場合と比較はできないが、平均血清 GH 濃度の低下率が大きいにもかかわらず血清 IGF-I 濃度の低下率が小さかった例では、平均血清 GH 濃度が低下率が大きくても、平均血清 GH 濃度が高値であったことが血清 IGF-I 濃度の低下に至らなかった可能性があると考えられる。

以上のように、前治療薬からの切り替え時の有効性において、前治療薬の違いによる大きな影響はみられなかった。

4) 下垂体性巨人症患者における有効性

申請者は、以下のように説明している。国内臨床試験（002 及び 003 試験）では、先端巨大症患者に加え、下垂体性巨人症患者も治験に組入れた。002 試験では 32 例中 3 例（60 mg 群 2 例、120 mg 群 1 例）、003 試験では 32 例中 2 例が下垂体性巨人症患者であり、当該被験者の個々の平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の推移は表 65 のとおりであった。

表 65 下垂体性巨人症患者（5 例）における平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の推移（国内 002 試験及び 003 試験）

平均血清 GH 濃度 ^{a)}	国内002試験				国内 003 試験				
	用量	初回投与日	単回投与4週後	反復投与4回目の4週後	用量 ^{b)}	投与開始前	投与開始4週後	投与開始28週後	投与開始52週後
60 mg	60 mg	1.78	1.01	0.96	60 mg ^{c)}	11.4	10.7	10.6	10.7
60 mg	60 mg	3.57	2.11	1.65	120 mg	20.5	27.4	29.6	16.5
120 mg	120 mg	77.2	20.3	9.35					
血清 IGF-I 濃度 (ng/mL)	用量	初回投与日	単回投与4週後	反復投与4週後	用量 ^{b)}	投与開始前	投与開始4週後	投与開始28週後	投与開始52週後
	60 mg	476	371	317	60 mg ^{c)}	998	841	627	853
	60 mg	476	304	231	120 mg	615	611	484	513
	120 mg	615	664	607					

a) 単位は、002 試験では ng/mL、003 試験では µg/L

b) 最終投与時の用量

c) 投与開始 4 週時に副作用のために 60 mg に減量され、その後投与開始 16 週時に 90 mg に増量された。さらに、投与開始 36 週時に副作用のために 60 mg に減量され投与が継続された。

検討例数は少ないものの、平均血清 GH 濃度、血清 IGF-I 濃度のいずれにおいても、下垂体性巨人症患者に対する本剤の有効性が確認され、先端巨大症及び下垂体性巨人症を含む全体の結果と同様の傾向であった。

機構は、1) ～4) について以下のように考える。国内臨床試験において、一定の効果が認められていること（表 46 及び表 61）、国内外における本剤の有効性に大きな違いはみられていないことから、本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えないと考える。なお、前治療薬から本剤への切り替え時の有効性、下垂体性巨人症の患者における有効性については、本剤の有効性を強く疑うようなものではないが、検討例数が限られていることから、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

(3) 安全性について

機構は、国内 002 試験（表 36）及び 003 試験（表 48）並びに海外 717 試験（表 43）及び 081 試験（表 51）における有害事象及び副作用の発現状況や海外市販後データから、本剤投与時の安全性は許容可能と考えるが、個別の事象についてさらに検討を行った。

1) 胆石症

機構は、国内外の臨床試験成績及び海外市販後データを踏まえ、胆石症の発現状況について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験では胆嚢摘出を要する重篤な胆石症は認められなかった。国内 002 試験において有害事象として胆石症がみられた被験者の割合は 15.6 % (5/32 例、5 件) であった。治験期間中の腹部 (胆嚢) エコー検査によって新たに胆石が認められた被験者は本剤 60 mg 群及び本剤 120 mg 群の各 1 例で、いずれも治験終了時まで消失しなかった。また、治験期間中に本剤 60 mg 群、90 mg 群、120 mg 群の各 1 例に新たに胆泥が認められたが、いずれも胆石は有しておらず、120 mg 群の被験者では治験終了時に胆泥が消失した。初回投与日に胆石又は胆泥を有していた被験者 8 例のうち、治験終了時に胆泥の消失が認められた 1 例を除き、いずれの被験者も治験終了時に胆石又は胆泥を有していたが、臨床上問題となる程度の事象ではないと判断され、治験を完了した。

国内 003 試験における胆石又は胆泥の発現状況は、表 66 のとおりであった。新たに胆石症の有害事象が発現した被験者の割合は 34.4 % (11/32 例、13 件) であり、そのうち 1 例は治験薬の減量を要したが重度ではなかった。当該症例は、本剤 90 mg を投与中の投与後 113 日目に胆石症 (中等度) を発現し、60 mg に減量されて投与継続となり、処置なしで事象発現から 88 日目に回復した。中等度の胆石症は、6.3 % (2/32 例) 3 件に認められた。1 例は先述した被験者であり、もう 1 例は本剤 120 mg を投与中に 2 件の発現が認められ治療を必要としたが、減量することなく投与が継続された。初回投与日に胆石が認められなかった 27 例のうち、1 例では投与 52 週後に胆石が認められた。初回投与日に胆泥が認められなかった 28 例のうち、5 例では投与 52 週後に胆泥の発現が認められた。初回投与日に胆泥を有していた 3 例のうち、2 例では投与 52 週後に胆泥の消失が認められた。

表 66 腹部 (胆嚢) エコー検査における胆石又は胆泥の発現状況^{a)} (国内 003 試験)

	初回投与日 (n=31)	投与 16 週後 (n=31)	投与 28 週後 (n=31)	投与 40 週後 (n=30)	投与 52 週後 (n=29)	最終評価時 (n=31)	最終評価時に「あり」とされた 被験者の最終投与時の用量
胆石あり	4	5	3	5	5	5	本剤 60 mg 1 例、本剤 120 mg 4 例
胆泥あり	3	6	9	7	6	7	本剤 120 mg 7 例

発現例数

a) 既往歴で胆嚢摘出の 1 例を除く

海外 717 試験の全投与期間では、胆石症の有害事象が 30 % (32⁹⁹/107 例) に認められ、すべて副作用と判断されたが、中等度 (2 例) 又は軽度 (29 例) であり、重度の事象はなかった。1 例に胆石を伴う膵炎 (中等度) が認められた。当該事象は重篤な有害事象とされたが、胆嚢摘出術を受けて回復した。初回投与日に腹部 (胆嚢) エコー検査を受けた 100 例中 30 例が胆石又は胆泥のいずれか又は両方を有していた (胆石 19 例、胆泥 14 例)。初回投与日には異常が認められず、最終評価時まで新たに

⁹⁹ 1 例は重症度の程度が不明とされた。

胆石、胆泥の発現が認められた被験者は 22 例であり、それらすべての被験者は胆石症の有害事象とされた。その他に、試験期間中に新たに胆石の発現が認められたものの、最終評価時には胆石が認められなかった被験者 8 例、初回投与日に胆泥を有していたが試験期間中に消失し、最終評価時に再び胆泥が認められた被験者 2 例については、胆石症の有害事象とされた。初回投与日には胆石は認められず試験終了時まで新たに胆石が認められた被験者の割合は、16.0 % (13/81 例) であった。その内訳は、最終評価時の本剤の用量として 120 mg で 21.8 % (12/55 例)、60 mg で 6.2 % (1/16 例) であった。

海外 081 試験では、胆石症の有害事象は 15.9 % (10/63 例) に認められたが、中等度 (1 例) 又は軽度 (9 例) であり、重度の事象はなかった。中等度の事象は、治験開始時に慢性腹痛と胆嚢に結石を有しており、本剤の 3 回投与後に胆嚢摘出術がなされたため、重篤な有害事象とされたが、治験薬との因果関係は否定された。軽度の事象はすべて副作用と判断された。初回投与日と治験終了時の両日に腹部 (胆嚢) エコー検査を受けた被験者は 47 例であった。17.0 % (8/47 例) は最終評価時に新たな胆石が認められ、21.3 % (10/47 例) は初回投与日と治験終了時の両日に胆石が認められ、61.7 % (29/47 例) は初回投与日と治験終了時のいずれも胆石が認められなかった。胆泥について、8.5 % (4/47 例) は最終評価時に新たな胆泥の発現が認められ、初回投与日と治験終了時の両日に胆石が認められた被験者はなく、87.2 % (41/47 例) は初回投与日と治験終了時のいずれにも胆泥は認められなかった。

本剤の海外 7 試験の併合データ²⁷において、胆石症の有害事象は、本剤群の 16.1 % (67/416 例) に認められ、すべて副作用と判断された。そのうち 3 例が重度であったが、胆嚢摘出の処置が必要であった被験者は 2 例 (710 試験 1 例：胆石症による胆嚢炎のため、717 試験 1 例：胆石症に伴う急性膵炎のため) であった。胆石症又は胆泥の有害事象の初回投与日からの発現までの時間について、平均日数は 215.4 (0~425) 日、中央値は 196 日であった。

機構は、ソマトスタチンアナログの薬理作用 (胆嚢活動の低下) から、胆嚢機能への影響に留意する必要があること、国内外の臨床試験において胆石症の有害事象が認められていることから、定期的に胆嚢に係る検査を行う旨の注意喚起がなされることは適切と考えるが、製造販売後調査において胆石症に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

2) 心機能への影響

申請者は、以下のように説明している。PR 剤を用いた海外臨床試験において、PR 剤投与後に心臓弁逆流の発現増加がみられたことから、心臓弁閉鎖不全リスクの評価試験 (721 試験) を実施した。オクトレオチド (速放性製剤又は徐放性製剤) を対照として、ランレオチド (PR 剤又は本剤) 投与時の心臓弁逆流の程度を心エコー検査に

より評価した。心臓弁閉鎖不全の新規発生又は悪化は、ランレオチド群で 34.1 % (28/82 例)、オクトレオチド群で 32.9 % (27/82 例) に認められ、オッズ比とその 95 %信頼区間は 0.86 [0.41, 1.82] であり、群間に有意差は認められなかった。また、心エコー検査及び心電図検査を実施した他の海外臨床試験 (717 及び 076 試験) のデータも集積して心機能への影響を評価した。その結果、当該 2 試験の治験期間中、心臓弁逆流の変化は認められなかった。その他の心エコー検査項目 (心臓容積又は質量、拡張末期容積、収縮末期容積、駆出率、ドップラー検査判定) についても、海外 721、717 及び 076 試験において、臨床的に重要な変動は認められなかった。

類薬で認められている徐脈について、国内 002 試験では 32 例中、本剤 60 mg 群の 1 例、本剤 90 mg 群の 1 例に認められた。本剤 60 mg 群の 1 例は、高血圧、糖尿病、胆石、胆泥等を合併しており、脈拍数が初回投与日では 67 回/分であったのに対し、4 回目の治験薬投与日 (投与 16 週後) に 46 回/分となり、徐脈と判断された。また、当該症例は、高血圧症の治療として治験開始前よりアロチノロール塩酸塩錠 10 mg/日を使用していたが、徐脈と診断された際にその投与が中止され、中止の約 1 ヶ月後に徐脈が回復したことから、併用薬による徐脈と判断され、治験薬との因果関係は否定された。本剤 90 mg 群の 1 例は、高血圧、卵巣腫瘍、背部皮膚腫瘍等を合併しており、投与 28 日後の心電図検査で洞性徐脈が認められ副作用と判断されたが (同日に測定した脈拍数は 60 回/分)、本剤投与は継続され、最終投与から 28 日後に処置することなく徐脈は回復した。

血圧・脈拍数について、32 例中、異常変動ありとされたのは、本剤 60 mg 群の 1 例 (1 件)、本剤 90 mg 群の 2 例 (4 件) であったが、いずれの事象も回復した。本剤 60 mg 群の 1 例は前述した症例であり、本剤 90 mg 群の 2 例は、収縮期血圧及び拡張期血圧 (以下同順) において異常変動ありとされたが、いずれも合併症 (高血圧) の悪化と判断され、治験薬との因果関係は否定された。

国内 003 試験では 32 例中、洞性徐脈が 1 例に認められた。初回投与日と比較して、投与後の各検査時点に測定した収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数の値に大きな変化は認められなかった。心電図検査について、初回投与日に異常を示した被験者は 32 例中の 3 例であり、投与 16 及び 28 週後では 31 例中の 4 例、投与 40 週後では 30 例中の 4 例、投与 52 週後では 30 例中の 3 例であった。初回投与日に異常を示した 3 例のうち、2 例は投与 52 週後に正常となった。初回投与日に正常であった 29 例中 3 例は投与後に異常 (心電図 T 波逆転、心室性期外収縮、洞性徐脈、各 1 例) を示したが、心室性期外収縮及び洞性徐脈は軽度で臨床上の問題はなかった。心電図 T 波逆転については、治験期間中の大きな悪化はなく、安全性上の問題はないと考えられた。

海外 721、717 及び 076 試験において最も多く認められた心血管系の有害事象は、洞性徐脈又は徐脈であり、発現割合は洞性徐脈が 5.5 % (12/217 例)、徐脈が 2.8 % (6/217 例) であった。

海外市販後データ¹⁰⁰において、器官別大分類の「心臓障害」の副作用が 26 件報告された。このうち、「動悸」が 6 件と最も多く、続いて「徐脈」が 5 件、「洞性徐脈」が 3 件報告された。推定使用患者数から判断すると、発現率は高いものではないと考える。

以上より、本剤投与による心臓弁逆流のリスク増加は認められず、心エコー及び心電図に関するその他の評価においても、本剤投与による明確なリスクは認められなかった。しかしながら、国内外の臨床試験において徐脈の有害事象が認められていることから、特に心疾患を有する患者においては本剤の投与開始時に患者の状態を十分に観察する必要がある旨、徐脈が認められた場合、 β -遮断薬、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤又は水分や電解質を補正する薬剤を投与している患者では、必要に応じてこれらの用量を調節する必要がある旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。海外 721 試験においてオクトレオチド製剤又は本剤を含むランレオチド製剤による治療を受けた患者において、心臓弁逆流の悪化又は新規発生のリスクは同程度であったこと、また、海外臨床試験における心エコー検査等の結果において心臓弁逆流の変化や心エコー検査の項目において変動がみられていないことから、本剤投与による明確なリスクは認められていないとの申請者の説明に特段の問題はないと考える。また、先端巨大症患者におけるソマトスタチンアナログによる徐脈の発現は血清 GH 濃度及び IGF-I 濃度の改善に伴って観察されるものの、心機能の悪化を伴わないことが報告されている (Colao A, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 17-23) ことから、徐脈自体が心機能に悪影響を与えているわけではないと考えるが、徐脈が認められた患者において徐脈作用等を有する併用薬を用いていた場合、その作用を増強する等の可能性があると考え。以上を踏まえ、心疾患を有する患者への投与及び徐脈が認められた場合の対応に関して注意喚起を行う旨の申請者の説明に特段の問題はないと考える。しかしながら、先端巨大症患者では心筋障害や心臓弁逆流が生じやすいことが報告されている (Colao A, *et al.*, *Endocrine Rev*, 2004; 25: 102-52) ことから、製造販売後調査において心機能への影響に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

3) 血糖コントロールへの影響

申請者は、以下のように説明している。本薬投与により、インスリン及び C-ペプチドを低下させることが海外薬力学試験 (173 試験) で確認されていることから、本剤投与により耐糖能異常を引き起こすことが予想される。一方、先端巨大症による GH 過剰分泌によりインスリン抵抗性を惹起することが知られており、本剤投与により GH の過剰分泌が是正されることにより耐糖能異常が改善される可能性もある。

¹⁰⁰ 1994 年 5 月 16 日 (本薬の国際誕生日) から 2010 年 5 月 31 日までのデータ。他の効能・効果を含む推定使用患者数は、製剤の販売数を 1 人当たりの年間利用本数で除して算出され、85675 人年が本薬投与を受けていると推定された。

国内 002 試験では、糖代謝調節に関連する有害事象として、血中ブドウ糖増加の有害事象が本剤 90 mg 群及び本剤 120 mg 群でそれぞれ 20.0 % (2/10 例) 2 件及び 9.1 % (1/11 例) 1 件に、グリコヘモグロビン増加の有害事象が本剤 120 mg 群に 9.1 % (1/11 例) 1 件に認められた。また、低血糖症の有害事象が本剤 60 mg 群で 9.1 % (1/11 例) 1 件、本剤 90 mg 群で 10.0 % (1/10 例) 1 件、血中ブドウ糖減少の有害事象が本剤 60 mg 群で 9.1 % (1/11 例) 1 件、本剤 120 mg 群で 9.1 % (1/11 例) 2 件認められた。

国内 003 試験では、グリコヘモグロビン増加の有害事象が 9.4 % (3/32 例) 3 件、耐糖能障害の有害事象が 9.4 % (3/32 例) 3 件認められた。また、低血糖症の有害事象が 3.1 % (1/32 例) 5 件認められた。

機構は、本剤投与時の糖代謝への影響について、糖尿病治療中の被験者と糖尿病と診断されていない被験者に分けて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 002 試験では 32 例中 9 例、国内 003 試験では 32 例中 9 例が糖尿病を合併していた。これらの糖尿病合併例のうち、002 試験では 4 例（すべてインスリン製剤使用、他剤を併用する 3 例を含む）、003 試験では 6 例（インスリン製剤使用 2 例、スルホニルウレア系薬剤（以下、「SU 剤」）使用 1 例、チアゾリジン系薬剤使用 1 例、 α -グルコシダーゼ阻害剤（以下、「 α -GI」）使用 1 例、ビグアナイド系薬剤（以下、「BG 剤」）使用 1 例）が糖尿病治療薬の投与を受けていた。糖尿病治療薬の併用あり及び併用なしのいずれの層においても、一部の被験者では本剤投与後に空腹時血糖値又は HbA1c のわずかな上昇を示したものの、全体として血糖コントロールの顕著な悪化はみられなかった。低血糖症又は血中グルコース減少の有害事象が認められたのは、002 試験ではインスリン製剤が併用されていた 3 例（BG 剤併用の 1 例及び α -GI と BG 剤併用例の 1 例を含む）、003 試験では SU 剤が併用されていた 1 例であった。低血糖症が生じた被験者では、低血糖症が発現する直前に糖尿病治療薬の用法・用量の変更はなく、患者自身が糖分を取得することで同日中に回復した。002 試験では糖尿病治療薬の併用なしの 1 例（本剤 120mg 群）に血中ブドウ糖増加及びグリコヘモグロビン増加の有害事象が認められ、003 試験ではインスリン製剤が併用されていた 2 例にコントロール不良の糖尿病及びグリコヘモグロビン増加の有害事象が各 1 例、糖尿病治療薬の併用なしの 1 例に耐糖能障害の有害事象が認められた。また、糖尿病と診断されていない被験者について、002 試験では 23 例中 2 例（本剤 90 mg 群）に血中ブドウ糖増加の有害事象が認められ、003 試験では 23 例中 4 例にグリコヘモグロビン増加と耐糖能障害の有害事象（各 2 例）が認められた。

本剤の海外 7 試験の併合データ²⁷における糖尿病の合併の有無のいずれかの集団で 10 % 以上に発現した有害事象は、表 67 のとおりであった。また、糖代謝に関連する有害事象について、血中ブドウ糖増加は合併なしで 2.8 % (8/285 例)、合併ありで 8.4 % (11/131 例)、グリコヘモグロビン増加は合併なしで 1.4 % (4/285 例)、合併ありで 3.8 % (5/131 例)、コントロール不良の糖尿病は合併なしで 0.0 % (0/285 例)、合併

ありで 1.5 % (2/131 例)、糖尿病は合併なしで 0.4 % (1/285 例)、合併ありで 6.9 % (9/131 例)、低血糖症は合併なしで 1.1 % (3/285 例)、合併ありで 4.6 % (6/131 例) であり、糖尿病患者では糖代謝に関連する有害事象が多かった。

表 67 糖尿病の合併の有無のいずれかの集団で 10 %以上に発現した有害事象 (海外 7 試験の併合データ)

事象名	糖尿病の合併なし (n=285)	糖尿病の合併あり (n=131)
有害事象全体	239 (83.9)	117 (89.3)
下痢	107 (37.5)	57 (43.5)
腹痛	50 (17.5)	29 (22.1)
悪心	29 (10.2)	17 (13.0)
便秘	18 (6.3)	15 (11.5)
胆石症	48 (16.8)	19 (14.5)
関節痛	12 (4.2)	16 (12.2)

発現例数 (発現割合%)

以上より、類薬と同様に、本剤の投与中はインスリン、グルカゴン及び GH 等のバランスが変化することにより、一過性の低血糖又は高血糖を伴うことがある旨を注意喚起する。特に、インスリン製剤及び経口血糖降下薬と本剤との併用時に血糖低下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれことがあるため、インスリン製剤及び経口血糖降下薬を投与している患者では、観察をしながら本剤を投与する必要がある旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。国内 002 試験では、血糖コントロールの悪化に係る有害事象が本剤 60 mg 群ではみられず、本剤 90 mg と 120 mg 群の糖尿病治療薬の併用なしの被験者で発現していることから、ソマトスタチンアナログの薬理作用により血糖コントロールが悪化した可能性は否定できないと考える。また、インスリン製剤や SU 剤等の併用時に低血糖症の発現も認められており、海外臨床試験においても、糖代謝に関する有害事象 (高血糖又は低血糖に関連する有害事象) が糖尿病患者で多い傾向が認められている。以上を踏まえ、本剤投与中の血糖コントロールに関して注意喚起を行うとの申請者の回答に問題はないと考えるが、製造販売後調査において血糖コントロールへの影響に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

4) 胃腸障害

申請者は、以下のように説明している。国内臨床試験 (002 試験及び 003 試験) 及び本剤の海外 7 試験の併合データ²⁷において、器官別大分類別の有害事象のうち「胃腸障害」が最も多く認められた。これらの臨床試験における胃腸障害に分類される有害事象の発現状況は、表 68 のとおりであった。白色便の有害事象のために本剤の減量を要した被験者が 003 試験で 2 例認められたが、それ以外の事象については、特に処置を必要とせずに本剤の投与が継続された。

表 68 胃腸障害の有害事象の発現状況（国内 002 試験、003 試験及び海外 7 試験の併合データ）

事象名	国内 002 試験 (n=32)	国内 003 試験 (n=32)	海外 7 試験の併合データ (n=416)
胃腸障害全体	24 (75.0)	26 (81.3)	235 (56.5)
下痢	11 (34.4)	17 (53.1)	164 (39.4)
白色便 ^{a)}	13 (40.6)	10 (31.3)	3 (0.7)
腹痛	4 (12.5)	3 (9.4)	79 (19.0)
上腹部痛	2 (6.3)	5 (15.6)	12 (2.9)
悪心	4 (12.5)	2 (6.3)	46 (11.1)
鼓腸	3 (9.4)	3 (9.4)	30 (7.2)
嘔吐	2 (6.3)	3 (9.4)	28 (6.7)
腹部膨満	4 (12.5)	2 (6.3)	6 (1.4)
腹部不快感	1 (3.1)	2 (6.3)	14 (3.4)
便秘	2 (6.3)	1 (3.1)	33 (7.9)
下腹部痛	1 (3.1)	2 (6.3)	3 (0.7)
硬便	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (0.2)

発現例数（発現割合%）

a) 海外 7 試験の併合データでは変色便の事象

国内臨床試験において重度の胃腸障害はみられなかった。本剤の海外 7 試験の併合データ²⁷において、発現割合が 1%以上であった重度の事象のうち、胃腸障害に分類される有害事象は、下痢 3.8%（16/416 例）、腹痛 2.4%（10/416 例）であった。そのうち、下痢は 2 例（0.5%）が重篤な有害事象とされ、1 例は副作用と判断された。白色便の有害事象は、海外臨床試験と比較して国内臨床試験で発現割合が高かった。これは国内の第 I 相試験の結果を受けて、診察時にこれらの有害事象の発現に特に注意して確認したことに起因すると推測された。国内外で発現割合が高かった胃腸障害の有害事象（下痢、白色便、腹痛）の発現時期については、下痢については 002 試験の 11 例中の 10 例、003 試験の 17 例中の 12 例、白色便については 002 試験の 13 例全例、003 試験の 10 例中の 9 例、腹痛については 002 試験の 4 例中の 3 例、003 試験の 3 例中の 1 例では、初回投与 28 日後以内であった。また、これらの有害事象の持続期間¹⁰¹（中央値（最小値-最大値）¹⁰²）については、002 試験及び 003 試験では、下痢 3.0 (1-22) 及び 3.0 (1-326)¹⁰² 日、白色便 3.0 (1-24) 及び 7.0 (3-413)¹⁰² 日及び腹痛 4.5 (1-7) 及び 5.0 (2-7) 日であった。

また、海外市販後データ¹⁰⁰では、器官別大分類の「胃腸障害」の有害事象は 488 件認められ、このうち 204 件は重篤であった。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において胃腸障害の有害事象が多く認められており、白色便の有害事象のために減量を要した症例も認められている。しかしながら、主な胃腸障害の有害事象である下痢、白色便、腹痛は投与間隔（4 週間）より短い期間で軽快又は回復しており、白色便で減量が必要となった症例以外では、特に処置を必要とせずに投与が継続されていたことから、患者の状態を十分に観察すること等について適切に情報提供されることを前提とすれば、安全性において大

¹⁰¹ 有害事象の転帰が回復又は軽快である場合の発現日から転帰確認日までの期間を持続期間と定義し、同一の症例で複数回発現した場合は各症例での持続期間の最大値で解析を行った。

¹⁰² 転帰が不変の症例については、カプラン - マイヤー法により持続期間の中央値と 95%信頼区間を算出した。

きな懸念はないと考えるが、製造販売後調査において引き続き胃腸障害に関して情報収集する必要があると考える。

5) 抗ランレオチド抗体及び過敏症反応

申請者は、以下のように説明している。ヒト血清中本薬濃度はRIA法を用いて測定しており、抗ランレオチド抗体が存在すると、放射性免疫沈降が増加するため血清中本薬濃度の測定が阻害される。抗ランレオチド抗体が存在しない場合、非特異的結合(NSB)は10%未満であるが、NSBが10%を超える場合は、抗体が存在する可能性がある。国内002試験において、抗ランレオチド抗体を初回投与日及び投与24週後に測定した結果、32例全例で陰性であった。抗ランレオチド抗体及び血清中ランレオチド濃度の集中測定施設によって行われた規定外の検査において、投与16週から22週まで抗体陽性となった被験者が32例中1例に認められた。当該被験者において、治験薬投与中に過敏症を含め抗体に起因すると考えられる副作用の発現はなく、平均血清GH濃度及び血清IGF-I濃度推移についても、抗体発現後も平均血清GH濃度の低下及び血清IGF-I濃度の正常化が認められた。国内003試験において、抗ランレオチド抗体をすべての治験薬投与日に測定した結果、32例中2例が抗体陽性であった。1例は投与16週後に、1例は投与20週後に抗体陽性となり、その後投与28週後まで継続して抗体陽性を示したが、投与52週後において抗体陽性を示した被験者はいなかった。海外臨床試験において抗ランレオチド抗体陽性を示した被験者は、717試験1例、076試験1例、709試験5例及び710試験4例(709試験で陽性であった3例を含む)であった。いずれの被験者も治験期間中に過敏症を含め抗体に起因すると考えられる副作用の発現はなく、抗体発現後も平均血清GH濃度の低下及び血清IGF-I濃度の正常化が認められた。海外6試験¹⁰³において、本剤投与後にNSBが10~30%であった被験者の割合は、反復投与時で5~14%であった。本剤投与後にNSBが30%を超えた被験者の割合は、076試験では6%(1/18例)、それ以外の試験でも4%未満であった。これらの試験において、抗体が発現したことによる有効性への影響はみられず、また、本剤を長期投与することにより抗体発現例数が増加する傾向もみられなかった。

海外市販後データ¹⁰⁰において過敏症反応とみられる事象は13件認められ、8件は血管神経性浮腫及び/又は口腔浮腫(3件)、皮膚及び皮下組織反応(3件)及び非特異性全身症状(2件)であった。このうち7件は先端巨大症の治療、6件は他の疾患の治療によるものであった。5件は重篤であった。非重篤な事象8件のうち1件は抗ヒスタミン薬で治療中で転帰が未回復であり、その後の転帰は不明であるが、残り7件については抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド等の治療又は必要に応じて本薬を

¹⁰³ 海外717試験、076試験、709試験、710試験、149試験(単回投与)、047試験(単回投与)。なお、海外7試験併合データとの違いは、被験者数が11例と少数であり抗体に関するデータが取得されなかった087試験が除かれている。

中止することにより後遺症なく回復した。なお、8 件のうち 1 件はオクトレオチド治療歴のある患者に本剤が投与された症例であったが、3 日後に回復した。

以上より、抗ランレオチド抗体の発現による本剤の有効性及び安全性への明らかな影響は認められなかったものの、製造販売後調査において、アレルギー症状等、抗体に起因すると考えられる有害事象が認められた患者に対して、必要に応じて抗ランレオチド抗体を測定する予定である。

機構は、抗ランレオチド抗体の発現による本剤の有効性及び安全性への明らかな影響は認められなかったとの申請者の説明を了承するものの、国内臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後調査において抗ランレオチド抗体及び過敏症に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

6) 注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。注射部位反応について、国内 001 試験、002 試験及び 003 試験（以下同順）において発現した主な局所反応の有害事象とその発現割合は、注射部位硬結が 100.0 %（18/18 例）、53.1 %（17/32 例）及び 34.4 %（11/32 例）、注射部位疼痛が 22.2 %（4/18 例）、15.6 %（5/32 例）及び 12.5 %（4/32 例）、注射部位そう痒感が 33.3 %（6/18 例）、9.4 %（3/32 例）及び 12.5 %（4/32 例）であり、いずれも副作用と判断された。これらの事象に関して死亡例及び重篤なものはなく、002 試験の注射部位そう痒感（1 例）を除くすべての事象が軽度と判断された。発現割合が高かった局所反応の有害事象（注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位そう痒感）の発現時期は、注射部位硬結については 002 試験の 17 例中 9 例、003 試験の 11 例中 7 例、注射部位疼痛については 002 試験の 5 例全例、003 試験の 4 例中 2 例、注射部位そう痒感については 002 試験の 3 例中 2 例、003 試験の 4 例中 2 例では初回投与 28 日後以内であった。002 試験及び 003 試験（以下同順）における各事象の持続時間¹⁰¹の中央値(最小値-最大値)は、注射部位硬結 98.5(56-141)¹⁰² 及び 167.0(64-232)¹⁰² 日、注射部位疼痛 8.0 (1-57) 及び 2.5 (1-8) 日、注射部位そう痒感 19.0 (7-57) 及び 7.5 (2-36) 日であった。002 試験及び 003 試験において、注射部位硬結、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感を発現した例数は、経時的に減少した。

本剤の海外 7 試験の併合データ²⁷において、局所反応の有害事象のうち、重篤な事象はなかった。局所反応の有害事象による中止例は、416 例中 3 例（注射部位硬結、注射部位疼痛、末梢性浮腫）であり、注射部位硬結及び注射部位疼痛は副作用と判断された。

海外市販後データ¹⁰⁰において、最も多く報告された副作用は器官別大分類の「一般・全身障害および投与部位の状態」であり（505 件）、このうち多く報告された注射部位に関する事象は、注射部位結節（129 件）及び注射部位疼痛（69 件）であった。

推定使用患者数（85675 患者年）から判断すると、発現率は高いものではないと考える。

機構は、重篤な注射部位反応はみられておらず、また投与中止に至った注射部位反応も少なかったことから、臨床的に大きな問題となるような懸念はないと考えるものの、国内臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後調査において注射部位反応に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

7) 甲状腺機能への影響

申請者は、以下のように説明している。国内 002 試験において、甲状腺機能低下症（中等度）の有害事象及び血中甲状腺刺激ホルモン減少（軽度）の有害事象が本剤 90 mg 群の 32 例中各 1 例に認められた。また、国内 003 試験において、血中甲状腺刺激ホルモン減少（軽度）の有害事象が 32 例中 2 例に認められた。これらはすべて副作用と判断された。

本剤の海外 7 試験の併合データ²⁷において、416 例中 1 例に原発性甲状腺機能低下症、1 例に甲状腺機能亢進症の有害事象がみられた。原発性甲状腺機能低下症は副作用と判断された。甲状腺に関連する有害事象により治験を中止したのは、甲状腺癌の 1 例のみであり、治験薬との因果関係は否定された。

海外市販後データ¹⁰⁰において、先端巨大症患者の 1 例に副作用として血中甲状腺刺激ホルモン増加（重篤）及び甲状腺機能低下症（非重篤）が各 1 件報告された（いずれも 85675 患者年当たり 1 件以下）。

以上のように、少数例ではあるものの先端巨大症患者において甲状腺機能の低下が認められたことから、甲状腺関連の所見が認められた場合には甲状腺機能検査を行う必要がある旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤の国内外の臨床試験において、血中甲状腺刺激ホルモン減少が認められた例数は少数例であり、程度も軽度であったことから、本剤投与中に甲状腺機能を定期的にモニターするまでの必要性は高いとはいえず、甲状腺関連の所見が認められた場合に甲状腺機能検査を行う必要がある旨を注意喚起するとの申請者の説明を了承した。しかしながら、臨床試験の検討例数が限られていることから、製造販売後調査において甲状腺機能への影響に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

8) 下垂体腫瘍サイズへの影響

機構は、下垂体腫瘍サイズが増大した被験者について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験（002 試験及び 003 試験）では、MRI 又は CT 検査により下垂体腫瘍サイズを測定し（002 試験：初回投与日及び投与

24 週後、003 試験：初回投与日、投与 28 週後及び投与 52 週後）、中央判定を行った。国内 002 試験では、初回投与日と比較して投与 24 週後に評価可能であった症例は 32 例中 19 例であり、そのうち 1 例が「80 %以上の縮小」、5 例が「50 %以上の縮小」、4 例が「30 %以上の縮小」、9 例が「不変」と判定され、増大した症例はなかった。国内 003 試験では、投与 28 週後に評価可能であったのは 31 例中 24 例であり、そのうち 2 例が「50 %以上の縮小」、6 例が「30 %以上の縮小」、14 例が「不変」、2 例が「増大」と判定された。また、国内 003 試験の投与 52 週後に評価可能であったのは 29 例中 22 例であり、そのうち 3 例が「50 %以上の縮小」、4 例が「30 %以上の縮小」、15 例が「不変」と判定され、増大した症例はなかった。投与 28 週後に「増大」と判定された 2 例のうち、1 例¹⁰⁴は治験薬の効果が認められず投与 28 週後に治験中止となった。他の 1 例は治験担当医師により初回投与日から状態の変化がなく継続に問題ないと判断され治験が継続され、投与 52 週後での評価では「不変」と判定された。

機構は、以下のように考える。本剤投与により下垂体腫瘍が縮小する症例もみられているものの、当該効果は腫瘍の性質に依存していると考えられ、国内 003 試験では本剤の効果が認められず下垂体腫瘍サイズが増大したため中止された症例もいたことを踏まえると、腫瘍の進展が認められた場合には他の治療法に切り替える等の適切な処置を行う旨の注意喚起がなされることは適切と考えるが、製造販売後調査において腫瘍への影響（進展の有無等）に関して引き続き情報収集することが望ましいと考える。

(4) 効能・効果について

機構は、検討例数は限られているものの、先端巨大症及び下垂体性巨人症における本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えないと考えること（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えること（「(3) 安全性について」の項を参照）から、本剤の効能・効果を先端巨大症及び下垂体性巨人症とすることに大きな問題はないと考える。

(5) 用法・用量について

機構は、国内外の臨床試験成績の類似性を踏まえ、用法・用量の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。先端巨大症患者の治療において、血清 GH 濃度が 2.5 ng/mL 未満（血清 GH 濃度測定の較正標品の違い¹⁰⁵を考慮した場合、国内臨床試験

¹⁰⁴ 高プロラクチン血症を合併しており、前治療薬としてドパミン作動薬（カベルゴリン）を投与されていたが、本試験組入れ前にドパミン作動薬は中止された。

¹⁰⁵ 海外 717 試験では較正標品として下垂体抽出 GH（WHO 80/505）が使用され、国内 002 試験及び 003 試験ではリコンビナント GH（WHO 98/574）が使用されている。下垂体抽出 GH（WHO 80/505）を標準に較正した場合の GH 値（x）とリコンビナント GH（WHO 98/574）を標準に較正した場合の GH 値（y）には、 $y=0.56x-0.01$ の関係式が Nicols Institute Diagnostics 社により説明されている。

では 1.4 ng/mL に相当) 又は血清 IGF-1 濃度が正常化すると、一般人口と比較して死亡率に差がなくなることが報告されている (Orme SM, *et al.*, *J Endocrinol Metab*, 1998; 83: 2730-4, Holdaway IM, *et al.*, *Eur J Endocrinol*, 2008; 159: 89-95)。血清 GH 濃度を 2.5 ng/mL (国内の 1.4 ng/mL に相当) 以下にするために必要な血清中ランレオチド濃度は、海外 717 試験から算出された結果では 0.95 ng/mL (中央値) であった。海外 076 及び 717 試験において、本剤 90 mg を初回投与した際の血清中本薬濃度の最低値はそれぞれ 0.973±0.199 及び 1.127±0.430 ng/mL であり、平均血清 GH 濃度を 2.5 ng/mL 以下にするのに必要な中央値 (0.95 ng/mL) に近い濃度に達していたことから、開始用量として設定された 90 mg は適切であると考えられる。国内 002 試験では、本剤 60、90 又は 120 mg の 4 週毎の臀部の深部皮下への投与により、用量に応じた平均血清 GH 濃度の低下率の上昇が示され、国内 003 試験において開始用量を 90 mg とし、60 mg～120 mg の範囲で患者の病態に応じて用量調節しながら長期投与した場合の効果の持続が認められた (表 46 及び表 61)。安全性について、用量と有害事象の発現割合の関係は明確ではなかった (表 36 及び表 48)。治療に 120 mg を必要とする患者がいる一方、副作用発現のため 60 mg への減量が必要な患者や 60 mg でも有効性が得られる患者が存在することから、開始用量は 90mg、推奨用量範囲は 60～120 mg と考えられた。

投与間隔と用量調節のタイミングについては、4 週毎に 1 回、4 回投与することで血中薬物濃度がほぼ定常状態に到達したこと、国内 002 試験での用量反応関係に基づき、国内 003 試験において開始用量を 90 mg と設定し、投与開始から 4 週毎に 1 回、4 回投与した後に用量調節した結果、長期にわたり治療管理することが可能であったことから、4 週毎に 1 回、3 ヶ月間皮下投与し、その後は患者の病態に応じて 60 mg、90 mg 又は 120 mg を 4 週毎に投与することで問題はないと考えた。

海外臨床試験において、本剤 120 mg で 6 週又は 8 週に投与間隔を延長した際の有効性を検討することを目的に、046 試験、077 試験¹⁰⁶及び 169 試験¹⁰⁷が実施され、米国ではこれら 3 試験、仏国では 046 試験及び 077 試験の結果に基づき、本剤 60 mg 又は 90 mg でコントロールが得られている患者では本剤 120 mg で 6 週又は 8 週に投与間隔を延長できる旨が添付文書に記載されており、現在では本剤の承認国のほとんどすべての国においてこれらの投与が認められている。臨床試験成績から、本剤投与時の薬物動態及び有効性に国内外で類似性が認められていることから、用法・用量には基本的な用法である 4 週毎の投与間隔を記載するものの、用法・用量に関する使用上の注意の項に、患者の状態に応じて投与間隔を延長できる可能性がある旨を記載することにより、本邦においても患者の利便性は向上すると考える。

¹⁰⁶ 手術以外の治療を受けていない外国人先端巨大症患者を対象に、本剤 120 mg を 8 週毎に 1 回計 3 回投与した後、投与 16 週の血清 GH 濃度に基づいて、血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 以下の場合には 8 週毎に 1 回計 3 回投与、2.5 µg/L 超 5 µg/L 以下の場合には 6 週毎に 1 回計 4 回投与、5 µg/L 超の場合には 4 週毎に 1 回計 7 回投与し、本剤 120 mg 投与時の有効性及び安全性を 46～48 週間検討する非盲検試験 (参考資料)。

¹⁰⁷ 046 試験の延長試験 (参考資料)。最大 16 回投与することとされた。

注射部位については、海外 038 試験において外国人健康成人に本剤を筋肉内又は皮下投与した結果、局所忍容性は筋肉内投与の方が皮下投与より良好であったものの、初期の血清中本薬濃度の上昇の程度は皮下投与の方が筋肉内投与よりも小さかった。海外 047 試験において外国人健康成人に本剤を上腕部、腹部壁及び臀部に単回深部皮下投与し、各投与部位における局所忍容性を評価した結果、薬物動態は腹部壁投与又は上腕部投与と臀部投与で大きな違いはみられなかったが、臀部に投与した時の注射部位硬結の頻度が他の投与部位と比較して低かった。以上より、深部皮下に投与することが最適であり、注射部位は上腕部及び腹部壁よりも臀部が適していると考え、国内臨床試験では臀部に皮下投与した。なお、国内外の投与方法は同一であり、いずれも注射針全長（又は許容される深さ）を皮膚面に垂直に根元まで刺し込み、深部への皮下投与となるように投与を行った。また、海外臨床試験（150 試験¹⁰⁸）では大腿部への深部皮下投与も行ったが、平均血清 GH 濃度、血清 IGF-I 濃度が初回投与日と同様にコントロールされることが確認された。注射部位反応及び有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

以上より、薬物動態及び投与部位での忍容性の観点から、本剤は臀部の深部皮下に投与することが望ましいと考える。なお、本剤が 4 週毎に 1 回投与の徐放性製剤であること及び注射方法について情報提供資料を作成し、適正使用の推進を図る予定である。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績を踏まえると、開始用量を 90 mg として 4 週毎に 3 ヶ月間皮下に注射し、その後は患者の病態に応じて 60 mg、90 mg 又は 120 mg を 4 週毎に投与することに問題はないと考える。しかしながら、用法・用量として注射部位を臀部と記載されていることについては、実際の注射部位は臀部の上部外側である旨が注意喚起されており、その部位に一時的に投与が困難となった場合に治療に支障をきたすことのないような配慮が必要と考える。一方、海外臨床試験では大腿部への深部皮下投与も可能であることが確認されている。以上を踏まえると、用法・用量として注射部位を限定せず、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、臀部への深部皮下投与に関する注意喚起を行なうことが妥当と考える。なお、患者の病態が良好である場合に、投与間隔の延長を可能とすることについては、国内外の薬物動態及び有効性に大きな違いがみられていないこと、本剤の承認国の多くで認められていることを踏まえると、患者の状態を十分観察し慎重に判断されることを前提とすれば大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査において投与間隔を延長したときの安全性及び有効性について情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい（国内外の類似性について、薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 国内外の薬物動態の比較」、

¹⁰⁸ 本剤（60、90 及び 120 mg）を少なくとも 4 ヶ月間投与され、初回投与日の 4 週間以内の血清 GH 濃度が 10 µg/L 以下である外国人先端巨大症患者を対象に、本剤を大腿部又は臀部に 40 週間深部皮下投与した非盲検試験（参考資料）。

有効性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (1) 固定用量での国内外の有効性の比較」の項を参照)。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。高度慢性腎機能障害患者における IR 剤投与時の薬物動態を検討した海外試験 (011 試験) において健康成人と比較して AUC_{inf} の増加が認められたものの、高度慢性腎機能障害患者と健康成人とで安全性に大きな違いはみられなかった。本剤を投与した国内 002 試験及び 003 試験において、腎機能障害の程度¹⁰⁹が軽度の腎機能障害患者は、002 試験で 8 例、003 試験で 11 例であった。中等度の腎機能障害患者は 002 試験の 1 例のみであった。

安全性について、002 試験及び 003 試験の腎機能障害別の有害事象の発現状況は表 69 及び表 70 のとおりであり、有害事象の発現状況において、腎機能障害の有無により大きな違いはみられなかった。

表 69 腎機能正常患者及び軽度腎機能障害患者における有害事象の程度別の発現状況 (国内 002 試験、003 試験)

有害事象の程度	国内 002 試験 (n=32)		国内 003 試験 (n=32)	
	腎機能正常患者 (n=23)	軽度腎機能障害患者 (n=8)	腎機能正常患者 (n=21)	軽度腎機能障害患者 (n=11)
軽度	22 (95.7)	8 (100.0)	17 (81.0)	11 (100.0)
中等度	13 (56.5)	3 (37.5)	16 (76.2)	8 (72.7)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)

表 70 腎機能正常患者又は軽度腎機能障害患者のいずれかで 20%以上に発現した有害事象 (国内 002 試験、003 試験)

事象名	国内 002 試験 (n=32)		国内 003 試験 (n=32)	
	腎機能正常患者 (n=23)	軽度腎機能障害患者 (n=8)	腎機能正常患者 (n=21)	軽度腎機能障害患者 (n=11)
有害事象全体	23 (100.0)	8 (100.0)	18 (85.7)	11 (100.0)
白色便	8 (34.8)	4 (50.0)	4 (19.0)	6 (54.5)
下痢	9 (39.1)	2 (25.0)	11 (52.4)	6 (54.5)
腹痛	2 (8.7)	2 (25.0)	3 (14.3)	0 (0.0)
鼓腸	1 (4.3)	2 (25.0)	2 (9.5)	1 (9.1)
嘔吐	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (4.8)	2 (18.2)
注射部位硬結	11 (47.8)	5 (62.5)	8 (38.1)	3 (27.3)
注射部位そう痒感	1 (4.3)	2 (25.0)	2 (9.5)	2 (18.2)
倦怠感	2 (8.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	4 (36.4)
胆石症	2 (8.7)	3 (37.5)	8 (38.1)	3 (27.3)
鼻咽頭炎	4 (17.4)	1 (12.5)	7 (33.3)	7 (63.6)
脱毛症	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (45.5)

発現例数 (発現割合%)

¹⁰⁹ 腎機能障害の重症度は、投与開始前の血清クレアチニン値 (以下、「sCr」) を用いて、eGFR 値を算出し、以下のように分類した。

軽度: $60 \leq eGFR < 89$ 、中等度: $30 \leq eGFR < 59$ 、重度: $15 \leq eGFR < 29$ 、腎不全: $eGFR < 15$ 。

eGFR の計算式は、日本人の場合、 $eGFR \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times sCr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times (0.739 : \text{女性の場合})$ 。

コーカシアン又はアフリカ系アメリカ人の場合、 $eGFR \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 186 \times sCr^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} \times (0.742 : \text{女性の場合}) \times (1.210 : \text{アフリカ系アメリカ人の場合})$ 。

海外 717 試験及び 081 試験における腎機能障害別の有害事象の発現状況は表 71 及び表 72 のとおりであり、認められた有害事象について、腎機能障害の有無により大きな違いはみられなかった。

表 71 腎機能正常患者及び軽度及び中等度腎機能障害患者における有害事象の程度別の発現状況
(海外 717 試験、081 試験)

有害事象の程度	海外 717 試験 (n=107)			海外 081 試験 (n=63)		
	腎機能正常患者 (n=77)	軽度腎機能障害患者 (n=23)	中等度腎機能障害患者 (n=2)	腎機能正常患者 (n=31)	軽度腎機能障害患者 (n=27)	中等度腎機能障害患者 (n=4)
軽度	65 (84.4)	17 (73.9)	2 (100.0)	24 (77.4)	23 (85.2)	3 (75.0)
中等度	54 (70.1)	18 (78.3)	2 (100.0)	17 (54.8)	20 (74.1)	3 (75.0)
重度	22 (28.6)	8 (34.8)	2 (100.0)	7 (22.6)	7 (25.9)	2 (50.0)

発現例数 (発現割合%)

表 72 腎機能正常患者又は軽度腎機能障害患者のいずれかで 20%以上に発現した有害事象 (海外 717 試験、081 試験)

事象名	海外 717 試験 (n=107)			海外 081 試験 (n=63)		
	腎機能正常患者 (n=77)	軽度腎機能障害患者 (n=23)	中等度腎機能障害患者 (n=2)	腎機能正常患者 (n=31)	軽度腎機能障害患者 (n=27)	中等度腎機能障害患者 (n=4)
有害事象全体	70 (90.9)	22 (95.7)	2 (100.0)	29 (93.5)	26 (96.3)	3 (75.0)
洞性徐脈	7 (9.1)	5 (21.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	34 (44.2)	13 (56.5)	1 (50.0)	19 (61.3)	14 (51.9)	3 (75.0)
腹痛	13 (16.9)	1 (4.3)	0 (0.0)	9 (29.0)	8 (29.6)	2 (50.0)
注射部位疼痛	4 (5.2)	5 (21.7)	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	1 (25.0)
胆石症	28 (36.4)	5 (21.7)	0 (0.0)	6 (19.4)	4 (14.8)	1 (25.0)

発現例数 (発現割合%)

本剤の海外 7 試験の併合データ²⁷において、腎不全を合併していた被験者は 3 例であり、そのうち 2 例では本剤、1 例ではオクトレオチドの徐放性製剤が投与された。本剤が投与された 2 例では 22 件の有害事象が発現し、このうち 15 件は副作用と判断された。また、その 1 例に重篤な有害事象 (脳虚血) が発現し治験中止となったが、治験薬との因果関係は否定された。その他の有害事象は、中等度の下痢 (1 例 1 件) を除き、すべて軽度であった。

以上のように、腎機能障害患者における安全性に本剤が及ぼす影響は小さいと考えるが、前述したように高度慢性腎機能障害患者における IR 投与時の薬物動態を検討した海外 011 試験において AUC_{inf} の増加が認められていることから、代謝が遅延する可能性を考慮し、中等度以上の腎機能障害患者では 60 mg を開始用量とする旨を注意喚起する予定である。

機構は、中等度以上の腎機能障害患者では 60 mg を開始用量とする旨を注意喚起することは妥当と考えるが、国内外の臨床試験のほとんどの症例は腎機能障害の程度が軽度であり、中等度以上の腎機能障害患者の検討例数が限られていること、国内ガイドラインでは腎疾患を合併した患者では血清 IGF-I 濃度が高値を示さないことがある旨が記載されており、用量調節の際には考慮する必要があることから、製造販売後調査において腎機能障害患者における安全性に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

2) 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。軽度及び中等度肝機能障害者における IR 剤投与時の薬物動態を検討した海外 013 試験⁷⁶では、AUC_{inf}の増加は認められなかった（AUC_{inf}：健康成人、軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者において、それぞれ 22.45、20.22 及び 19.43 ng・h/mL）。また、中等度及び高度肝機能障害者における IR 剤投与時の薬物動態を検討した海外 701 試験では健康成人と比較して AUC_{inf}の増加が認められたものの、安全性上の懸念が示唆されるような重要な所見はみられなかった。本剤を投与した国内 002 試験及び 003 試験では、肝機能障害¹¹⁰を合併する患者はいなかった。本剤の海外 7 試験の併合データ²⁷では、23 例の患者が肝機能障害¹¹⁰を合併していた。

安全性について、肝機能障害患者 23 例の全例に 307 件の有害事象が発現した。軽度の肛門周囲痛/下痢/悪心/腹痛/ほてりが発現した 1 例及び軽度の注射部位硬結が発現した 1 例では治験中止となり、いずれの事象も副作用と判断された。死亡例はなく、重篤な有害事象は 4 例に 9 件（大腸炎/下垂体の良性腫瘍、心筋虚血/評価不能の事象/冠血管造影/冠動脈バイパス、小球性貧血/虚血性脳卒中、気管支炎）発現したが、大腸炎を除き治験薬との因果関係は否定された。肝機能障害患者における有害事象と全体での有害事象の発現状況に大きな違いはなく、肝機能障害患者で顕著に発現割合が高くなる有害事象は認められなかった。

以上のように、肝機能障害患者における安全性に大きな問題はないと考えるが、前述したように海外 701 試験で AUC_{inf}の増加が認められていることから、代謝が遅延する可能性を考慮し、中等度以上の肝機能障害患者では 60 mg を開始用量とする旨を注意喚起する予定である。

機構は、中等度以上の肝機能障害患者では 60 mg を開始用量とする旨を注意喚起することは妥当と考えるが、本剤の用量調節の判定及び有効性評価の観点において重要な指標である IGF-I の主たる産生臓器が肝臓であり、国内ガイドラインでは肝疾患を合併する患者では血清 IGF-I 濃度が高値を示さないことがある旨が記載されており、用量調節の際には考慮する必要があることから、製造販売後調査において肝機能障害患者における安全性に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

3) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。高齢者における IR 剤投与時の薬物動態を検討した海外 012ELD 試験において、若年健康成人と高齢者では C_{max} 及び AUC_{inf} に違いはみられず、重篤な有害事象及び臨床検査項目で重大な変化はみられなかった。本

¹¹⁰ MedDRA の SMQ 「IMPAIRED HEPATIC FUNCTION」に該当する事象から判断された。

剤を投与した国内 002 試験及び 003 試験における高齢者（65 歳以上）の例数は、002 試験では 4 例、003 試験で 3 例であった。

安全性について、国内 002 試験又は 003 試験における年齢別の有害事象の発現状況は、表 73 及び表 74 のとおりであり、高齢者に特有の事象はみられなかった。

表 73 年齢別の有害事象の発現状況（国内 002 試験、003 試験）

事象の程度	国内 002 試験 (n=32)		国内 003 試験 (n=32)	
	65 歳未満 (n=28)	65 歳以上 (n=4)	65 歳未満 (n=29)	65 歳以上 (n=3)
軽度	27 (96.4)	4 (100.0)	25 (86.2)	3 (100.0)
中等度	14 (50.0)	3 (75.0)	21 (72.4)	3 (100.0)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）

表 74 いずれかの試験の 65 歳以上で 2 例以上に発現した有害事象（国内 002 試験、003 試験）

事象名	国内 002 試験		国内 003 試験	
	65 歳未満 (n=28)	65 歳以上 (n=4)	65 歳未満 (n=29)	65 歳以上 (n=3)
有害事象全体	28 (100.0)	4 (100.0)	27 (93.1)	3 (100.0)
白色便	11 (39.3)	2 (50.0)	7 (24.1)	3 (100.0)
悪心	2 (7.1)	2 (50.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
注射部位硬結	15 (53.6)	2 (50.0)	11 (37.9)	0 (0.0)
胆石症	5 (17.9)	0 (0.0)	9 (31.0)	2 (66.7)
低血糖症	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (3.4)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）

本剤の海外 7 試験の併合データ²⁷での年齢別の有害事象の発現状況は表 75 のとおりであり、年齢層による大きな違いは認められなかった。

表 75 いずれかの年齢層で 10%以上に発現した有害事象（海外 7 試験の併合データ）

事象名	40 歳未満 (n=69)	40 歳以上 66 歳未満 (n=275)	66 歳以上 75 歳未満 (n=54)	75 歳以上 (n=18)
有害事象全体	60 (87.0)	236 (85.8)	44 (81.5)	16 (88.9)
下痢	20 (29.0)	120 (43.6)	18 (33.3)	6 (33.3)
腹痛	14 (20.3)	52 (18.9)	9 (16.7)	4 (22.2)
便秘	4 (5.8)	14 (5.1)	10 (18.5)	5 (27.8)
鼓腸	5 (7.2)	15 (5.5)	8 (14.8)	2 (11.1)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)
血中ナトリウム減少	2 (2.9)	10 (3.6)	3 (5.6)	2 (11.1)
体重減少	0 (0.0)	9 (3.3)	3 (5.6)	4 (22.2)
注射部位疼痛	0 (0.0)	12 (4.4)	4 (7.4)	2 (11.1)
注射部位腫脹	0 (0.0)	5 (1.8)	0 (0.0)	3 (16.7)
疲労	3 (4.3)	10 (3.6)	2 (3.7)	2 (11.1)
胸痛	0 (0.0)	6 (2.2)	1 (1.9)	2 (11.1)
胆石症	11 (15.9)	48 (17.5)	7 (13.0)	1 (5.6)
胆管拡張	0 (0.0)	4 (1.5)	0 (0.0)	3 (16.7)
浮動性めまい	3 (4.3)	9 (3.3)	4 (7.4)	2 (11.1)
関節痛	2 (2.9)	22 (8.0)	2 (3.7)	2 (11.1)
洞性徐脈	0 (0.0)	7 (2.5)	4 (7.4)	2 (11.1)
脱毛症	0 (0.0)	12 (4.4)	4 (7.4)	2 (11.1)
高血圧	1 (1.4)	12 (4.4)	4 (7.4)	3 (16.7)
不眠症	0 (0.0)	4 (1.5)	1 (1.9)	2 (11.1)
転倒	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.9)	2 (11.1)
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)
悪心	7 (10.1)	28 (10.2)	9 (16.7)	2 (11.1)
尿路感染	3 (4.3)	9 (3.3)	4 (7.4)	2 (11.1)

発現例数（発現割合%）

機構は、高齢者において特段の安全性上の懸念がないとの申請者の説明を了承するものの、高齢者の検討例数が限られていることから、製造販売後調査において高齢者の安全性に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

(7) 製造販売後調査の計画について

申請者は、以下のように説明している。本剤の対象である先端巨大症及び下垂体性巨人症の国内患者数がそれぞれ 815 人及び 28 人と希少であることから、本剤が投与されるすべての患者を対象に、観察期間 3 年間（調査期間 6 年間）の本剤の使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした特定使用成績調査の実施を計画している。有効性については、国内臨床試験と同様に、血清 GH 濃度、血清 IGF-I 濃度、臨床症状について検討し、安全性については、胆道系障害の確認のため腹部（胆嚢）エコー検査データ、腺腫等の大きさの変化を検出するため頭部 CT 及び MRI 検査データ、副作用の発現状況を収集する。

機構は、当該特定使用成績調査について、現時点で大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査の内容については申請者にさらなる検討を求めているところであり、詳細は専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(8) 販売名について

本剤の販売名について、申請者より以下のように変更する旨の申し出があった。

承認申請時	変更後（下線部削除）
ソマチュリン <u>オートゲル</u> 皮下注 60 mg	→ ソマチュリン皮下注 60 mg
ソマチュリン <u>オートゲル</u> 皮下注 90 mg	→ ソマチュリン皮下注 90 mg
ソマチュリン <u>オートゲル</u> 皮下注 120 mg	→ ソマチュリン皮下注 120 mg

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、日本人での検討症例が限られていること、本剤は長期に亘って使用される薬剤であること等から、本剤が投与される全例を対象とした製造販売後調査において安全性及び有効性を検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 5 月 16 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ソマチュリン皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 120 mg (ソマチュリンオートゲル皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 120 mg から変更)
- [一 般 名] ランレオチド酢酸塩
- [申 請 者 名] 帝人ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 23 年 9 月 28 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、先端巨大症及び下垂体性巨人症は、本邦における年間発生率が 100 万人あたり 3~4 人又は 5.3 人と推定されている希少疾患であることから、海外臨床試験成績等を含めて評価する必要があると考えた。固定用量での国内外の有効性の比較、用量調節での国内外の有効性の比較、前治療薬からの切り替え時の有効性、下垂体性巨人症患者における有効性について検討を行った結果、国内臨床試験において、一定の効果が認められていること（表 46 及び表 61）、国内外における本剤の有効性に大きな違いはみられていないことから、本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えないと考えた。なお、前治療薬から本剤への切り替え時の有効性、下垂体性巨人症の患者における有効性については、検討例数が限られていることから、製造販売後調査において情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査において引き続き情報収集するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間 3 年間）において、本剤が投与されたすべての先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象に、本剤の有効性（血清 GH 濃度、血清 IGF-I 濃度、臨床症状の変化等）、前治療薬、併用薬及び併用療法（非薬剤）に関する情報を収集する予定である。

機構は、回答を了承した。

(2) 安全性について

国内 002 試験（表 36）及び 003 試験（表 48）並びに海外 717 試験（表 43）及び 081 試験（表 51）における有害事象及び副作用の発現状況や海外市販後データから、本剤投与時の安全性は許容可能と考えた。但し、胆石症、心機能への影響、血糖コントロールへの影響、胃腸障害等について個別に検討した結果、製造販売後調査において引き続きそれらに関して情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査においてそれらに関して引き続き情報収集するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。添付文書において適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において胆道系障害、胃腸障害、徐脈、注射部位反応、過敏症反応等に関する有害事象、甲状腺機能（FT₃、FT₄、TSH）、12 誘導心電図、血糖コントロール（血糖値、HbA1c）、腫瘍サイズへの影響に関する情報を収集する予定である。

機構は、大きな問題はないと考え回答を了承した（「(6) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）。

(3) 効能・効果について

機構は、検討例数は限られているものの、先端巨大症及び下垂体性巨人症における本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えないと考えること、安全性は許容可能と考えることから、本剤の効能・効果を先端巨大症及び下垂体性巨人症とすることに大きな問題はないと考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、国内外の臨床試験成績を踏まえると、開始用量を 90 mg として 4 週毎に 3 ヶ月間皮下に注射し、その後は患者の病態に応じて 60 mg、90 mg 又は 120 mg を 4 週毎に投与することに問題はないと考えた（腎機能及び肝機能障害患者における開始用量については、「(5) 特別な患者集団について」の項を参照）。しかしながら、用法・用量として注射部位を臀部と記載されていることについては、実際の注射部位は臀部の上部外側である旨が注意喚起されており、その部位に一時的に投与が困難となった場合に治療に支障をきたすことのないような配慮が必要であると考えた。一方、海外臨床試験では大腿部への深部皮下投与も可能であることが確認されている。以上を踏まえると、用法・用量として注射部位を臀部と限定せず、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、臀部への深部皮下投与に関する注意喚起を行うことが妥当と考えた。なお、患者の病態が良好である場合に、投与間隔の延長を可能とすることについては、国内外の薬物動態及び有効性に大きな違いがみられていないこと、本剤の承認国の多くで認められていることを踏まえると、患者の状態を十分観察し慎重に判断されることを前提とすれば大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査において投与間隔を延長したときの安全性及び有効性について情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を

以下のように変更するとともに、製造販売後調査において投与間隔を延長したときの安全性及び有効性について情報収集するよう申請者に求めた。

申請者から以下のように変更する旨の回答がなされ、また、製造販売後調査において投与間隔を延長したときの安全性及び有効性について情報収集するとの回答がなされたことから、機構は回答を了承した。

(変更後)

【用法・用量】 (下線部変更)

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】 (以下の内容を追記)

- ・ 注射部位は原則として臀部の上部外側とすること。投与の際は、深部皮下への投与となるよう注射針を皮膚面に垂直に根元又は許容される深さまで素早く刺すこと。投与毎に注射部位を左右交互に変え、同一部位へ連続して注射しないよう、局所を十分観察して投与すること。
- ・ 本剤 60 mg 又は 90 mg にて良好で安定した状態を示す患者には、本剤 120 mg に用量変更し、投与間隔をそれぞれ 8 週毎又は 6 週毎に延長できる場合があるが、延長する際には患者の状態を十分観察しながら投与すること。

(5) 特別な患者集団について

機構は、以下のように考えた。中等度以上の腎機能障害患者では 60 mg を開始用量とする旨を注意喚起することは妥当と考えるが、国内外の臨床試験のほとんどの症例は腎機能障害の程度が軽度であり、中等度以上の腎機能障害患者の検討例数が限られていること、国内ガイドラインでは腎疾患を合併した患者では血清 IGF-I 濃度が高値を示さないことがある旨が記載されており、用量調節の際には考慮する必要があることから、製造販売後調査において腎機能障害患者における安全性に関して引き続き情報収集する必要があると考えた。また、中等度以上の肝機能障害患者についても 60 mg を開始用量とする旨を注意喚起することは妥当と考えるが、本剤の用量調節の判定及び有効性評価の観点において重要な指標である IGF-I の主たる産生臓器が肝臓であり、国内ガイドラインでは肝疾患を合併する患者では血清 IGF-I 濃度が高値を示さないことがある旨が記載されており、用量調節の際には考慮する必要があることから、製造販売後調査において肝機能障害患者における安全性に関して引き続き情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査において腎機能及び肝機能障害患者における安全性に関して情報収集するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎機能障害患者、肝機能障害患者における安全性及び有効性に関しては、長期使用に関する特定使用成績調査で得られた症例の中からそ

れぞれに該当する症例を抽出して検討する。腎機能障害患者については、年齢、性別、血清クレアチニン値等を調査項目として設定し、eGFR から障害の程度を把握する。肝機能障害患者については、ALT、AST、ビリルビン、 γ -GTP 等を調査項目として設定する。なお、高齢者における安全性及び有効性についても確認する予定である。

機構は、回答を了承した。

(6) 製造販売後調査の計画について

機構は、本剤が投与されるすべての患者を対象にした本剤の使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間 3 年間（調査期間 6 年間））の計画について、詳細はさらに検討する必要があるものの大きな問題はないと考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。機構は、製造販売後調査について、より詳細な計画案を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間 3 年間（調査期間 6 年間））において、本剤が投与されたすべての先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象に、本剤の安全性について、胆道系障害、胃腸障害、徐脈、注射部位反応、過敏症反応等の有害事象の発現状況、腹部（胆嚢）エコー、心機能（12 誘導心電図等）への影響、血糖コントロール指標（血糖値、HbA1c）及び甲状腺機能に対する指標（FT₃、FT₄、TSH）への影響、腫瘍サイズへの影響（進展の有無等を含む）等に関する情報、有効性について、血清 GH 濃度、血清 IGF-I 濃度、臨床症状の変化等に関する情報を収集する予定である。また、前治療薬、併用薬及び併用療法（非薬剤）に関する情報を収集する予定である。さらに、投与間隔を延長したときの安全性及び有効性についても情報を収集する予定である。なお、高齢者、腎機能障害患者、肝機能障害患者における安全性及び有効性に関しては、該当する症例を抽出して検討する予定である。

機構は、回答を了承した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
5	上 1		
21	上 21	本薬の ¹³ H 標識体	本薬
33	上 20~21	反復経口投与毒性試験	反復投与毒性試験
33	下 15	非特異的な肉腫の発生	投与部位の非特異的な肉腫の発生
33	下 14	本薬の薬理作用	投与部位の本薬の薬理作用
52	下 4	IR 剤初回投与後の	PR 剤初回投与後の
53	下 5	胃痙攣が 2 例	胃痙攣が 1 例
55	表 31	本剤 60 mg 群の C _{min,ss} : 0.96 [0.67,1.49]	0.96 [0.67,1.39]
64	表 41	本剤 90 mg 群の投与 16 週後の平均血清 GH 濃度 : 5.9±9.7	5.9±9.5
89	下 10	3.0 (1-326) ¹⁰² 日	3.0 (1-326) 日
89	下 10	7.0 (3-413) ¹⁰² 日	7.0 (3-413) 日

91	下 11	中央値 (最小値-最大値)	中央値 (最小値-最大値) ¹⁰²
91	下 10~11	167.0 (64-232) ¹⁰² 日	167.0 (64-232) 日

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] 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)
- [用法・用量] 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。