衛研発第 2095 号
平成 16 年 1 月 15 日

厚生労働省医薬食品局長　殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等に係る医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

［販　売　名］　サンドスタチン LAR 筋注用 10mg、同 20mg、同 30mg

［一　般　名］　酢酸オクトレオチド

［申　請　者］　日本チバガイギー株式会社

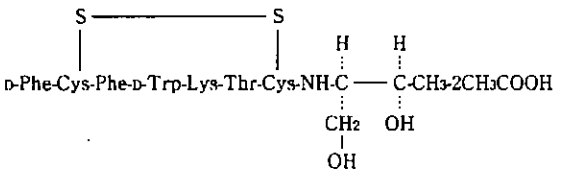
［申請年月日］　平成 14 年 10 月 21 日

［申請区分］　1-(3)　新投与経路医薬品

［化学構造式］

化学名：(-)-D-Phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-*N*-[(1*R*, 2*R*)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-L-cysteinamide cyclic(2→7)disulfide diacetate

構造式：



分子式：$C_{49}H_{66}N_{10}O_{10}S_2 \cdot 2CH_3COOH$

分子量：1139.34

［特記事項］　なし

［審査担当部］　審査第一部

審査結果

平成 16 年 1 月 15 日作成

［販　売　名］　サンドスタチン LAR 筋注用 10mg、同 20mg、同 30mg
［一　般　名］　酢酸オクトレオチド
［申　請　者］　日本チバガイギー株式会社
［申請年月日］　平成 14 年 10 月 21 日

［審査結果］

酢酸オクトレオチド注射液 1 日 2～3 回皮下投与により血清成長ホルモン濃度の抑制効果が得られていた先端巨大症・下垂体性巨人症患者、並びに同投与により臨床症状がコントロールされていた消化管ホルモン産生腫瘍患者に対し、本剤を 4 週間に 1 回投与することで同様な臨床的有効性が得られることが、提出された試験成績より示された。

安全性に関する重大な問題は提出された資料からは認められていないが、酢酸オクトレオチド注射液（皮下投与）と比較して有害事象の発現時期や持続時間に相違が認められたこと、投与部位障害の発生が認められたことから、本剤の安全性については酢酸オクトレオチド注射液との安全性プロファイルの相違に留意した市販後調査を実施し、情報を収集する必要があると判断した。

審査の結果、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

【効能・効果】

1. 下記疾患に伴う諸症状の改善
   消化管ホルモン産生腫瘍（VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）
2. 下記疾患における成長ホルモン、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、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）

【用法・用量】

1. 消化管ホルモン産生腫瘍
   通常、成人にはオクトレオチドとして 20mg を 4 週毎に 3 カ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により 10mg、20mg 又は 30mg を 4 週毎に投与する。ただし、初回投与後 2 週間は薬物濃度が十分な濃度に達しないことから、本剤投与前に投与していた同一用量の酢酸オクトレオチド注射液を併用する。
2. 先端巨大症・下垂体性巨人症

通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3カ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は病態に応じて10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与するが、30mg投与で効果が不十分な場合に限り40mgまで増量できる。

平成 15 年 12 月 11 日

審査報告（1）

1. 申請品目

［販　売　名］　サンドスタチン LAR 注射用 10mg、同 20mg、同 30mg

［一　般　名］　酢酸オクトレオチド

［申　請　者］　日本チバガイギー株式会社

［申請年月日］　平成 14 年 10 月 21 日

［剤型・含量］　1 バイアル中に酢酸オクトレオチド 11.2、22.4 又は 33.6mg（オクトレオチドとして 10、20 又は 30mg）含有し、用時専用分散液にて分散して使用する注射用剤

［申請時効能・効果］　1. 下記疾患に伴う諸症状の改善

消化管ホルモン産生腫瘍（VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）

2. 下記疾患における成長ホルモン、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

［申請時用法・用量］　1. 消化管ホルモン産生腫瘍

通常、成人にはオクトレオチドとして 20mg を 4 週毎に 3 カ月間、大臀筋内に投与する。その後は症状により 10mg、20mg 又は 30mg を 4 週毎に投与する。ただし、初回投与後 2 週間は、本剤投与前に投与していた同一用量の酢酸オクトレオチド注射液を併用する。

2. 先端巨大症、下垂体性巨人症

通常、成人にはオクトレオチドとして 20mg を 4 週毎に 3 カ月間、大臀筋内に投与する。その後は症状により 10mg、20mg 又は 30mg を 4 週毎に投与する。

［特記事項］　なし

2. 審査の概要

イ.　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

本剤の有効成分酢酸オクトレオチドは、サンド ファーマ社（現ノバルティス ファーマ社）により開発されたソマトスタチンのアナログである。オクトレオチドの薬理作用は内因性ソマトスタチンに類似し、成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、インスリン、セロトニン、コレシストキニン、血管作用性腸ポリペプチド及びガストリンの分泌を抑制し、胃

酸分泌、膵酵素分泌、胆汁流量、消化管運動や胆嚢収縮などを抑制する。本邦において、既に酢酸オクトレオチドの皮下注射剤(販売名　サンドスタチン注射液、以下SC製剤)が、1989年3月に「消化管ホルモン産生腫瘍に伴う諸症状の改善」の適応症で承認されており、1991年6月には「末端肥大症・下垂体性巨人症における成長ホルモン、ソマトメジン-C分泌過剰状態及び諸症状の改善」の適応症で追加承認されている。

しかしながら、オクトレオチドの血中半減期は短く、効果は6～8時間程度しか持続しないため、SC製剤では1日2～3回の皮下注射が必要であり、適応疾患が長期の薬物治療を必要とすることから、患者の身体的・精神的苦痛や負担は大きく、コンプライアンス及び治療受容の低下が問題とされていた。本申請製剤は、酢酸オクトレオチドの徐放性製剤であり、従来の1日2～3回の皮下注射を4週に1回の筋肉内注射とするものである。

なお、海外において、本剤は1995年6月にフランスで承認されたのを初めとして、ドイツ(1997年6月承認)、米国(1998年11月承認)等、69カ国において承認されている(2002年7月現在)。

また、効能・効果の記載に関し、SC製剤では「末端肥大症」とされているが、申請者より現在の医学教育、医学会及び医療現場では「末端肥大症」よりも「先端巨大症」が優先して使用されていることから「先端巨大症」を適応症名とするとの見解が示され、医薬品医療機器審査センター(以下、審査センター)はこれを妥当と判断した。したがって、本報告書では該当する対象疾患を「先端巨大症」と記載する。

ロ.　物理的化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

1)　製剤設計について

本剤は、生分解性ポリマーのマトリックスマイクロスフェア中に酢酸オクトレオチドを内包させることにより、生体内における薬物の持続的な放出を実現し、既存のSC製剤では1日2～3回の皮下注射が必要であったものを4週に1回の筋肉内注射とすることで、投与の利便性、コンプライアンス及び治療受容の向上を目的に開発された。

本剤はノバルティスファーマ社で開発した新規生分解性のポリマー(乳酸・グリコール酸共重合体(11:9)グルコースエステル(以下、スターポリマー))を基剤として用いている。一般的に生分解性ポリマーを用いた徐放性製剤からの薬物の放出特性は、基剤であるポリマーの性質に依存することから、種々の平均分子量を有するスターポリマーで調製したマイクロスフェアを　　に　　内投与し、その時の　　オクトレオチド濃度　　をもとに基剤の検討を行っている。その結果、　　に達するまでの時間が短く、かつ　　を維持する時間を長くするには分子量約　　が適当であり、また　　オクトレオチド濃度　　を　　%以内に維持できる分子量の範囲として、　　～　　が適当であると判断された。一方、　　オクトレオチドの放出(　　)が　　、かつ　　をできる限り少なくする条件を　　での　　試験により検討した結果、マイクロスフェア中のオクトレオチド含量は　%(バルクマイクロスフェア中の含量として

%）に設定された。

なお、本マイクロスフェアは液中で分散し難いため、種々の分散液を用いた検討が行われており、その結果、一般的に使用されている　　%（w/v）濃度のカルメロースナトリウム水溶液が　　でマイクロスフェアを分散できることが判明したため、これに添加剤を加えたものを本剤の専用分散液として LAR 製剤に添付している。

2)　規格及び試験方法について

本剤の規格及び試験方法として、申請時には性状（外観、分散後の液の外観・粒子径）、確認試験（紫外可視吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、エンドトキシン、無菌試験、　　試験（高速液体クロマトグラフ（HPLC）法）、分子量（基剤ポリマーの分子量；HPLC 法）、放出試験（試験法Ⅰ、試験法Ⅱ）及び定量法が設定されている。

　　試験は、本剤を　　中で　　した液を　　により　　した液についてオクトレオチドの含量を測定するものであり、本剤が用時分散して用いる注射剤であることから設定されている。

また、本剤はマイクロスフェア中に内包された酢酸オクトレオチドが内部への水分の浸透による拡散とマイクロスフェアの加水分解により長時間にわたり放出されるものであるため、放出試験として試験法Ⅰ及びⅡの 2 つの試験が設定されている。試験法Ⅰは試験液（　）中に分散したときの　、　及び　時間後の放出率を測定するものであり、　を確認するための試験である。また試験法Ⅱは、試験液（　）中に分散したときの　、　及び　時間後の放出率を測定するものであり、　を　で測定する試験として設定されている。

　　試験等に使用する標準物質として　　mg/mL オクトレオチド標準溶液が設定されている。規格及び試験方法としては、性状（外観）、確認試験（HPLC 法）、pH、純度試験（類縁物質）、定量法（HPLC 法）が設定されている。

また、サンドスタチン LAR 専用分散液の規格及び試験方法としては、性状（外観）、確認試験（カルメロースナトリウム、D-マンニトール）、粘度、pH、エンドトキシン、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、実容量試験が設定されている。

本剤の　　試験において規格幅を　%～　%と設定したことについて、申請者は、海外先端巨大症患者対象臨床試験（SMSC201-E-01、SMSC202-E-00 試験）において本剤 10、20 及び 30mg を投与（それぞれ n=11、33 及び 23）したときの血清成長ホルモン（GH）濃度の最大抑制率は、個体差は大きいものの、20mg 及び 30mg の平均抑制率がほぼ同様であったことから、20mg 以上では抑制効果はほぼ飽和に達しており、1 回投与量のばらつきは臨床上問題とならないと判断したため、と説明している。また 10mg については、本剤の初回投与量は 20mg に設定されており 10mg を投与する患者は本剤に対する感受性が高い患者における減量となることから、最大抑制率にはほとんど影響を与えないと説明している。

審査センターは、本剤投与時の血清 GH 濃度の最大抑制率にかなりのばらつきが認められたことから、この成績から本剤の　　試験についての規格幅が適切に設定されているとする根拠を申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。上記試験において同一患者群に SC 製剤を投与したときの最大抑制率は、SC 製剤の　　規格が本剤よりも狭い（　～　%）にもかかわらず同様に広範囲のばらつきを示すこと、また同じ患者に SC 製剤と LAR 製剤を投与したときの血清中オクトレオチド濃度と血清 GH 濃度の関係は類似していることから、このばらつきはオクトレオチドに対する　　性や　　性の個体差を示すものであり、製剤　　のばらつきに起因しているものではないと考える。本剤では　　を確実に達成するために　　試験を設定しており、規格幅の設定にあたっては　　試験を参考としている。本剤は 4 週間に 1 回投与する製剤であるが、この点を考慮して放出特性に関する規格（放出試験、粒子径、分子量）を設定し品質を管理している。なお、規格幅に関しては、より厳格な品質管理が可能か再度検討し、　　を踏まえて　～　%と変更することとした。

審査センターは、回答を了承した。

審査センターは、本剤のマイクロスフェア粒子径について、規格としては性状の項で「径はほとんど　～　μm である」とされているのみであることについて、本剤の粒子径とオクトレオチド含量及び放出速度の関係について申請者に説明を求めるとともに、粒子径分布について示性値として規格を設定せずとも放出速度が保証できるかどうか尋ねた。

申請者は以下のように回答した。　バッチの測定結果より、マイクロスフェアの平均粒子径が大きくなるに従いオクトレオチド含量が小さくなる傾向が認められたが、放出試験（試験法Ⅰ及びⅡ）の結果との間には一定の傾向は認められなかった。粒子径について、海外での規格及び今回の指摘を踏まえ、示性値として設定する。

審査センターは粒子径が示性値として適切に規格設定されたことから、回答を了承した。

審査センターは、放出試験の試験法Ⅰ及び試験法Ⅱが本剤の主薬放出特性を確認する試験として適切に設定されているかどうかについて申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。試験法Ⅰは　　に存在しているオクトレオチドの　　を確認することを目的としており、　　は有害事象を引き起こしたり　　が　　したりするため設定した。試験法Ⅰにおける放出率と本剤を　　及び　　に　　内投与した時の　　の放出率を比較検討した結果、試験法Ⅰの　　の放出率は　　での　　の放出率を反映した結果であったことから、試験法Ⅰは　　を確認する試験として有用であると判断した。

試験法Ⅱは　　における　　を評価することを目的としており、試験法Ⅱにおける放出　　と　　内投与における　　を比較するとき、　　においては一致しないが、　　を　　とするとき放出量は　%以上に達すると考えられ、　　を要する　　の　　を、

程度で　するよう模した試験であると考えられた。品質管理試験としての実用性を考慮し、バッチ間の放出率の恒常性を確認することを目的とした　の試験を設定した。

次に、本剤の生体内挙動におけるバッチ間差の検出について、　にオクトレオチドとして　を　内投与したときの　オクトレオチド濃度　及び放出試験の結果を比較することにより検討した。その結果、　オクトレオチド濃度の　には同一バッチを投与した際にも個体差が認められており、また試験法Ⅱの放出率に大きな差が認められたバッチについても　オクトレオチド濃度は　にわたりに維持されたことから、　放出特性に関して、バッチ間で大きな差はないと推察した。しかしながら、試験法Ⅱについては、バッチ間の恒常性管理の観点から、

の　で認められる放出率の　を　で検出する試験として設定することとし、

、　及び　時間後の放出率について規格を設定した。なお、試験法Ⅱの結果と粒子径及び　の重量平均分子量との関係に関してもバッチ分析結果に基づいて検討したが、一定の傾向は認められなかった。また、これまでに　等の　試料について、放出試験の　を　するものはなかった。

審査センターは、試験法Ⅱについて、放出速度に差があると考えられる平均粒子径や重量平均分子量の異なる製剤について差が認められていないことから、試験条件及び判定時間設定の妥当性について申請者にさらに説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。放出の　あるいは　を起こす製剤について、試験法Ⅱの放出率と　の　オクトレオチド濃度　とを比較したデータはない。しかしながら、放出特性に影響を及ぼす可能性がある粒子径及び分子量についても規格試験項目に加えて本剤の放出特性の恒常性を管理することとしており、　に　内投与した検討結果を考慮すると、現在の製造方法で製造され、放出試験の試験法Ⅰ及び試験法Ⅱ並びに粒子径及び分子量の規格に適合している場合、　放出特性に関して大きな差はないと考えている。また、規格値については、　を踏まえて変更することとした。

審査センターは、放出試験の試験法Ⅱについては、　での放出　との関連について明らかではない点も残っていると考える。しかしながら、　の　による放出の恒常性が確認できる試験であること、さらに本剤の放出特性については、粒子径分布及びポリマーの分子量についても規格値として設定し、これらを総合して管理することで放出特性を担保できるとする申請者の回答を了承した。

審査センターは、本剤は筋注用であることから、調製した溶液についてpH及び浸透圧比を設定する必要はないか申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。本剤を注射液として調製した液のpHは、有効成分オクトレオチド及びマイクロスフェア基剤に由来する　の　及び　が専用分散液のpHに影響を及ぼした結果として測定されるものであり、実際にpHが約　の専用分散液を用いて各製剤を懸濁した液のpHを測定した結果、これらの影響は小さいことが確認

されている。したがって、本剤に添付する専用分散液についてpHが規格として設定されていることから、本剤を調製した液のpHについて規格を設定する必要はないと考える。また、本剤はオクトレオチドを内包させたマイクロスフェアに、賦形剤であるD-マンニトールを添加したバルクマイクロスフェアをバイアルに充填した製剤であり、バルクマイクロスフェアの　　が　　するにつれて浸透圧比は　　ことが示されているが、その浸透圧比の　　はおよそ　～　であり、　　内投与の注射剤においては許容できる範囲の浸透圧比であると考えられることから、本剤について浸透圧比を規格に設定する必要はないと判断した。

審査センターはこれらの回答を了承した。

本剤の規格値（類縁物質、　　試験、放出試験）について、審査センターが　　されたバッチの成績及び放出試験については臨床試験に使用したロットの成績に基づいて規格値を再度検討するよう申請者に求めたところ、適切な規格値に改められたことより、これらを了承した。

ハ.　安定性に関する資料

製剤については長期保存試験（5±3℃/無色透明ガラスバイアル/36カ月）、加速試験（25±2℃/60±5%RH/無色透明ガラスバイアル/6カ月）及び苛酷試験（光：25±2℃/無色透明ガラスバイアル/200W・hr/m^2/120万lux・hr）が実施された。長期保存試験及び加速試験において、　　試験結果が開始時と比較して差が認められたが、これらは　　試験のバラツキによるもので、経時的な変化ではないとされた。苛酷試験（光）において、オクトレオチド量の低下と類縁物質の増加が認められた。その他に関しては、すべての試験項目において著明な変化は認められなかったことから、有効期間は遮光し冷蔵（5±3℃）保存で36カ月とされ、審査センターはこれを了承した。

また、専用分散液については、長期保存試験（5℃/無色透明ガラスアンプル/36カ月）、加速試験（25℃/60%RH/無色透明ガラスアンプル/6カ月）及び苛酷試験（温度：40℃/75%RH/無色透明ガラスアンプル/6カ月、50℃/無色透明ガラスアンプル/6カ月、凍結解凍／無色透明ガラスアンプル／16日、光：室温／無色透明ガラスアンプル／3978klux・hr）が実施され、いずれの試験項目において著明な変化は認められなかったことから、有効期間は冷蔵（5±3℃）保存で36カ月とされ、審査センターはこれを了承した。

ニ.　急性（単回投与）毒性、亜急性毒性、慢性（反復投与）毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

1)　提出された資料の概略

毒性に関する資料として、計15報が提出されている。

単回投与毒性試験は、ラット及びウサギを用いて筋肉内投与で4試験が実施されている。いずれの試験においても、一般状態及び体重に影響は認められず、投与に起因した死亡も

認められなかった。投与部位に軽度の肉芽腫性の炎症が認められた。マイクロスフェアは投与後 75 日までに消失した。

反復投与毒性試験は、ラットを用いて筋肉内投与で 24 及び 26 週間の期間で 2 試験が実施されている。投与に起因した一般状態の異常、死亡等は認められなかった。一部で体重増加の抑制が認められた。投与部位に肉芽腫性の炎症が認められ、回復群の 1 例で投与部位に良性の血管腫が発現した。

その他、類縁物質の安全性について、反復投与毒性試験 2 試験、遺伝毒性試験 6 試験、また、残留溶媒の安全性について反復投与毒性試験 1 試験が実施されている。いずれの試験も特段の問題点は見出されていない。

2) 審査センターにおける審査の概略

審査センターは、LAR 製剤の筋肉内投与と既承認 SC 製剤の皮下投与の曝露量に大きな差はなく、SC 製剤については承認審査時に安全性が確認されていることから、原薬である酢酸オクトレオチドについて問題はないと考えた。LAR 製剤の毒性試験において新たに発現した、投与部位での肉芽腫性の炎症及び良性の血管腫の発現は、徐放化のために用いたマイクロスフェアによるものと考え、その点を重点的に審査した。

審査センターは、投与部位における炎症について、マイクロスフェアの消失に伴い消失するとされているが、その後に筋肉内に瘢痕形成や機能障害等が発現することはないのか、申請者に尋ねた。それに対し申請者より、本剤の海外及び国内臨床試験において、局所症状の消失後に筋肉内の瘢痕形成については確認できないが、注射部位硬結（こわばり感、しこり）についてはすべて消失又は回復しており、さらに歩行障害等の機能障害が認められた症例はなかった、と回答した。審査センターはこれを了承した。

審査センターは、本剤が誤って血管に入った場合、マイクロスフェアによる影響はないのか、申請者に尋ねた。それに対し申請者より、投与の失敗によりマイクロスフェアが血管内に注入された場合、マイクロスフェアが栓止となって、肺などの臓器に塞栓を生じさせる可能性があるため、添付文書にその点について記載し注意喚起を行う、との回答を得た。審査センターはこれを了承した。

以上より、審査センターは、本剤が適切に使用される限りにおいては、毒性学的に特段の問題点はないものと判断した。

ホ. 薬理に関する資料

1) 提出された資料の概要

オクトレオチドの薬効・薬理及び一般薬理作用については SC 製剤承認申請時に評価済みであるとして、作用機序に関するそれ以降の知見について参考資料が提出された。

(1) 受容体サブタイプに対する結合親和性（参考資料ホ-1：C. Bruns et al. Ann. NY. Acad.

Sci. 1994; 733: 138-146)

ヒトのソマトスタチン受容体サブタイプSSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4及びSSTR5を発現させたCOS-1及びCHO細胞を用いて、各リガンド（オクトレオチド、SRIF-14及びSRIF-28）の結合親和性について検討した。オクトレオチドはSSTR2に対して高い親和性を示し（IC_{50}値：0.32nM）、次いでSSTR5（7.3nM）及びSSTR3（31.6nM）の順であったが、SSTR1とSSTR4に対しては低かった（1000nM以上）。SRIF-14及びSRIF-28はいずれの受容体サブタイプに対してもほぼ同様の親和性を示した（0.10～1.0nM）。

(2) 細胞内カルシウム濃度上昇抑制作用（参考資料ホ-2：A. Zink & F. Raue, Acta Endocrinologica 1992; 127: 378-384）

ラット髄様癌由来細胞株rMTC6-23において、オクトレオチド（100nM）はノルアドレナリンによる細胞内カルシウム濃度上昇を抑制した。また、G蛋白阻害剤である百日咳毒素存在下で、オクトレオチドによる抑制作用は消失した。したがって、オクトレオチドはソマトスタチン受容体と結合した後、百日咳毒素感受性のG蛋白質を介してカルシウム流入を抑制することが示唆された。

(3) cAMP生成量増加抑制作用（参考資料ホ-3：C. Gespach et al. Agents & Actions 1989; 27: 169-172）

ラット胃底腺細胞において、SRIF-14及びオクトレオチドはヒスタミン刺激によるcAMP生成増加を抑制し（IC_{50}値：30nM及び18nM）、細胞内cAMP産生系を抑制することが示唆された。

(4) まとめ

以上のことから、本薬は細胞膜上のSSTRに作用し、百日咳毒素感受性のGo蛋白質に作用してカルシウムチャネルからのカルシウムイオン流入を阻害するとともに、Gi蛋白質を介しcAMPの生成を抑制する可能性が示唆された。

2) 審査センターにおける審査の概略

(1) 筋肉内投与時の有効性について

審査センターは、本剤は殿部筋肉に投与するものであるが、SC製剤は皮下投与であることから、筋肉内投与での有効性及び有効性を認める用量について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

SC製剤承認申請時に実施した試験により、以下のことが確認されている。麻酔ラットにおけるオクトレオチドの筋肉内投与時の成長ホルモン（GH）分泌抑制作用は、ソマトスタチンの62倍であった（ID_{50}値：オクトレオチド0.09μg/kg、ソマトスタチン5.6μg/kg）

また、麻酔ラットにオクトレオチド0.2μg/kgを筋肉内投与したときにGHの分泌は約

50%抑制され、その作用は 30 分後まで持続した。一方、0.1μg/kg を皮下投与したときには、GH の分泌は約 50%抑制されたのち 30 分以降投与前の水準に戻り、1.0μg/kg を皮下投与したときには GH 分泌抑制は 90 分後でも観察された。これらのことから、GH 分泌抑制作用持続時間は、筋肉内投与でも皮下投与に劣らないことが示唆された。

麻酔ラットにおいて、オクトレオチドの筋肉内及び背部皮下投与は、インスリン刺激によるグルカゴン分泌を抑制した（ID_{50}値：0.65μg/kg 及び 0.72μg/kg）。このことから、筋肉内投与でも皮下投与とほぼ同等の効力であることが示唆された。以上のことから、筋肉内投与と皮下投与との間に明らかな違いが認められないと考える。

審査センターは回答を了承した。

(2) 一般薬理作用について

審査センターは、本剤の臨床用量が SC 製剤と異なることから、一般薬理作用について SC 製剤承認申請時に提出した資料で評価可能とした理由について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

ヒトにおける LAR 製剤 60mg 及び SC 製剤 400μg の C_{max} は、それぞれ 4.18ng/mL（ヘ.1)(2)①(2) 60mg 単回投与試験 参照）及び 24.4ng/mL（SC 製剤申請時資料）であった。一方、オクトレオチド 1mg/kg を静脈内投与した時のラットの C_{max} は、^{14}C 標識体、非標識体あるいは ^{3}H 標識体を用いた試験で、それぞれ 2.69μg/mL（採血時間 5 分）、1.40μg/mL（採血時間 15 分）、0.59μg/mL（採血時間 30 分）であった。オクトレオチド 0.2mg/kg をイヌに静脈内投与した時の C_{max} は、非標識体で 579ng/mL、^{14}C 標識体で 797ng/mL であった（いずれも採血時間 5 分）。

SC 製剤承認申請時の一般薬理試験では、ラット、マウス、イヌ、ネコ及びウサギにより、静脈内投与で 1mg/kg まで検討しており、オクトレオチド 1mg/kg を静脈内投与した時、C_{max} は 500ng/mL 以上であることが示されている。これは、ヒトに SC 製剤 400μg を投与した時の C_{max}（24.4ng/mL）の約 20 倍の濃度である。さらに LAR 製剤 60mg を筋肉内投与した時の C_{max}（4.18ng/mL）はその約 6 分の 1 であることから、SC 製剤承認申請時の資料より LAR 製剤の一般薬理作用は評価可能と考え、実施しなかった。

審査センターは、オクトレオチドをラットに皮下投与した時のインスリン刺激によるグルカゴン分泌抑制作用の ID_{50} 値が 0.72μg/kg、SC 製剤の臨床用量が 400μg であり約 10 倍の乖離が認められていることから、種差等についても考慮して説明することが望ましかったと考えるが、臨床使用時の 20 倍の C_{max} において検討されていること、さらに筋肉内投与では C_{max} が皮下投与時の 1/6 となることから、既存の試験成績で評価可能であるとした回答を了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1) 提出された資料の概略

動物における酢酸オクトレオチド及びLAR製剤の体内動態については、ラット及びウサギを用いた試験結果が提出されている。

(1) 動物における成績

SD系雄性ラットにLAR製剤の50mgを単回筋肉内投与したとき、T_{max}は3.5週、C_{max}は5.69ng/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$は60ng·h/mL及び$AUC_{0\text{-}12w}$は4.22μg·h/mLであった。血漿中濃度は、投与後0.5時間で最初のピーク6.69ng/mLを示した後0.74ng/mLまで低下し、投与後48時間で第2のピーク5.01ng/mLに達し、投与後1週には1.36ng/mLへと低下した。投与後1週以降、血漿中濃度は再び上昇し、投与後3.5週でC_{max}は5.69ng/mLに到達した。その後、170時間の半減期($T_{1/2}$)で消失した。オクトレオチドを単回静脈内投与した時の、$AUC_{0\text{-}24h}$を用いて算出した本剤の絶対的バイオアベイラビリティ(BA)は31.2%であった。

NZW雄性ウサギにLAR製剤の446.4mgを単回筋肉内投与したとき、T_{max}は3.8週、C_{max}は5.3ng/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$は8ng·h/mL及び$AUC_{0\text{-}12w}$は3.68μg·h/mLであった。血漿中濃度は、投与後0.5時間で最初のピーク2.31ng/mLに達した後に低下し、投与後48時間では0.11ng/mLと低下した後、再び投与後3.8週でC_{max} 5.30ng/mLに到達した。血漿中濃度は投与後2週から5週までの間、2.5ng/mL以上に維持された後、137時間の$T_{1/2}$で消失した。オクトレオチド44.7μg/匹を単回静脈内投与した時の$AUC_{0\text{-}inf}$より算出した本剤の絶対的BAは31.9%であった。

SD系雌雄ラットにLAR製剤の50mgを4週間間隔で6回反復筋肉内投与したとき、$AUC_{0\text{-}4w}$及びC_{trough}は2回目投与以降で大きな差は見られず、血漿中濃度推移はほぼ定常状態に達していると結論された。

SD系雄性ラットにLAR製剤の40mg及び50mgを単回筋肉内投与したとき、血漿中オクトレオチドのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12w}$は投与量の増加に伴って増加した。

(2) ヒトにおける成績

①海外健康成人における成績

LAR製剤の健康成人を対象とした試験は、単回投与試験及び製剤間比較試験が海外にて実施されているが、これらの試験では、SC製剤を長期間投与した際の副作用として胆嚢に関連する合併症(胆石、胆泥等)が知られているため、胆嚢摘出の既往のある健康成人を対象に試験が実施された。

(1)1.5～30mg単回投与試験(健康成人:海外SMSE101試験)

胆嚢摘出の既往を有する健康成人にLAR製剤の1.5mg、3mg、6mg及び12mgを三角筋に単回筋肉内投与、並びに20mg及び30mgを殿筋に単回筋肉内投与した時の薬物動態が

検討された（LAR 各用量について 6 例）。

LAR 製剤投与後の平均血清中オクトレオチド濃度推移は、いずれの投与量においてもマイクロスフェア表面付近に存在するオクトレオチドが放出されたためと考えられる投与 24 時間以内のピークを示し、一旦下降した後、平均血清中オクトレオチド濃度は再度徐々に上昇し、1.5mg、3mg 及び 6mg 投与では投与後 20 日から、12mg 投与では投与後 16 日から投与後 44 日（最終採血日）までほぼ一定に維持され、投与後 128 日の追跡調査時には定量限界未満となった。投与後 24 時間以降の C_{max}（$C_{max>24h}$）は各投与量で 0.04、0.32、0.23 及び 1.10ng/mL（平均値、以下同）で、$AUC_{0\text{-}44day}$ は 0.02、0.05、0.11 及び 0.39 μg·h/mL であった。

20mg 及び 30mg 投与では、投与後 12～58 日の間はほぼ一定に維持され、投与後 58 日以降低下を始めたが、投与後 100 日においても血清中濃度は定量限界未満とはならなかった。$C_{max>24h}$ は各投与量で 1.46 及び 2.81ng/mL で、$AUC_{0\text{-}44day}$ は 0.82 及び 1.42 μg·h/mL、$AUC_{0\text{-}107day}$ は 1.38 及び 2.36 μg·h/mL であった。なお、1ng/mL 以上の血清中オクトレオチド濃度を維持する期間（$Dur_{\geq 1\ ng/mL}$）は 20mg 及び 30mg 投与で 990 時間及び 1,100 時間であった。

投与後 24 時間以降の C_{max} 及び AUC は、20mg 及び 30mg の投与量間ではほぼ用量に比例して増加した。SC 製剤を皮下投与した時の AUC を対照とした LAR 製剤の相対的 BA は、3mg で 15.5%、6mg で 15.3%、12mg で 18.7%、20mg で 60.2%及び 30mg で 63.4%であった。

(2)60mg 単回投与試験（健康成人：海外 SMSL101 試験）

胆嚢摘出の既往を有する健康成人 6 例を対象に LAR 製剤 60mg を殿筋に単回筋肉内投与した時の試験について薬物動態が検討された。

LAR 製剤 60mg を単回筋肉内投与した時の平均血清中オクトレオチド濃度推移は、1.5mg～30mg 投与時と同様であり、投与後 24 時間以内に一過性のピークを示し、一旦下降した後、再度次第に血清中濃度は上昇し、投与後 12～30 日に最高血清中濃度を示し、ほぼ一定濃度が維持され、投与後 51～79 日に低下した。なお、$Dur_{\geq 1\ ng/mL}$ は 1,260 時間（平均値、以下同）であった。60mg 単回筋肉内投与時の薬物動態パラメータは $C_{max>24h}$ が 4.18ng/mL、$AUC_{0\text{-}121day}$ が 2.55 μg·h/mL であり、20mg、30mg 及び 60mg の $C_{max>24h}$ 及び AUC は投与量の増加に伴い増加した。また、SC 製剤を皮下投与した時の AUC を対照とした LAR 製剤の相対的 BA は、60mg 投与で 50.3%であり、20mg 及び 30mg における相対的 BA とほぼ同程度であった。

(3)製剤間比較試験（海外 SMSW354 試験）

海外の臨床試験では M*　　社製の臨床バッチが使用されたが、国内臨床試験用及び市販用製剤は B*　　社で製造されたものであるため、両製剤の比較試験が実施された。

*新薬承認情報提出時に置き換えた

胆嚢摘出の既往を有する健康成人を対象に、B*　　社製剤（22例）及びM*社製剤（29例）のLAR製剤30mgを殿筋に単回筋肉内投与し、投与112日目までの血清中オクトレオチド濃度が測定された。投与後2～112日の$C_{plateau}$（$C_{plateau,\ 2\text{-}112day}$）及び投与後112日までのAUC（$AUC_{0\text{-}112day}$）の対数変換値の比の90%信頼区間は、それぞれ0.82－1.23及び0.96－1.32と、事前に規定した同等性の基準（70－143%）の範囲内であることから、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

②海外患者における成績

(1)3～12mg単回投与試験（先端巨大症患者：201-E-00試験）

先端巨大症患者（罹病期間は0.2～17年）14例にLAR製剤3mg、6mg、9mg及び12mgを単回筋肉内投与した時、$C_{max>24h}$は27、122、149及び555pg/mL（平均値、以下同）で推移し、$AUC_{0\text{-}42day}$は30.0、78.8、96.4及び250ng･hr/mLであった。SC製剤皮下投与時のAUCを対照としたLAR製剤の相対的BAは、3mg群で4.1～4.9%、6mg群で5.8～14.4%、9mg群で7.2～15.0%、12mg群で15.4～39.2%であった。

(2)201試験及び202試験の統合データによる薬物動態の検討（先端巨大症患者）

LAR製剤20及び30mg反復投与試験（SMSC201-E-01、-02、-03、-04試験（201試験））並びに10、20及び30mg反復投与試験（(SMSC202-E-00、-01、-02、-03試験（202試験））の統合データによる薬物動態の検討が行われた。

統合データの解析においては、以下の3つの条件を満たす症例が解析対象とされた。

① SC製剤の1日3回皮下投与において12時間の平均血清GH濃度が5ng/mL未満で、かつ治療前に比較し血清GH濃度が50%未満である先端巨大症の患者（奏効例）
② 薬物動態及び薬力学的指標（血清GH濃度）が測定されている症例
③ 抗オクトレオチド抗体陰性例（抗オクトレオチド抗体陽性例では血清中オクトレオチド濃度の実測値が過小評価されるため）

なお、201及び202試験の構成及び試験条件等は、ト.1)(3)①(2) SMSC201-E-01/02/03/04試験（201試験）、SMSC202-E-00/01/02/03試験（202試験）に記載している。

(i)SC製剤100μg及び200μg皮下投与時及びLAR製剤10mg、20mg及び30mg単回投与時の薬物動態の検討（パートⅠ：SMSC201-E-01試験、SMSC202-E-00試験）

SC製剤の100μg及び200μgを1日3回皮下投与した時の血清中オクトレオチド濃度のC_{max}及びトラフ値（C_{min}）はそれぞれ、100μg投与で3.82及び0.40ng/mL、200μg投与で5.38及び0.81ng/mLと投与量の増加に伴い上昇した。$T_{1/2}$は100μg、200μgいずれの投与量においても2.4時間であった。

LAR製剤の10mg（11例）、20mg（33例）及び30mg（23例）を単回投与した時の血清中オクトレオチド濃度は投与25～34日目にC_{max}に到達し、C_{max}の80%濃度を超える期

*新薬承認情報提出時に置き換えた

間($Dur_{>80\%Cmax}$)は17～19日であった。また、各投与量のC_{max}は0.45、1.16及び2.14ng/mL、$AUC_{0\text{-}60day}$は0.31、0.88及び1.55μg·h/mLで、ほぼ投与量に伴って増加した。SC製剤を皮下投与した時のAUCを対照としたLAR製剤の相対的BAは、10mg投与で32.7%、20mg投与で40.6%、30mg投与で45.4%であった。

(ii)LAR 製剤の 20mg 及び 30mg 反復投与時の薬物動態の検討（パートⅡ、Ⅲ：SMSC201-E-02/03 試験、SMSC202-E-01/02 試験）

LAR製剤の単回投与試験（SMSC201-E-01及びSMSC202-E-00試験）の延長試験として、投与間隔28日での6カ月の反復投与試験(SMSC201-E-02及びSMSC202-E-01試験)、12カ月の反復投与試験（SMSC201-E-03及びSMSC202-E-02試験が実施された。

LAR製剤の20mg（18例）及び30mg（19例）を28日間隔で反復投与した時（6カ月反復投与試験)、血清中オクトレオチド濃度は反復投与後上昇し、28日間隔で反復投与した時の2回目投与以降にトラフ値は1.62～1.81ng/mL、累積係数は1.70～1.94とほぼ一定になり、2回目投与以降に定常状態に到達した。また、血清中オクトレオチド濃度のAUCの変動率（AUCF）は12%未満、血清中オクトレオチド濃度の変動率（FI）は57%未満と日内変動が小さいことから、LAR製剤からの薬物放出は5カ月間安定していることが示唆された。

LAR製剤の20mg及び30mgを28日間隔で反復投与した時の定常状態（28日間隔での投与開始後 6～17 回目）における血清中オクトレオチド濃度の平均値は各回毎でほぼ一定であり、各回毎の値をさらに平均した値は 20mg 投与で 1.56ng/mL、30mg 投与で2.48ng/mLであり、投与量の増加に伴って増加した。

(3)消化管ホルモン産生腫瘍患者における薬物動態の検討（SMSE 351 試験）

消化管ホルモン産生腫瘍患者にLAR製剤10mg（16例)、20mg（10例）及び30mg（18例）を28日毎に6回筋肉内投与した時、6回目投与後の血清中オクトレオチド濃度のトラフ値の平均値はそれぞれ1.16、2.55及び4.17ng/mLと、投与量にほぼ比例して増加した。また、同トラフ値は20mg及び30mgでは2回目の投与後の28日後に定常状態に達したが、10mgでは3回目の投与後の28日後に定常状態となった。

母集団解析の手法を用いて血清中オクトレオチド濃度のトラフ値に関して変動要因の検討を行った結果、血清中オクトレオチド濃度は、年齢が高くなるに伴い上昇、体重が増加するに従い減少、男性より女性で高くなる傾向にあった。これら年齢及び性別の要因は体重に相関していると申請者は考察している。

③日本人患者における成績

(1)先端巨大症・下垂体性巨人症患者における薬物動態の検討

(i)第Ⅰ/Ⅱ相試験（CSMS995B1201 試験）

SC製剤の100μgを1日3回皮下投与した時の薬物動態パラメータは、T_{max}が1.0時間、C_{max}が3.82ng/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$が32.8ng·h/mL、$T_{1/2}$が2.37時間であった。

LAR製剤の20mg（9例）及び30mg（8例）を単回投与した時、血清中オクトレオチド濃度は、それぞれ投与後33.3日（平均値、以下同）及び20.1日にC_{max}に到達し、血清中オクトレオチド濃度がC_{max}の80%濃度を超える期間（$Dur_{>80\%Cmax}$）はそれぞれ15.6日及び12.7日であった。また、各投与量のC_{max}は1.03及び1.97ng/mL、$AUC_{0\text{-}56day}$は0.77及び1.42μg·h/mLで投与量に伴って増加した。SC製剤を皮下投与した時のAUCを対照としたLAR製剤の相対的BAは、20mg投与で31.6%、30mg投与で45.5%であったが、20mg及び30mg投与時の血清中オクトレオチド濃度は投与後56日でそれぞれ平均0.51及び1.04ng/mLと、それぞれのC_{max}の約50%の濃度を維持していたため、LAR製剤の真のBAは投与後56日までのAUCから算出したBAより高いと申請者は考察している。

LAR製剤20mg又は30mgを単回投与後56日目よりLAR製剤20mgを28日間隔で6回反復投与したとき、反復投与2回目以降のC_{min}は1.15～1.64ng/mL、累積係数は1.63～1.97とほぼ一定であった（15例、ただし5回目以降は6例）。また、定常状態における平均血清中オクトレオチド濃度（$C_{avg,ss}$）の平均値は1.60ng/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$は38.4ng·h/mLであり、SC製剤の100μgを1日3回皮下投与した時の24時間の$AUC_{0\text{-}24h(SC)}$32.8ng·h/mLとほぼ同程度であった。

(ii)長期投与試験（CSMS995B1202試験）

第Ⅰ/Ⅱ相試験の反復投与期/用量調節期から通算してLAR製剤の10mg、20mg又は30mgのうちいずれかの投与量を一定に28日毎に計9回反復筋肉内注射したとき、$C_{avg,ss}$はそれぞれ0.75（1例）、1.32（4例）及び2.41（7例）ng/mLで、定常状態における$AUC_{0\text{-}24h(LAR)}$は18.0、31.6及び57.8ng·h/mLで、各薬物動態パラメータとも投与量にほぼ比例して増加した。

(2)消化管ホルモン産生腫瘍患者における薬物動態の検討（CSMS995A1201試験、CSMS995A1202試験）

2症例に、SC製剤の皮下投与と併用してLAR製剤の20mgを3～4週間毎に6回反復投与後、10～30mgの範囲で増減量した試験において、両症例の2回目投与28日後以降のトラフ値の平均濃度は、20mg投与時で1.74及び1.89ng/mL、30mg投与時で2.77及び3.03ng/mLであった。

④海外及び国内臨床試験における薬物動態の比較

(1)SC製剤皮下投与時

先端巨大症・下垂体性巨人症患者において、SC製剤100μgを1日3回投与した時の定常状態における血清中オクトレオチド濃度の推移は類似しており、薬物動態パラメータの

平均値は日本人及び外国人で C_{max} は 3.82 及び 3.82ng/mL、C_{min} は 0.38 及び 0.40ng/mL 並びに $AUC_{0\text{-}24h(SC)}$ は 32.8 及び 35.2ng·h/mL であった。

以上の結果から、徐放性製剤から放出後のオクトレオチドの体内挙動には、日本人と外国人で大きな差はないと申請者は考察している。

(2)LAR 製剤単回投与時

先端巨大症・下垂体性巨人症患者において、LAR 製剤を単回投与した時の薬物動態パラメータを日本人及び外国人で比較したところ、20mg 投与群の $T_{1/2}$ は 33.3 及び 26.0 時間、C_{max} は 1.03 及び 1.16ng/mL、AUC は 0.77 ($AUC_{0\text{-}56day}$) 及び 0.88 ($AUC_{0\text{-}60day}$) μg·h/mL、$Dur_{>80\%Cmax}$ は 15.6 及び 17.3 日並びに相対的 BA は 31.6 及び 40.6%であり、30mg 投与群の $T_{1/2}$ は 20.1 及び 34 時間、C_{max} は 1.97 及び 2.14ng/mL、AUC は 1.42 ($AUC_{0\text{-}56day}$) 及び 1.55 ($AUC_{0\text{-}60day}$) μg·h/mL、$Dur_{>80\%Cmax}$ は 12.7 及び 19.2 日並びに相対的 BA は 45.5 及び 45.4%であった。以上より、日本人と外国人で各薬物動態パラメータに顕著な差は認められなかった。

(3)LAR 製剤反復投与時

日本人及び外国人の先端巨大症患者において LAR 製剤の 20mg を 28 日間隔で 6 回反復投与した時の血清中オクトレオチド濃度に関する累積係数及びトラフ値について、日本人及び外国人共に、血清中オクトレオチド濃度は反復投与 2 回目投与後に定常状態に到達したと考えられ、両者のトラフ値は日本人で 1.15～1.64ng/mL に対し外国人で 1.62～1.81ng/mL であり、また累積係数は日本人で 1.63～1.97 に対し外国人で 1.70～1.94 とほぼ同程度であった。

(4)消化管ホルモン産生腫瘍患者での血清中オクトレオチド濃度推移について

国内において実施した消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象とした第Ⅱ相試験で、LAR 製剤 20mg を 28 日間隔で 6 回反復投与した時の血清中オクトレオチド濃度のトラフ値の推移を、海外で実施された SMSE 351 試験と比較したところ、反復投与 6 回目の投与後 28 日（第 168 日）までのトラフ値の推移は、2 例の日本人では 0.45～3.00ng/mL の範囲に対し、外国人（中央値）では 1.01～2.27ng/mL の範囲であり、日本人では症例数が少なくバラツキがあるものの類似していた。

2) 審査センターにおける審査の概略

(1) 筋肉内に投与されたマイクロスフェアの残存期間について

審査センターは、ヒト筋肉内投与時のマイクロスフェアの残存期間について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。ラット及びウサギにマイクロスフェアを単回筋肉内投

与した後の、マイクロスフェアの分解挙動を走査型電子顕微鏡で観察した結果、血漿中オクトレオチド濃度が定量限界値付近まで低下している投与後 60 日においてマイクロスフェアはほぼ分解し、さらに、投与後 75 日では投与部位から消失した。マイクロスフェアからの薬物の放出は、①マイクロスフェア内部に水分が浸入することにより内包されている薬物が拡散機構により外部へ放出される、②マイクロスフェアを構成しているスターポリマーの加水分解によりマイクロスフェア自体が崩壊して薬物の放出が起こる、という 2 つの機構で生じると考えられ、動物とヒトでこれらマイクロスフェアからの薬物放出機構及び分解挙動に差はないと考えることから、ヒトにおいても血清中オクトレオチド濃度の定量限界付近までの低下時には投与部位でのマイクロスフェアはほぼ消失していると考えられる。したがって、ヒトにおいては、血清中オクトレオチド濃度が定量限界付近に低下する投与後約 111 日までに、マイクロスフェアは投与部位からほぼ消失すると推察する。

また、審査センターは、同一部位への投与を行わない期間を 3 カ月とした根拠について、説明を求めた。

これに対し申請者より、ヒトにおいて LAR 製剤 30mg を単回投与した時に血清中オクトレオチド濃度が定量限界付近に低下する投与後約 111 日までに、マイクロスフェアは投与部位からほぼ消失すると推測されることから、同一部位への投与を行わない期間を 3 カ月に設定した、との回答がなされ、審査センターはこれらの回答を了承した。

(2) M*　　社製造製剤と B*　　社製造製剤の生物学的同等性について

審査センターは、海外臨床試験に使用された M*　　社製造製剤と海外市販品であり国内試験で使用された B*　　社製造製剤との生物学的同等性試験に関して、その同等性評価基準の設定根拠について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。LAR の開発経過において生物学的同等性試験を立案する際には、　　と試験デザイン及び同等性評価基準等について相談し、試験デザインに関して「一般的に同等性試験で用いるクロスオーバー法ではなく、並行群間比較試験法で実施する」ことを、また、同等性基準に関しては「一般的な両製剤のパラメータの対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.8)～log（1.25）の範囲にある場合に同等と判断する基準は適切ではない」ことで合意した。この背景としては、①LAR 製剤は 90 日以上にもわたり薬物放出が持続する製剤であるため長期間にわたって薬物濃度を測定する必要があること、②長期の試験では、薬物動態に影響を与える要因を十分にコントロールすることが困難であり、個体間変動のみならず個体内変動もデータのばらつきに関与すること、③本剤の副作用のため、対象被験者は胆嚢摘出の既往のある健康成人とするため、多数の被験者を確保するのが困難である、等があげられる。そこで、これらとの相談結果に基づき、生物学的同等性の評価基準の設定にあたっては、過去に実施した臨床試験（201/202 試験）の薬物動態データを用いたシミュレーションにおいて、実施可能な例数として 1 群 24 例、80%の検出力を設定し、検出可能な製剤間のパラメータ差を検討

*新薬承認情報提出時に置き換えた

した結果、約 30%の製剤間のパラメータ差が検出可能であると算出されたことから、生物学的同等性の基準を「両製剤のパラメータの対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.7)～log(1.43)の範囲にある場合に同等と判断する」と設定した。

審査センターは検出可能なパラメータ差に基づいて同等性の基準を定めることそのものは妥当ではないと考えるが、結果として、LAR 製剤の評価にあたって提示された基準は許容し得ると判断し、回答を了承した。

(3) LAR 製剤の薬物動態に影響を及ぼす因子について

審査センターは、本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子の有無と、本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象とした SMSE351 試験、先端巨大症患者を対象とした 201 及び 202 試験及び本邦で実施した先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験について、散布図及び単回帰分析による評価より、LAR 製剤の血清中薬物動態に対し、年齢、体重及び性別の背景因子が影響を及ぼす可能性が認められたが、その程度は大きくないことから、有効性及び安全性に与える影響についても大きいものではないと考える。

腎障害の程度が異なる腎機能障害患者及び健康成人に SC 製剤 100μg を単回皮下投与した時のオクトレオチドの薬物動態パラメータの比較から、$T_{1/2}$ は健康成人（約 2 時間）に比べ、中等度及び高度の腎機能障害患者（約 3 時間）でやや長かったものの、AUC 及び見かけのクリアランス（CL/f）は患者群間で差は認められなかった。

肝硬変患者及び脂肪肝患者に SC 製剤 100μg を単回皮下投与した時のオクトレオチドの薬物動態パラメータの比較から、T_{max} 及び $T_{1/2}$ は肝機能が低下する群で長くなる傾向が示唆されたものの、C_{max} には群間で顕著な差はなく、一方、AUC は肝硬変群で脂肪肝、健康成人に比べ約 1.5 倍、CL/f としては 2/3 程度と低くなることが示唆された。

以上の結果より、LAR 製剤の薬物動態に対し、年齢、体重及び性別の背景因子はいずれも影響を及ぼす可能性があるが寄与は十分ではなく、有効性及び安全性に影響を与える程ではないと考えられ、また、腎機能の背景因子は LAR 製剤の薬物動態に影響しないが、肝機能障害者で血清中オクトレオチド濃度は高くなると考えられる。なお、他の血中ホルモン濃度が薬物動態に及ぼす影響についての検討及び報告はない、との回答がなされた。

審査センターは、肝障害が本薬の薬物動態パラメータに影響を及ぼす因子と考えることから、LAR 製剤の肝機能障害患者への使用に際し、安全性上の懸念がないか説明を求めた。

これに対し申請者は以下のように回答した。LAR 製剤を肝機能障害患者に投与した時の平均血清中オクトレオチド濃度はこれまでに測定されていないものの、SC 製剤及び LAR 製剤の薬物動態はいずれも線形であることから、SC 製剤投与時と同様に AUC は約 1.5 倍、CL/f は約 2/3 になると考えられる。したがって、肝機能障害患者に LAR 製剤 10、20 及び 30mg を投与したときの平均血清中オクトレオチド濃度は、肝機能障害のない患者に比べて

それぞれ 1.5 倍に相当する用量（15mg、30mg 及び 45mg）を投与したときの濃度と同等になることが推測される。先端巨大症患者を対象とした海外主要 3 試験（201、202 及び 303 試験）の用量毎の有害事象及び副作用発現率に基づいた検討から、60mg までの範囲で用量の増加に伴う有害事象及び副作用の上昇傾向はなく、発現した有害事象あるいは副作用としては下痢、腹痛、鼓腸放屁等の消化器障害が最も多く、用量を制限しなければならないものではなかった。以上から、LAR 製剤の 60mg までの忍容性は十分に許容できると考えられ、肝機能障害患者への投与においても安全性の面からの用量調節の必要性はないものと考える。

審査センターは、本回答をおおむね了承するものの、肝機能障害患者に対する LAR 製剤の投与に関する情報が十分に集積されていないことも踏まえ、これらの影響については、市販後調査等により可能な限り検討を続けるべきであると考える。

(4) SC 製剤からの切替え用法の妥当性について

審査センターは、消化管ホルモン産生腫瘍に対する用法として、SC 製剤からの切替えに際し、本剤の初回投与後 2 週間は SC 製剤を併用することと設定されているため、この妥当性について薬物動態の面から説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。SC 製剤と本剤を併用した時の血清中オクトレオチド濃度は測定していないが、オクトレオチドの薬物動態はいずれの製剤においても線形であることから、それぞれを単独投与した時に測定された血清中オクトレオチド濃度を重ね合わせることにより、併用投与時の血清中オクトレオチド濃度を類推することは可能と考える。切替え時に SC 製剤を併用しない場合、切替え後 2 週間の血清中濃度は切替え前のトラフ濃度（0.61ng/mL）を大きく下回るため、臨床症状が悪化する恐れがあり、一方、本剤の用法に従い、本剤の初回投与後 2 週間にわたり本剤投与前と同一用量の SC 製剤を併用した場合には、切替え後 2 週間の血清中オクトレオチド濃度は切替え前のトラフ値及び C_{max} と同等以上のレベルであり、臨床症状の抑制を充分に維持できると考えられる。なお、SC 製剤が併用される 2 週間は、SC 製剤のみを反復投与したときに比べ若干高い血清中濃度となるが、その差は最高でも約 1ng/mL 程度（投与直後のピークと投与 2 週間後）と予測され、これは SC 製剤を単独で投与したときの C_{max} の 1/3 程度であり、最高血清中濃度としては大きな違いではないと考える。また、海外試験として健康成人を対象に SC 製剤 200μg を 1 日 3 回 5 日間反復投与した時の C_{max} は 11.0±2.61ng/mL（n=16、平均値±SD）であったものの、この場合にも充分な忍容性が確認されていることから、安全性についても問題のない程度の上昇であると考える。以上のことから、消化管ホルモン産生腫瘍患者に本剤を初回投与する際に血清中オクトレオチド濃度を維持するために投与後 2 週間まで SC 製剤を併用することは、薬物動態の面から妥当と考える。

審査センターは、オクトレオチド濃度の平均値の重ね合わせより回答に示すような予測は可能とは考えるが、各製剤の血漿中濃度にはバラツキがあるため、併用により C_{max} が高

くなる症例も予測される。しかしながら、バラツキの最高値を重ね合わせたときの濃度は、忍容性が確認されたとするSC製剤200μgを1日3回5日間反復投与した時のC_{max}を大きく下回ると予測されることから、個体間のバラツキによる安全性の懸念はないと判断し、本回答を了承した。

(5) LAR投与後24時間以内の一過性の血中薬物濃度上昇について

審査センターは、本剤投与24時間以内の一過性の血中薬物濃度上昇について、本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。LAR製剤投与24時間以内に一過性に血清中オクトレオチド濃度のピークが認められ、外国人健康成人にLAR製剤20mgを投与した場合で1.14ng/mL（平均値、以下同）、30mgで0.96～1.51ng/mLであった。この血清中オクトレオチド濃度上昇に伴う血清GH濃度の抑制の程度と期間は、SC製剤を投与した場合と同様であり、これは、この一過性の血清中オクトレオチド濃度の上昇が、LAR製剤の徐放性の放出機構によるものではなく、マイクロスフェア表面付近に存在する酢酸オクトレオチドがマイクロスフェア表面を離れて体循環中に入ったものであるため、SC製剤を投与した場合と同様になったと考えられる。

LAR製剤30mgの初回投与24時間以内の一過性の血清中オクトレオチド濃度の上昇における最高濃度1.51ng/mLは、SC製剤50μgの単回投与後のC_{max} 2.44ng/mLの約1/2程度であった。さらにLAR製剤の定常状態の濃度に投与後の一過性の上昇を重ね合わせた血清中オクトレオチド濃度も、約4ng/mLとSC製剤100μgの単回投与後のC_{max} 4.80ng/mLより低いことから、LAR製剤投与後24時間以内の一過性の血清中オクトレオチド濃度の上昇が安全性に及ぼす影響は、SC製剤と同程度以下と考えられる。

審査センターは、SC製剤併用時の血清中オクトレオチド濃度の上昇による最高血中濃度の上昇レベルを考慮しても、安全性に影響を及ぼす大きな変動とはならないと推測されることから、本回答を了承した。

(6) 注射部位への物理的刺激の影響について

審査センターは、注射部位を揉むことにより薬物動態に変化が生じないか、また適用上の注意において注意喚起する必要はないか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤は乳酸・グリコール酸共重合体（11:9）グルコースエステルを基剤としたマイクロスフェア内に酢酸オクトレオチドを内包させた製剤であり、注射部位を揉むことによりマイクロスフェアが崩壊する可能性はほとんどないと考える。しかしながら、投与後24時間以内にマイクロスフェア表面付近に存在する酢酸オクトレオチドが放出されたと考えられるピークが認められることから、注射部位を揉むことによりマイクロスフェア表面付近の酢酸オクトレオチドの筋肉組織への移行、さらには筋肉組織から血液への移行が増大し、投与後24時間以内に認められるピークが高くなる可能性は完

全には否定できないことから、「注射部位を揉まないように患者に指示すること。」との記載を添付文書の「8.適用上の注意」に追加する。

審査センターはこれを了承した。

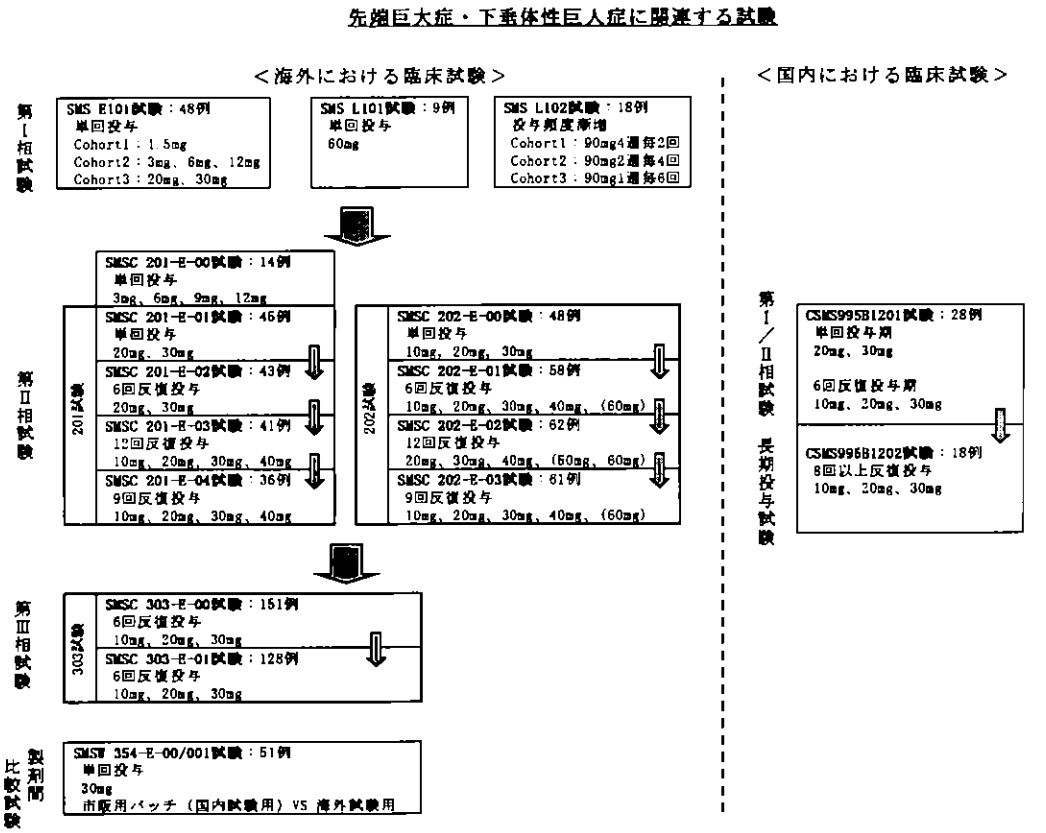
(7) まとめ

以上より、審査センターは、本薬のADMEに関して大きな問題はないと考える。

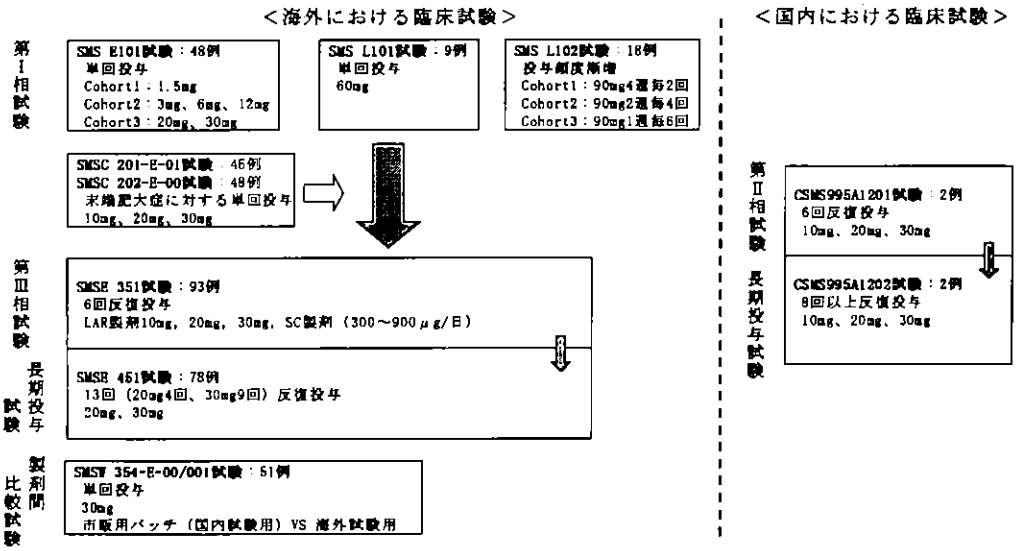
ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1) 提出された資料の概略

提出された臨床試験成績の構成及びその位置付けを図に示す。



消化管ホルモン産生腫瘍に関連する試験



(1) 海外第 I 相試験

①LAR 製剤単回投与試験(SMSE101 試験：添付資料ト-1)

胆嚢摘出の既往のある健康成人を対象に、LAR 製剤 1.5mg～30mg 単回投与時の安全性、忍容性及び放出特性の検討を目的とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験が、米国の 1 施設で　　年　月から　　年　月までの間に実施された。

本試験における用法・用量は以下の通りであり、各用量群 8 例（実薬 6 例、プラセボ 2 例）、計 48 例が登録された。

・Cohort 1：LAR 製剤 1.5mg の三角筋筋肉内単回投与、

・Cohort 2：LAR 製剤 3mg、6mg 及び 12mg の三角筋筋肉内単回投与（試験 1 日目）後、SC 製剤 25μ～200μg の 1 日 3 回皮下投与（試験 45 日目及び 47 日目）

・Cohort 3：SC 製剤 50μg～200μg の 1 日 3 回皮下投与（試験 1 日目及び 3 日目）後、LAR 製剤 20mg 及び 30mg の殿筋筋肉内単回投与（試験 5 日目）

これらのうち、LAR 製剤 6mg 投与群の 1 例が試験 35 日目に、また、Cohort 3 の 1 例が試験 2 日目（LAR 製剤投与前）に被験者都合により中止となった

安全性については、全身性の有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図における臨床上問題となる所見は、LAR 製剤投与時には認められなかった。適用部位障害は、Cohort 1 には認められず、Cohort 2 では 24 例中 4 例（LAR 製剤群 16.7%(3/18 例)、プラセボ群 16.7%(1/6 例)）に 8 件、Cohort 3 では 15 例中 8 例（LAR 製剤群 50.0%(6/12 例)、プラセボ群 66.7%(2/3 例)）に 14 件認められた。他覚所見として、三角筋筋肉内投与群（Cohort 1 及び 2）では、プラセボ群 1 例に 7cm 以上の硬結、LAR 製剤 6mg 投与群 1 例

に 0.5cm の硬結、LAR 製剤 12mg 投与群 2 例に 7cm 以上の硬結及び紅斑が認められた。殿筋筋肉内投与群（Cohort 3）では LAR 製剤 30mg 投与群 1 例に 1cm の硬結が認められたのみであった。

以上より申請者は、注射部位としては三角筋よりも殿筋が適していると結論した。（薬物動態に関してはヘ.1)(2)①(1) 1.5～30mg 単回投与試験　参照）

②LAR 製剤単回投与試験(SMSL101 試験：添付資料ト-2)

胆嚢摘出の既往のある健康成人を対象に、LAR 製剤 60mg 単回投与時の安全性、忍容性及び放出特性の検討を目的とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験が、米国の 1 施設で　　年　月から　　年　月までの間に実施された。

本試験における用法・用量は、SC 製剤 100μg 及び 200μg の 1 日 3 回皮下投与（試験 1 日目及び 3 日目）後、LAR 製剤 60mg の殿筋筋肉内単回投与（試験 5 日目）とされ、9 例（実薬 6 例、プラセボ 3 例）が登録された。これらのうち中止例はみられなかった。

安全性については、LAR 製剤投与群における全身性の有害事象は、6 例中 3 例に 8 件認められ、その内訳は、下痢 3 件、嘔気 2 件、頭痛 1 件、発熱 1 件及び嘔吐 1 件であった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図において臨床上問題となる所見は認められなかった。適用部位障害は、9 例中 7 例（LAR 製剤群 6 例、プラセボ群 1 例）に 25 件認められた。これらのうち、LAR 製剤群の 2 例で高度の腫脹、疼痛、紅斑及び腫脹が認められた。

（薬物動態に関してはヘ.1)(2)①(1)1.5～30mg 単回投与試験、ヘ.1)(2)①(2) 60mg 単回投与試験　参照）

③LAR 製剤反復投与試験(SMSL102 試験：添付資料ト-3)

進行癌患者を対象に、LAR 製剤 90mg 反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態、腫瘍縮小効果の検討を目的とした複数群投与頻度漸増非盲検（オープン）試験が、プエルトリコ、米国の計 5 施設で　　年　月から　　年　月までの間に実施された。

本試験における用法・用量は、Cohort 1： 4 週毎に 2 回投与、Cohort 2：2 週毎に 4 回投与、Cohort 3：1 週毎に 6 回投与 の各 Cohort に 6 例、計 18 例が登録され、LAR 製剤 90mg の殿筋又は大腿四頭筋筋肉内投与が行われた。投与頻度の増加は LAR 製剤投与開始 3 週間後までに用量規制毒性の出現が 4 例中 1 例以下、又は 6 例中 2 例以下の場合にのみ行うこととされ、用量規制毒性の閾値を越えた場合には、その下の投与頻度を LAR 製剤の最大耐用量とした。

患者の背景は、白人 12 例(66.7%)、男性 13 例(72.2%)、平均年齢 62.2 歳であった。主な原発巣は膵臓癌 5 例(27.8%)、肺癌 4 例(22.2%)、腎細胞癌 3 例(16.7%)、大腸癌 2 例(11.1%)などで、前治療として、手術療法が 15 例(83.3%)、化学療法が 10 例(55.6%)、放射線療法が 4 例(22.2%)、免疫療法が 3 例(16.7%)に実施されていた。

これら 18 例中 3 例が死亡、8 例が有害事象、2 例が他の治療を選択、1 例が脱落により

試験中止となり、この結果、試験を完了した症例は 4 例となった。死亡の 3 例は癌の進行によるもの、試験中止となった有害事象においては治験薬との関連はないものとされた。

安全性については、全身性の有害事象は 18 例すべてに認められ、その内訳は、下痢 11 例、疼痛 9 例、食欲不振 9 例、嘔気 8 例、腹痛 7 例、腹水 6 例、発熱 6 例、アルカリフォスファターゼ上昇 6 例、血清 GOT 上昇 6 例、疲労 5 例、嘔吐 5 例、高血糖 5 例、体重減少 5 例、浮腫 4 例、背部痛 4 例、悪寒 4 例、頭痛 4 例、腹部腫脹（消化管障害として）4 例、黄疸 4 例、貧血 4 例などであった。そのうち治験薬との因果関係が否定されなかったものは、18 例中 16 例(88.9%)に認められた。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図においては臨床上問題となる所見は認められなかったが、超音波検査において、18 例中 4 例に腎結石、胆嚢壁肥厚、胆泥増加、胆石が認められ、治験薬との関連が疑われた。疼痛、炎症、硬結、腫脹等の適用部位障害は、18 例中 17 例(94.4%)に認められた。これらのうち Cohort 3 において認められた注射部疼痛の 1 例以外は軽度から中等度であった。

腫瘍に対する効果は 18 例中 12 例で検討され、第 57 日目の時点では 1 例が評価されなかったものの、9 例が安定状態、2 例が進行状態とされた。

(2) 製剤間比較試験(SMSW354-E-00/001 試験：添付資料ト-4)

胆嚢摘出の既往のある 18 歳から 55 歳までの健康成人を対象に、海外市販品であり国内試験に使用された B*　　社製剤と海外臨床試験に使用された M*　　社製剤の生物学的同等性の検討を目的とした非盲検試験が、米国の 1 施設で　　年　月から　　年　月までの間に実施された。

本試験における用法・用量は、LAR 製剤 30mg の筋肉内単回投与とされ、B*　　社製剤群 22 例、M*　　社製剤群 29 例の計 51 例が登録された。

安全性については、全身性の有害事象は 51 例中 35 例に認められ、その内訳は、頭痛 17 例(33.3%)、下痢 15 例(29.4%)、腹痛 14 例(27.5%)、嘔気 8 例(15.7%)などであった。そのうち治験薬との因果関係が否定されなかったものは 51 例中 31 例(60.8%)とされた。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図においては臨床上問題となる所見は認められなかった。また、注射部位における局所症状は注射部反応 2 例、注射部疼痛 3 例、浮腫 1 例が認められた。(薬物動態に関してはヘ.1)(2)①(3) 製剤間比較試験　参照)

(3) 先端巨大症・下垂体性巨人症に関連する試験

①外国における第Ⅱ相臨床試験

海外において LAR 製剤の先端巨大症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験 9 試験が実施された。概略を下記に示す。

*新薬承認情報提出時に置き換えた

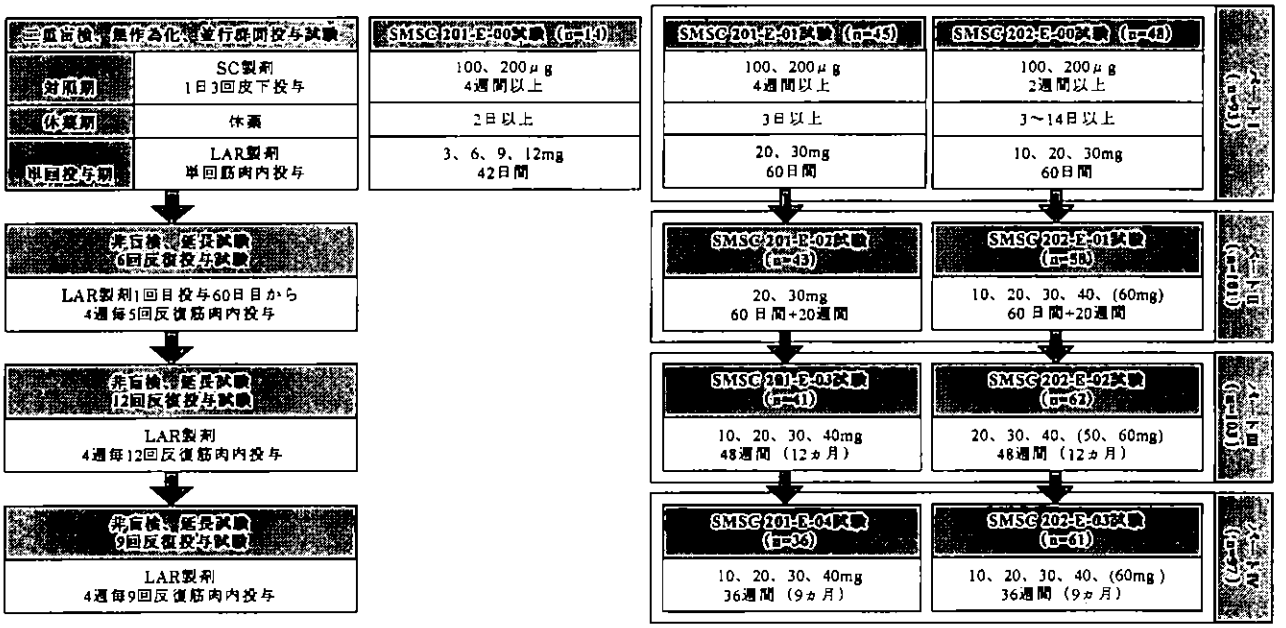


図　LAR製剤の末端肥大症患者における海外第II相試験

(1)SMSC201-E-00 試験（添付資料ト-5、6、J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3601、Metabolism 1995; 44(supple1): 18)

SC 製剤 1 日 3 回皮下投与により血清 GH 濃度及び臨床症状が抑制されている先端巨大症患者を対象に LAR 製剤 3mg、6mg、9mg 及び 12mg を単回投与した際の有効性、安全性及び血清中オクトレオチド濃度について検討することを目的とした無作為化二重盲検試験が、ノルウェイの 1 施設で　　年　月から　　年　月までの間に実施された。

用法・用量は、スクリーニング期として SC 製剤 100～200μg を 1 日 3 回 11 日間皮下投与した後、3 日間の休薬期を設け、続いて二重盲検期として、第 1 日に LAR 製剤 3mg、6mg、9mg 及び 12mg を単回筋肉内投与し、その後 42 日間観察するとされた。

目標症例数は 40 例（各群 10 例）と設定されていたが、14 例が終了した時点で、盲検下における LAR 製剤（3mg、6mg、9mg 又は 12mg）投与後の血清 GH 濃度の抑制は SC 製剤投与時に比べて不十分であり、血清 IGF-I 濃度及び臨床症状についても無効であることが明らかとなったため、14 例（3mg 群 4 例、6mg 群 3 例、9mg 群 3 例及び 12mg 群 4 例）にて登録が終了された。14 例のうち 9mg 群の 1 例が効果不十分のため第 35 日で中止となり、13 例が試験を完了した。患者は全例が白人種で、男性 5 例、女性 9 例で、平均年齢は 47.7 歳、先端巨大症の罹病期間は 0.2～17 年であった。

有効性について主要評価項目である 12 時間平均血清 GH 濃度は、LAR 製剤 3mg 群、6mg 群及び 9mg 群では、SC 製剤投与時と比較して十分に抑制されなかった。12mg 群の 4 例中 2 例において血清 GH 濃度がほぼ 5ng/mL 未満に抑制されたが、SC 製剤より劣る程度であった（SC 製剤投与時 3.77±2.11ng/mL（平均値±SD、以下同）、LAR 製剤投与後第 28 日