

ソマチュリン皮下注 60 mg
ソマチュリン皮下注 90 mg
ソマチュリン皮下注 120 mg
製造販売承認申請

2.5 臨床に関する概括評価

帝人ファーマ株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価	7
2.5.1 製品開発の根拠	7
2.5.1.1 はじめに	7
2.5.1.2 申請医薬品の薬理学的分類	7
2.5.1.3 目標適応症	8
2.5.1.3.1 効能・効果	8
2.5.1.3.2 用法・用量	8
2.5.1.4 科学的背景	8
2.5.1.4.1 先端巨大症及び下垂体性巨人症の疫学と病態	8
2.5.1.4.2 本邦における先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療の現状と課題	9
2.5.1.4.3 本剤の特徴と開発意義	12
2.5.1.5 臨床開発計画	13
2.5.1.6 倫理・GCPの遵守	15
2.5.1.7 規制当局による助言	15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	23
2.5.2.1 製剤及び製造法の変更の影響	23
2.5.2.2 食事の影響の程度	23
2.5.2.3 生物学的及び理化学的分析法	23
2.5.2.4 ATG剤の絶対的バイオアベイラビリティと用量、投与経路の関係	23
2.5.2.5 ATG剤とPR剤の曝露量の比較	24
2.5.2.6 まとめ	24
2.5.3 臨床薬理学に関する概括評価	25
2.5.3.1 国内で実施された薬物動態に関する試験	26
2.5.3.1.1 健康成人を対象とした薬物動態試験	26
2.5.3.1.2 先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした臨床試験	27
2.5.3.2 海外で実施された薬物動態に関する試験	28
2.5.3.2.1 健康成人を対象とした薬物動態試験	28
2.5.3.2.2 先端巨大症患者を対象とした薬物動態に関する試験	29
2.5.3.2.3 その他海外で実施された薬物動態に関する試験	31
2.5.3.3 日本人と外国人の薬物動態の比較	32
2.5.3.3.1 健康成人へのIR剤の投与	32
2.5.3.3.2 健康成人へのATG剤の投与	32
2.5.3.3.3 先端巨大症患者へのATG剤の投与	33
2.5.3.3.4 日本人と外国人の薬物動態の類似性比較のまとめ	35
2.5.3.4 海外における薬力学的検討	36

2.5.3.4.1 主要な薬力学的検討.....	36
2.5.3.4.2 副次的な薬力学的検討.....	36
2.5.3.4.3 薬物相互作用.....	37
2.5.4 有効性の概括評価.....	38
2.5.4.1 臨床試験の背景.....	38
2.5.4.2 国内で実施された臨床試験.....	38
2.5.4.2.1 国内の臨床試験での患者集団及び試験デザイン.....	38
2.5.4.2.2 国内の臨床試験での解析方法.....	39
2.5.4.2.3 国内の臨床試験での有効性.....	40
2.5.4.2.4 国内の臨床試験での部分集団での有効性.....	42
2.5.4.2.5 国内の臨床試験での有効性のまとめ.....	44
2.5.4.3 海外で実施された臨床試験.....	45
2.5.4.3.1 海外の臨床試験での患者集団及び試験デザイン.....	45
2.5.4.3.2 海外の臨床試験での解析方法.....	45
2.5.4.3.3 海外の臨床試験での有効性.....	46
2.5.4.3.3.1 ATG剤の有効性に対する主な試験.....	46
2.5.4.3.3.2 その他の試験.....	47
2.5.4.3.3.3 部分集団での有効性（717 試験と 081 試験の統合解析）.....	48
2.5.4.4 国内外の有効性の比較.....	49
2.5.4.5 有効性評価のまとめ.....	51
2.5.5 安全性の概括評価.....	53
2.5.5.1 臨床試験の背景.....	53
2.5.5.2 国内で実施された臨床試験.....	53
2.5.5.2.1 国内の試験での全般的な曝露状況.....	53
2.5.5.2.2 国内の試験での人口統計学的特性.....	54
2.5.5.2.3 国内の試験での有害事象.....	55
2.5.5.2.3.1 有害事象の解析.....	55
2.5.5.2.3.2 治験薬投与期間中及び投与終了後に発現した有害事象の概略.....	55
2.5.5.2.3.3 比較的頻度の高い有害事象.....	55
2.5.5.2.3.4 死亡、その他の重篤な有害事象.....	58
2.5.5.2.3.5 その他の重要な有害事象.....	59
2.5.5.2.3.6 臨床検査値及びバイタルサインの異常変動.....	59
2.5.5.2.3.7 部分集団における有害事象.....	60
2.5.5.2.3.8 他の観察項目.....	60
2.5.5.3 海外で実施された臨床試験.....	61
2.5.5.3.1 海外の臨床試験における全般的な曝露状況.....	61
2.5.5.3.2 海外の臨床試験における人口統計学的特性.....	62
2.5.5.3.3 海外の臨床試験での有害事象.....	63

2.5.5.3.3.1 有害事象の解析.....	63
2.5.5.3.3.2 治験薬投与期間中及び投与終了後に発現した有害事象の概略.....	63
2.5.5.3.3.3 比較的頻度の高い有害事象.....	63
2.5.5.3.3.4 死亡、その他の重篤な有害事象.....	65
2.5.5.3.3.5 その他の重要な有害事象.....	66
2.5.5.3.3.6 臨床検査値及びバイタルサイン.....	66
2.5.5.3.3.7 海外の臨床試験での部分集団における有害事象.....	67
2.5.5.3.4 薬物相互作用.....	67
2.5.5.4 国内外の臨床試験での安全性の比較.....	67
2.5.5.5 心電図QT/QTc間隔への影響.....	68
2.5.5.6 器官別又は症候群別有害事象の解析.....	72
2.5.5.6.1 消化管への影響の可能性の評価.....	72
2.5.5.6.2 胆嚢及び膵臓への影響の可能性の評価.....	73
2.5.5.6.3 糖代謝調節への影響の可能性の評価.....	73
2.5.5.6.4 局所忍容性.....	73
2.5.5.6.5 免疫系への影響.....	73
2.5.5.6.6 甲状腺及び下垂体機能への影響の可能性の評価.....	74
2.5.5.6.7 心機能への影響の可能性の評価.....	74
2.5.5.7 過量投与.....	74
2.5.5.8 市販後の使用経験.....	75
2.5.5.9 安全性評価のまとめ.....	75
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....	77
2.5.6.1 本剤のベネフィット.....	77
2.5.6.2 本剤のリスク.....	79
2.5.6.3 結論.....	80
2.5.7 参考文献.....	81

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
ATG 剤	Autogel-formulation	オートゲル剤
AUC	Area under the concentration time curve	血清中濃度時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC extrapolated to infinity	無限大時間までの AUC
AUC _{inf} /D	AUC _{inf} divided by dose	用量で標準化した AUC _{inf}
AUC _t	AUC until the last quantifiable value	最終の定量可能な値までの AUC
AUC _τ	AUC over a dosing interval	投与間隔の AUC
AUC _{τ,N}	AUC after administration of N-times	N 回投与後の AUC _τ
AUC _{ss}	AUC over the dosage interval τ at steady state	最終投与日の投与間隔における AUC
BMI	Body-mass index	体格指数
C _{28d}	Serum concentration at 28 days after administration	投与 28 日後の血清中濃度
C _{avg}	Average serum concentration	平均血清中濃度
CCK	Cholecystokinin	コレシストキニン
CL	Clearance	全身クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
C _{max} /D	C _{max} divided by dose	用量で標準化した C _{max}
C _{max,N}	C _{max} after administration of N-times	N 回投与後の C _{max}
C _{max,ss}	C _{max} at steady state	定常状態の C _{max}
C _{min}	Minimum serum concentration	トラフ濃度
C _{min,ss}	C _{min} at steady state	定常状態トラフ濃度
CT	Computerized tomography	コンピュータ連動断層撮影
CTD	Common technical document	国際共通化資料
d	Day	日
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	ランダム化が行われた全被験者から除くべき理由のある最低限の被験者を除外した「最大の解析対象集団」
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GH	Growth hormone	成長ホルモン
GHRH	Growth hormone releasing hormone	成長ホルモン放出ホルモン
GIP	Gastric inhibitory polypeptide	胃抑制ポリペプチド
h	Hour	時間
HR	Heart rate	心拍数
ICH	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IGF-I	Insulin-like growth hormone-I	インスリン様成長ホルモン-I、ソマトメジン C

略号一覧表（続き）

略号	略さない表現	定義又は説明
ITT	Intention-to-treat	包括解析
IR 剤	Immediate release-formulation	速放性製剤
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
LVA	Last Value Available	最終観測値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	日米欧医薬規制ハーモナイゼーション国際会議（ICH）での検討の結果、開発された医薬用語集で、日本国内をはじめ欧米でも医薬規制の場で広く利用されている。
min	Minute	分
MRI	Magnetic resonance imaging	（核）磁気共鳴映像法
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MRT _{inf}	Mean residence time up to infinity	無限大時間までの平均滞留時間
MRT _{infusion}	Mean residence time following intravenous infusion	点滴静脈内投与後の平均滞留時間
MRT _{last}	Mean residence time up to last time-point	最終測定時点までの平均滞留時間
N	Number of subjects	症例数
OGTT	Oral glucose tolerance test	ブドウ糖負荷試験
R _{Cmin} 、R _{ac} (C _{min})	Accumulation index of C _{min}	トラフ濃度の累積係数
RIA	Radioimmunoprecipitation assay	放射免疫測定
PP	Per protocol	治験実施計画書適合
PPS	Per protocol set	治験実施計画書適合の対象集団
PR 剤	Prolonged release-formulation	乳酸-グリコール酸共重合体を用いた徐放性製剤
PRL	Prolactin	プロラクチン
PT	Preferred terms	（MedDRA の）基本語
SD	Standard variation	標準偏差
SOC	System organ class	（MedDRA の）器官別大分類
sst	Somatostatin receptor subtype	ソマトスタチン受容体サブタイプ
t _{1/2}	Half-life	半減期
T ₃	Triiodothyronine	トリヨードサイロニン
TRH	Thyrotropin-releasing hormone	甲状腺刺激ホルモン
t _{max}	Time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
t _{max,N}	t _{max} after administration of N-times	N 回投与後の t _{max}
TSH	Thyroid-stimulating hormone (thyrotrophin)	甲状腺刺激ホルモン
VIP	Vasoactive intestinal peptide	血管作用性腸ポリペプチド
V _{ss}	Distribution volume at steady state	定常状態の分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 はじめに

先端巨大症及び下垂体性巨人症は、下垂体腫瘍からの成長ホルモン（GH）の過剰分泌が主な原因と考えられている。他に、腺腫瘍における成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）の異所性産生などが原因として挙げられるが、非常に稀である。先端巨大症ではGHの過剰分泌により、インスリン様成長因子-I（IGF-I：ソマトメジンC）の分泌が亢進され、骨、軟部組織、内臓の発育が促進される。その結果、特有の顔貌、四肢末端の腫脹、発汗過多、頭痛などの症状を示す。また、耐糖能異常、脂質代謝異常についてはGHの直接作用と考えられている。したがって、先端巨大症の合併症としては、糖尿病、高血圧、高脂血症などを伴うことが多い。下垂体性巨人症は、発育期の骨端線閉鎖前にGHの過剰分泌が起きている疾患で、骨の長軸方向の伸長により高身長となる。高身長に起因する症状以外は先端巨大症と同じである¹⁾。

よって、先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療目的は、異常な高値となった血清 GH 濃度の抑制、血清 IGF-I 濃度の正常化である。

通常、先端巨大症の第一選択の治療法は、過剰GH分泌の原因である腫瘍の外科的切除であるが²⁾、合併症など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である場合、及び手術後に血清GH濃度、血清IGF-I濃度のコントロールが不良の場合には、薬物療法が施される。血清GH濃度を低下させる薬物療法にはドパミン作動薬とソマトスタチンアナログによる治療があるが、ソマトスタチンアナログはGHをより効果的に低下させる。こうした薬物療法は比較的長期間にわたるため、ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドは、従来の頻回皮下投与に加え、徐放性製剤（サンドスタチンLAR）が承認され、長期管理が可能となっている。しかし、ソマトスタチンアナログの徐放性製剤は、本邦ではサンドスタチンLARのみであることから、治療選択肢の拡大が望まれていた。また、こうした注射剤では、患者や医療従事者の負担が少ない製剤の開発が望まれていた。

2.5.1.2 申請医薬品の薬理学的分類

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る。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GHの分泌を抑制し、膵臓から分泌されるソマトスタチンはグルカゴンやインスリン分泌を抑制する。消化管においては、ソマトスタチンはガストリン、セクレチン、VIP（血管作用性腸ポリペプチド）、モチリン及びコレシストキニン等の分泌を抑制し、胃液分泌、膵液分泌、消化管運動、胆嚢収縮に関与する。こうした作用には特定の受容体が介在しており、脳、肺、胃、空腸、腎臓、肝臓、膵臓、心臓、副腎、胎盤、下垂体、小腸、骨格筋などでも受容体の存在が確認されている³⁾。ソマトスタチンが結合する受容体には5種類のサブタイプ（sst1、sst2、sst3、sst4及びsst5）が知られており、ソマトスタチンは、そのうち主にsst2及びsst5との結合を介して、GHの分泌を抑制することが知られている⁴⁾。

ソマトスタチンの静脈内投与が、先端巨大症患者の血清GH濃度を低下させることが報告されたが⁵⁾、ソマトスタチンは体内での消失半減期が2~3分と非常に短いため、頻回投与あるいは持続注入で投与する必要があり実用化には至らなかった。そこで、ソマトスタチンに化学修飾を加えることで体内での代謝安定性を向上させたソマトスタチンアナログが創製された。こうしたソマトスタチンアナログは、5種類のソマトスタチン受容体サブタイプのうちsst2及びsst5に対する親和性が高く、GH分泌抑制作用を有することから、先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療薬として用いられてきた。

ATG剤は、化学修飾による代謝安定化に加え、製剤的な工夫により4週に1回の臀部皮下投与で長期管理が可能な徐放性製剤であることから、薬剤治療における第一選択であるソマトスタチンアナログ治療に新たな選択肢を提供できると考えた。更に安全装置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医療現場での利便性及び安全性の向上に寄与する薬剤であると考えられたため、本邦での開発は必要性が高いと判断した。

2.5.1.3 目標適応症

2.5.1.3.1 効能・効果

本剤の予定する効能・効果は、

「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）」
である。

2.5.1.3.2 用法・用量

本剤の予定する用法・用量は、

「通常、成人にはランレオチドとして90mgを4週毎に3ヵ月間、深部皮下に注射する。
その後は患者の病態に応じて60mg、90mg又は120mgを4週毎に投与する。」
である。

2.5.1.4 科学的背景

2.5.1.4.1 先端巨大症及び下垂体性巨人症の疫学と病態

先端巨大症は人口100万人当たり年間3~6人の割合で発症する非常に患者数の少ない疾病である。1993年に厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班により5年間の実数調査が報告された。その報告によると、先端巨大症は815人（男性392人、女性423人）、下垂体性巨人症は28人（男性21人、女性7人）であり、日本における年間発生率は100万人当たり3~4人と推定されているが、正確な有病率は不明であった。先端巨大症では性差はほとんどなく、40歳から65歳に多くみられた。下垂体性巨人症は男女比3:1と男性に多く、16~20歳の男性に多かった⁶⁾。また片上らの報告では、宮崎県における調査から、先端巨大症の有病率は100万人あたり84.6人、

年間発生率は100万人あたり5.3人と推定されている⁷⁾。これは欧州で報告された有病率、発生率と大きな違いはない⁸⁾。

先端巨大症において、主な症状として、顔貌の変化、手足の容積増大は97%にみられ、巨大舌、耐糖能異常、手指骨カリフラワー様変化、発汗過多も70%以上にみられた。月経異常が女性患者の43%にみられ、頭痛、高血圧なども30%以上の患者に認められた⁶⁾。また、先端巨大症では、糖尿病、高血圧、高脂血症、肝障害などの合併症が高頻度にみられる。大腸ポリープや大腸癌も多発する¹⁾。

GHは肝臓においてIGF-Iの産生及び分泌を亢進することが知られている。したがって、先端巨大症患者では血清GH濃度とともに血清IGF-I濃度も高値を示す。こうしたGH及びIGF-I分泌過剰が直接心筋の肥大や収縮力に影響を与えることから、これらの過剰分泌は心機能障害(acromegalic cardiomyopathy)の原因となることが知られている⁹⁾。

また、日本人の先端巨大症患者は一般日本人に比べて10~15年ほど平均寿命が短くなることが示されている¹⁰⁾。これまでの海外での研究から先端巨大症患者の悪性腫瘍、呼吸器疾患、心臓血管系疾患、及び脳血管系疾患などによる死亡率は、これら疾患が原因となる一般的な死亡率(予測)と比べて約2~3倍高くなり、適切な治療を受けず血清GH濃度、血清IGF-I濃度が十分に抑制されないと死亡率は更に高くなることが示されている。このとき主要な死因は心血管系疾患と報告されている^{11)、12)、13)、14)、15)、16)、17)、18)}。

2.5.1.4.2 本邦における先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療の現状と課題

(1) 先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療の現状

1) 診断と治療に関する国内ガイドライン

最新の「先端巨大症及び下垂体性巨人症の診断と治療の手引き」(以下、国内ガイドライン)は、厚生労働省間脳下垂体機能障害調査研究班により平成22年度に改訂された。国内ガイドラインには先端巨大症及び下垂体性巨人症の診断の手引きとして、主症候、検査所見、副症候及び参考所見と共に診断の基準が示されており、加えて治療の手引きとして、治療の目的、治療の種類が示されている²⁾。国内ガイドラインの最近の主な改訂点は、薬物療法において、ソマトスタチンアナログ(注射)、GH受容体拮抗剤(注射)、ドパミン作動薬(経口投与)の順で使用の優先度が示された点である。

2) 診断と鑑別

国内ガイドラインでは、先端巨大症及び下垂体性巨人症の主症候として、(i) 手足の容積の増大、(ii) 先端巨大症様顔貌(眉弓部の膨隆、鼻・口唇の肥大、下顎の突出など)及び(iii) 巨大舌があげられている。こうした臨床症状に加え、先端巨大症の診断には、GH分泌の過剰、血清IGF-I濃度の高値を確認する。ただし、先端巨大症患者では、健康成人に認められるようなGHの脈動的分泌は認められず、多くの例で血清GH濃度は10 ng/mLを超えるが、2~5 ng/mLと低い血清GH濃度を示すこともある。

一方、健康成人においては、GHの脈動的分泌や生理学的変動が存在するため、随時

採取した単回の血清 GH 濃度のみから健康成人と先端巨大症患者を識別することは困難である。このため、先端巨大症の診断にはブドウ糖負荷試験 (OGTT) が行われる。健康成人では OGTT 後の血清 GH 濃度は十分に抑制されるが、先端巨大症患者では血清 GH 濃度が正常域 (血中 GH 底値 1 $\mu\text{g/L}$ 未満) まで抑制されないため、識別することが可能となる。ただし、OGTT は空腹時血糖が 200 mg/dL を超えるような糖尿病を合併した患者には行わない。また、慢性腎不全、肝不全、栄養障害、コントロール不良な糖尿病、麻薬中毒、青年期などにおいて、OGTT にて GH 抑制が不十分なことがある。

IGF-I は細胞増殖作用等を有し、その血中濃度は先端巨大症及び下垂体性巨人症の臨床症状と強い相関がみられる。血清 GH 濃度とは異なり日内変動がなく単回測定に意義があることから、先端巨大症の診断に有用である。ただし、血清 IGF-I 濃度は思春期に最高となり、加齢と共に減少すること、また 20 歳以下では女性の方が高値となるため、測定値の評価は、年齢、性別基準値を基にして行う必要がある。

この他、MRI 検査又は CT 検査で下垂体腺腫を確認する。

3) 治療の現状

先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療の第一選択は、現在のところ手術療法であるが、外科的治療が禁忌となるような他の疾患をもっている患者や、手術に同意しない患者の場合には、薬物治療が第一選択となる。その他、手術で腫瘍の完全摘出が困難で腫瘍が残存している場合や再発腫瘍でも、薬物治療が選択される。

薬物療法はソマトスタチンアナログであるオクトレオチドが主体である。また、現在 GH 受容体拮抗薬であるペグビソマントの皮下注射剤が上市され、その有効性が期待されている¹⁹⁾。更に、ドパミン作動薬であるブロモクリプチンも使用される。薬物療法による治癒効果が不十分な場合には、再手術や放射線照射などの他の治療法が行われる。従来より、手術及び薬物療法により治癒しなかった GH 産生下垂体腫瘍の残存、又は再発腫瘍に対して、放射線分割照射が行われている。しかし、その効果発現に時間がかかり、神経・内分泌障害の副作用が問題であった。そこで近年、ガンマナイフに代表される定位的放射線治療が導入されている。ガンマナイフは腫瘍のみを選択的に照射することができ、治療効果の出現も早く、神経・内分泌の障害も少ない¹⁾。一方、定位放射線療法の効果を高めるためには、残存腫瘍をできるだけ一部分に局限させる必要があり、術者の技術と手術戦略が問われている²⁰⁾。

いずれの治療法においても、国内ガイドラインに示される治療効果の判定 (治癒基準) に基づいて、コントロール良好の場合には、現在の治療法を続行又は経過を観察する。コントロール不良の場合には、治療法を変更又は追加する。

(2) 先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療の課題

先端巨大症及び下垂体性巨人症治療の第一選択は手術療法であるが、術式は難しく、また寛解率も 50~70% と必ずしも高くなく²⁰⁾、積極的な薬剤投与により、血清 GH 濃度、血

清IGF-I濃度を治療目標へ到達させることが重要な課題と考えられる。更に、薬剤の投与は長期間にわたるため、患者への負担が少ない長期管理用の薬剤が、医療現場で期待されている。

現在、薬物療法は作用機序の違いから3つの薬効群に分類される薬剤が臨床的に使用されている。すなわち (i) ソマトスタチンアナログ、(ii) GH受容体拮抗薬、(iii) ドパミン作動薬である。

薬物療法の第一選択薬は、ソマトスタチンアナログのオクトレオチドである。このオクトレオチドは従来の頻回皮下投与に加えて、徐放性製剤（サンドスタチンLAR）が用いられており、1回/3~5週間の筋肉内投与で臨床症状の改善、GH分泌抑制、血清IGF-I濃度の正常化が過半数で期待できることから¹⁹⁾、長期管理が可能な薬剤である。一方、国内の医療現場では用時調製の製剤であるため投与時に煩雑な調製作業が必要であること、注射製剤であるために針刺し事故の危険が伴うことなどが課題となっている。ソマトスタチンアナログは、海外ではサンドスタチンLARと共にATG剤の両剤が臨床の現場で用いられており、長期管理を目的として、4週に1回の深部皮下投与注射剤が先端巨大症の治療に寄与している。しかし、本邦で承認されているソマトスタチンアナログはオクトレオチドのみであるため、ソマトスタチンアナログ治療において選択肢がない状況にある。

GH受容体拮抗薬としてはペグビソマントが先端巨大症の治療に用いられている²⁾。ペグビソマントは遺伝子組み換えによって創製されたヒト成長ホルモン誘導體であり、末梢組織のGH受容体に直接結合してその作用を阻害する。このため、GH産生腫瘍の種類には影響を受けずに効果を発揮するという点がソマトスタチンアナログとは異なる。GH受容体拮抗薬投与により血清GH濃度は減少せず、その効果判定には血清IGF-I濃度が使用される。本剤の長期投与により血清IGF-I濃度の高い正常化率（約80%）と指輪サイズ及び臨床症状の改善が認められたと報告されている²¹⁾。ペグビソマントの問題点は、GH分泌抑制作用がないことである。GHが脂質代謝や糖代謝に直接作用を有することから、先端巨大症及び下垂体性巨人症治療にはGH低下作用を有することが望まれる。また1日1回投与の注射剤であることから患者への負担が大きく、長期に使用するにはコンプライアンスが課題になると考えられる。

ドパミン作動薬ではブロモクリプチンのみが先端巨大症及び下垂体性巨人症を効能・効果として承認を得ている。本剤は麦角アルカロイドアナログのエルゴクリプチンに化学修飾を加えた化合物で、プロラクチン分泌を抑制し、選択的に乳汁分泌抑制作用を有することから、1970年末から高プロラクチン血症や種々の原因による乳漏症の治療に用いられてきた薬剤である^{1)、2)}。ブロモクリプチンは経口剤であるが、毎日服用する必要があり、またGH低下作用はソマトスタチンアナログと比べると、その作用強度は弱く、飲み忘れなどにより血清GH濃度、血清IGF-I濃度のコントロールが不十分となることも考えられる。

2.5.1.4.3 本剤の特徴と開発意義

主薬であるランレオチドは、ビューフォー・イプセン・グループ (Beaufour-Ipsen Group) により創製された合成環状オクタペプチドのソマトスタチンアナログであり、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より高めたものである。

本剤 (販売名: ソマチュリン[®]皮下注、治験成分記号: ITM-014、以下 ATG 剤と略す) は、ランレオチド、注射用水及び酢酸から構成される過飽和ゲル状溶液であり、ランレオチドの生体内での持続性を高めた徐放性製剤である。ATG 剤は、注射針付き注射筒に充填されたプレフィルドシリンジとして供給されるため、投与前の調製は不要である。ATG 剤は、1 シリンジに 60、90 若しくは 120 mg 相当のランレオチドが充填された製剤が用意され、いずれかの用量を臀部に 4 週に 1 回皮下投与する。この ATG 剤は、2011 年 7 月現在、54 カ国で承認されている。

本剤では次の 3 点が期待される。

(1) 先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者に対する本邦での新たな治療選択肢の提供

ソマトスタチンアナログは先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者に対する有効な薬物療法として位置づけられており、海外ではオクトレオチドとランレオチドの 2 剤が使用可能である。一方、本邦で承認を得ているのはオクトレオチドのみであるため、副作用の発現等、治療上の不具合が生じた際に、ソマトスタチンアナログでの薬物治療を断念することが考えられる。新たにランレオチドを選択肢として提供することで、治療の幅が広がり、患者利益の向上に繋がることが期待される。

(2) 利便性の向上、患者負担の軽減

本剤は注射針付きプレフィルドシリンジ製剤であることから、医療現場で主薬の溶解、注射筒への充填及び注射針の取り付けといったといった煩雑な調製が不要であり、医療現場での利便性の向上が期待される。

また、プレフィルドシリンジ製剤であるため、充填作業中の薬液のロスを抑えることができ、より適正な量の投与が可能となる。

さらに、国内で唯一承認されているソマトスタチンアナログであるオクトレオチドは、4 週 1 回製剤を用いた長期管理へ移行する前に、毎日投与の注射剤を 2 週間以上連続投与する必要がある。一方、ATG 剤はサンドスタチン LAR と同様に 4 週ごとに 1 回投与の徐放性製剤であるが、投与後速やかに最高血中濃度に達し、以後緩徐に消失する特徴的な薬物動態特性から、毎日投与の注射剤による事前投与は必要としない。更に、ATG 剤は注射用量がサンドスタチン LAR (2 mL) に比べて少ないこと (予定最大用量の 120 mg においても 0.44 mL) より、患者の心理的、身体的負担を軽減できる薬剤と考えられる。

(3) 患者、医療従事者に対する安全性の向上

本剤は、プレフィルドシリンジ製剤であり、薬液の調製、充填が不要なため、ガラス粉、ゴム片などの異物混入の可能性がなく²²⁾、また、一般のシリンジを使用しないため、薬剤

の取り違えの可能性が低いことから、安全性の向上が期待される。

また本剤は、シリンジに針刺し防止機能を装着して医療従事者に対する安全性の向上を図った。投与終了時にシリンジのプランジャーを押し切ることにより安全装置が作動し、針先が安全装置内に収納されるため、投与後に針先にキャップを再び装着する必要がなく、廃棄の際にも針先が露出していない。そのため、医療現場での針刺し事故を回避することができる。

以上から、本剤は、本邦での先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者の薬剤治療に新たな選択肢を提供するとともに、製剤的な工夫により医療現場での利便性の向上及び安全性の改善に寄与する薬剤であると考えられ、本邦での開発意義が高いと判断した。

2.5.1.5 臨床開発計画

本邦における本剤の開発は、2010年に帝人株式会社がビューフォー・イプセン・グループ (Beaufour-Ipsen Group) と日本国内における開発及び導入契約を締結して開始した (現在の契約者は帝人ファーマ株式会社)。ATG 剤は 2011 年 7 月現在、54 カ国で承認されており、先端巨大症の諸症状の改善を主要な適応症としている。

また諸外国では、ATG 剤は神経内分泌系腫瘍 (特にカルチノイド腫瘍) の諸症状の改善も適応症として承認されている。

海外では、ランレオチドの速放性製剤 (IR 剤) と、その後に開発された 7~14 日ごとに 1 回投与の徐放性製剤 (PR 剤) を用いて、健康成人及び先端巨大症患者を対象とした臨床試験により、ランレオチドの薬理、有効性及び安全性プロファイルが明らかにされてきた。ATG 剤はランレオチドの徐放性を高めることを目的として開発され、初期に製剤中のランレオチドの原薬濃度 0.205、0.246 及び 0.287 mg/mg の最適化が検討された。その結果、0.287 mg/mg の濃度では投与がしにくく、0.205 mg/mg では筋肉内投与後に血清中ランレオチド濃度がより急速に低下することから、0.246 mg/mg が投与のしやすさと徐放性の点で至適濃度であるとして、治験薬、申請製剤として選択された (E-52030-038 試験、以下 038 試験)。

先端巨大症における本剤の海外での承認用量は「4 週毎に 1 回 60、90 又は 120 mg を臀部に皮下投与する」である。

先端巨大症及び下垂体性巨人症は稀少疾患であるが、本邦の医療現場においても治療選択肢を広げるため、日本人で適切な臨床試験を実施し、適応を取得することが望まれていた。また、本剤は投与前の調製が不要なプレフィルドシリンジ製剤であり、医療現場で求められる利便性と安全性を有しており、先端巨大症及び下垂体性巨人症治療に有効で長期管理が可能なソマトスタチンアナログ製剤としての開発意義が高いと判断し、本邦での開発を計画した。

本邦での先端巨大症及び下垂体性巨人症への本剤の適応を計画するにあたり、先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者に対する臨床試験を国内で実施するうえで、適切な症例数を考慮した。IR 剤で健康成人の薬物動態が日本人と白人で大きな違いはないことが確認されており (E-52030-146 試験)、また海外で実施された複数の臨床試験結果から本剤の有効性及び安全性

が認められている。よって、ATG 剤に日本人と外国人との間で薬物動態に大きな違いがないことを確認したうえで、海外臨床試験のデータを利用することを考えた。

本邦での臨床試験の計画時、海外では投与用量を固定した反復投与試験 (E-52030-076 試験、以下 076 試験)、固定用量で反復投与した後、用量調節しながら反復投与を行った試験 (E-52030-717 試験、以下 717 試験) 及び、開始用量をあわせた用量調節反復投与試験 (E-52030-081 試験、以下 081 試験) が実施されており、患者での有効性、安全性が認められていた。これらの結果から海外の承認用量は 60、90 及び 120 mg を 4 週ごとに 1 回投与する、とされた。

本邦での日本人を対象とした第 I 相薬物動態試験 (ITM-014/001 試験、以下 001 試験) は、(平成 年 月 日実施) での助言を踏まえ、健康成人における、国内外での薬物動態と忍容性を比較検討できるデザインで実施した。投与薬剤は ATG 剤を選択し、海外での試験成績における安全性と ATG 剤の長期徐放性及び健康成人への徐放性製剤を投与することに対する倫理的配慮から、投与量は海外での最低承認用量である 60 mg とその半量である 30 mg を選択し、単回皮下投与で実施した。この試験結果から、日本人と外国人の健康成人の薬物動態及び忍容性に大きな違いがないことが認められた。

次いで第 II 相用量反応試験 (ITM-014-002 試験、以下 002 試験) は、(平成 年 月 日実施) での助言を踏まえ、先端巨大症及び下垂体性巨人症患者における有効性、安全性及び薬物動態を海外試験成績と比較検討できるデザインで実施した。投与薬剤は ATG 剤を選択し、ATG 剤 (60、90 及び 120 mg) の単回投与、及び反復投与を実施した。その結果、国内で初めて使用した 90 mg、120 mg も含め国内外で有効性、安全性及び薬物動態に大きな差がないことを確認した。

更に、(平成 年 月 日実施) での助言を踏まえ、第 III 相長期投与試験 (ITM-014-003、以下 003 試験) は、(平成 年 月 日実施) することとした。また、開始用量については、第 II 相用量反応試験の最終的な結果を踏まえたうえで、用量調節基準については、国内ガイドラインに基づき設定することとした。更に、開発段階での製剤の変更管理の妥当性並びに必要な手続きについても確認し、予定している国内第 III 相長期投与試験においては、申請予定の製剤及びシリンジを用いて試験を行い、有効性、安全性及び薬物動態を評価することとした。以上より、国内第 III 相長期投与試験 (003 試験) は、海外で実施された試験デザインを参考に、第 II 相用量反応試験の最終的な結果を踏まえて開始用量を設定し、国内ガイドラインを参考に設定した用量調節基準に基づき用量調節を行った。対象は先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象として、本剤 60、90 又は 120 mg の 4 週 1 回投与を 1 年間継続したときの安全性、有効性及び薬物動態を評価する長期投与試験として計画し実施した。

なお、本申請では国内で実施した第 I 相薬物動態試験 (001 試験)、第 II 相用量反応試験 (002 試験)、第 III 相長期投与試験 (003 試験)、海外 076 試験及び 717 試験に加え、海外で実施された健康成人を対象とした薬物動態試験 A-52030-149 試験 (以下、149 試験)、及び心機能、心電図 QT/QTc 間隔への影響を評価した 2-52030-721 試験 (以下、721 試験) を評価資料とし、それ以外の海外臨床試験 (28 試験) を参考資料とする。

2.5.1.6 倫理・GCPの遵守

すべての臨床試験は、「ヘルシンキ宣言」の精神及び「医薬品の臨床試験の実施基準（GCP）」を遵守して実施された。

2.5.1.7 規制当局による助言

本邦での日本人の健康成人を対象とした第I相薬物動態試験実施に際し、[REDACTED]（平成[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日実施）では、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）より、[REDACTED]に関する助言を得た。

次いで[REDACTED]（平成[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日実施）で、[REDACTED]について助言を得た。

更に、[REDACTED]（平成[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日実施）では、[REDACTED]について機構の見解を確認し、検討すべき事項、留意点として助言を得た。

そして、[REDACTED]（書面により平成[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日までに実施）では、[REDACTED]について機構の見解を確認し、助言を得た。

以下に、これら規制当局による助言とその対応について示す。

- (1) 本剤の先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する開発時に行われた[REDACTED]（平成[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日実施）では、[REDACTED]について機構の見解を確認したところ、検討すべき事項、留意点として、以下の助言を得た。

相談事項1 [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]について

以下の点について検討が必要と考える。

- 1) [REDACTED]。
なお、本剤は[REDACTED]長期に薬物を放出する製剤であり、胆嚢機能障害及び心血管系障害の発生の危険性があるため、健康成人を対象とした試験を行う場合は安全性に対する十分な配慮が必要である。
- 2) [REDACTED]。
- 3) [REDACTED]。
- 4) [REDACTED]。

相談事項2 [REDACTED]

相談事項 4 [redacted] について

機構の意見を了解し、以下のように対応した。

1) [redacted] を確認した。

2) [redacted] については、[redacted] した。

- (4) 本薬の先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する [redacted] 平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [redacted] に実施) では、[redacted] [redacted] について機構の見解を確認し、助言を得た。

相談事項 1 [redacted] について

以下の見解が示された。

[redacted] 適切性については、[redacted]

[redacted] されるが、[redacted]

[redacted] に特に異論はない。

相談事項 2 [redacted] について

以下の見解が示された。

[redacted] について特に異論はない。なお、[redacted]

[redacted] [redacted] については、[redacted]

[redacted] すること。

相談事項 3 [redacted] について

以下の見解が示された。

[redacted] [redacted] に異論はないが、[redacted]

[redacted] については、[redacted]

[redacted] と考える。

以上の機構からの助言に対し、申請者は以下のように対応した。

相談事項 1 [redacted] について

機構の意見を了解した。

相談事項 2 [redacted] について

機構の意見を了解した。[redacted] [redacted] については、[redacted]

[redacted] する。

相談事項3 [redacted]への対応について

機構の意見を了解した。 [redacted]

[redacted]に含めた。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

海外では、申請製剤である ATG 剤を開発するまでに、まず IR 剤が開発され、続いて PR 剤が開発された。これら 2 剤を用いて、健康成人及び先端巨大症患者を対象にランレオチドの薬理、有効性及び安全性プロファイルを明らかにしてきた。また、ランレオチドの薬物動態及び薬力学プロファイルは、IR 剤及び PR 剤を用いて確認されている。よって ATG 剤の生物薬剤学的プロファイルは、IR 剤や PR 剤と比較することで検討されている。なお、海外で承認されている剤形は PR 剤と ATG 剤のみである。

本邦での申請製剤は、含量が 60、90 及び 120 mg のいずれの ATG 剤でも同じ原薬濃度（0.246 mg/mg）で調製されている。

2.5.2.1 製剤及び製造法の変更の影響

ATG 剤は、ランレオチドの徐放性を高めることを目的として開発され、初期にその製剤中のランレオチドの原薬濃度（0.205、0.246 及び 0.287 mg/mg）の最適化が検討された。0.205 mg/mg の原薬濃度では投与後の血清中ランレオチド濃度の減少がより早く、0.287 mg/mg の原薬濃度では投与がしづらかったことから、0.246 mg/mg の原薬濃度が至適濃度として、治験薬、申請製剤に選択された [2.7.1.2.2 項]。

また、20 年に ATG 剤は製剤の pH の管理方法に関する製造方法の変更及び針刺し事故防止機構付きシリンジに変更されたが、規格範囲内の変更と容器の変更に相当するため、バイオアベイラビリティへの影響はないと考えられた。変更前の治験薬を用いて実施した国内 ITM-014-002 試験と申請製剤となる変更後の治験薬を用いた国内 ITM-014-003 試験では、薬物動態に大きな違いは認められなかった [2.7.2.3.2.7 項]。

2.5.2.2 食事の影響の程度

ATG 剤は深部皮下投与される徐放性製剤であるため、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するための試験は実施していない。

2.5.2.3 生物学的及び理化学的分析法

ヒト生体試料におけるランレオチド濃度の測定は、バリデートされた RIA 法（放射免疫測定法）を用いて実施した [2.7.1.2.4 項]。ソマトスタチンを含めた、生体試料中で存在する可能性があるペプチドは抗血清中の抗体により認識されるものの、交差反応性は %未満であった。

2.5.2.4 ATG 剤の絶対的バイオアベイラビリティと用量、投与経路の関係

ATG 剤は主成分であるランレオチドを 60、90 及び 120 mg 含有するプレフィルドシリンジ製剤である。申請製剤である 3 用量の ATG 剤は投与液量が異なるだけですべて同じ処方であり、原薬濃度は 0.246 mg/mg である。

ATG 剤の絶対的バイオアベイラビリティは海外試験において評価された。149 試験において原薬濃度 0.246 mg/mg の ATG 剤を深部皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを 60、90 及び 120 mg の 3 用量について評価した結果、絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 69～78% であり用量に対して差はみられなかった [2.7.1.2.3 項]。また、これは 038 試験において健康成人に ATG 剤を筋肉内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの平均値 (55～79%) と大きく異ならなかった [2.7.1.2.2 項]。

2.5.2.5 ATG剤とPR剤の曝露量の比較

ATG 剤及び PR 剤投与後のランレオチドの全身曝露量が類似しているか否かを検討するために、両製剤の 4 週間あたりの AUC を比較した (海外 A-52030-149 試験の ATG 剤及び海外 E-52030-032 試験の PR 剤の AUC データに基づいた計算値)。

その結果、ATG 剤 60、90 又は 120 mg の 4 週間あたりの曝露量は、PR 剤を 14 日間隔、10 日間隔、7 日間隔で投与したときの 4 週間あたりの曝露量と類似していると考えられた [2.7.1.3.4 項]。

2.5.2.6 まとめ

健康成人における生物薬剤学試験により、ATG 剤は先端巨大症患者の治療に徐放性製剤として用いることが適切であることが確認された。提示したデータは、ATG 剤 (原薬濃度 0.246 mg/mg) 60、90 又は 120 mg を 4 週毎に深部皮下投与する処方を支持している。

2.5.3 臨床薬理学に関する概括評価

ATG 剤は、ランレオチド換算で 60、90 及び 120 mg を含有するプレフィルドシリンジ製剤である。本剤の米国での用法用量は、先端巨大症患者に対し、「90 mg を 3 ヶ月間 4 週間隔で深部皮下投与により治療を開始し、その後 GH 濃度、IGF-I 濃度及び臨床症状に応じて、120 mg へ増量、90 mg を維持、60 mg へ減量する」と記載されている。

ATG 剤 60、90 又は 120 mg を単回投与した場合の 4 週間あたりの投与量は、それぞれ PR 剤 30 mg を 14、10 又は 7 日ごとに投与した場合の 4 週間あたりの総投与量に相当するように設定された [2.7.1.1.1 項]。

本申請を行うにあたり、国内では、まず日本人の健康成人を対象として ATG 剤 30 又は 60 mg を臀部皮下に単回投与した際の薬物動態、並びに安全性を評価した (001 試験)。続いて先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象として ATG 剤 (60、90 及び 120 mg) を臀部皮下に単回及び反復投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価した (002 試験)。これらの評価結果を海外試験と比較し、本剤の日本人と外国人での違いを検討した。更に、先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象に ATG 剤 90 mg を開始用量として、国内ガイドラインを参考に設定した用量調節基準に従って用量を調節しながら長期投与した際の、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を評価中である (003 試験)。003 試験で用いた製剤は、001 試験、002 試験で用いた製剤と異なり、製剤の pH の管理方法に関する製造方法の変更及び針刺し事故防止機構付きシリンジへ変更されたものを使用した。この変更は、規格範囲内での変更と容器の変更に相当するため、バイオアベイラビリティへの影響はないと考えられたが、002 試験の結果と比較することで、変更前後の製剤の生物薬剤学的違いを評価した。

海外で実施された試験のうち、健康成人を対象とした A-■■■-52030-149 試験、先端巨大症患者を対象とした E-■■■-52030-076 試験を重要な ATG 剤の薬物動態試験と考えた。その他、IR 剤、PR 剤及び ATG 剤での薬物動態試験、特別な集団 (腎障害、肝機能障害、高齢者) を対象とした臨床試験、薬物相互作用に関する臨床試験も利用した。

本項で利用した資料

国内で実施した臨床試験

評価資料 ITM-014/001 試験、ITM-014-002 試験、ITM-014-003 試験

海外で実施した臨床試験

評価資料 A-■■■-52030-149 試験、E-■■■-52030-076 試験、E-■■■-52030-717 試験

参考資料 E-■■■-52030-709 試験、E-■■■-52030-710 試験、E-■■■-52030-038 試験、E-■■■-52030-175 試験、E-■■■-52030-047 試験、E-■■■-52030-011 試験、E-■■■-52030-701 試験、E-■■■-52030-013 試験、E-■■■-52030-012 試験、E-■■■-52030-146 試験、2-■■■-52030-162 試験、E-■■■-52030-132 試験、E-■■■-52030-173 試験、E-■■■-52030-174 試験、E-■■■-52030-133 試験、E-■■■-52030-147 試験、E-■■■-52030-005 試験、E-■■■-52030-154 試験、E-■■■-52030-403 試験、E-■■■-52030-070 試験、E-■■■-52085-012 試験、A-■■■-52030-704/ E-■■■-52030-045 試

験、A-■■■-52030-705/ E-■■■-52030-044 試験

本項ではE-■■■-52030-012 試験及びE-■■■-52085-012 試験を除く試験名を記載する際、試験番号の末尾3桁の数字で表した。E-■■■-52030-012 試験については012ELD 試験、E-■■■-52085-012 試験については012DM 試験と表記した。

2.5.3.1 国内で実施された薬物動態に関する試験

2.5.3.1.1 健康成人を対象とした薬物動態試験

001 試験は、日本人健康成人男性 18 名を対象に、ATG 剤 30 又は 60 mg を臀部皮下に単回投与し、投与 112 日後までの薬物動態及び安全性を評価した。

ATG 剤 30 又は 60 mg を単回皮下投与したときの血清中ランレオチド濃度の推移を [図 2.5.3-1](#) に示す。

30 mg 群 (9 名) では、投与 12 時間後に最高値 5.26 ng/mL (平均値) に達した後、緩徐に減少し投与 70 日後には 9 名中 5 名が、投与 98 日後以降は全被験者が定量限界未満となった。なお、 $t_{1/2}$ は 16.3 日 (平均値) であった。60 mg 群 (9 名) では、投与 6 時間後に最高値 4.52 ng/mL (平均値) に達した後、緩徐に減少し投与 98 日後には 9 名中 5 名が、最終観察日である投与 112 日後には 9 名中 6 名が定量限界未満であった。なお、 $t_{1/2}$ は 28.5 日 (平均値) であった [[2.7.2.2.3.1 項](#)]。

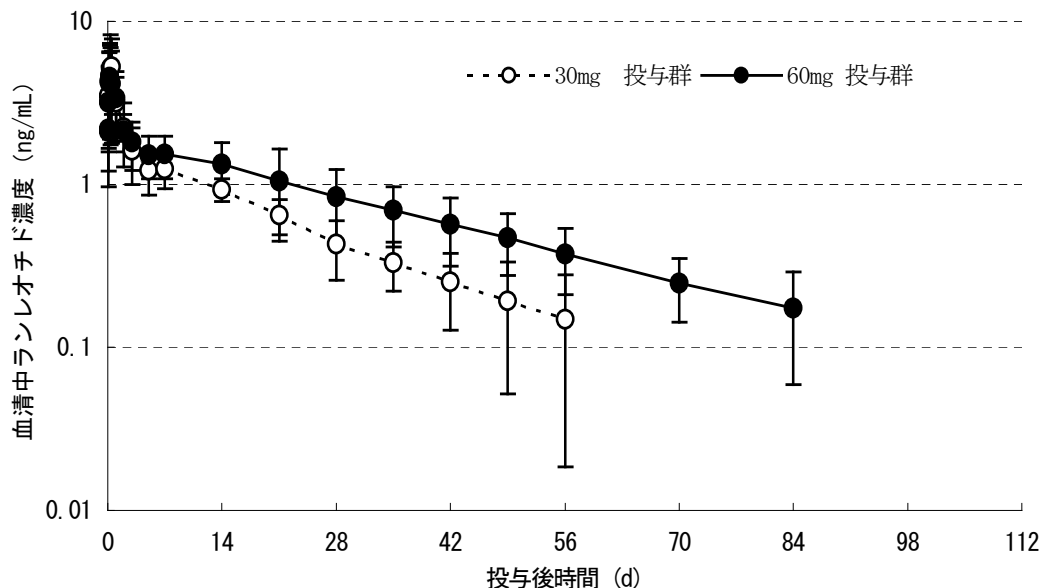


図 2.5.3-1 健康成人男性に ATG 剤を単回皮下投与したときの血清中ランレオチド濃度推移 (001 試験)

注) 各点の値は、平均値 ± 標準偏差

2.5.3.1.2 先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした臨床試験

(1) ITM-014-002 試験

本試験は、先端巨大症及び下垂体性巨人症患者 32 名を対象として、ATG 剤 60、90 又は 120 mg を単回及び 4 週間隔で 4 回反復皮下投与した際の有効性、安全性及び薬物動態、並びに用量反応性を検討することを目的に実施した。

血清中ランレオチド濃度の推移を [図 2.5.3-2](#) に示す。

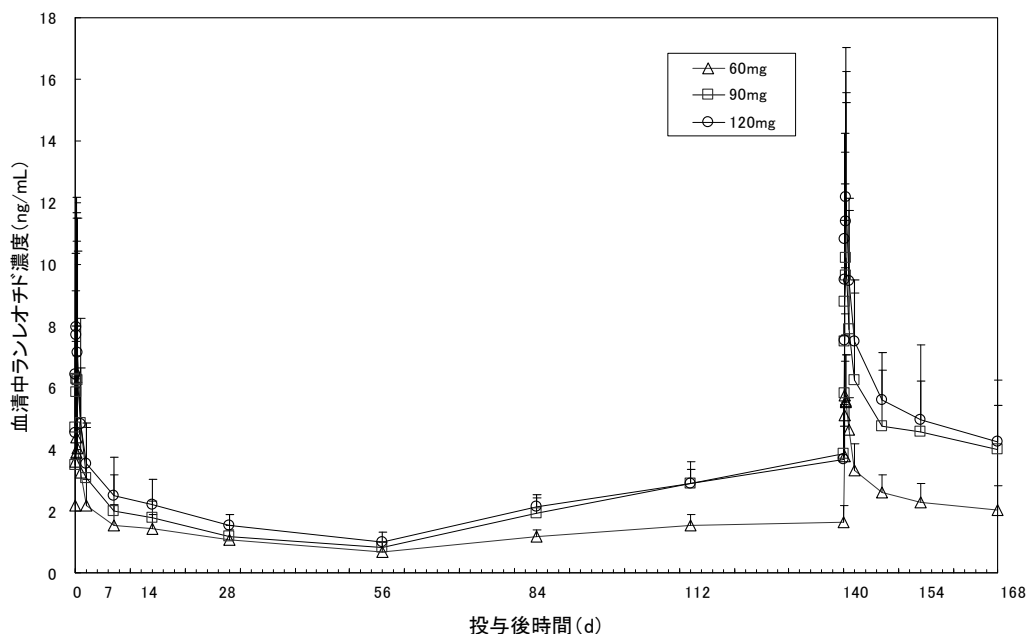


図 2.5.3-2 先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者に各用量 (60、90 及び 120 mg) の ATG 剤を反復皮下投与したときの血清中ランレオチド濃度推移 (002 試験)

注) 各点の値は、平均値 ± 標準偏差

被験者数 - 60 mg 群 : 11 名、90 mg 群 : 10 名、120 mg 群 : 11 名

投与は初日、56 日後、84 日後、112 日後、140 日後に実施した。

ATG 剤 60、90、120 mg を投与したとき、単回投与 5~7 時間後 (中央値) に最高値 ($C_{max,1}$ はそれぞれ 4.58、6.57、8.25 ng/mL、いずれも平均値) に達した後、緩徐に減少し投与 4 週後の $C_{min,1}$ はそれぞれ 1.01、1.23、1.46 ng/mL (いずれも平均値) であった。そして、反復投与 (4 回目) 5~8 時間後 (中央値) に最高値 ($C_{max,5}$ はそれぞれ 6.17、10.6、12.4 ng/mL、いずれも平均値) に達した後、緩徐に減少し反復投与 (4 回目) 4 週後の $C_{min,5}$ はそれぞれ 1.85、3.25、4.37 ng/mL (いずれも平均値) であった。反復投与 1、2、3 及び 4 回目の 4 週後のトラフ濃度 (C_{min}) の推移について、60 mg ではそれぞれ 1.13 ± 0.21 、 1.49 ± 0.34 、 1.49 ± 0.56 及び 1.85 ± 0.67 ng/mL (平均値 ± 標準偏差、以下同様)、90 mg ではそれぞれ 1.88 ± 0.42 、 2.68 ± 0.71 、 3.21 ± 0.83 及び 3.25 ± 1.51 ng/mL、120 mg ではそれぞれ 2.16 ± 0.37 、 2.89 ± 0.50 、 3.76 ± 1.18 及び 4.37 ± 1.29 ng/mL であり、4 回の反復投与でほぼ定常状態に到達したと考えられた [2.7.2.2.4.1 項]。

(2) ITM-014-003 試験

本試験は、先端巨大症及び下垂体性巨人症患者 32 名を対象とした用量調節を伴う、長期投与試験である。003 試験で用いた製剤は、001 試験、002 試験で用いた製剤と異なり、製剤の pH の管理方法に関する製造方法の変更及び針刺し事故防止機構付きシリンジへの変更が行われたため、本試験でも血清中ランレオチド濃度の測定を実施した。

90 mg 単回投与後の平均血清中薬物濃度は、投与後 4 時間において最高値に達した後、緩徐に減少した。主要な薬物動態パラメータ評価のための被験者 6 名について算出した、90 mg 単回投与後の薬物動態パラメータの平均値は、 $C_{max,0}$ が 4.30 ng/mL、投与開始後 4 週までの $AUC_{\tau,0}$ が 60.6 ng·d/mL、 $C_{min,0}$ が 1.29 ng/mL であった。 $t_{max,0}$ は中央値が 6.90 時間であった。

初回より 90 mg を 4 週ごと 4 回反復投与されたすべての被験者のトラフ濃度は 4 回の投与でほぼ定常状態に到達したと考えられた。また、投与開始 16 週後より 120 mg を 4 回投与した後、トラフ濃度がほぼ一定の推移を示していることから、定常状態に達していると考えられた [2.7.2.2.4.2 項]。

002 試験の 90 mg 群との血中薬物濃度推移の比較から、製剤変更前後でその薬物動態に違いは認められなかった [2.7.2.3.2.7 項]。

2.5.3.2 海外で実施された薬物動態に関する試験

2.5.3.2.1 健康成人を対象とした薬物動態試験

149 試験の目的は、ATG 剤（原薬濃度：0.246 mg/mg）60、90 又は 120 mg を深部皮下投与した際の絶対的バイオアベイラビリティの評価及び用量比例性の検討であった。50 名の健康成人（男性 26 名、女性 24 名）に IR 剤（7 µg/kg）を単回静脈内投与し、3 日間の休薬後、ATG 剤 60 mg（13 名）、90 mg（13 名）又は 120 mg（12 名）のいずれかを臀部を 4 分割した上部外側に深部皮下投与した。血清中ランレオチド濃度は投与 112 日後まで測定した。

ATG 剤の深部皮下投与後に得られた薬物動態パラメータを表 2.5.3-1 に、ATG 剤を投与したときの用量で標準化した薬物動態パラメータについて一元配置分散分析を行なった結果を表 2.5.3-2 に示す。

表 2.5.3-1 健康成人に ATG 剤を深部皮下投与したときの薬物動態パラメータ（149 試験）

薬物動態 パラメータ	60 mg		90 mg		120 mg	
	平均値±標準偏差	N	平均値±標準偏差	N	平均値±標準偏差	N
C_{max} (ng/mL)	4.25±1.93	13	8.39±4.91	13	6.79±3.64	12
t_{max} (d) ^{a)}	0.33 (0.17-14.00)	13	0.50 (0.17-14.00)	13	0.29 (0.08-2.14)	12
AUC_{inf} (ng·d/mL)	78.2±19.1	11	120.3±34.1	12	150.8±38.4	10
$t_{1/2z}$ (d)	23.3±9.9	11	27.4±9.4	12	30.1±9.8	10
MRT (d)	35.5±12.0	11	36.8±15.1	12	42.5±13.2	10
F (%)	73.4±23.3	10	69.0±17.1	11	78.4±21.3	10

a) t_{max} については中央値（最小値、最大値）を示した。

表 2.5.3-2 用量で標準化した薬物動態パラメータの一元配置分散分析結果 (149 試験)

薬物動態パラメータ	p 値
C_{max}/D	0.1562
AUC_{0-28d}/D	0.2890
AUC_{τ}/D	0.8461
AUC_{inf}/D	0.8878
$t_{1/2}^*$	0.2286
F	0.6387

* Kruskal-Wallis 検定を行った。

用量で標準化した C_{max} 及び AUC、並びに $t_{1/2}$ 、F はすべて用量間で有意な差がみられず、ATG 剤は 60~120 mg の範囲で用量比例性があることが示された。また、 $t_{1/2}$ が 23.3~30.1 日であることから、ATG 剤におけるランレオチドの持続的な放出が認められた [2.7.1.2.3 項]。

2.5.3.2.2 先端巨大症患者を対象とした薬物動態に関する試験

(1) E-52030-076 試験

本試験の主な目的は、先端巨大症患者 18 名を対象とした ATG 剤 60、90 及び 120 mg のいずれかの固定用量で、4 週間隔で最大 4 回臀部深部皮下に反復投与したときの、ATG 剤の薬物動態プロファイルを明らかにすることであった。

ATG 剤の反復深部皮下投与後に得られた薬物動態パラメータを表 2.5.3-3 に示す。

表 2.5.3-3 先端巨大症患者に ATG 剤 60、90 又は 120 mg を 4 回深部皮下投与した際の薬物動態パラメータ (076 試験)

薬物動態パラメータ	60 mg		90 mg		120 mg		P 値
	平均±標準偏差	n	平均±標準偏差	n	平均±標準偏差	n	
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	3.821±0.509	4	5.694±1.672	6	7.685±2.470	6	0.974 ^{b)}
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	1.822±0.304	4	2.511±0.882	6	3.762±1.012	6	0.721 ^{b)}
$t_{max,ss}$ (d) ^{a)}	84.62 (84.17-85.99)	4	84.29 (84.17-85.99)	6	84.66 (84.33-85.97)	6	0.615
AUC_{τ} (ng·d/mL)	68.79±8.53	4	85.12±17.12	6	126.66±27.66	6	0.279 ^{b)}
C_{avg} (ng/mL)	2.457±0.305	4	3.040±0.611	6	4.523±0.988	6	0.289 ^{b)}

a) $t_{max,ss}$ については中央値 (最小値-最大値) を示した。

b) 用量ごとに標準化された薬物動態パラメータに関する p 値

60~120 mg の用量で 4 週間隔で反復投与したとき、用量と ATG 剤の薬物動態パラメータの傾きの推定値の 95 %信頼区間が 1 を含み ($C_{min,ss}$ は推定値 1.02、95 %信頼区間 [0.48~1.56]、 $C_{max,ss}$ は推定値 0.96、95 %信頼区間 [0.45~1.48]、 AUC_{τ} は推定値 0.87、95 %信頼区間 [0.47~1.27])、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 、 AUC_{τ} は用量比例性を示した。反復投与後、定常状態の濃度の平均値 (C_{avg}) は 60、90、120 mg の用量でそれぞれ 2.457、3.040、4.523 ng/mL であった。

ATG 剤の 4 週間隔の反復投与後、60~120 mg の用量範囲で $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び AUC_{τ} のパラメータに用量比例性が示されていることから ATG 剤の薬物動態には線形性があること

が示唆された。ATG 剤を 4 回反復投与するといずれの用量もトラフ濃度は上昇し、平均累積係数 ($R_{C_{min}}$) は 2.49~2.78 であった [2.7.2.2.4.3 項]。

(2) E-52030-717 試験

本試験は先端巨大症患者 108 名を対象として、ATG 剤 60、90 及び 120 mg の用量で、二重盲検下におけるプラセボ対照期間 (単回投与)、単盲検での固定用量期間 (4 週ごと 4 回反復投与)、及び非盲検での用量調節期間 (4 週ごと 8 回反復投与) から構成され ATG 剤 60、90 又は 120 mg を 4 週間隔で深部皮下投与した。

表 2.5.3-4 に ATG 剤を 1 回、3 回及び 4 回投与した後のランレオチドの C_{min} の記述統計量を、表 2.5.3-5 に定常状態に達していると考えられる 4 回投与後のトラフ濃度の記述統計量を示す。

表 2.5.3-4 先端巨大症患者におけるランレオチドの最低血清中濃度 (717 試験)

薬物動態パラメータ ^{a)}	投与回数 (回)	初回投与後期間 (週)	60 mg		90 mg		120 mg	
			平均値 ±標準偏差	N	平均値 ±標準偏差	N	平均値 ±標準偏差	N
$C_{min,1}$ (ng/mL)	1	4	0.851±0.218	25	1.127±0.430	22	1.366±0.580	22
$C_{min,3}$ (ng/mL)	3	12	1.268±0.457	6	1.671±0.384	6	2.950±0.724	5
$C_{min,4}$ (ng/mL)	4	16	2.106±0.873	21	3.163±1.151	18	3.328±1.144	18

a) PP-PK 解析のデータ

表 2.5.3-5 先端巨大症患者に ATG 剤を反復深部皮下投与した際の定常状態の薬物濃度 (717 試験)

薬物動態パラメータ ^{a)}	60 mg		90 mg		120 mg		p 値
	平均値±標準偏差	N	平均値±標準偏差	N	平均値±標準偏差	N	
$C_{min,ss}$ ^{b)} (ng/mL)	2.106±0.873	21	3.163±1.151	18	3.328±1.144	18	-
$C_{min,ss}/D$ (ng/mL)	0.0351±0.0145	21	0.0351±0.0128	18	0.0277±0.0095	18	0.098
$C_{min,ss}$ 比率	1.0		1.5		1.6		-
R_{ac} (C_{min})	2.6±1.2	21	3.2±1.5	18	2.8±1.1	18	0.420

a) PP-PK 解析のデータ

b) 定常状態 ($C_{min,4}$) のすべての $C_{min,ss}$ から算出した平均値

$C_{min,ss}/D$: 用量で標準化した定常状態トラフ濃度

$C_{min,ss}$ 比率: 60mg と比較した各用量に対する定常状態トラフ濃度の比率

R_{ac} (C_{min}): 累積係数

$C_{min,1}$ 、 $C_{min,3}$ 及び $C_{min,4}$ の平均値は用量に応じて増加した。 $C_{min,4}$ の値を用量で標準化した場合に、用量による統計学的な有意差はみられなかったことから、定常状態における C_{min} の用量比例性が示された。すべての用量で血清中ランレオチド濃度の累積係数 R_{ac} (C_{min}) は 2.6~3.2 であった。

4 週間隔で ATG 剤を 4 回連続投与した場合、ATG 剤は 60~120 mg の用量範囲で先端巨大症患者において薬物動態は線形性を示すことが示唆された [2.7.2.2.4.4 項]。

2.5.3.2.3 その他海外で実施された薬物動態に関する試験

146 試験は、白人と日本人の健康成人（それぞれ 29 名、計 58 名）に IR 剤を点滴静脈内投与した際の薬物動態の類似性を評価する目的で実施された。クロスオーバー、二重盲検のデザインで、7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の IR 剤又はプラセボを 20 分間かけて点滴静脈内投与した。

主要評価項目である全身クリアランス (CL) について、白人と日本人の平均値の比の 90% 信頼区間は 0.88~1.10 であることから、白人と日本人の CL は類似していることが示された。その他の副次的評価項目についても、白人と日本人との間に統計学的な有意差は認められなかった [2.7.2.2.5.1 項]。

162 試験は、日本人の健康成人男性 16 名に 3 用量 (7、21、42 $\mu\text{g}/\text{kg}$) の IR 剤を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態プロファイルの評価することを目的として実施された。

IR 剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時の絶対的バイオアベイラビリティは $89.3 \pm 15.6\%$ (平均値 \pm 標準偏差) であった。IR 剤を皮下投与したとき、 C_{max} に関しては用量比例性が認められたが、 AUC_{inf} に関しては、用量公比に対してわずかに上回る曝露が認められた [2.7.2.2.5.2 項]。

175 試験は、外国人の健康成人 12 名に 3 用量 (7、21、42 $\mu\text{g}/\text{kg}$) の IR 剤の単回皮下投与と 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の IR 剤を単回急速静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態プロファイルの評価することを目的として実施された。

IR 剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与したときのバイオアベイラビリティは $82.84 \pm 23.48\%$ (平均値 \pm 標準偏差) であった。7、21 及び 42 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量を皮下投与した場合、用量の増加と共に C_{max} 及び AUC_{inf} は増加した [2.7.2.2.5.3 項]。

011 試験は、高度慢性腎不全患者 13 名及び健康成人 12 名に IR 剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回急速静脈内投与した場合のランレオチドの薬物動態及び忍容性を評価することを目的に実施された。

IR 剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の単回急速静脈内投与を受けた高度慢性腎不全患者においては、健康成人と比較して CL の低下と $t_{1/2}$ の延長が認められた [2.7.2.2.5.4 項]。

701 試験は、慢性肝機能障害患者（重症患者を含む）12 名及び健康成人 12 名に IR 剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 20 分間定速静脈内投与した場合の薬物動態パラメータを評価することを目的に実施された。

本試験に参加した 12 名の肝機能障害患者（Child-Pugh グレード A が 3 名、グレード B が 6 名、グレード C が 2 名、分類不明が 1 名）はすべてアジア人であった（男性 9 名、女性 3 名）。7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脈内投与後のランレオチドの CL は、健康成人より肝機能障害患者が統計学的に有意に低かった ($p < 0.01$)。分布容積は健康成人より肝機能障害患者が統計学的に有意に大きく ($p < 0.01$)、また肝機能障害患者の半減期は健康成人より統計学的に有意に長かった ($p < 0.001$) [2.7.2.2.5.5 項]。

013 試験は、Child 分類における肝機能障害患者 17 名及び健康成人 12 名に 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 20 分間静脈内投与した場合のランレオチドの薬物動態プロファイルを評価することを目的に実施された。

Child グレード B 又は C の肝疾患を有する合計 17 名の患者（男性 14 名、女性 3 名）及び 12 名の健康成人（男性 9 名、女性 3 名）がこの試験に参加した。

その結果、ランレオチドの CL には、肝機能障害患者と健康成人とで有意差はなく、ランレオチドの代謝において肝機能の担う役割は小さいと考えられた。分布容積は、肝機能障害患者が健康成人より統計学的に有意に大きく ($p<0.001$)、半減期は肝機能障害患者が健康成人より統計学的に有意に長かった ($p<0.01$) [2.7.2.2.5.6 項]。

012ELD 試験では健康高齢被験者（65～80 歳の男性 6 名、女性 6 名）と健康成人（18～35 歳の男性 13 名）を対象として、IR 剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 20 分間の点滴静脈内投与したときの薬物動態プロファイルと比較することを目的に実施された。

C_{max} と AUC_{inf} の値は健康成人群と高齢者群で類似していた。 $t_{1/2}$ と $\text{MRT}_{\text{infusion}}$ は高齢者群が健康成人群と比較して統計学的に有意に長かった（いずれも $p<0.05$ ） [2.7.2.2.5.7 項]。

2.5.3.3 日本人と外国人の薬物動態の比較

2.5.3.3.1 健康成人への IR 剤の投与

日本人と外国人の健康成人に IR 剤を皮下投与したときの薬物動態を比較するために、日本人を対象とした 162 試験での薬物動態パラメータと、外国人を対象とした 175 試験での薬物動態パラメータを比較した。海外で実施されたこれら 2 試験の薬物動態パラメータの比較から、IR 剤を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ることが示唆された [2.7.2.3.2.8 項]。

また日本人及び外国人に IR 剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 20 分点滴静脈内投与した 146 試験結果からも、IR 剤投与後の薬物動態は、日本人と白人で類似していることが示唆された [2.7.2.2.5.1 項]、[2.7.2.3.2.8 項]。

2.5.3.3.2 健康成人への ATG 剤の投与

健康成人に ATG 剤を皮下投与したときの薬物動態について、国内で実施した 001 試験と海外で実施した 149 試験における 60 mg 投与時の薬物動態パラメータを比較検討した。

表 2.5.3-6 に示すように、これら両試験の薬物動態パラメータの比較から、ATG 剤の皮下投与時の薬物動態は国内外の健康成人で類似していることが示唆された [2.7.2.3.2.8 項]。

表 2.5.3-6 健康成人に ATG 剤 60mg を単回投与したときの薬物動態パラメータの比較
(001 試験、149 試験)

薬物動態パラメータ	ATG 剤 60 mg、深部皮下投与 平均値±標準偏差	
	ITM-014/001 試験 (N=9)	A-52030-149 試験 (N=13)
C _{max} (ng/mL)	4.75±2.61	4.25±1.93
t _{max} (d) ^{a)}	0.25 (0.17-2)	0.33 (0.17-14.00)
t _{1/2} (d)	28.54±13.98	23±9
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1744.8±408.1	1874.5±447.0
C _{28d} (ng/mL)	0.84±0.39	0.90±0.48

a) 中央値 (最小値-最大値)

2.5.3.3.3 先端巨大症患者へのATG剤の投与

先端巨大症患者に ATG 剤を 60、90 及び 120 mg を単回並びに反復投与したときの薬物動態について、国内 002 試験と海外 076 試験を比較検討した。

表 2.5.3-7 に示すように、ATG 剤を単回投与したとき、幾何平均値の比の 90%信頼区間は、90 mg 投与時の C_{max}、90 mg 及び 120 mg 投与時の C_{min}、90 mg 投与時の AUC_τ については 1 を含んでいた。また表 2.5.3-8 に示すように、ATG 剤を反復投与したとき、両者の幾何平均値の比の 90 % 信頼区間は、3 用量における C_{min}、60 mg 及び 120 mg 投与時の AUC_τ については 1 を含んでいた。一方、C_{max} の 3 用量においていずれも 1 を含まなかった。

以上より、国内先端巨大症患者に ATG 剤を投与したときの薬物動態は、定常状態のときの C_{max} については海外先端巨大症患者よりも約 1.57~1.68 倍高いと考えられた。ATG 剤は 4 週間間隔で投与されるため、一過的な血清中ランレオチド濃度の上昇にみられたこの民族差は有効性に大きく影響を与えないと考えられた。一方、AUC_τ、C_{min} においては類似していると考えられた [2.7.2.3.2.8 項]。

表 2.5.3-7 先端巨大症患者に ATG 剤を単回投与したときの薬物動態パラメータの比較
(002 試験、076 試験)

薬物動態パラメータ	投与量	N		幾何平均値(算術平均値*)		幾何平均値の比(算術平均値の差*)と その90%信頼区間	
		日本人	外国人	日本人	外国人		
最高血清中濃度	60mg	8	6	3.9266	1.5481	2.5364	(1.5338 - 4.1943)
国内:C _{max,1} (ng/mL)	90mg	7	5	5.3886	2.8806	1.8706	(0.9117 - 3.8381)
海外:C _{max} (ng/mL)	120mg	8	5	7.5105	2.9443	2.5508	(1.6835 - 3.8649)
最低血清中濃度	60mg	8	6	0.9705	0.7028	1.3809	(1.0468 - 1.8215)
国内:C _{min,1} (ng/mL)	90mg	7	5	1.1893	0.9571	1.2426	(0.9399 - 1.6427)
海外:C _{min} (ng/mL)	120mg	8	6	1.4177	1.3813	1.0264	(0.8209 - 1.2833)
血清中薬物濃度-時間曲線下面積	60mg	8	6	41.238	21.505	1.918	(1.422 - 2.586)
国内:AUC _{τ,1} (ng·d/mL)	90mg	7	5	51.479	35.383	1.455	(0.963 - 2.198)
海外:AUC _τ (ng·d/mL)	120mg	8	6	64.113	46.627	1.375	(1.000 - 1.892)
最高血清中濃度到達時間	60mg	8	6	0.353	0.359	-0.006	(-0.286 - 0.274)
国内:t _{max,1} (d)	90mg	7	5	0.261	0.416	-0.154	(-0.383 - 0.074)
海外:t _{max} (d)	120mg	8	5	0.210	0.688	-0.478	(-0.729 - -0.227)
平均滞留時間	60mg	8	6	11.488	13.491	0.852	(0.779 - 0.931)
国内:MRT _{τ,1} (d)	90mg	7	5	11.173	12.139	0.921	(0.777 - 1.091)
海外:MRT _τ (d)	120mg	8	6	11.060	13.025	0.849	(0.794 - 0.909)

*最高血清中濃度到達時間のみ算術平均値及びその差を求めた。

表 2.5.3-8 先端巨大症患者の反復投与時の薬物動態パラメータの比較解析 (002 試験、076 試験)

薬物動態パラメータ	投与量	N		幾何平均値(算術平均値*)		幾何平均値の比(算術平均値の差*)とその90%信頼区間	
		日本人	外国人	日本人	外国人		
最高血清中濃度	60mg	8	4	5.9507	3.7968	1.5673	(1.1773 - 2.0865)
国内:C _{max,5} (ng/mL)	90mg	7	6	9.1999	5.4848	1.6773	(1.0464 - 2.6887)
海外:C _{max,ss} (ng/mL)	120mg	8	6	11.6465	7.4086	1.5720	(1.1323 - 2.1825)
最低血清中濃度	60mg	8	4	1.7383	1.8021	0.9646	(0.6705 - 1.3878)
国内:C _{min,5} (ng/mL)	90mg	7	6	3.0009	2.4006	1.2501	(0.8600 - 1.8170)
海外:C _{min,ss} (ng/mL)	120mg	8	6	4.2167	3.6476	1.1560	(0.8884 - 1.5043)
血清中薬物濃度-時間曲線下面積	60mg	8	4	68.288	68.398	0.998	(0.797 - 1.251)
国内:AUC _{τ,5} (ng·d/mL)	90mg	7	6	120.178	83.646	1.437	(1.013 - 2.039)
海外:AUC _τ (ng·d/mL)	120mg	8	6	148.921	124.324	1.198	(0.962 - 1.491)
最高血清中濃度到達時間	60mg	8	4	0.324	0.847	-0.523	(-1.100 - 0.053)
国内:t _{max,5} (d)	90mg	7	6	0.284	0.647	-0.363	(-0.851 - 0.125)
海外:t _{max,ss} (d)	120mg	8	6	0.260	0.824	-0.564	(-0.972 - -0.157)

*最高血清中濃度到達時間のみ算術平均値及びその差を求めた。

先端巨大症患者における、ATG 剤を反復投与した際の血清中ランレオチド濃度（トラフ濃度）を国内 002 試験と海外 717 試験との間で比較した。717 試験は試験期間中に用量調節を行った試験であるため、連続して最低 4 回同一の用量を投与された後のトラフ濃度を比較した。

表 2.5.3-9 に示すように、国内 002 試験におけるトラフ濃度は海外 717 試験におけるトラフ濃度の分布範囲に含まれており、反復投与時のトラフ濃度は国内外で類似していると考えられた [2.7.2.3.2.8 項]。

表 2.5.3-9 先端巨大症患者に ATG 剤を反復投与したときのトラフ濃度の比較 (002 試験、717 試験)

薬物動態パラメータ		ITM-014-002(国内試験)			E-52030-717(海外試験)		
		投与量			投与量		
		60mg	90mg	120mg	60mg	90mg	120mg
最低血清中濃度	N	8	7	8	29	47	61
国内:C _{min,5} (ng/mL)*1	平均値	1.8463	3.2473	4.3651	2.2684	3.1607	3.9930
海外:C _{min,ss} (ng/mL)*2	標準偏差	0.6671	1.5067	1.2917	0.8860	1.1285	1.4255
	中央値	1.8855	2.6460	3.8525	2.1040	2.8700	3.7260
	最小値	1.105	1.713	3.230	0.988	0.861	1.442
	最大値	2.811	6.275	6.708	4.295	6.490	7.707
	変動係数(%)	36.1	46.4	29.6	39.1	35.7	35.7

*1 国内試験は反復投与期終了時の最低血清中濃度

*2 海外試験は全期間を通じて同一用量を最低4回連続投与した場合の最低血清中濃度

C_{min}は反復投与試験における重要な薬物動態パラメータであり、十分な血清中ランレオチド濃度が次回投与の直前まで維持されていることを示すために必要である。002 試験、003 試験、076 試験及び 717 試験から得られたC_{min,ss}のデータを表 2.5.3-10 に示す。

表 2.5.3-10 先端巨大症患者に 60、90、120 mg の ATG 剤を反復深部皮下投与した際の最低血清中ランレオチド濃度 ($C_{\min,ss}$) (002 試験、003 試験、076 試験、717 試験)

試験番号	ATG 剤 60 mg		ATG 剤 90 mg		ATG 剤 120 mg	
	平均値±標準偏差	N	平均値±標準偏差	N	平均値±標準偏差	N
国内 002 試験 (反復投与 4 回目) (ng/mL)	1.8463±0.6671	8	3.2473±1.5067	7	4.3651±1.2917	8
国内 003 試験、 $C_{\min 28}$ (用量調節後 4 回投与後) (ng/mL)	2.0767±0.3848	3	1.7795±1.0326 ^{a)}	4	3.3072±1.7443	23
国内 003 試験、 $C_{\min 48}$ (用量調節後 9 回投与後) (ng/mL)	2.9986±2.4549 ^{b)}	5	- ^{c)}	-	2.9815±0.7260 ^{d)}	25
海外 076 試験 (4 回投与後) (ng/mL)	1.822±0.304	4	2.511±0.882	6	3.762±1.012	6
海外 717 試験 PP 集団 (4 回投与後) (ng/mL)	2.106±0.873	21	3.163±1.151	18	3.328±1.144	18
海外 717 試験 ITT 集団 (4 回以上同一用量投与後) (ng/mL)	2.268±0.886	29	3.161±1.129	47	3.993±1.425	61
海外 717 試験 (13 回までの投与後) ^{e)} (ng/mL)	2.582±1.132	20	3.023±0.484	13	4.269±1.741	62

a) 90mg を 1 回投与後である被験者を 1 名含む

b) 60mg を 4 回投与後である被験者を 2 名含む

c) 該当なし

d) 120mg を 5 回投与後である被験者を 2 名含む

e) 少なくとも最後の 3 回、本用量を投与した際の $C_{\min last}$ 値

これらの試験における 4～13 回の投与後の $C_{\min,ss}$ 値は同程度であったことから、定常状態には 4 回の投与後に達していると考えられた [2.7.2.3.2.2 項]。

2.5.3.3.4 日本人と外国人の薬物動態の類似性比較のまとめ

健康成人に IR 剤を点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータの比較から、ランレオチドの代謝、分布、排泄といった固有の薬物動態は日本人と外国人の間で類似していると考えられた。更に IR 剤を皮下投与したときの薬物動態パラメータの比較から、7、21 及び 42 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の 3 用量において薬物動態は類似していると考えられた。

ATG 剤を日本人と外国人の健康成人に単回深部皮下投与後の薬物動態パラメータの比較から、ATG 剤として徐放化したときの薬物動態も日本人と外国人は類似していると考えられた。

先端巨大症患者に ATG 剤を単回皮下投与したときの薬物動態を国内 002 試験と海外 076 試験を対象に比較した結果、先端巨大症患者での薬物動態は、日本人と外国人で大きな差はないと考えられた。また、先端巨大症患者に ATG 剤を反復投与したときの薬物動態 (トラフ濃度) について国内 002 試験と海外 717 試験を対象に比較した結果、反復投与時のトラフ濃度は日本人及び外国人で大きな差はないと考えられた。よって、先端巨大症患者での薬物動態は、日本人と外国人で大きな差はないと考えられた。

2.5.3.4 海外における薬力学的検討

2.5.3.4.1 主要な薬力学的検討

ランレオチドが健康成人において GH 及び IGF-I の分泌に及ぼす作用は、先端巨大症患者においても発現すると考えられる。海外において、健康成人に IR 剤又は PR 剤を投与したときの、薬力学的検討を実施した（132 試験、173 試験、174 試験、133 試験、147 試験、005 試験）。

IR 剤の皮下投与（500 µg）及び持続皮下投与（2000 µg を 12 時間かけて）により、GH の AUC 値の低下が認められた（132 試験）。IR 剤を 1000、2000 又は 3000 µg の用量で 24 時間かけて皮下投与すると、GH の AUC はそれぞれ 65.3、73.0 及び 77.2 %低下した（174 試験）。PR 剤（30 mg 投与）の筋肉内投与においても、投与当日に、血漿中 GH の AUC の低下が認められた（147 試験）[\[2.7.2.3.3.1 項\]](#)。

血漿中 IGF-I 濃度に関して、健康成人では、IR 剤 2000 µg/24 時間の持続皮下投与の開始 7 日後に低下が認められた（133 試験）[\[2.7.2.3.3.1 項\]](#)。

先端巨大症患者における血清中ランレオチド濃度（トラフ濃度）と血清 GH 濃度との関係について、ポピュレーション PK/PD 解析が 717 試験で実施されている。その結果、86.3%の患者が応答者、13.7%の患者が不応答者と推定された。また、ATG 剤の各用量で到達する血清中ランレオチド濃度で濃度依存的に血清 GH 濃度を低下させることが示された [\[2.7.2.2.8.1 項\]](#)。

2.5.3.4.2 副次的な薬力学的検討

(1) 血糖コントロールへの影響

ランレオチドが血糖コントロールに及ぼす影響を、健康成人を対象とした 5 つの試験（173 試験、174 試験、133 試験、147 試験、005 試験）及び糖尿病患者を対象とした試験（012DM 試験）で検討した。

健康成人の試験では、ランレオチド投与後、インスリン及び C ペプチドの放出が有意に低下し、血糖値が上昇することを示していた（173、174 試験）。これらの作用は IR 剤の投与初日から 7 日間認められたが、7 日目までに減弱し、あるいは正常化する例もあった（133 試験）。

糖尿病患者に、IR 剤を皮下投与したとき、血糖値は投与後 2 時間で約 20~30 %減少し、24 時間以内に投与前値まで戻った（012DM 試験）。インスリン濃度は、投与開始後の最初の数時間減少した [\[2.7.2.3.3.4 項\]](#)。

(2) 消化管への影響

ソマトスタチンは、胆嚢の収縮を阻害することが知られているため、健康成人を対象とした 147 試験では胆嚢収縮への影響を検討した。その結果、PR 剤 30 mg は投与後 14 日間にわたり基礎及び食後の胆嚢収縮を阻害した。

健康成人を対象とした試験で、IR 剤若しくは PR 剤を投与し、ランレオチドが消化管に及ぼす他の作用、具体的には胃液酸性度（147 試験、070 試験）、消化管輸送（070 試験）、胆汁及び膵液の外分泌（154 試験、070 試験）を検討した。

ランレオチドは食後の胆汁及び膵液分泌を減少させるように作用し、一過性の胃液酸性度の低下が生じることが確認された [2.7.2.3.3.5 項]。

ランレオチドが消化管ホルモン（血糖コントロールに關与するものを除く）に及ぼす影響を、健康成人を対象とした4試験で検討した（132試験、133試験、147試験、154試験）。

ランレオチドは、モチリン、胃抑制ポリペプチド（GIP）、コレシストキニン（CCK）、膵臓ポリペプチドの基礎分泌、並びにガストリン、膵臓ポリペプチド及びCCKの食後分泌を阻害するよう作用した。セクレチンの分泌は、ランレオチドにより影響を受けなかった [2.7.2.3.3.6 項]。

(3) 内臓及び腎臓循環への影響

ランレオチドが内臓血流（上腸間膜動脈、門脈）及び／又は腎血流に及ぼす影響を検討するために、健康成人を対象とした試験（403試験、005試験）を実施した。

ランレオチドは基礎及び食後の上腸間膜動脈及び門脈の血流を減少させたが、基礎及び食後の腎血流には影響を及ぼさなかった。腎血管抵抗性も同様に影響を受けなかった [2.7.2.3.3.7 項]。

(4) 脳下垂体ホルモンへの影響

健康成人（132試験）及び患者（705/044試験及び704/045試験）を対象とした試験において、ランレオチドの甲状腺機能パラメータ及びプロラクチンの分泌に及ぼす影響を検討した。

ランレオチド投与により、健康成人では、TSH分泌の低下が認められた（132試験）。患者においては、甲状腺機能パラメータ（T3の取り込みを除く）のベースラインからのわずかな低下が、PR剤を用いた2試験（705/044試験及び704/045試験）で認められたが、臨床的に意味のある変化であるとは考えられなかった。またこれらの試験では、プロラクチン濃度のベースラインからの低下が認められたが、臨床的に意義のある変化ではないと考えられた [2.7.2.3.3.8 項]。

2.5.3.4.3 薬物相互作用

海外038試験において、ATG剤とシクロスポリン、並びにビタミンKとの薬物相互作用の可能性を検討した。シクロスポリンは、合成ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドによって吸収が阻害されることが報告されているため、選択された。ビタミンKは、一般的な疎水性化合物の吸収が阻害されるかどうかを評価するためのモデル化合物として選択された。

その結果、シクロスポリンとATG剤との間に薬物相互作用が認められ、シクロスポリンの相対的バイオアベイラビリティは19%低下した。ATG剤とビタミンKの間には有意な相互作用は認められなかった [2.7.2.2.6.1 項]。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 臨床試験の背景

国内の臨床試験では、まず日本人での第 I 相薬物動態試験（001 試験）を実施し、日本人と外国人の健康成人の薬物動態に大きな違いがないことを確認した。

次いで、日本人の先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象とした第 II 相用量反応試験（002 試験）を実施し、日本人と外国人で ATG 剤 60、90 及び 120 mg を単回及び反復投与したときの薬物動態、有効性及び安全性に大きな違いはないことを確認した。

更に第 III 相長期投与試験（003 試験）は、ATG 剤 90 mg を開始用量として、国内ガイドラインを参考に設定した用量調節基準を用いて日本人の先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者に対する有効性、安全性及び薬物動態の評価を目的に実施した。

先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者に対するランレオチドの有効性を評価した臨床試験である、国内の 2 試験、並びに米国申請に添付された海外臨床試験報告書（7 試験）の試験番号を以下に示す。本申請は ATG 剤に関するものであるが、709 試験は ATG 剤に先立ち開発された PR 剤との比較を目的に実施された試験であるため、PR 剤での結果も含む。また、721 試験では ATG 剤と PR 剤が用いられている。

本項で利用した資料

国内で実施した臨床試験（2 試験）：

評価資料 ITM-014-002 試験、ITM-014-003 試験

海外で実施した臨床試験（7 試験）：

評価資料 E-■■-52030-717 試験、E-■■-52030-076 試験、2-■■-52030-721 試験

参考資料 E-■■-52030-081 試験、E-■■-52030-709 試験、E-■■-52030-710 試験、
A-■■-52030-163 試験

海外臨床試験の内訳は、薬物動態試験（076 試験）、プラセボ対照試験（717 試験）、用量反応試験（076 試験、717 試験、709 試験、163 試験）、用量調節試験（081 試験、710 試験、717 試験、709 試験）並びに、心機能へのリスクをオクトレオチド治療と比較した試験（721 試験）である。本項では試験名を記載する際、試験番号の末尾 3 桁の数字で表した。

2.5.4.2 国内で実施された臨床試験

2.5.4.2.1 国内の臨床試験での患者集団及び試験デザイン

(1) ITM-014-002 試験

002 試験の対象は、同意取得時の年齢が 18 歳以上の先端巨大症又は下垂体性巨人症と診断され、活動性が認められる患者とした。また対象疾患に対する治療薬の使用及び平均血清 GH 濃度の基準を定め、この基準を満たす患者を組入れた。試験デザインは多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間、用量反応試験とした。試験目的は、ATG 剤 60、90 又は 120

mg を単回及び反復（4 週間隔で 4 回）投与したときの有効性、安全性及び薬物動態、並びに用量反応性を検討することであった [2.7.3.2.2 項]。

(2) ITM-014-003 試験

003 試験の対象は、同意取得時の年齢が 18 歳以上の先端巨大症又は下垂体性巨人症と診断され、活動性が認められる患者とした。試験デザインは多施設共同、非盲検、用量調節、長期投与試験とした。試験目的は、先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象に、本剤 90 mg を開始用量として、国内ガイドラインを参考に設定した用量調節基準を用いて、本剤 60、90 又は 120 mg を長期反復皮下投与した際の有効性、安全性及び薬物動態の検討であった。治験薬投与期間は 52 週間とした。002 試験の結果から、開始投与用量を 90 mg、投与間隔を 4 週ごとに 1 回として、計 4 回投与した。その後、投与開始 12 週後の平均血清 GH 濃度、血清 IGF-I 濃度、臨床的活動性を示す症候をもとに、用量調節基準に従って投与量を 1 段階増量又は維持を判定し、4 週ごとに 1 回、計 4 回投与した。更に、投与開始 28 週後の平均血清 GH 濃度、血清 IGF-I 濃度、臨床的活動性を示す症候をもとに、用量調節基準に従って投与量を 1 段階増量又は維持を判定し、4 週ごとに 1 回、計 5 回投与した。なお、血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準範囲下限（中央値-2SD）を下回った場合、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投与量を 1 段階減量した [2.7.3.2.6 項]、[2.7.6.33 項]。

2.5.4.2.2 国内の臨床試験での解析方法

(1) ITM-014-002 試験

002 試験の目標症例数は、本邦での実施可能性を考慮して 30 名（各群 10 名）とした。本邦において 1 群 10 名のデータを集積することにより、有効性及び安全性について、717 試験と比較評価できると考えた。002 試験の解析対象は、主たる解析対象集団を FAS とした。主要評価項目は、「本登録時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」とし、副次評価項目は、「本登録時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」、「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 濃度が 1.4 ng/mL 以下に低下した被験者の割合」、「血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準範囲内の被験者の割合（血清 IGF-I 濃度の正常化率）」、「平均血清 GH 濃度」、「血清 IGF-I 濃度」、及び「先端巨大症又は下垂体性巨人症の臨床症状の本登録時からの変化」とした [2.7.3.2.2 項]、[2.7.6.26 項]。

なお、血清 IGF-I 濃度について、健康成人の年齢・性別基準値の範囲内に達することを、正常化と定義した。

(2) ITM-014-003 試験

003 試験の目標症例数は本邦での実施可能性を考慮して 30 名とした。日本人の先端巨大症及び下垂体性巨人症患者での本剤の長期投与時の安全性及び有効性を評価可能な症例

数と考えた。003 試験の解析対象は、主たる解析対象集団を FAS とした。評価項目は、「平均血清 GH 濃度が 1 µg/L 未満の被験者の割合」、「血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準範囲内の被験者の割合（血清 IGF-I 濃度の正常化率）」、「平均血清 GH 濃度が 1 µg/L 未満かつ血清 IGF-I 濃度の正常化率」、「平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合」、「平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満かつ血清 IGF-I 濃度の正常化率」、「平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超えた被験者の割合」、「先端巨大症、下垂体性巨人症の臨床症状の変化（症状別）」、及び「リングサイズの変化」とし、主要評価項目は設定しなかった [2.7.3.2.6 項]、[2.7.6.33 項]。

なお、血清 IGF-I 濃度について、健康成人の年齢・性別基準値の範囲内に達することを、正常化と定義した。

2.5.4.2.3 国内の臨床試験での有効性

(1) ITM-014-002 試験

002 試験では、先端巨大症患者 30 名、下垂体性巨人症患者 3 名の合計 33 名が治験薬投与前に無作為に割り付けられ（本剤 60 mg 群 12 名、90 mg 群 10 名、120 mg 群 11 名）、60 mg 群の 1 名は投与前に除外され、32 名が投与を完了した。主たる解析対象集団は FAS とし、試験に組入れられ ATG 剤が投与された 32 名全例が採用された。

主要評価項目である「本登録時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、表 2.5.4-1 に示すように、全体で 65.6 %（21 名/32 名）であり、用量に応じて増加する傾向が認められ、主要評価項目における本剤の効果が確認された。

表 2.5.4-1 本登録時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（002 試験）

用量	該当被験者数(n) (例)	治験薬投与被験者数(N) (例)	割合(n/N) (%)	95%信頼区間 (%)
60mg	6	11	54.5	23.4 - 83.3
90mg	6	10	60.0	26.2 - 87.8
120mg	9	11	81.8	48.2 - 97.7
全体	21	32	65.6	46.8 - 81.4

また、「本登録時と比較した単回投与 4 週後及び反復投与（4 回目）4 週後の平均血清 GH 濃度」は、表 2.5.4-2 に示すように、用量に応じすべての用量で低下し、本剤投与による GH 分泌抑制作用が認められた。また、「本登録時と比較した反復投与（4 回目）4 週後の血清 IGF-I 濃度」は、表 2.5.4-3 に示すように、すべての用量で低下した。更に、先端巨大症及び下垂体性巨人症において、疾患に特徴的な症状である「四肢末端の腫脹」及び「発汗過多」が、単回投与 4 週後に「改善」に移行した患者の割合は全体でそれぞれ 53.1%（32

名中 17 名)、34.4% (32 名中 11 名) であった [2.7.3.2.2 項]、[2.7.3.3.2.3.1 項]。

表 2.5.4-2 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 (002 試験)

用量	平均血清GH濃度 (ng/mL)							平均血清GH濃度の本登録時からの変化率* (%)									
	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	第1四分位点	第3四分位点	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	第1四分位点	第3四分位点	
本登録時	60mg	11	11.78	11.43	6.70	1.8	37.5	3.57	21.35	-	-	-	-	-	-	-	
	90mg	10	10.80	9.98	6.47	3.0	31.5	3.98	11.65	-	-	-	-	-	-	-	
	120mg	11	26.44	38.46	13.83	1.4	123.3	4.03	20.15	-	-	-	-	-	-	-	
	全体	32	16.51	24.53	8.10	1.4	123.3	4.00	20.00	-	-	-	-	-	-	-	
単回投与4週後	60mg	11	7.31	14.27	2.57	1.0	50.1	2.08	4.32	11	40.08	50.80	55.13	-97.8	94.5	35.47	66.72
	90mg	10	4.94	4.79	3.13	0.6	15.6	1.38	7.47	10	44.84	39.92	55.79	-32.6	92.7	17.26	71.07
	120mg	11	5.20	5.75	3.28	0.8	20.3	1.23	5.63	11	64.36	24.28	69.32	11.2	95.8	59.26	81.40
	全体	32	5.84	9.18	2.79	0.6	50.1	1.39	6.11	32	49.91	40.03	60.59	-97.8	95.8	33.62	72.05
反復投与 (4回目)4週後	60mg	11	4.59	6.30	1.85	0.9	20.7	1.27	3.37	11	58.40	22.30	53.72	18.2	96.6	41.58	74.65
	90mg	10	3.47	3.66	1.83	0.5	12.6	1.34	5.19	10	63.14	26.23	64.49	-1.5	93.4	55.47	77.80
	120mg	11	3.62	2.65	3.40	0.7	9.4	1.38	5.74	11	70.54	15.85	60.46	52.4	97.1	58.50	86.75
	全体	32	3.91	4.38	2.12	0.5	20.7	1.36	4.67	32	64.06	21.63	61.51	-1.5	97.1	53.91	79.76

*変化率は低下率とした。

表 2.5.4-3 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 (002 試験)

用量	血清IGF-I濃度 (ng/mL)							血清IGF-I濃度の本登録時からの変化率* (%)									
	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	第1四分位点	第3四分位点	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	第1四分位点	第3四分位点	
本登録時	60mg	11	626.0	218.2	595.0	301	943	476.0	853.0	-	-	-	-	-	-	-	
	90mg	10	553.2	152.5	517.0	370	882	459.0	611.0	-	-	-	-	-	-	-	
	120mg	11	518.0	214.7	525.0	172	943	341.0	615.0	-	-	-	-	-	-	-	
	全体	32	566.1	197.8	541.5	172	943	455.0	672.5	-	-	-	-	-	-	-	
単回投与4週後	60mg	11	402.2	191.6	354.0	138	853	304.0	529.0	11	35.86	17.71	37.43	0.0	58.9	22.06	52.42
	90mg	10	356.9	201.7	319.0	131	841	224.0	435.0	10	36.39	23.46	36.22	4.6	78.4	21.13	55.56
	120mg	11	323.5	177.4	257.0	103	664	173.0	431.0	11	37.08	23.05	40.12	-8.0	67.0	17.90	53.94
	全体	32	361.0	186.9	333.5	103	853	228.5	433.0	32	36.45	20.80	38.33	-8.0	78.4	21.60	53.18
反復投与 (4回目)4週後	60mg	11	348.0	203.9	317.0	142	808	197.0	472.0	11	44.62	19.95	42.73	5.3	83.2	33.40	52.82
	90mg	10	318.2	202.3	244.5	151	783	178.0	435.0	10	44.29	23.42	51.97	11.2	75.1	16.51	64.52
	120mg	11	297.2	172.9	261.0	62	607	154.0	414.0	11	43.99	21.52	45.20	1.3	76.5	38.10	57.89
	全体	32	321.2	188.2	260.0	62	808	180.0	424.5	32	44.30	20.91	45.96	1.3	83.2	32.91	58.43

*変化率は低下率とした。

(2) ITM-014-003 試験

003 試験は、先端巨大症 (30 名) 及び下垂体性巨人症患者 (2 名) に対し、本剤 90 mg から投与を開始し、投与開始 16 週後、32 週後に用量調節基準に従い 90 mg 維持若しくは 120 mg への増量 (60 mg への減量は随時) を行い、4 週ごと計 13 回投与したときの、有効性及び安全性を評価する 1 年間の長期投与試験として実施した。

「平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合」は投与開始 28 週後まで経時的に増加し、その後投与開始 52 週後では投与開始 28 週後と比較して大きな違いはなく、46.9% (32 名中 15 名) であった。「血清 IGF-I 濃度の正常化率」も、投与開始 28 週後まで経時的に増加し、その後投与開始 52 週後の割合は投与開始 28 週後と比較して大きな違いはなく、53.1% (32 名中 17 名) であった。

投与開始 28 週後の投与用量の内訳は、60 mg が 3 名、90 mg が 4 名、120 mg が 25 名であった。60 mg に減量された理由は、3 名のうち 1 名は血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準範囲下限 (中央値-2 SD) を下回ったため、他の 2 名は有害事象の発現により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ためである。60 mg に減量された 3 名の、「投与開始 28 週後の平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合」は、100.0% (3 名中 3 名) であった。また、投与開始 28 週後の「血清 IGF-I 濃度の正常化率」は 66.7% (3 名中 2 名)

であった。

投与開始 52 週後の投与用量の内訳は、60mg が 5 名、90mg が 1 名、120mg が 26 名であった。60mg の 5 名は投与開始 28 週後時点の 3 名に加え、2 名が新たに投与開始 36 週後より減量された。2 名の減量理由は臨床上問題となる副作用の発現により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ためであった。60mg の 5 名について、投与開始 52 週後の「平均血清 GH 濃度が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 未満の被験者の割合」は、60.0% (5 名中 3 名) であった。また、投与開始 52 週後の「血清中 IGF-I 濃度の正常化率」は 60.0% (5 名中 3 名) であった。

平均血清 GH 濃度 (平均値 \pm 標準偏差) は、それぞれ投与開始前に 10.19 ± 10.55 、投与開始 4 週後に 4.23 ± 4.77 、投与開始 28 週後に 3.78 ± 5.27 $\mu\text{g/L}$ 、投与開始 52 週後に 3.44 ± 3.20 $\mu\text{g/L}$ と推移し、経過時的に低下した。また、血清 IGF-I 濃度 (平均値 \pm 標準偏差) は、投与開始前に 549.4 ± 263.8 ng/mL 、投与開始 4 週後に 371.5 ± 219.3 ng/mL 、投与開始 28 週後に 268.0 ± 158.6 ng/mL と推移し、経過時的に低下した。投与開始 52 週後は 270.8 ± 176.3 ng/mL であり、投与開始 28 週後と比較して大きな違いはみられなかった。

臨床症状については、初回投与日 (治験薬投与開始前) と比較して投与開始 52 週後に、「四肢末端の腫脹」が 53.3% (30 名中 16 名) の被験者で、「発汗過多」が 43.3% (30 名中 13 名) の被験者で改善が認められた。また、003 試験では「リングサイズの変化」についても検討を行い、リングサイズ (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) は全体で、初回投与日 (治験薬投与開始前) に 43.3 ± 10.9 段階、投与開始 4 週後に 42.4 ± 10.7 段階、投与開始 8 週後に 41.9 ± 10.7 段階、投与開始 12 週後に 41.6 ± 10.6 段階、投与開始 28 週後に 40.8 ± 10.4 段階、投与開始 52 週後に 39.4 ± 10.4 段階であり経時的な減少が認められた [2.7.3.2.6 項]、[2.7.6.33 項]。

2.5.4.2.4 国内の臨床試験での部分集団での有効性

国内 002 試験及び 003 試験について、「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」、「反復投与 (4 回目) 4 週後の平均 GH 濃度の低下率が 50%を超えた被験者の割合」、「反復投与 (4 回目) 4 週後の血清 IGF-I 濃度の正常化率」を層別に解析した。その結果、性別で層別した場合、いずれの指標に対する割合も男性の方が高かったが、年齢、BMI、ソマトスタチンアナログによる前治療の有無での解析ではいずれも大きな違いは認められなかった [2.7.3.3.3 項]。

国内 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。多くの被験者は先端巨大症であったが、002 試験では 32 名中 3 名 (60 mg 群 2 名、120 mg 群 1 名)、003 試験では 32 名中 2 名が下垂体性巨人症であり、いずれも異なる被験者であった (計 5 名)。

下垂体性巨人症の患者数が少なく、層別解析は実施しなかった。以下に個別症例の結果を記載する。

(1) 平均血清 GH 濃度の推移

002 試験及び 003 試験での結果をそれぞれ表 2.5.4-4 及び表 2.5.4-5 に示す。

表 2.5.4-4 下垂体性巨人症患者個別症例の平均血清 GH 濃度の推移 (002 試験)

登録番号	投与用量	平均血清 GH 濃度 (ng/mL)		
		本登録時	単回投与 4 週後	反復投与 (4 回目) 4 週後
0902B	60 mg	1.78	1.01	0.958
1103A	60 mg	3.57	2.11	1.65
2201A	120 mg	77.2	20.3	9.35

表 2.5.4-5 下垂体性巨人症患者個別症例の平均血清 GH 濃度の推移 (003 試験)

登録番号	平均血清 GH 濃度 (µg/L)			
	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
A0903	11.4	10.7	10.6	10.7
B0401	20.5	27.4	29.6	16.5

いずれの試験においても、ほとんどの下垂体性巨人症患者で ATG 剤投与による平均血清 GH 濃度の低下が認められた。

(2) 血清 IGF-I 濃度の推移

002 試験及び 003 試験での結果をそれぞれ表 2.5.4-6 及び表 2.5.4-7 に示す。

表 2.5.4-6 下垂体性巨人症患者個別症例の血清 IGF-I 濃度の推移 (002 試験)

登録番号	投与用量	血清 IGF-I 濃度 (ng/mL)		
		本登録時	単回投与 4 週後	反復投与 (4 回目) 4 週後
0902B	60 mg	476	371	317
1103A	60 mg	476	304	231
2201A	120 mg	615	664	607

表 2.5.4-7 下垂体性巨人症患者個別症例の血清 IGF-I 濃度の推移 (003 試験)

登録番号	血清 IGF-I 濃度 (ng/mL)			
	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
A0903	998	841	627	853
B0401	615	611	484	513

いずれの試験においても、ほとんどの下垂体性巨人症患者で ATG 剤投与による血清 IGF-I 濃度の低下が認められた。

(3) 臨床症状

002 試験では、登録番号 0902B 及び 1103A が本登録時に「中等度」の発汗過多を示し、投与開始 24 週後まで変化はなかった。登録番号 2201A は本登録時に発汗過多が「軽度」を示したが、投与開始 8 週後に「なし」へと改善し、改善は投与開始 24 週後まで続いた。

003 試験では、登録番号 A0903 は発汗過多が「軽度」(投与開始前)から「中等度」(投与開始後 4、8 週後)さらに「重度」(投与開始 28 週後)となったが、投与開始 52 週後に「なし」へと改善した。四肢末端の腫脹は「軽度」(投与開始時、4 週後、8 週後)から「なし」(投与開始 12 週後、28 週後)と改善したが、投与開始 52 週後は「軽度」であり、初回投与日から変化はなかった。登録番号 B0401 は発汗過多が投与開始から投与開始 52 週後まで「軽度」で変化なく、四肢末端の腫脹が「軽度」(投与開始前)から投与開始 52 週後は「なし」へと改善した。

以上より、症例数は少ないものの、血清 GH 濃度、血清 IGF-I 濃度、下垂体巨人症の臨床症状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 [2.7.3.3.3.2 項]。

2.5.4.2.5 国内の臨床試験での有効性のまとめ

002 試験で先端巨大症患者 (29 名) 及び下垂体性巨人症患者 (3 名) に対し、本剤 60、90 及び 120 mg を単回投与したとき、主要評価項目である「本登録時と比較した投与開始 4 週後の平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超える被験者の割合」は、用量に応じて増加し、全体で 65.6% (21 名/32 名) であった。また、副次評価項目である「単回投与に引き続き反復投与 (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」は各用量で増加し、全体で 84.4% (27 名/32 名) であった。また、先端巨大症に特徴的な臨床症状である「発汗過多」及び「四肢末端の腫脹」が改善した。更に、症例数は少ないが、下垂体性巨人症患者においても本剤の有効性が認められた。よって、本剤 60、90 及び 120 mg の単回投与、及び反復投与は先端巨大症及び下垂体性巨人症患者に有効であることが示された。

また 003 試験では、先端巨大症患者 (30 名) 及び下垂体性巨人症患者 (2 名) に対し、90 mg を開始用量として、国内ガイドラインを参考に設定した用量調節基準に従って用量調節をしながら反復投与した。その結果、「平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合」は投与開始 28 週後まで経時的に増加し、その後投与開始 52 週後では投与開始 28 週後と比較して大きな違いはなく、46.8% (15 名/32 名) であった。「血清 IGF-I 濃度の正常化率」も、投与開始 28 週後まで経時的に増加し、その後投与開始 52 週後では投与開始 28 週後と比較して大きな違いはなく、53.1% (17 名/32 名) であった。また、先端巨大症に特徴的な臨床症状である「発汗過多」及び「四肢末端の腫脹」が改善し、リングサイズの減少が認められた。更に、症例数は少ないが、下垂体性巨人症患者においても本剤の有効性が認められた。以上のことから、用量調節を伴う本剤の長期投与は、先端巨大症及び下垂体性巨人症に有効であることが示された。

2.5.4.3 海外で実施された臨床試験

2.5.4.3.1 海外の臨床試験での患者集団及び試験デザイン

有効性を評価する海外のすべての臨床試験において、18歳以上の先端巨大症患者が試験に組み入れられた。先端巨大症の重症度は、平均血清 GH 濃度及び／又は血清 IGF-I 濃度に基づいて定義した。

(1) E-52030-717 試験

本試験は海外において先端巨大症患者 108 名を対象とした多施設共同、無作為化、並行群間比較、二重盲検、プラセボ対照試験として実施され、引き続き単盲検固定用量期間、非盲検用量調節期間と継続し、薬物動態、薬力学、有効性及び安全性を評価する目的で実施された。試験期間は 4 週間のプラセボ対照期間、16 週間の固定用量期間及び 32 週間の用量調節期間から構成された。プラセボ対照期間では ATG 剤 60、90、120 mg 又はプラセボを単回投与し、続く固定用量期間では、プラセボ対照期間でのプラセボ投与群には ATG 剤の 3 用量を無作為に割り付け、プラセボ対照期間での ATG 剤投与群には引き続き同じ用量の ATG 剤を割り付け、いずれも 4 週間隔で 4 回投与した。用量調節期間では所定の用量調節法に従い、ATG 剤 60、90 又は 120 mg のいずれかを 4 週間隔で 8 回投与した。主要評価項目は、「二重盲検期の平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超えた被験者の割合」とし、その他有効性の評価項目は、「血清 GH 濃度」、「血清 IGF-I 濃度」、「先端巨大症の臨床症状」とした [2.7.3.2.3 項]。

(2) その他の海外臨床試験

081 試験は、ソマトスタチンアナログによる治療を受けていない又は以前に治療を受けていた先端巨大症患者 63 名を対象とし、ATG 剤の長期投与における有効性及び安全性を評価した。709 試験及び 710 試験は、PR 剤 (30 mg) にて治療した先端巨大症患者 (709 試験 : 144 名、710 試験 : 130 名) における ATG 剤の有効性及び安全性を評価した。163 試験は、オクトレオチドの徐放性製剤であるサンドスタチン LAR にて治療していた先端巨大症患者を対象とし、ATG 剤の用量間隔漸増による有効性及び安全性を評価した。076 試験は、先端巨大症患者 18 名を対象として薬物動態、有効性及び安全性を評価した。721 試験は、先端巨大症患者 225 名を対象として心臓弁 (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評価を行うことを目的として実施されたが、本剤と対照薬 (サンドスタチン LAR) との血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の比較も行われた [2.7.3.2 項]。

2.5.4.3.2 海外の臨床試験での解析方法

海外臨床試験においては、ITT 解析集団の解析を行った。ただし、709 試験は主に PP 解析集団を対象とした。また、他の試験でも PP 解析集団についての解析も実施した。統計的な検定は、両側 5%の有意水準で行った。しかし、多くの試験では有効性解析については記述統計のみを算出し、検定は 717 試験のプラセボ対照期間のみ実施した [2.7.3.2 項]。

なお、血清 IGF-I 濃度について、年齢層別の基準範囲内に達することを、正常化と定義した。

2.5.4.3.3 海外の臨床試験での有効性

2.5.4.3.3.1 ATG剤の有効性に対する主な試験

(1) E-52030-717 試験

プラセボ対照期間では、主要評価項目である「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 2.5.4-8 に示すように、ATG剤全体でプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$)。また、各用量 (60、90 及び 120 mg) 群での「平均血清GH濃度の低下率が 50%を超えた被験者の割合」は、すべての群で、プラセボ群との比較においても同様に有意な差が認められた ($p < 0.001$)。

表 2.5.4-8 平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超えた被験者の割合 (717 試験、プラセボ対照期間)

投与群	平均血清 GH 濃度が 50%より低下した被験者の割合	p 値
ATG 剤 60 mg (N=27)	14/27(52%)	$<0.001^1$
ATG 剤 90 mg (N=27)	12/27(44%)	$<0.001^1$
ATG 剤 120 mg (N=29)	26/29(90%)	$<0.001^1$
ATG 剤全体 (N=83)	52/83(63%)	$<0.001^2$
プラセボ (N=25)	0/25(0%)	該当せず

1 : 調整済 p 値：プラセボ群との比較は並べ替え再抽出を用いた Fisher の正確検定による

2 : 未調整の p 値：プラセボ群との比較は Fisher の正確検定による

単回投与 4 週後において、ATG 投与群での血清 IGF-I 濃度の正常化率は、25% (21 名/83 名) であったのに対し、プラセボ投与群では 4% (1 名/25 名) であった ($p=0.021$)。ATG 剤の用量別血清 IGF-I 濃度の正常化率は 60、90 及び 120 mg でそれぞれ 30% (8 名/27 名)、30% (8 名/27 名) 及び 17% (5 名/29 名) であった。

プラセボ対照/固定用量期間において、「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 2.5.4-9 に示すように、60 mg 投与群と 90 mg 投与群では同程度であったが、120 mg 投与群では増加した。各用量間の比較において統計学的に有意な差は認められなかった。

また、「血清 IGF-I 濃度が正常化した被験者の割合」は、表 2.5.4-10 に示すように、ATG 剤を投与された全 107 名中 58 名 (54%) であり、60、90 及び 120 mg 群でそれぞれ 56% (19 名/34 名)、53% (19 名/36 名) 及び 54% (20 名/37 名) であった [2.7.3.2.3 項]、[2.7.6.2.7 項]。

表 2.5.4-9 平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超えた被験者の割合（717 試験、プラセボ対照／固定用量期間）

投与群	平均血清GH濃度の低下が50%を超えた被験者の割合	比較した投与群	95%信頼区間	p値*
ATG剤 60 mg (N=34)	23/34 (68%)	90 mg	0.315, 2.272	0.742
ATG剤 90 mg (N=36)	23/36 (64%)	120 mg	0.957, 8.656	0.056
ATG剤 120 mg (N=37)	31/37 (84%)	60 mg	0.796, 7.693	0.116
ATG剤 全体 (N=107)	77/107 (72%)	該当せず	該当せず	該当せず

*: Cochran Mantel-Haenzel 検定を用いて投与群間（60 と 90 mg、90 と 120 mg、120 と 60 mg）で比較した

表 2.5.4-10 血清 IGF-I 濃度が正常化した被験者の割合（717 試験、プラセボ対照／固定用量期間）

投与群	血清IGF-I濃度が正常化した割合	比較した投与群	95%信頼区間	p値*
ATG剤 60 mg (N=34)	19/34 (56%)	90 mg	0.350, 2.244	0.799
ATG剤 90 mg (N=36)	19/36 (53%)	120 mg	0.419, 2.675	0.905
ATG剤 120 mg (N=37)	20/37 (54%)	60 mg	0.369, 2.347	0.878
ATG剤 全体 (N=107)	58/107 (54%)	該当せず	該当せず	該当せず

*: Cochran Mantel-Haenzel 検定を用いて投与群間（60 と 90 mg、90 と 120 mg、120 と 60 mg）で比較した

2.5.4.3.3.2 その他の試験

(1) E-52030-081 試験

本試験では 90 mg を開始用量として、2 回の用量調節を行いながら、4 週ごとに 12 回 ATG 剤を投与した。治験終了時に、63 名中 27 名（43%）の被験者で血清 IGF-I 濃度が正常化した。また、血清 IGF-I 濃度が正常化し、かつ平均血清 GH 濃度が 2.5 ng/mL 以下になった被験者は 63 名中 24 名（38%）であった。また血清 IGF-I 濃度が正常化し、かつ平均血清 GH 濃度が 1 ng/mL 未満になった被験者は 63 名中 17 名（27%）であった。

平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度低下と治験期間中における先端巨大症の臨床症状の改善との間には相関性が認められた。

以上より、先端巨大症患者において、用量調節を伴った ATG 剤の反復投与が有効であることが確認された [2.7.3.2.5 項]。

(2) E-52030-709 試験

本試験では、PR 剤 30 mg を臀部に 12~16、8~11 又は 5~7 日の間隔で 5 回筋肉内に投与した後、それぞれの群に ATG 剤 60、90、120 mg を 4 週間隔で 3 回臀部に皮下投与された。その結果、ATG 剤を 3 回反復投与した後の平均血清 GH 濃度が PR 剤 30 mg の投与期に比べて劣っていないことが示された [2.7.3.2.7 項]。

(3) E-52030-710 試験

本試験では、709 試験を終了した先端巨大症患者に、引き続き用量調節を行いながら、

60、90 又は 120 mg の ATG 剤を 12 回反復皮下投与した際の有効性及び安全性を評価した。

その結果、用量調節しながら ATG 剤を反復投与することによって、平均血清 GH 濃度、血清 IGF-I 濃度共に減少したことから、先端巨大症患者において、ATG 剤の用量調節による投与は有効であることが示された [2.7.3.2.8 項]。

(4) A-52030-163 試験

本試験では、サンドスタチン LAR の前治療を有する先端巨大症患者に対し、ATG 剤 120mg を新たな長期投与間隔 (28、42 及び 56 日) にて投与し、有効性及び安全性を評価した。その結果、28 日ごとのサンドスタチン LAR 10、20 及び 30 mg 治療から、投与間隔を 56、42 及び 28 日として各 ATG 剤 120 mg 治療へ切り替えることで、サンドスタチン LAR と同様に血清 IGF-I 濃度を正常範囲内でコントロールすることが可能であった。また、サンドスタチン LAR で血清 IGF-I 濃度が正常化していなかった患者が、ATG 剤に切り替えることで血清 IGF-I 濃度が正常化した例が確認された [2.7.3.2.9 項]、[2.7.3.3.2.5 項]。

(5) E-52030-076 試験

本試験では先端巨大症患者を対象として ATG 剤を複数回皮下投与したときの薬物動態、有効性及び忍容性を評価した。ATG 剤 60、90 又は 120 mg を 4 週間ごとに 4 回反復投与した結果、平均血清 GH 濃度の低下率は経時的に低下した。また血清 IGF-I 濃度は、投与 112 日後には 28% (5 名/18 名) の被験者が基準値内となった [2.7.3.2.1 項]。

(6) 2-52030-721 試験

本試験は、先端巨大症患者を対象として、12 ヶ月間 ATG 剤及び PR 剤で治療した際の心臓弁 (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評価を行うことを目的として実施した。

本試験では、サンドスタチン LAR と ATG 剤の治療開始 6 ヶ月後及び 12 ヶ月後における平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度に有意な差は認められなかった [2.7.3.2.4 項]。

2.5.4.3.3.3 部分集団での有効性 (717 試験と 081 試験の統合解析)

海外では、717 試験と 081 試験の結果を統合し、(i) 平均血清 GH 濃度が 2.5 ng/mL (国内試験実施時の 1.4 ng/mL に相当) 以下の被験者の割合、(ii) 血清 IGF-I 濃度が正常化した被験者の割合、及び (i) と (ii) の両者を満たす被験者の割合について、年齢及び性別、BMI 及び体重、ベースラインでの先端巨大症又は下垂体性巨人症の重症度、ソマトスタチンアナログによる前治療の有無に加え、人種及び地域 (米国かそれ以外か) で層別して解析した。

年齢では 75 歳以上の年齢層で (i) と (ii) の両者を満たす被験者の割合は 63.6 % (7 名/11 名) であり、ほかの年齢層の 30.0 (9 名/30 名) ~40.7 % (44 名/108 名) に対し高かった。性別、BMI 及び体重で層別した解析では、特記すべき差は認められなかった。

先端巨大症の重症度での層別解析では、ベースラインにおいて平均血清 GH 濃度が低かった (10 ng/mL 未満) 被験者は、平均血清 GH 濃度が高かった被験者 (10 ng/mL 以上) に比べ、(i) を満たす被験者の割合が高かった。一方、(ii) 及び (i) と (ii) の両者を満たす被験者の割合では両者に大きな違いはなかった。

また、ソマトスタチンアナログによる前治療の有無で層別した解析においては、(i) と (ii) の両者を満たす被験者の割合は、ソマトスタチンアナログでの治療歴のある集団は、治療歴のない集団と比べて高かった。

人種及び地域で層別した解析においては、白人とアジア人の間には明確な差は認められなかった [2.7.3.3.3 項]。

2.5.4.4 国内外の有効性の比較

国内 002 試験は、海外 717 試験との有効性、安全性が比較できるよう、対象、選択基準・除外基準、試験デザイン、及び評価項目を可能な限り 717 試験と類似させた。有効性について比較検討した結果を以下に示した [2.7.3.3.2.1 項]。

(1) 主要評価項目における比較

002 試験での「本登録時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、717 試験での「ベースライン時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」を表 2.5.4-11 に示す。その結果、717 試験の 90 mg 群でやや低い値を示したが、全体として国内外の試験結果に大きな差はなかった。また、両試験とも 120 mg 群でその割合が最大となった。

表 2.5.4-11 本登録時又はベースライン時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 (002 試験、717 試験)

投与量	ITM-014-002(国内試験)				E52030-717(海外試験)			
	n: 該当被験者数 (例)	N: 治験薬投与 被験者数 (例)	割合(n/N) (%)	95%信頼区間 (%)	n: 該当被験者数 (例)	N: 治験薬投与 被験者数 (例)	割合(n/N) (%)	95%信頼区間 (%)
60mg	6	11	54.5	23.4 - 83.3	14	27	51.9	32.0 - 71.3
90mg	6	10	60.0	26.2 - 87.8	12	27	44.4	25.5 - 64.7
120mg	9	11	81.8	48.2 - 97.7	26	29	89.7	72.7 - 97.8
全体	21	32	65.6	46.8 - 81.4	52	83	62.7	51.3 - 73.0

注) 国内試験は本登録時と比較、海外試験はベースライン時と比較

(2) 副次評価項目における比較

002 試験での「本登録時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」と、海外 717 試験での「16 週時におけるベースラインからの平均血清 GH 濃度の減少率が 50%を超えた被験者の割合」を表 2.5.4-12 に示した。

「本登録時又はベースライン時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、90 mg 群で 002 試験のほうが 717 試験より高

かったが、他の用量では両試験間で大きな差はなかった。また、両試験とも 120 mg 群でその割合が最大となった。

表 2.5.4-12 本登録時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（002 試験）、及びベースライン時と比較した 16 週時における平均血清 GH 濃度の低下率が 50%を超えた被験者の割合（717 試験）

投与量	ITM-014-002(国内試験)				E-52030-717(海外試験)			
	n: 該当被験者数 (例)	N: 治験薬投与 被験者数 (例)	割合(n/N) (%)	95%信頼区間 (%)	n: 該当被験者数 (例)	N: 治験薬投与 被験者数 (例)	割合(n/N) (%)	95%信頼区間 (%)
60mg	7	11	63.6	30.8 - 89.1	23	34	67.6	49.5 - 82.6
90mg	9	10	90.0	55.5 - 99.8	23	36	63.9	46.2 - 79.2
120mg	11	11	100.0	71.5 - 100.0	31	37	83.8	68.0 - 93.8
全体	27	32	84.4	67.2 - 94.7	77	107	72.0	62.5 - 80.2

注) 国内試験は本登録時と比較、海外試験はベースライン時と比較

欠測が生じた場合はその被験者に関しては、平均血清 GH 濃度の低下率は 50%を超えていないものとして補完を行い解析を実施

「002 試験での単回投与 4 週後、717 試験での 4 週時に血清 IGF-I 濃度が正常化した被験者の割合」を表 2.5.4-13 に、また、「002 試験での反復投与（4 回目）4 週後、717 試験では 16 週時に血清 IGF-I 濃度が正常化した被験者の割合」を表 2.5.4-14 に示した。

002 試験での単回投与 4 週後に血清 IGF-I 濃度が正常化した被験者の割合と、717 試験での 4 週時に血清 IGF-I 濃度が正常化した被験者の割合は、全体で大きな差は認められなかった。

また 002 試験での反復投与（4 回目）4 週後及び 717 試験での 16 週時における血清 IGF-I 濃度が正常化した被験者の割合も、全体で大きな差は認められなかった。

表 2.5.4-13 002 試験での単回投与 4 週後、及び 717 試験での 4 週時におけるの血清 IGF-I 濃度が正常化した被験者の割合

評価時期	投与量	ITM-014-002(国内試験)				E-52030-717(海外試験)			
		n: 該当被験者数 (名)	N: 治験薬投与 被験者数 (名)	割合(n/N) (%)	95%信頼区間 (%)	n: 該当被験者数 (名)	N: 治験薬投与 被験者数 (名)	割合(n/N) (%)	95%信頼区間 (%)
単回投与4週後 (国内試験) 又は4週時 (海外試験)	60 mg	2	11	18.2	2.3 - 51.8	8	27	29.6	13.8 - 50.2
	90 mg	3	10	30.0	6.7 - 65.3	8	27	29.6	13.8 - 50.2
	120 mg	5	11	45.5	16.8 - 76.6	5	29	17.2	5.9 - 35.8
	全体	10	32	31.3	16.1 - 50.0	21	83	25.3	16.4 - 36.0

表 2.5.4-14 002 試験での反復投与（4 回目）4 週後、及び 717 試験での 16 週時における血清 IGF-I 濃度が正常化した被験者の割合

評価時期	投与量	ITM-014-002(国内試験)				E52030-717(海外試験)			
		n.該当 被験者数 (名)	N: 治験薬投 与 被験者数 (名)	割合(n/N) (%)	95%信頼区間 (%)	n.該当 被験者数 (名)	N: 治験薬投 与 被験者数 (名)	割合(n/N) (%)	95%信頼区間 (%)
反復投与(4回 目)4週後 (国内試験) 又は16週時 (海外試験)	60 mg	5	11	45.5	16.8 - 76.6	19	34	55.9	37.9 - 72.8
	90 mg	5	10	50.0	18.7 - 81.3	19	36	52.8	35.5 - 69.6
	120 mg	4	11	36.4	10.9 - 69.2	20	37	54.1	3.9 - 70.5
	全体	14	32	43.8	26.4 - 62.3	58	107	54.2	44.3 - 63.9

注)欠測が生じた場合はその被験者に関しては、血清 IGF-I 濃度は正常化していないものとして補間を行い解析を実施

臨床症状の改善について、四肢末端の腫脹が 002 試験の単回投与 4 週後に改善した割合は全体で 53.1% (17 名/32 名)、717 試験の 4 週時に改善した割合は全体で 30.1% (25 名/83 名) であり、002 試験の方が改善した割合は大きかった。発汗過多が 002 試験の単回投与 4 週後に改善した割合は全体で 34.4% (11 名/32 名)、717 試験の 4 週時に改善した割合は全体で 30.1% (25 名/83 名) であり、国内外で大きな差は認められなかった。

以上より、類似の試験デザイン、用法・用量で先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象として実施した 002 試験と 717 試験の結果の比較において、主要評価項目である「ベースライン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」については、国内 002 試験と海外 717 試験の結果は大きく異なっておらず、類似していると考えられた。また副次評価項目である ATG 剤の反復投与後の「平均血清 GH 濃度の減少率が 50%を超えた患者の割合」、並びに ATG 剤の単回及び反復投与後の「平均血清 GH 濃度」及び「血清 IGF-I 濃度が正常化した被験者の割合」に大きな差はなく、同程度の有効性が確認された。また「臨床症状の改善割合」は、002 試験と 717 試験で大きな差は認められなかった。

2.5.4.5 有効性評価のまとめ

先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象に実施した国内第 II 相用量反応試験 (002 試験) の結果から、本剤 60、90、120 mg の投与量について用量に応じた有効性が確認された。本試験の主要評価項目である「単回投与後の血清 GH 濃度の減少率が 50%を超えた患者の割合」は、60、90、120 mg の投与で、それぞれ 54.5% (6 名/11 名)、60.0% (6 名/10 名)、81.8% (9 名/11 名) であり、各用量で有効性が認められた。この割合は各用量とも 4 回反復投与後も継続し増加した。さらに、臨床症状の改善を含めた 002 試験の試験結果は、ほぼ同様の試験デザイン、用法・用量で実施された海外試験 (717 試験) の結果と類似していた。

002 試験の結果をもとに用法・用量を設定した国内第 III 相長期投与試験 (003 試験) では、先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象に投与開始用量を 90 mg、投与間隔を 4 週ごとに 1 回として、4 回投与後に用量調節基準に従い、維持若しくは増減する方法で反復投与を行った。その

結果、「平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合」は投与開始 28 週後まで経時的に増加し、その後投与開始 52 週後では投与開始 28 週後と比較して大きな違いはなく、46.8% (15 名/32 名) であった。「血清 IGF-I 濃度の正常化率」も、投与開始 28 週後まで経時的に増加し、その後投与開始 52 週後では投与開始 28 週後と比較して大きな違いはなく、53.1% (17 名/32 名) であり、有効性が認められた。

更に、症例数は少ないが、002 試験及び 003 試験において、下垂体性巨人症患者における本剤の有効性が認められた。

以上より、本剤は外国人と同様に日本人の先端巨大症患者及び下垂体性巨人症に有効に使用できる薬剤であり、003 試験で用いた 90 mg を開始用量とし用量調節をしながら 4 週に 1 回投与する用法・用量は、先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を治療する上で適切な用法・用量であると考えた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 臨床試験の背景

ランレオチドの日本国内における開発は ATG 剤のみを用い、日本人被験者に対して第 I 相薬物動態試験（001 試験）、第 II 相用量反応試験（002 試験）及び、第 III 相長期投与試験（003 試験）を実施した。

安全性評価に用いた試験は、国内で実施した 3 試験及び海外で実施された 7 試験である。その試験番号を下記に示す。

国内で実施した試験（3 試験：評価資料）

ITM-014/001 試験、ITM-014-002 試験、ITM-014-003 試験

海外で実施した試験（3 試験：評価資料）

E-■■■-52030-717 試験、E-■■■-52030-721 試験、E-■■■-52030-076 試験

海外で実施した試験（4 試験：参考資料）

E-■■■-52030-081 試験、E-■■■-52030-709 試験、E-■■■-52030-710 試験、E-■■■-52030-087 試験

なお、海外で実施した試験のうち 2 試験（721 試験、076 試験）は、心機能への影響及び心電図 QT/QTc 間隔への影響を評価する部分について主に評価した。本項では試験名を記載する際、試験番号の末尾 3 桁の数字で表した。

2.5.5.2 国内で実施された臨床試験

2.5.5.2.1 国内の試験での全般的な曝露状況

(1) 全般的な曝露状況

001 試験では、健康成人男性 18 名（30 mg 群 9 名、60 mg 群 9 名）に対し、ATG 剤が単回投与された。

002 試験では、先端巨大症及び下垂体性巨人症患者 32 名（60 mg 群 11 名、90 mg 群 10 名、120 mg 群 11 名）に対し、ATG 剤が単回投与され、投与後 8 週間観察した後、引き続き同一用量で 4 週ごとに 1 回、計 4 回反復投与された。

003 試験では、先端巨大症及び下垂体性巨人症患者 32 名に対し、ATG 剤が開始投与量 90 mg として、4 週ごとに 1 回、計 4 回投与された。その後、投与開始 12 週後の平均血清 GH 濃度、血清 IGF-I 濃度、臨床的活動性を示す症候をもとに、用量調節基準に従って投与量を 1 段階増量又は維持を判定し、4 週ごとに 1 回、計 4 回投与された。更に、投与開始 28 週後の平均血清 GH 濃度、血清 IGF-I 濃度、臨床的活動性を示す症候をもとに、用量調節基準に従って投与量を 1 段階増量又は維持を判定し、4 週ごとに 1 回、計 5 回投与された。また、用量減量の判断は用量減量基準に従って随時行い、減量に該当した場合には、次回投与時から投与量を 1 段階減量した。003 試験における各時期の投与量ごとの被験者数は [表 2.5.5-1](#) のとおりであった [\[2.7.4.1.2.1 項\]](#)。

表 2.5.5-1 国内の 003 試験における各時期の投与量ごとの被験者数

時期	投与量	被験者数	(%)	時期	投与量	被験者数	(%)
初回投与日	60mg	0	(0.0)	投与開始28週後 ^{*3}	60mg	3	(10.0)
	90mg	32	(100.0)		90mg	4	(13.3)
	120mg	0	(0.0)		120mg	23	(76.7)
	全体	32			全体	30	
投与開始4週後	60mg	2	(6.3)	投与開始32週後 ^{*4}	60mg	3	(10.7)
	90mg	30	(93.8)		90mg	0	(0.0)
	120mg	0	(0.0)		120mg	25	(89.3)
	全体	32			全体	28	
投与開始8週後	60mg	2	(6.3)	投与開始36週後	60mg	5	(16.7)
	90mg	30	(93.8)		90mg	0	(0.0)
	120mg	0	(0.0)		120mg	25	(83.3)
	全体	32			全体	30	
投与開始12週後 ^{*1}	60mg	2	(6.5)	投与開始40週後	60mg	5	(16.7)
	90mg	29	(93.5)		90mg	0	(0.0)
	120mg	0	(0.0)		120mg	25	(83.3)
	全体	31			全体	30	
投与開始16週後	60mg	3	(9.7)	投与開始44週後	60mg	5	(16.7)
	90mg	3	(9.7)		90mg	0	(0.0)
	120mg	25	(80.6)		120mg	25	(83.3)
	全体	31			全体	30	
投与開始20週後	60mg	3	(9.7)	投与開始48週後	60mg	5	(16.7)
	90mg	3	(9.7)		90mg	0	(0.0)
	120mg	25	(80.6)		120mg	25	(83.3)
	全体	31			全体	30	
投与開始24週後 ^{*2}	60mg	3	(10.0)				
	90mg	3	(10.0)				
	120mg	24	(80.0)				
	全体	30					

*1 投与開始12週後(投与前)に1例が中止した。

*2 投与開始24週後に1例が休業した。

*3 投与開始28週後(投与前)に1例が中止した。

*4 投与開始32週後に2例が休業した。

(2) 国内の試験における中止脱落症例

001 試験及び 002 試験では中止脱落症例はなかった。003 試験で中止した被験者は 2 名であった。003 試験での中止理由は、「有害事象又は合併症の悪化」1 名、「原疾患の悪化又は効果不十分」1 名であった [2.7.4.1.2.1 項]。

2.5.5.2.2 国内の試験での人口統計学的特性

001 試験では、本剤 30、60 mg 群それぞれの年齢は 25.4 ± 3.9 、 25.1 ± 4.3 歳 (平均値 \pm 標準偏差)、身長は 175.62 ± 4.02 、 169.31 ± 16.9 cm (平均値 \pm 標準偏差)、体重は 63.83 ± 6.36 、 63.57 ± 6.49 kg (平均値 \pm 標準偏差)、体格指数 (BMI) は 20.68 ± 1.57 、 22.17 ± 1.80 kg/m² (平均値 \pm 標準偏差) であり、各群の人口統計学的特性に大きな差はなかった。

002 試験では、全体で性別は男性 15 名、女性 17 名、年齢は 47.0 ± 15.9 歳 (平均値 \pm 標準偏差)、身長は 166.03 ± 12.69 cm (平均値 \pm 標準偏差)、体重は 71.35 ± 13.21 kg (平均値 \pm 標準偏差) であり、罹病期間は 8.271 ± 9.485 年 (平均値 \pm 標準偏差) であった。罹病期間を除き、本剤 60、90 及び 120 mg 各投与群の人口統計学的特性に大きな差はなかった。診断名は、先端巨大症 29 名、下垂体性巨人症 3 名であった。

003 試験では、全体で性別は男性 17 名、女性 15 名、年齢は 47.0 ± 13.4 歳 (平均値 \pm 標準偏差)、身長は 166.75 ± 11.35 cm (平均値 \pm 標準偏差)、体重は 75.24 ± 16.19 kg (平均値 \pm 標準偏差) で

あり、罹病期間は 7.698 ± 7.681 年 (平均値 \pm 標準偏差) であった。診断名は、先端巨大症 30 名、下垂体性巨人症 2 名であった [2.7.4.1.3.1 項]。

2.5.5.2.3 国内の試験での有害事象

2.5.5.2.3.1 有害事象の解析

治験薬投与期間中に発現した有害事象について解析した。有害事象は、用量群別、及び長期投与群を解析した。

症例報告書に記載されたすべての有害事象名を MedDRA/J version 13.1 で読み替え、器官別大分類及び基本語に基づいて集計を行った。有害事象の重症度は、軽度、中等度又は高度で評価した。

2.5.5.2.3.2 治験薬投与期間中及び投与終了後に発現した有害事象の概略

001 試験では、治験期間中の有害事象は 30 mg 群で 9 名中 9 名 (100.0%) に 65 件、60 mg 群で 9 名中 9 名 (100.0%) に 101 件が認められた。このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は、30 mg 群で 9 名中 9 名 (100.0%) に 53 件、60 mg 群で 9 名中 9 名 (100.0%) に 80 件認められた。死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

002 試験では、有害事象は 32 名全員に認められ、件数は 230 件であった。各用量群での内訳は、60 mg 群が 11 名 89 件、90 mg 群が 10 名 76 件、120 mg 群が 11 名 65 件であった。各用量群間の発現例数、発現件数に大きな差はなかった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象 (副作用) は全体で 32 名中 27 名 (84.4%) であり、件数は 169 件であった。重症度が中等度の有害事象の発現例数 (発現率) と件数を 60 mg 群、90 mg 群、120 mg 群の順に記すと、11 名中 5 名 (45.5%) に 9 件、10 名中 6 名 (60.0%) に 14 件、11 名中 6 名 (54.5%) に 20 件であり、高用量になるにつれて有害事象の件数が増加した。死亡例はなかった。重篤な有害事象は 1 名に 2 件が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

003 試験では、有害事象は 32 名中 30 名 (93.8%) に認められ、件数は 417 件であった。投与用量ごとでの有害事象は、投与開始 48 週後又は中止時に 60 mg が投与されていた被験者 (5 名中) では 4 名 (80.0%) に 43 件、90 mg が投与されていた被験者 (1 名中) では 1 名 (100.0%) に 8 件、120 mg が投与されていた被験者 (26 名中) では 25 名 (96.2%) に 366 件であった。重篤な有害事象は 1 例に 2 件 (「上腹部痛」及び「臍癌」) 認められた。「上腹部痛」は治験薬との因果関係は否定できないと判断され、「臍癌」は因果関係は否定された。死亡例はなかった [2.7.4.2.1.1.1 項]、[2.7.4.2.1.3.1 項]。

2.5.5.2.3.3 比較的頻度の高い有害事象

001 試験における比較的頻度の高い有害事象 (全体で 2 名以上発現した有害事象) の一覧を 表 2.5.5-2 に示す。001 試験では、「注射部位硬結」、「腹部膨満」、「鼓腸」、「白色便」、「鼻咽頭炎」、「注射部位紅斑」、「注射部位そう痒感」、「異常便」の順に発現頻度が高かった。

002 試験における比較的頻度の高い（全体としての発現頻度 5%以上）有害事象の一覧を 表 2.5.5-3 に示す。002 試験では、「注射部位硬結」、「白色便」、「下痢」、「注射部位疼痛」、「鼻咽頭炎」、「胆石症」、「腹部膨満」、「腹痛」、「悪心」の順に発現頻度が高かった。

003 試験における比較的頻度の高い（全体としての発現頻度が 5%以上）有害事象の一覧を 表 2.5.5-4 に示す。

003 試験では、「下痢」、「鼻咽頭炎」、「注射部位硬結」、「胆石症」、「白色便」、「頭痛」、「脱毛症」、「上腹部痛」、「注射部位疼痛」、「注射部位そう痒感」、「倦怠感」の順に発現頻度が高かった [2.7.4.2.1.1 項]。

表 2.5.5-2 国内の 001 試験における比較的頻度の高い有害事象（全体の発現が 2 名以上）

器官別大分類 (SOC)	有害事象 基本語 (PT)	30 mg 群 (N=9)		60 mg 群 (N=9)		発現 件数	発現 件数
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)		
胃腸障害	腹部不快感	4	44.4	4	1	11.1	1
	腹部膨満	4	44.4	5	8	88.9	9
	腹痛	1	11.1	1	3	33.3	3
	異常便	3	33.3	4	3	33.3	3
	下痢	2	22.2	2	1	11.1	1
	白色便	7	77.8	7	2	22.2	2
	鼓腸	5	55.6	5	7	77.8	7
	悪心	2	22.2	2	1	11.1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	0	0.0	0	2	22.2	2
	注射部位紅斑	2	22.2	2	5	55.6	10
	注射部位硬結	9	100.0	13	9	100.0	9
	注射部位疼痛	0	0.0	0	4	44.4	4
	注射部位そう痒感	0	0.0	0	6	66.7	6
	注射部位変色	0	0.0	0	2	22.2	2
	注射部位腫脹	0	0.0	0	4	44.4	4
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	5	55.6	5	3	33.3	3
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	0	0.0	0	3	33.3	4
神経系障害	頭痛	0	0.0	0	2	22.2	2
腎および尿路障害	終末尿滴下	4	44.4	4	1	11.1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	0	0.0	0	2	22.2	2
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	11.1	2	2	22.2	2
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	11.1	1	1	11.1	1
	血中アマラーゼ増加	1	11.1	1	3	33.3	3
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	0	2	22.2	3
	C - 反応性蛋白増加	1	11.1	1	1	11.1	1
	リパーゼ増加	0	0.0	0	3	33.3	3
	白血球数増加	0	0.0	0	2	22.2	2
	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	11.1	1	1	11.1	1
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0.0	0	2	22.2	2

表 2.5.5-3 国内の 002 試験での反復投与（4 回目）4 週間までにおける比較的頻度の高い有害事象（発現率 5%以上）

有害事象 器官別大分類(SOC)	60m 群 (n=11)			90m 群 (n=10)			120m 群 (n=11)			全体 (n=32)		
	発現 例数	発現 率(%)	発現 件数	発現 例数	発現 率(%)	発現 件数	発現 例数	発現 率(%)	発現 件数	発現 例数	発現 率(%)	発現 件数
胃腸障害												
白色便	6	54.5	12	4	40.0	7	3	27.3	4	13	40.6	23
下痢	5	45.5	9	4	40.0	4	2	18.2	8	11	34.4	21
腹部膨満	1	9.1	1	2	20.0	2	1	9.1	2	4	12.5	5
腹痛	1	9.1	1	1	10.0	1	2	18.2	3	4	12.5	5
悪心	3	27.3	3	1	10.0	1	0	0.0	0	4	12.5	4
鼓腸	2	18.2	2	1	10.0	1	0	0.0	0	3	9.4	3
上腹部痛	1	9.1	1	0	0.0	0	1	9.1	1	2	6.3	2
便秘	1	9.1	1	1	10.0	1	0	0.0	0	2	6.3	2
嘔吐	1	9.1	1	0	0.0	0	1	9.1	3	2	6.3	4
一般・全身障害及び投与部位の状態												
注射部位硬結	6	54.5	16	7	70.0	15	4	36.4	17	17	53.1	48
注射部位疼痛	2	18.2	6	2	20.0	3	1	9.1	1	5	15.6	10
注射部位そう痒感	1	9.1	2	0	0.0	0	2	18.2	3	3	9.4	5
倦怠感	0	0.0	0	2	20.0	2	1	9.1	1	3	9.4	3
注射部位紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0	2	18.2	2	2	6.3	2
臨床検査												
血中ブドウ糖増加	0	0.0	0	2	20.0	2	1	9.1	1	3	9.4	3
血中トリグリセリド増加	1	9.1	1	2	20.0	3	0	0.0	0	3	9.4	4
血中ブドウ糖減少	1	9.1	1	0	0.0	0	1	9.1	2	2	6.3	3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	9.1	1	0	0.0	0	1	9.1	1	2	6.3	2
感染症及び寄生虫症												
鼻咽頭炎	3	27.3	3	1	10.0	3	1	9.1	1	5	15.6	7
皮膚及び皮下組織障害												
脱毛症	0	0.0	0	1	10.0	1	1	9.1	1	2	6.3	2
肝胆道系障害												
胆石症	2	18.2	2	1	10.0	1	2	18.2	2	5	15.6	5
筋骨格系及び結合組織障害												
背部痛	1	9.1	1	1	10.0	1	0	0.0	0	2	6.3	2
神経系障害												
傾眠	0	0.0	0	2	20.0	2	0	0.0	0	2	6.3	2
耳及び迷路障害												
回転性めまい	0	0.0	0	1	10.0	1	1	9.1	1	2	6.3	2
心臓障害												
徐脈	1	9.1	1	1	10.0	1	0	0.0	0	2	6.3	2
代謝及び栄養障害												
低血糖症	1	9.1	1	1	10.0	1	0	0.0	0	2	6.3	2
血管障害												
高血圧	0	0.0	0	2	20.0	2	0	0.0	0	2	6.3	2

表 2.5.5-4 国内の 003 試験での投与開始 52 週後までにおける比較的頻度の高い有害事象
(発現率 5 %以上)

器官別大分類 ^{*1}	基本語 ^{*1}	投与量 ^{*2}									全体		
		60mg N=5			90mg N=1			120mg N=26			N=32		
		発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
胃腸障害	下痢	3	60.0	9	1	100.0	3	13	50.0	34	17	53.1	46
	白色便	2	40.0	2	0	0.0	0	8	30.8	23	10	31.3	25
	上腹部痛	0	0.0	0	0	0.0	0	5	19.2	10	5	15.6	10
	腹痛	0	0.0	0	0	0.0	0	3	11.5	6	3	9.4	6
	齲歯	0	0.0	0	0	0.0	0	3	11.5	3	3	9.4	3
	鼓腸	0	0.0	0	0	0.0	0	3	11.5	4	3	9.4	4
	嘔吐	0	0.0	0	0	0.0	0	3	11.5	3	3	9.4	3
	腹部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	2	7.7	6	2	6.3	6
	腹部膨満	0	0.0	0	0	0.0	0	2	7.7	17	2	6.3	17
	下腹部痛	0	0.0	0	0	0.0	0	2	7.7	5	2	6.3	5
	硬便	0	0.0	0	0	0.0	0	2	7.7	2	2	6.3	2
	悪心	0	0.0	0	0	0.0	0	2	7.7	2	2	6.3	2
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位硬結	0	0.0	0	1	100.0	3	10	38.5	62	11	34.4	65
	注射部位疼痛	0	0.0	0	0	0.0	0	4	15.4	8	4	12.5	8
	注射部位そう痒感	1	20.0	2	0	0.0	0	3	11.5	7	4	12.5	9
	倦怠感	1	20.0	1	0	0.0	0	3	11.5	4	4	12.5	5
	胸痛	1	20.0	1	0	0.0	0	1	3.8	1	2	6.3	2
	異常感	0	0.0	0	0	0.0	0	2	7.7	2	2	6.3	2
	肝胆道系障害	胆石症	2	40.0	2	0	0.0	0	9	34.6	11	11	34.4
肝嚢胞		1	20.0	1	0	0.0	0	1	3.8	1	2	6.3	2
肝機能異常		0	0.0	0	1	100.0	1	1	3.8	1	2	6.3	2
感染症および寄生虫症													
鼻咽頭炎	4	80.0	5	0	0.0	0	10	38.5	26	14	43.8	31	
臨床検査													
グリコヘモグロビン増加	0	0.0	0	1	100.0	1	2	7.7	2	3	9.4	3	
アラニン・アミトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0	0.0	0	2	7.7	2	2	6.3	2	
血中アミラーゼ増加	1	20.0	1	0	0.0	0	1	3.8	1	2	6.3	2	
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0.0	0	0	0.0	0	2	7.7	2	2	6.3	2	
白血球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	2	7.7	2	2	6.3	2	
代謝および栄養障害													
耐糖能障害	0	0.0	0	0	0.0	0	3	11.5	3	3	9.4	3	
筋骨格系および結合組織障害													
関節痛	1	20.0	1	0	0.0	0	2	7.7	5	3	9.4	6	
筋骨格痛	1	20.0	2	0	0.0	0	2	7.7	2	3	9.4	4	
背部痛	1	20.0	1	0	0.0	0	1	3.8	1	2	6.3	2	
頸部痛	0	0.0	0	0	0.0	0	2	7.7	2	2	6.3	2	
四肢痛	1	20.0	1	0	0.0	0	1	3.8	1	2	6.3	2	
神経系障害													
頭痛	1	20.0	2	0	0.0	0	4	15.4	13	5	15.6	15	
浮動性めまい	2	40.0	2	0	0.0	0	1	3.8	1	3	9.4	3	
呼吸器、胸郭および縦隔障害													
上気道の炎症	0	0.0	0	0	0.0	0	3	11.5	3	3	9.4	3	
咳嗽	0	0.0	0	0	0.0	0	2	7.7	2	2	6.3	2	
口腔咽頭痛	0	0.0	0	0	0.0	0	2	7.7	3	2	6.3	3	
皮膚および皮下組織障害													
脱毛症	2	40.0	2	0	0.0	0	3	11.5	3	5	15.6	5	
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0	2	7.7	2	2	6.3	2	
蕁麻疹	0	0.0	0	0	0.0	0	2	7.7	10	2	6.3	10	

*1 有害事象の読み替えにはMedDRA/J Ver13.1を用いた。

*2 投与量は投与開始48週後の投与量、中止例は中止時の投与量とした。

2.5.5.2.3.4 死亡、その他の重篤な有害事象

001 試験では死亡例はなく、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

002 試験では死亡例はなく、その他の重篤な有害事象は 90 mg 群の 1 名に 2 件が認められ、内容は「網膜出血」と「浮腫」であった。いずれも治験責任医師は治験薬との因果関係は否定できると判断した。

003 試験では重篤な有害事象は1例に2件（「上腹部痛」及び「膵癌」）認められた。「上腹部痛」は治験薬との因果関係は否定できないと判断され、「膵癌」は因果関係は否定された。死亡例はなかった [2.7.4.2.1.2 項]、[2.7.4.2.1.3 項]。

2.5.5.2.3.5 その他の重要な有害事象

国内の臨床試験における「その他の重要な有害事象」の定義を、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」（日薬安第80号厚生省薬務局安全課長通知；平成4年6月29日抜粋）グレード3に該当する異常値を示した有害事象、及び何らかの措置（治験薬の投与中止、減量、休薬又は重要な併用療法の追加）を必要としたすべての事象とした。

001 試験ではその他の重要な有害事象は認められなかった。

002 試験において、1名の被験者に発現した「血中アルカリフォスファターゼ増加」の有害事象が、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」のグレード3に該当した。当該被験者はMcCune-Albright症候群を合併しており、本有害事象は治験責任医師により軽度と判断された。それ以外にその他の重要な有害事象は認められなかった。

003 試験において、治験薬に対する措置（治験薬の投与中止、減量、休薬）を必要とした事象は、7名10件に認められた。治験薬の投与中止を必要とした事象は「肝機能異常」、「下垂体肥大」であった。治験薬の減量を必要とした事象は「白色便」、「浮動性めまい」、「脱毛症」及び「胆石症」であった。治験薬の休薬を必要とした事象は「倦怠感」、「脱毛症」及び「血小板数減少」であった [2.7.4.2.1.4 項]。

2.5.5.2.3.6 臨床検査値及びバイタルサインの異常変動

臨床検査及びバイタルサインの異常変動は有害事象として取り扱った。

臨床検査値の評価として、001 試験では、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の検査項目を集計した。002 試験、003 試験では血液学的検査、血液生化学的検査、内分泌学検査及び尿検査項目を集計した。

001 試験では、臨床検査値の異常変動は30 mg群で9名中6名（66.7%）に8件、60 mg群で9名中8名（88.9%）に20件認められたが、臨床上問題となるものは認められなかった。バイタルサインのすべての項目において、治験期間をとおして異常変動は認められなかった。

002 試験では、臨床検査値の異常変動は60 mg群で11名中6名（54.5%）に15件、90 mg群で10名中9名（90.0%）に17件、120 mg群で11名中4名（36.4%）に8件認められた。本剤の作用機序から治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象が、90 mg群に2名（「甲状腺機能低下症」、「血中ブドウ糖増加」）、120 mg群に1名（「血中プロラクチン減少」）あった。その他、臨床検査及びバイタルサインでは安全性上問題となる事例はなかった。

003 試験で認められた臨床検査の異常変動は、32例中20例（62.5%）に41件認められたが、臨床上問題となるものはなかった。バイタルサインについては、安全性上問題となる事例はなかった [2.7.4.3.1 項]、[2.7.4.4.1 項]。

2.5.5.2.3.7 部分集団における有害事象

国内の試験では部分集団における内因性要因による有害事象の解析を実施していない[2.7.4.5.1項]。

2.5.5.2.3.8 他の観察項目

2.5.5.2.3.8.1 標準 12 誘導心電図

001 試験では、標準 12 誘導心電図において、治験期間を通じて異常所見は認められなかった。

002 試験では、治験期間中に 4 回実施した心電図検査で、「異常」と判定された被験者は、90 mg 群及び 120 mg 群でそれぞれ 3 名であり、60 mg 群では認められなかった。「異常」と判定されたうちの 90 mg 群の 1 名は治験薬との因果関係が否定できない有害事象として「徐脈」と診断されたが、心電図及び身体所見を総合して、軽度であった。他の 5 名は本登録時検査では「異常」の判定であったが、その後の変化で臨床上問題となる悪化を認めなかった。

003 試験では、初回投与日の心電図検査で「異常」を示した被験者は 32 名中 3 名であり、投与開始 16 週後及び投与開始 28 週後ではそれぞれ 31 名中 4 名、投与開始 40 週後では 30 名中 4 名、投与開始 52 週後では 30 名中 3 名であった。初回投与日に異常を示した 3 名のうち、2 名は投与開始 52 週後に正常を示した。初回投与日に正常を示した 29 名のうち、3 名が投与開始後に異常（「心電図 T 波逆転」、「心室性期外収縮」、「洞性徐脈」各 1 名）を示したが、「心室性期外収縮」及び「洞性徐脈」についてはいずれも軽度で臨床上問題なかった。「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 [2.7.4.4.1 項]。

2.5.5.2.3.8.2 頭部（下垂体）MRI検査又はCT検査

002 試験では、本登録時の MRI 検査で治験責任医師が「腫瘍あり」と判定したすべての被験者（24 名）は、治験薬投与 24 週後の検査でも判定は「腫瘍あり」であったが、治験責任医師が有害事象と判断した症例はなかった。その他の被験者（8 名）は本登録時及び治験薬投与 24 週後の MRI 検査で共に「腫瘍なし」と判定された。腫瘍の大きさの変化に関する中央判定の結果は、「80%以上の縮小」が 1 名、「50%以上の縮小」が 5 名、「30%以上の縮小」が 4 名、「不変」が 22 名、「増大」は無かった。なお、評価不能であった 13 症例は「頭部（下垂体）MRI 検査又は CT 検査の中央判定に関する手順書」に該当する項目が設定されていなかったため、「不変」として集計した。

003 試験では、治験担当医師により、初回投与日に「腫瘍あり」と判定された被験者は 32 名中 26 名であり、投与開始 28 週後では 31 名中 25 名、投与開始 52 週後では 29 名中 23 名であった。初回投与日に腫瘍が「あり」と判定された 26 名のうち、同一症例 1 例で投与開始 28 週後及び投与開始 52 週後に「なし」と判定された。初回投与日と比較して投与開始 28 週後では、腫瘍の大きさが評価可能であったのは 31 名中 24 名であり、そのうち 2 名が「50%以上の縮小」、6 名が「30%以上の縮小」、14 名が「不変」、2 名が「増大」を示した。投与開始 52 週後では、腫瘍の大きさが

評価可能であったのは29名中22名であり、そのうち3名が「50%以上の縮小」、4名が「30%以上の縮小」、15名が「不変」であり、「増大」を示した被験者はいなかった。[2.7.4.4.1項]。

2.5.5.2.3.8.3 腹部（胆嚢）エコー検査

001 試験では、胆嚢エコー検査において、治験期間をとおして「胆泥」、「胆石」の発現は認められなかった。

002 試験では、治験薬投与前に「胆石」又は「胆泥」を認めた被験者は8名（25%）であり、8名とも治験を終了し、治験終了時に1名で「胆泥」の消失を認めた。治験期間中に新たに「胆石」を認めた被験者は2名（60 mg の治験薬投与 24 週後、120 mg の 12 週後に発現）で、治験終了時まで「胆石」は消失しなかった。また、治験期間中に新たに「胆泥」が3名（各用量で各1名、いずれも治験薬投与 12 週後に発現）であったが、治験終了時には2名（120 mg 群で治験終了時に消失）であった。また、治験期間中に「胆泥」を発現した3名の被験者には「胆石」の発現は認められなかった。

003 試験では、32名中1名の被験者は、胆嚢摘出のため評価不能であった。「胆石」を認めた被験者は、初回投与日で31名中4名、投与開始16週後で31名中5名、投与開始28週後で31名中3名、投与開始40週後で30名中5名、投与開始52週後で29名中5名であった。初回投与日に「胆石」が「なし」と判定された27名のうち、1名が投与開始52週後において「あり」と判定された。「胆泥」を認めた被験者は、初回投与日で31名中3名、投与開始16週後で31名中6名、投与開始28週後で31名中9名、投与開始40週後で30名中7名、投与開始52週後で29名中6名であった。初回投与日に胆泥が「あり」と判定された3名のうち、2名が投与開始52週後において「なし」と判定された。初回投与日に「胆泥」が「なし」と判定された28名のうち、5名が投与開始52週後において「あり」と判定された [2.7.4.4.1項]。

2.5.5.3 海外で実施された臨床試験

海外試験の安全性については717試験を解析するとともに、7本の試験（717試験、721試験、076試験、081試験、709試験、710試験、087試験）でATG剤の投与を受けた416名の先端巨大症患者被験者のデータを併合した集計・検討を行った。この併合した試験を本項では「併合した海外ATG試験」と記載する。臨床検査に関しては上記7試験のうち3試験（717試験、076試験及び081試験）、バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察項目については、上記7試験のうち4試験（717試験、721試験、076試験及び081試験）のデータを併合した集計・検討を行った。

2.5.5.3.1 海外の臨床試験における全般的な曝露状況

(1) E-52030-717試験における全般的な曝露状況

プラセボ対照期間には24名がプラセボ投与を受け、84名がATG剤の投与を受けた。プラセボが投与された1名の被験者はATG剤の投与を受けることなく、治験を中止した。

固定用量期間には107名がATG剤の投与を受け、このうち2名が固定用量期間中に治験

を中止し、105名が固定用量期間を完了した。この105名は用量調節期間にも参加し、更に8回のATG剤投与を受けた。

少なくとも1回のATG剤投与を受けた107名の累積投与量は、中央値1140.0 mg、範囲270 mg～1560 mg、平均月間投与量は中央値98.6 mg、範囲58.8 mg～121.3 mg、有効治療期間は、中央値364.0日、範囲86日～400日であった。

108名中5名の被験者が有害事象により、4名の被験者が有効性の欠如により治験を中止した。

なお、プラセボ対照期間中にプラセボ投与を受けていた1名の被験者が、プラセボ対照期間中に有害事象により治験を中止した。この被験者はATG剤の投与を受けていないため安全性解析には含まれない [2.7.4.1.2.2 項]。

(2) 併合した海外 ATG 剤試験における全般的な曝露状況

416名の先端巨大症患者がATG剤の投与を受けた。累積投与量の中央値（範囲）は1290 mg (42～3480 mg)で、曝露日数の中央値（範囲）は385日(28～818日)であった。平均月間投与量の中央値（範囲）は91.2 mg (30.9～205.1 mg)であった。この7試験のうち複数の試験でATG剤を投与された被験者は合計23名であった。この23名全員は721試験に登録された被験者であり、その前に15名が717試験、4名が081試験、4名が709/710試験に参加していた。

416名中26名（6.3%）の被験者が治験を中止し、そのうち10名（2.4%）の被験者が有害事象により治験を中止した [2.7.4.1.2.2 項]。

2.5.5.3.2 海外の臨床試験における人口統計学的特性

(1) 717 試験における人口統計学的特性

本試験における被験者108名の年齢は 53.5 ± 13.9 歳（平均値 ± 標準偏差）であった。身長は 170.7 ± 9.6 cm（平均値 ± 標準偏差）、体重は 83.8 ± 16.7 kg（平均値 ± 標準偏差）であった。投与群間で人口統計学的特性に大きな差は認められなかった。上記108名は、男性47%、女性53%で構成され、白人が84%、アジア人が10%、黒人が4%、米系ヒスパニックが2%であった [2.7.4.1.3.2 項]。

(2) 併合した海外 ATG 剤試験における人口統計学的特性

併合した海外ATG剤試験に参加した416名の患者の多くは白人（79.1%）で、男女はほぼ同数であった（女性：211名、男性：205名）。年齢は40～65歳が多く（66.1%）、高齢女性（75歳以上、6.6%）のほうが高齢男性（75歳以上、2.0%）よりも多かった。米国の施設で登録された患者は416名中49名（11.8%）であった。身長は 170.0 ± 11.0 cm（平均値 ± 標準偏差）、体重は 83.40 ± 17.60 kg（平均値 ± 標準偏差）、体格指数（BMI）は 28.80 ± 4.80 kg/m²（平均値 ± 標準偏差）であった [2.7.4.1.3.2 項]。

2.5.5.3.3 海外の臨床試験での有害事象

2.5.5.3.3.1 有害事象の解析

治験薬投与期間中に発現した有害事象について解析した。有害事象は、投与群別、用量群別、及び長期投与群について解析した。

海外の臨床試験では、すべての有害事象名を MedDRA/J version 13.1 に読み替え、器官別大分類及び基本語に基づいて集計した。

2.5.5.3.3.2 治験薬投与期間中及び投与終了後に発現した有害事象の概略

(1) 717 試験における有害事象の概略

プラセボ対照/用量固定期間中に有害事象を発現した被験者（発現率）は、60、90 及び 120 mg 群でそれぞれ 34 名中 25 名（74%）、36 名中 30 名（83%）及び 37 名中 32 名（86%）であった。このうち、重篤な有害事象は 90 mg 群の 2 名及び 120 mg 群の 3 名に発現し、90 mg 群の 2 名が有害事象により治験を中止した。

全期間中に 1 件以上の有害事象を発現した被験者（発現率）は、107 名中 98 名（92%）であった。

このうち、19 名で重篤な有害事象が認められ、うち 1 名は、治験責任医師が治験薬との因果関係が否定できないと判定した。4 名の被験者が、発現した有害事象により治験を中止した。中止となった有害事象はすべて、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

治験を通じて死亡例は報告されなかった [2.7.4.2.1 項]。

(2) 併合した海外 ATG 剤試験の有害事象の概略

併合した海外 ATG 剤試験では、1 件以上の有害事象を発現した被験者は 416 名中 356 名（86%）であった。そのうち、治験薬との因果関係ありと判断された患者は 290 名（70%）であった。高度の有害事象が報告された患者は 85 名（20%）であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者は 8 名（2%）であった。治験中止となった有害事象を 1 件以上発現した被験者は 17 名（4%）であった。死亡は 710 試験に 1 名報告された [2.7.4.2.1 項]。

2.5.5.3.3.3 比較的頻度の高い有害事象

(1) 717 試験で比較的頻度の高い有害事象

プラセボ対照/用量固定期間に発現した、比較的頻度の高い（全体としての発現頻度が 5%以上）有害事象を表 2.5.5-5 に示す。

プラセボ対照/用量固定期間に多く認められた有害事象は、「下痢」、「胆石症」「腹痛」、「関節痛」であった。「下痢」、「腹痛」及び「鼓腸」の発現頻度は ATG 剤の高用量で発生頻度が上昇した。

全期間に発現した主な有害事象は、「下痢」、「胆石症」、「腹痛」、「関節痛」、「洞性徐脈」であった [2.7.4.2.1.1.3.2 項]。

表 2.5.5-5 海外 717 試験における比較的頻度の高い有害事象（発現率 5%以上）（プラセボ対照／固定用量期間）

器官別大分類/ 基本語	ランレオチド						全体 (N = 107)	
	60mg (N = 34)		90mg (N = 36)		120mg (N = 37)		発現 例数	発現率 (%)
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)		
血液およびリンパ系障害								
貧血	2	5.9	4	11.1	2	5.4	8	7.5
心臓障害								
洞性徐脈	4	11.8	2	5.6	2	5.4	8	7.5
胃腸障害								
下痢	9	26.5	15	41.7	24	64.9	48	44.9
腹痛	2	5.9	3	8.3	4	10.8	9	8.4
鼓腸	0	0.0	3	8.3	5	13.5	8	7.5
腹部不快感	3	8.8	3	8.3	1	2.7	7	6.5
悪心	2	5.9	1	2.8	3	8.1	6	5.6
一般・全身障害および投与部位の状態								
注射部位疼痛	3	8.8	2	5.6	3	8.1	8	7.5
肝胆道系障害								
胆石症	4	11.8	7	19.4	3	8.1	14	13.1
臨床検査								
体重減少	3	8.8	4	11.1	2	5.4	9	8.4
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	3	8.8	4	11.1	2	5.4	9	8.4

(2) 併合した海外 ATG 剤試験において比較的頻度の高い有害事象

併合した海外 ATG 剤試験において発現した比較的頻度の高い（全体としての発現頻度が 5%以上）有害事象を表 2.5.5-6 に示す。

器官別大分類（SOC）では、「胃腸障害」の有害事象が最も頻度の高い有害事象であり、基本語（PT）において、主な有害事象は、「下痢」、「腹痛」、「胆石症」、「悪心」であった [2.7.4.2.1.1.3.2 項]。

表 2.5.5-6 併合した海外 ATG 剤試験における比較的頻度の高い有害事象（発現率 5%以上）

器官別大分類/ 基本語	全体 (N=416)	
	発現 例数	発現率 (%)
胃腸障害		
下痢	164	39.4
腹痛	79	19.0
悪心	46	11.1
嘔吐	28	6.7
便秘	33	7.9
鼓腸	30	7.2
臨床検査		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	26	6.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22	5.3
一般・全身障害および投与部位の状態 評価不能の事象	25	6.0
肝胆道系障害		
胆石症	67	16.1
神経系障害		
頭痛	29	7.0
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	28	6.7

2.5.5.3.3.4 死亡、その他の重篤な有害事象

(1) 717 試験における重篤な有害事象

本試験では、死亡例はなかった。投与期間を通して ATG 剤を投与した 107 名中 19 名（17.8%）で重篤な有害事象が認められた。ほとんどの事象が 1 名のみの発現であり、「下垂体の良性腫瘍」のみが 107 名中 2 名（2%）で認められた。重篤な有害事象の中で、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判定されたものは、胆嚢結石の移動に起因する「膵炎」のみであった [2.7.4.2.1.2.2 項]、[2.7.4.2.1.3.2 項]。

(2) 併合した海外 ATG 剤試験における死亡、その他の重篤な有害事象

海外で実施した 710 試験において、治験期間中の死亡が 1 名報告された。この 1 名は 48 歳女性で、60 mg の ATG 剤を 2 回投与を受けた後「敗血症」及び「播種性血管内凝固」を発現し、死亡した。これらの事象は治験薬との因果関係は否定できると判断された。

併合した海外 ATG 剤試験では先端巨大症患者の 416 名中 61 名（15%）で重篤な有害事象が報告され、2%の患者で治験薬との関連ありと判断された。最も多く報告された重篤な有害事象の器官別大分類（SOC）名は、「外科および内科処置」（3.6%）、「胃腸障害」（3.1%）であった。基本語（PT）において多く発現した重篤な有害事象は、「単径ヘルニア」及び「結腸内視鏡検査」であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、「胆嚢切除」、「下痢」、「膵炎」、「大腸炎」、「血栓性静脈炎」、「大動脈瘤」、「嗜眠」、「倦怠感」、「胆石疝痛」及び「脱落胆石」であった。1 名で「嗜眠」及び「倦怠感」が発現し、また 1 名で「膵炎」及び「脱落胆石」が発現した。その他の治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象については、それぞれ異なる被験者で発現した [2.7.4.2.1.2.2 項]、[2.7.4.2.1.3.2 項]。

2.5.5.3.3.5 その他の重要な有害事象

「その他の重要な有害事象」の定義を、治験薬の投与中止を必要とした有害事象とした。

(1) 717 試験におけるその他の重要な有害事象

全期間におけるその他の重要な有害事象は 107 名中 4 名 (3.7%) に発現した。すべての有害事象について、治験薬との因果関係が否定できると判断された [2.7.4.2.1.4.2 項]。

(2) 併合した海外 ATG 剤試験におけるその他の重要な有害事象

器官別大分類において最も多く発現したその他の重要な有害事象は「胃腸障害」であり、416 名中 5 名 (1.2%) に発現した。基本語において 2 名以上の被験者に発現したその他の重要な有害事象は、3 名に発現した「妊娠」、2 名に発現した「下痢」及び「腹痛」であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断されたその他の重要な有害事象は、「下痢」及び「腹痛」が各 2 名並びに「悪心」、「嘔吐」、「肛門周囲痛」、「注射部位硬結」、「注射部位疼痛」、「易刺激性」、「浮動性めまい」、「血栓性静脈炎」、「ほてり」及び「呼吸不全」が各 1 名に発現した [2.7.4.2.1.4.2 項]。

2.5.5.3.3.6 臨床検査値及びバイタルサイン

(1) 717 試験における臨床検査値及びバイタルサイン

ATG 剤の単回投与により、ベースラインから投与 4 週後の臨床検査値に意味のある変動はみられず、ATG 剤投与群とプラセボ投与群間で臨床検査値の変化量に臨床的な問題は認められなかった。

単回投与の結果と同様に、52 週間の反復投与によって ATG 剤と関連のある臨床的に重要な変動はみられなかった。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 [2.7.4.3.2 項]、[2.7.4.4.2 項]。

(2) 3 試験 (717 試験、081 試験及び 076 試験) を併合解析した臨床検査値及びバイタルサイン

血液学的検査のわずかな変動が認められたが、臨床的に意味のある変動ではないと判断された。血液生化学検査において、 γ -GTP で平均値の増加があったが、 γ -GTP を測定した被験者数が少なく (18 名)、1 名の被験者の変動の影響が大きかった。また、空腹時血糖が測定された 076 試験 (18 名) において、高値を呈した割合は 18 名中ベースライン時の 5 名 (28%) から、最終観察時に 2 名 (11%) に減少し、4 名 (22%) で正常化がみられた。空腹時血糖値の平均値は、ベースライン時の 7.6 mmol/L から 5.5 mmol/L へ低下がみられた。他の血液生化学検査項目の平均値及び中央値に関して、ベースライン時から最終測定時への変動で臨床的に重要なものはなかった。バイタルサインについては、血圧及び心拍数の平均値及び中央値に関して、ベースライン値から最終測定値への臨床的に重要な変動は認められなかった [2.7.4.3.2 項]、[2.7.4.4.2 項]。

2.5.5.3.3.7 海外の臨床試験での部分集団における有害事象

性別による有害事象の発現率は、同程度であった [2.7.4.5.1.2 項]。

ランレオチドの治療期間に 13 名が妊娠したが、安全性上の問題は生じなかった。しかし、ATG 剤は明らかに必要とされる場合にのみ、妊婦に使用することが望ましく、その旨を添付文書の使用上の注意に記載する [2.7.4.5.4 項]。

2.5.5.3.4 薬物相互作用

海外の試験結果の解析から、以下のような薬物相互作用が考えられる。

ランレオチドはインスリンとグルカゴンのバランスを変化させるため、低血糖又は高血糖を誘導する可能性がある。併合した海外 ATG 剤試験の結果では、有害事象として高血糖症が 1.2% (各試験で 0%~16%)、低血糖症が 2.2%と報告された。

ランレオチドと他の薬剤との薬力学的な薬物相互作用の可能性も考えられる。ATG 剤投与により徐脈が報告されており、徐脈作用を有する薬剤 (β -遮断薬、等) との相互作用の可能性も考えられるので、必要に応じそのような併用薬の用量調節をすることが望ましい。

ATG 剤投与による GH 分泌抑制作用により、肝シクロムの代謝活性が変わり、CYP3A4 で代謝される併用薬の代謝が間接的に影響される可能性も考えられる。そのような薬剤と併用するときには注意が必要である。

ATG 剤とシクロスポリンとの間に薬物動態相互作用が認められ、シクロスポリンの吸収が 19% 低下した。そのため ATG 剤とシクロスポリンを併用する場合には、注意が必要である [2.7.2.2.2.1 項]。

ドパミン作動薬のプロモクリプチンは、類薬であるオクトレオチドと併用した場合にバイオアベイラビリティが約 40%増加したが、これは吸収又は初回通過代謝率が変化したためと考えられる²³⁾。こうした相互作用はランレオチドについても発生する可能性がある [2.7.4.5.3.2 項]。

2.5.5.4 国内外の臨床試験での安全性の比較

国内 002 試験と海外 717 試験について、安全性プロファイルを比較した。

国内 002 試験では、有害事象は被験者全員に認められた。海外 717 試験のプラセボ対照/固定用量期では、107 名中 87 名 (92%) が、投与期間中に有害事象を 1 回以上発現した。用量別の発現頻度に、各用量とも大きな違いはなかった。発現率が高かった有害事象 (器官別大分類) は、両試験ともに「胃腸障害」であった。国内 002 試験で発現頻度の高かった有害事象は、「白色便」、「下痢」、「腹部膨満」、「腹痛」、「悪心」、「注射部位硬結」、「注射部位疼痛」、「胆石症」であった。海外 717 試験 (プラセボ対照/固定用量期間) で多く認められた有害事象は、「下痢」、「胆石症」、「腹痛」、「関節痛」であった。また、両試験とも治験薬との因果関係がありとされた重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、国内 002 試験と海外 717 試験の有害事象を比較すると、全体的には器官別大分類での「胃腸障害」が主であり、国内外で安全性に大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.5 心電図QT/QTc間隔への影響

先端巨大症患者における、心電図 QT/QTc 間隔への影響について、海外 3 試験（721 試験、717 試験及び 076 試験）のデータを併合して解析を行った。

海外 3 試験におけるベースラインから最終観察時の心電図パラメータの変化を表 2.5.5-7 に示す。

いずれのパラメータについても、ベースラインから最終観察時の変化量は小さかった。721 試験及び 717 試験において、QTc の値が 500 msec 以上となったポイントはなかった。076 試験においては、心電図パラメータに目立った変動は見られなかった。

心臓の既往歴を有する患者及び治療中の患者における心電図パラメータの記述統計量及び外れ値の解析から、ATG 剤の投与は臨床的に意味のある QTc 間隔の延長は認められなかった [2.7.4.2.1.5.8 項]。

表 2.5.5-7 海外の 3 試験（721、717 及び 076 試験）におけるベースラインから最終観察時の心電図パラメータの変化

	3 試験の併合解析 N=217				721 試験 N=107			
	ベースライン		最終観察時の 変化量		ベースライン		最終観察時の 変化量	
	N	平均 (標準偏差)	N	平均 (標準偏差)	N	平均 (標準偏差)	N	平均 (標準偏差)
心拍数 (bpm)	212	70.8 (14.4)	212	-5.7 (12.4)	102	65.9 (13.5)	91	-2.1 (9.6)
PR (msec)	208	159.4 (24.4)	208	5.1 (16.2)	99	166.1 (24.0)	88	0.5 (15.3)
QRS (msec)	212	92.1 (17.7)	212	-0.4 (11.3)	102	90.1 (17.5)	91	-4.0 (12.4)
QTcB (msec)	212	406.1 (26.1)	212	-3.1 (24.1)	102	404.2 (24.4)	90	-4.3 (20.7)
QTcF (msec)	212	396.3 (24.4)	212	2.4 (21.4)	102	399.9 (22.9)	90	-2.3 (17.8)
QT (msec)	ND	ND	ND	ND	102	390.5 (36.9)	91	1.4 (25.4)
RR (msec)	212	882.6 (177.0)	212	76.0 (153.8)	102	946.8 (182.4)	91	22.9 (138.4)

国内で実施された 3 試験(001 試験：第 I 相薬物動態試験、002 試験：第 II 相用量反応試験、003 試験：第 III 相長期投与試験)に関して、001 試験及び 002 試験については試験終了後に、また 003 試験については試験終了前に、標準 12 誘導心電図のチャート(写し)を回収し、医薬品開発業務受託機関にてスキニングにより心拍数や QT 間隔等のパラメータを求めた。

国内で実施された 3 試験の結果を以下に示す。

001 試験について、各測定時点でのQTcB及びQTcFに関して、ICH-E14 ガイドラインに基づくカテゴリカル解析を行った結果、全データが 450 msec以下であった。血清中ランレオチド濃度とQTcFのベースラインからの変化量との関係について散布図を図 2.5.5-1 に示す。

QTcB のベースラインからの変化量が 60 msec を超えるデータは血清中ランレオチド濃度がゼロでの 1 点のみであった。また血清中ランレオチド濃度と QTcB のベースラインからの変化量との間には、相関は認められなかった。

QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec を超えるデータはなかった。また血清中ランレオチド濃度と QTcF のベースラインからの変化量との間には、相関は認められなかった。

以上より、健康成人を対象とした本試験においては、特に問題となるような QTc の延長は認められなかった [2.7.4.2.1.5.8 項]。

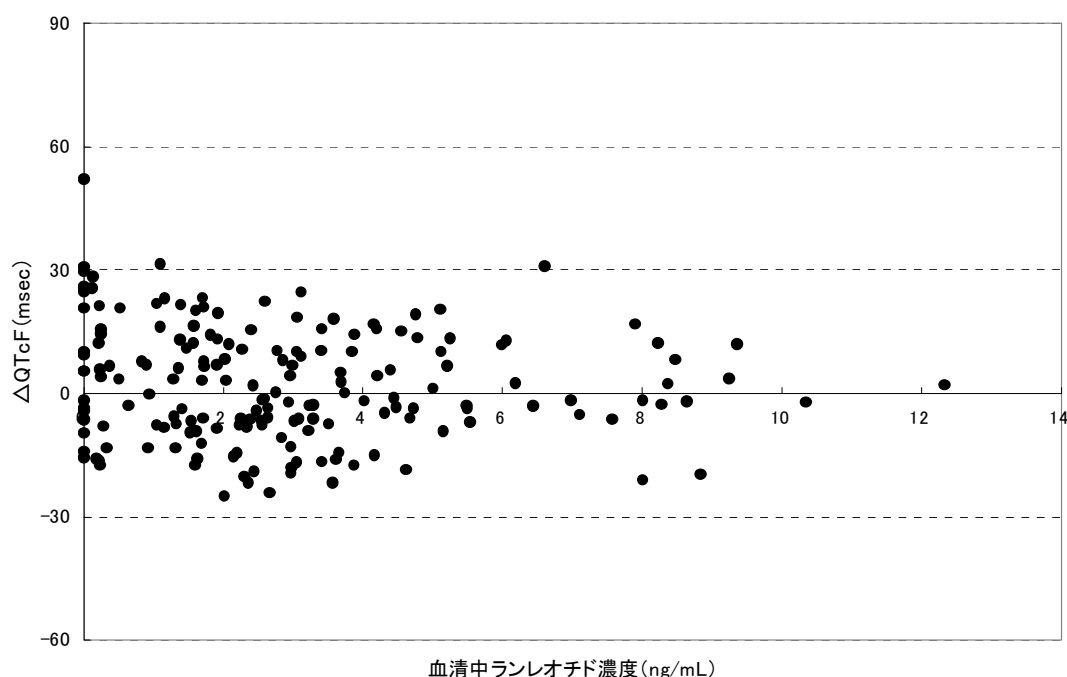


図 2.5.5-1 国内の 001 試験における血清中ランレオチド濃度と QTcF のベースラインからの変化量との関係

(注) ベースラインは Day0 投与前の値

002 試験について、投与を行った 32 名中入手可能であった 27 名の心電図記録を入手し、各パラメータを求めた。

その結果、QTcB 及び QTcF、ならびにそれらの変化量に関するカテゴリカル解析の結果については、特に問題はないと考えられた。また、血清中ランレオチド濃度と QTcB 及び QTcF との関係については、明らかな相関は認められなかった。血清中ランレオチド濃度と QTcF のベースラインからの変化量との関係を、図 2.5.5-2 に示す。

血清中ランレオチド濃度と QTcB 及び QTcF のベースラインからの変化量との関係に関して、QTcB 及び QTcF の変化量が 30 msec を超えた測定ポイントはあったが、いずれも血清中ランレオチド濃度の分布からみて高い濃度ではなかった。また、血清中ランレオチド濃度と QTcB 及び QTcF のベースラインからの変化量との関係については、明らかな相関は認められなかった [2.7.4.2.1.5.8 項]。

以上より、先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした 002 試験について、特に問題となるような QTc の延長は認められなかった。

003 試験について、投与を行った 32 名全例の投与開始 52 週後までの心電図記録を入手し、各パラメータを求めた。003 試験では用量調節を行っているため、用量ごとの解析は行わず、全被験者での解析のみを行った。

QTcB 及び QTcF に関するカテゴリカル解析にて 480 msec を超えたデータ、並びに QTcB のベースラインからの変化量 (Δ QTcB) に関するカテゴリカル解析にて、60 msec を超えたデータがあったが、すべて同一の被験者のものであった。当該被験者における本登録前検査での QTcB は 473.4 msec、QTcF は 476.8 msec であり、元来 QTcB 及び QTcF が大きい被験者であった。また、ベースライン値である投与開始前の QTcB が 435.5 msec、QTcF が 458.6 msec と、他のポイントに比べて低値をとったために、 Δ QTcB が 60 msec を超えたものと考えられた。なお、投与開始前の心拍数が 44 bps とその他のポイントに比べて低値となっており、その結果、投与開始前の QTcB 及び QTcF が低値となったものと考えられた。

血清中ランレオチド濃度と QTcF のベースラインからの変化量との関係を [図 2.5.5-3](#) に示す。血清中ランレオチド濃度と QTcB 及び QTcF のベースラインからの変化量との関係に関して、QTcB の変化量が 60 msec を超えたデータ、また QTcB 及び QTcF の変化量が 30 msec を超え 60 msec 以下のデータの対応する測定ポイントはあったが、いずれも血清中ランレオチド濃度の分布からみて高い濃度ではなかった。また、QTcB 及び QTcF のベースラインからの変化量に関して、血清中ランレオチド濃度と明らかな相関は認められなかった [\[2.7.4.2.1.5.8 項\]](#)。

以上より、先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした 003 試験について、特に問題となるような QTc の延長は認められなかった。

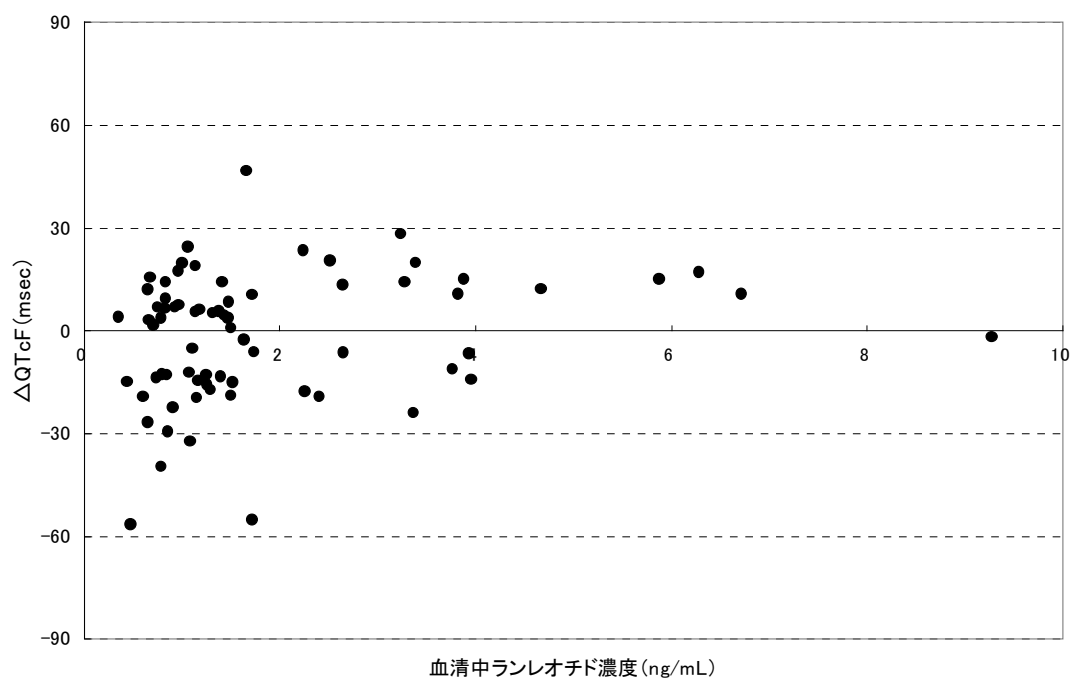


図 2.5.5-2 国内の 002 試験における血清中ランレオチド濃度と QTcF のベースラインからの変化量との関係

注) ベースラインは本登録時投与前の値

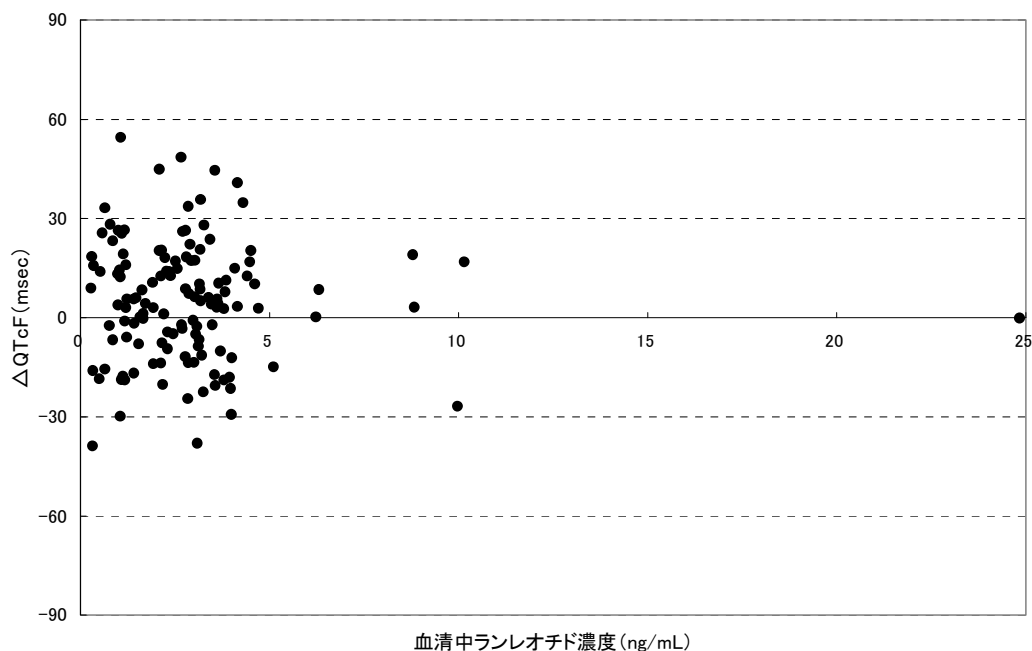


図 2.5.5-3 国内の 003 試験における血清中ランレオチド濃度と QTcF のベースラインからの変化量との関係

注) ベースラインは本登録前検査及び初回投与日投与前のデータがある場合には、初回投与日投与前のデータ（投与直近のデータ）。本登録前検査のデータのみの場合には、本登録前検査のデータ。

2.5.5.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、「消化管への影響」、「胆嚢及び膵臓への影響」、「糖代謝調節への影響」、「局所忍容性」、「免疫系への影響」、「甲状腺及び下垂体機能への影響」及び「心機能への影響」について記述する [2.7.4.2.1.5 項]。

2.5.5.6.1 消化管への影響の可能性の評価

国内で実施した試験において、有害事象として「胃腸障害」が高頻度に発現したが、いずれも軽度又は中等度の事象であった。

胃腸障害の有害事象は治験薬の投与開始直後に報告されることが多く、併合解析された ATG 剤試験では、治験薬投与日及び有害事象発現日が確認できた 188 名のうちの半数以上が投与開始の 7 日以内に報告された。

ランレオチドは消化管への薬理作用を有するため、本剤の消化管に関する副作用が予想されたが、忍容性に問題は認められなかった [2.7.4.2.1.5.1 項]。

2.5.5.6.2 胆嚢及び膵臓への影響の可能性の評価

ランレオチドは他のソマトスタチンアナログと同様に、胆嚢活動を低下させること及び膵液分泌を減少させることが臨床薬理試験において確認されており、ATG 剤の投与により「胆石症」等の胆嚢関連の副作用及び膵臓関連の副作用が発生することが予想された。

「胆石症」の発現が ATG 剤の用量や投与期間に関連する可能性があるため、ATG 剤の投与においては胆石症の発生に注意が必要である。「膵炎」は国内で実施した試験では認められなかったが、海外で実施した試験では 416 名中 1 名 (0.2%) に認められ、その事象は重篤なものであった。ATG 剤の長期投与により胆石が形成されることがあるため、本剤の投与前及び投与中は、定期的に超音波、X 線による胆嚢及び胆管検査を受けることが望ましく、その旨を添付文書の使用上の注意に記載する [2.7.2.3.3.5 項]、[2.7.4.2.1.5.2 項]。

2.5.5.6.3 糖代謝調節への影響の可能性の評価

海外の臨床試験では、糖耐性の若干の減少が認められた。他のソマトスタチンアナログ治療薬と同様、ランレオチドもインスリン及びグルカゴンのバランスを変化させるため、低血糖又は高血糖を引き起こす恐れがある。このため ATG 剤の治療を開始する場合又は ATG 剤の用量を変更する場合は、患者を十分に観察することが必要である。

その旨を添付文書の使用上の注意に記載する [2.7.4.2.1.5.3 項]。

2.5.5.6.4 局所忍容性

「注射部位反応」が比較的多く報告された。国内試験で報告された「注射部位反応」の大部分は軽度であり、中等度は 002 試験で 1 名であった。治験を中止する必要がある被験者はいなかった。注射部位反応のうち「硬結」は他の事象（「疼痛」及び「そう痒感」と比較して長期に持続する傾向がみられた [2.7.4.2.1.5.4 項]。

2.5.5.6.5 免疫系への影響

717 試験では、抗体陽性を示した被験者は、107 名中 1 名のみであり、免疫原性はほとんど認められなかった。

001 試験では、ランレオチドに対する特異的な抗体反応は認められなかった。

002 試験では、32 名中 1 名に投与 16 週後から 22 週後で抗ランレオチド抗体の陽性を認めた。なお、当該被験者においては、平均血清 GH 濃度の低下と血清 IGF-I 濃度の正常化を認めた。また治験薬投与中に過敏症状を含め抗体に起因すると考えられる副作用の発現はなかった。

003 試験では、投与開始 16 週後にて 1 名、投与開始 20 週後にて 1 名の被験者で抗体陽性を示した。その後、投与開始 52 週後においては、抗体陽性を示した被験者はいなかった。なお、当該被験者においては、いずれも抗体が陽性となった以降も継続して平均血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の低下を認めた。また、治験期間中に過敏症状を含め抗体に起因する有害事象は認められなかった [2.7.4.4.1 項]。

2.5.5.6.6 甲状腺及び下垂体機能への影響の可能性の評価

ランレオチドの薬理的及び治療的特性から、甲状腺及び下垂体機能（GH 分泌に対する作用を除く）への影響が予想されたが、ランレオチドによる甲状腺及び下垂体への影響はほとんど認められなかった。

臨床症状としての「甲状腺機能低下症」は416名中1名である（1%未満）が、海外ではランレオチド治療中の先端巨大症患者で軽度の甲状腺機能低下が報告されている。臨床的な疑いがある場合は甲状腺機能検査を実施することが望ましく、その旨を添付文書の使用上の注意に記載する [2.7.4.2.1.5.6 項]。

2.5.5.6.7 心機能への影響の可能性の評価

海外の臨床試験又は市販後調査で報告された心血管系の有害事象を評価した結果、ランレオチドに関連する急性又は慢性の心臓障害のエビデンスは観察されなかった。721 試験では、心エコーデータ及び心電図（ECG）測定データは、弁閉鎖不全症の発症、増悪に関与するリスクにおいて、ランレオチド群とオクトレオチド群との間に統計上、有意な違いを示さなかった。ATG 剤に関連する心臓への重篤な副作用が1件あり、これは外科的治療を要する「大動脈瘤」であった。先端巨大症の患者を対象とした ATG 剤試験（721、717 及び 076 試験）で観察された最も一般的な心臓への有害事象は、「徐脈」（基本語:洞性徐脈 5.5%、徐脈 2.8%）であり、大部分は軽度から中等度であった。本剤は、徐脈を起こすことがあるので、観察を十分に行い、徐脈が認められた場合には必要に応じて適切な処置を行うこと、また、徐脈が認められた場合、 β -遮断剤、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ことが望ましく、その旨を添付文書の使用上の注意に記載する [2.7.4.2.1.5.7 項]。

2.5.5.7 過量投与

国内外の臨床試験中、ATG 剤での重大な過量投与による重要な報告はされていない。PR 剤で市販後1名の過剰投与が報告された。開始用量は不明であるが、7～14日ごとに投与すべき PR 剤 30 mg を、毎日2ヵ月間投与されていたとみられる。患者は最終投与日の6日後に死亡、剖検による死因は心筋梗塞と示され、報告者により治験薬との因果関係が否定できないと報告された。その他、軽微な過量投与が3件で11名報告された。この11名において有害事象の発現はなかった。

文献では、胃腸神経内分泌腫瘍患者に高用量のランレオチド 12,000 μ g/日を持続投与された複数の患者において、下肢痙攣、頭痛、夜間発汗、視力低下及び脱毛が報告されている。また、ATG 剤に関しては、3報の文献で 180 mg を4週間に1回投与された5名及び 180 mg を3週間に1回投与された2名の報告があるが、安全性上問題となる事象は報告されていない [2.7.4.5.5 項]。

2.5.5.8 市販後の使用経験

市販後の使用経験を [2.7.4.6 項] にまとめた。市販後の有害事象の特性は、臨床試験において本剤との因果関係が否定できないとされた有害事象と大きな違いはなかった。

2.5.5.9 安全性評価のまとめ

国内臨床試験で死亡例はなかった。併合解析した海外臨床試験において、710 試験で「敗血症」及び「播種性血管内凝固」の発現による死亡が 1 名報告された。これらの事象は治験薬との因果関係は否定できると判断された。

治験薬との因果関係が否定できないとされた重篤な有害事象は、国内試験ではなかったが、海外 717 試験では胆嚢結石の移動に起因する「膵炎」が報告された。海外臨床試験の併合解析では治験薬と因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は「胆嚢切除」、「下痢」、「膵炎」、「大腸炎」、「血栓性静脈炎」、「大動脈瘤」、「嗜眠」、「倦怠感」、「胆石疝痛」及び「胆石症」であった。

国内 002 試験で発生頻度の高かった主な有害事象は、「白色便」、「下痢」、「腹部膨満」、「腹痛」、「悪心」、「注射部位硬結」、「注射部位疼痛」、「胆石症」であった。海外 717 試験（プラセボ対照／固定用量期間）で多く認められた有害事象は、「下痢」、「胆石症」、「腹痛」、「関節痛」であった。これら発生頻度の高かった有害事象は国内外ともに、ほとんどが治療を要しない軽度のものであった。

また、002 試験では ATG 剤 60～120 mg の投与用量で有害事象の発現例数、発現件数に大きな差はなかったが、中等度の有害事象の発現件数は 120mg 群が他群より多かった。国内試験で中止に至った有害事象は、003 試験で報告された「肝機能異常」と「下垂体肥大」の 2 件で、治験薬との因果関係が否定できないとされた。海外試験（併合解析）では 17 名（4%）で有害事象による中止例が報告され、治験薬との因果関係が否定できないとされた有害事象は、「下痢」、「腹痛」、「悪心」、「嘔吐」、「肛門周囲痛」、「注射部位硬結」、「注射部位疼痛」、「易刺激性」、「浮動性めまい」、「血栓性静脈炎」、「ほてり」及び「呼吸不全」であった。

抗ランレオチド抗体は、国内 002 試験、国内 003 試験及び海外 717 試験で、それぞれ 1、2 及び 1 名で陽性を認めたが、抗体に起因すると考えられる有害事象は認められなかった。

国内外（002 試験及び 717 試験）で認められた有害事象を比較した際、国内臨床試験では「注射部位硬結」、「白色便」の発現頻度が海外の臨床試験と比べて高かった。全体的には器官別大分類での「胃腸障害」が主であり、国内外で大きな違いはないと考えられた。

90 mg を開始用量とした ATG 剤 60 mg から 120 mg まで用量調節をしながらの反復投与では、安全性に大きな問題を認めず、良好な忍容性を示した。

頭部 MRI 検査の結果より、002 試験では、下垂体腫瘍は、初回投与日と比較して投与開始 24 週後では、「80%以上の縮小」が 1 名、「50%以上の縮小」が 5 名、「30%以上の縮小」が 4 名、「不変」が 22 名、「増大」は無かった。003 試験では、下垂体腫瘍は、初回投与日と比較して投与開始 28 週後では、腫瘍の大きさが評価可能であったのは 31 名中 24 名であり、そのうち 2 名が「50%以上の縮小」、6 名が「30%以上の縮小」、14 名が「不変」、2 名が「増大」を示した。投与開始 52

週後では、腫瘍の大きさが評価可能であったのは29名中22名であり、そのうち3名が「50%以上の縮小」、4名が「30%以上の縮小」、15名が「不変」であり、「増大」を示した被験者はいなかった。

臨床検査値に関しては、国内002、003試験及び海外717試験で、特筆するような検査値異常は認められなかった。

バイタルサインに関しては、国内002、003試験及び海外717試験で、特筆するような変動は認められなかった。

ATG剤の心電図QT/QTc間隔に及ぼす影響については、海外の臨床試験における心臓に対する安全性をエンドポイントにした721試験ならびに717試験及び076試験のデータを併合して解析を行った結果より、ATG剤の投与と臨床的に意味のあるQTc間隔の延長との間に関連性を示さなかった。国内試験ではレトロスペクティブに解析され、健康成人並びに先端巨大症及び下垂体性巨人症患者において特に問題となるQTc間隔の延長は認められなかった。

721試験より、ランレオチドはオクトレオチドに比較して、弁膜逆流や心血管有病率のリスクは高くないと考えられた。

胆石症の発症は、ATG剤の用量や投与期間と関連する可能性が示唆されている。胆嚢に対してランレオチドが作用する可能性があるため、定期的に検査をすることが望ましい。

ATG剤は、他のソマトストチンアナログと同様に、インスリンとグルカゴンのバランスに影響を与え、低血糖や高血糖を引き起こすことがある。よってATG剤治療を始めるとき、用量を変更するときには、患者を十分に観察する必要がある国内外でランレオチド治療中の先端巨大症患者で軽度又は中等度の甲状腺機能低下が報告されていることから、臨床的な疑いがある場合は甲状腺機能検査を実施することが望ましい。

本剤投与により徐脈が報告されていることから、特に心疾患を有する患者では本剤の投与開始時及び投与量を変更する場合に患者の状態を十分に観察する必要がある。徐脈が認められた場合には、必要に応じて適切な処置を行うと共に、徐脈作用を有する薬剤（β-遮断薬等）を投与している患者では、必要に応じてこれら併用薬の用量調節をすることが望ましい。

GH分泌抑制作用により、肝シクロムの代謝活性が変わり、併用薬の代謝が間接的に影響される可能性も考えられる。

ATG剤投与中に妊娠した症例では、安全性面での懸念を生じるものではなかったが、例数が少ないため、妊婦については明らかに必要である場合にのみ使用されることが望ましい。

市販後の有害事象の特性は、臨床試験での本剤との因果関係が否定できないとされた有害事象と大きな違いはなかった。

以上、国内の第II相用量反応試験（002試験）及び第III相長期投与試験（003試験）の結果から、本邦での先端巨大症患者に対するATG剤60、90又は120mgの治療において十分な忍容性が示された。また、海外で実施された臨床試験においても良好な忍容性が確認され、国内外の安全性プロファイルに大きな差はなかった。本剤は外国人と同様、日本人の先端巨大症患者及び下垂体性巨人症に対し、安全にかつ長期に使用できる薬剤であると考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

先端巨大症は、下垂体腺腫からのGH過剰分泌が主な原因と考えられており、先端巨大症の治療の原則は腫瘍の摘出であるが、手術のみでの治癒率は50～70%である²⁰⁾。

手術による治癒効果が不十分な場合には、再手術や薬物療法、放射線照射など他の治療法の併用が行われる。薬物療法ではソマトスタチンアナログが主体であるが²⁾、²⁰⁾、国内で承認を受けているソマトスタチンアナログはオクトレオチドのみである。更に、海外と同様に長期管理可能なソマトスタチンアナログの選択肢を持つことは先端巨大症治療の幅を広げることになると考える。

また、ソマトスタチンアナログは注射剤であることから、製剤調製時の煩雑さの低減、取扱い上の安全性の向上、確保は重要な課題と考える。

本剤は、先端巨大症及び下垂体性巨人症患者に対する治療剤として十分な効力を有し、国内でのソマトスタチンアナログ治療における新たな選択肢を提供できると考える。また製剤的な工夫により、重要な課題である製剤調製時の煩雑さを解消し、注射剤に特有の針刺し事故の防止に寄与すると考える。

以下に、国内外で実施された臨床試験結果に基づき、本剤のリスクとベネフィットを示す。

2.5.6.1 本剤のベネフィット

国内の002試験において、本剤60、90又は120mgの単回投与に続いて4週1回の反復投与で、血清GH濃度、血清IGF-I濃度の低下を認め、また四肢末端の腫脹や発汗過多といった諸症状を緩和した。更に下垂体腫瘍の縮小効果を確認した。003試験では52週までの投与において、90mgを開始用量として血清GH濃度、血清IGF-I濃度、及び臨床症状に応じ用量調節を行い4週1回の反復長期投与で、血清GH濃度、血清IGF-I濃度の低下を認め、また四肢末端の腫脹や発汗過多といった症状を緩和した。さらに下垂体腫瘍の縮小効果を確認した。これら2試験では、少数例ではあるが、下垂体性巨人症患者における投与例も含まれ、血清GH濃度、血清IGF-I濃度の低下及び臨床症状の緩和が認められた。安全性については、001試験、002試験で临床上に特に問題がないことが示された。国内の長期投与試験である003試験の投与開始52週後までに、投与期間が長くなるにつれて副作用の発現率が高くなる傾向や、投与部位硬結、白色便を除き日本人に特有の有害事象の発現はないことが示された。海外の試験結果と比較しても、本剤の有効性、安全性のプロファイルに大きな違いがないことが示された。

以上より、本剤は日本人の先端巨大症及び下垂体性巨人症治療において有効かつ安全に長期管理ができるソマトスタチンアナログ治療薬であると考えた。

これに加え、本剤は以下のベネフィットを有すると考える。

(1) 先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者に対する本邦での新たな治療選択肢の提供

ソマトスタチンアナログは先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者に対する有効な薬物療法として位置づけられており、海外ではオクトレオチドとランレオチドの2剤が使用可能である。一方、本邦で承認を得ているのはオクトレオチドのみであるため、副作用の

発現等、治療上の不具合が生じた際に、ソマトスタチンアナログでの薬物治療を断念することが考えられる。臨床現場で複数のソマトスタチンアナログが使用可能となることは、治療上大きな意義をもつと考える。

また、海外163試験において、サンドスタチンLARで効果不十分だった患者において、ATG剤投与により効果が認められており、新たにランレオチドを選択肢として提供することで、治療の幅が広がり、患者利益の向上に繋がることが期待される。

(2) 利便性の向上、患者負担の軽減

本剤は注射針付きプレフィルドシリンジ製剤であることから、医療現場で主薬の溶解、注射筒への充填及び注射針の取り付けといったといった煩雑な調製が不要であり、医療現場での利便性の向上が期待される。

また、プレフィルドシリンジ製剤であるため、充填作業中の薬液のロスを抑えることができ、より適正な量の投与が可能となる。

さらに、国内で唯一承認されているソマトスタチンアナログであるオクトレオチドは、4週1回製剤を用いた長期管理へ移行する前に、毎日投与の注射剤を2週間以上連続投与する必要がある。一方、ATG剤はサンドスタチンLARと同様に4週ごとに1回投与の徐放性製剤であるが、投与後速やかに最高血中濃度に達し、以後緩徐に消失する特徴的な薬物動態特性から、毎日投与の注射剤による事前投与は必要としない。更に、ATG剤は注射用量がサンドスタチンLAR(2 mL)に比べて少ないこと(予定最大用量の120 mgにおいても0.44 mL)より、患者の心理的、身体的負担を軽減できる薬剤と考えられる。

(3) 患者、医療従事者に対する安全性の向上

本剤は、プレフィルドシリンジ製剤であり、薬液の調製、充填が不要なため、ガラス粉、ゴム片などの異物混入の可能性がなく²²⁾、また、一般のシリンジを使用しないため、薬剤の取り違えの可能性が低いことから、安全性の向上が期待される。

また本剤は、シリンジに針刺し防止機能を装着して医療従事者に対する安全性の向上を図った。投与終了時にシリンジのプランジャーを押し切ることにより安全装置が作動し、針先が安全装置内に収納されるため、投与後に針先にキャップを再び装着する必要がなく、廃棄の際にも針先が露出していない。そのため、医療現場での針刺し事故を回避することができる。

国内の001試験、002試験及び003試験でプレフィルドシリンジが使用され、製剤への異物混入のクレームがなかった。また、国内の003試験では、この針刺し防止機能を装着したプレフィルドシリンジが使用され、投与開始52週間までの投与において針刺し事故は発生しなかったことから、医療現場での安全性の向上が期待される。

2.5.6.2 本剤のリスク

ランレオチドは、他のソマトスタチンアナログと同様に、インスリン、グルカゴンのバランスを変化させる。すなわち、本剤の投与中はインスリン、グルカゴン及び GH 等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスの変化による一過性の低又は高血糖を伴うことがあるので、投与開始時及び低又は高血糖のために投与量を変更する場合は患者を十分に観察することが望ましい。

心エコー検査、ECG による評価から、海外臨床試験や市販後で心臓での有害事象が報告されている。また類薬同様、徐脈は、重大な副作用として海外において注意喚起していること、更に、本剤の投与により心拍数低下があらわれることがあるので、特に心疾患を有する患者では、本剤の投与開始時に患者の状態を十分に観察することが望ましい。

甲状腺機能のわずかな低下は先端巨大症患者にランレオチド治療期間に認められる。本剤の投与中に甲状腺機能の低下を伴うことがあるので、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ことが望ましい。

ソマトスタチンアナログは、その薬理作用から、胆嚢に対して作用し、胆石症が発現することが知られている。したがって、本剤投与中は、定期的に超音波、X 線による胆嚢及び胆管検査を受けることが望ましい。

ランレオチドで予想される薬物相互作用は、ソマトスタチンアナログで既知のものである。ランレオチドと他の薬剤との薬力学的な薬物相互作用の可能性も考えられる。本剤の投与により、シクロスポリンのバイオアベイラビリティを低下させることがあるので、注意が必要である。また、本剤がGHの分泌を抑制することで、主に肝臓に存在するCYP3A4で代謝される薬剤のクリアランスを低下させる可能性があるため、そのような薬剤と併用するときには注意が必要である。プロモクリプチンのバイオアベイラビリティの上昇といった、類薬のオクトレオチドで観察された薬物相互作用²³⁾はランレオチドで起こりうる薬物相互作用として考えるべきである。

中等度から高度の肝機能障害又は高度の腎機能障害のある患者では、本剤のクリアランスが低下することが知られている。

高齢者では一般に生理機能（肝機能、腎機能等）が低下しているため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与することが望ましい。

ランレオチドの投与期間に生じた妊娠は明らかな安全性上の懸念は生じていないが、ATG 剤は必要な場合においてのみ使用されることが望ましく、また授乳中の女性にやむを得ず投与するときには授乳を中止させることが望ましい。

注射部位反応は、患者によっては数ヶ月続くことがあるが、これは単一のデポ（液溜）から112日以上にわたってランレオチドが放出されることに関する。非臨床試験結果では、投与部位（皮下）に限局した腫瘍性変化が認められている。一方、ランレオチド製剤による臨床試験において、投与部位での腫瘍発生は報告されていない。長期投与において、注射部位反応に注意するなどの配慮が望ましい。

対象疾患は稀少疾病であることから、国内臨床試験での安全性評価症例数には限界があるため、日本人特有の副作用情報については引き続き製造販売後調査での検討が必要と考える。

2.5.6.3 結論

国内外の臨床試験成績より、先端巨大症及び下垂体性巨人症において、90 mg を開始用量とし、4 週 1 回投与を 4 回繰り返した後、血清 GH 濃度、血清 IGH-I 濃度及び臨床症状により、最大用量を 120 mg として、30 mg 単位で適宜増減することで、長期投与における疾患の治療効果が認められた。

また、本剤のリスクについては、添付文書に注意喚起されており、許容できるものであると考える。

更に、本剤は次の 3 点により、先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する治療において貢献できると考える。

- (1) 国内での先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者に新たな治療選択肢の提供
- (2) 利便性の向上、患者負担の軽減
- (3) 患者、医療従事者に対する安全性の向上

以上から、本剤のベネフィットはリスクを上回っていると考えられ、本剤は先端巨大症及び下垂体性巨人症に対し、有効かつ安全な 4 週に 1 回投与の徐放性ソマトスタチンアナログ治療剤であり、医療現場から希求される特性を有していると考ええる。

2.5.7 参考文献

- 1) 千原和夫、寺本明、島津明. Acromegaly Handbook. 第1版：メディカルレビュー社; 2005. [5.4-1]
- 2) 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、“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）”平成21年度 総括・分担研究報告書、2011年3月. [5.4-2]
- 3) Lamberts SWJ, Van der Lely A-J, De Herder WW, and Hofland LJ. Octreotide. N Engl J Med. 1996; 334:246-254. [5.4-3]
- 4) Ren SG, Taylor J, Dong J, Yu R, Culler MD, and Melmed S. Functional association of somatostatin receptor subtypes 2 and 5 in inhibiting human growth hormone secretion. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(9): 4239-4245. [5.4-4]
- 5) Hall R, Besser GM, Schally AV, Coy DH, Evered D, Goldie DJ, et al. Action of growth-hormone-release inhibitory hormone in healthy men and in acromegaly. Lancet ii: 581-584, 1973. [5.4-5]
- 6) 厚生省特定疾患 間脳下垂体機能障害調査研究班総括研究事業報告書, 平成五年度, 1993. 237-242. [5.4-6]
- 7) 片上秀喜, 石川恵美, 日高博之, 後田義彦, 山口秀樹, 米川忠人, ほか. 先端巨大症・巨人症の発症率と有病率について：宮崎県（人口100万人）での検討. 日本内分泌学会雑誌, 2006; 82(1): 100. [5.4-7]
- 8) Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. Pituitary. 1999; 2: 29-41. [5.4-8]
- 9) Sacca L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. Endocrine Rev. 1994; 15(5): 555-573. [5.4-9]
- 10) 厚生省特定疾患 間脳下垂体機能障害調査研究班総括研究事業報告書, 平成元年度, 1989. [5.4-10]
- 11) Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, and Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: Initial outcome and long-term results. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(10): 3411-3418. [5.4-11]
- 12) Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM and Wilkison R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. Clin Endocrinol. 1980; 12: 71-79. [5.4-12]
- 13) Bates AS, Van' t Hoff W, Jones JM and Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. Q J Med. 1993; 86: 293-299. [5.4-13]
- 14) Bengtsson BÅ, Edén S, Ernest I, Ernest I, Odén A and Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. Acta Med Scand. 1988; 223: 327-335. [5.4-14]
- 15) Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: An epidemiological study. J Endocrinol Invest. 1993; 16: 181-187. [5.4-15]

- 16) Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, and Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(8): 2730-2734. [\[5.4-16\]](#)
- 17) Swearingen B, Barker II FG, Katznelson L, Biller BMK, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(10): 3419-3426. [\[5.4-17\]](#)
- 18) Wright AD, Hill DM, Lowy C, and Fraser TR. Mortality in acromegaly. Q J Med. 1970; 39: 1-16. [\[5.4-18\]](#)
- 19) 別冊 日本臨床. 新領域別症候群シリーズ No.1 内分泌症候群. 第 2 版. 日本臨床社; 2006. p.129-142. [\[5.4-19\]](#)
- 20) 有田 和徳、栗栖 薫、富永 篤. 先端巨大症の外科的治療. 日本内分泌学会雑誌. 2005; 81(1): 26. [\[5.4-20\]](#)
- 21) 医薬品インタビューフォーム 2010 年 10 月 (改訂第 3 版) ソマバート®皮下注用 ファイザー株式会社. [\[5.4-21\]](#)
- 22) プレフィルドシリンジ・キット製剤の開発と承認申請. 第 1 版. 株式会社 技術情報協会 ; 2010. p.315-319. [\[5.4-22\]](#)
- 23) Fløgstad AK, Halse J, Grass P, Abisch E, Djøseland O, Kutz K, et al. J Clin Endocrinol Metab. A comparison of Octreotide, Bromocriptine, or a combination of both drugs in acromegaly. 1994; 79(2): 461-465. [\[5.4-23\]](#)