

審議結果報告書

平成 28 年 8 月 17 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] シグニフォーLAR 筋注用キット20 mg、同筋注用キット40 mg、
同筋注用キット60 mg
[一 般 名] パシレオチドパモ酸塩
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 7 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 8 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

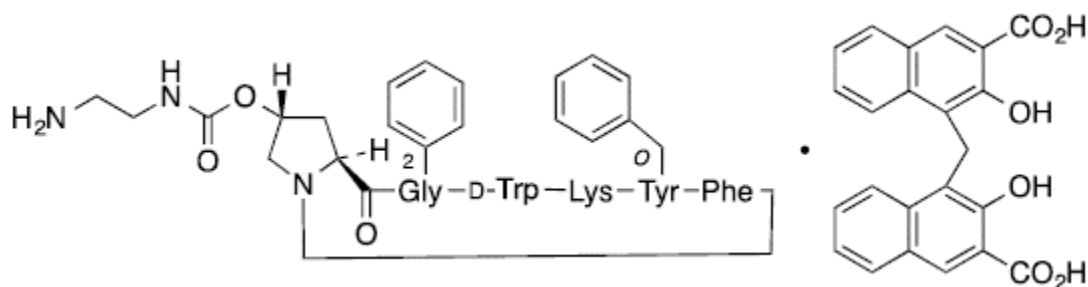
平成 28 年 7 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] シグニフォーLAR 筋注用キット 20 mg、同筋注用キット 40 mg、同筋注用キット 60 mg
- [一 般 名] パシレオチドパモ酸塩
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 7 月 31 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にパシレオチドパモ酸塩 32.9、65.8 又は 98.7 mg（パシレオチドとして 24、48 又は 72 mg）を含有する用時懸濁注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化 学 構 造]



分子式： $C_{58}H_{66}N_{10}O_9 \cdot C_{23}H_{16}O_6$

分子量： 1435.58

化学名：

- （日 本 名） シクロ[-(4R)-4-(2-アミノエチルカルバモイルオキシ)-L-プロリル-L-フェニルグリシル-D-トリプトフィル-L リシル-4-O-ベンジル-L-チロシル-L-フェニルアラニル-] 一[4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸)]塩
- （英 名） Cyclo[-(4R)-4-(2-aminoethylcarbamoyloxy)-L-prolyl-L-phenylglycyl-D-tryptophyl-L-lysyl-4-O-benzyl-L-tyrosyl-L-phenylalanyl-] mono[4,4'-methylenebis(3-hydroxy-2-naphthoate)]

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、血糖関連事象、徐脈及びQT延長、肝機能障害、胆石症における安全性等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善
先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）

[用法及び用量]

通常、成人にはパシレオチドとして40 mgを4週毎に3カ月間、臀部筋肉内に注射する。その後は患者の病態に応じて、20 mg、40 mg又は60 mgを4週毎に投与する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 4 月 1 日

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

申請品目

- [販 売 名] シグニフォーLAR 筋注用キット 20 mg、同筋注用キット 40 mg、同筋注用キット 60 mg
- [一 般 名] パシレオチドパモ酸塩
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 7 月 31 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にパシレオチドパモ酸塩 32.9、65.8 又は 98.7 mg (パシレオチドとして 24、48 又は 72 mg) を含有する用時懸濁注射剤

- [申請時の効能又は効果] 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I (ソマトメジン-C) 分泌過剰状態及び諸症状の改善
先端巨大症・下垂体性巨人症 (外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)
- [申請時の用法及び用量] 通常、成人にはパシレオチドとして 40 mg を 4 週毎に臀部筋肉内に注射する。なお、患者の病態により適宜増減するが、最高用量は 60 mg までとする。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
5. 毒性試験成績に関する資料及び機構における審査の概略	18
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	27
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	44
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	80
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	80

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性蛋白質
BMI	Body mass index	体格指数
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシンーリン酸
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター卵巣細胞
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRH	Corticotropin releasing hormone	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EC ₅₀	Effective concentration resulting in 50%	50%有効濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定
E _{max}	Maximum effect	最大効果
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
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	Glucose dependent insulintropic polypeptide	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP-1	Glucagon-like peptide 1	グルカゴン様ペプチド-1
GTPγS	Guanosine 5'-O-(gamma-thio) triphosphate	グアノシン 5'-O- (3-チオ三リン酸)
HEK 細胞	Human embryonic kidney cell	ヒト胎児腎臓細胞
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ID ₅₀	Dose leading to 50% inhibiting	50%抑制濃度
IGF-I	Insulin-like growth factor-I	インスリン様成長因子-I
IR	Infrared absorption spectroscopy	赤外吸収スペクトル
K _i	inhibition constant	阻害定数
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NMR	Nuclear magnetic resonance spectroscopy	核磁気共鳴スペクトル
MRD	Maximal Rate of depolarization	最大脱分極速度
MRP	Multidrug resistance associated protein	ヒト多剤耐性関連蛋白質
MS	Mass spectrometry	質量分析法
OAT	Organic anion transporter	ヒト有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	ヒト有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	ヒト有機カチオントランスポーター
OGTT	Oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験
pEC ₅₀	Negative logarithm of the half-maximal effective concentration	50%有効濃度の負対数値
QTcB	QT interval corrected for heart rate according to Bazett's formula	心拍数補正 QT 間隔 (Bazett 式で補正)

QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	心拍数補正 QT 間隔 (Fridericia 式で補正)
RIA	Radioimmunoassay	放射免疫測定
RMP	Resting Membrane Potential	静止膜電位
sstr	Somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
t _{max}	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	elimination half life	消失半減期
UGT	Uridine diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
γ-GTP	gamma-glutamyl-transpeptidase	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ
機構	－ (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	－ (該当なし)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－ (該当なし)	シグニフォーLAR 筋注用
本薬	－ (該当なし)	パシレオチド

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

シグニフォールLAR 筋注用（本剤）は、ノバルティスファーマ社（スイス）により創製されたソマトスタチンアナログであるパシレオチドパモ酸塩を有効成分とする注射剤である。

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

本剤の適応対象である先端巨大症及び下垂体性巨人症は、GH 産生下垂体腺腫により下垂体前葉から慢性的に GH が過剰に分泌される疾患である。

パシレオチドパモ酸塩は、シクロヘキサペプチドのソマトスタチンアナログであり、ヒトソマトスタチン受容体（sstr）への結合を介して内因性ソマトスタチンと同様に GH の分泌を抑制する。

海外では、パシレオチド二アスパラギン酸塩を有効成分とする 1 日 2 回投与の皮下投与製剤¹⁾に加え、パシレオチドパモ酸塩を有効成分とする 4 週毎に 1 回筋肉内投与の本剤が開発された。本剤は、専用分散液で用時懸濁して用いる注射剤であり、持続してパシレオチドパモ酸塩を放出するように設計された。

本邦においては、1 日 2 回投与の皮下投与製剤は開発されておらず、2010 年より本剤の臨床開発が開始され、今般、先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。

海外において、本剤は、2014 年 11 月に欧州、同年 12 月に米国で承認され、2016 年 3 月現在、先端巨大症を主な適応症として、世界 40 カ国で承認されている。一方、1 日 2 回投与の皮下投与製剤は、クッシング病を適応症として承認されているが、先端巨大症に関する適応はない。

本邦において、先端巨大症及び下垂体性巨人症に対し、類薬であるオクトレオチド酢酸塩の速放性製剤（1 日 2～3 回皮下投与）が 1991 年 6 月に、徐放性製剤（4 週毎に 1 回筋肉内投与）が 2004 年 4 月に、ランレオチド酢酸塩（4 週毎に 1 回皮下投与）が 2012 年 6 月に承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、白色～うすい黄色の非晶質の粉末であり、性状、溶解性、解離定数、分配係数、旋光度及び吸湿性について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（IR）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-及び¹³C-NMR）、質量分析（MS）、アミノ酸分析、粉末 X 線回折及び熱分析により確認されている。

2.1.2 製造方法

¹⁾ 欧州ではクッシング病患者を適応として、2012 年 4 月に承認され、用法・用量は、皮下投与製剤 1 回 0.6 mg を 1 日 2 回投与とし、1 回の用量が 0.3 mg～0.9 mg の範囲で適宜増減とされている。米国では、クッシング病患者を適応として、2012 年 12 月に承認され、用法・用量は皮下投与製剤 1 回 0.6 mg 又は 1 回 0.9 mg を 1 日 2 回投与とし、1 回の用量が 0.3 mg～0.9 mg の範囲で適宜増減とされている。

原薬は Fmoc-L-リシン(Boc)-OH²⁾、Fmoc-D-トリプトファン(Boc)-OH³⁾、Fmoc-L-フェニルグリシン-OH⁴⁾、Fmoc-L-ヒドロキシプロリン(Boc-アミノエチルカルバモイル)-OH⁵⁾、Fmoc-L-フェニルアラニン-OH⁶⁾及び Fmoc-L-チロシン(ベンジル)-OH⁷⁾を出発物質として合成される。

重要工程として、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程及びXXXXXXXXXX工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、旋光度、構成アミノ酸（高速液体クロマトグラフィー（HPLC））、純度試験〔溶状、重金属、類縁物質（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、XXXXXXXXXX（HPLC）、XXXXXXXXXX（HPLC）〕、水分、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度、XXXXXXXXXX（電位差滴定法）、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程において、XXXXXXXXXXが設定された。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験					
試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	-20℃	—	ポリエチレン 袋+アルミラミ ネート袋	60 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	5℃	—		6 カ月
	実生産 3 ロット	25℃	60%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリエチレン袋に入れた後、アルミラミネート袋（ポリエチレン/ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート）に入れ、これをドラムに入れて-25～-15℃で遮光保存するとき、60 カ月と設定された。

2.2 製剤

製剤は、バイアル製剤、専用分散液及びバイアルアダプターからなるコンビネーション製品である。バイアルアダプターは本邦で医療機器として届出済み（医療機器届出番号：11B1X10017000008）である。

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

バイアル製剤は、1 バイアル中に原薬 32.9、65.8 又は 98.7 mg（パシレオチドとして 24、48 又は 72 mg）を含有する用時懸濁注射剤であり、表示量の 20%が過量充てん量として含まれる。バイアル製剤には、生分解性ポリマーである乳酸・グリコール酸共重合体（11：9）グルコースエステル及び乳酸・グリコール酸共重合体（1：1）が添加剤として含まれる。バイアル製剤は、この 2 種類のポリマーの混合物から成

²⁾ (S)-6-*tert*-butoxycarbonylamino-2-(9H-fluoren-9-yl-methoxycarbonylamino)-Hexanoic acid

³⁾ 3-[(R)-2-Carboxy-2-(9H-fluoren-9-yl-methoxycarbonylamino)-ethyl]-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

⁴⁾ (S)-(9H-Fluoren-9-yl-methoxycarbonylamino)-phenyl acetic acid

⁵⁾ (2S,4R)-4-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethylcarbamoyloxy)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-(9H-fluoren-9-yl-methyl) ester

⁶⁾ (S)-2-(9H-Fluoren-9-yl-methoxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid

⁷⁾ (S)-3-(4-Benzoyloxy-phenyl)-2-(9H-fluoren-9-yl-methoxycarbonylamino)-propionic acid

専用分散液は、D-マンニトール、カルメロースナトリウム、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコールを含有する溶液であり、ガラス製シリンジに充てんされている。

バイアル製剤は、 、 、 、 、
 、充てん・包装、滅菌からなる工程により製造される。重要工程として、 工程
 、 工程 、 工程 及び 工程が設定されている。

専用分散液は、調製、ろ過、充てん、滅菌、包装からなる工程により製造される。重要工程として工程が設定されている。

バイアル製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、pH、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、水分、エンドトキシン、無菌、XXXXXXXXXX（HPLC）、分子量（HPLC）、放出性Ⅰ〔試験 A*（HPLC）〕、放出性Ⅱ〔試験 B*（HPLC）〕、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

専用分散液の規格及び試験方法として、性状、粘度、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子及び無菌が設定されている。

バイアル製剤及び専用分散液の安定性試験は、表2のとおりである。なお、バイアル製剤の安定性試験は、20 mg 製剤及び 80 mg 製剤を用いたブラケットティング法が適用されている。光安定性試験の結果、バイアル製剤及び専用分散液はいずれも光に安定であった。

	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
バイアル製剤	長期保存試験	パイロット 3ロット	5℃	—	ガラス製バイアル及び ゴム栓	36 カ月
	加速試験	パイロット 3ロット	25℃	60%RH		6 カ月
専用分散液	長期保存試験	実生産 3ロット	5℃	—	ガラス製シリ ンジ及び ゴム栓	36 カ月
	加速試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH		6 カ月

以上より、バイアル製剤の有効期間は、ガラス製バイアルに充てんしてクロロブチルゴム栓で密封し、2～8℃で保存するとき、36 カ月と設定された。また、専用分散液の有効期間は、ガラス製シリンジに充てんしてクロロブチルゴム栓で密封し、2～8℃で保存するとき、36 カ月と設定された。

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

申請者は、開発の過程で、[REDACTED]で製造された製剤間において生物学的同等性が認められなかった旨を説明している（試験成績については、「6.1.2 生物学的同等性試験」の項を参照）。

機構は、開発の過程において[REDACTED]で製造された製剤の薬物動態プロファイルが異なった理由について、製造方法の違いを踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。[REDACTED]における基本的な製造方法は同様であったが、[REDACTED]が[REDACTED]で異なったことから、[REDACTED]がマイクロスフェアの品質に影響を及ぼし、結果として[REDACTED]で異なる薬物動態プロファイルを示した可能性があると考えた。なお、生物学的同等性試験の結果を踏まえ、[REDACTED]を用いた[REDACTED]での製造は中止した。また、すべての臨床試験において、市販予定製剤[REDACTED]で製造された製剤が用いられており、いずれの臨床試験においても市販予定製剤[REDACTED]で製造された製剤の薬物動態プロファイルは概ね同様であった。

機構は、*in vivo*における放出プロファイルの一貫性を担保するための管理戦略について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。適切な放出性を有し、その結果として適切なバイオアベイラビリティを有する製剤を確保するための管理戦略として、製剤の規格及び試験方法に 試験 A*、試験 B* 及び試験C*を設定している。また、製剤特性に影響を及ぼす原薬特性、[REDACTED]及び製剤の製造工程における工程パラメータについても、適切に管理している。

製剤の規格及び試験方法について、徐放性製剤において、[REDACTED]、及び[REDACTED]は重要であるため、それぞれ 試験 A* 及び 試験 B* において規格値を設定し、管理している。なお、試験 B* については、審査の過程で、[REDACTED]示す製剤ロットを排除できるように規格値を変更した。また、製剤の試験C*は、[REDACTED]放出速度に影響を及ぼすことから、重要な製剤特性として管理している。

製剤の放出性に影響を及ぼす原薬特性として、[REDACTED]及び[REDACTED]が挙げられる。これらは[REDACTED]管理している。また、製剤の放出性に影響を及ぼす[REDACTED]として、[REDACTED]及び[REDACTED]が挙げられる。[REDACTED]は、[REDACTED]として、[REDACTED]製剤の製造工程において管理している。[REDACTED]は[REDACTED]規格及び試験方法として管理している。さらに、製剤の製造工程について、[REDACTED]薬物放出に影響を及ぼす工程パラメータを特定し、[REDACTED]により適切な工程パラメータ及びその許容範囲を決定している。なお、これらの工程パラメータに逸脱が生じた場合は、試験 A* 又は 試験 B* により検出可能であることを確認している。また、市販予定製剤[REDACTED]で製造された製剤について、[REDACTED]ロット等において、通常のトレンドと異なる傾向を示すロットは認められず、いずれのロットも一貫した品質を示したことから、製剤の製造工程は頑健であると考えた。今後、[REDACTED]変更する場合は、製剤特性への影響の可能性を評価し、必要な場合には生物学的同等性試験の実施も含めて対応する。

以上の管理戦略により、適切なバイオアベイラビリティを有する製剤を一貫して確保することが可能であると考えた。

機構は、以下のように考える。[REDACTED]で製造された製剤間の生物学的同等性が示されなかった原因は明確にはされていない。しかしながら、市販予定製剤[REDACTED]においては、期待される放出プロファイルを有する製剤を一貫して製造するための管理戦略が品質特性及び製造工程の理解に基づき設定され、管理されている。また、現在までの製造実績から、市販予定製剤[REDACTED]における製造工程の頑健性が確認されている。以上を踏まえると、提示された製造方法及び管理方法によって品質の恒常性を担保することは可能であると判断した。さらに、製造工程を変更する際には、変更前後の製剤間の生物学的同等性の確認も含めて必要な対応をとる等、製品ライフサイクルを通じて適切に変更管理を行う旨の申請者の説明も踏まえ、申請者の回答を了承した。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、筋肉内投与において使用前例のない新添加剤である乳酸・グリコール酸共重合体（1：1）が含有されている。

機構は、新添加剤である乳酸・グリコール酸共重合体（1：1）について、提出された資料から、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。また、安全性についても、提出された資料から、臨床使用において安全性上の問題はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

パシレオチド（本薬）の効力を裏付ける試験として、*in vitro*において作用機序等が検討され、*in vivo*においてGH及びインスリン様成長因子-I（IGF-I）の分泌抑制作用等が検討された。副次的薬理試験として、*in vivo*において副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）及びコルチコステロン分泌抑制作用等が検討された。安全性薬理試験として、*in vitro*においてイオンチャネル等に対する影響、各種受容体との結合親和性、*in vivo*において心血管系、呼吸器系及び中枢神経系に及ぼす影響等が検討された。薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。なお、本剤が投与された試験ではパシレオチドパモ酸塩が用いられ、その他の試験ではパシレオチド二アスパラギン酸塩が用いられた。本項において、本剤及び本薬における用量及び濃度は、パシレオチドとしての量及び濃度として表記した。類薬の用量及び濃度についてはフリー体換算値で表記した。以下に、主な試験の成績を記述する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 sstr サブタイプに対する結合親和性（CTD4.2.1.1-1、4.2.1.1-4）

ヒト sstr1、sstr2、sstr3、sstr4 及び sstr5 を発現させた膜標品を用いて、 $[^{125}\text{I}]$ Tyr¹¹-ソマトスタチン-14 の結合に対する本薬、オクトレオチド及び内因性ソマトスタチン（ソマトスタチン-14）の競合的結合阻害作用が検討された結果、50%阻害濃度（IC₅₀ 値）は、表3のとおりであった。

表3 ヒト sstr との結合親和性

	IC ₅₀ 値 (nmol/L)				
	sstr1	sstr2	sstr3	sstr4	sstr5
本薬	9.3±0.1	1.0±0.1	1.5±0.3	>1000	0.16±0.01
オクトレオチド	280±80	0.38±0.08	7.1±1.4	>1000	6.3±1.0
ソマトスタチン-14	0.93±0.12	0.15±0.02	0.56±0.17	1.5±0.4	0.29±0.04

平均値±標準誤差

sstr2 及び sstr5 が発現しているマウス下垂体癌細胞由来 AtT20 細胞の膜標品を用いて、 $[^{125}\text{I}]$ Tyr³-オクト

レオチド (sstr2) 又は [¹²⁵I] LTT-ソマトスタチン-28 (sstr5) の結合に対する本薬の競合的結合阻害作用が検討された。その結果、本薬の sstr2 及び sstr5 に対する解離定数の負対数値 (pK_d 値、平均値±標準誤差) は、8.84±0.10 及び 9.74±0.08 であった。

3.1.1.2 環状アデノシンーリン酸 (cAMP) 産生阻害作用 (CTD4.2.1.1-2, 4.2.1.1-4)

ヒト sstr1 を発現させたチャイニーズハムスター肺線維芽細胞由来 CCL39 細胞又はヒト sstr2、sstr3、sstr4 及び sstr5 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO-K1 細胞を用いて、フォルスコリン刺激後の cAMP 産生に対する本薬、オクトレオチド及び内因性ソマトスタチン (ソマトスタチン-14) の阻害作用が検討された結果、50%有効濃度 (EC₅₀ 値) は、表 4 のとおりであった。

表 4 CCL39 細胞及び CHO-K1 細胞におけるフォルスコリン刺激後の cAMP 産生阻害作用

	EC ₅₀ 値 (nmol/L)				
	sstr1	sstr2	sstr3	sstr4	sstr5
本薬	32±13	0.39±0.09	0.70±0.22	>1000	0.55±0.12
オクトレオチド	>1000	0.06±0.02	7.40±3.5	>1000	87±66
ソマトスタチン-14	1.80±1.20	0.24±0.06	0.30±0.13	0.39±0.15	0.32±0.23

平均値±標準誤差

マウス AtT20 細胞を用いて、本薬、オクトレオチド及びソマトスタチン-14 のフォルスコリン刺激後の cAMP 産生阻害作用並びに [³⁵S] グアノシン 5'-O- (3-チオ三リン酸) (GTPγS)⁸⁾ の結合量に対する作用が検討された。その結果、50%有効濃度の負対数値 (pEC₅₀ 値) 及び最大効果 (E_{max}) は、表 5 のとおりであった。

表 5 AtT20 細胞におけるフォルスコリン刺激後の cAMP 産生阻害作用及び GTPγS の結合作用

	cAMP 産生阻害作用		GTPγS 結合作用	
	pEC ₅₀ 値 (nmol/L)	E _{max} (%)	pEC ₅₀ 値 (nmol/L)	E _{max} (%)
本薬	9.52±0.15	64±2	8.20±0.08	59.8±1.7
オクトレオチド	8.97±0.06	58±3	6.77±0.07	72.5±2.0
ソマトスタチン-14	9.33±0.17	60±5	6.72±0.12	79.0±4.3

平均値±標準誤差

3.1.1.3 GH 分泌抑制作用 (CTD4.2.1.1-1)

初代培養ラット下垂体細胞を用いて、本薬、オクトレオチド及びソマトスタチン-14 の GH 放出ホルモン (GHRH) 誘発性 GH 分泌抑制作用が検討された結果、本薬、オクトレオチド及びソマトスタチン-14 の IC₅₀ 値 (平均値±標準誤差) は、0.4±0.1、1.3±0.2 及び 1.5±0.3 nmol/L であった。

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 各種ペプチドホルモンの分泌抑制作用 (CTD4.2.1.1-5 (参考資料))

雄性ラットに、本薬又はオクトレオチドが単回皮下投与され、投与 1 及び 6 時間後における血中 GH 濃度が測定された結果⁹⁾、50%抑制濃度 (ID₅₀ 値) (平均値) は、本薬で 0.22 及び 5.5 µg/kg、オクトレオチドで 0.13 及び 23.7 µg/kg であった。またグルコース、インスリン又はシメチジンで刺激したときの投

⁸⁾ 加水分解抵抗性 GTP 類縁体

⁹⁾ 複数の試験を併合して評価された (本薬の GH 濃度について 3 試験 (投与 1 時間後) 及び 2 試験 (投与 6 時間後)、インスリン濃度について 3 試験、グルカゴン濃度について 2 試験、ガストリン濃度について 2 試験、オクトレオチドの GH 濃度について 22 試験 (投与 1 時間後) 及び 6 試験 (投与 6 時間後)、インスリン濃度は 8 試験、グルカゴン濃度は 6 試験、ガストリン濃度は 6 試験)。本報告における ID₅₀ 値は、各試験における ID₅₀ 値の平均値として算出された。なお、検討用量の範囲は、本薬について 0~10,000 µg/kg、オクトレオチドについて 0~10,000 µg/kg であった。

与 1 時間後における血中インスリン、グルカゴン及びガストリン濃度が測定された¹⁰⁾結果、ID₅₀ 値（平均値）はそれぞれ本薬で 0.83、74.0 及び 949.0 µg/kg、オクトレオチドで 84.4、1.69 及び 25.7 µg/kg であった。

3.1.2.2 持続投与による血漿中 GH 濃度及び成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）刺激性 GH 分泌に対する作用等（CTD4.2.1.1-6、4.2.1.1-8、4.2.1.1-10）

雄性ラット（各群 6 例）に、本薬（10 µg/kg/h）、オクトレオチド（10 µg/kg/h）又は溶媒¹¹⁾が浸透圧ミニポンプで 14 日間持続皮下投与され、投与前、投与 1、7 及び 14 日後に GHRH を静脈内投与したときの GHRH 投与前後（GHRH 投与前：GHRH 非刺激、GHRH 投与 10 分後：GHRH 刺激）における血漿中 GH、IGF-I 及びグルコース濃度が測定された。その結果、GHRH 非刺激について、血漿中 GH 濃度はいずれの投与群においても定量限界以下であった。溶媒対照群との比較について、血漿中 IGF-I 濃度は本薬群では投与後いずれの時点においても有意な低下が認められたが、オクトレオチド群では投与 1 日後でのみ有意な低下が認められた。血漿中グルコース濃度は本薬群では投与 1 及び 14 日後に有意な上昇が認められたが、オクトレオチド群では投与 1 及び 7 日後に有意な低下が認められた。GHRH 刺激における溶媒対照群との比較について、血漿中 GH 濃度は本薬群では投与後いずれの時点においても有意な低下が認められたが、オクトレオチド群では投与 14 日後のみ有意な低下が認められた。血漿中 IGF-I 濃度は本薬群では投与後のいずれの時点においても有意な低下が認められたが、オクトレオチド群では有意な影響は認められなかった。血漿中グルコース濃度は本薬群では有意な影響は認められなかったが、オクトレオチド群では投与後のいずれの時点においても有意な低下が認められた。

雄性ラット（各群 4～8 例）に、本薬（1、10 及び 50 µg/kg/h、以下同順）、オクトレオチド（1、10 及び 50 µg/kg/h、以下同順）又は溶媒¹²⁾が浸透圧ミニポンプで 7 日間持続皮下投与され、投与前、投与 1 及び 7 日後の血漿中 IGF-I 濃度が測定された結果、投与前値に対する血漿中 IGF-I 濃度の変化率（対照群に対する割合）は、本薬群で投与 1 日後では 54%、29%及び 32%、投与 7 日後では 65%、32%及び 29%、オクトレオチド群で投与 1 日後では 63%、50%及び 32%、投与 7 日後では 89%、90%及び 64% であった。

雄性サル（各群 3 例）に、本薬（0.3 及び 1 µg/kg/h）及びオクトレオチド（0.3 及び 1 µg/kg/h）が浸透圧ミニポンプで 7 日間クロスオーバー法¹³⁾により持続皮下投与され、各剤の投与 4 及び 7 日後における血漿中 GH、IGF-I、インスリン、グルカゴン及びグルコース濃度が測定された。その結果、血漿中 GH 濃度の投与前値との比較について、本薬投与時では 0.3 µg/kg/h 投与 7 日後及び 1 µg/kg/h 投与時ではいずれの時点においても有意な低下が認められたが、オクトレオチド投与時ではいずれの時点においても有意な変化は認められなかった。血漿中 IGF-I 濃度の投与前値との比較について、本薬 1 µg/kg/h 投与時ではいずれの時点においても有意な低下が認められたが、オクトレオチド投与時では有意な変化は認められなかった。血漿中インスリン、グルカゴン及びグルコース濃度について、本薬及びオクトレオチドのいずれの投与時においても明らかな影響は認められなかった。

¹⁰⁾ インスリン濃度測定に際してはグルコース（0.5 g/kg 静脈内投与）が採血 5 分前、グルカゴン濃度測定に際してはインスリン（1 U/kg 静脈内投与）が採血 15 分前、ガストリン濃度測定に際してはシメチジン（30 mg/kg 皮下投与）が採血 2 時間前に前投与された。

¹¹⁾ 生理食塩水

¹²⁾ 滅菌水

¹³⁾ 第 1 期及び第 2 期に本薬又はオクトレオチドが、それぞれ 0.3 µg/kg/h で 1 週間及び 1 µg/kg/h で 1 週間持続皮下投与され、各期の休薬期間は 3 週間とされた。

3.1.2.3 本剤投与時の血漿中 IGF-I 及びグルコース濃度に対する作用等 (CTD4.2.1.1-8)

雄性ラット (各群 6 例) に、本剤 (8 及び 80 mg/kg) 又は溶媒¹⁴⁾が単回皮下投与され、投与 1～49 日後まで経時的に血漿中 IGF-I 及びグルコース濃度が測定された結果、本剤群ではいずれの用量においても投与 49 日後まで溶媒対照群と比較して有意な血漿中 IGF-I 濃度の低下が認められた。血漿中グルコース濃度について、本剤群では溶媒対照群と比較していずれの用量においても投与 1 日後に有意な上昇が認められたが、それ以降有意な変化は認められなかった。

雄性ラット (各群 6 例) に、本剤 (4 及び 8 mg/kg) 又は溶媒¹⁴⁾が単回皮下投与され、投与 1～35 日後まで経時的に血漿中 IGF-I、グルコース、インスリン及びグルカゴン濃度が測定された結果、本剤群のいずれの用量においても投与 1～35 日後まで溶媒対照群と比較して有意な血漿中 IGF-I 濃度の低下が認められた。また、本剤群においていずれの用量においても投与 1 日後に溶媒対照群と比較して血漿中グルコース濃度の上昇、血漿中インスリン及びグルカゴン濃度の低下が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ACTH 分泌及びコルチコステロン分泌抑制作用 (CTD4.2.1.2-1)

雄性ラット (各群 6 例) に、本薬 (1、3 及び 10 µg/kg)、オクトレオチド 10 µg/kg 又は溶媒¹¹⁾が静脈内投与され、その 1 時間後に副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) 0.5 µg/kg が静脈内投与され、CRH 投与 20 分後に血漿中 ACTH 濃度が測定された結果、本薬 1 µg/kg 群では抑制は認められなかった。溶媒対照群に対する抑制率 (平均値 ± 標準誤差) は、本薬 3 及び 10 µg/kg 群で 56 ± 12% 及び 70 ± 5%、オクトレオチド群で 55 ± 6% であった。

また、血漿中 ACTH 濃度の CRH 投与 60 分前から 120 分後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) について、本薬 3 及び 10 µg/kg 群で溶媒対照群と比較して有意な減少が認められたが、オクトレオチド 10 µg/kg 群では有意な違いは認められなかった。血漿中コルチコステロン濃度の AUC について、本薬 3 µg/kg 群のみで溶媒対照群と比較して有意な減少が認められたが、オクトレオチド群では有意な抑制は認められなかった。

3.2.2 血漿中グルコース濃度に対する作用等 (CTD4.2.1.2-2 (参考資料))

雄性ラット (各群 4 例) に、本薬 (0.01、0.1、1 及び 10 µg/kg) 又はオクトレオチド (0.01、0.1、1 及び 10 µg/kg) が単回皮下投与され、投与 1 及び 6 時間後の血漿中グルコース濃度が測定された。その結果、本薬 10 µg/kg 群で投与 1 時間後に投与前値と比較して有意な上昇が認められたが、投与 6 時間後には回復した。本薬 1 µg/kg 以下の群では影響は認められなかった。オクトレオチド群においては、10 µg/kg 群で投与 1 時間後に投与前値と比較して有意な低下が認められたが、投与 6 時間後には回復した。オクトレオチド 1 µg/kg 以下の群では影響は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 受容体結合試験 (CTD4.2.1.3-1 (参考資料))

69 種の受容体に対する本薬の結合親和性が検討された結果、阻害定数 (Ki) 値及び IC₅₀ 値 (以下同順) は、オピオイド µ 型受容体で 0.42 及び 0.55 µmol/L、オピオイド κ 型受容体で 0.041 及び 0.052 µmol/L、グ

¹⁴⁾ マンニトール 45 mg/mL、ポロキサマー 188 2 mg/mL、カルボキシメチルセルロースナトリウム 7 mg/mL

レリン受容体で0.15及び0.26 $\mu\text{mol/L}$ 、5-ヒドロキシトリプタミン(5HT)1A受容体で0.31及び0.81 $\mu\text{mol/L}$ であったが、その他の受容体では本薬1 $\mu\text{mol/L}$ まで50%以上の親和性を示さなかった。

3.3.2 心血管系に対する影響

3.3.2.1 *In vitro* 試験

3.3.2.1.1 hERG チャンネル電流に対する影響 (CTD4.2.1.3-2、4.2.1.3-4 (参考資料))

hERG チャンネルを発現させたヒト胎児腎臓 (HEK) 293 細胞を用いて、本薬 9.5 $\mu\text{mol/L}$ (10 $\mu\text{g/mL}$) 又は溶媒¹⁵⁾のカリウム電流に対する影響が検討された結果、投与前値に対する阻害率 (平均値 $\pm$ 標準誤差) は $12.9 \pm 5.4\%$ 及び $12.3 \pm 6.5\%$ であり、本薬では溶媒対照と比較して有意な変化はなかった。陽性対照 (E-4031: 100 nmol/L) では $93.8 \pm 5.1\%$ の阻害が認められた。また、hERG チャンネルを発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 (10、30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$) 又は溶媒¹⁶⁾のカリウム電流に対する影響が検討された結果、投与前値に対する阻害率 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は本薬 10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ で $8.2 \pm 2.3\%$ 及び $16.8 \pm 2.7\%$ 、溶媒対照で $0.5 \pm 0.5\%$ であり、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で溶媒対照と比較して有意な阻害が認められた。本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ では細胞膜の崩壊が認められたため、評価不能であった。陽性対照 (テルフェナジン: 60 nmol/L) では $81.4 \pm 3.7\%$ の阻害が認められた。

なお、本薬 9.5 $\mu\text{mol/L}$ は、臨床最大用量 (60 mg) 筋肉内投与時の本薬の最高血漿中濃度¹⁷⁾ (C_{max}) の約 388 倍であった。

3.3.2.1.2 ウサギプルキンエ線維を用いた活動電位パラメータに対する影響 (CTD4.2.1.3-3 (参考資料))

ウサギから単離したプルキンエ線維を用いて、本薬 (1、3、10、30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$) 又は溶媒¹⁸⁾の活動電位パラメータ (静止膜電位 (RMP)、最大脱分極速度 (MRD)、活動電位振幅 (APA)、50%及び90%再分極時活動電位持続時間 (APD_{50} 、 APD_{90})) に対する作用が検討された結果、本薬 30 $\mu\text{mol/L}$ までいずれのパラメータに対しても影響は認められず、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ で溶媒処置時と比較して有意な MRD の低下が認められた。

3.3.2.1.3 hERG チャンネル膜輸送に対する影響 (CTD4.2.1.3-7 (参考資料))

hERG 又は hERG 輸送欠損変異体を導入した HEK293 細胞を用いて、本薬 (0.0003~100 $\mu\text{mol/L}$) 又は溶媒¹⁹⁾の hERG チャンネルの膜輸送に対する影響が検討された。その結果、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ で溶媒対照群と比較して有意な影響が認められ、細胞膜輸送阻害作用が示唆されたが、他の濃度では影響は認められなかった。hERG 輸送欠損変異体では本薬による影響は認められなかった。

3.3.2.1.4 ナトリウムチャンネル (Nav1.5)、カルシウムチャンネル (Cav1.2)、遅延整流カリウムチャンネル (KCNQ1/minK) に対する影響 (CTD4.2.1.3-5~6 (参考資料))

Nav1.5 を発現させた HEK293 細胞又は Cav1.2 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細

¹⁵⁾ 0.09%ジメチルホルムアミド含有 0.01%塩酸を 1 mol/LNaOH で pH7.4 に調整。

¹⁶⁾ 0.3%ジメチルスルホキシド含有 HEPE-buffered physiological saline solution

¹⁷⁾ 外国人健康成人を対象とした生物学的同等性試験 (C2111 試験) において本剤 60 mg を単回筋肉内投与したときの血漿中本薬濃度の時間推移に基づき推定した、本剤 60mg を 4 週毎に 1 回反復筋肉内投与したときの推定 C_{max} (25.8 ng/mL)

¹⁸⁾ Tyrode 液

¹⁹⁾ 0.3%ジメチルスルホキシド

胞を用いて、本薬（0.1～50 $\mu\text{mol/L}$ ）又は溶媒²⁰⁾の各イオン電流に対する影響が検討された結果、最大濃度（50 $\mu\text{mol/L}$ ）における阻害率（平均値 $\pm$ 標準偏差）は $22.7\pm 14\%$ 及び $27.0\pm 5\%$ であり、 IC_{50} 値は 50 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。また、KCNQ1/minK を発現させた CHO 細胞を用いて、本薬（0.24～30 $\mu\text{mol/L}$ ）又は溶媒¹⁹⁾のカリウム電流に対する影響が検討された結果、最大濃度（30 $\mu\text{mol/L}$ ）において 45%の増加が認められた。なお、陽性対照（Nav1.5 : amitriptyline、Cav1.2 : nifedipine、KCNQ1/minK : Chromanol 293B）については用量依存的に阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 2、0.6 及び 9.8 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.3.2.1.5 他のイオンチャネルに対する影響（CTD4.2.1.3-8（参考資料））

10 種類のイオンチャネル²¹⁾を発現させた HEK293 細胞又は CHO 細胞を用いて、本薬（10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ （ヒトナトリウム-カルシウム交換体では 3 $\mu\text{mol/L}$ も含む））の各イオン電流に対する影響が検討された結果、ヒトナトリウム-カルシウム交換体に対し有意な阻害が認められたが（ IC_{50} 値 : 21.7 $\mu\text{mol/L}$ ）、その他のイオンチャネルに対する IC_{50} 値は 30 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

3.3.2.2 In vivo 試験

3.3.2.2.1 無麻酔サルにおける心血管系への影響（CTD4.2.1.3-11）

雄性サル（4 例）に、無麻酔下で本薬（0.4、0.8 及び 1.6 mg/kg）又は溶媒²²⁾が漸増的に皮下投与され、投与 48 時間後まで経時的に血圧（平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧）、心拍数及び心電図（PR 間隔、QRS 間隔、Bazett 式で補正した QTc 間隔（QTcB 間隔））に及ぼす影響が検討された結果、いずれの本薬群においても影響は認められなかった。なお、本薬 1.6 mg/kg 投与時の血漿中本薬濃度²³⁾は、臨床最大用量（60 mg）筋肉内投与時の血漿中本薬濃度の C_{max} ¹⁷⁾の約 57～63 倍であった。

3.3.3 呼吸器系に対する影響（CTD4.2.1.3-10）

雄性ラット（各群 6 例）に、本薬（0.8、1.6 及び 4 mg/kg）又は溶媒²²⁾が単回皮下投与され、投与 1、2 及び 4 時間後の呼吸数、分時換気量及び一回換気量が検討された。その結果、本薬 1.6 mg/kg 群の投与 2 及び 4 時間後、並びに 4 mg/kg 群の投与 2 時間後において対照群と比較して有意な呼吸数の低下、1.6 mg/kg 群の投与 4 時間後に分時換気量の低下が認められたが、意義のある変化とは判断されなかった。また、すべての本薬群において、鼻口及び四肢の浮腫が認められた。なお、本薬 4 mg/kg 投与時の血漿中本薬濃度²⁴⁾は、臨床最大用量（60 mg）筋肉内投与時の血漿中本薬濃度の C_{max} ¹⁷⁾の約 71 倍であった。

3.3.4 中枢神経系に対する影響（CTD4.2.1.3-9）

雄性マウス（各群 10 例）に、本薬（0.4、1.2、4 及び 12 mg/kg）又は溶媒²²⁾が単回皮下投与され、投

²⁰⁾ 0.5%ジメチルスルホキシド

²¹⁾ ヒトカルシウムチャネル（hCav3.2）、ヒト環状ヌクレオチド調節性チャネル（hHCN2、hHCN4）、ヒト内向き整流カリウムチャネル（hKir2.1、hKir3.1/hKir3.4）、ヒトアデノシン三リン酸感受性カリウムチャネル（hKir6.2/スルフォニルウレア受容体 2A）、ヒト遅延整流カリウムチャネル（hKvLQT1/hminK）、ヒトカリウムチャネル（hKv1.5、hKv4.3）、ヒトナトリウム-カルシウム交換体（hNCX1）

²²⁾ マンニトール 43.5 mg/mL を含む約 pH4.5 酢酸緩衝液

²³⁾ サルを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験（CTD4.2.3.2-14）及び 39 週間反復皮下投与毒性試験（CTD4.2.3.2-15）において、雄性サルに本薬 1.6 mg/kg を初回投与したときの C_{max} （1469.0～1629.8 ng/mL）

²⁴⁾ ラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験（CTD4.2.3.2-5）において、雄性ラットに本薬 0.8 mg/kg を初回投与したときの C_{max} （364.7 ng/mL）からの予測値

与 24 時間後まで経時的に一般状態及び神経行動学的活動が検討された。その結果、12 mg/kg 群の全例で投与 15 分以内に運動失調及び軽度の自発運動低下が認められ、1/10 例で握力の低下、聴覚反応性低下、眼瞼下垂、正向反射消失及び横臥位が認められたが、いずれも投与 6 時間後までに消失した。また、12 mg/kg 群の投与 1 時間後に対照群と比較して有意な体温低下が認められた。なお、本薬 4 mg/kg 投与時の血漿中本薬未変化体濃度²⁵⁾は、臨床最大用量 (60 mg) 筋肉内投与時の血漿中本薬濃度の C_{max} ¹⁷⁾ の約 156 倍であった。

3.3.5 胆嚢重量に対する影響 (CTD4.2.1.1-5 (参考資料))

雄性マウス (各群 3~4 例) に、本薬 (0.1、1、10 及び 100 µg/kg) 又はオクトレオチド (0.1、1、10 及び 100 µg/kg) が単回皮下投与され、投与 1 時間後に摘出された胆嚢重量が測定された結果、本薬群及びオクトレオチド群のいずれにおいても胆嚢重量の増加が認められた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の sstr 選択性について

機構は、本薬の sstr サブタイプ別の親和性を類薬との比較及び安全性への影響も含めた本薬の作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。先端巨大症及び下垂体性巨人症患者の下垂体腺腫には、sstr2 及び sstr5 (次に sstr1 及び sstr3) が主に発現していることが報告されている (Front Neuroendocrinol 1999; 20: 157-98)。本薬の sstr に対する結合親和性を検討した結果、sstr5 に最も高い親和性を示し、同時に sstr1、sstr2 及び sstr3 にも高い親和性を示した (CTD4.2.1.1-1、4.2.1.1-4)。また、オクトレオチドとの比較において、本薬及びオクトレオチドはいずれも sstr4 に対して親和性を示さず、sstr1、sstr3 及び sstr5 に対して本薬はオクトレオチドの 30、5 及び 39 倍高い親和性を示し、sstr2 に対してはオクトレオチドの 2.5 倍低い親和性を示した (CTD4.2.1.1-1、4.2.1.1-4)。本薬は複数のサブタイプに対して高親和性を示すことから、sstr2 以外の受容体が高発現している患者においても有効な薬剤になり得ると考えられる。

安全性への影響について、ヒト sstr は、広範な組織に発現が認められていると報告されている (表 6) (Nat Rev Drug Discov 2003; 2: 999-1017)。消化管及び膵臓では sstr が恒常的に発現していることから、既存のソマトスタチンアナログと同様、消化管 (下痢、悪心、腹痛等) や高血糖に関連する事象の発現が想定される。本薬は sstr5 に対して高い結合親和性を示すため、特に膵臓においては膵島 β 細胞の sstr5 を介してインスリン分泌を強く抑制することにより、高血糖が生じることが懸念され、実際、臨床試験においても高血糖の発現が認められている。その他、sstr は肝臓、腎臓、主要なリンパ組織や T 細胞及び B 細胞にも発現し、腎臓におけるレニン分泌調節機能や免疫調節機能に関与していること等が報告されていることから (Front Neuroendocrinol 2013; 34: 228-52、Nat Rev Drug Discov 2003; 2:999-1017)、これらの組織及び機能に影響する可能性が考えられるが、臨床試験では関連する有害事象の発現状況について、既存のソマトスタチンアナログとの間に大きな違いはなかった。

²⁵⁾ マウスを用いた 14 日間反復皮下投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-1) において、雄性マウスに本薬 1~5 mg/kg を投与したときの初回投与時の C_{max} (68.08~5033.59 ng/mL) からの予測値

表 6 ヒト組織における sstr サブタイプの分布

sstr1	sstr2	sstr3	sstr4	sstr5
脳、下垂体、膵臓、 胃、肝臓、腎臓	脳、下垂体、膵臓、 リンパ球、血管平滑筋 細胞、胃、腎臓	脳、下垂体、膵臓、 T細胞、胃	脳、膵臓、胃、肺、 胎盤	下垂体、リンパ球系細 胞、膵臓、胃

以上より、本薬ではオクトレオチドと比べ複数のサブタイプに対して高い親和性を示すことから、sstr2 以外の受容体が高発現している患者においても有効な薬剤になり得ると考えられるが、糖代謝への影響が示唆される。

機構は、申請者の回答を了承するが、ヒトの糖代謝に対する影響等については、次項で引き続き検討したいと考える。

3.R.2 糖代謝に対する影響について

機構は、本薬の糖代謝に対する影響について、sstr の膵臓における発現を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットにおいて、本薬は強いインスリン分泌抑制作用を示すが、グルカゴン分泌抑制作用は比較的弱いものに対し、オクトレオチドは強いグルカゴン分泌抑制作用を示すが、インスリン分泌抑制作用は弱かった（CTD4.2.1.1-5）。膵島のインスリン分泌性 β 細胞ではsstr5、グルカゴン分泌性 α 細胞ではsstr2 の発現がより顕著であり（J Endocrinol 2012; 212: 49-60）、sstr2 に選択的なオクトレオチドと比較して、sstr5 に対しても親和性を示す本薬は、sstr5 を介して膵島 β 細胞に対してより強いインスリン分泌抑制作用を示したと考えられる。当該作用の違いにより、オクトレオチドは血中グルコース濃度を上昇させなかったが、本薬は血中グルコース濃度を一過性に上昇させたと考える。

ヒトではラットと同様に、膵島 β 細胞ではsstr5 が、膵島 α 細胞ではsstr2 が主に発現していることが報告されている（J Endocrinol 2012; 212: 49-60）。健康成人を対象に本薬の皮下投与製剤の糖代謝に対する影響を検討したところ（B2107²⁶⁾、B2216 及び B2124 試験）、本薬投与により高血糖が発現したが、肝臓や末梢のインスリン感受性に変化はなく、インスリンやグルカゴン等の減少が認められた。

以上より、ヒトにおいても本剤投与時に血中グルコース濃度上昇が示唆され、その発現機序は既存のソマトスタチンアナログと同様、インスリン及びグルカゴンを主とする血糖調節ホルモンの分泌抑制によるものと示唆された。

機構は、本薬はsstr5 に対しても結合親和性を示すため、sstr5 を介した強いインスリン分泌抑制作用を示す懸念があることから、ヒトの糖代謝に対する影響については、臨床の項で引き続き検討したいと考える（「7.R.2.1 血糖関連事象（高血糖及び低血糖）」の項を参照）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

パシレオチド（本薬）、本薬の¹⁴C標識体又は本剤をマウス、ラット、ウサギ及びサルに皮下、静脈内又は筋肉内投与したときの薬物動態が検討された。また、マウス、ラット、ウサギ及びサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復皮下投与したときの薬物動態が検討さ

²⁶⁾ 外国人健康成人を対象に皮下投与製剤を反復投与したときの血糖値、インスリン及びグルカゴン分泌に及ぼす影響を検討した非盲検用量漸増試験。

れた。血漿中本薬濃度の測定には酵素結合免疫測定（ELISA）法又は放射免疫測定（RIA）法が用いられた。血漿中本薬濃度の定量下限はマウスでは0.6 ng/mL（ELISA法）、ラットでは0.6 ng/mL（ELISA法）又は30 pg/mL（RIA法）、ウサギでは0.6 ng/mL（ELISA法）、サルでは0.6 ng/mL（ELISA法）又は40 pg/mL（RIA法）とされた。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンタ法又は全身オートラジオグラフィ法が用いられた。放射標識された組織中本薬濃度の測定にはHPLC/放射線検出器法が用いられた。代謝物の定量及び同定にはHPLC/放射能検出器法及びHPLC/タンデム質量分析法が用いられた。血清中抗パシレオチド抗体の検出にはELISA法が用いられた。なお、本剤及び製剤B²⁷⁾が投与された試験ではパシレオチドパモ酸塩が用いられ、その他の試験ではパシレオチド二アスパラギン酸塩又はパシレオチド A 塩* が用いられた。本項において、本剤又は製剤B及び本薬における用量及び濃度はパシレオチドとしての量及び濃度で表記した。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収（CTD4.2.2.2-1～3、4.2.2.4-1～2、4.2.3.2-7～8、4.2.3.2-15）

雄性ラット及び雄性サルに本薬、本薬の ¹⁴C 標識体又は本剤を単回皮下、静脈内又は筋肉内投与したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。雄性ラットに本薬 0.05 mg/kg を単回静脈内投与したときの定常状態における分布容積は 0.285 ± 0.0289 L/kg であり、全身クリアランスは 4.23 ± 0.416 L/h/kg であった。

表 7 本薬、本薬の ¹⁴C 標識体又は本剤を単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	ラット							サル	
投与経路	皮下投与				静脈内投与	筋肉内投与		皮下投与	
用量	0.1 mg/kg			1.0 mg/kg	0.05 mg/kg	6.0 mg ^{a)}	6.0 mg ^{b)}	1.0 mg/kg	0.6 mg/kg
種類	A 塩*	二アスパラギン酸塩	パモ酸塩	本薬の ¹⁴ C 標識体	A 塩*	製剤 B	本剤	A 塩*	本薬の ¹⁴ C 標識体
例数	4	4	4	9 ^{d)}	4	20 ^{d)}	20 ^{d)}	3	3
t _{last} (h)	8	8	8	72	8	63 ^{d)}	63 ^{d)}	96	168
t _{max} (h)	0.75 [0.50, 1.0]	2.0 [1.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	4.0	0.08 [0.08, 0.08]	6 ^{e)}	27 ^{e)}	1.0 [0.5, 2.0]	1.0 [0.50, 1.0]
C _{max} (ng/mL)	110 ± 25.4	107 ± 24.4	91.6 ± 13.2	638 ± 177 ^{d)}	238 ± 12.9	44.5	79.0	1220 ± 342	1340 ± 397 ^{d)}
AUC _{last} (ng·h/mL)	358 ± 60.8	420 ± 76.4	413 ± 27.8	5120 ^{d)}	196 ± 18.2	1570	2220	9030 ± 4240	5840 ± 2160 ^{d)}
t _{1/2z} (h)	1.22 ± 0.13	1.30 ± 0.098	1.66 ± 0.42	39.0	1.51 ± 0.294	—	—	—	187 ± 108
BA (%)	91.3 ± 15.4	107 ± 19.6	105 ± 7.05	—	—	85	108	—	102 ± 5.84 ^{b)}

平均値、平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]、—：算出せず

t_{last}：最終測定時間、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{last}：投与後 0 時間～最終測定時間までの血漿中濃度・時間曲線下面積、t_{1/2z}：消失半減期、BA：絶対的バイオアベイラビリティ

a) 実際の用量（平均値）は 5.07 mg、b) 実際の用量（平均値）は 5.66 mg、c) 3 例/時点、d) 5～15 例/時点、e) 単位：days、f) 単位：ngEq/mL、g) 単位：ngEq·h/mL、h) 総放射能の回収率に基づき算出

雌雄ラット（各群 20 例：雌雄各 10 例、2 例/時点）に製剤 B 6 mg 又は本剤 3 及び 6 mg を 4 週毎に 1 回、12 週間反復筋肉内投与したときの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は、いずれの群においても 14～27 日であった。製剤 B 6 mg 群、本剤 3 mg 群及び本剤 6 mg 群（以下同順）における 3 回目投与後の血漿中本薬濃度の C_{max}（平均値）は、雄性ラットでは 2090、3190 及び 4000 ng/mL、雌性ラットでは 3980、2550 及び 3680 ng/mL であり、AUC_{0.083-27 day}（平均値）は、雄性ラットでは 34000、49400 及び 58200 ng·day/mL、雌性ラットでは 46900、36200 及び 59500 ng·day/mL であった。

雄性ラット（各群 10 例、2 例/時点）に本剤 3.125 及び 6.25 mg を 4 週毎に 1 回、24 週間反復筋肉内投与したときの t_{max} は、初回投与時にはいずれの群においても 27 日であり、2 回目投与後以降は 3.125 mg

²⁷⁾ 本剤と B* は同じであるが、C* が異なる徐放性の筋肉内投与製剤

群及び 6.25 mg 群（以下同順）で 0.083 日及び 7 日であった。4 回目投与後にはいずれの群においても血漿中本薬濃度は定常状態に達し、6 回目投与後の $C_{\max}$ は 1740 及び 2050 ng/mL、 $AUC_{0.083-27 \text{ day}}$ は 16200 及び 28400 ng·day/mL であった。

雌雄サル（各群 8 例：雌雄各 4 例）に本薬 0.4、1.6 及び 3.2 mg/kg/日を 39 週間反復皮下投与したときの $t_{\max}$ は、いずれの群においても 0.5～2 時間であった。本薬 0.4、1.6 及び 3.2 mg/kg/日群（以下同順）における投与 35 週後の血漿中本薬濃度の $C_{\max}$ （平均値±標準偏差）は、雄性サルでは 855±44.7、2250±858 及び 4850±1690 ng/mL、雌性サルでは 1150±316、2970±470 及び 5440±2630 ng/mL であり、 $AUC_{0-24 \text{ h}}$ （平均値±標準偏差）は、雄性サルでは 3540±506、11400±2320 及び 28000±8220 ng·h/mL、雌性サルでは 3870±1690、15900±3280 及び 29900±6270 ng·h/mL であった。

4.2 分布（CTD4.2.2.3-1、4.2.2.3-3～4）

雄性有色ラット（10 例、1 例/時点）及び雄性白色ラット（1 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回皮下投与し、有色ラットでは投与後経時的に 336 時間後まで、白色ラットでは 168 時間後に、組織分布の検討を行った。有色ラットにおいて、放射能濃度は多くの組織において投与 3 時間後に最高値を示した。放射能濃度は、投与部位を除いて副腎皮質、腎皮質、骨髄及び血管壁の順に高く、 AUC_{inf} における組織中/血液中放射能濃度比はそれぞれ 588、224、174 及び 149 であった。血液中放射能濃度の半減期は 11 時間であり、投与 24 時間後では定量限界未満であったが、他の大部分の組織における放射能の半減期は 100 時間よりも長かった。有色ラットの投与 336 時間後及び白色ラットの投与 168 時間後における皮膚の放射能濃度は同程度（27.6 及び 32.6 ngEq/g）であった。有色ラットの投与 168 及び 336 時間後並びに白色ラットの投与 168 時間後におけるブドウ膜の放射能濃度はバックグラウンドと同程度であった。

妊娠ラット（妊娠 13 日目及び 18 日目、各 4 例、1 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回皮下投与したとき、 $AUC_{0-24 \text{ h}}$ における胎児/母体血液中放射能濃度比は 13 日目のラットでは 0.06 であり、18 日目のラット胎児における放射能濃度は定量限界未満であった。

妊娠ウサギ（各群 5 例、5 mg/kg/日群のみ 3 例）に妊娠 7～20 日に本薬 0.05、1 及び 5 mg/kg/日を反復皮下投与したとき、妊娠 21 日目における胎児/母体血漿中濃度比はそれぞれ 0.0、0.46 及び 1.0 であった。

本薬の ^{14}C 標識体（各 25～10000 ng/mL）の血漿タンパク結合率（平均値、限外ろ過法）はラットでは 93.0～94.6%、イヌでは 91.9～93.6%、 ^{14}C 標識体（各 100～10000 ng/mL）の血漿移行率（平均値）はラットでは 94.0～106.6%、イヌでは 85.4～88.9%であった（ヒトのデータについては、「6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照）。

4.3 代謝（CTD4.2.2.4-1～3、4.2.2.5-1）

ラット肝ミクロソーム、サル肝ミクロソーム又はラット肝細胞と本薬の ^{14}C 標識体 1 $\mu\text{mol/L}$ をインキュベーションした結果、本薬が 77.1～89.6%認められた。本薬の脱ベンジル化体と推定される放射性の副生成物 P1 は 3.1～6.3%認められた。サル肝ミクロソーム中でのみ、NADPH 依存的な代謝物 P2 が 1.9～4.0%認められた。

雄性ラット（9例）に本薬の ^{14}C 標識体1 mg/kgを単回皮下投与したとき、血漿中放射能濃度の $AUC_{0-72 \text{ h}}$ に占める本薬及び副生成物P1の割合（平均値）は、77%及び2%であった。雄性ラット（3例）に本薬の ^{14}C 標識体1 mg/kgを単回皮下投与したとき、投与後48時間までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率（平均値）は本薬が4.2%、副生成物P1が1.5%であり、糞中の累積排泄率（平均値）は本薬が48%、副生成物

P1が1.3%、代謝物P3が3.4%であった。

雄性サル（3例）に本薬の¹⁴C標識体 0.6 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 24 時間後までの血漿中放射能濃度の AUC_{0-24h} に占める本薬の割合（平均値、以下同様）は 93.1%、本薬のリジン部分の脱アミノ体と推測される代謝物 M27 の割合は 2.7%、その他の代謝物（A25.5 及び A28 を含む）の割合は 4.5% であった。投与 24 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は、本薬が 3.5% であり、投与 72 時間後までの糞中の累積排泄率は、本薬（グルコース抱合体と推測される A22.7 及び A23.5 を含む）が 77.6%、M27 が 8.5%、その他の代謝物（A25.5、A26.7 及び A28 を含む）が 8.5% であった。

4.4 排泄（CTD4.2.2.4-1～2、4.2.2.5-1）

雄性ラット（3例）に本薬の¹⁴C標識体 1 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 72 時間後までの投与放射能に対する尿中及び糞中の累積排泄率（平均値）は 8.9% 及び 74.8% であり、屍体には投与放射能の 8.3% が残存した。雄性サル（3例）に本薬の¹⁴C標識体 0.6 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 168 時間までの投与放射能に対する尿中及び糞中の累積排泄率（平均値）は 6.3% 及び 94.5% であった。

雌性ラット（出産後 8～9 日目、15 例、3 例/時点）に本薬の¹⁴C標識体 1 mg/kg を単回皮下投与したとき、AUC_{inf}における乳汁/血漿中放射能濃度比は 0.28 であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められなかったものと判断した。

5. 毒性試験成績に関する資料及び機構における審査の概略

パシレオチド（本薬）を用いた単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（免疫毒性試験、抗原性試験、不純物に関する試験、光毒性試験、新規添加剤の安全性評価）が提出された。GLP 非適用で実施された一部の試験については、参考資料として提出された。なお、本剤及び製剤 B²⁷が投与された試験ではパシレオチドパモ酸塩が用いられ、その他の試験ではパシレオチド二アスパラギン酸塩が用いられた。本項において、本剤及び本薬における用量及び濃度はパシレオチドの量及び濃度として表記した。以下に主な試験の成績を記述する。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 マウス及びラット単回皮下投与毒性試験（CTD4.2.3.1-1、4.2.3.1-2）

雌雄 NMRI マウスに本薬 0（対照²²⁾）、15 及び 30 mg/kg が単回皮下投与された。死亡例は認められず、30 mg/kg 群の雌 1/3 例で認められた投与部位の痂皮を除き、本薬投与に起因する変化は認められなかったことから、マウスにおける概略の致死量は 30 mg/kg 超と判断された。

雌雄 Wistar ラットに本薬 0（対照²²⁾）、15 及び 30 mg/kg が単回皮下投与された。死亡は認められず、本薬群で投与部位のびらん及び体重減少が認められたが、その他の剖検所見は認められなかったことから、ラットにおける概略の致死量は 30 mg/kg 超と判断された。

5.1.2 サル単回筋肉内投与毒性試験（CTD4.2.3.2-18）

雌雄カニクイザルに本剤 0 (対照²⁸⁾)、5 及び 30 mg/kg が単回筋肉内投与された。本剤 0 及び 30 mg/kg 群には 9 週間の休薬期間が設定され、回復性が評価された。

本剤群で心拍数の減少、脾臓重量の減少、盲腸粘膜陰窩の蛋白質様物質の蓄積、胸腺のリンパ球枯渇、顆粒状物質の蓄積を伴う投与部位の慢性炎症、30 mg/kg 群では血中総ビリルビン及び血中尿素の増加が認められた。休薬期間終了時には、いずれの変化も回復性又は回復傾向が認められた。

以上より、無毒性量は 30 mg/kg と判断された。

なお、単回投与における本剤 30 mg/kg 投与時の血漿中本薬濃度の曝露量 (AUC_{0-t}) は、雄で 7666 ng·day/mL、雌で 6083 ng·day/mL であり、臨床最大用量 (60 mg) 投与時の曝露量²⁹⁾のそれぞれ約 17 及び 13 倍であった。

5.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラットでは最長 26 週間、サルでは最長 39 週間の反復投与毒性試験が実施された。本薬の主な標的器官は下垂体、甲状腺、脾臓、雌生殖器、血管、リンパ及び造血組織、骨、肝臓、消化管、血液凝固系であり、認められた変化はソマトスタチンアナログとしての薬理作用に起因する変化であった³⁰⁾。投与局所の変化を除き、投与経路 (皮下、筋肉内、静脈内) による毒性プロファイルに違いはなかった。

5.2.1 ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-9)

用量設定試験では、雌雄 Wistar ラットに本薬 0 (対照³¹⁾)、0.05、0.15、0.3、0.5、1.5 及び 4.5 mg/kg/日が 1 日 1 回、1~4 日間³²⁾漸増して静脈内投与された。

0.05 mg/kg/日以上で投与時に局所性及び全身性チアノーゼ、呼吸困難並びに活動性低下等の一般状態の変化が認められ、0.15 及び 0.3 mg/kg/日投与時では、投与 2~4 日後に鼻及び四肢の腫脹も認められた。また、4.5 mg/kg/日投与時に 1/1 例が投与 20 分後に切迫屠殺された。

主試験では、雌雄 Wistar ラットに本薬 0 (対照³¹⁾)、0.015、0.05 及び 0.15 mg/kg/日が 1 日 1 回、17~18 日間静脈内投与された。0.015 mg/kg/日以上で網状赤血球数の減少、0.05 mg/kg/日以上で尾のチアノーゼ、血中総蛋白、アルブミン、総ビリルビン及び尿素の減少、血中コレステロール及びトリグリセリドの増加、0.15 mg/kg/日群で全身性チアノーゼ、呼吸困難、横臥位、活動性低下、眼の紅斑 (網膜暗赤色化)、鼻腫脹及び耳の紅斑 (赤色化)、胸腺重量の減少及び子宮重量の増加、下垂体好酸性細胞 (成長ホルモン分泌細胞) の細胞質減少、胸腺の萎縮、脾臓の髄外造血低下、胸骨又は大腿骨骨髓の細胞密度低下、子宮角拡大、膣の粘膜過形成又は肥大が認められた。0.015 mg/kg/日群で認められた網状赤血球数の減少は軽微な変化であり、病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義のない変化と判断された。

以上より、無毒性量は 0.015 mg/kg/日と判断された。

28) プラセボを臨床試験と同じ分散液に懸濁して投与された。

29) 外国人健康成人を対象とした生物学的同等性試験 (C2111 試験) において本剤 60 mg を単回筋肉内投与したときの血漿中本薬濃度の時間推移に基づき推定した、本剤 60 mg を 4 週毎に 1 回反復筋肉内投与したときの定常状態の AUC_{0-t} (463 ng·d/mL)

30) 開発初期に実施された試験では、薬理学的作用に伴う変化の機序が不明であったことから、薬理学的作用に関連する変化も含め毒性和判断されたが、開発の進行に伴い、本薬の薬理学的作用に関連するすべての作用を毒性と判断するのではなく、薬理学的作用機序との関連性や回復性等も考慮し、毒性評価が実施されている。

31) マンニトール 49.5 mg/mL を含む pH4.3 石炭酸溶液

32) 0.05、0.5、1.5 及び 4.5 mg/kg/日が 1 日間、0.05 mg/kg/日が 2 日間、0.15 及び 0.3 mg/kg/日が 4 日間静脈内投与された。

5.2.2 サル 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-17)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (対照³¹⁾)、0.015、0.075 及び 0.15 mg/kg/日が 1 日 1 回、2 週間静脈内投与された。

本薬群で顔面皮膚紅潮、0.075 mg/kg/日以上で横臥位 (投与中及び投与直後)、0.15 mg/kg/日群で、興奮、散瞳及び努力性呼吸、体重増加抑制、摂餌量減少、甲状腺 (上皮小体を含む) の重量減少が認められた。

以上より、最大耐量は 0.15 mg/kg/日と判断された。

5.2.3 ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-5)

雌雄 Wistar ラットに本薬 0 (対照²²⁾)、0.008 及び 0.08mg/kg/日が 1 日 2 回並びに 0.8 mg/kg/日が 1 日 1 回及び 1 日 2 回、4 週間皮下投与された。本薬 0 及び 0.8 mg/kg/日 (1 日 1 回及び 1 日 2 回) 群には 8 週間の休薬期間が設定され回復性が評価された。

本薬群で耳介紅潮、鼻口部腫脹、尾端暗色化、副腎、脾臓及び胸腺の重量減少、脾臓のリンパ球枯渇、脾臓外分泌腺の腺房内チモゲン顆粒の変動、下垂体末端部の好酸性低下、血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアルカリホスファターゼ (ALP) の増加、血中総蛋白、アルブミン、グロブリン及びトリグリセリドの減少、0.08 mg/kg/日以上で体重増加抑制又は体重減少、血中ナトリウム、クロール及びコレステロールの増加、血中クレアチニン、カルシウム及び IGF-I の減少、骨髄の細胞密度低下、脾臓の髄外造血低下、副腎皮質の単細胞壊死、0.8 mg/kg/日 (1 日 1 回及び 1 日 2 回) 群で摂餌量の減少、下垂体、肝臓及び卵巣の重量減少、投与部位における筋肉の変性及び再生、卵巣の間質細胞の過形成、血中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及び尿素の増加、血中リンの減少、0.8 mg/kg/日 (1 日 1 回) 群で四肢の腫脹及び軽度の自発運動の低下が認められた。休薬期間終了時ではいずれの変化も回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 0.008 mg/kg/日未満と判断された。

5.2.4 ラット 26 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-6)

雌雄 Wistar ラットに本薬 0 (対照²²⁾)、0.008、0.024、0.08 及び 0.24 mg/kg/日が 1 日 1 回、26 週間皮下投与された。0.08 mg/kg/日群の雄については、投与後 6 週目から投与量が 0.24 mg/kg/日に増量された。本薬 0 及び 0.24 mg/kg/日群には 8 週間の休薬期間が設定され、回復性が評価された。

本薬群で体重増加抑制、血中蛋白 (主にグロブリン)、グルコース、トリグリセリド、コレステロール、及び IGF-I の減少、0.024 mg/kg/日以上で白血球数及びリンパ球数の減少、下垂体前葉好酸性細胞及び成長ホルモン分泌細胞の細胞質量減少、プロトロンビン時間の延長傾向、卵巣重量の減少、0.08 mg/kg/日以上で好中球数、単球数、下垂体、脾臓及び肝臓重量の減少、脾臓のリンパ球枯渇及び髄外造血低下、骨髄の細胞密度低下、子宮角の液貯留及び子宮拡大、卵巣の黄体数減少、膣粘膜の過形成又は肥厚及びそれに伴う粘液産生亢進、0.24 mg/kg/日群で体重増加抑制、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、子宮重量の増加が認められた。休薬期間終了時では、本薬群の雄で血中コレステロール、トリグリセリド及び α -1 グロブリンの減少が認められたが、その他の所見については回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 0.024 mg/kg/日³³⁾と判断された。

投与 22 週目における 0.024 mg/kg/日群の血漿中本薬濃度の曝露量 (AUC_{0-28 day}) は雄で 111.9 ng・day/mL、雌で 51.7 ng・day/mL であり、臨床最大用量 (60 mg) 投与時の曝露量²⁹⁾のそれぞれ 0.24 倍及び 0.11 倍であった。

5.2.5 サル 4 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-13~14)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (対照²²⁾)、0.4、0.8 及び 1.6 mg/kg/日が 1 日 2 回、4 週間皮下投与された。本薬 0 及び 1.6 mg/kg/日群には 8 週間の休薬期間が設定され、回復性が評価された。

0.4 mg/kg/日以上群で投与部位における筋肉の変性及び再生、0.8 mg/kg/日以上群で炎症の程度の増悪が認められたが、その他に投薬に関連する変化は認められなかった。休薬により投与部位の所見に回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 1.6 mg/kg/日と判断された。

また、雌雄カニクイザルに本薬 0 (対照²²⁾)、1.6、3.2 及び 6.4 mg/kg/日が 1 日 1 回、4 週間皮下投与された。本薬 0 及び 6.4 mg/kg/日群には 4 週間の休薬期間が設定され、回復性が評価された。

本薬群で GH の減少、甲状腺重量の減少、硬い糞便状物質による大腸拡張、盲腸及び結腸粘膜陰窩の蛋白様物質の蓄積並びに散発的な好酸球及びリンパ球浸潤、甲状腺の濾胞小型化、濾胞上皮菲薄化及び泡沫状細胞質、骨髓の細胞密度低下、下垂体前葉の好酸性増加、3.2 mg/kg/日以上群で投与部位における皮膚の腫脹、発赤、痂皮形成、肥厚等、6.4 mg/kg/日群で血中グルカゴンの減少が認められた。休薬期間終了時には、雄で下垂体及び骨髓の病理組織学的所見、雌で血中グルカゴンの減少が認められたが、その他の所見については回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 1.6 mg/kg/日未満と判断された。

5.2.6 サル 39 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-15)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (対照²²⁾)、0.4、1.6 及び 3.2 mg/kg/日が 1 日 1 回、39 週間皮下投与された。本薬 0 及び 3.2 mg/kg/日群には 4 週間の休薬期間が設定され、回復性が評価された。

本薬群で硬い糞便状物質による大腸拡張、甲状腺重量の減少、下垂体前葉の好酸性増加、甲状腺濾胞小型化、投与部位の浮腫、炎症、線維化及び出血、1.6 mg/kg/日以上群で盲腸及び結腸粘膜陰窩の蛋白様物質、下垂体前葉の蛋白様物質を伴う空胞化、3.2 mg/kg/日群で投与部位皮膚の腫脹、発赤、痂皮形成及び肥厚が認められた。休薬期間終了時には、いずれの所見にも回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 1.6 mg/kg/日と判断された。

投与 35 週目における 1.6 mg/kg/日投与群の血漿中本薬濃度の曝露量 (AUC_{0-28 day}) は、雄で 13266 ng・day/mL、雌で 18572 ng・day/mL であり、臨床最大用量 (60 mg) 投与時の曝露量²⁹⁾のそれぞれ約 28 及び 40 倍であった。

5.2.7 ラット 12 週間反復筋肉内投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-8)

³³⁾ 申請者は、ラットの 26 週間反復投与毒性試験の 0.024 mg/kg/日群でみられた変化の多くは、ソマトスタチンアナログの過剰な薬理学的作用に基づく変化であり、予期しえない重篤な毒性を示す用量ではないと判断されたことから、0.024 mg/kg/日群の投与 22 週目における血漿中本薬濃度の曝露量 (AUC_{0-28 day} : 雄 872.7 ng・day/mL、雌 653.3 ng・day/mL) と臨床最大用量 (60 mg) 投与時の曝露量も比較し、それぞれ 1.9 倍及び 1.4 倍であったと考察している。

雌雄 Wistar ラットに对照¹⁴⁾、製剤 B 6 mg、並びに本剤 3 mg 及び 6 mg が 4 週毎に 1 回、12 週間筋肉内投与された。また、各群では 21 週間の休薬期間が設定され、回復性が評価された。

両製剤群で体重増加抑制又は体重減少、摂餌量の減少、投与部位の紅斑、血小板数及びフィブリノゲンの低値、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 延長、血中総ビリルビン、A/G 比及びリンの増加、血中総蛋白、アルブミン、グロブリン及びカルシウムの減少、尿量減少、副腎、下垂体及び甲状腺の重量減少、副腎束状帯の萎縮及び球状帯の空胞化、骨の萎縮 (上腕骨：第一海綿骨、胸骨：第一海綿骨及び緻密骨)、下垂体前葉の萎縮、甲状腺濾胞上皮細胞の萎縮、投与部位の肉芽腫性炎が認められた。休薬期間終了時には、血中カルシウム及びリンの変化及び投与部位の肉芽腫性炎を除き、回復性又は回復傾向が認められた。

以上より、製剤 B 及び本剤の無毒性量はそれぞれ 6 及び 3 mg 未満と判断された。

5.2.8 ラット 24 週間反復筋肉内投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-7)

雄性 Wistar ラットに、本剤 0 (对照 1¹⁴⁾)、0 (对照 2³⁴⁾)、3.125 mg 及び 6.25 mg が 4 週毎に 1 回、24 週間筋肉内投与された。各群には 14 週間及び 21 週間の休薬期間が設定され、回復性が評価された。

本剤群で体重減少又は体重増加抑制、摂餌量減少、リンパ球数及び血小板数の減少、血中フィブリノゲン、グロブリン、クレアチニン、カルシウム及びリンの減少、血中コレステロール、クロール及び尿素の増加、下垂体前葉の好酸性低下、脾臓のチモーゲン顆粒増加、甲状腺の濾胞上皮細胞の菲薄化を伴う濾胞拡大、脛骨及び大腿骨の骨端板下での骨新生の低下、骨髄の細胞密度低下並びに投与部位に好酸性顆粒状物質を含有する巨細胞やマクロファージを有した肉芽腫が認められた。また、6.25 mg 群では、血中ナトリウム、AST 及び ALP の増加が認められた。休薬期間終了時には、いずれの所見にも回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 3.125 mg と判断された。

本剤 3.125 mg 投与時の血漿中本薬濃度の曝露量³⁵⁾ (AUC_{0-t}) は、620.8 ng・day/mL であり、臨床最大用量 (60 mg) 投与時の曝露量²⁹⁾の約 1.3 倍であった。

5.3 遺伝毒性試験 (CTD4.2.3.3.1-1~2、4.2.3.3.2-1)

細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験及びラットを用いる皮下投与骨髄小核試験が実施され、本薬は遺伝毒性を示さないと判断された。

5.4 がん原性試験

5.4.1 CB6F1/Tg.rasH2 マウス 26 週間皮下投与がん原性試験 (CTD4.2.3.4.2-3)

雌雄 CB6F1/Tg.rasH2 マウスに本薬 0 (对照²²⁾)、0.5、1 及び 2.5 mg/kg/日が 1 日 1 回、26 週間皮下投与された。また、陽性対照として、雌雄 CB6F1/Tg.rasH2 マウスに N-メチル-N-ニトロソウレア 75 mg/kg が 1 日目に単回腹腔内投与された。

本薬投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。非腫瘍性病変として、本薬群で脾臓腺房細胞におけるチモーゲン顆粒の増加、投与部位の皮下に炎症、出血、線維化及び皮筋再生の発現頻度の増

34) プラセボを溶媒 (マンニトール 45 mg/mL、ポロキサマー 188 2 mg/mL、カルボキシメチルセルロースナトリウム 7 mg/mL) に懸濁して投与された。

35) 定常状態における曝露量は、免疫原性により変化している可能性があるため、抗薬物抗体の影響がより少ないと考えられる初回投与後の曝露量について比較された。

加が認められた。なお、陽性対照群では、多中心性リンパ腫、前胃及び皮膚の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、子宮内膜間質ポリープ、小腸腺癌、ハーダー腺の腺腫及び腺癌の発現率増加が観察され、試験系の妥当性が確認された。

以上より、非発がん用量は 2.5 mg/kg/日と判断された。

5.4.2 ラット 104 週間皮下投与がん原性試験 (CTD4.2.3.4.1-1)

雌雄 Wistar ラットに本薬 0 (対照²²⁾)、0.01、0.05 及び 0.3 mg/kg/日が 1 日 1 回、104 週間皮下投与された。

本薬投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。非腫瘍性病変として、本薬群で投与部位の皮筋変性の発現頻度増加が認められた。

以上より、非発がん用量は 0.3 mg/kg/日と判断された。

投与 39 週目における 0.3 mg/kg/日投与群の血漿中本薬濃度の曝露量 (AUC_{0-28 day}) は、雄で 4643 ng·day/mL、雌で 2217 ng·day/mL であり、臨床最大用量 (60 mg) 投与時の曝露量²⁹⁾のそれぞれ約 10 及び 5 倍であった。

5.5 生殖発生毒性試験

5.5.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD4.2.3.5.1-1)

雌雄 Wistar ラットに本薬 0 (対照²²⁾)、0.1、1 及び 10 mg/kg/日が、雄では交配 28 日前から交配期間中及び剖検日まで、雌では交配 14 日前から交配期間及び妊娠 6 日目まで皮下投与された。

一般毒性所見として、本薬群で投与部位の創傷、切り傷、掻き傷、痂皮形成及び脱毛、体重増加抑制又は体重減少、摂餌量の減少、1 mg/kg/日以上で足及び鼻の腫脹、耳の紅潮、尾の紫色化、10 mg/kg/日群で活動性低下、立毛及び被毛の汚れ、肛門及び生殖器周辺の汚れ、糞便異常が認められた。

生殖機能への影響として、雌では、本薬群で着床数及び生存胎児数の減少、1 mg/kg/日以上で発情周期異常 (延長及び非周期性)、黄体数の減少が認められたが、雄では毒性所見は認められなかった。

以上より、無毒性量は、雄親動物では一般毒性に対して 0.1 mg/kg/日、生殖機能に対して 10 mg/kg/日、雌親動物では一般毒性及び生殖機能並びに初期胚発生に対しては 0.1 mg/kg/日未満と判断された。

5.5.2 ラット胚・胎児発生に関する試験 (CTD4.2.3.5.2-2)

妊娠 Wistar ラットに本薬 0 (対照²²⁾)、1、5 及び 10 mg/kg/日が妊娠 6～17 日まで皮下投与された。

母動物への影響として、10 mg/kg/日群の 1/24 例が鼻腫脹、活動性低下、糞排泄減少、軟便、被毛汚れ、重度の体重及び摂餌量減少等を呈し、投与 5 日目 (妊娠 10 日目) に死亡した。また、本薬群で足及び鼻の腫脹、体重増加抑制又は体重減少、摂餌量の減少、5 mg/kg/日以上で活動性低下、投与部位の創傷、痂皮形成、脱毛、被毛の汚れ、皮膚の変色、10 mg/kg/日群で糞排泄減少、軟便、早期及び総吸収胚の増加、生存胎児数及び胎児体重の減少、異常回転肢の発現増加が認められた。

以上より、無毒性量は、生殖機能及び胚・胎児発生に対して 5 mg/kg/日、母動物の一般毒性に対して 1 mg/kg/日未満と判断された。

妊娠 17 日目における 5 mg/kg/日群の血漿中本薬濃度の曝露量 (AUC_{0-28 day}) は、29860 ng·day/mL であり、臨床最大用量 (60 mg) 投与時の曝露量²⁹⁾の約 64 倍であった。

5.5.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (CTD4.2.3.5.2-4)

妊娠 NZW ウサギに本薬 0 (対照²²⁾)、0.05、1 及び 5 mg/kg/日が妊娠 7～20 日まで皮下投与された。

母動物への影響として、5 mg/kg/日群の 2/19 例が便の減少、軟便、無便、体重減少、摂餌量減少等を呈し、投与 9～10 日目 (妊娠 15～16 日目) に死亡あるいは切迫屠殺された。生存例では、本薬群で摂餌量の減少、1 mg/kg/日以上群で糞及び尿排泄減少、粘液便、無便、無尿、体重増加量の減少、5 mg/kg/日群で体重の減少、流産が認められた。

胚・胎児発生への影響として、1 mg/kg/日以上群で早期吸収胚の増加、胎児体重減少、前肢指骨未骨化の増加、5 mg/kg/日群で生存胎児数の減少、距骨未骨化の増加、全吸収胚が認められたが、胎児の外表及び内臓検査では本薬投与に関連した所見は認められなかった。

以上より、無毒性量は母動物及び胚・胎児発生に対していずれも 0.05 mg/kg/日³⁶⁾と判断された。

妊娠 20 日目における 0.05 mg/kg/日投与群の血漿中本薬濃度の曝露量 (AUC_{0-28 day}) は、133 ng・day/mL であり、臨床最大用量 (60 mg) 投与時の曝露量²⁹⁾の約 0.29 倍であった。

5.5.4 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD4.2.3.5.3-1)

妊娠 Wistar ラットに本薬 0 (対照²²⁾)、2、5 及び 10 mg/kg/日が妊娠 6 日から分娩後 21～23 日まで皮下投与された。

母動物への影響として、一般状態の悪化 (眼瞼下垂、立毛、筋緊張度低下、活動性低下、呼吸数の異常、異常歩行、円背位、足腫脹等) により、5 mg/kg/日群の雌 1 例が妊娠 9 日に、10 mg/kg/日群の雌 3 例がそれぞれ妊娠 9 日、妊娠 12 日及び分娩後 3 日に切迫屠殺された。

本薬群では一般状態変化 (活動性低下、円背位、立毛、鼻口部・四肢及び足の腫脹等)、投与部位又はその周囲の被毛菲薄化、痂皮形成及び皮膚病変、体重減少、摂餌量減少、5 mg/kg/日以上群で投与部位皮膚の痂皮又は潰瘍が顕著に認められたが、母動物の生殖機能 (出産率、妊娠期間等) に対する本薬投与の影響は認められなかった。

出生児 (F1) への影響として、本薬群で出生時体重の減少が認められたが、8 週齢以降に対照群との差は認められなかった。また、体重の減少に関連して耳介開展の軽度の遅延が認められた。なお、視覚機能、身体発達、運動機能、感覚機能、学習及び記憶、生殖機能並びに剖検に本薬投与に関連する影響は認められなかった。

以上より、無毒性量は母動物及び出生児ともに、2 mg/kg/日未満と判断された。

5.6 局所刺激性試験

5.6.1 ウサギ眼刺激性試験 (CTD4.2.3.6-1)

雌 NZW ウサギの右眼結膜嚢に本薬約 12 mg が投与された。同一動物の無処置の左眼が対照として用いられた。

3/3 例で結膜紅潮 (適用 72 時間後まで) 及び分泌物 (適用 1 時間後のみ)、2/3 例で結膜浮腫 (適用 1 時間後のみ) が認められたが、本薬に懸念すべき刺激性はないと判断された。

5.6.2 ウサギ皮膚一次刺激性試験 (CTD4.2.3.6-2)

³⁶⁾ 申請者は、ウサギの胚・胎児毒性試験では安全域が認められなかったが、本試験の毒性用量である 1 mg/kg/日は、予備試験では胚・胎児への影響が認められなかったことを考慮し、本動物種の胚・胎児に対する無毒性量は 1 mg/kg/日に近似していると考え、1 mg/kg/日投与群の血漿中本薬濃度の曝露量 (AUC_{0-28 day}: 2224 ng・day/mL) に基づく曝露量比は約 4 倍であったと考察している。

雌 NZW ウサギの背部皮膚に本薬 0.5 g が 4 時間投与された。同一動物の背部皮膚に同様の処置がなされ、対照として用いられた。

本薬を投与した後、除去後 24 時間まで、1/2 例の動物で極めて軽度の紅斑が認められたが、いずれの動物にも浮腫は認められなかったことから、本薬は皮膚刺激性を示さないと判断された。

5.6.3 ラット筋肉内投与局所刺激性試験 (CTD4.2.3.6-3～5)

雄 SD ラット [本剤 0 (対照²⁸⁾) 及び 5 mg]、雄 Wistar ラット [本剤 0 (対照²⁸⁾) 及び 6 mg]、雄 NZW ウサギ [本剤 0 (対照²⁸⁾)、28、34 又は 40 mg] を用いた筋肉内投与局所刺激性試験が実施され、対照群及び本剤群のいずれの投与部位においても炎症又は異物反応が認められた。したがって、本剤投与の忍容性は良好と判断された。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 免疫毒性試験 (CTD4.2.3.7.2-1)

雌雄 Wistar 系ラットに本薬 0 (対照²²⁾)、0.08、0.24 及び 0.8 mg/kg/日が 1 日 1 回、28 日間皮下投与された。

0.08 mg/kg/日以上で骨髄の造血細胞密度低下及び脂肪組織増加、0.24 mg/kg/日以上で体重、体重増加量及び摂餌量の減少、脾臓の総リンパ球数、総 T リンパ球 (CD3+)、ヘルパー T リンパ球 (CD3+/CD4+/CD8a-)、細胞傷害性 T リンパ球 (CD3+/CD4-/CD8a+)、ナチュラルキラーリンパ球 (CD3-/CD161a+) 及び B リンパ球 (CD45RA+) の用量依存的な減少、0.8 mg/kg/日群で頭部、鼻口部及び四肢の腫脹の発現頻度増加が認められた。0.08 mg/kg/日群で認められた変化は本薬の薬理作用に起因する軽微から軽度の変化であることから毒性変化ではないと判断された。

以上より、無毒性量は 0.08 mg/kg/日と判断された。

5.7.2 不純物に関する試験 (CTD4.2.3.7.6-1～6、4.2.3.7.6-7～8)

原薬中に含まれる不純物 (類縁物質 A*、類縁物質 B*、類縁物質 C*、類縁物質 D*) 及び製剤中に含まれる不純物 (類縁物質 E*、類縁物質 F*) について、不純物を含有した原薬又は不純物を添加した原薬を用いた遺伝毒性試験及び反復投与毒性試験が実施された。これらの試験の結果、いずれの不純物も設定された規格値までの安全性に懸念はないと判断された。

5.7.3 光安全性評価 (CTD4.2.3.7.7-1)

本薬の光毒性が評価され、本薬は光毒性を示さないと判断された。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 生殖発生毒性について

機構は、ラット胚・胎児発生に関する試験 (CTD4.2.3.5.2-2) の 10 mg/kg/日群で異常回転肢の発現増加が認められたことを踏まえ、本薬の催奇形性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。試験実施施設における背景値としてラット胚・胎児発生に関する 14 試験の対照群における異常回転肢の発生は、母体で 0～5 例 (0～21.7%)、胎児で 0～14 例 (0～6.1%) であった。本薬のラット胚・胎児発生に関する試験における異常回転肢の発現率は、対照群、本薬 1 mg/kg/日群、5 mg/kg/日群及び 10 mg/kg/日群 (以下同順) の母体で 4/25 例 (16%)、0/25 例 (0%)、5/23 例 (21.7%)

及び 6/24 例 (28.6%)、胎児で 5/215 例 (2.3%)、0/200 例 (0%)、6/217 例 (2.8%) 及び 13/176 例 (7.4%) であり、施設背景値と比較すると、10 mg/kg/日群の胎児での発現率は背景値とほぼ同程度の値であったが、母体での発現率は背景値をわずかに上回り、対照群との間に有意な差が認められた。しかしながら、異常回転肢は背景値や本薬のラット胚・胎児発生に関する試験における対照群の発現頻度から推察されるように、ラットでは一般的に観察される異常であること、当該所見以外に本薬の投与に関連すると考えられる外表異常、骨格異常及び内臓異常が認められないこと、本薬のラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響に関する試験 (CTD4.2.3.5.3-1) においても F1 出生児に当該異常がみられないことから、異常回転肢の増加は本薬に起因した変化ではなく、本薬に催奇形性はないと判断した。

機構は、ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験 (CTD4.2.3.5.3-1、4.2.3.5.2-4) において認められた吸収胚の増加について、その発現機序及びヒトにおける安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験における母動物では体重減少、体重増加量抑制、摂餌量の減少及び無食、便の減少、軟便、粘液便又は無便の事象に加え死亡例も認められており、明らかな母動物毒性が認められたことから、吸収胚の増加は、本薬による直接的な胚致死作用によるものではなく、母動物への影響を介した二次的影響と考える。しかしながら、妊婦におけるリスクは明らかでないことから、添付文書において注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。異常回転肢の増加について、ラットで認められる一般的な異常であり、他の関連項目や試験において当該異常がみられないことから、本薬に起因した変化ではなく、本薬に催奇形性はないと判断する申請者の見解に特段の問題はない。吸収胚の増加について、ウサギの胚・胎児発生に関する試験における無毒性量での安全域が約 0.29 倍であることを踏まえると、妊婦におけるリスクを考慮し、添付文書において注意喚起を行うとする申請者の考えは妥当と判断した。

5.R.2 甲状腺及び副腎皮質への影響について

機構は、甲状腺において濾胞上皮菲薄化、濾胞の拡大又は小型化が認められていることから、発現機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットでは、24 週間反復筋肉内投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-7) において、検討した最低用量である本剤 3.125 mg 以上の群で甲状腺の濾胞上皮菲薄化及び濾胞拡大が認められた。また、サルでは、4 週間反復皮下投与 (1 日 1 回) 毒性試験 (CTD4.2.3.2-14) において、検討した最低用量である本薬 1.6 mg/kg/日以上以上の群で甲状腺の濾胞上皮菲薄化及び濾胞小型化が、39 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-15) において、検討した最低用量である本薬 0.4 mg/kg/日以上以上の群で甲状腺の濾胞小型化が認められた。

ソマトスタチン及びそのアナログは内分泌及び外分泌の抑制系の制御因子であり、甲状腺刺激ホルモンを含む複数のホルモンの分泌を低下させる。濾胞上皮の菲薄化及び濾胞拡大は、甲状腺刺激ホルモンの分泌低下により濾胞上皮におけるサイロキシン及びトリヨードサイロニンの合成・分泌が低下した結果、濾胞中コロイドの蓄積を生じたことで認められたものとする。また、甲状腺濾胞の小型化は、濾胞上皮からのコロイド産生の低下により引き起こされたものとする (Am J Physiol 1995; 268: E558-64)。

以上より、当該試験で認められた甲状腺の変化は、ソマトスタチンアナログによる甲状腺刺激ホルモンの分泌抑制に関連する変化であるとする。

甲状腺に影響が認められた最低用量における血漿中本薬濃度の曝露量 (AUC) は臨床最大用量 (60 mg) 投与時の曝露量のラットで 1.3 倍、サルで 10～18 倍であること、本剤投与中はヒトにおいて複数の下垂体ホルモンの分泌が抑制される恐れがあることを踏まえ、必要に応じて下垂体機能検査を行う旨を注意喚起する予定である。

機構は、副腎皮質において単細胞壊死、束状帯の萎縮、球状帯の空胞化等の変化が認められていることから、発現機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-5) において、検討した最低用量である本薬 0.08 mg/kg/日以上以上の群で副腎皮質単細胞壊死、ラット 12 週間反復筋肉内投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-8) において、検討した最低用量である本剤 3 mg 以上の群で副腎束状帯の萎縮、球状帯の空胞化が認められた。サルでは当該関連事象は認められなかった。

ソマトスタチンは、下垂体前葉で産生・分泌される副腎皮質刺激ホルモンの分泌を抑制する。ラットでは下垂体前葉除去後に副腎皮質で細胞死がみられるが、これは副腎皮質刺激ホルモンの刺激低下に伴い生じると考えられており、上記のラットを用いた毒性試験でみられた副腎皮質単細胞壊死も同様の機序により引き起こされたものとする。また、副腎皮質刺激ホルモンの分泌が抑制されることにより、副腎皮質細胞中におけるホルモンの保持及び蓄積がおこり、その結果、副腎球状帯細胞において空胞化が観察されたと考える。

以上より、当該試験で認められた副腎皮質の変化は、ソマトスタチンアナログによる副腎皮質刺激ホルモンの分泌抑制に関連する変化であるとする。

副腎に影響が認められた最低用量における血漿中本薬濃度の曝露量 (AUC) は臨床最大用量 (60 mg) 投与時の曝露量の 2.5 倍であること、本剤投与中はヒトにおいて複数の下垂体ホルモンの分泌が抑制される恐れがあることを踏まえ、必要に応じて下垂体機能検査を行う旨を注意喚起する予定である。

機構は、毒性学的観点から申請者の回答を了承するが、ヒトの甲状腺及び副腎皮質機能に対する影響については、臨床の項において引き続き検討したいと考える（「7.R.2.8 下垂体機能への影響」の項を参照）。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の臨床開発においては、パシレオチド二アスパラギン酸塩を有効成分とする皮下投与製剤とパシレオチドパモ酸塩を有効成分とする徐放性の筋肉内投与製剤が使用され、主な臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 8 のとおりであった。国内臨床試験 (G1101 及び C1202 試験) では申請製剤が使用された。

表 8 主な臨床試験で使用された製剤

製剤の種類	含量	用法・用量	試験番号	
			国内試験	海外試験
皮下投与製剤	100、200、300、600、900 µg/mL	1 日 2 回単回又は反復皮下投与	—	B2103、B2107、B2112、B2113、B2114、B2116、B2124、B2125、B2126、B2127、B2201、B2216、C2101、C2112
筋肉内投与製剤	10、20 ^{a)} 、40 ^{a)} mg/2 mL	28 日毎に 1 回単回又は反復筋肉内	G1101、C1202	B2116、C2101、C2110、C2110E1、C2111、C2112、C2305、C2402

—：該当なし、a) 申請製剤

ヒト血漿中本薬濃度は放射免疫測定（RIA）法が用いられ、定量下限は B2103 試験では 30 pg/mL であり、それ以外の試験では 150 pg/mL であった。また、放射標識された血漿中、尿中及び糞中の本薬及び代謝物濃度の測定には HPLC/放射能検出器法が用いられた。

生物薬剤学に関する評価資料として、海外臨床試験（C2101 試験）、参考資料として海外臨床試験（C2111、B2116 及び C2112 試験）の成績が提出された。本項において、本薬及び本剤、製剤 A～D³⁷⁾又は皮下投与製剤の用量及び濃度は、パシレオチドとしての量及び濃度で表記した。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.1.1 外国人健康成人対象の単回投与試験（CTD5.3.3.1-2：C2101 試験＜2004 年 3 月～2004 年 12 月＞）

外国人健康成人男性（目標被験者数 78 例、各群 6 例）を対象に、徐放性の筋肉内投与製剤を単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、無作為化非盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、1 日目に皮下投与製剤 300 µg を単回皮下投与とされ、5 日間の休薬期間後の 7 日目に本剤（40 mg、60 mg）、製剤 A（10 mg、20 mg）、製剤 B（10 mg、20 mg、30 mg、40 mg）、製剤 C（40 mg、60 mg）又は製剤 D（20 mg、40 mg、60 mg）を単回筋肉内投与とされた。

無作為割付けされ本剤が投与された 78 例のうち、皮下投与製剤投与後かつ徐放性の筋肉内投与製剤投与前に 3 例（同意撤回 2 例、皮下投与製剤投与後に有害事象により治験中止 1 例）が脱落し、徐放性の筋肉内投与製剤が投与された 75 例のうち同意撤回の 1 例を除く 74 例が安全性解析対象集団とされ、試験実施計画書からの逸脱の 1 例を除く 73 例が薬物動態解析対象集団とされた。なお、本項においては、申請製剤である本剤における薬物動態及び安全性について記載する。

薬物動態について、皮下投与製剤投与後に本剤を単回筋肉内投与したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9 本剤を単回筋肉内投与したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータ

投与群	C _{max, p1} (ng/mL)	C _{max, p2} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{max1} (h)	t _{max2} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
本剤 40 mg (5 例)	6.08±3.89	9.60±5.13	4959±1068	10 [8, 10]	432 [336, 840]	336±97	8.5±2.4	4196±1920
本剤 60 mg (5 例)	5.52±1.20	15.77±3.27	7971±651	24 [10, 25]	528 [432, 672]	316±76	7.6±0.6	3444±863

平均値±標準偏差、t_{max1} 及び t_{max2} は中央値 [範囲]

C_{max, p1}：初期の最高血漿中濃度、C_{max, p2}：徐放期の最高血漿中濃度、AUC_{inf}：投与後 0 時間～無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max1}：初期の最高血漿中濃度到達時間、t_{max2}：徐放期の最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス、V_z/F：見かけの分布容積

安全性について、本剤投与時の有害事象の発現割合は、40 mg 群 100.0%（5/5 例）、60 mg 群 100.0%（6/6 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現割合は、40 mg 群 80.0%（4/5 例）、60 mg 群 100.0%（6/6 例）であった。本剤投与時において、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.1.2 生物学的同等性試験（CTD5.3.1.2-1：C2111 試験＜2004 年 12 月～2005 年 12 月＞参考資料）

外国人健康成人男性（目標被験者数 114 例、各群 57 例）を対象に、XXXXXXXXXXで製造された本剤の生物学的同等性を比較検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

³⁷⁾ 本剤と B* 又は C* が異なる徐放性の筋肉内投与製剤

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

用法・用量は、各投与期において、市販予定製剤[]で製造した本剤 60 mg（以下、「標準製剤」）及び[]で製造した本剤 60 mg（以下、「試験製剤」）を単回筋肉内投与とされ、その後 10 週間の観察期間が設けられた。各投与期の休薬期間は 4 週間とされた。

無作為割付けされ本剤が投与された 114 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち薬物動態の検討のための採血が実施されなかった 1 例を除く 113 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、主要なパラメータの幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）とその 90%信頼区間は、 $C_{max,p1}$ （初期の C_{max} ）では 1.51 [1.33, 1.71]、 $C_{max,p2}$ （徐放期の C_{max} ）では 1.23 [1.13, 1.32]、 $AUC_{0-4 \text{ day}}$ では 2.19 [1.97, 2.43]、 $AUC_{0-28 \text{ day}}$ では 1.27 [1.21, 1.34]、 $AUC_{0-70 \text{ day}}$ では 1.08 [1.02, 1.13] 及び AUC_{inf} では 1.07 [1.03, 1.12] であった。 $C_{max,p1}$ 、 $AUC_{0-4 \text{ day}}$ 及び $AUC_{0-28 \text{ day}}$ は事前に定義した同等性の判定基準を満たさなかった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は標準製剤投与時で 88.2%（97/110 例）及び 78.2%（86/110 例）、試験製剤投与時で 93.8%（106/113 例）及び 88.5%（100/113 例）であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサインについて、両製剤投与時において最も発現割合が高かった事象は坐位脈拍数減少であった。臨床検査値及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内の 2 試験（G1101 及び C1202 試験）及び海外の 10 試験（B2112、C2110、C2110E1、C2305、C2402、B2114、B2126、B2127、B2113 及び B2125 試験）の成績が提出された。また、参考資料として海外の 6 試験の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績も提出された。本項では、パシレオチドニアスパラギン酸塩を有効成分とする皮下投与製剤とパシレオチドパモ酸塩を有効成分とする徐放性の筋肉内投与製剤が用いられた。本項において、本薬及び本剤又は皮下投与製剤における用量及び濃度は、パシレオチドとしての量及び濃度で表記した。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験(CTD4.2.2.3-1、4.2.2.4-3、4.2.2.6-1、5.3.2.2-1～5、5.3.2.3-1、5.3.2.3-3～7)

ヒト（3 例）におけるパシレオチド（本薬）の ^{14}C 標識体（25～10000 ng/mL）の血漿タンパク結合率（平均値、限外ろ過法）は 83.1～91.8%、 ^{14}C 標識体（100～10000 ng/mL）の血液/血漿中濃度比は 0.5～0.7 であった。ヒトの肝及び腎ミクロソームと本薬の ^{14}C 標識体 1 $\mu\text{mol/L}$ をそれぞれインキュベーションした結果、本薬が 84.6～92.5%、放射性の副生成物 P1 が 3.3～4.7%認められた。また、ヒト肝ミクロソームにおける本薬のミカエリス定数 (K_m) は約 49 $\mu\text{mol/L}$ 以上であり、シトクロム P450 (CYP) 3A4 及び 3A5 においてのみ緩徐な代謝が認められた。

ヒト肝ミクロソームにおける CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5）に対する本薬の IC_{50} 値は CYP2C9 及び 2D6 では約 5 $\mu\text{mol/L}$ であり、それ以外の分子種では約 10～100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換え UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 に対する本薬の IC_{50} 値は 100 $\mu\text{mol/L}$ 以上及び約 59 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ヒト凍結初代肝細胞において、本薬（0.005～1 $\mu\text{mol/L}$ ）の誘導作用を検討した結果、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A 並びに UGT1A1 の mRNA 及び酵素活性を誘導せず、CYP1A1、1B1、2J2、P-糖蛋白及び多剤耐性関連蛋白質（MRP）2 の mRNA を誘導しなかった。

Caco-2 細胞単層膜モデルを用いて本薬（0.2 $\mu\text{mol/L}$ ）の膜透過性を検討した結果、見かけの膜透過係

数は約 0.1×10^{-5} cm/min であり、受動的な膜透過性は低いと考えられた。Caco-2 細胞単層膜モデルにおける本薬の ^{14}C 標識体 (2.1 及び $12 \mu\text{mol/L}$) 及び陽性対照であるエストロン-3-硫酸の ^3H 標識体 (33 nmol/L) の見かけの膜透過係数比 ($B \rightarrow A/A \rightarrow B$ 、平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) は、それぞれ 1.8 ± 0.6 、 1.8 ± 0.3 及び 7.4 ± 0.9 であり、乳がん耐性蛋白質 (BCRP) の阻害剤 KO143 ($1 \mu\text{mol/L}$) 存在下では、それぞれ 1.8 ± 0.4 、 2.3 ± 0.3 及び 0.81 ± 0.08 であった。BCRP 発現 MDCKII 細胞の単層膜における本薬の ^{14}C 標識体 (2.4 及び $13 \mu\text{mol/L}$) 及び陽性対照であるエストロン-3-硫酸の ^3H 標識体 (36 nmol/L) の見かけの膜透過係数比 ($B \rightarrow A/A \rightarrow B$) は、それぞれ 1.3 ± 0.2 、 1.9 ± 0.4 及び 1.8 ± 0.2 であり、BCRP の阻害剤 KO143 ($1 \mu\text{mol/L}$) 存在下では、それぞれ 1.7 ± 0.3 、 2.5 ± 0.8 及び 0.94 ± 0.09 であった。

ヒト凍結肝細胞において、各種輸送タンパク質阻害剤の非存在下での本薬の ^{14}C 標識体 ($1.0 \mu\text{mol/L}$) の細胞内取込みは、阻害剤の存在下と比較して 1.1 倍であり、ヒト有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 及びヒト有機カチオントランスポーター (OCT) 1 の基質であるエストラジオール- $17\beta\text{D}$ -グルクロニドの ^3H 標識体及びテトラエチルアンモニウムの ^{14}C 標識体ではそれぞれ 3.0 及び 1.7 倍であった。OATP1B1 を発現させた HEK293 細胞を用いて、OATP1B1 の基質であるエストラジオール- $17\beta\text{D}$ -グルクロニドの ^3H 標識体の細胞内取込みに対する本薬 (0.25 及び $1.0 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、取込み阻害率は、本薬の各濃度で 1.79 及び 0.125% であり、陽性対照であるリファマイシン SV ($25 \mu\text{mol/L}$) では 106% であった。OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、OATP1B3 の基質であるコレシストキニン-8 の ^3H 標識体の細胞内取込みに対する本薬 (0.25 及び $1.0 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、取込み阻害率は、本薬の各濃度で 6.53 及び 7.67% であり、陽性対照であるリファマイシン SV ($25 \mu\text{mol/L}$) では 125% であった。

MRP2、BSEP、P-糖蛋白又は BCRP を発現させた反転膜小胞において、MRP2、BSEP、P-糖蛋白及び BCRP の基質であるエストラジオール- $17\beta\text{D}$ -グルクロニド、タウロコール酸、N-メチルペラパミル及びエストロン-3-硫酸の ^3H 標識体に対する本薬の IC_{50} 値は、P-糖蛋白で $0.85 \pm 0.41 \mu\text{mol/L}$ 、MRP2、BSEP 及び BCRP ではいずれも約 $10 \mu\text{mol/L}$ であった。

OCT1 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞における OCT1 及び OCT2 の基質であるメチル-4-フェニルピリジニウム及びメトホルミンの ^{14}C 標識体に対する本薬 ($0.1 \sim 10 \mu\text{mol/L}$) の阻害率は OCT1 及び OCT2 でそれぞれ 6.29% 以下及び 11.8% 以下であった。OAT1 及び OAT3 を発現させた HEK293 細胞における OAT1 の基質であるシドフォビル及び OAT3 の基質であるエストロン-3-硫酸の ^3H 標識体に対する本薬 ($0.1 \sim 10 \mu\text{mol/L}$) の IC_{50} 値は OAT1 及び OAT3 で約 10 及び $1.7 \pm 0.37 \mu\text{mol/L}$ であった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人健康成人対象の単回投与試験 (CTD5.3.3.1-1 : G1101 試験<2010 年 1 月～12 月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 32 例、各群 8 例) を対象に、本剤を単回投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10、20、40 又は 60 mg を単回筋肉内投与とされた。

総投与例数 32 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を単回筋肉内投与したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10 本剤を単回筋肉内投与したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤 10 mg 群 (8 例)	本剤 20 mg 群 (8 例)	本剤 40 mg 群 (8 例)	本剤 60 mg 群 (8 例)
$C_{max, p1}$ (ng/mL)	1.70±0.374	3.11±1.63	10.6±4.06	9.73±4.38
$C_{max, p2}$ (ng/mL)	4.37±1.07	8.19±1.69	19.8±10.4	29.0±8.96
AUC_{inf} (ng·h/mL)	1950±272	4070±1180	10300±4840	13400±1470
t_{max1} (h)	10.0 [6.00, 12.0]	12.0 [10.0, 24.0]	10.0 [8.00, 24.0]	12.0 [10.0, 24.0]
t_{max2} (h)	408 [336, 480]	456 [336, 528]	480 [384, 576]	504 [240, 576]
$t_{1/2}$ (h)	291±61.8	443±254	341±111	378±199
CL/F (L/h)	5.20±0.690	5.24±1.30	4.47±1.52	4.53±0.49
V_z/F (L)	2170±463	3290±1740	2200±1020	2400±1080

平均値±標準偏差、 t_{max1} 及び t_{max2} は中央値 [範囲]

$C_{max, p1}$: 初期の最高血漿中濃度、 $C_{max, p2}$: 徐放期の最高血漿中濃度、 AUC_{inf} : 投与後 0 時間～無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 t_{max1} : 初期の最高血漿中濃度到達時間、 t_{max2} : 徐放期の最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、CL/F : 見かけのクリアランス、 V_z/F : 見かけの分布容積

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は本剤 10 mg 群 12.5% (1/8 例) 及び 12.5% (1/8 例)、20 mg 群 75.0% (6/8 例) 及び 62.5% (5/8 例)、40 mg 群 100.0% (8/8 例) 及び 100.0% (8/8 例)、60 mg 群 100.0% (8/8 例) 及び 100.0% (8/8 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値について、重症度が高度以上の異常値は 40 mg 群の 2/8 例 (クレアチンキナーゼ増加 2 例)、60 mg 群の 2/8 例 (アミラーゼ増加/リパーゼ増加、ALT 増加、各 1 例) に認められたが、いずれも試験終了時までには正常値に回復した。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.2.2 マスバランス試験 (CTD5.3.3.1-3 : B2112 試験<2012年10月～2013年12月>)

外国人健康成人男性 (目標被験者数 4 例) を対象に、本薬の ^{14}C 標識体を単回皮下投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ^{14}C 標識体 600 μg を単回皮下投与とされた。

総投与例数 4 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中の本薬濃度及び総放射能濃度の t_{max} (中央値 [範囲]) は 0.25 [0.25, 0.50] 及び 0.5 [0.25, 0.5] 時間、 C_{max} (平均値±標準偏差、以下同様) は 18.1 ± 6.66 ng/mL 及び 16.6 ± 5.28 ng·Eq/mL、 $t_{1/2}$ は 7.8 ± 0.78 及び 211 ± 87.3 時間、 AUC_{inf} は 73.8 ± 21.4 ng·h/mL 及び 93.3 ± 20.6 ngEq·h/mL であった。投与後 240 時間までの投与放射能に対する本薬の累積尿中排泄率及び累積糞中排泄率は 7.63 ± 2.03 及び $48.3 \pm 8.16\%$ であった。投与後 168 時間までの投与放射能に対する代謝物 P28 (構造不明) の累積糞中排泄率は $8.10 \pm 10.2\%$ であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合はいずれも 100.0% (4/4 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値について、好中球減少が 1 例、クレアチンキナーゼ増加及び ALT 増加が 1 例に認められたが、いずれも一過性で、処置をすることなく回復した。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 国内臨床試験 (CTD5.3.5.2-1 : C1202 試験<2012年10月～2013年12月データカットオフ>)

薬物治療歴のない又はソマトスタチンアナログ若しくはドパミン作動薬でコントロール不良な日本人先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者 (目標被験者数 30 例) を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については「7.1 国内臨床試験」の項を参照)。

無作為割付けされ本剤が投与された 33 例全例が薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 20、40 及び 60 mg を 4 週毎に 1 回、12 週間筋肉内投与したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11 本剤を 4 週毎に 1 回 12 週間反復筋肉内投与したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤 20 mg 群 (11 例)	本剤 40 mg 群 (11 例)	本剤 60 mg 群 (11 例)
$C_{\text{trough}} 28 \text{ day, 1st inj}$ (ng/mL)	5.36 ± 3.35	8.41 ± 5.26	10.8 ± 5.12
$C_{\text{trough}} 28 \text{ day, 2nd inj}$ (ng/mL)	5.86 ± 2.38	$10.7 \pm 4.14^{\text{a}}$	15.0 ± 9.12
$C_{\text{trough}} 28 \text{ day, 3rd inj}$ (ng/mL)	$5.85 \pm 2.28^{\text{b}}$	$12.2 \pm 6.75^{\text{c}}$	$11.1 \pm 4.99^{\text{c}}$
C_{trough} の累積比	$1.33 \pm 0.53^{\text{b}}$	$1.85 \pm 1.17^{\text{c}}$	$1.64 \pm 1.41^{\text{c}}$
$C_{\text{max, 1st inj}}$ (ng/mL)	7.19 ± 3.48	10.3 ± 7.25	17.0 ± 13.7
$C_{\text{max, 3rd inj}}$ (ng/mL)	$8.23 \pm 2.35^{\text{b}}$	$17.3 \pm 9.61^{\text{c}}$	$16.2 \pm 7.12^{\text{c}}$

平均値±標準偏差

$C_{\text{trough}} 28 \text{ day, 1st inj}$: 本剤初回投与 28 日後の血漿中濃度のトラフ値、 $C_{\text{trough}} 28 \text{ day, 2nd inj}$: 本剤 2 回目投与 28 日後の血漿中濃度のトラフ値、 $C_{\text{trough}} 28 \text{ day, 3rd inj}$: 本剤 3 回目投与 28 日後の血漿中濃度のトラフ値、 C_{trough} の累積比 : $C_{\text{trough}} 28 \text{ day, 3rd inj} / C_{\text{trough}} 28 \text{ day, 1st inj}$ 、 $C_{\text{max, 1st inj}}$: 本剤初回投与後の最高血漿中濃度、 $C_{\text{max, 3rd inj}}$: 本剤 3 回目投与後の最高血漿中濃度

a) 10 例、b) 9 例、c) 8 例

薬力学について、本剤を 4 週毎に 1 回 12 週間筋肉内投与したときの血清 GH 及び sIGF-I (血清 IGF-I を年齢・性別の基準値上限を 1 として標準化したときの倍数、以下同様) は、表 12 のとおりであった。

表 12 本剤を 4 週毎に 1 回 12 週間投与したときの血清 GH 濃度及び sIGF-I

	血清 GH 濃度 (μg/L)			sIGF-I		
	本剤 20 mg (11 例)	本剤 40 mg (11 例)	本剤 60 mg (11 例)	本剤 20 mg (11 例)	本剤 40 mg (11 例)	本剤 60 mg (11 例)
ベースライン	24.5 ± 45.5	14.6 ± 12.5	30.7 ± 47.6	2.89 ± 1.17	2.78 ± 1.04	2.84 ± 1.10
投与 12 週時	$25.1 \pm 65.6^{\text{a}}$	5.05 ± 4.32	12.9 ± 21.1	$1.63 \pm 0.826^{\text{a}}$	1.14 ± 0.832	1.58 ± 1.15
変化量	$-2.39 \pm 16.5^{\text{a}}$	-9.51 ± 8.78	-17.8 ± 28.2	$-1.50 \pm 0.982^{\text{a}}$	-1.64 ± 0.818	-1.26 ± 0.894
変化率 (%)	$-56.7 \pm 33.2^{\text{a}}$	-63.4 ± 13.0	-53.9 ± 31.4	$-46.4 \pm 24.4^{\text{a}}$	-60.7 ± 19.6	-47.1 ± 26.9

平均値±標準偏差

sIGF-I : 血清 IGF-I 値を年齢・性別の基準値上限を 1 として標準化したときの倍数

a) 9 例

本剤を固定用量で 12 週間投与後に用量調節しながらさらに 36 週間投与したときの投与 48 週までの血漿中本薬濃度のトラフ値、血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度を用いて、inhibitory sigmoid E_{max} model に基づく PK/PD 解析が実施された結果、血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の各 PK/PD パラメータの推定値は、表 13 のとおりであった。

表 13 血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度に対する本薬の PK/PD パラメータ

パラメータ	血清 GH 濃度 (33 例)	血清 IGF-I 濃度 (33 例)
E_{max} (μg/L)	24.37 ± 43.31	641.95 ± 255.86
EC_{50} (ng/mL)	2.76 ± 4.27	8.87 ± 20.73
E_0 (μg/L)	4.20 ± 5.86	229.22 ± 208.49
γ	7.63 ± 18.12	7.65 ± 14.02
最大抑制率 (%)	76.07 ± 20.58	66.18 ± 21.67

平均値±標準偏差

E_{max} : ベースライン時の血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度、 EC_{50} : $E_{\text{max}} - E_0$ が 50% まで低下する薬物濃度、 E_0 : 最大抑制時の血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度、 γ : Hill 係数、最大抑制率 : $100 \times (1 - E_0 / E_{\text{max}})$

6.2.3.2 海外臨床薬理試験とその継続試験 (CTD5.3.5.2-2 : C2110 試験<2006 年 6 月～2007 年 6 月>、CTD5.3.5.2-3 : C2110E1 試験<2006 年 6 月～2007 年 6 月データカットオフ>)

外国人先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者 (目標症例数 60 例、各患者 30 例) を対象に、本剤を 4 週毎に 1 回反復筋肉内投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。先端巨大症患者の主な選択基準は、18～80 歳以下の先端巨大症患者で以下の①と

②の両基準を満たす者とされた（①経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）後の血清 GH 濃度の最低値が 1 µg/L 未満に抑制されない、又は 2 時間以内の 5 回の血清 GH 濃度の平均値が 5 µg/L を超える場合、②血清 IGF-I 濃度が年齢・性別の基準値上限を超える場合）。薬物治療中の患者についてはウォッシュアウト期間が設定された³⁸⁾。

本試験は 12 週間の投与期で構成され、その後評価を完了した患者は、継続試験である C2110E1 試験に参加することが可能であった。C2110E1 試験は、継続投与期 1（E1 期：12 週間）とそれに続く継続投与期 2（E2 期：投与中止又は本剤が市販されるまで投与を継続）から構成された。本項では先端巨大症患者における成績のみを記載する。

用法・用量は、C2110 試験では、本剤 20 mg、40 mg 又は 60 mg を 4 週毎に 1 回、12 週間臀部に筋肉内投与とされた。なお、本薬投与歴のない被験者には本剤投与前に皮下投与製剤 300 µg が単回皮下投与され、5 日間以上の休薬期間が設定された³⁹⁾。C2110E1 試験では、C2110 試験終了時と同じ用法・用量が投与され、有効性・安全性に応じて本剤 20 mg、40 mg 又は 60 mg に適宜増減が可能とされた。

C2110 試験で無作為割付けされ本剤が投与された 35 例（本剤 20 mg 群 10 例、本剤 40 mg 群 12 例、本剤 60 mg 群 13 例）全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象集団とされた。C2110E1 試験では C2110 試験から組み入れられた 29 例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象集団とされた。治験中止例は C2110 試験では認められず、C2110E1 試験では 12 例（臨床検査値異常 3 例、疾患進行 3 例、被験者の同意撤回 3 例、プロトコルによる治療期間完了 2 例、有害事象 1 例）であった。

薬物動態について、本剤 20、40 及び 60 mg を 4 週毎に 1 回筋肉内投与したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータは、表 14 のとおりであった。

表 14 本剤 20、40 及び 60 mg を 4 週毎に 1 回筋肉内投与したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤 20 mg 群 (10 例)	本剤 40 mg 群 (12 例)	本剤 60 mg 群 (13 例)
C _{trough} 28 day, 1st inj (ng/mL)	2.99±2.81	6.51±2.78	9.46±8.69
C _{trough} 28 day, 2nd inj (ng/mL)	3.66±1.77	7.66±3.79	14.3±12.0
C _{trough} 28 day, 3rd inj (ng/mL)	3.77±1.94	7.16±3.13	13.3±8.9
C _{max} , 0-1 day, 1st inj (ng/mL)	3.48±2.31	4.61±4.04	6.28±5.82
C _{max} , 3rd inj (ng/mL)	5.04±2.00	8.03±3.17	17.8±8.89
C _{min} , 3rd inj (ng/mL)	2.74±1.33	5.92±2.85	8.87±4.53
C _{avg} , 0-28 day, 3rd inj (ng/mL)	4.04±1.62	6.94±2.88	13.0±5.82
AUC _{0-28 day, 3rd inj} (ng·h/mL)	2750±1100	4790±1970	8700±3820
C _{trough} の累積比	1.37±1.23	1.06±0.35	1.11±0.74

平均値±標準偏差

C_{trough} 28 day, 1st inj：本剤初回投与 28 日後の血漿中濃度のトラフ値、C_{trough} 28 day, 2nd inj：本剤 2 回目投与 28 日後の血漿中濃度のトラフ値、C_{trough} 28 day, 3rd inj：本剤 3 回目投与 28 日後の血漿中濃度のトラフ値、

C_{max}, 0-1 day, 1st inj：本剤初回投与 0～1 日後の最高血漿中濃度、C_{max}, 3rd inj：本剤 3 回目投与後の最高血漿中濃度、

C_{min}, 3rd inj：本剤 3 回目投与後の最小血漿中濃度、C_{avg}, 0-28 day, 3rd inj：本剤 3 回目投与 0～28 日後までの平均血漿中濃度、

AUC_{0-28 day, 3rd inj}：本剤 3 回目投与 0～28 日後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

C_{trough} の累積比：C_{trough} day 28, 3rd inj / C_{trough} day 28, 1st inj

本剤 4～12 回目投与後の各投与における 28 日後の血漿中本薬濃度のトラフ値（平均値）の範囲は、本剤 20、40 及び 60 mg 群でそれぞれ 3.00～4.42、7.51～12.3 及び 7.90～11.7 ng/mL であった。

薬力学について、本剤を 12 及び 48 週間筋肉内投与したときの血清 GH 及び sIGF-I は、表 15 及び表 16 のとおりであった。

³⁸⁾ 薬物治療中の患者についての休薬期間は、長時間作用型のソマトスタチンアナログは 8 週間、ランレオチド slow release 製剤（7～14 日毎に 1 回投与製剤）は 4 週間、皮下投与製剤を含む即効型のソマトスタチンアナログは 5 日間、ドパミン作動薬及び GH 受容体拮抗剤は 4 週間とされた。

³⁹⁾ C2110 試験は、先端巨大症患者を対象に皮下投与製剤の長期投与時の安全性及び有効性を評価した B2201E1 試験に参加した被験者からの参加も可能とされた。

表 15 本剤を 12 週間反復投与したときの血清 GH 濃度及び sIGF-I (海外 C2110 試験)

	血清 GH 濃度 (µg/L)			sIGF-I		
	本剤 20 mg (10 例)	本剤 40 mg (12 例)	本剤 60 mg (13 例)	本剤 20 mg (10 例)	本剤 40 mg (12 例)	本剤 60 mg (13 例)
ベースライン	20.8±28.1 ^{a)}	11.9±14.4	22.1±44.1	2.02±0.710 ^{a)}	2.25±0.832	2.22±0.565
投与 12 週時	9.01±13.7	5.07±9.87	7.44±11.7	1.23±0.689	1.04±0.598 ^{b)}	1.11±0.962
変化量	-15.0±20.3 ^{a)}	-6.80±6.12	-14.7±35.2	-0.85±0.813 ^{a)}	-1.22±0.677 ^{b)}	-1.11±1.028
変化率 (%)	-66.8±19.6 ^{a)}	-59.7±26.8	-63.2±33.1	-40.2±27.8 ^{a)}	-50.7±28.4 ^{b)}	-49.8±38.6

平均値±標準偏差

sIGF-I：血清 IGF-I 値を年齢・性別の基準値上限を 1 として標準化したときの倍数

a) 9 例、b) 11 例

表 16 本剤を 48 週間反復投与したときの血清 GH 濃度及び sIGF-I (海外 C2110E1 試験)

	血清 GH 濃度 (µg/L) (25 例)	sIGF-I (25 例)
ベースライン	17.7±34.8	2.11±0.671
投与 48 週時	4.24±10.8	1.10±0.636
変化量	-13.5±24.6	-1.01±0.759
変化率 (%)	-74.0±20.5	-44.2±33.1

平均値±標準偏差

sIGF-I：血清 IGF-I 値を年齢・性別の基準値上限を 1 として標準化したときの倍数

本剤を 12 週間筋肉内投与したときの投与 12 週までの血漿中本薬濃度のトラフ値、血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度を用いて、inhibitory sigmoid $E_{\max}$ model に基づく PK/PD 解析が実施された結果、血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の各 PK/PD パラメータの推定値は、表 17 のとおりであった。

表 17 血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の各 PK/PD パラメータ

パラメータ	血清 GH 濃度 (26 例)	血清 IGF-I 濃度 (32 例)
$E_{\max}$ (µg/L)	26.69±38.58	536.63±158.66
EC_{50} (ng/mL)	1.83±1.32	4.98±2.65
E_0 (µg/L)	3.38±5.83	216.78±194.78
γ	4.72±3.72	5.77±3.59
最大抑制率 (%)	82.29±17.61	61.43±27.07

平均値±標準偏差

$E_{\max}$ ：ベースライン時の血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度、 EC_{50} ： $E_{\max}-E_0$ が 50%まで低下する薬物濃度、 E_0 ：最大抑制時の血清 GH 濃度及び IGF-I 濃度、 γ ：Hill 係数、最大抑制率： $100 \times (1-E_0/E_{\max})$

安全性について、C2110 試験における有害事象及び副作用の発現割合は、本剤 20 mg 群 70.0% (7/10 例) 及び 40.0% (4/10 例)、40 mg 群 58.3% (7/12 例) 及び 50.0% (6/12 例)、60 mg 群 76.9% (10/13 例) 及び 53.8% (7/13 例) であった。本剤群全体で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 18 のとおりであった。

表 18 本剤群全体で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (C2110 試験、安全性解析対象集団)

事象名	本剤 20 mg 群 (10 例)		本剤 40 mg 群 (12 例)		本剤 60 mg 群 (13 例)		本剤群全体 (35 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	7 (70.0)	4 (40.0)	7 (58.3)	6 (50.0)	10 (76.9)	7 (53.8)	24 (68.6)	17 (48.6)
下痢	3 (30.0)	3 (30.0)	3 (25.0)	2 (16.7)	6 (46.2)	4 (30.8)	12 (34.3)	9 (25.7)
鼻咽頭炎	2 (20.0)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	2 (15.4)	0 (0)	5 (14.3)	0 (0)
高血糖	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (23.1)	3 (23.1)	4 (11.4)	4 (11.4)
腹痛	2 (20.0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.7)	1 (7.7)	3 (8.6)	3 (8.6)
血中ブドウ糖増加	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	3 (8.6)	3 (8.6)
血中インスリン減少	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	0 (0)	0 (0)	3 (8.6)	3 (8.6)
糖尿病	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (7.7)	1 (7.7)	3 (8.6)	3 (8.6)
腹部膨満	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (5.7)	2 (5.7)
悪心	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	2 (5.7)	2 (5.7)
胆石症	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (5.7)	2 (5.7)
血尿	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	1 (7.7)	0 (0)	2 (5.7)	0 (0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J (ver.9.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は2例（本剤 60 mg 群：糖尿病、腎仙痛、各1例）に認められ、このうち本剤 60 mg の群1例（糖尿病）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、1例（本剤 20 mg 群：糖尿病）に認められ、副作用と判断された。臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

C2110/C2110E1 試験の全投与期について、有害事象及び副作用の発現割合は 96.6%（28/29 例）及び 86.2%（25/29 例）であり、全投与期で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は表 19 のとおりであった。

表 19 全投与期で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況
(C2110/C2110E1 試験の全投与期、安全性解析対象集団)

事象名	全被験者 (29 例)	
	有害事象	副作用
すべての有害事象	28 (96.6)	25 (86.2)
下痢	15 (51.7)	11 (37.9)
鼻咽頭炎	13 (44.8)	0 (0)
腹痛	8 (27.6)	5 (17.2)
胆石症	8 (27.6)	8 (27.6)
背部痛	6 (20.7)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	6 (20.7)	6 (20.7)
糖尿病	5 (17.2)	5 (17.2)
高血糖	5 (17.2)	5 (17.2)
悪心	5 (17.2)	3 (10.3)
気管支炎	4 (13.8)	0 (0)
鼓腸	4 (13.8)	2 (6.9)
副鼻腔炎	4 (13.8)	0 (0)
関節痛	3 (10.3)	0 (0)
無力症	3 (10.3)	0 (0)
便秘	3 (10.3)	2 (6.9)
コントロール不良の糖尿病	3 (10.3)	3 (10.3)
浮動性めまい	3 (10.3)	1 (3.4)
疲労	3 (10.3)	1 (3.4)
胃腸炎	3 (10.3)	0 (0)
頭痛	3 (10.3)	0 (0)
洞性徐脈	3 (10.3)	1 (3.4)
回転性めまい	3 (10.3)	0 (0)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J（ver.13.1）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は10例（パートナーの妊娠、気胸/肋骨骨折、関節脱臼/先端巨大症、下垂体腫瘍、下垂体の良性腫瘍、2型糖尿病、腎仙痛、肺炎、ケロイド瘢痕/腹痛/肺炎/感染性胆嚢炎/胆石症、先端巨大症、各1例）に認められ、このうち2例（2型糖尿病、腹痛/感染性胆嚢炎/胆石症、各1例）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、先端巨大症患者では3例（糖尿病/下垂体腫瘍、浮動性めまい/洞性徐脈、コントロール不良の糖尿病、各1例）に認められ、このうち下垂体腫瘍以外は副作用と判断された。

バイタルサインでは臨床的に問題となる所見は認められなかった。

心電図所見では、QT 間隔延長はほとんど認められなかった。1例で QTcF が 500 ms を超え、かつベースラインから 60 ms 以上延長したが、治験薬との因果関係は否定された。

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 肝機能障害者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3-1:B2114 試験<2008 年 7 月～2009 年 5 月>)

外国人成人男女（目標被験者数 36 例）を対象に、肝機能障害者（Child-Pugh スコアによる肝機能障害の分類：スコア 5～6（軽度）、スコア 7～9（中等度）、スコア 10～15（重度））における本薬の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、皮下投与製剤 600 µg を単回皮下投与とされた。

総投与例数 34 例（肝機能正常者（15 例）、軽度肝機能障害者（6 例）、中等度肝機能障害者（7 例）及び重度肝機能障害者（6 例））全例が安全性解析対象集団とされ、このうち試験実施計画書の逸脱がみられた肝機能正常者 3 例を除く 31 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、皮下投与製剤 600 µg を単回皮下投与したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。肝機能正常者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害者の血漿中本薬濃度の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、1.03 [0.72, 1.47]、1.46 [1.04, 2.04] 及び 1.33 [0.93, 1.90]、 AUC_{inf} の幾何平均値の比と 90%信頼区間は 1.12 [0.85, 1.48]、1.56 [1.18, 2.06] 及び 1.42 [1.07, 1.87] であった。

表 20 皮下投与製剤 600 µg を単回皮下投与したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能正常者 (12 例)	軽度肝機能障害者 (6 例)	中等度肝機能障害者 (7 例)	重度肝機能障害者 (6 例)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	88.9 (33.8)	100 (24.8)	139 (31.3)	126 (41.5)
C_{max} (ng/mL)	11.4 (48.4)	11.8 (29.2)	16.6 (42.4)	15.2 (46.1)
t_{max} (h)	0.76 [0.25, 2.00]	1.00 [0.50, 2.00]	0.67 [0.47, 2.00]	1.00 [0.50, 1.00]
$t_{1/2}$ (h)	15.4 (71.7)	22.1 (42.8)	36.4 (73.4)	29.1 (74.3)
CL/F (L/h)	6.75 (33.7)	6.00 (24.8)	4.32 (31.4)	4.76 (41.4)
V_z/F (L)	150 (54.8)	191 (24.7)	226 (49.0)	200 (42.5)

幾何平均（変動係数%）、 t_{max} は中央値 [範囲]

AUC_{inf} ：投与後 0 時間～無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 C_{max} ：最高血漿中濃度、

t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス、 V_z/F ：見かけの分布容積

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、肝機能正常者で 80.0% (12/15 例) 及び 80.0% (12/15 例)、軽度肝機能障害者で 66.7% (4/6 例) 及び 66.7% (4/6 例)、中等度肝機能障害者で 57.1% (4/7 例) 及び 57.1% (4/7 例)、重度肝機能障害者で 66.7% (4/6 例) 及び 50.0% (3/6 例) であった。重篤な有害事象は重度肝機能障害者の 2 例（下気道感染、肝性脳症、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値について、皮下投与製剤投与日に全被験者で空腹時血糖値の上昇が認められ、投与 5 日後にベースライン値まで回復したが、軽度肝機能障害者の 1 例及び中等度肝機能障害者の 1 例は、最終評価時でも空腹時血糖値が高いままであった。心電図について、軽度肝機能障害者の 3 例及び中等度肝機能障害者の 2 例で、新たに Fridericia 式で補正した QTcF 間隔が 450 ms を超えたが、延長した QTcF 間隔は投与 24 時間後にベースライン値まで回復した。バイタルサインに臨床的に意義のある変動は認められなかった。

6.2.4.2 腎機能障害者における薬物動態試験(CTD5.3.3.3-2:B2126 試験<2012 年 5 月～2014 年 5 月>)

外国人成人男女（目標被験者数 64 例）を対象に、腎機能障害者（推算糸球体濾過量（eGFR）⁴⁰⁾に基づく腎機能障害の分類：eGFR (mL/min/1.73 m²) が 60～89（軽度）、30～59（中等度）、15～29（重度）、15 未満（末期腎不全、透析を受けない場合））における本薬の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、皮下投与製剤 900 µg を単回皮下投与とされた。

⁴⁰⁾ 腎障害の程度はスクリーニング時の血清クレアチニンを用いた MDRD 式（eGFR (mL/min/1.73 m²) = 194 × 血清クレアチニン^{-1.094} × 年齢^{-0.287} × [0.739 (女性の場合)]）に基づき分類された。

総投与例数 50 例（腎機能正常者（22 例）、軽度腎機能障害者（8 例）、中等度腎機能障害者（8 例）、重度腎機能障害者（8 例）、末期腎不全患者（4 例））全例が安全性解析対象集団とされ、このうち eGFR が 90 mL/min/1.73 m² を下回った腎機能正常者 3 例を除く 47 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、皮下投与製剤 900 µg を単回皮下投与したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。腎機能正常者に対する軽度、中等度、重度腎機能障害者及び末期腎不全患者の血漿中本薬濃度の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.69 [0.53, 0.88]、0.70 [0.55, 0.90]、0.81 [0.63, 1.04] 及び 1.05 [0.76, 1.45]、AUC_{inf} の幾何平均値の比と 90%信頼区間は 0.77 [0.62, 0.95]、0.85 [0.69, 1.04]、0.95 [0.77, 1.19] 及び 1.20 [0.91, 1.57] であった。

表 21 皮下投与製剤 900 µg を単回皮下投与したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能正常者 (19 例)	軽度腎機能障害者 (8 例)	中等度腎機能障害者 (8 例)	重度腎機能障害者 (8 例)	末期腎不全患者 (4 例)
AUC _{inf} (ng・h/mL)	189 (21.1) ^{a)}	145 (39.6)	160 (32.5)	180 (34.2) ^{b)}	227 (17.0)
C _{max} (ng/mL)	30.3 (32.8)	20.8 (39.5)	21.3 (26.9)	24.5 (51.0)	31.8 (30.4)
CL/F (mL/h)	4760 (21.1) ^{a)}	6190 (39.6)	5620 (32.5)	4990 (34.2) ^{b)}	3970 (17.0)
CL _r (L/h)	0.213 (60.0)	0.336 (54.7)	0.168 (57.3)	0.083 (74.6)	0.058 (27.4)

幾何平均（変動係数%）

AUC_{inf}: 投与後 0 時間～無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度、CL/F: 見かけのクリアランス、CL_r: 腎クリアランス

a) 16 例、b) 7 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は腎機能正常者で 81.8% (18/22 例) 及び 81.8% (18/22 例)、軽度腎機能障害者で 100.0% (8/8 例) 及び 100.0% (8/8 例)、中等度腎機能障害者で 100.0% (8/8 例) 及び 100.0% (8/8 例)、重度腎機能障害者で 75.0% (6/8 例) 及び 75.0% (6/8 例)、末期腎不全患者で 75.0% (3/4 例) 及び 75.0% (3/4 例) であった。重篤な有害事象は腎機能正常者の 1 例（てんかん）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値について、皮下投与製剤投与 1 時間後から全被験者で空腹時血糖値の上昇が認められたが、24～48 時間でベースライン値まで回復した。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.5 薬物相互作用の検討

6.2.5.1 ベラパミルとの薬物相互作用試験（CTD5.3.3.4-1：B2127 試験＜2019 年 12 月～2020 年 12 月＞）

外国人健康成人男性（目標被験者数 21 例）を対象に、ベラパミル併用投与時の本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、非盲検クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、1 及び 18 日目に皮下投与製剤 600 µg を単回皮下投与とされ、15～24 日目においてベラパミルを 10 日間経口投与とされた。なお、試験当初は、ベラパミルの即放性製剤（IR 製剤、120 mg 1 日 2 回投与）を用いて試験が実施されたが、IR 製剤が投与された 11 例中 6 例に房室ブロックが認められたため、18 日目の皮下投与製剤 600 µg 投与の翌日（19 日目）以降に IR 製剤の投与が中止され、残りの 10 例に対しては皮下投与製剤 600 µg を 1 日目に投与された後、IR 製剤を投与されることなく、試験が一時中止された。IR 製剤投与後、皮下投与製剤を投与された被験者は 8 例であった。試験再開後、新たに 21 例を組み入れベラパミルの徐放性製剤（SR 製剤、240 mg 1 日 1 回投与）を用いて試験が実施された。SR 製剤投与後、皮下投与製剤を投与された被験者は 18 例であった。

総投与例数 42 例（皮下投与製剤と IR 製剤の併用投与（IR 製剤群）21 例、皮下投与製剤と SR 製剤の併用投与（SR 製剤群）21 例）全例が安全性解析対象集団⁴¹⁾とされ、このうち IR 製剤群 21 例及び SR 製剤群 4 例（同意撤回の 2 例、追跡不能の 1 例、18 日目に嘔吐を生じた 1 例）を除く SR 製剤群の 17 例が薬物動態解析対象集団とされた。

SR 製剤群の薬物動態について、血漿中濃度の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比（皮下投与製剤 600 μ g と SR 製剤の併用投与時/皮下投与製剤 600 μ g 単独投与時）とその 90%信頼区間は、0.98 [0.91, 1.06] 及び 0.97 [0.90, 1.04] であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、IR 製剤群では、皮下投与製剤単独投与時（投与 1～14 日目）で 57.1%（12/21 例）及び 47.6%（10/21 例）、ベラパミル単独投与時（投与 15～17 日目）で 72.7%（8/11 例）及び 72.7%（8/11 例）、併用投与時（投与 18～55 日目（安全性追跡調査終了日））で 75.0%（6/8 例）及び 75.0%（6/8 例）であった。SR 製剤群では、皮下投与製剤単独投与時（投与 1～14 日目）で 81.0%（17/21 例）及び 81.0%（17/21 例）、ベラパミル単独投与時（投与 15～17 日目）で 66.7%（14/21 例）及び 66.7%（14/21 例）、併用投与時（投与 18～55 日目（安全性追跡調査終了日））で 94.4%（17/18 例）及び 83.3%（15/18 例）であった。投与中止に至った有害事象は、IR 製剤群 2 例（第二度房室ブロック、結節性調律、各 1 例）に認められ、ベラパミルに起因する副作用と判断されたが、SR 製剤群では認められなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値について、重症度が高度以上の異常値は SR 製剤群 4 例（リパーゼ増加、リパーゼ増加/CPK 増加、好中球減少、リンパ球減少、各 1 例）に認められたが、いずれも試験終了時まで回復した。IR 製剤群ではスクリーニング時に重症度が高度のリパーゼ増加が 1 例認められた。心電図について、皮下投与製剤単独投与時及び SR 製剤併用投与時に QT 間隔の 30 ms 超の延長がそれぞれ 8/21 例及び 13/18 例に認められたが、QTc が 480 ms を超える延長は認められなかった。バイタルサインに臨床的に意義のある変動は認められなかった。

6.2.6 薬力学試験

6.2.6.1 Thorough QT/QTc 試験（CTD5.3.4.1-2：B2125 試験<20●●年●●月～●●月>）

外国人健康成人男女（目標被験者数 112 例）を対象に、本薬の QTc 間隔への影響を検討するため、無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各投与期においてプラセボ、皮下投与製剤 600 μ g/回又は 1950 μ g/回を 1 日 2 回、5 日間皮下投与（各投与期の最終日は 1 日 1 回皮下投与）とされ、皮下投与製剤が 5 日間投与された場合は 5 日目にプラセボを単回経口投与、プラセボが 5 日間投与された場合は 5 日目にプラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与とされた。各投与期の休薬期間は 10 日間とされた。

無作為割付けされ本剤が投与された 112 例全例が心電図及び安全性解析対象集団とされ、このうち、血漿中濃度データが得られなかった 3 例を除く 109 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、皮下投与製剤 600 μ g/回及び 1950 μ g/回を 1 日 2 回 5 日間反復投与したときの最終投与時の定常状態における薬物動態パラメータは、 t_{max} （中央値 [範囲]）は 0.52 [0.0, 2.0] 及び 0.60 [0.2, 1.5] 時間、 C_{max} （平均値±標準偏差、以下同様）は 24.3±7.20 及び 80.6±25.25 ng/mL、 AUC_{tau} （投与後 0～12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）は 115.7±35.84 及び 424.6±139.77 ng·h/mL、CL/F は 5.6±1.51 及び 5.1±1.54 L/h、 V_z/F は 101.3±43.75 及び 76.7±29.88 L、 $t_{1/2}$ は 12.8±4.99 及び 10.7±3.34 時間であった。

⁴¹⁾ IR 製剤投与後、18 日目に皮下投与製剤を投与された被験者は 8 例、SR 製剤投与後、18 日目に皮下投与製剤を投与された被験者は 18 例であった。

心電図について、QTcI 間隔のベースラインとの変化量におけるプラセボ投与時との差（平均値〔両側 90%信頼区間〕）は、皮下投与製剤 600 µg/回及び 1950 µg/回を 1 日 2 回 5 日間反復投与したときのいずれにおいても最終投与の投与 2 時間後に最大値（600 µg/回投与では 13.193 [11.375, 15.010]、1950 µg/回投与では 16.122 [14.296, 17.948] ms）となり、いずれの投与においても 90%信頼区間の上限値は 10 ms を上回った。モキシフロキサシン投与時では、投与 4 時間後に最大値 11.121 [9.304, 12.939] ms となり、90%信頼区間の下限値は 5 ms を上回った。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合はプラセボ投与時で 57.4%（62/108 例）及び 45.4%（49/108 例）、皮下投与製剤 600 µg 投与時で 97.1%（102/105 例）及び 96.2%（101/105 例）、皮下投与製剤 1950 µg 投与時で 100.0%（105/105 例）及び 100.0%（105/105 例）、モキシフロキサシン投与時で 47.7%（51/107 例）及び 43.0%（46/107 例）であった。重篤な有害事象は、皮下投与製剤 1950 µg 投与時の 1 例（低血圧/上室性不整脈/失神）に認められ、投与中止とされ、当該事象は副作用と判断された。死亡例は認められなかった。臨床検査値について、重症度が高度の異常値としてリパーゼ増加が 7 例、ALT 増加、アミラーゼ増加、クレアチンキナーゼ増加、総ビリルビン増加が各 1 例に認められた。バイタルサインについて、プラセボ、皮下投与製剤 600 µg 及び 1950 µg 並びにモキシフロキサシン投与時に脈拍数の減少が認められ、ベースライン時からの変化量（中央値〔範囲〕）はそれぞれ－5.0 [－14, 5]、－7.5 [－17, 7]、－12.0 [－21, 20] 及び－3.0 [－15, 9] bpm であった。

6.2.6.2 血糖降下薬併用時の血糖値に対する影響試験（CTD5.3.4.1-3：B2124 試験<2017年11月～2018年1月>参考資料）

外国人健康成人男性（目標被験者数 90 例、各群 18 例）を対象に、血糖降下薬との併用投与時における本薬の血糖値に及ぼす影響を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、1～7 日目に皮下投与製剤 600 µg/回を 1 日 2 回 7 日間皮下投与とされた。血糖降下薬との併用群ではメトホルミン塩酸塩は 2～7 日目に 500 mg/回を 1 日 2 回経口投与、ナテグリニドは 2～7 日目に 60 mg/回を 1 日 3 回経口投与、ビルダグリプチンは 2～7 日目に 50 mg/回を 1 日 2 回経口投与、リラグルチドは 1～6 日目 0.6 mg/回を 1 日 1 回皮下投与とされた。皮下投与製剤の投与開始 1 日前（ベースライン）、1 日目及び 7 日目の投与 4 時間後に 75 g のグルコース摂取による OGTT が実施された。

無作為割付けされ本剤が投与された 90 例（各群 18 例）全例が薬力学及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、皮下投与製剤単独群に対するメトホルミン塩酸塩、ナテグリニド、ビルダグリプチン及びリラグルチド併用群の血漿中濃度の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、それぞれ 1.04 [0.88, 1.23]、0.85 [0.72, 1.00]、0.95 [0.80, 1.12] 及び 0.87 [0.73, 1.03] であり、 AUC_{0-4h} ではそれぞれ 1.03 [0.87, 1.22]、0.87 [0.73, 1.02]、1.00 [0.85, 1.18] 及び 0.84 [0.71, 0.99] であった。

薬力学について、ベースライン、1 日目、7 日目の OGTT 実施時における血漿中のグルコース、グルカゴン及び血清中インスリンの AUC_{0-4h} は、表 22 のとおりであった。

表 22 皮下投与製剤投与前後の血漿中グルコース、インスリン及びグルカゴンの AUC_{0-4h}

パラメータ	評価 時点	皮下投与製剤 単独群 (18 例)	メトホルミン塩酸塩 併用群 (18 例)	ナテグリニド 併用群 (18 例)	ビルダグリプチン 併用群 (18 例)	リラグルチド 併用群 (18 例)
血漿中グルコース AUC _{0-4h} (mg・h/dL)	1 日前	408±47.9	422±49.5	409±39.5	423±35.1 ^{a)}	404±38.4
	1 日目	858±107	869±109	883±108	848±89.7 ^{a)}	828±83.5
	7 日目	677±95.4 ^{b)}	667±92.7 ^{a)}	606±76.5	580±90.4	479±51.4 ^{b)}
血漿中グルカゴン AUC _{0-4h} (ng・h/L)	1 日前	159±31.1	160±58.2	156±32.0	160±45.3	147±29.4
	1 日目	126±19.8	119±69.9	109±22.7	115±37.0	107±22.7
	7 日目	130±42.0 ^{a)}	132±41.9 ^{a)}	124±31.4	115±28.9	112±19.2 ^{b)}
血清中インスリン AUC _{0-4h} (mU・h/L)	1 日前	127±66.1	135±64.3	123±54.8	115±42.9	98.2±33.4
	1 日目	32.4±15.7	38.0±23.0	37.5±22.5	30.5±16.4	32.4±12.6
	7 日目	49.8±33.0 ^{a)}	47.5±21.1 ^{a)}	44.6±17.3	73.0±32.5	51.4±18.6 ^{b)}

平均値±標準偏差

AUC_{0-4h}：投与後 0～4 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

a) 17 例、b) 16 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は皮下投与製剤単独群 100.0% (18/18 例) 及び 100.0% (18/18 例)、糖尿病薬併用群はいずれの併用群でも 100.0% (18/18 例) 及び 100.0% (18/18 例) であった。重篤な有害事象はリラグルチド併用群 1 例 (黄疸/血中ビリルビン増加) に認められ、副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、メトホルミン塩酸塩併用群 1 例 (蜂巣炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。臨床検査値について、重症度が高度の異常値は皮下投与製剤単独群 1 例 (総ビリルビン増加)、メトホルミン塩酸塩併用群 1 例 (ALT 増加)、ナテグリニド併用群 1 例 (ALT 増加)、ビルダグリプチン併用群 1 例 (総ビリルビン増加)、リラグルチド併用群 3 例 (リパーゼ増加 2 例、総ビリルビン増加 1 例) に認められた。バイタルサイン及び心電図については、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.6.3 インスリン分泌及び糖代謝に対する影響試験 (CTD5.3.4.1-4 : B2216 試験<2009 年 8 月～2010 年 4 月>参考資料)

外国人健康成人男性 (目標被験者数 45 例) を対象に、本薬のインスリン分泌及び糖代謝に及ぼす影響を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、皮下投与製剤 1 回 600、900 又は 1200 µg を 1 日 2 回 8 日間⁴²⁾ (3 日目～10 日目) 皮下投与とされた。1 及び 8 日目に OGTT を実施し、2 及び 9 日目にアルギニン負荷による 2 段階高血糖クランプ試験、3 及び 10 日目に [3-³H] グルコース負荷による 2 段階高インスリン正常血糖クランプ試験が実施された。試験計画当初、1 群あたりの目標被験者数は 15 例であったが、重症度の高い悪心及び嘔吐の有害事象への懸念から、1200 µg 群は 7 例の被験者が組み入れられた時点で、新たな被験者の組み入れを行わず、盲検性を維持したまま試験が中止され、1200 µg 群に組み入れる予定であった 8 例は 600 及び 900 µg 群に割り付けられた。

無作為割付けされ本剤が投与された 45 例 (600 µg 群 19 例、900 µg 群 19 例、1200 µg 群 7 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、このうち 1200 µg 群の 7 例を除く 38 例 (600 µg 群 19 例、900 µg 群 19 例) が薬力学解析対象集団とされた。

薬力学について、1 及び 8 日目における OGTT 実施時、2 及び 9 日目における高血糖クランプ試験実施時における血糖調節パラメータは、表 23 及び表 24 のとおりであった。

⁴²⁾ 3 日目は夕方及び 10 日目朝に 1 日 1 回投与、4～9 日目は 1 日 2 回投与とされた。

表 23 OGTT 実施時における皮下投与製剤投与時の血糖調節パラメータ

パラメータ		600 µg 群 (19 例)			900 µg 群 (19 例)		
		1 日目	8 日目	変化量	1 日目	8 日目 ^{a)}	変化量 ^{a)}
血糖値	空腹時血糖 (mmol/L)	5.27±0.29	5.17±0.34	-0.10±0.36	5.16±0.34	5.27±0.48	0.12±0.50
	AUC _{0-180 min} (mmol・h/L)	18.6±2.19	32.9±3.96	14.3±4.02	19.7±2.21	31.2±4.21	11.5±4.49
インスリン	空腹時値 (pmol/L)	30.1±12.4	23.5±8.62	-6.62±11.2	29.3±11.4	17.5±9.16	-11.7±11.0
	AUC _{0-180 min} (pmol・h/L)	508±233	219±132	-289±163	560±233	181±128	-363±192
C-ペプチド	空腹時値 (nmol/L)	0.45±0.14	0.31±0.10	-0.14±0.14	0.45±0.14	0.25±0.07	-0.19±0.14
	AUC _{0-180 min} (nmol・h/L)	4.17±1.01	2.05±0.83	-2.12±0.98	4.53±1.48	1.68±0.65	-2.78±1.45
グルカゴン	空腹時値 (pmol/L)	15.6±6.12	16.8±4.73	1.29±6.39	18.5±7.51	19.7±6.27	0.16±4.96
	AUC _{0-180 min} (pmol・h/L)	32.6±14.8	20.6±15.7	-12.0±16.7	38.6±20.3	25.7±21.4	-14.9±12.6
GLP-1	空腹時値 (pmol/L)	4.33±2.17	6.08±2.89	1.75±3.16	5.61±3.22	6.14±3.72	0.22±4.12
	AUC _{0-180 min} (pmol・h/L)	18.1±6.02	12.1±8.40	-5.97±8.91	23.5±8.28	10.2±7.21	-13.8±8.73
GIP	空腹時値 (pmol/L)	6.86±4.32	9.32±7.50	2.46±8.05	8.49±5.20	7.67±3.24	-1.12±5.83
	AUC _{0-180 min} (pmol・h/L)	78.2±27.0	26.4±12.2	-51.8±18.4	102±29.9	28.3±7.12	-75.1±25.4

平均値±標準偏差

a) 18 例

表 24 高血糖クランプ試験における皮下投与製剤投与時の血糖調節パラメータ

パラメータ		600 µg 群 (19 例)			900 µg 群 (19 例)		
		2 日目	9 日目	変化量	2 日目	9 日目	変化量
インスリン (pmol/L)	ベースライン	35.4±15.6	11.0±6.78	-24.4±10.4	37.8±18.4	8.18±3.74	-29.6±16.1
	AUC _{0-180 min}	1950±1700	474±479	-1480±1250	1880±1260	376±310	-1500±1020
C-ペプチド (nmol/L)	ベースライン	0.47±0.16	0.24±0.09	-0.24±0.12	0.45±0.10	0.21±0.06	-0.24±0.10
	AUC _{0-180 min}	9.46±3.29	3.62±1.70	-5.84±2.10	8.86±2.52	3.16±1.05	-5.71±2.12
グルカゴン (pmol/L)	ベースライン	15.4±6.52	16.2±5.88	0.80±3.84	19.9±5.75	20.0±7.10	0.13±5.57
	AUC _{0-180 min}	14.2±12.4	12.2±14.6	-2.02±9.12	21.5±20.3	16.5±21.3	-4.94±15.0
GLP-1 (pmol/L)	ベースライン	4.37±1.90	4.75±3.59	0.38±2.86	4.76±2.36	5.92±4.69	1.16±4.73
	AUC _{0-180 min}	3.76±3.33	1.36±2.61	-2.40±2.54	3.69±2.79	1.35±2.90	-2.34±3.10
GIP (pmol/L)	ベースライン	7.71±3.82	7.05±4.77	-0.66±4.97	7.93±2.69	8.28±6.69	0.36±7.45
	AUC _{0-180 min}	13.2±5.29	4.72±3.66	-8.46±5.20	14.0±5.35	7.36±4.97	-6.66±3.71

平均値±標準偏差、単位：C-ペプチドの AUC は nmol・h/L、それ以外の AUC は pmol・h/L

安全性について、有害事象の発現割合は 600 µg 群 94.7%(18/19 例)、900 µg 群 94.7%(18/19 例)、1200 µg 群 100.0%(7/7 例)であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的意味のある変動は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人及び外国人における薬物動態について

機構は、先端巨大症患者を対象とした国内 C1202 試験と海外 C2110 試験において、本剤 20 mg 及び 40 mg 投与時の定常状態における血漿中本薬濃度のトラフ値が日本人で高い傾向が認められていることから（表 11 及び表 14）、薬物動態に影響を及ぼすと考えられる要因について説明した上で、本剤の薬物動態における国内外の差異について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。外国人先端巨大症患者を対象とした海外 C2305 試験及び海外 C2402 試験において、血漿中本薬濃度のトラフ値を用いて線形混合効果モデルによる共変量の検討を行った。その結果、性別は、海外 C2305 試験において有意な共変量とされ、体重及びγ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP) 値が同じである場合、定常状態における血漿中本薬濃度のトラフ値は女性の方が男性より約 30%高いことが示唆された。また、海外 C2402 試験においては、年齢及び総ビリルビンのベースライン値が同じ場合、定常状態における血漿中本薬濃度のトラフ値は女性の方が男性より約 51%高いこと、海外 C2305 試験及び海外 C2402 試験における治験薬切替え後のデータを併合した場合におけるソマトスタチンでコントロール不良患者においても、女性の方が男性よりも約 26%高いことが示唆された。さらに、海外 C2305 試験においては、体重が有意な共変量とされ、40 kg の体重減少に対して、

定常状態における血漿中本薬濃度のトラフ値が約 39%上昇すること、C2402 試験では年齢が有意な共変量とされ、40 歳の年齢増加に伴い定常状態における血漿中本薬濃度のトラフ値は約 29%上昇することが示唆された。これらの結果から、性別、体重又は年齢が本薬の薬物動態に影響を及ぼすことが示唆された。なお、人種は統計学的に有意な共変量とは判断されなかった。

先端巨大症患者を対象とした国内 C1202 試験と海外 C2110 試験について、本剤投与後の定常状態における血漿中本薬濃度のトラフ値を比較したところ、本剤 20 mg 及び 40 mg 投与時では外国人と比較して日本人で高い傾向が認められたが、本剤 60 mg 投与時では日本人と外国人で同程度であった（表 11 及び表 14）。両試験における性別、体重又は年齢の患者背景を比較したところ、表 25 のとおりであった。国内 C1202 試験において、本剤 20 mg 及び 40 mg 群では海外 C2110 試験における本剤 20 mg 及び 40 mg 群よりも女性被験者の割合や年齢が比較的高く、体重は小さい傾向であった。一方、国内 C1202 試験の本剤 60 mg 群では、女性被験者の割合が低く、海外 C2110 試験の本剤 60 mg 群と比較して体重や年齢は同程度であった。

表 25 先端巨大症患者を対象とした国内外臨床試験における患者背景

背景因子	国内 C1202 試験			海外 C2110 試験		
	本剤 20 mg 群 (11 例)	本剤 40 mg 群 (11 例)	本剤 60 mg 群 (11 例)	本剤 20 mg 群 (10 例)	本剤 40 mg 群 (12 例)	本剤 60 mg 群 (13 例)
性別（女/男）	4/7	7/4	2/9	3/7	3/9	6/7
体重（kg）	67.5 [47.2, 87.5]	64.6 [52.7, 97.5]	84.9 [38.1, 105.0]	84.1 [68.0, 117.1]	94.8 [53.3, 126.2]	81.0 [66.0, 128.0]
年齢（歳）	64.0 [35, 66]	50.0 [32, 73]	46.0 [31, 79]	45.5 [28, 62]	46.0 [25, 62]	47.0 [27, 65]

中央値〔範囲〕：体重、年齢

また、国内 C1202 試験、海外 C2305 試験及び海外 C2402 試験における定常状態における血漿中本薬濃度のトラフ値の個別値の範囲は、本剤 40 mg 投与時でそれぞれ約 3.4～51.7、0.8～44.3 及び 0.7～26.9 ng/mL、60 mg 投与時では約 3.5～69.6、2.4～86.7 及び 1.8～47.3 ng/mL であり、ばらつきが大きいものの、日本人と外国人で大きな違いはなかった。

本薬の薬物動態に影響を及ぼす因子の試験間での差異及び血漿中濃度の個体間変動を考慮すると、日本人と外国人において薬物動態に明らかな差異はないと考える。

機構は、外国人先端巨大症患者を対象とした海外臨床試験から、本薬の薬物動態に影響を及ぼすと考えられる要因は性別、体重及び年齢と推定され、国内 C1202 試験及び海外 C2110 試験における日本人と外国人の曝露量の相違は、これらの要因が影響を及ぼした可能性があること、また、これらの要因を考慮すると日本人と外国人における薬物動態に大きな差はないとする申請者の回答を了承した。

6.R.2 肝機能障害患者への投与について

機構は、肝機能障害患者を対象とした B2114 試験において肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC が高値を示した原因及び肝機能障害患者における本剤の推奨用量について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。肝機能障害患者を対象とした B2114 試験において、本試験で薬物動態に影響を及ぼすと判断された因子（年齢、BMI 及びアルブミン）で補正した C_{max} 及び AUC_{inf} を肝機能障害者と肝機能正常者と比較した結果、肝機能正常者と比べて軽度、中等度及び重度の肝機能障害者では C_{max} が 7、67 及び 69%、 AUC_{inf} が 8、60 及び 79%増加した。本薬の体内動態を検討したマスバランス試験（B2112 試験）において本薬の ^{14}C 標識体を健康被験者に単回皮下投与した結果、投与後 240 時間までの投与放射能に対する本薬の累積尿中排泄率及び累積糞中排泄率は 7.63%及び 48.3%であり、

循環血中には代謝物がほとんど検出されなかった（「6.2.2.2 マスバランス試験」の項を参照）。本薬は主に未変化体として胆汁排泄により消失することから、胆汁排泄能が低下した肝機能障害者では、本薬の排泄が低下し曝露量が増加したと考える。

本剤 20、40 及び 60 mg を 4 週毎に 1 回筋肉内投与したときの定常状態における曝露量を外国人健康成人対象の C2111 試験において本剤⁴³⁾60 mg を単回筋肉内投与したときの血漿中本薬濃度-時間推移をもとに予測し、B2114 試験の結果を用いて肝機能障害者の曝露量を推定した結果、中等度及び重度の肝機能障害者では曝露量が増加することが示唆された。また、中等度及び重度の肝機能障害者に本剤 20 mg 及び 40 mg を投与したときの曝露量は、肝機能正常者に本剤 40 mg 及び 60 mg を投与したときと同程度になると推定された（表 26）。

表 26 本剤を投与したときの定常状態における血漿中濃度の薬物動態パラメータの予測値

	用量	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{0-28 day,ss} (ng・day/mL)
肝機能正常者	本剤 20 mg	8.61±2.85	154.3±47.2
	本剤 40 mg	17.2±5.71	308.6±94.4
	本剤 60 mg	25.8±8.56	462.9±141.5
軽度肝機能障害者	本剤 20 mg	9.22±3.05	166.7±51.0
	本剤 40 mg	18.4±6.11	333.3±101.9
	本剤 60 mg	27.7±9.16	500.0±152.9
中等度肝機能障害者	本剤 20 mg	14.4±4.77	246.9±75.5
	本剤 40 mg	28.8±9.53	493.8±151.0
	本剤 60 mg	43.2±14.3	740.7±226.4
重度肝機能障害者	本剤 20 mg	14.6±4.82	276.2±84.4
	本剤 40 mg	29.1±9.64	552.5±168.9
	本剤 60 mg	43.7±14.5	828.7±253.3

平均値±標準偏差

C_{max,ss}：定常状態における最高血漿中濃度

AUC_{0-28 day,ss}：定常状態における投与 0～28 日後までの血漿中濃度-時間曲線下面積

したがって、曝露量の観点からは、中等度肝機能障害患者における開始用量は、肝機能正常患者の 40 mg と同程度の曝露量に相当する本剤 20 mg に設定し、効果不十分の場合の最高用量は、肝機能正常患者の 60 mg と同程度の曝露量に相当する本剤 40 mg に設定することが適切と考える。

機構は、中等度肝機能障害患者における用量について、曝露量の観点からは大きな問題はないと考えるが、臨床の項で引き続き検討したい（「7.R.6.1 肝機能障害患者」の項を参照）。

6.R.3 QT 間隔への影響について

機構は、Through QT/QTc 試験（B2125 試験）において、皮下投与製剤 600 µg 及び 1950 µg 投与時に QTc 間隔延長作用が認められていることから、本薬の QT 間隔に及ぼす影響並びに注意喚起の適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。B2125 試験において、皮下投与製剤 600 µg 及び 1950 µg 投与時に QTc 間隔延長作用が認められ、血漿中本薬濃度の C_{max}（平均値）はそれぞれ 24.3 及び 80.6 ng/mL であった。主要評価項目である QTcI 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差は 600 µg 投与時、1950 µg 投与時ともに投与 2 時間後が最も大きく、プラセボとの差の平均値と両側 90%信頼区間は 600 µg 投与で 13.19 [11.38, 15.01] ms、1950 µg 投与で 16.12 [14.30, 17.95] ms であった。皮下投与製剤の用量増加に伴う QTcI 間隔延長の増加はほとんど認められなかったことから、検討した用量範囲では QTcI 間隔に対する影響はプラトーに達していることが示唆された。国内 C1202 試験において日本

⁴³⁾ 市販予定製剤^{（黒丸）}で製造した製剤

人患者に本剤 60 mg を 4 週毎に 1 回筋肉内投与したときの定常状態（投与 3 回目）における C_{max} （平均値）は 16.2 ng/mL であり、B2125 試験で検討した C_{max} を下回った。肝機能正常者に本剤 60 mg、中等度肝機能障害者に本剤 40 mg をそれぞれ反復投与したときの定常状態における C_{max} は 25.8 及び 28.8 ng/mL と推定され（「6.R.2 肝機能障害患者への投与について」の項の表 26 参照）、当該曝露量に薬物動態に影響を及ぼすと考えられる性別、体重及び年齢の因子を組み込んだ場合、患者の最大曝露量（ C_{max} ）は約 63 ng/mL になると推定された。また、B2125 試験の成績をもとに線形混合モデルを用いて血漿中濃度と QT 延長の関係を検討した結果、患者の最大曝露量における QT 延長の程度は約 11 ms であると推定された。

なお、皮下投与製剤はクッシング病の治療薬として 2012 年 4 月に欧州で初めて承認され、皮下投与製剤及び本剤は 2016 年 3 月現在世界 89 カ国で承認を取得している。いずれの製剤においても、欧米等の主要国で、QT 延長のある患者、うっ血性心不全を有する患者、コントロール不可能な電解質異常のある患者等は禁忌とされておらず、QT 延長のリスクを有する薬剤との併用も併用禁止とされていない。市販後に QT 延長は報告されているが、致死性の不整脈は認められていない。

したがって、本剤においても QT 延長のある患者、うっ血性心不全を有する患者、コントロール不可能な電解質異常のある患者について慎重に観察することで投与可能と考える。

機構は、以下のように考える。B2125 試験において QTc 間隔延長が認められているが、用量増加に伴う QTcI 間隔延長の増加は認められていないため、本薬の QTcI 間隔に対する影響は患者の曝露量においてプラトーに達していると想定される。曝露量の高くなる要因を有する患者における最大曝露量における QTc 間隔の延長の程度を踏まえると、患者において注意深く観察しながら投与することで対処可能と考えるが、本剤の QTc 間隔の延長及び再不整脈リスクについては、引き続き臨床の項で議論したいと考える（「7.R.2.2 徐脈及び QT 延長」の項を参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、日本人先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象とした国内臨床試験（国内 C1202 試験）、薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者を対象とした海外第 III 相試験（海外 C2305 試験）、ソマトスタチンアナログでコントロール不良な外国人先端巨大症患者を対象とした海外第 III 相試験（海外 C2402 試験）、海外臨床薬理試験とその継続試験（海外 C2110 及び C2110E1 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、皮下投与製剤が投与された海外臨床試験（海外 B2201、B2201E1 及び B2103 試験）の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

7.1 国内臨床試験（CTD5.3.5.2-1：C1202 試験＜2012 年 10 月～2016 年 12 月データカットオフ＞）

薬物治療歴のない又はソマトスタチンアナログ若しくはドパミン作動薬でコントロール不良な日本人先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者（目標被験者数 30 例）を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については「6.2.3.1 国内臨床試験」の項を参照）。主な選択基準は、18 歳以上の先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者とされた。薬物治療歴がない場合は、以下の①～③のすべての基準を満たし、ソマトスタチンアナログ若しくはドパミン作動薬でコントロール不良な場合は、ソマトスタチンアナログ若しくはドパミン作動薬を 12 週間投与しても④と⑤の両基準を満たす者とされた（①経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）後の血清 GH 濃度の最低値が 1 µg/L 未満に抑制されない、又は 2 時間以内の 5 回の血清 GH 濃度の平均値が 5 µg/L

を超える、②血清 IGF-I 濃度が年齢・性別の基準値上限を超える、③下垂体手術を 1 回以上受けたことがあるが薬物治療歴がない、又は MRI で描出可能な下垂体腺腫を有し、かつ患者が下垂体手術を拒否又は下垂体手術が禁忌、④2 時間以内の 5 回の血清 GH 濃度の平均値が 5 µg/L を超える、⑤血清 IGF-I 濃度が年齢・性別の基準値上限の 1.3 倍を超える場合）。

本試験は、コア期（48 週間）と継続期で構成された。

用法・用量は、コア期の投与 12 週までは、本剤の用量反応性を検討するため、本剤 20 mg、40 mg 又は 60 mg を 4 週毎に 1 回、臀部に筋肉内投与とされた。コア期の投与 12 週以降では、投与 12 週時（4 回目投与）及び投与 28 週時（8 回目投与）において、その前の来院時における血清 GH 濃度又は血清 IGF-I 濃度が基準（血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 以上又は血清 IGF-I が年齢・性別の基準値上限を超える場合、以下同様）に合致する場合は、用量調節が可能とされ、20 mg ずつ本剤 60 mg まで増量が可能とされた。投与 28 週以降はその用量を継続することとされたが、忍容性がない場合は 20 mg ずつ本剤 20 mg まで減量が可能とされた。継続期では、コア期の用量を継続することとされたが、少なくとも 12 週間以上同一用量が継続され忍容性に問題がない場合は、血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の基準に基づき用量調節が可能とされ、忍容性がない場合は 20 mg ずつ本剤 20 mg まで減量が可能とされた。本剤 60 mg を投与している被験者において、コア期の投与 12 週後、24 週後、36 週後及び継続期で、血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 以上及び血清 IGF-I 濃度が年齢・性別の基準値上限を超える場合、治験責任（分担）医師の判断により治験を中止することが可能とされた。

無作為割付けされ本剤が投与された 33 例（コア期の各用量群 11 例）全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（Full Analysis Set (FAS)）とされた。治験中止例は、コア期では本剤 20 mg 群の 2 例（有害事象 2 例）、本剤 40 mg 群の 1 例（有害事象）及び本剤 60 mg 群の 1 例（同意撤回）であり、継続期では 1 例（同意撤回（投与 12 週後まで本剤 40mg、以降は本剤 60 mg を投与））であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における投与 12 週後の奏効率（「血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満」及び「血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準値範囲内（正常値）」の両基準を達成した被験者の割合、以下同様）は、18.2%（6/33 例）であった。本剤群全体における副次評価項目の結果は表 27 のとおりであった。

表 27 本剤群全体における副次評価項目の結果（FAS）

評価項目	投与 12 週後	投与 24 週後	投与 36 週後	投与 48 週後
奏効率	6/33 18.2 [7.0, 35.5]	7/33 21.2 [9.0, 38.9]	7/33 21.2 [9.0, 38.9]	5/33 15.2 [5.1, 31.9]
血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満の被験者割合	10/33 30.3 [15.6, 48.7]	11/33 33.3 [18.0, 51.8]	10/33 30.3 [15.6, 48.7]	12/33 36.4 [20.4, 54.9]
血清 IGF-I 濃度が正常値の被験者割合	8/33 24.2 [11.1, 42.3]	11/33 33.3 [18.0, 51.8]	13/33 39.4 [22.9, 57.9]	9/33 27.3 [13.3, 45.5]
下垂体腫瘍体積のベースラインからの変化率 (%)	—	−6.3±42.0 (27 例)	—	−6.2±39.9 (26 例)

上段：例数（該当例数/評価例数）、下段：割合 [95%信頼区間] %

下垂体腫瘍体積（MRI 法により計測）については、上段：平均値±標準偏差、下段：例数、—：測定されていない

投与 12 週における各用量群の結果も副次評価項目とされ、結果は表 28 のとおりであった。

表 28 主な副次評価項目の結果（投与 12 週、FAS）

評価項目	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 60 mg 群
奏効率	1/11 9.1 [0.2, 41.3]	4/11 36.4 [10.9, 69.2]	1/11 9.1 [0.2, 41.3]
血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満の被験者割合	3/11 27.3 [6.0, 61.0]	5/11 45.5 [16.7, 76.6]	2/11 18.2 [2.3, 51.8]
血清 IGF-I 濃度が正常値 の被験者割合	2/11 18.2 [2.3, 51.8]	5/11 45.5 [16.7, 76.6]	1/11 9.1 [0.2, 41.3]

上段：例数（該当例数/評価例数）、下段：割合 [95%信頼区間] %

安全性について、コア期（投与 48 週）における有害事象及び副作用の発現割合は 97.0%（32/33 例）及び 84.8%（28/33 例）、全投与期（コア期及び継続期）における有害事象及び副作用の発現割合は 97.0%（32/33 例）及び 90.9%（30/33 例）であった。全投与期において 3 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 29 のとおりであった。

表 29 全投与期において 3 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	コア期（33 例）		全投与期（33 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	32 (97.0)	28 (84.8)	32 (97.0)	30 (90.9)
鼻咽頭炎	16 (48.5)	1 (3.0)	18 (54.5)	1 (3.0)
高血糖	14 (42.4)	14 (42.4)	15 (45.5)	15 (45.5)
糖尿病	8 (24.2)	8 (24.2)	8 (24.2)	8 (24.2)
便秘	6 (18.2)	0 (0)	6 (18.2)	0 (0)
胆石症	4 (12.1)	4 (12.1)	5 (15.2)	5 (15.2)
低血糖症	5 (15.2)	1 (3.0)	5 (15.2)	1 (3.0)
耐糖能障害	4 (12.1)	4 (12.1)	4 (12.1)	4 (12.1)
悪心	4 (12.1)	2 (6.1)	4 (12.1)	2 (6.1)
腹痛	3 (9.1)	1 (3.0)	3 (9.1)	1 (3.0)
脱毛症	3 (9.1)	2 (6.1)	3 (9.1)	2 (6.1)
胆管拡張	2 (6.1)	2 (6.1)	3 (9.1)	2 (6.1)
下痢	2 (6.1)	2 (6.1)	3 (9.1)	2 (6.1)
湿疹	2 (6.1)	0 (0)	3 (9.1)	0 (0)
心電図 QT 延長	3 (9.1)	2 (6.1)	3 (9.1)	2 (6.1)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J（ver.17.1）

試験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、コア期に 7 例（本剤 20 mg 群 1 例（高血糖）、本剤 40 mg 群 2 例（突発難聴、肺塞栓症、各 1 例）、本剤 60 mg 群 4 例（糖尿病、細菌性髄膜炎、胆管結石、高血糖、各 1 例）に認められ、いずれの事象も副作用と判断された。継続期における重篤な有害事象は 1 例（大腸ポリープ（コア期及び継続期のいずれも本剤 40 mg が投与））に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、コア期に 3 例（本剤 20 mg 群 2 例（糖尿病、肝機能検査異常、各 1 例）、本剤 40 mg 群 1 例（高血糖））に認められ、いずれの事象も副作用と判断された。継続期に投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサインについて、臨床的に注目すべき異常に該当した被験者は、コア期では本剤 20 mg 群 2 例（心拍数低値、拡張期血圧高値、各 1 例）、本剤 40 mg 群 2 例（心拍数低値/拡張期血圧低値/収縮期血圧低値、拡張期血圧高値/収縮期血圧高値、各 1 例）、本剤 60 mg 群 1 例（心拍数低値）であったが、コア期に継続して異常が認められた被験者はいなかった。継続期に、新たに異常が認められた被験者はいなかった。心電図所見では、コア期に QT 延長が 3 例に認められたが、継続期では認められなかった。

7.2 海外臨床試験

7.2.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者を対象とした海外第 III 相試験（CTD5.3.5.1-1：C2305 試験＜2008 年 2 月～2010 年 12 月データカットオフ＞）

薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者（目標被験者数 302 例、各群 151 例）を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検⁴⁴⁾並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、18 歳以上の先端巨大症患者で以下の①と②の両基準を満たす者とされた（①ソマトスタチンアナログ又はドパミン作動薬のいずれも投与経験がなく、下垂体手術歴がない場合は、MRI で描出可能な下垂体腫瘍を有し、かつ患者が下垂体手術を拒否又は下垂体手術が禁忌である場合、② OGTT 後の血清 GH 濃度の最低値が 1 µg/L 未満に抑制されない、又は 2 時間以内の 5 回の血清 GH 濃度の平均値が 5 µg/L を超えており、血清 IGF-I 濃度が年齢・性別の基準値上限を超える場合）。

本試験はコア期（48 週間）と継続期⁴⁵⁾で構成された。

用法・用量は、コア期では、本剤 40 mg 又はオクトレオチドの徐放性製剤（オクトレオチド LAR）20 mg を 4 週毎に 1 回、臀部に筋肉内投与とされた。投与 12 週時（4 回目投与）及び投与 28 週時（8 回目投与）において、その前の来院時における血清 GH 濃度又は血清 IGF-I 濃度が基準（血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 以上又は血清 IGF-I が年齢・性別の基準値上限を超える場合、以下同様）に合致する場合は、本剤は 60 mg、オクトレオチド LAR は 30 mg に増量が可能とされ、忍容性がない場合、本剤は 20 mg、オクトレオチド LAR は 10 mg に減量が可能とされた。

継続期では、投与 48 週時（13 回目投与）はコア期と同一の薬剤及び用量を投与することとされ、投与 48 週時における血清 GH 濃度又は血清 IGF-I 濃度が基準に合致する場合は治験責任（分担）医師の判断により投与 52 週時（14 回目投与）からコア期と異なる治験薬に切り替えることとされ、基準に合致しない場合はコア期と同じ治験薬を継続することとされた（以下、コア期にオクトレオチド LAR 又は本剤が投与され継続期に本剤又はオクトレオチド LAR に切り替えられた場合は「オクトレオチド LAR/本剤群」又は「本剤/オクトレオチド LAR 群」、コア期及び継続期ともに本剤又はオクトレオチド LAR が投与された場合は「本剤継続群」又は「オクトレオチド LAR 継続群」）。継続期にコア期と同じ治験薬が継続された被験者については、継続期に本剤は 60 mg、オクトレオチド LAR は 30 mg にいつでも増量が可能とされ、継続期にコア期と異なる治験薬が投与された被験者（クロスオーバー後）については、投与 68 週（17 回目投与）及び投与 80 週（20 回目投与）に血清 GH 濃度又は血清 IGF-I 濃度の基準に従い増量が可能とされた。また、忍容性に応じて本剤は 20 mg まで、オクトレオチド LAR は 10 mg まで減量が可能とされ、減量後に忍容性が認められれば、減量前の用量まで増量が可能とされた。

無作為割付けされた 359 例のうち 358 例（本剤群 176 例、オクトレオチド LAR 群 182 例）に治験薬が投与され、そのうち 22 例⁴⁶⁾を除く 336 例（本剤群 165 例、オクトレオチド LAR 群 171 例）全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例はコア期では本剤群 34 例（有害事象 13 例、プロトコールの逸脱 7 例、同意撤回 5 例、効果不十分 5 例、管理上の問題（主に被験者の都合や医師の判断による、以下同様）2 例、追跡不能 1 例、臨床検査値異常 1 例）、オクトレオチド LAR 群 26 例（プロトコールの逸脱 8 例、効果不十分 8 例、有害事象 7 例、同意撤回 3 例）であった。継続期における治験中止例は、本剤継続群 21 例（同意撤回 9 例、効果不十分 3 例、追跡不能 3 例、有害事象 3 例、臨床検査値異常 2 例、管理上の問題 1 例）、オクトレオチド LAR 継続群 10 例（効果不十分 3 例、同意撤回 2 例、管理上の問題 2 例、有害事象 2 例、追跡不能 1 例）、オクトレオチド LAR/本剤群 30 例（有害事象 12 例、同意撤回 8 例、効果不十分 7 例、状態改善により治療不要 2 例、臨床検査値異常 1 例）、本剤/オクトレオチド LAR 群 12 例（同意撤回 4 例、効果不十分 4 例、管理上の問題 3

44) 治験薬管理者及び投与者のみ非盲検とされた。

45) 継続期におけるオクトレオチド LAR 投与群の投与期間は 56 週間と設定された。

46) 重大な GCP 違反例

例、有害事象 1 例) であった。継続期において、本剤群 71 例及びオクトレオチド LAR 群 40 例はコア期と同じ治験薬が継続投与され、本剤群 33 例及びオクトレオチド LAR 群 79 例はコア期と異なる治験薬に切り替えられた。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における投与 48 週後の奏効率は、本剤群 31.5% (52/165 例)、オクトレオチド LAR 群 18.1% (31/171 例) であり (表 30)、本剤群とオクトレオチド LAR 群の間に統計学的に有意な差が認められた ($p=0.004$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 5%)。また、無作為化の層別因子である下垂体手術歴の有無別における投与 48 週後の奏効率は、「下垂体手術歴あり」では本剤群 40.0% (28/70 例)、オクトレオチド LAR 群 22.1% (17/77 例)、「下垂体手術歴なし」では本剤群 25.3% (24/95 例)、オクトレオチド LAR 群 14.9% (14/94 例) と、いずれの場合においてもオクトレオチド LAR 群と比較して本剤群で高かった。主な副次評価項目の結果は、表 30 のとおりであった。

表 30 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果 (投与 48 週、FAS)

評価項目	本剤群	オクトレオチド LAR 群
奏効率	52/165 31.5 [24.5, 39.2]	31/171 18.1 [12.7, 24.7]
血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満の被験者割合	82/165 49.7 [41.8, 57.6]	87/171 50.9 [43.1, 58.6]
血清 IGF-I 濃度が正常値の被験者割合	65/165 39.4 [31.9, 47.3]	39/171 22.8 [16.7, 29.8]
下垂体腫瘍体積のベースラインからの変化率 (%)	-38.9±21.6 (114 例)	-36.9±23.7 (116 例)

上段：例数 (該当例数/評価例数)、下段：割合 [95%信頼区間] %

下垂体腫瘍体積 (MRI 法により計測) については、上段：平均値±標準偏差、下段：例数
奏効率、血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満の被験者割合、血清 IGF-I 濃度が正常値の被験者割合は、Last observation carried forward (LOCF) 法に従い、投与 48 週後のデータが欠測であった場合、投与 24 週後以降の最終データでのみ補完した。投与 24 週後以降のデータがない場合は、非奏効例として扱った。

安全性について、コア期における有害事象及び副作用の発現割合は、本剤群 94.0% (157/167 例) 及び 81.4% (136/167 例)、オクトレオチド LAR 群 89.9% (152/169 例) 及び 76.3% (129/169 例) であった。いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 31 のとおりであった。

表 31 いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (コア期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (167 例)		オクトレオチド LAR 群 (169 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	157 (94.0)	136 (81.4)	152 (89.9)	129 (76.3)
下痢	62 (37.1)	55 (32.9)	75 (44.4)	70 (41.4)
高血糖	49 (29.3)	46 (27.5)	14 (8.3)	10 (5.9)
胆石症	39 (23.4)	35 (21.0)	59 (34.9)	55 (32.5)
糖尿病	33 (19.8)	30 (18.0)	7 (4.1)	6 (3.6)
頭痛	30 (18.0)	8 (4.8)	41 (24.3)	14 (8.3)
腹痛	26 (15.6)	21 (12.6)	37 (21.9)	29 (17.2)
脱毛症	32 (19.2)	26 (15.6)	34 (20.1)	26 (15.4)
鼻咽頭炎	27 (16.2)	0 (0)	28 (16.6)	1 (0.6)
悪心	22 (13.2)	14 (8.4)	36 (21.3)	23 (13.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	21 (12.6)	15 (9.0)	19 (11.2)	15 (8.9)
腹部膨満	21 (12.6)	15 (9.0)	18 (10.7)	16 (9.5)
関節痛	15 (9.0)	2 (1.2)	20 (11.8)	5 (3.0)
疲労	17 (10.2)	8 (4.8)	16 (9.5)	5 (3.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA (ver.14.1)

死亡例はオクトレオチド LAR 群に 1 例 (心筋梗塞) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は本剤群 22 例 (糖尿病、胆石症、各 2 例、糖尿病/随伴疾患進行、随伴疾患進行/腎結石症、心房細動/心血管障害、聴力低下、裂肛/痔核、急性膀胱炎、疲労、熱性感染症、硬膜下血腫/浮動性め

まい、高血糖/尿路感染、椎間板突出/筋骨格痛/四肢痛/腱炎、急性骨髄性白血病/好中球減少症、肝細胞癌・胆管細胞癌の混合型、甲状腺癌、糖尿病性高血糖昏睡、カタトニー、尿失禁、子宮脱、各1例)、オクトレオチドLAR群16例(心筋梗塞、腹痛/発熱/直腸膿瘍/S状結腸炎、結腸ポリープ、腸閉塞/肺新生物、膵嚢胞、ヘルニア、胆石症/片頭痛、胃腸炎/変形性関節症、交通事故/背部痛、脛骨骨折、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、低血糖症、下垂体の良性腫瘍、腎膨大細胞腫/腎膿瘍/腎臓破裂/動静脈瘤、シャンバーグ病、水腎症/腎盂腎炎、各1例)に認められた。このうち本剤群の8例(胆石症、糖尿病、各2例、聴力低下、疲労、高血糖、糖尿病性高血糖昏睡、各1例)、オクトレオチドLAR群の4例(胆石症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、低血糖症、シャンバーグ病)は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、本剤群13例(糖尿病/高血糖、糖尿病、高血糖、貧血/急性骨髄性白血病、急性膵炎、疲労、非心臓性胸痛/脱毛症、グリコヘモグロビン増加、食欲減退、2型糖尿病、甲状腺癌、カタトニー、肝細胞癌・胆管細胞癌の混合型)、オクトレオチドLAR群6例(上腹部痛、疲労/筋力低下、グリコヘモグロビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、心電図QT延長、シャンバーグ病)に認められ、このうち本剤群の7例(糖尿病/高血糖、2型糖尿病、高血糖、非心臓性胸痛/脱毛症、グリコヘモグロビン増加、疲労、食欲減退)及びオクトレオチドLAR群の6例(上腹部痛、疲労/筋力低下、グリコヘモグロビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、心電図QT延長、シャンバーグ病)は副作用と判断された。

継続期における有害事象及び副作用の発現割合は、オクトレオチドLAR/本剤群94.9%(75/79例)及び77.2%(61/79例)、本剤/オクトレオチドLAR群87.9%(29/33例)及び63.6%(21/33例)であり、いずれかの投与群で10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表32のとおりであった。全投与期(コア期及び継続期)における有害事象及び副作用の発現割合は、本剤継続群100.0%(73/73例)及び90.4%(66/73例)、オクトレオチドLAR継続群100.0%(38/38例)及び89.5%(34/38例)であり、いずれかの投与群で10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表33のとおりであった。

表32 いずれかの投与群で10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況(継続期、安全性解析対象集団)

事象名	オクトレオチドLAR/本剤群(79例)		本剤/オクトレオチドLAR群(33例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	75 (94.9)	61 (77.2)	29 (87.9)	21 (63.6)
下痢	19 (24.1)	14 (17.7)	6 (18.2)	3 (9.1)
高血糖	25 (31.6)	22 (27.8)	4 (12.1)	4 (12.1)
胆石症	18 (22.8)	18 (22.8)	5 (15.2)	5 (15.2)
糖尿病	14 (17.7)	13 (16.5)	3 (9.1)	3 (9.1)
頭痛	17 (21.5)	5 (6.3)	4 (12.1)	0 (0)
鼻咽頭炎	12 (15.2)	0 (0)	6 (18.2)	0 (0)
関節痛	10 (12.7)	1 (1.3)	2 (6.1)	1 (3.0)
悪心	8 (10.1)	5 (6.3)	3 (9.1)	2 (6.1)
血中ブドウ糖増加	8 (10.1)	6 (7.6)	0 (0)	0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (7.6)	5 (6.3)	5 (15.2)	5 (15.2)
血中トリグリセリド増加	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (12.1)	2 (6.1)

発現例数(発現割合%)、MedDRA(ver.14.1)

表 33 いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況（全投与期、安全性解析対象集団）

事象名	本剤継続群（73 例）		オクトレオチド LAR 継続群（38 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	73 (100)	66 (90.4)	38 (100)	34 (89.5)
胆石症	32 (43.8)	30 (41.1)	23 (60.5)	22 (57.9)
下痢	30 (41.1)	24 (32.9)	21 (55.3)	18 (47.4)
高血糖	25 (34.2)	21 (28.8)	10 (26.3)	8 (21.1)
頭痛	22 (30.1)	6 (8.2)	11 (28.9)	3 (7.9)
糖尿病	21 (28.8)	18 (24.7)	3 (7.9)	3 (7.9)
脱毛症	19 (26.0)	15 (20.5)	14 (36.8)	12 (31.6)
鼻咽頭炎	18 (24.7)	0 (0)	7 (18.4)	0 (0)
関節痛	14 (19.2)	2 (2.7)	8 (21.1)	1 (2.6)
腹痛	13 (17.8)	9 (12.3)	11 (28.9)	6 (15.8)
悪心	13 (17.8)	7 (9.6)	10 (26.3)	6 (15.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13 (17.8)	10 (13.7)	6 (15.8)	5 (13.2)
腹部膨満	13 (17.8)	11 (15.1)	4 (10.5)	4 (10.5)
血中ブドウ糖増加	11 (15.1)	9 (12.3)	3 (7.9)	3 (7.9)
疲労	11 (15.1)	3 (4.1)	2 (5.3)	0 (0)
嘔吐	11 (15.1)	5 (6.8)	6 (15.8)	5 (13.2)
背部痛	11 (15.1)	2 (2.7)	5 (13.2)	0 (0)
浮動性めまい	10 (13.7)	6 (8.2)	4 (10.5)	3 (7.9)
洞性徐脈	10 (13.7)	8 (11.0)	3 (7.9)	2 (5.3)
ALT 増加	10 (13.7)	6 (8.2)	5 (13.2)	4 (10.5)
AST 増加	9 (12.3)	5 (6.8)	4 (10.5)	3 (7.9)
上気道感染	9 (12.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
高血圧	9 (12.3)	3 (4.1)	6 (15.8)	2 (5.3)
発熱	6 (8.2)	0 (0)	5 (13.2)	0 (0)
咳嗽	6 (8.2)	1 (1.4)	5 (13.2)	0 (0)
口腔咽頭痛	5 (6.8)	0 (0)	7 (18.4)	0 (0)
上腹部痛	3 (4.1)	1 (1.4)	5 (13.2)	2 (5.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.7)	0 (0)	5 (13.2)	4 (10.5)
リパーゼ増加	7 (9.6)	5 (6.8)	7 (18.4)	6 (15.8)

発現例数（発現割合%）、MedDRA（ver.14.1）

死亡例はオクトレオチド LAR/本剤群 1 例（大動脈瘤破裂）、本剤継続群 1 例（大うつ病）、オクトレオチド LAR 継続群 1 例（敗血症）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、オクトレオチド LAR/本剤群 8 例（胆石症 2 例、腹痛/発熱/悪心/便秘、腸閉塞、呼吸器乳頭腫/鼻茸/下咽頭新生物/扁桃炎/大動脈瘤破裂、血中ナトリウム減少/血中クレアチニン増加/2 型糖尿病、高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/高脂血症、頭部損傷/脊柱損傷/挫傷/顔面骨折/脳挫傷、各 1 例）、本剤/オクトレオチド LAR 群 4 例（急性心筋梗塞/不安定狭心症/心筋虚血、胆石症、低ナトリウム血症、自然流産、各 1 例）、本剤継続群 17 例（乳房腫瘍/浸潤性乳管癌、末梢性浮腫、大うつ病/自殺既遂、胆嚢炎、急性胆嚢炎/胆石症、熱性感染症、尿失禁/多発性硬化症、胆石症/腓骨骨折、胆石症/胆嚢炎、胆管拡張、外傷後頸部症候群/交通事故、糖尿病//随伴疾患進行、関節痛、先端巨大症、糖尿病性高血糖昏睡/急性胆嚢炎/胆嚢炎、変形性関節症、背部損傷/血中クレアチンホスホキナーゼ増加、各 1 例）、オクトレオチド LAR 継続群 10 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加、下痢/敗血症性ショック/痙攣/急性腎不全/肺浸潤/多臓器不全/心停止、胆嚢炎/胆石症、腹痛/発熱/直腸膿瘍/大腸炎、大腸ポリープ、膵嚢胞、上腹部痛/虫垂炎、中毒性結節性甲状腺腫、脂肪腫、急性胆嚢炎、各 1 例）に認められた。このうち、オクトレオチド LAR/本剤群の 3 例（胆石症 2 例、2 型糖尿病 1 例）、本剤/オクトレオチド LAR 群の 1 例（胆石症）、本剤継続群の 8 例（末梢性浮腫、胆嚢炎、急性胆嚢炎/胆石症、胆石症、胆石症/胆嚢炎、胆管拡張、糖尿病性高血糖昏睡/急性胆嚢炎/胆石症、随伴疾患進行/糖尿病、各 1 例）、オクトレオチド LAR 継続群の 5 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加、下痢、胆嚢炎/胆石症、上腹部痛/虫垂炎、急性胆嚢炎）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、オクトレオチド LAR/本剤群 13 例（糖尿病 5 例、高血糖、グリコヘモグロビン増加、各 2 例、2 型糖尿病、血中ブドウ糖増加/グリコヘモグロビン

増加、糖尿病性ケトアシドーシス、アルコール乱用、各 1 例）、本剤/オクトレオチド LAR 群 0 例、本剤継続群 2 例（AST 増加/IGF 減少、随伴疾患進行/糖尿病、各 1 例）、オクトレオチド LAR 継続群 1 例（高プロラクチン血症）に認められた。このうち、オクトレオチド LAR/本剤群の 10 例（糖尿病 4 例、高血糖、グリコヘモグロビン増加、各 2 例、2 型糖尿病、血中ブドウ糖増加/グリコヘモグロビン増加、各 1 例）、本剤継続群の 2 例（IGF 減少、随伴疾患進行/糖尿病）は副作用と判断された。

心電図所見において、オクトレオチド LAR 群の 1 例が QT 延長のため投与中止に至った。心電図で臨床的に注目すべき QT/QTc 間隔やその他の臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合は、各投与群で同様であった。

7.2.2 ソマトスタチンアナログでコントロール不良な外国人先端巨大症患者を対象とした海外第 III 相試験（CTD5.3.5.1-2：C2402 試験＜2010 年 7 月～2013 年 1 月データカットオフ＞）

ソマトスタチンアナログでコントロール不良な外国人先端巨大症患者（目標被験者数 186 例、各群 62 例）を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化並行群間比較試験が実施された。主な選択基準は、スクリーニングの 6 カ月以上前にオクトレオチド LAR（30 mg）又はランレオチド酢酸塩の 4 週毎に 1 回投与する製剤（ランレオチド（120 mg））の最大臨床推奨用量を 24 週間以上継続して単独投与している 18 歳以上の先端巨大症患者（下垂体手術歴のある患者も組入れ可）で以下の①と②の両基準を満たす者（①2 時間以内に 5 回測定した血清 GH 濃度の平均値が 2.5 µg/L を超える、②血清 IGF-I 濃度が年齢・性別の基準値上限の 1.3 倍を超える）。

本試験は、コア期（24 週間）と継続期で構成された。

用法・用量は、コア期では、本剤 40 mg、60 mg 又は対照薬（前治療薬と同一（オクトレオチド LAR 30 mg 又はランレオチド 120 mg））を 4 週毎に 1 回、本剤及びオクトレオチド LAR は臀部に筋肉内投与、ランレオチドは皮下投与とされた。本剤又は対照薬の投与は非盲検下、本剤用量（40 mg 又は 60 mg）は二重盲検下にて投与された。継続期では、コア期の有効性に基づき、本剤群の奏効例はコア期の用量を継続投与とされ、対照群及び本剤群の非奏効例は、継続期において治験責任（分担）医師の判断により非盲検下で本剤 40 mg（本剤 40mg を 3 回投与後にコントロール不良な場合には本剤 60 mg まで増量可）及び本剤 60 mg を投与することとされた。コア期及び継続期のいずれも、忍容性に応じて本剤は 20 mg、オクトレオチド LAR は 10 mg 及びランレオチドは 60 mg まで減量が可能とされた。

データカットオフ日には全被験者においてコア期が終了しており、以降においては特記のない限り、コア期の成績のみを記載する。

無作為に割付けられた 198 例（本剤 40 mg 群 65 例、本剤 60 mg 群 65 例、対照群 68 例）全例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされ、FAS のうち 7 例（治験薬未投与 6 例、治験薬投与後の安全性評価未実施 1 例）を除く 191 例（本剤 40 mg 群 63 例、本剤 60 mg 群 62 例、対照群 66 例）が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は、本剤 40 mg 群 6 例（有害事象、同意撤回、管理上の問題（登録・除外基準に合致せず、以下同様）、各 2 例）、本剤 60 mg 群 8 例（有害事象 4 例、同意撤回 2 例、管理上の問題、プロトコルの逸脱、各 1 例）及び対照群 3 例（同意撤回 2 例、プロトコルの逸脱 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における投与 24 週後の奏効率は、本剤 40 mg 群 15.4%（10/65 例）、本剤 60 mg 群 20.0%（13/65 例）、対照群 0.0%（0/68 例）であり、本剤 40 mg 群及び本剤 60 mg 群の奏効率は、いずれも対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた（それぞれ

片側調整 p 値は $p=0.0006$ 及び $p<0.0001^{47)}$ 、有意水準片側 2.5%)。主な副次評価項目は、表 34 のとおりであった。

表 34 主な副次評価項目の結果（投与 24 週、FAS）

評価項目		本剤 40 mg 群	本剤 60 mg 群	対照群
奏効率		10/65 15.4 [7.63, 26.48]	13/65 20.0 [11.10, 31.77]	0/68 0.0 [0.00, 5.28]
血清 IGF-I 濃度が正常値 の被験者の割合		16/65 24.6 [14.77, 36.87]	17/65 26.2 [16.03, 38.54]	0/68 0.0 [0.00, 5.28]
血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満 の被験者割合		23/65 35.4 [23.92, 48.23]	28/65 43.1 [30.85, 55.96]	9/68 13.2 [6.23, 23.64]
血清 GH 濃度が 1 µg/L 未満 の被験者割合		8/65 12.3 [5.47, 22.82]	12/65 18.5 [9.92, 30.03]	2/68 2.9 [0.36, 10.22]
血清 GH 濃度が 1 µg/L 未満かつ血清 IGF-I 濃度が正常値の被験者割合		4/65 6.2 [1.70, 15.01]	7/65 10.8 [4.44, 20.94]	0/68 0.0 [0.00, 5.28]
下垂体 腫瘍 体積	腫瘍体積がベースラインと比べて 25 %以上縮小した被験者割合	12/65 18.5 [9.92, 30.03]	7/65 10.8 [4.44, 20.94]	1/68 1.5 [0.04, 7.92]
	ベースライン からの変化率 (%)	-14.4±18.8 (42 例)	-9.5±17.3 (37 例)	-2.0±15.0 (36 例)

上段：例数（該当例数/評価例数）、下段：割合 [95%信頼区間] %

下垂体腫瘍体積（MRI 法により計測）のベースラインからの変化率については、平均値±標準偏差

安全性について、コア期における有害事象及び副作用の発現割合は、本剤 40 mg 群 92.1% (58/63 例) 及び 71.4% (45/63 例)、本剤 60 mg 群 85.5% (53/62 例) 及び 74.2% (46/62 例)、対照群 74.2% (49/66 例) 及び 43.9% (29/66 例) であった。いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況（コア期、安全性解析対象集団）

事象名	本剤 40 mg 群 (63 例)		本剤 60 mg 群 (62 例)		対照群 (66 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	58 (92.1)	45 (71.4)	53 (85.5)	46 (74.2)	49 (74.2)	29 (43.9)
高血糖	21 (33.3)	21 (33.3)	19 (30.6)	18 (29.0)	9 (13.6)	4 (6.1)
糖尿病	13 (20.6)	12 (19.0)	16 (25.8)	16 (25.8)	5 (7.6)	3 (4.5)
下痢	10 (15.9)	7 (11.1)	12 (19.4)	12 (19.4)	3 (4.5)	1 (1.5)
頭痛	9 (14.3)	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.5)	0 (0)
胆石症	6 (9.5)	6 (9.5)	8 (12.9)	7 (11.3)	9 (13.6)	8 (12.1)
腹痛	5 (7.9)	4 (6.3)	5 (8.1)	3 (4.8)	2 (3.0)	0 (0)
浮動性めまい	5 (7.9)	4 (6.3)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.0)	0 (0)
鼻咽頭炎	4 (6.3)	0 (0)	7 (11.3)	0 (0)	2 (3.0)	0 (0)
貧血	4 (6.3)	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0)	2 (3.0)	0 (0)
第一度房室ブロック	4 (6.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	3 (4.8)	3 (4.8)	4 (6.5)	4 (6.5)	0 (0)	0 (0)
低血糖症	2 (3.2)	0 (0)	4 (6.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	2 (3.2)	1 (1.6)	4 (6.5)	2 (3.2)	2 (3.0)	0 (0)
耐糖能障害	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.8)	3 (4.8)	4 (6.1)	3 (4.5)
脱毛症	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (6.5)	4 (6.5)	0 (0)	0 (0)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J（ver.16.0）

コア期について、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 40 mg 群 6 例（深部静脈血栓症、直腸癌、背部痛、高血糖/貧血、血中ブドウ糖増加、機能障害性子宮出血、各 1 例）、本剤 60 mg 群 2 例（鼠径ヘルニア、高血糖/背部痛/心房細動/腹部腫瘍/筋骨格痛、各 1 例）、対照群 3 例（背部痛、頭蓋内動脈瘤、椎間板突出/股関節形成、各 1 例）に認められた。このうち、本剤 40 mg 群の 2 例（貧血/高血糖、血中ブドウ糖増加、各 1 例）、本剤 60 mg 群の 1 例（高血糖）は副作用と判断された。投与中止

⁴⁷⁾ p 値は層別因子（薬物前治療、スクリーニングでの GH）で調整した正確なロジスティック回帰モデルを用いて算出された。検定の多重性を調整するために Bretz らによるグラフィカルアプローチに基づくゲートキーピングプロシジャが用いられた（Stat Med 2009; 28: 586-604）。

に至った有害事象は、本剤 40 mg 群 3 例（高血糖、糖尿病、結腸癌、各 1 例）、本剤 60 mg 群 4 例（高血糖 3 例、糖尿病 1 例）に認められ、このうち結腸癌以外は副作用と判断された。対照群では投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサインについて、臨床的に注目すべき異常に該当した被験者は少数であり、その割合は群間で大きな違いは認められなかった。徐脈関連事象の発現割合は、本剤 40 mg 群 7.9% (5/63 例)、本剤 60 mg 群 3.2% (2/62 例)、対照群 0% (0/66 例) であった。QT 延長関連事象を発現した被験者は認められなかった。

なお、継続期において本剤 40 mg 群で 1 例（突然死）の死亡例が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、先端巨大症及び下垂体性巨人症は、国内での有病者数がそれぞれ約 11,000 例及び約 400 例、年間発症数は約 700 例及び約 20 例と推定されている希少疾患である（日本内分泌学会雑誌 2006; 82: 100）ことから、海外臨床試験成績等を含めて評価する必要があると考え、以下のように検討した。

7.R.1.1 薬物治療歴のない患者における有効性

申請者は、以下のように説明している。国内 C1202 試験における薬物治療歴のない被験者及び薬物治療歴のない患者を対象とした海外 C2305 試験における被験者の被験者背景は表 36 のとおりであった。国内 C1202 試験の薬物治療歴なしの被験者は 8 例と少数のため、海外 C2305 試験との厳密な比較は困難であるが、下垂体手術歴有の被験者の割合を除き、試験間で被験者背景に大きな差はなかった。

表 36 国内 C1202 試験及び海外 C2305 試験におけるベースラインの被験者背景（薬物治療歴のない患者）

	国内 C1202 試験	海外 C2305 試験	
	本剤群 (8 例)	本剤群 (165 例)	オクトレオチド LAR 群 (171 例)
年齢（歳）	52 [31, 65]	47 [18, 80]	45 [19, 85]
下垂体腫瘍摘出術実施あり	7 (87.5)	70 (42.4)	77 (45.0)
ベースラインの血清 GH 濃度 (µg/L)	8.9 [2.1, 38.1]	8.6 ^{a)} [0.8, 160.0]	9.9 ^{b)} [0.6, 169.6]
ベースラインの sIGF-I	2.3 [1.7, 3.5]	2.9 [0.9, 6.9]	3.0 [0.8, 7.3]

例数（割合%）、中央値 [範囲]

sIGF-I：血清 IGF-I 値を年齢・性別の基準値上限を 1 として標準化したときの倍数

a) 156 例、b) 167 例

国内 C1202 試験では固定用量（本剤 20 mg、40 mg 又は 60 mg）を 4 週毎に 1 回 12 週間投与した後、12 週以降は血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度に基づき用量調節を行った。海外 C2305 試験では本剤 40 mg 又はオクトレオチド LAR 20 mg を 4 週毎に 1 回 12 週間投与した後、12 週以降は血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度に基づき用量調節を行った。有効性の結果は表 37 のとおりであった。国内外のいずれの試験においても投与 12 週後に一定の奏効率が認められ、以降大きな変動はなかった。投与 48 週後までの経時的な奏効率について、国内 C1202 試験と海外 C2305 試験の試験間で大きな差はなかった。投与 48 週後までの GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合、GH が 1 µg/L 未満の被験者の割合、及び IGF-I が正常値の被験者の割合についても、試験間で大きな差はなかった。国内 C1202 試験の薬物治療歴なしの被験者数が 8 例と少数であり、厳密な比較は困難であるが、薬物治療歴なしの被験者の有効性に国内外で明らかな差は示唆されなかった。

表 37 国内 C1202 試験及び海外 C2305 試験における有効性（薬物治療歴のない患者）（コア期、FAS）

評価項目	評価時期	国内 C1202 試験	海外 C2305 試験	
		本剤群 (8 例)	本剤群 (165 例)	オクトレオチド LAR 群 (171 例)
奏効率	投与 12 週	1 (12.5) [0.3, 52.7]	52 (31.5) [24.5, 39.2]	34 (19.9) [14.2, 26.7]
	投与 24 週	2 (25.0) [3.2, 65.1]	51 (30.9) [24.0, 38.6]	32 (18.7) [13.2, 25.4]
	投与 48 週	2 (25.0) [3.2, 65.1]	48 (29.1) [22.3, 36.7]	28 (16.4) [11.2, 22.8]
血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満の被験者割合	投与 12 週	2 (25.0) [3.2, 65.1]	86 (52.1) [44.2, 59.9]	73 (42.7) [35.2, 50.5]
	投与 24 週	3 (37.5) [8.5, 75.5]	77 (46.7) [38.9, 54.6]	80 (46.8) [39.1, 54.6]
	投与 48 週	4 (50.0) [15.7, 84.3]	73 (44.2) [36.5, 52.2]	79 (46.2) [38.6, 54.0]
血清 GH 濃度が 1 µg/L 未満の被験者割合	投与 12 週	1 (12.5) [0.3, 52.7]	38 (23.0) [16.8, 30.2]	30 (17.5) [12.2, 24.1]
	投与 24 週	1 (12.5) [0.3, 52.7]	39 (23.6) [17.4, 30.9]	32 (18.7) [13.2, 25.4]
	投与 48 週	1 (12.5) [0.3, 52.7]	38 (23.0) [16.8, 30.2]	35 (20.5) [14.7, 27.3]
血清 IGF-I 濃度が正常値の被験者の割合	投与 12 週	1 (12.5) [0.3, 52.7]	60 (36.4) [29.0, 44.2]	41 (24.0) [17.8, 31.1]
	投与 24 週	3 (37.5) [8.5, 75.5]	60 (36.4) [29.0, 44.2]	40 (23.4) [17.3, 30.5]
	投与 48 週	2 (25.0) [3.2, 65.1]	60 (36.4) [29.0, 44.2]	36 (21.1) [15.2, 27.9]

該当例数（割合％） [95％信頼区間] ％

国内 C1202 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2305 試験：コア期（投与 48 週）

海外 C2305 試験における投与 48 週後の下垂体腫瘍体積のベースラインからの変化率は、本剤群 $-38.9 \pm 21.6\%$ (114 例)、オクトレオチド LAR 群 $-36.9 \pm 23.7\%$ (116 例) であり、両投与群で同程度であった。

7.R.1.2 ソマトスタチンアナログによる治療でコントロール不良な患者における有効性

申請者は、以下のように説明している。国内 C1202 試験におけるソマトスタチンアナログによる治療でコントロール不良な被験者とソマトスタチンアナログによる治療でコントロール不良な患者を対象とした海外 C2402 試験における被験者の被験者背景は表 38 のとおりであり、ベースラインにおける血清 GH 濃度に国内外で違いが認められた。その理由として、前治療における長時間作用型のソマトスタチンアナログの最終投与からスクリーニング時までの期間について、海外 C2402 試験では 8 週間以内と比較的短い被験者が多かったが、国内 C1202 試験では比較的短い被験者が少なかったことから、海外 C2402 試験では前治療の効果によりベースラインの血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度が低下していた被験者が多かった可能性が考えられる。

表 38 国内 C1202 試験及び海外 C2402 試験のベースラインの被験者背景
(ソマトスタチンアナログによる治療でコントロール不良な患者)

		国内 C1202 試験	海外 C2402 試験		
		本剤群 (20 例)	本剤 40 mg 群 (65 例)	本剤 60 mg 群 (65 例)	対照群 (68 例)
年齢 (歳)		54 [32, 79]	46 [18, 80]	45 [20, 83]	46.5 [18, 74]
下垂体腫瘍摘出術実施あり		18 (90.0)	50 (76.9)	41 (63.1)	41 (60.3)
放射線治療歴あり		2 (10.0)	2 (3.1)	3 (4.6)	5 (7.4)
前治療薬	オクトレオチド	20 (100)	50 (76.9)	50 (76.9)	51 (75.0)
	ランレオチド	2 (10.0)	15 (23.1)	15 (23.1)	17 (25.0)
ベースラインの血清 GH 濃度 (µg/L)		15.1 [4.3, 160.7]	7.1 [1.0, 200.0]	5.3 [1.4, 113.8]	6.1 [1.0, 92.4]
ベースラインの sIGF-I		2.7 [1.6, 4.7]	2.3 [0.9, 6.2]	2.6 [1.1, 6.7]	2.9 [1.1, 6.0]

例数（割合％）、中央値 [範囲]

sIGF-I：血清 IGF-I 値を年齢・性別の基準値上限を 1 として標準化したときの倍数

国内 C1202 試験では固定用量（本剤 20 mg、40 mg 又は 60 mg）を 4 週毎に 1 回 12 週間投与した後、12 週以降は血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度に基づき用量調節を行った。海外 C2402 試験では本剤 40 mg、60 mg 又は前治療のソマトスタチンアナログを 4 週毎に 1 回 24 週間投与した後、24 週以降は血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度に基づき用量調節を行った。ソマトスタチンアナログの前治療でコントロール不良な被験者に対し本剤投与に切り替えたときの結果は、表 39 のとおりであった。国内外のいずれの

試験においても投与 12 週後に一定の奏効率が認められた。投与 24 週後までの経時的な奏効率について、試験デザインが異なることから厳密な比較は困難であるが、国内 C1202 試験と海外 C2402 試験の試験間で大きな差はなかった。投与 24 週後までの GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合、GH が 1 µg/L 未満の被験者の割合、及び IGF-1 が正常値の被験者の割合についても、試験間で大きな差はなかった。ソマトスタチンアナログの前治療でコントロール不良な被験者の有効性に国内外で明らかな差は示唆されなかった。

表 39 国内 C1202 試験及び海外 C2402 試験における有効性（コア期、FAS）
（ソマトスタチンアナログによる治療でコントロール不良な患者）

評価項目	評価時期	国内 C1202 試験		海外 C2402 試験			
		本剤群 (20 例)		本剤 40 mg 群 (65 例)		本剤 60 mg 群 (65 例)	対照群 (68 例)
奏効率	投与 12 週	2 (10.0)	[1.2, 31.7]	10 (15.4)	[7.6, 26.5]	12 (18.5)	[9.9, 30.0]
	投与 24 週	4 (20.0)	[5.7, 43.7]	10 (15.4)	[7.6, 26.5]	13 (20.0)	[11.1, 31.8]
	投与 48 週	3 (15.0)	[3.2, 37.9]	—		—	
血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満の 被験者割合	投与 12 週	5 (25.0)	[8.7, 49.1]	22 (33.8)	[22.6, 46.7]	32 (49.2)	[36.6, 61.9]
	投与 24 週	6 (30.0)	[11.9, 54.3]	23 (35.4)	[23.9, 48.2]	28 (43.1)	[30.9, 56.0]
	投与 48 週	7 (35.0)	[15.4, 59.2]	—		—	
血清 GH 濃度 が 1 µg/L 未満の 被験者割合	投与 12 週	1 (5.0)	[0.1, 24.9]	5 (7.7)	[2.5, 17.1]	14 (21.5)	[12.3, 33.5]
	投与 24 週	2 (10.0)	[1.2, 31.7]	8 (12.3)	[5.5, 22.8]	12 (18.5)	[9.9, 30.0]
	投与 48 週	1 (5.0)	[0.1, 24.9]	—		—	
血清 IGF-I 濃度が正 常値の被験者の割合	投与 12 週	4 (20.0)	[5.7, 43.7]	16 (24.6)	[14.8, 36.9]	16 (24.6)	[14.8, 36.9]
	投与 24 週	7 (35.0)	[15.4, 59.2]	16 (24.6)	[14.8, 36.9]	17 (26.2)	[16.0, 38.5]
	投与 48 週	5 (25.0)	[8.7, 49.1]	—		—	

該当例数（割合%） [95 %信頼区間] %、—：算出されていない

国内 C1202 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2402 試験：コア期（投与 24 週）

また、海外 C2305 試験では、薬物治療歴のない患者にコア期に本剤又はオクトレオチドを 48 週間投与した後、投与 48 週時における血清 GH 濃度又は血清 IGF-I 濃度が基準（血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 以上又は血清 IGF-I が年齢・性別の基準値上限超）に合致する場合は治験責任（分担）医師の判断により投与 52 週時（13 回目投与）からコア期と異なる治験薬に切り替えることとされた。治験薬切替え後 48 週の有効性の結果は、表 40 のとおりであり、奏効率は、オクトレオチド LAR/本剤群の方が本剤/オクトレオチド LAR 群より高かった。治験薬切替え後 48 週の下垂体腫瘍体積のベースラインからの変化率は、オクトレオチド LAR/本剤群で $-25.0 \pm 25.4\%$ (45 例)、本剤/オクトレオチド LAR 群で $-19.3 \pm 28.3\%$ (23 例) であり、両投与群で同程度であった。

表 40 海外 C2305 試験における治験薬切替え後 48 週の有効性（FAS）

評価項目	オクトレオチド LAR/本剤群 (79 例)	本剤/オクトレオチド LAR 群 (33 例)
切替え時の血清 GH 濃度 (µg/L)	2.9 ^{a)} [0.3, 130.2]	3.3 ^{b)} [0.3, 54.1]
切替え時の sIGF-I	1.7 ^{a)} [0.4, 4.7]	1.7 ^{a)} [0.3, 5.9]
奏効率	14 (17.7)	0 (0.0)
GH 2.5 µg/L 未満の被験者割合	35 (44.3)	8 (24.2)
GH 1 µg/L 未満の被験者割合	21 (26.6)	1 (3.0)
IGF-I 正常値の被験者割合	22 (27.8)	2 (6.1)

該当例数（割合%） [95 %信頼区間] %、中央値 [範囲]

sIGF-I：血清 IGF-I 値を年齢・性別の基準値上限を 1 として標準化したときの倍数

a) 76 例、b) 28 例、c) 29 例

7.R.1.3 下垂体性巨人症患者における有効性

申請者は、以下のように説明している。国内 C1202 試験では、ソマトスタチンアナログでコントロール不良な下垂体性巨人症患者が 1 例組み入れられた。当該被験者は 36 歳男性で本剤 60 mg で試験を開始し、投与 85 日後に重篤な有害事象として細菌性髄膜炎を発現し、副作用と判断されて本剤の投与が中断されたが、入院治療により当該事象は消失し、投与 113 日後に本剤 40 mg で投与が再開された。有効

性について、投与 48 週後までに奏効は認められなかったが、投与 48 週後の血清 GH 濃度、血清 IGF-I 濃度及び下垂体腫瘍体積のベースラインからの変化率はそれぞれ-69.8%、-43.4%及び-87.7%とベースラインからの低下が認められた。したがって、下垂体性巨人症患者の検討例数は限られているが、下垂体性巨人症患者に対する本剤の有効性が確認されたと考える。

機構は、7.R.1.1～7.R.1.3 について以下のように考える。国内臨床試験において、一定の効果が認められており、薬物治療歴のない患者における本剤の有効性、及びソマトスタチンアナログによる前治療でコントロール不良な患者から本剤に切り替えたときの有効性について、国内外の臨床試験を比較したところ大きな違いはみられていない。下垂体性巨人症の患者については、1 例での検討ではあるが血清 GH 及び IGF-I 濃度の低下、並びに下垂体腫瘍体積の低下が認められている。以上を踏まえると、本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えない。なお、検討例数が限られていることから、製造販売後調査において情報収集する必要がある。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。固定用量（本剤 20 mg、40 mg 又は 60 mg）を検討した国内 C1202 試験及び海外 C2110 試験の投与 12 週における有害事象の発現状況は表 41 のとおりであった。いずれの試験においても、本剤用量の増加に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 41 投与 12 週における有害事象の発現状況（国内 C1202 試験、海外 C2110 試験：安全性解析対象集団）

	国内 C1202 試験				海外 C2110 試験			
	本剤 20 mg 群 (11 例)	本剤 40 mg 群 (11 例)	本剤 60 mg 群 (11 例)	全体 (33 例)	本剤 20 mg 群 (10 例)	本剤 40 mg 群 (12 例)	本剤 60 mg 群 (13 例)	全体 (35 例)
有害事象	9 (81.8)	9 (81.8)	9 (81.8)	27 (81.8)	7 (70.0)	7 (58.3)	10 (76.9)	24 (68.6)
副作用	7 (63.6)	8 (72.7)	9 (81.8)	24 (72.7)	4 (40.0)	6 (50.0)	7 (53.8)	17 (48.6)
重篤な有害事象	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (18.2)	4 (12.1)	0 (0)	0 (0)	2 (15.4)	2 (5.7)
投与中止に至った有害事象	2 (18.2)	1 (9.1)	0 (0)	3 (9.1)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.9)

発現例数（発現割合%）

国内外の臨床試験における投与期間別の有害事象の発現状況について、いずれの投与期間においても国内外の臨床試験で発現状況に大きな違いはなかった（表 42、表 43）。

表 42 投与期間別の有害事象の発現状況（国内 C1202 試験、海外 C2110/C2110E1 試験、海外 C2305 試験：安全性解析対象集団）

	国内 C1202 試験		海外 C2110/C2110E1 試験		海外 C2305 試験			
	本剤群 (33 例)		本剤群 (29 例)		本剤群 (167 例)		オクトレオチド LAR 群 (169 例)	
	投与 12 週	投与 48 週	投与 12 週	投与 48 週	投与 12 週	投与 48 週	投与 12 週	投与 48 週
有害事象	27 (81.8)	32 (97.0)	19 (65.5)	26 (89.7)	143 (85.6)	157 (94.0)	132 (78.1)	153 (90.5)
副作用	24 (72.7)	28 (84.8)	14 (48.3)	23 (79.3)	117 (70.1)	136 (81.4)	105 (62.1)	129 (76.3)
重篤な有害事象	4 (12.1)	7 (21.2)	2 (6.9)	6 (20.7)	8 (4.8)	23 (13.8)	8 (4.7)	16 (9.5)
投与中止に至った有害事象	3 (9.1)	3 (9.1)	1 (3.4)	1 (3.4)	7 (4.2)	13 (7.8)	2 (1.2)	9 (5.3)

発現例数（発現割合%）

表 43 投与期間別の有害事象の発現状況（海外 C2402 試験：安全性解析対象集団）

	本剤 40 mg 群 (63 例)		本剤 60 mg 群 (62 例)		対照群 (66 例)	
	投与 12 週	投与 24 週	投与 12 週	投与 24 週	投与 12 週	投与 24 週
有害事象	48 (76.2)	58 (92.1)	48 (77.4)	53 (85.5)	42 (63.6)	49 (74.2)
副作用	39 (61.9)	45 (71.4)	40 (64.5)	46 (74.2)	15 (22.7)	29 (43.9)
重篤な有害事象	4 (6.3)	6 (9.5)	0 (0)	2 (3.2)	1 (1.5)	3 (4.5)
投与中止に至った有害事象	2 (3.2)	3 (4.8)	4 (6.5)	4 (6.5)	0 (0)	0 (0)

発現例数（発現割合%）

機構は、国内 C1202 試験、海外 C2305 試験、海外 C2402 試験及び海外 C2110/C2110E1 試験成績から、本剤投与時の安全性は許容可能と考えるが、個別の事象についてさらに検討を行った。

7.R.2.1 血糖関連事象（高血糖及び低血糖）

申請者は、以下のように説明している。高血糖はソマトスタチンアナログで懸念されるリスクの 1 つであり、外国人健康被験者を対象に皮下投与製剤を投与した B2216 試験では、インスリン、GLP-1、GIP の分泌が減少して高血糖が発現することが示唆された。

本剤の各臨床試験における高血糖関連事象の発現状況は表 44 のとおりであった。国内 C1202 試験について、全投与期での発現割合は 75.8% (25/33 例) であり、コア期と全投与期で発現割合に大きな違いは認められず、投与期間が長期となった場合に著明に発現割合が増加する傾向はなかった。

海外 C2305 試験について、治験薬切替え前⁴⁸⁾における高血糖関連事象の発現割合は、オクトレオチド LAR 群と比較して本剤群で高かった。治験薬切替え前のデータ B* の発現割合は、本剤群で 65.3% (109/167 例) であり、投与期間延長に伴う発現割合の増加は認められなかった。治験薬切替え後⁴⁹⁾における高血糖関連事象の発現割合は、オクトレオチド LAR/本剤群 67.1% (53/79 例)、本剤群/オクトレオチド LAR 群 21.2% (7/33 例) であり、本剤に切り替えた被験者で高かった。

海外 C2402 試験について、コア期の高血糖関連事象の発現割合は、対照群と比較して本剤群で高かったが、本剤の用量増加に伴う発現割合の増加は認められなかった。

ベースライン時の糖代謝異常の程度別⁵⁰⁾の高血糖関連事象の発現状況について、国内 C1202 試験のコア期では、「糖尿病」の被験者において、「前糖尿病」や「耐糖能異常なし」の被験者と比べて高血糖関連事象の発現割合が高い傾向が認められた。海外 C2305 試験及び C2402 試験においても「糖尿病」の被験者では、「前糖尿病」や「耐糖能異常なし」の被験者と比べて高血糖関連事象、重篤な高血糖関連事象の発現割合が高い傾向が認められた。対照群との比較について、海外 C2305 試験では、本剤群でオクトレオチド LAR 群と比べて高血糖関連事象、重篤な高血糖関連事象、投与中止に至った高血糖関連事象の発現割合が高い傾向が認められた。海外 C2402 試験では、本剤群で対照群と比べて高血糖関連事象、重篤な高血糖関連事象、投与中止に至った高血糖関連事象の発現割合が高い傾向が認められた。

48) 治験薬切替え前のデータとして、投与 48 週までのコア期のデータに加え継続期における A* のデータを含む。

49) 治験薬切替え後のデータとして、継続期に切り替えた被験者の切替え後におけるデータ A* のデータを含む。

50) 糖尿病：糖尿病治療薬を服薬中の患者、HbA1c が 6.5%以上又は空腹時血糖が 126 mg/dL 以上の患者、又は糖尿病の既往歴を有する患者、前糖尿病：糖尿病と診断されておらず、空腹時血糖が 100 mg/dL 以上 126 mg/dL 未満、又は HbA1c が 5.7%以上 6.5%未満の被験者、耐糖能異常なし：糖尿病と診断されておらず前糖尿病にも分類されない空腹時血糖が 100 mg/dL 未満、又は HbA1c が 5.7%未満の被験者

表 44 高血糖関連事象の発現状況（ベースライン時の糖代謝異常の程度別を含む）（安全性解析対象集団）

	ベースライン時の 糖代謝異常の程度	国内 C1202 試験 (コア期)	海外 C2305 試験 (治験薬切替え前)		海外 C2402 試験 (コア期)		
		本剤群 (33 例)	本剤群 (167 例)	オクトレオ チド LAR 群 (169 例)	本剤 40 mg 群 (63 例)	本剤 60 mg 群 (62 例)	対照群 (66 例)
高血糖 関連事象	全体	69.7 (23/33)	64.7 (108/167)	18.3 (31/169)	63.5 (40/63)	59.7 (37/62)	30.3 (20/66)
	糖尿病	88.9 (8/9)	77.6 (38/49)	24.6 (15/61)	66.7 (30/45)	67.6 (25/37)	21.7 (10/46)
	前糖尿病	63.2 (12/19)	65.6 (42/64)	19.4 (12/62)	70.0 (7/10)	50.0 (6/12)	55.6 (10/18)
	耐糖能異常なし	60.0 (3/5)	51.9 (28/54)	8.7 (4/46)	37.5 (3/8)	46.2 (6/13)	0 (0/2)
重篤な事象	全体	9.1 (3/33)	3.0 (5/167)	0 (0/169)	3.2 (2/63)	1.6 (1/62)	0 (0/66)
	糖尿病	11.1 (1/9)	6.1 (3/49)	0 (0/61)	4.4 (2/45)	2.7 (1/37)	0 (0/46)
	前糖尿病	10.5 (2/19)	3.1 (2/64)	0 (0/62)	0 (0/10)	0 (0/12)	0 (0/18)
	耐糖能異常なし	0 (0/5)	0 (0/54)	0 (0/46)	0 (0/8)	0 (0/13)	0 (0/2)
投与中止に 至った事象	全体	6.1 (2/33)	3.6 (6/167)	1.8 (3/169)	3.2 (2/63)	6.5 (4/62)	0 (0/66)
	糖尿病	11.1 (1/9)	10.2 (5/49)	3.3 (2/61)	4.4 (2/45)	10.8 (4/37)	0 (0/46)
	前糖尿病	5.3 (1/19)	0 (0/64)	0 (0/62)	0 (0/10)	0 (0/12)	0 (0/18)
	耐糖能異常なし	0 (0/5)	1.9 (1/54)	2.2 (1/46)	0 (0/8)	0 (0/13)	0 (0/2)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

国内 C1202 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2305 試験：治験薬切替え前（投与 48 週までのコア期のデータに加え継続期におけるデータ A*のデータを含む）、海外 C2402 試験：コア期（投与 24 週）

投与時期別の高血糖関連事象の発現状況について、いずれの試験においても投与 12 週に高頻度度高血糖関連事象が認められており、投与期間延長に伴って著しく発現割合が増加する傾向は認められなかった（表 45）。

表 45 投与期間別の高血糖関連事象の発現状況（コア期、安全性解析対象集団）

評価時期	国内 C1202 試験	海外 C2305 試験		海外 C2402 試験		
	本剤群 (33 例)	本剤群 (167 例)	オクトレオ チド LAR 群 (169 例)	本剤 40 mg 群 (63 例)	本剤 60 mg 群 (62 例)	対照群 (66 例)
投与 12 週	20 (60.6)	80 (47.9)	16 (9.5)	30 (47.6)	33 (53.2)	10 (15.2)
投与 24 週	21 (63.6)	95 (56.9)	19 (11.2)	40 (63.5)	37 (59.7)	20 (30.3)
投与 48 週	23 (69.7)	99 (59.3)	26 (15.4)	—	—	—

発現例数（発現割合%）、—：該当せず

国内 C1202 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2305 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2402 試験：コア期（投与 24 週）

海外 C2305 試験の本剤増量後における発現時期別の高血糖関連事象の発現状況は表 46 のとおりであり、本剤増量後にも高血糖関連事象の発現が認められた。

表 46 本剤増量後における投与期間別の高血糖有害事象の発現状況（海外 C2305 試験：安全性解析対象集団）

	投与<1 週	投与 1≤<2 週	投与 2≤<4 週	投与 4≤<6 週	投与 6≤<8 週	投与 8 週以降
高血糖関連事象	14.8% (13/88)	1.1% (1/88)	4.5% (4/88)	9.2% (8/87)	1.1% (1/87)	17.2% (15/87)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

発現時期の集計には初回増量後に発現した事象のみを対象とし、更なる増量時で評価は打ち切りとした。

国内 C1202 試験、海外 C2305 試験及び海外 C2402 試験において、重篤な高血糖関連事象を発現した被験者における高血糖関連事象の発現状況は表 47 のとおりであり、ベースラインで「糖尿病」の被験者が多かった。また、本剤投与後 12 週以内に初回の高血糖関連事象を発現する被験者が比較的多かった。

表 47 重篤な高血糖関連事象を発現した被験者における高血糖関連事象の発現状況
(国内 C1202 試験、海外 C2305 試験及び海外 C2402 試験、安全性解析対象集団)

	年齢 性別	ベースライン 時の糖代謝異常 の程度	ベースライン時 の HbA1c (%)	事象名	事象発現時の 本剤用量	本剤投与開始から 重篤な事象発現 までの日数	非重篤を含む高血糖関連 事象の本剤投与開始から 初回発現までの日数
国内 C1202 試験	65 歳女性	前糖尿病	5.6	高血糖	20 mg	5 日	5 日
	41 歳女性	前糖尿病	6.1	糖尿病	60 mg	12 日	12 日
	79 歳男性	糖尿病	6.9	高血糖	60 mg	197 日	14 日
海外 C2305 試験	59 歳女性	糖尿病	6.3	糖尿病	20 mg	37 日	15 日
				糖尿病	20 mg	463 日	
	18 歳男性	糖尿病	7.0	糖尿病	40 mg	15 日	15 日
				糖尿病	40 mg	23 日	
				糖尿病	40 mg	25 日	
	53 歳女性	前糖尿病	6.0	糖尿病性 高血糖昏睡	60 mg	88 日	85 日
	50 歳女性	糖尿病	6.5	高血糖	40 mg	65 日	15 日
	39 歳男性	前糖尿病	5.9	糖尿病	60 mg	177 日	14 日
	36 歳女性	糖尿病	8.7 ^{a)}	高血糖	60 mg	29 日 ^{b)}	29 日 ^{b)}
				糖尿病性ケトア シドーシス	60 mg	34 日 ^{b)}	
				高血糖	60 mg	36 日 ^{b)}	
	85 歳女性	糖尿病	7.5 ^{a)}	2 型糖尿病	40 mg	84 日 ^{b)}	84 日 ^{b)}
海外 C2402 試験	48 歳女性	糖尿病	5.5	高血糖	40 mg	86 日	86 日
	47 歳男性	糖尿病	6.0	血中ブドウ糖増加	40 mg	58 日	58 日
				血中ブドウ糖増加	40 mg	87 日	
	51 歳女性	糖尿病	7.8	高血糖	60 mg	145 日	83 日
	38 歳女性	糖尿病	5.9 ^{a)}	高血糖	60 mg	113 日 ^{b)}	113 日 ^{b)}
	44 歳男性	糖尿病	7.2 ^{a)}	糖尿病	40 mg	95 日 ^{b)}	95 日 ^{b)}
	48 歳女性	前糖尿病	5.9 ^{a)}	糖尿病	60 mg	226 日 ^{b)}	85 日 ^{b)}

a) 対照薬から本剤へ切替え直前の値

b) 対照薬から本剤へ切替え後の日数

国内 C1202 試験における糖代謝異常の程度別での空腹時血糖の推移について、全体では投与 4 週後までに増加し、その後低下する傾向が認められた (表 48)。HbA1c は投与 12 週後に増加し、投与 24 週後はほぼ一定で推移した (表 49)。「糖尿病」又は「耐糖能異常なし」の被験者が「前糖尿病」の被験者と比較して少ないため、厳密な比較は困難であるが、全体と同様の傾向が認められた。

表 48 糖代謝異常の程度別での空腹時血糖の推移 (国内 C1202 試験：安全性解析対象集団)

糖代謝異常の程度	例数	ベースライン	投与 21 日	投与 4 週	投与 8 週	投与 12 週	投与 24 週
全体	33 例	109.2±17.23	152.2±63.00	149.3±69.90	145.9±58.40	136.0±40.36 ^{a)}	133.4±25.06 ^{b)}
糖尿病	9 例	129.8±15.35	189.1±44.92	170.6±38.14	158.3±27.91	138.2±21.63	149.9±34.74 ^{c)}
前糖尿病	19 例	104.2±9.66	145.5±70.27	149.1±86.17	149.3±72.69	142.4±49.78 ^{d)}	129.8±19.23 ^{e)}
耐糖能異常なし	5 例	91.4±4.16	111.0±9.57	112.2±5.36	110.8±3.42	108.8±6.18	119.2±10.57

平均値±標準偏差

a) 32 例、b) 30 例、c) 8 例、d) 18 例、e) 17 例

表 49 糖代謝異常の程度別での HbA1c の推移 (国内 C1202 試験：安全性解析対象集団)

糖代謝異常の程度	例数	ベースライン	投与 12 週	投与 24 週
全体	33 例	6.07±0.630	7.13±1.328 ^{a)}	6.83±0.975 ^{b)}
糖尿病	9 例	6.93±0.397	7.79±0.766	7.45±0.750 ^{c)}
前糖尿病	19 例	5.86±0.246	7.11±1.533 ^{d)}	6.76±1.025 ^{e)}
耐糖能異常なし	5 例	5.34±0.182	6.04±0.207	6.06±0.416

平均値±標準偏差

a) 32 例、b) 30 例、c) 8 例、d) 18 例、e) 17 例

海外 C2305 試験について、全体では、空腹時血糖は本剤群では投与 4 週後までに増加し、投与 24 週にはわずかに減少した (表 50)。HbA1c は投与 12 週後に増加し、投与 24 週後はほぼ一定で推移した (表 51)。「糖尿病」、「前糖尿病」又は「耐糖能異常なし」も、全体と同様の傾向が認められた。

表 50 糖代謝異常の程度別での空腹時血糖の推移（海外 C2305 試験：安全性解析対象集団）

投与群	糖代謝異常の程度	例数	ベースライン	投与 15 日	投与 4 週	投与 8 週	投与 12 週	投与 24 週
本剤群	全体	167 例	97.9±15.33 ^{a)}	121.8±38.93 ^{b)}	130.7±45.03 ^{c)}	132.7±49.60 ^{d)}	131.6±46.39 ^{e)}	126.6±32.87 ^{f)}
	糖尿病	49 例	108.1±19.64	144.2±61.24 ^{g)}	164.3±67.44 ^{h)}	165.9±76.35 ⁱ⁾	149.9±53.82 ^{j)}	143.5±37.63 ^{j)}
	前糖尿病	64 例	98.3±10.63	117.2±14.03 ^{k)}	123.8±20.40 ^{l)}	127.7±25.75 ^{k)}	135.0±51.99 ^{m)}	127.6±29.76 ⁿ⁾
	耐糖能異常なし	53 例	88.1±7.48	106.7±18.32 ^{o)}	109.5±17.25	110.2±14.62	112.1±17.42 ^{o)}	111.5±24.20 ^{p)}
オクトレオチド LAR 群	全体	169 例	98.7±19.70	102.7±18.61 ^{q)}	103.1±17.17 ^{q)}	105.0±20.25 ^{q)}	103.7±18.10 ^{d)}	105.3±19.83 ^{s)}
	糖尿病	61 例	110.4±25.37	112.2±23.81 ^{j)}	113.5±21.21 ^{k)}	116.6±28.13 ^{j)}	114.0±21.50 ^{j)}	117.2±26.14 ⁿ⁾
	前糖尿病	62 例	96.6±9.34	100.0±13.30 ^{v)}	100.2±10.44 ^{w)}	102.1±10.19 ^{w)}	102.7±12.09 ^{s)}	103.4±9.30 ^{k)}
	耐糖能異常なし	46 例	86.2±11.06	94.4±10.71 ⁱ⁾	93.3±9.95 ⁱ⁾	94.5±7.88	92.5±12.46 ⁱ⁾	93.5±11.71

平均値±標準偏差

a) 166 例、b) 158 例、c) 161 例、d) 157 例、e) 153 例、f) 148 例、g) 47 例、h) 46 例、i) 45 例、j) 42 例、k) 59 例、l) 62 例、m) 56 例、n) 55 例、o) 52 例、p) 51 例、q) 163 例、r) 164 例、s) 160 例、t) 57 例、u) 54 例、v) 61 例、w) 60 例、x) 58 例

表 51 糖代謝異常の程度別での HbA1c の推移（海外 C2305 試験：安全性解析対象集団）

投与群	糖代謝異常の程度	例数	ベースライン	投与 12 週	投与 24 週
本剤群	全体	167 例	5.79±0.598	6.67±1.242 ^{a)}	6.61±1.050 ^{b)}
	糖尿病	49 例	6.30±0.587	7.66±1.691 ^{c)}	7.19±1.259 ^{d)}
	前糖尿病	64 例	5.84±0.316	6.59±0.623 ^{e)}	6.61±0.711 ^{f)}
	耐糖能異常なし	54 例	5.27±0.414	5.89±0.455 ^{g)}	6.10±0.912 ^{h)}
オクトレオチド LAR 群	全体	169 例	5.95±0.704	5.99±0.610 ⁱ⁾	5.98±0.606 ^{j)}
	糖尿病	61 例	6.56±0.711	6.46±0.714 ^{k)}	6.44±0.689 ^{k)}
	前糖尿病	62 例	5.81±0.368	5.88±0.337 ^{l)}	5.86±0.379 ^{m)}
	耐糖能異常なし	46 例	5.32±0.240	5.57±0.296 ⁿ⁾	5.59±0.340 ⁿ⁾

平均値±標準偏差

a) 152 例、b) 145 例、c) 45 例、d) 42 例、e) 56 例、f) 54 例、g) 51 例、h) 49 例、i) 155 例、j) 156 例、k) 53 例、l) 58 例、m) 57 例、n) 44 例、o) 46 例

海外 C2402 試験について、全体では、空腹時血糖は本剤群では投与 4 週後時点で増加しており、投与 8 週から 24 週後までわずかに減少した（表 52）。HbA1c は本剤群では投与 12 週後に増加し、投与 24 週後はほぼ一定で推移した（表 53）。「糖尿病」、「前糖尿病」又は「耐糖能異常なし」も、全体と同様の傾向が認められた。本剤投与後の空腹時血糖及び HbA1c は、いずれの時点も本剤 40 mg 群と比較して 60 mg 群の方が高値で推移した。

表 52 糖代謝異常の程度別での空腹時血糖の推移（海外 C2402 試験：安全性解析対象集団）

投与群	糖代謝異常の程度	例数	ベースライン	投与 4 週	投与 8 週	投与 12 週	投与 24 週
本剤 40 mg 群	全体	63 例	107.1±18.74	140.6±60.42 ^{a)}	134.6±41.25 ^{b)}	132.1±48.24 ^{c)}	129.9±50.44 ^{d)}
	糖尿病	45 例	111.7±19.74	151.2±67.18	144.4±45.40 ^{e)}	141.0±53.48 ^{e)}	139.2±57.41 ^{f)}
	前糖尿病	10 例	98.7±9.58	109.9±8.80	110.4±4.48	105.9±6.64 ^{g)}	107.5±7.31
	耐糖能異常なし	8 例	91.9±6.62	112.2±8.30 ^{h)}	110.8±7.44	109.9±11.44 ⁱ⁾	107.3±9.45 ^{j)}
本剤 60 mg 群	全体	62 例	107.2±19.21	147.1±56.50 ^{j)}	146.8±59.16 ^{d)}	146.1±55.79 ^{k)}	147.4±62.35 ^{j)}
	糖尿病	37 例	117.1±16.36	164.6±60.71 ^{l)}	168.0±67.41 ^{m)}	165.5±63.03 ⁿ⁾	170.4±70.30 ^{j)}
	前糖尿病	12 例	100.6±11.15	119.3±15.90	118.0±17.07	115.3±18.12	117.3±23.85
	耐糖能異常なし	13 例	85.2±9.39	123.6±53.46 ^{o)}	110.9±13.77 ^{o)}	116.3±17.55 ^{o)}	109.0±17.92 ^{o)}
対照群	全体	66 例	110.1±19.03	111.6±18.41 ^{p)}	111.1±16.94 ^{c)}	112.4±17.74 ^{p)}	113.7±23.02 ^{q)}
	糖尿病	46 例	114.4±20.57	115.4±19.45 ^{r)}	114.7±18.01 ^{f)}	116.4±19.39 ^{e)}	118.5±25.65 ^{e)}
	前糖尿病	18 例	101.7±8.67	102.6±11.47 ^{s)}	102.2±10.50	103.9±7.47 ^{s)}	103.7±9.69
	耐糖能異常なし	2 例	86.5	96.0 ^{j)}	123.0 ^{j)}	98.0	98.0

平均値±標準偏差又は平均値

a) 61 例、b) 62 例、c) 60 例、d) 58 例、e) 44 例、f) 41 例、g) 9 例、h) 6 例、i) 7 例、j) 57 例、k) 59 例、l) 34 例、m) 35 例、n) 36 例、o) 11 例、p) 63 例、q) 64 例、r) 45 例、s) 17 例、t) 1 例

表 53 糖代謝異常の程度別での HbA1c の推移 (海外 C2402 試験：安全性解析対象集団)

投与群	糖代謝異常の程度	例数	ベースライン	投与 12 週	投与 24 週
本剤 40 mg 群	全体	63 例	5.97±0.573 ^{a)}	6.76±1.382 ^{b)}	6.75±1.696 ^{c)}
	糖尿病	45 例	6.1±0.59 ^{d)}	7.1±1.50 ^{e)}	7.2±1.88 ^{f)}
	前糖尿病	10 例	5.6±0.28	6.0±0.30 ^{g)}	5.8±0.49
	耐糖能異常なし	8 例	5.5±0.09	5.9±0.36 ^{h)}	5.9±0.22 ⁱ⁾
本剤 60 mg 群	全体	62 例	5.98±0.750 ^{j)}	7.09±1.881 ^{j)}	7.06±1.753 ^{k)}
	糖尿病	37 例	6.3±0.75 ^{l)}	7.8±2.09 ^{m)}	7.8±1.91 ⁿ⁾
	前糖尿病	12 例	5.7±0.30	6.1±0.36	6.1±0.52
	耐糖能異常なし	13 例	5.3±0.37	5.8±0.41 ^{o)}	5.8±0.49 ^{o)}
対照群	全体	66 例	6.00±0.485 ^{a)}	6.04±0.559 ^{p)}	6.03±0.615 ^{p)}
	糖尿病	46 例	6.1±0.53 ^{q)}	6.1±0.63 ^{r)}	6.2±0.69 ^{r)}
	前糖尿病	18 例	5.8±0.27	5.9±0.33 ^{s)}	5.8±0.35
	耐糖能異常なし	2 例	5.5	5.8	5.5

平均値±標準偏差又は平均値

a) 62 例、b) 57 例、c) 56 例、d) 44 例、e) 41 例、f) 39 例、g) 9 例、h) 7 例、i) 61 例、j) 55 例、k) 54 例、

l) 36 例、m) 33 例、n) 32 例、o) 10 例、p) 59 例、q) 42 例、r) 40 例、s) 39 例、t) 17 例

各臨床試験における低血糖の発現状況は表 54 のとおりであった。国内 C1202 試験について、コア期以降の継続期に新たな低血糖症の発現はなかった。海外 C2305 試験について、治験薬切替え前⁴⁸⁾では本剤群とオクトレオチド LAR 群の発現割合に大きな違いはなく、データ B *

新たに低血糖症を発現した被験者は本剤群の 1 例のみであり、投与期間の延長に伴い低血糖症の発現割合の増加は認められなかった。治験薬切替え後⁴⁹⁾における低血糖症の発現割合は、オクトレオチド LAR/本剤群 8.9% (7/79 例)、本剤/オクトレオチド LAR 群 3.0% (1/33 例) であった。海外 C2402 試験について、コア期では本剤群のみで低血糖症が認められたが、低血糖症が認められた多くの被験者は高血糖関連事象の合併又は本剤投与後に高血糖関連事象を発現し、糖尿病治療薬が投与された被験者であった。また、多くの事象で発現日と同日に低血糖の消失が確認されており、投与中止に至った事象は認められなかった。

表 54 低血糖の発現状況 (安全性解析対象集団)

	国内 C1202 試験 (コア期)	海外 C2305 試験 (治験薬切替え前)		海外 C2402 試験 (コア期)		
	本剤群 (33 例)	本剤群 (167 例)	オクトレオチド LAR 群 (169 例)	本剤 40 mg 群 (63 例)	本剤 60 mg 群 (62 例)	対照群 (66 例)
低血糖症	5 (15.2)	9 (5.4)	10 (5.9)	2 (3.2)	4 (6.5)	0 (0)

発現例数 (発現割合%)

国内 C1202 試験：コア期 (投与 48 週)、海外 C2305 試験：治験薬切替え前 (投与 48 週までのコア期のデータに加え継続期におけるデータ A*のデータを含む)、海外 C2402 試験：コア期 (投与 24 週)

海外市販後データ⁵¹⁾ (製造販売後調査、自発報告及び文献報告) について、重篤例及び非重篤例を含めた高血糖関連事象に該当する症例は 167 例であった。

以上より、本剤投与後に高血糖関連事象が認められたが、その多くは比較的早期 (本剤投与開始 12 週以内) に認められ、特に糖尿病の被験者では空腹時血糖及び HbA1c が高値で推移した。高血糖のリスクを最小化するため、ソマトスタチンアナログ前治療の有無にかかわらず、本剤の投与開始前及び投与開始時、その後は定期的に空腹時血糖及び HbA1c を測定する旨、本剤増量後にも高血糖関連事象が発現していることから、増量時にも高血糖の発現に注意する旨を注意喚起する予定である。また、高血糖が発現した場合は直ちに糖尿病治療薬を投与するなど適切な処置を行い、改善が認められない場合は本剤の減量又は休薬を考慮する旨を注意喚起する予定である。なお、本剤の国内外での臨床試験において、HbA1c が 8%以上の組入れはなかったことから、糖尿病治療の有無に関わらず HbA1c が 8%以上の血糖

51) 定期的安全性最新報告 (PSUR1 (2012 年 4 月 24 日) ~PSUR5 (2014 年 10 月 24 日)) において集積された海外市販後データ (累積推定使用患者数 322 人・年) のうち製造販売後調査、自発報告及び文献報告に関する情報を記載する。

コントロール不良の患者を慎重投与として注意喚起する予定である。低血糖については、臨床試験で低血糖症を発現した多くの被験者は、高血糖に対して糖尿病治療薬が投与されていたことから、糖尿病治療薬の血糖降下作用の増強による低血糖症状が懸念されるため、本剤投与時は低血糖症の発現が認められる場合があることを注意喚起し、糖尿病治療薬を併用注意とする予定である。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において高血糖関連事象が対照群と比較して本剤群で多く発現しており、その多くは投与 12 週間以内に発現が認められている（表 45）。ベースライン時の糖代謝異常の程度別に検討した結果、「糖尿病」、「前糖尿病」のいずれの被験者においても、重篤な事象が認められており、重篤な事象が発現した被験者では、非重篤を含む高血糖関連事象の本剤投与開始から初回発現までの日数で、投与 12 週より早期に高血糖関連事象が認められている（表 47）。また、「糖尿病」では「前糖尿病」又は「耐糖能異常なし」と比較して高血糖関連事象の発現割合が高く、重篤な事象及び投与中止に至った事象の発現割合も高い（表 44）。

空腹時血糖及び HbA1c の推移について、「糖尿病」、「前糖尿病」又は「耐糖能異常なし」のいずれの被験者においても投与開始後早期（空腹時血糖：2～4 週後、HbA1c：12 週後）から上昇する傾向が認められている（表 48～表 53）。

用量の関係については、海外 C2402 試験では本剤 40 mg 群と比較して本剤 60 mg 群で高血糖関連事象の発現割合が高くなる傾向は認められていないが（表 44）、空腹時血糖及び HbA1c の平均値は本剤 40 mg 群と比較して本剤 60 mg 群で高く推移している（表 52、表 53）。

したがって、ベースライン時の糖代謝異常の程度に関わらず、投与開始後早期や増量後早期から頻回に血糖モニタリングを行うことは重要であり、早期から血糖への影響を把握し対処することができるようにすることが適切である。また、申請者は糖尿病治療の有無に関わらず HbA1c が 8%以上の血糖コントロール不良の患者を慎重投与とするとしているが、重篤な高血糖関連事象が発現した被験者はベースライン時に「糖尿病」を有する被験者が多く、HbA1c が 7%未満に血糖コントロールされている被験者も認められることから、ベースライン時に糖尿病を有する患者は、HbA1c 値に関わらず慎重投与の対象とすることが適切である。なお、増量時には高血糖の発現に注意する旨、低血糖症に関する注意喚起をする旨、糖尿病治療薬を併用注意とする旨の申請者の見解については、特段の問題はない。以上については、注意喚起の適切性も含め専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

7.R.2.2 徐脈及び QT 延長

申請者は、以下のように説明している。徐脈関連事象及び QT 延長関連事象はソマトスタチンアナログで懸念される事象の一つであることから、本剤におけるこれらの発現状況を確認した。

各臨床試験における徐脈関連事象の発現状況は表 55 のとおりであった。国内 1202 試験について、コア期以降の継続期に徐脈関連事象の新たな発現はなかった。海外 C2305 試験について、治験薬切替え前⁴⁸⁾における徐脈関連事象の発現割合は、本剤群とオクトレオチド LAR 群で大きな違いは認められなかった。治験薬切替え前のデータ B*の発現割合は、本剤群 15.6% (26/167 例) であり、投与期間延長に伴う発現割合の増加は認められなかった。治験薬切替え後⁴⁹⁾における発現割合はオクトレオチド LAR/本剤群 6.3% (5/79 例)、本剤/オクトレオチド LAR 群 0% (0/33 例) であった。海外 C2402 試験について、本剤群のみで徐脈関連事象が認められた。いずれの試験においても、認められた基本語別の事象の多くは洞性徐脈、心電図 QT 延長、徐脈であった。

表 55 徐脈関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 C1202 試験 (コア期)	海外 C2305 試験 (治験薬切替え前)		海外 C2402 試験 (コア期)		
	本剤群 (33 例)	本剤群 (167 例)	オクトレオ チド LAR 群 (169 例)	本剤 40 mg 群 (63 例)	本剤 60 mg 群 (62 例)	対照群 (66 例)
徐脈関連事象	4 (12.1)	24 (14.4)	19 (11.2)	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0)
副作用	3 (9.1)	17 (10.2)	15 (8.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った事象	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現例数（発現割合%）

国内 C1202 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2305 試験：治験薬切替え前（投与 48 週までのコア期のデータに加え継続期におけるデータセットA*のデータを含む）、海外 C2402 試験：コア期（投与 24 週）

各臨床試験における QT 延長関連事象の発現状況は表 56 のとおりであった。国内 C1202 試験について、コア期以降の継続期において QT 延長関連事象の新たな発現はなかった。海外 C2305 試験について、治験薬切替え前⁴⁸⁾における QT 延長関連事象の発現割合は、本剤群とオクトレオチド LAR 群で大きな違いは認められなかった。治験薬切替え前のデータセットB*の発現割合は、本剤群 8.4% (14/167 例) であり、投与期間延長に伴う発現割合の増加は認められなかった。治験薬切替え後⁴⁹⁾における発現割合は、オクトレオチド LAR/本剤群 3.8% (3/79 例)、本剤/オクトレオチド LAR 群 0% (0/33 例) であった。海外 C2402 試験について、コア期では QT 延長関連事象は認められなかったが、データセットB*の全投与期（コア期及び継続期）において、本剤 40 mg 群で 1 例（突然死）認められ、継続期の治験薬切替え後の対照薬/本剤群で 1 例（意識消失）認められた。本剤 40 mg 群の死亡例は 26 歳男性で、下垂体手術歴があり、精神遅滞、尿崩症、下垂体機能低下症、続発性甲状腺機能低下症、副腎機能不全、続発性性腺機能低下及び空腹時血中ブドウ糖不良を合併していた。投与開始後 410 日に突然死が確認されたが、本剤投与開始後に心電図の異常所見は認められず、剖検の結果、治験薬との因果関係は否定された。治験薬切替え後の対照薬/本剤群で認められた意識消失については、重症度は軽度であり、無処置で同日中に回復した。治験薬投与期間を通じて、480 ms を超える QTc 間隔の延長やベースラインからの 30 ms 以上の QTc 間隔の増加は認められず、治験薬との因果関係は否定された。

表 56 QT 延長関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 C1202 試験 (コア期)	海外 C2305 試験 (治験薬切替え前)		海外 C2402 試験 (コア期)		
	本剤群 (33 例)	本剤群 (167 例)	オクトレオ チド LAR 群 (169 例)	本剤 40 mg 群 (63 例)	本剤 60 mg 群 (62 例)	対照群 (66 例)
QT 延長関連事象	3 (9.1)	13 (7.8)	11 (6.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
副作用	2 (6.1)	4 (2.4)	7 (4.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な事象	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った事象	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現例数（発現割合%）

国内 C1202 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2305 試験：治験薬切替え前（投与 48 週までのコア期のデータに加え継続期におけるデータセットA*のデータを含む）、海外 C2402 試験：コア期（投与 24 週）

投与時期別の徐脈関連事象及び QT 延長関連事象の発現状況について、投与期間延長に伴って著しく発現割合が増加する傾向は認められなかった（表 57）。

表 57 投与期間別の徐脈関連事象及び QT 延長関連事象の発現状況（コア期、安全性解析対象集団）

		国内 C1202 試験	海外 C2305 試験		海外 C2402 試験		
		本剤群 (33 例)	本剤群 (167 例)	オクトレオチド LAR 群 (169 例)	本剤 40 mg 群 (63 例)	本剤 60 mg 群 (62 例)	対照群 (66 例)
徐脈関連事象	投与 12 週	4 (12.1)	16 (9.6)	8 (4.7)	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0)
	投与 24 週	4 (12.1)	18 (10.8)	12 (7.1)	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0)
	投与 48 週	4 (12.1)	22 (13.2)	19 (11.2)	—	—	—
QT 延長関連事象	投与 12 週	3 (9.1)	9 (5.4)	3 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	投与 24 週	3 (9.1)	9 (5.4)	4 (2.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	投与 48 週	3 (9.1)	10 (6.0)	9 (5.3)	—	—	—

発現例数（発現割合）、—：該当せず

国内 C1202 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2305 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2402 試験：コア期（投与 24 週）

QTcF 間隔のカテゴリカル解析の結果は表 58 のとおりであった。いずれの試験においても 500 ms を超えた被験者は認められず、本剤投与後に新たに 480 ms を超えた被験者の割合も少なかった。海外 C2305 試験の治験薬切替え前⁴⁸⁾において、QTcF 間隔の異常が認められた被験者の割合は、本剤群とオクトレオチド LAR 群で大きな違いは認められなかった。海外 C2402 試験のコア期において、ベースラインの QTcF 間隔が 450 ms 以下で治験薬投与後に 450 ms を超えた被験者の割合は、本剤群で対照群より多かったが、ベースラインからの変化量が 30 ms 超延長した被験者の割合は本剤群と対照群で投与群間に違いは認められなかった。

表 58 QTcF 間隔の異常が認められた被験者の発現状況（安全性解析対象集団）

QTcF 間隔	国内 C1202 試験 (コア期)	海外 C2305 試験 (治験薬切替え前)		海外 C2402 試験 (コア期)		
	本剤群 (33 例)	本剤群 (167 例)	オクトレオチド LAR 群 (169 例)	本剤 40 mg 群 (63 例)	本剤 60 mg 群 (62 例)	対照群 (66 例)
>450 ms	9 (27.3)	22 (13.5) ^{a)}	25 (15.5) ^{b)}	12 (20.3) ^{d)}	10 (16.9) ^{d)}	8 (12.5) ^{g)}
>480 ms	2 (6.1)	2 (1.2)	1 (0.6) ^{c)}	1 (1.6) ^{e)}	0 (0) ^{f)}	0 (0) ^{h)}
>500 ms	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0) ^{e)}	0 (0) ^{f)}	0 (0) ^{h)}
ベースラインからの変化量>30 ms	5 (15.2)	25 (15.0)	34 (20.1)	11 (18.0) ^{e)}	12 (20.0) ^{f)}	14 (21.5) ^{h)}
ベースラインからの変化量>60 ms	0 (0)	2 (1.2)	1 (0.6)	0 (0) ^{e)}	0 (0) ^{f)}	0 (0) ^{h)}

発現例数（発現割合）

国内 C1202 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2305 試験：治験薬切替え前（投与 48 週までのコア期のデータに加え継続期におけるデータセット A*のデータを含む）、海外 C2402 試験：コア期（投与 24 週）

a) 163 例、b) 161 例、c) 167 例、d) 59 例、e) 61 例、f) 60 例、g) 64 例、h) 65 例

また、臨床試験に組み入れられた QT 延長のある患者、心疾患を有する患者、抗不整脈薬を使用中の患者、電解質異常のある患者、薬物代謝能又はクリアランスの障害（肝機能障害）、女性、65 歳以上の被験者について、本剤投与時の安全性を検討した結果、特記すべき安全性上の懸念は認められなかった。

海外市販後データ⁵¹⁾（製造販売後調査、自発報告及び文献報告）について、重篤例及び非重篤例を含めた徐脈及び QT 延長に該当する症例はそれぞれ 9 例及び 12 例であった。

なお、皮下投与製剤及び本剤は 2016 年 3 月現在世界 89 カ国で承認を取得しているが、いずれの製剤においても、欧米等の主要国で、QT 延長のある患者、うっ血性心不全を有する患者、コントロール不可能な電解質異常のある患者等は禁忌とされており、QT 延長のリスクを有する薬剤との併用も併用禁止とされていない。市販後に QT 延長は報告されているが、致死性の不整脈は認められていない。

以上より、QT 延長のある患者、心疾患を有する患者、抗不整脈薬を使用中の患者、電解質異常のある患者については、該当被験者数が少なく限定的な評価であり、本剤により QT 延長を引き起こす可能性があることから、慎重投与とし、抗不整脈薬やβ遮断薬を併用注意とする予定である。また、本剤投与前及び本剤投与後に最高血漿中濃度到達時期である投与開始 3 週後を目安に心電図検査を行うこと、低カリウム血症又は低マグネシウム血症の患者に本剤を投与する場合には投与開始前に電解質の補正を行

うことを注意喚起する予定である。徐脈についても、投与中は患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合は適切な処置を行う旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、徐脈及び QT 延長に関連する事象が認められていることから、催不整脈リスクの高い患者を慎重投与の対象とすることは適切である。臨床試験での検討例数は限られていることから、製造販売後において引き続き徐脈及び QT 延長に関連する事象の発現状況に関して情報収集する必要がある。以上については、注意喚起の適切性も含め専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

7.R.2.3 肝機能障害

申請者は、以下のように説明している。各臨床試験における肝関連事象の発現状況は表 59 のとおりであった。国内 C1202 試験について、全投与期（コア期及び継続期）を通して肝関連事象は 1 例（肝機能検査異常に認められ、投与中止に至った。本症例は、64 歳男性で本剤 20 mg で投与開始されたが、投与 22 日後に肝機能検査値異常を発現し、投与 29 日後にさらに AST 高値及び ALT 高値が認められたことから、高度の事象と判断され、投与 57 日後に投与を中止された。投与中止後肝機能検査値は改善したが、投与を再開することなく治験を中止した。当該被験者のベースライン時には肝疾患は合併しておらず、肝機能検査値は正常範囲であった。海外 C2305 試験について、治験薬切替え前⁴⁸⁾における肝関連事象の発現割合は、本剤群とオクトレオチド LAR 群で大きな違いは認められなかった。投与中止に至った事象は本剤群の 1 例（中等度の AST 増加、投与 506 日後に発現）に認められた。本症例は 40 歳男性でベースライン時には肝疾患は合併しておらず、AST は正常範囲であった。なお、GCP 違反で除外された本剤群の 1 例で、本剤投与 15 日後に重症度が高度のビリルビン増加及び軽度のトランスアミナーゼ増加が発現し、投与中止に至った。本症例は 42 歳男性でベースライン時に脂肪肝を合併していたが、肝機能検査値は正常であった。治験薬切替え前のデータセット B*の発現割合は、本剤群 11.4%（19/167 例）であり、投与期間延長に伴う発現割合の増加は認められなかった。治験薬切替え後⁴⁹⁾における発現割合は、オクトレオチド LAR/本剤群 6.3%（5/79 例）、本剤/オクトレオチド LAR 群 0%（0/33 例）であった。海外 C2402 試験について、コア期での発現割合は、本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。

表 59 肝関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 C1202 試験 (コア期)	海外 C2305 試験 (治験薬切替え前)		海外 C2402 試験 (コア期)		
	本剤群 (33 例)	本剤群 (167 例)	オクトレオチド LAR 群 (169 例)	本剤 40 mg 群 (63 例)	本剤 60 mg 群 (62 例)	対照群 (66 例)
肝関連事象	1 (3.0)	17 (10.2)	16 (9.5)	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.5)
副作用	1 (3.0)	9 (5.4)	11 (6.5)	0 (0)	1 (1.6)	1 (1.5)
重篤な事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った事象	1 (3.0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現例数（発現割合%）

国内 C1202 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2305 試験：治験薬切替え前（投与 48 週までのコア期のデータに加え継続期におけるデータセット A*のデータを含む）、海外 C2402 試験：コア期（投与 24 週）

投与時期別の肝関連事象の発現状況について、投与期間延長に伴って著しく発現割合が増加する傾向は認められなかった（表 60）。

表 60 投与期間別の肝関連事象の発現状況（コア期、安全性解析対象集団）

	国内 C1202 試験	海外 C2305 試験		海外 C2402 試験		
	本剤群 (33 例)	本剤群 (167 例)	オクトレオ チド LAR 群 (169 例)	本剤 40 mg 群 (63 例)	本剤 60 mg 群 (62 例)	対照群 (66 例)
投与 12 週	1 (3.0)	13 (7.8)	5 (3.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.5)
投与 24 週	1 (3.0)	13 (7.8)	8 (4.7)	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.5)
投与 48 週	1 (3.0)	15 (9.0)	12 (7.1)	—	—	—

発現例数（発現割合%）、—：該当せず

国内 C1202 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2305 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2402 試験：コア期（投与 24 週）

各臨床試験における肝機能検査値異常の発現状況は表 61 のとおりであった。国内 C1202 試験について、コア期では 1 例で ALT 高値、AST 高値及び γ -GTP 高値が認められ、肝機能検査異常の有害事象（重症度は高度）とされ投与中止に至った（前述の肝関連事象の症例）。その他、重症度が高度であった被験者が 2 例（ γ -GTP 高値、ALT 高値、各 1 例）認められたが、本剤投与は継続された。コア期以降では、新たに「ALT 又は AST が基準値上限超～3 倍以内」に該当した被験者は認められなかった。海外 C2305 試験について、治験薬切替え前⁴⁸⁾における肝機能検査異常の発現割合は、本剤群とオクトレオチド LAR 群で大きな違いは認められなかった。治験薬切替え前のデータセット B*

において、「ALT 又は AST が基準値上限超～3 倍以内」に該当する割合は、本剤群 31.7% (53/167 例) であり、投与期間の延長に伴う被験者割合の増加は認められなかった。治験薬切替え後⁴⁹⁾における発現割合は、オクトレオチド LAR/本剤群 25.3% (20/79 例)、本剤/オクトレオチド LAR 群 21.2% (7/33 例) であった。治験薬切替え後のデータセット Bにおいて*、オクトレオチド LAR/本剤群で「ALT 又は AST が基準値上限の 20 倍超」に該当する被験者が 1 例認められた。本症例は 24 歳女性で投与 1381 日後（本剤に切替え後 1016 日）に AST 及び ALT が上昇したが、有害事象として報告されず、本剤投与は継続され、無処置にて正常範囲内に回復した。海外 C2402 試験について、コア期での肝機能検査異常の発現割合は、対照群と比較して本剤 40 mg 群及び 60 mg 群で高かった。本剤 40 mg 群では「ALT 又は AST が基準値上限 5 倍超～10 倍未満」に該当した被験者が 1 例認められた。本症例は 33 歳男性で投与 84 日後に AST 及び ALT が上昇し、肝損傷の副作用と判断された。本剤が 1 回休薬されたが、回復したため本剤投与が再開された。

なお、先端巨大症患者を対象としたいずれの臨床試験においても、Hy's Law（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超（ALT or AST > 3 × ULN）、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上（ $\geq 2 \times \text{ULN}$ ）及び ALP が基準値上限の 2 倍未満（ALP < 2 × ULN）、以下同様）に該当する事象は認められなかった。

表 61 肝機能検査値異常の発現状況（安全性解析対象集団）

		国内 C1202 試験 (コア期)	海外 C2305 試験 (治験薬切替え前)		海外 C2402 試験 (コア期)			
		本剤群 (33 例)	本剤群 (167 例)	オクトレオ チド LAR 群 (169 例)	本剤 40 mg 群 (63 例)	本剤 60 mg 群 (62 例)	対照群 (66 例)	
ALT or AST	> ULN and ≤ 3×ULN	15 (45.5)	51 (30.5)	62 (36.7)	8 (12.7)	9 (14.5)	5 (7.6)	
	> 3×ULN	2 (6.1)	9 (5.4)	5 (3.0)	1 (1.6)	0 (0)	0 (0)	
	> 5×ULN	2 (6.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (1.6)	0 (0)	0 (0)	
	> 10×ULN	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
総ビリルビン		≥ 2×ULN	0 (0)	3 (1.8)	5 (3.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.5)

発現例数（発現割合%）

国内 C1202 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2305 試験：治験薬切替え前（投与 48 週までのコア期のデータに加え継続期におけるデータセット A*のデータを含む）、海外 C2402 試験：コア期（投与 24 週）

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ULN：基準値上限

皮下投与製剤及び本剤の実施中の臨床試験を含めてデータセットA*までに報告された臨床試験における安全性情報及び文献情報における肝機能障害の発現状況を検討した結果、皮下投与製剤において健康被験者 3 例及びクッシング病患者 1 例に肝機能検査値異常（ALT が基準値上限の 3 倍超及び総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超）が投与開始 10 日以内に認められたが、いずれも投与中止により回復した。このうち、健康被験者の 2 例及びクッシング病患者の 1 例では Hy's Law に該当した。

海外市販後データ⁵¹⁾（製造販売後調査、自発報告及び文献報告）について、重篤例及び非重篤例を含めた肝機能障害に該当する症例は 25 例であった。

以上より、本剤投与前、それ以降は必要に応じて肝機能検査を行うことが望ましい旨を注意喚起する予定である。なお、肝機能検査の時期について、皮下投与製剤を用いたクッシング病患者を対象とした海外臨床試験において、ALT が基準値上限の 3 倍超と総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超を同時に発現した被験者はいずれも投与開始 10 日以内に報告されたため、皮下投与製剤では、欧米の添付文書において、投与開始前、投与 1～2 週間後、その後の 3 カ月間は毎月、それ以降は必要に応じて肝機能検査を実施することとされた。しかしながら、先端巨大症患者を対象とした本剤の臨床試験において、対照群と比較して本剤群で肝機能関連事象が特に高いものではなく、重症度も軽度であったことから、本剤投与中の肝機能検査の時期を細かく規定する必要性は低いと考え、投与開始前及びそれ以降は、個々の患者のリスクに応じて検査を実施することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。先端巨大症を対象とした臨床試験では本剤群で肝機能異常のリスクが特に高いものではなく、重症度も軽度であったことから、肝機能検査の時期を規定する必要はないと申請者は説明している。しかしながら、皮下投与製剤及び本剤の国内外の臨床試験において、肝機能検査値が上昇した被験者が認められていること、先端巨大症を対象とした国内臨床試験において投与開始 4 週以内に肝機能障害が発現し、投与中止に至った症例が認められていることから、本剤投与開始後は、投与早期及びそれ以降においても定期的に肝機能検査を実施することが適切である。以上については、注意喚起の適切性も含め専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

7.R.2.4 胆石症

申請者は、以下のように説明している。各臨床試験における胆石症関連事象の発現状況は表 62 のとおりであった。国内 C1202 試験について、コア期では重篤な事象として 1 例に高度の胆管結石が認められた。全投与期での発現割合は 30.3%（10/33 例）であった。

海外 C2305 試験について、治験薬切替え前⁴⁸⁾における胆石症関連事象の発現割合は、本剤群とオクトレオチド LAR 群で大きな違いは認められなかった。治験薬切替え前のデータセットB*の発現割合は、本剤群 38.3%（64/167 例）であり、投与期間延長に伴う発現割合の増加は認められなかった。治験薬切替え後⁴⁹⁾における発現割合は、オクトレオチド LAR/本剤群 29.1%（23/79 例）、本剤/オクトレオチド LAR 群 18.2%（6/33 例）であり、重篤な有害事象はオクトレオチド LAR/本剤群で 2 例、本剤/オクトレオチド LAR 群で 1 例認められた。海外 C2402 試験について、コア期における胆石症関連事象の発現割合は、本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。データセットB*の全投与期（コア期及び継続期）での発現割合は、本剤 40 mg 群 26.3%（15/57 例）、本剤 60 mg 群 27.8%（15/54 例）であり、いずれの本剤群でもコア期と比較して 10%以上増加したが、本剤 60 mg 群の 1 例に高度の胆嚢炎が認められた被験者以外はいずれも軽度又は中等度の事象であった。

表 62 胆石症関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 C1202 試験 (コア期)	海外 C2305 試験 (治験薬切替え前)		海外 C2402 試験 (コア期)		
	本剤群 (33 例)	本剤群 (167 例)	オクトレオ チド LAR 群 (169 例)	本剤 40 mg 群 (63 例)	本剤 60 mg 群 (62 例)	対照群 (66 例)
胆石症関連事象	8 (24.2)	62 (37.1)	68 (40.2)	7 (11.1)	9 (14.5)	11 (16.7)
副作用	8 (24.2)	58 (34.7)	64 (37.9)	7 (11.1)	8 (12.9)	9 (13.6)
重篤な事象	1 (3.0)	6 (3.6)	3 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現例数（発現割合%）

国内 C1202 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2305 試験：治験薬切替え前（投与 48 週までのコア期のデータに加え継続期におけるデータセット A*のデータを含む）、海外 C2402 試験：コア期（投与 24 週）

投与時期別の胆石症関連事象の発現状況について、国内 C1202 試験及び海外 C2305 試験において投与 12 週後と比較して、投与 24 週後又は 48 週後では発現割合が 10%程度増加した（表 63）。

表 63 投与期間別の胆石症関連事象の発現状況（コア期、安全性解析対象集団）

	国内 C1202 試験	海外 C2305 試験		海外 C2402 試験		
	本剤群 (33 例)	本剤群 (167 例)	オクトレオ チド LAR 群 (169 例)	本剤 40 mg 群 (63 例)	本剤 60 mg 群 (62 例)	対照群 (66 例)
投与 12 週	2 (6.1)	26 (15.6)	21 (12.4)	4 (6.3)	6 (9.7)	6 (9.1)
投与 24 週	7 (21.2)	39 (23.4)	44 (26.0)	7 (11.1)	9 (14.5)	11 (16.7)
投与 48 週	8 (24.2)	48 (28.7)	67 (39.6)	—	—	—

発現例数（発現割合%）、—：該当せず

国内 C1202 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2305 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2402 試験：コア期（投与 24 週）

胆嚢超音波検査について、最終評価時に新たな異常を認めた又はベースライン時より所見が悪化した被験者は、国内 C1202 試験のコア期では 11 例、全投与期では 1 例認められた。海外 C2305 試験について、治験薬切替え前⁴⁸⁾において該当する被験者の割合は、本剤群 30.3% (47/155 例)、オクトレオチド LAR 群 35.1% (54/154 例) であり、本剤群とオクトレオチド LAR 群で大きな違いは認められなかった。治験薬切替え前のデータセット B*において該当する被験者の割合は、本剤群 31.6% (49/155 例) であり、投与期間の延長に伴って胆嚢超音波検査で異常を示す被験者の割合が増加する傾向は認められなかった。治験薬切替え後⁴⁹⁾において該当する被験者の割合は、オクトレオチド LAR/本剤群 37.5% (27/72 例)、本剤/オクトレオチド LAR 群 34.4% (11/32 例) であった。海外 C2402 試験について、コア期での該当する被験者の割合は、本剤 40 mg 群 14.8% (8/54 例)、本剤 60 mg 群 15.4% (8/52 例)、対照群 19.3% (11/57 例) であり、各投与群間で大きな違いは認められなかった。

海外市販後データ⁵¹⁾（製造販売後調査、自発報告及び文献報告）について、重篤例及び非重篤例を含めた胆石症に該当する症例は 21 例であった。

以上より、胆石症関連事象について、C2402 試験の全投与期では、投与期間の延長に伴い発現割合が増加する傾向が認められたが、海外 C2305 試験及び海外 C2402 試験のコア期では、対照群と同程度の発現割合であった。胆嚢超音波検査については、投与期間の延長に伴い異常を示す被験者割合が増加する傾向は認められなかった。しかしながら、胆石症はソマトスタチンアナログの副作用として知られており、本剤の臨床試験でも報告されていることから、定期的に検査を行う旨を注意喚起する予定である。

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

7.R.2.5 胃腸障害

申請者は、以下のように説明している。各臨床試験における器官別大分類（SOC）「胃腸障害」の発現状況は表 64 のとおりであった。国内 C1202 試験について、全投与期での胃腸障害の発現割合は 51.5%（17/33 例）であり、投与期間延長に伴う発現割合の著明な増加は認められなかった。海外 C2305 試験について、治験薬切替え前⁴⁸⁾における胃腸障害の発現割合は、オクトレオチド LAR 群と比較して本剤群で低かった。治験薬切替え前のデータセットB*の発現割合は、本剤群 63.5%（106/167 例）であり、投与期間延長に伴う発現割合の増加は認められなかった。治験薬切替え後⁴⁹⁾における発現割合は、オクトレオチド LAR/本剤群 45.6%（36/79 例）、本剤/オクトレオチド群 45.5%（15/33 例）であった。海外 C2402 試験について、コア期における胃腸障害の発現割合は、対照群と比較して本剤群で高かった。

表 64 胃腸障害の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 C1202 試験 (コア期)	海外 C2305 試験 (治験薬切替え前)		海外 C2402 試験 (コア期)		
	本剤群 (33 例)	本剤群 (167 例)	オクトレオチド LAR 群 (169 例)	本剤 40 mg 群 (63 例)	本剤 60 mg 群 (62 例)	対照群 (66 例)
胃腸障害	16 (48.5)	104 (62.3)	123 (72.8)	21 (33.3)	17 (27.4)	12 (18.2)
副作用	6 (18.2)	78 (46.7)	98 (58.0)	15 (23.8)	13 (21.0)	4 (6.1)
重篤な事象	0 (0)	2 (1.2)	6 (3.6)	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)
投与中止に至った事象	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	2 (6.1)	63 (37.7)	75 (44.4)	10 (15.9)	12 (19.4)	3 (4.5)
悪心	4 (12.1)	25 (15.0)	38 (22.5)	2 (3.2)	4 (6.5)	2 (3.0)
便秘	6 (18.2)	10 (6.0)	15 (8.9)	3 (4.8)	1 (1.6)	1 (1.5)
腹痛	3 (9.1)	27 (16.2)	41 (24.3)	5 (7.9)	5 (8.1)	2 (3.0)
嘔吐	2 (6.1)	18 (10.8)	14 (8.3)	2 (3.2)	0 (0)	1 (1.5)

発現例数（発現割合%）

国内 C1202 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2305 試験：治験薬切替え前（投与 48 週までのコア期のデータに加え継続期におけるデータセットA*のデータを含む）、海外 C2402 試験：コア期（投与 24 週）

海外市販後データ⁵¹⁾（製造販売後調査、自発報告及び文献報告）において、重篤例及び非重篤例を含めた胃腸障害に該当する症例は 196 例であった。

機構は、国内外の臨床試験において重篤な事象や投与中止に至った胃腸障害の発現は少なく、海外臨床試験において胃腸障害の発現割合に対照群と本剤群の間で大きな違いは認められていないが、国内外の臨床試験において本剤群で胃腸障害が多く認められていることから、製造販売後調査において引き続き胃腸障害に関して情報収集する必要があると考える。

7.R.2.6 過敏症反応

申請者は、以下のように説明している。各臨床試験におけるアレルギー反応/免疫原性に関連する事象の発現割合は、国内 C1202 試験のコア期では 30.3%（10/33 例）、全投与期では 36.4%（12/33 例）であった。海外 C2305 試験について、治験薬切替え前⁴⁸⁾におけるアレルギー反応/免疫原性に関連する事象の発現割合は、本剤群 24.0%（40/167 例）、オクトレオチド LAR 群 21.3%（36/169 例）であり、重篤な事象は、本剤群で 1 例（末梢性浮腫）に認められたが、対症療法（サイアザイド系利尿薬投与）により消失した。投与中止に至った事象は認められなかった。治験薬切替え前のデータセットB*の発現割合は、本剤群 25.7%（43/167 例）であり、投与期間延長に伴う発現割合の著明な増加は認められなかった。治験薬切替え後⁴⁹⁾の発現割合は、オクトレオチド LAR/本剤群 12.7%（10/79

例)、本剤/オクトレオチド群 3.0% (1/33 例) であり、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。海外 C2402 試験について、コア期におけるアレルギー反応/免疫原性に関連する事象の発現割合は、本剤 40 mg 群 3.2% (2/63 例)、本剤 60 mg 群 6.5% (4/62 例)、対照群 3.0% (2/66 例) であり、各投与群間で大きな違いはなく、重篤な事象、投与中止に至った事象は認められなかった。

海外市販後データ⁵¹⁾(製造販売後調査、自発報告及び文献報告)について、重篤例及び非重篤例を含めたアレルギー反応/免疫原性に関連する事象に該当する症例は 43 例であった。

機構は、国内外の臨床試験における過敏症の発現割合は低く、ほとんどが軽度であったが、臨床試験の検討例数が限られていることから、製造販売後調査において、過敏症の発現状況を引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.7 注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。各臨床試験における注射部位反応の発現状況について、国内 C1202 試験(コア期及び継続期)では注射部位反応は認められなかった。海外 C2305 試験について、治験薬切替え前⁴⁸⁾における注射部位反応の発現割合は、本剤群 7.8% (13/167 例)、オクトレオチド LAR 群 7.7% (13/169 例) であり、重篤な事象、投与中止に至った事象は認められなかった。治験薬切替え前のデータセットB*の発現割合は、本剤群 7.8% (13/167 例) であり、投与期間延長に伴う発現割合の増加は認められなかった。治験薬切替え後⁴⁹⁾における発現割合は、オクトレオチド LAR/本剤群 0% (0/79 例)、本剤/オクトレオチド LAR 群 3.0% (1/33 例) であった。海外 C2402 試験について、コア期における注射部位反応の発現割合は、本剤 40 mg 群 0% (0/63 例)、60 mg 群 1.6% (1/62 例)、対照群 3.0% (2/66 例) であり、重篤な事象、投与中止に至った事象は認められなかった。

海外市販後データ⁵¹⁾(製造販売後調査、自発報告及び文献報告)において、重篤例及び非重篤例を含めた注射部位反応に該当する症例は 25 例であった。

機構は、国内外の臨床試験において重篤又は投与中止に至った注射部位反応は認められていないが、国内臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後調査において注射部位反応に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.8 下垂体機能への影響

申請者は、以下のように説明している。非臨床毒性試験において甲状腺機能低下症及び副腎皮質機能に対する影響が示唆されたことから、臨床試験における甲状腺機能低下症及び低コルチゾール血症に関連する事象の発現状況を確認した。

国内 C1202 試験(コア期及び継続期)では甲状腺機能低下症に関連する事象は認められなかった。海外 C2305 試験について、治験薬切替え前⁴⁸⁾における甲状腺機能低下症に関連する事象の発現割合は、本剤群 4.2% (7/167 例)、オクトレオチド LAR 群 4.7% (8/169 例) であり、重篤な事象、投与中止に至った事象は認められなかった。治験薬切替え前のデータセットB*の発現割合は、本剤群 4.8% (8/167 例) であり、投与期間延長に伴う発現割合の著明な増加は認められなかった。治験薬切替え後⁴⁹⁾における発現割合は、オクトレオチド LAR/本剤群 2.5% (2/79 例)、本剤/オクトレオチド LAR 群 6.1% (2/33 例) であった。海外 C2402 試験について、コア期ではいずれの投与群でも甲状腺機能低下症に関連する事象は認められなかった。

低コルチゾール血症に関連する事象について、国内 C1202 試験（コア期及び継続期）では低コルチゾール血症に関連する事象は認められなかった。海外 C2305 試験について、治験薬切替え前⁴⁸⁾における低コルチゾール血症に関連する事象の発現割合は、本剤群 2.4% (4/167 例)、オクトレオチド LAR 群 1.8% (3/169 例) であり、重篤な事象はオクトレオチド LAR 群に 1 例認められた。投与中止に至った事象は認められなかった。治験薬切替え前のデータセットB*の発現割合は、本剤群 3.0% (5/167 例) であり、投与期間延長に伴う発現割合の著明な増加は認められなかった。治験薬切替え後⁴⁹⁾における発現割合は、オクトレオチド LAR/本剤群 1.3% (1/79 例)、本剤/オクトレオチド LAR 群 0% (0/33 例) であり、重篤な事象、投与中止に至った事象は認められなかった。海外 C2402 試験について、コア期における低コルチゾール血症に関連する事象の発現割合は、本剤 40 mg 群で 1.6% (1/63 例) であり、本剤 60 mg 群及び対照群では認められなかった。

海外市販後データ⁵¹⁾（製造販売後調査、自発報告及び文献報告）では、重篤例及び非重篤例を含めた甲状腺機能への影響に関連する事象及び低コルチゾール血症に関連する事象に該当する症例はそれぞれ 1 例及び 12 例であった。

以上より、本剤投与中は複数の下垂体ホルモンの分泌が抑制される恐れがあるため、必要に応じて定期的な下垂体機能検査を行う旨を注意喚起する予定である。また、低コルチゾール血症についても、低コルチゾール血症が認められた場合は本剤の減量又は休薬を考慮すること等を注意喚起する予定である。なお、甲状腺機能低下症については、製造販売後の発現状況に応じて、添付文書等での注意喚起の可否を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、甲状腺機能低下症及び低コルチゾール血症に関連する事象の発現割合は低く、程度もほとんどが軽度であったことを確認した。しかしながら、臨床試験の検討例数が限られていることから、定期的な下垂体機能検査（甲状腺機能検査を含む）の実施及び甲状腺機能低下症又は低コルチゾール血症の発現について注意喚起がなされることは適切である。また、製造販売後調査において下垂体機能への影響に関して引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.9 血液学的異常

申請者は、以下のように説明している。貧血が他のソマトスタチンアナログでも報告されていることから、臨床試験における血液学的異常に関連する事象の発現状況を確認した。

国内 C1202 試験では、全投与期（コア期及び継続期）を通して血液学的異常に関連する事象は 1 例に認められた。海外 C2305 試験について、治験薬切替え前⁴⁸⁾における血液学的異常に関連する事象の発現割合は、本剤群 9.6% (16/167 例)、オクトレオチド LAR 群 7.1% (12/169 例) であり、本剤群とオクトレオチド LAR 群で大きな違いは認められなかった。投与中止に至った事象は本剤群の 1 例（貧血）に認められたが、非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。治験薬切替え前のデータセットB*の発現割合は、本剤群 12.0% (20/167 例) であり、投与期間延長に伴う発現割合の著明な増加は認められなかった。治験薬切替え後⁴⁹⁾における発現割合は、オクトレオチド/本剤群 12.7% (10/79 例)、本剤/オクトレオチド群 0% (0/33 例) であり、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。海外 C2402 試験について、コア期における血液学的異常に関連する事象発現割合は、本剤 40 mg 群 6.3% (4/63 例)、本剤 60 mg 群 3.2% (2/62 例)、対照群 3.0% (2/66 例) であった。重篤な事象は本剤 40 mg 群の 1 例（貧血）に認められ、副作用と判断されたが、対症療法（鉄剤投与）が行われ、本剤投与が継続された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構は、国内外の臨床試験において、貧血等の血液学的異常に関連する事象の発現割合は対照群と大きな違いはなく、程度もほとんどが軽度であったことを確認した。しかしながら、臨床試験の検討例数が限られていることから、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療目的は、腫瘍周辺の正常組織への圧迫を軽減し、GH 分泌が過剰に分泌されることに起因する症状を是正することで合併症の罹病率を減少させ、死亡率を一般人口の平均レベルまで下げることである。この治療目的を達成するための治療奏効の指標として、「ランダムに測定した GH が 2.5 µg/L 未満（又はこれに相当する OGTT 後の抑制された GH 底値が 1 µg/L 未満）」かつ「IGF-I が性別・年齢別の基準値範囲内（正常値）」が国内外で広く医療現場に浸透している。国内ガイドライン（「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 24 年度改訂）」（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班））においても、治療効果の判定において「OGTT 後の抑制された GH 底値が 1 µg/L 未満」かつ「IGF-I が性別・年齢別の基準値範囲内（正常値）」がコントロール良好の指標として記載されている。なお、近年、海外の治療ガイドラインでは、GH についてはより低値（ランダムに測定した GH が 1.0 µg/L 未満又は OGTT 後の抑制された GH 底値が 0.4 µg/L 未満）を奏効指標とするよう改訂されている（J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 3141-8）。

先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療においては腫瘍の外科的切除が第一選択であるが、手術不適応の場合や術後に GH 及び IGF-I のコントロールが不良な場合には薬物療法が行われ、また必要に応じて放射線療法も行われる。薬物療法にはソマトスタチンアナログ、GH 受容体拮抗剤、ドパミン作動薬があるが、国内外ともに第一選択薬はソマトスタチンアナログである。ソマトスタチンアナログは、sstr への結合を介して GH の分泌を抑制する作用を有し、本邦ではオクトレオチドの速放性製剤（1 日 2～3 回皮下投与）及び徐放性製剤（4 週毎に 1 回筋肉内投与）、又はランレオチド徐放性製剤（4 週毎に 1 回皮下投与）が臨床使用されている。しかしながら、sstr の 5 種のサブタイプ（sstr1～5）のうち、オクトレオチド及びランレオチドはsstr2 への親和性が高いものの、残りのサブタイプへの親和性は中等度以下又は示さないことが知られており、オクトレオチドによって奏効が得られる患者の割合は 18～27%と報告されている（Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66: 859-68, Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70: 757-68）。また、GH 受容体拮抗薬は、IGF-I 抑制効果は高いが GH 抑制効果はなく、ドパミン作動薬は GH 及び IGF-I の低下が認められるが、奏効が得られる患者の割合は 10%未満と報告されている（J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1509-17）。

先端巨大症患者の下垂体腫瘍にはsstr2 及びsstr5 の発現が高頻度で認められ、次いでsstr1 及びsstr3 の発現も認められる。GH 分泌下垂体腺腫を有する患者では、ソマトスタチンアナログに対する感受性に差異が認められており、低sstr2 発現を示す一部の先端巨大症患者ではオクトレオチドが十分に奏効しない（J Clin Endocrinol Metab 1987; 65: 65-73）。本剤はsstr1、sstr2、sstr3 及びsstr5 へ高い親和性を示すため、低sstr2 発現の先端巨大症患者においてもsstr5 を介した作用により、既存のソマトスタチンアナログと比較してより優れた GH 分泌抑制作用を発揮することが期待され（J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 638-45）、本剤の有効性は既存のソマトスタチンアナログと比較して高いことが海外 C2305 試験及び海外 C2402 試験において示された。

以上より、本剤は先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者に対する薬物療法の新たな選択肢になると考える。

機構は、本剤の有効性が示されており（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能（「7.R.2 安全性について」の項を参照）と考えることから、本剤は先端巨大症及び下垂体性巨人症に対し、治療選択肢の一つになると考える。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。先端巨大症と下垂体性巨人症は、本邦では骨端線の閉鎖後に発症した場合は先端巨大症、骨端線の閉鎖前に発症した場合は下垂体性巨人症と区別して診断されているが、基本的に同質の疾患であり、海外では下垂体性巨人症としての診断区分はなく、骨端線の閉鎖に関わらず先端巨大症と診断されている。国内外の臨床試験において、薬物治療歴のない患者及びソマトスタチンアナログでコントロール不良な患者に対し本剤を投与したときの有効性及び安全性を確認した結果、いずれの患者においても有用性が確認されたことから、既存のソマトスタチンアナログと同様に本剤の効能・効果を「先端巨大症、下垂体性巨人症」とした。

機構は、効能・効果が欧州と米国で異なることについての経緯並びに本剤の効能・効果の適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。効能・効果について、欧州では「外科的処置で効果が不十分又は施行ができない、あるいは他のソマトスタチンアナログでコントロールが不十分な先端巨大症の成人患者」、米国では「外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な先端巨大症患者」とされており、欧州では他のソマトスタチンアナログでコントロールが不十分な先端巨大症患者に限定されている。欧州医薬品庁(EMA)の審査過程において、薬物治療歴のない先端巨大症患者では既存のソマトスタチンアナログでも血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度の低下がみられていること、下垂体腫瘍縮小効果は本剤と既存のソマトスタチンアナログで大きく変わらなかった一方、本剤の血糖上昇作用が既存のソマトスタチンアナログより強いことから、本剤投与による高血糖が懸念されたことにより、薬物治療歴のない先端巨大症患者におけるベネフィット/リスクバランスを考慮して、効能・効果が限定された。一方、米国においては、高血糖に関する議論はあったが、臨床的位置づけに関し欧州のような議論はなく、既存のソマトスタチンアナログでコントロールが不良な先端巨大症患者に限定されることなく承認された。

本剤の有効性について、薬物治療歴のない患者を対象とした海外 C2305 試験、ソマトスタチンアナログでコントロール不良な患者を対象とした海外 C2402 試験のいずれにおいても、対照群よりも優れた奏効率が確認され、下垂体腫瘍縮小効果も認められており、日本人においてもソマトスタチンアナログによる治療歴の有無を問わず、いずれの患者集団でも奏効が確認されている。また、安全性について、高血糖以外に既存のソマトスタチンアナログと比較して本剤でリスクが高いことが示唆された有害事象はなく、高血糖リスクは血糖モニタリング及び対症療法で管理可能であり、日本人特有の懸念されるリスクもない。したがって、本邦においても、高血糖リスクを血糖モニタリング及び対症療法で管理することにより、他のソマトスタチンアナログでコントロールが不良な患者に限定されることなく使用可能であると考えことから、既存のソマトスタチンアナログと同様に本剤の効能・効果を「先端巨大症、下垂体性巨人症」とすることが適切と考える。

機構は、検討例数は限られているが、先端巨大症及び下垂体性巨人症における本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えないと考えること（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は概ね許容可能と考えること（「7.R.2 安全性について」の項を参照）から、本剤の効能・効果を先端巨大症及び下垂体性巨人症とすることに大きな問題はないと考えるが、効能・効果の適切性については、本剤の高血糖に関するリスク管理等を含め専門協議を踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、国内外の臨床試験成績に基づき以下のように説明している。

海外臨床薬理試験（C2110 試験）において、先端巨大症患者に本剤 20 mg、40 mg 又は 60 mg を 4 週毎に 1 回、12 週間投与した結果、明らかな用量反応関係は認められなかったことから、患者の状態により低用量又は高用量を必要とすることが予想された。ソマトスタチンアナログでコントロール不良な先端巨大症患者を対象とした海外第 III 相試験（C2402 試験）では、本剤 40 mg 又は 60 mg を 4 週毎に 1 回、24 週間投与した結果、投与 24 週後の本剤 40 mg 群及び本剤 60 mg 群の奏効率は対照群と比較して統計学的に有意な差が認められたが、本剤 40 mg 群と本剤 60 mg 群の奏効率の差に大きな違いはなかった。

薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象とした海外第 III 相試験（C2305 試験）では、本剤 40 mg 又はオクトレオチド 20 mg を 4 週毎に 1 回、12 週間投与し、その後、効果不十分な場合は増量を可として試験を実施した結果、主要評価項目とされた投与 48 週後の奏効率について、本剤群とオクトレオチド LAR 群の間に統計学的に有意な差が認められた。

国内 C1202 試験では、日本人先端巨大症又は下垂体性巨人症患者に本剤 20 mg、40 mg 又は 60 mg を 4 週毎に 1 回、12 週間投与し、その後、効果不十分な場合は増量を可として試験を実施した結果、投与 12 週後には有効性に明らかな用量反応関係は認められず、海外 C2110 試験と同様に、いずれの用量群でも個体差が大きかったことから、患者の状態により低用量又は高用量を必要とすることが示唆された。

薬物治療歴のない患者及びソマトスタチンアナログでコントロール不良な患者について、国内臨床試験と海外臨床試験（C2305 試験及び C2402 試験）で有効性を比較した結果、国内外で問題となる有効性の違いは認められなかった。したがって、国内外の臨床試験成績を踏まえ、薬物治療歴のない先端巨大症患者及び既存のソマトスタチンアナログでコントロール不良な先端巨大症患者のいずれに対しても、本剤 40 mg を 4 週毎に 1 回筋肉内投与し、患者の状態により適宜増減し、効果不十分な場合は最高用量を 60 mg として増量することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績から、40 mg を開始用量として 4 週毎に 1 回筋肉内投与し、患者の状態に応じて適宜増減するが、効果不十分な場合には 60 mg を最高用量として増量する申請者の説明に特段の問題はないが、用法・用量の妥当性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。なお、増量時における高血糖関連事象の発現リスク、中等度の肝機能障害患者における本剤用量については、それぞれ「7.R.2.1 血糖関連事象（高血糖及び低血糖）」の項、「7R.6.1 肝機能障害患者」の項で議論する。

7.R.6 特別な患者集団について

7.R.6.1 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。肝機能障害患者における安全性について、本剤を投与した各臨床試験の肝機能障害の程度は、NCI-CTEP（National Cancer Institute-Cancer Therapy Evaluation Program）の基準（正常：総ビリルビン及び AST が正常上限以下、軽度：B1：総ビリルビンが基準値上限以下かつ AST が基準値上限超、B2：基準値上限超～1.5 倍、中等度：総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超～3 倍、重度：総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超）を用いて分類した。その結果、本剤の臨床試験における肝機能障害の程度別の有害事象の発現状況は表 65 及び表 66 のとおりであった。いずれの試験においても、肝機能正常患者と軽度肝機能障害患者において有害事象の発現割合は同程度であり、軽度肝機能障害患者で重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象が特に多く発現する傾向は認められなかった。注目すべき有害事象及び基本語別の有害事象についても、肝機能正常患者と比較して軽度肝機能障害患者で特に高頻度に認められる事象はなかった。中等度肝機能障害患者の検討例数は、海外 C2305 試験では本剤群で 2 例、オクトレオチド LAR 群で 3 例、海外 C2402 試験では本剤 40 mg 群で 1 例、本剤 60 mg 群で 1 例、対照群で 2 例、重度肝機能障害患者の検討例数は、海外 C2305 試験ではオクトレオチド LAR 群で 1 例、海外 C2402 試験では本剤 40 mg 群で 1 例のみであった。これらの中等度以上の肝機能障害患者のうち、海外 C2305 試験の本剤群の中等度の肝機能障害患者 1 例に投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象として急性膵炎が、海外 C2402 試験の本剤 40 mg 群の中等度の肝機能障害患者 1 例に重篤な有害事象として背部痛が発現した。

表 65 肝機能障害の程度別の有害事象の発現状況（海外 C2305 試験（治験薬切替え前）：安全性解析対象集団）

	肝機能正常患者		軽度肝機能障害患者		中等度肝機能障害患者	
	本剤群 (153 例)	オクトレオチド LAR 群 (153 例)	本剤群 (10 例)	オクトレオチド LAR 群 (10 例)	本剤群 (2 例)	オクトレオチド LAR 群 (3 例)
有害事象	148 (96.7)	138 (90.2)	9 (90.0)	10 (100)	2 (100)	3 (100)
副作用	133 (86.9)	114 (74.5)	8 (80.0)	9 (90.0)	1 (50.0)	3 (100)
重篤な有害事象	31 (20.3)	21 (13.7)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (50.0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	13 (8.5)	8 (5.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (50.0)	0 (0)
高血糖関連事象	103 (67.3)	28 (18.3)	4 (40.0)	2 (20.0)	1 (50.0)	0 (0)
胆石症関連事象	56 (36.6)	57 (37.3)	5 (50.0)	7 (70.0)	1 (50.0)	2 (66.7)
徐脈関連事象	23 (15.0)	17 (11.1)	0 (0)	2 (20.0)	1 (50.0)	0 (0)
QT 延長関連事象	12 (7.8)	8 (5.2)	1 (10.0)	3 (30.0)	0 (0)	0 (0)
肝関連事象	14 (9.2)	15 (9.8)	1 (10.0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)

発現例数（発現割合%）

治験薬切替え前（投与 48 週までのコア期のデータに加え継続期におけるデータセット A*のデータを含む）

表 66 肝機能障害の程度別の有害事象の発現状況（海外 C2402 試験（コア期）：安全性解析対象集団）

	肝機能正常患者			軽度肝機能障害患者			中等度肝機能障害患者		
	本剤 40 mg 群 (55 例)	本剤 60 mg 群 (51 例)	対照群 (59 例)	本剤 40 mg 群 (4 例)	本剤 60 mg 群 (7 例)	対照群 (4 例)	本剤 40 mg 群 (1 例)	本剤 60 mg 群 (1 例)	対照群 (2 例)
有害事象	51 (92.7)	44 (86.3)	43 (72.9)	4 (100)	6 (85.7)	3 (75.0)	1 (100)	1 (100)	2 (100)
副作用	40 (72.7)	38 (74.5)	26 (44.1)	3 (75.0)	5 (71.4)	1 (25.0)	0 (0)	1 (100)	2 (100)
重篤な有害事象	4 (7.3)	1 (2.0)	3 (5.1)	1 (25.0)	1 (14.3)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	2 (3.6)	3 (5.9)	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
高血糖関連事象	35 (63.6)	29 (56.9)	17 (28.8)	3 (75.0)	5 (71.4)	1 (25.0)	1 (100)	1 (100)	2 (100)
胆石症関連事象	6 (10.9)	7 (13.7)	10 (16.9)	1 (25.0)	2 (28.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)
徐脈関連事象	2 (3.6)	2 (3.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
QT 延長関連事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝関連事象	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (25.0)	1 (14.3)	1 (25.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現例数（発現割合％）、コア期（投与 24 週）

国内 C1202 試験における軽度肝機能障害患者は 2 例であり、いずれの患者も重篤な有害事象（高血糖、糖尿病、各 1 例）を発現し、副作用と判断された。なお、本剤の国内外の臨床試験では、肝硬変、慢性の活動性肝炎、ALT/AST 又は ALP が持続的に基準値上限の 2 倍超、血清ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超の被験者など、進行した肝機能障害を有する被験者は除外されていたことから、肝機能障害の程度が中等度以上の被験者が非常に少なく限定的な評価であるが、特記すべき安全性上の懸念事項は認められなかった。

機構は、申請者案の添付文書において、重症度が中等度以下の肝機能障害患者は慎重投与とされており、重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス C）が禁忌と設定されていることについて、肝機能障害患者における注意喚起の適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝機能障害（Child-Pugh 分類に基づく軽度、中等度及び重度肝機能障害）を有する外国人被験者を対象に、皮下投与製剤 600 µg を単回皮下投与した海外 B2114 試験の結果から、中等度及び重度肝機能障害患者における曝露量を類推した結果、中等度及び重度肝機能障害患者における本剤 20 mg 及び 40 mg 投与時の曝露量は、肝機能正常又は軽度肝機能障害の患者における本剤 40 mg 投与時及び 60 mg 投与時の曝露量と同程度になると推定された（「6.R.2 肝機能障害患者への投与について」の項を参照）。したがって、中等度肝機能障害患者における用法・用量について、開始用量は本剤 20 mg とし、最高用量は本剤 40 mg と設定した。なお、海外 B2114 試験において、Child-Pugh 分類クラス B 及び C に該当する中等度以上の肝機能障害患者について、安全性上特段の懸念は認められなかった。

海外市販後データ⁵¹⁾（製造販売後調査、自発報告及び文献報告）において、肝機能障害を既往歴又は合併症として器官別大分類（SOC）「肝胆道系障害」又は HLGT「肝胆道系検査」に該当する基本語を有する場合と定義した場合、26 例が該当した。これらの患者については、肝機能障害の重症度の評価に関する情報がないことから、厳密な評価は困難であったが、死亡の恐れに該当する有害事象及び死亡の転帰に至った報告はなかった。これらの 26 例のうち 2 例（それぞれ C 型肝炎、非アルコール性脂肪肝）において、肝関連事象及び基礎疾患の悪化（γ-GTP 増加/ALT 増加/血中 ALP 増加、胆汁うっ滞/肝細胞損傷/無力症/血小板減少、各 1 例）が認められたが、投与中止又は減量により事象が回復した。当該 2 例はいずれもクッシング病患者で皮下投与製剤が投与された患者であった。

以上より、Child-Pugh 分類クラス B に該当する中等度肝機能障害患者については、用量調節をすることで、曝露量の増加による安全性上の問題はないと考え、慎重投与の対象とする必要はないと考える。

Child-Pugh 分類クラス C に該当する重度肝機能障害患者について、曝露量は中等度の肝機能障害患者と同程度と考えられた。しかしながら、クッシング病患者を対象とした皮下投与製剤の検証的試験 (B2305 試験⁵²⁾) において、試験開始時に肝疾患を合併しない 6 例に中等度から高度の肝関連事象 (γ -GTP 増加 3 例、肝酵素上昇、ALT 増加/AST 増加/ γ -GTP 増加、ALT 増加/ γ -GTP 増加、各 1 例) が発現し、投与中止に至ったことから、皮下投与製剤及び本剤に関して欧州では重度肝機能障害患者が禁忌とされ、米国では重度肝機能障害患者には投与を避ける旨が注意喚起されている。本邦においても、本剤投与における肝機能障害の発現及び悪化の可能性を考慮し、重度肝機能障害患者を禁忌に設定した。

機構は、以下のように考える。Child-Pugh 分類クラス C に該当する重度の肝機能障害患者については、本剤投与により肝機能障害が発現した場合、肝機能がさらに悪化することで生命が脅かされる懸念があることを踏まえると、禁忌に設定することは適切である。また、Child-Pugh 分類クラス B に該当する中等度の肝機能障害患者では本剤用量を減量する旨の申請者の見解に特段の問題はないが、本剤投与時には肝機能障害を発現するリスクがあること (「7.R.2.3 肝機能障害」の項を参照)、肝機能障害患者への本剤投与の経験は限られていることから、重度以外の肝機能障害患者については慎重に投与することが適切である。なお、製造販売後調査において、肝機能障害患者における安全性について引き続き情報収集することが必要である。以上については、注意喚起の適切性を含め専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

7.R.6.2 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。腎機能障害患者における安全性について、腎機能障害の程度を、eGFR に基づき、正常 (≥ 90 mL/min/1.73 m²)、軽度 (60~89 mL/min/1.73 m²)、中等度 (30~59 mL/min/1.73 m²)、重度 (15~29 mL/min/1.73 m²)、末期 (< 15 mL/min/1.73 m²) に分類した。その結果、本剤の各臨床試験における腎機能障害の程度別の有害事象は表 67 及び表 68 のとおりであった。いずれの試験においても、有害事象の発現割合は腎機能正常患者と軽度腎機能障害患者では同程度であり、注目すべき有害事象及び基本語別の有害事象についても、軽度腎機能障害患者で特に高頻度に認められる事象は認められなかった。中等度腎機能障害患者の検討例数は、海外 C2305 試験では本剤群で 2 例、海外 C2402 試験では本剤 60 mg 群で 2 例、対照群で 4 例、重度腎機能障害患者の検討例数は、海外 C2305 試験の本剤群で 1 例のみであった。これらの中等度以上の腎機能障害患者のうち、海外 C2402 試験における本剤 60 mg 群の中等度腎機能障害患者 1 例が投与中止に至った有害事象として高血糖、対照群の中等度腎機能障害患者 1 例が重篤な有害事象として頭蓋内動脈瘤を発現した以外は、いずれの事象の重症度も軽度又は中等度であった。

⁵²⁾ 外国人のクッシング病患者に皮下投与製剤 1 回 600 μ g 又は 1 回 900 μ g を 1 日 2 回皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する無作為化二重盲検並行群間比較試験

表 67 腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況（国内 C1202 試験、海外 C2305 試験：安全性解析対象集団）

	国内 C1202 試験		海外 C2305 試験			
	腎機能正常患者	軽度腎機能障害患者	腎機能正常患者		軽度腎機能障害患者	
	本剤群 (21 例)	本剤群 (12 例)	本剤群 (106 例)	オクトレオ チド LAR 群 (115 例)	本剤群 (58 例)	オクトレオ チド LAR 群 (54 例)
有害事象	20 (95.2)	12 (100)	103 (97.2)	106 (92.2)	55 (94.8)	48 (88.9)
副作用	17 (81.0)	11 (91.7)	94 (88.7)	94 (81.7)	47 (81.0)	35 (64.8)
重篤な有害事象	4 (19.0)	3 (25.0)	23 (21.7)	17 (14.8)	11 (19.0)	6 (11.1)
投与中止に 至った有害事象	1 (4.8)	2 (16.7)	8 (7.5)	6 (5.2)	7 (12.1)	3 (5.6)
高血糖関連事象	14 (66.7)	9 (75.0)	70 (66.0)	18 (15.7)	36 (62.1)	13 (24.1)
胆石症関連事象	5 (23.8)	3 (25.0)	40 (37.7)	46 (40.0)	21 (36.2)	22 (40.7)
徐脈関連事象	4 (19.0)	0 (0)	16 (15.1)	14 (12.2)	8 (13.8)	5 (9.3)
QT 延長関連事象	3 (14.3)	0 (0)	9 (8.5)	7 (6.1)	4 (6.9)	4 (7.4)
肝関連事象	0 (0)	1 (8.3)	9 (8.5)	11 (9.6)	8 (13.8)	5 (9.3)

発現例数（発現割合%）

国内 C1202 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2305 試験：治験薬切替前（投与 48 週までのコア期のデータに加え継続期におけるデータセット A*のデータを含む）

表 68 腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況（海外 C2402 試験（コア期）：安全性解析対象集団）

	腎機能正常患者			軽度腎機能障害患者			中等度腎機能障害患者	
	本剤 40 mg 群 (47 例)	本剤 60 mg 群 (41 例)	対照群 (49 例)	本剤 40 mg 群 (16 例)	本剤 60 mg 群 (19 例)	対照群 (13 例)	本剤 60 mg 群 (2 例)	対照群 (4 例)
有害事象	43 (91.5)	33 (80.5)	32 (65.3)	15 (93.8)	18 (94.7)	13 (100)	2 (100)	4 (100)
副作用	32 (68.1)	28 (68.3)	21 (42.9)	13 (81.3)	16 (84.2)	8 (61.5)	2 (100)	0 (0)
重篤な有害事象	4 (8.5)	0 (0)	1 (2.0)	2 (12.5)	2 (10.5)	1 (7.7)	0 (0)	1 (25.0)
投与中止に 至った有害事象	2 (4.3)	1 (2.4)	0 (0)	1 (6.3)	2 (10.5)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)
高血糖関連事象	28 (59.6)	24 (58.5)	14 (28.6)	12 (75.0)	11 (57.9)	5 (38.5)	2 (100)	1 (25.0)
胆石症関連事象	4 (8.5)	6 (14.6)	8 (16.3)	3 (18.8)	3 (15.8)	3 (23.1)	0 (0)	0 (0)
徐脈関連事象	2 (4.3)	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
QT 延長関連事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝関連事象	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	1 (6.3)	1 (5.3)	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)

発現例数（発現割合%）、コア期（投与 24 週）

以上より、腎機能障害の程度が中等度以上の検討例数が非常に少なく限定的な評価であるが、検討した範囲では腎機能障害を有する患者において特に注意が必要な安全性上の懸念は認められなかった。また、本薬は生体内でほとんど代謝されず、未変化体として胆汁排泄により消失し、腎クリアランスの寄与は小さいと考えられること、本薬の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響について検討した結果、腎機能障害の程度と曝露量について明確な相関は認められず、腎機能障害者の曝露量は腎機能正常者と大きな違いがなかった。したがって、現時点では腎機能障害患者に対する特別な注意喚起は必要ないと考ええる。

機構は、腎機能障害を有する患者において現時点において特段の安全性上の懸念がなく特別な注意喚起は必要ないとの申請者の説明を了承するが、腎機能障害を有する患者の検討例数が限られていることから、製造販売後調査において、腎機能障害患者における安全性について引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.6.3 高齢者

申請者は、以下のように説明している。本剤の臨床試験における年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況は表 69 及び表 70 のとおりであった。いずれの試験においても、有害事象の発現割合は 65 歳未満と 65 歳以上で同程度であり、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象が 65 歳未満と

比較して 65 歳以上で多く発現する傾向は認められなかった。注目すべき有害事象及び基本語別の有害事象についても、65 歳未満と比較して 65 歳以上で高頻度に認められる事象はなかった。

表 69 年齢別の有害事象の発現状況（国内 C1202 試験、海外 C2305 試験：安全性解析対象集団）

	国内 C1202 試験		海外 C2305 試験			
	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満		65 歳以上	
	本剤群 (27 例)	本剤群 (6 例)	本剤群 (159 例)	オクトレオ チド LAR 群 (155 例)	本剤群 (8 例)	オクトレオ チド LAR 群 (14 例)
有害事象	26 (96.3)	6 (100)	153 (96.2)	141 (91.0)	8 (100)	13 (92.9)
副作用	22 (81.5)	6 (100)	137 (86.2)	117 (75.5)	7 (87.5)	12 (85.7)
重篤な有害事象	5 (18.5)	2 (33.3)	29 (18.2)	22 (14.2)	5 (62.5)	1 (7.1)
投与中止に至った有害事象	2 (7.4)	1 (16.7)	12 (7.5)	9 (5.8)	3 (37.5)	0 (0)
高血糖関連事象	17 (63.0)	6 (100)	102 (64.2)	28 (18.1)	6 (75.0)	3 (21.4)
胆石症関連事象	4 (14.8)	4 (66.7)	56 (35.2)	61 (39.4)	6 (75.0)	7 (50.0)
徐脈関連事象	4 (14.8)	0 (0)	23 (14.5)	17 (11.0)	1 (12.5)	2 (14.3)
QT 延長関連事象	3 (11.1)	0 (0)	13 (8.2)	10 (6.5)	0 (0)	1 (7.1)
肝関連事象	1 (3.7)	0 (0)	17 (10.7)	14 (9.0)	0 (0)	2 (14.3)

発現例数（発現割合%）

国内 C1202 試験：コア期（投与 48 週）、海外 C2305 試験：治験薬切替え前（投与 48 週までのコア期のデータに加え継続期におけるデータセット A*のデータを含む）

表 70 年齢別の有害事象の発現状況^{a)}（海外 C2402 試験（コア期）：安全性解析対象集団）

	65 歳未満			65 歳以上		
	本剤 40 mg 群 (60 例)	本剤 60 mg 群 (54 例)	対照群 (61 例)	本剤 40 mg 群 (3 例)	本剤 60 mg 群 (8 例)	対照群 (5 例)
有害事象	55 (91.7)	45 (83.3)	46 (75.4)	3 (100)	8 (100)	3 (60.0)
副作用	43 (71.7)	38 (70.4)	27 (44.3)	2 (66.7)	8 (100)	2 (40.0)
重篤な有害事象	6 (10.0)	2 (3.7)	3 (4.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	2 (3.3)	3 (5.6)	0 (0)	1 (33.3)	1 (12.5)	0 (0)
高血糖関連事象	38 (63.3)	31 (57.4)	20 (32.8)	2 (66.7)	6 (75.0)	0 (0)
胆石症関連事象	7 (11.7)	9 (16.7)	10 (16.4)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)
徐脈関連事象	2 (3.3)	2 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝関連事象	2 (3.3)	1 (1.9)	1 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現例数（発現割合%）、コア期（投与 24 週）

a) QT 延長関連事象は発現しなかった。

以上より、臨床試験では、65 歳未満と比較して 65 歳以上で特に注意が必要な安全性上の懸念は認められていないと考えるが、一般に高齢者では生理機能が低下していることから、本剤投与時には患者の状態を観察する旨を注意喚起する予定である。

機構は、高齢者において特に注意が必要な安全性上の懸念は認められていないが、高齢者では生理機能が低下していることから、本剤投与時には患者の状態を観察する旨を注意喚起するとの申請者の説明を了承するが、高齢者の検討例数が限られていることから、製造販売後調査において、高齢者における安全性について引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.7 製造販売後調査の計画について

申請者は、以下のように説明している。本剤の適応対象である先端巨大症及び下垂体性巨人症の国内患者数が希少であることから、観察期間 1 年間（調査期間 3 年間）、目標症例数 76 例の本剤の使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした特定使用成績調査の実施を計画している。有効性については、血清 GH 濃度、血清 IGF-I 濃度、臨床症状について検討し、安全性については、重点調査項目として、高血糖、徐脈、QT 延長、胆石症、胃腸障害、血液学的異常、肝機能障害、注射部位反応、低コルチゾール血症の発現状況を収集する。

機構は、以下のように考える。本剤の適応対象である先端巨大症及び下垂体性巨人症は希少であり、本邦において本剤が投与された検討例数は極めて限られていること等から、本剤が投与される全症例を対象に本剤の安全性及び有効性に関して情報収集する必要がある。調査方法及び調査項目等の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療選択肢になり得るものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、血糖関連事象、徐脈及びQT延長、肝機能障害、胆石症における安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

審査報告 (2)

平成 28 年 7 月 14 日

申請品目

[販 売 名] シグニフォーLAR 筋注用キット 20 mg、同筋注用キット 40 mg、同筋注用キット 60 mg
[一 般 名] パシレオチドパモ酸塩
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 7 月 31 日

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。国内 C1202 試験において、一定の効果が認められており、薬物治療歴のない患者における有効性、及びソマトスタチンアナログによる前治療でコントロール不良な患者からシグニフォーLAR 筋注用（以下、「本剤」）に切り替えたときの有効性について、国内外の臨床試験を比較したところ、大きな違いはみられていない。下垂体性巨人症の患者については、1 例での検討ではあるが、血清 GH 及び IGF-I 濃度の低下、並びに下垂体腫瘍体積の低下が認められている。以上を踏まえると、本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えない。なお、検討例数が限られていることから、製造販売後調査において引き続き本剤の有効性に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

1.2.1 血糖関連事象（高血糖及び低血糖）

機構は、以下のように考えた。国内外の臨床試験において高血糖関連事象が対照群と比較して本剤群で多く発現しており、その多くは投与 12 週間以内に発現が認められている。ベースライン時の糖代謝異常の程度別に検討した結果、「糖尿病」、「前糖尿病」のいずれの被験者においても、重篤な事象が認められており、重篤な事象が発現した被験者では、非重篤を含む高血糖関連事象の本剤投与開始から初回発現までの日数で、投与 12 週より早期に高血糖関連事象が認められている。また、「糖尿病」では「前糖尿病」又は「耐糖能異常なし」と比較して高血糖関連事象の発現割合が高く、重篤な事象及び投与中止に至った事象の発現割合も高い。

空腹時血糖及び HbA1c の推移について、「糖尿病」、「前糖尿病」又は「耐糖能異常なし」のいずれの被験者においても投与開始後早期（空腹時血糖：2～4 週後、HbA1c：12 週後）から上昇する傾向が認められている。

用量の関係については、海外 C2402 試験では本剤 40 mg 群と比較して本剤 60 mg 群で高血糖関連事象の発現割合が高くなる傾向は認められていないが、空腹時血糖及び HbA1c の平均値は本剤 40 mg 群と比較して本剤 60 mg 群で高く推移している。

したがって、ベースライン時の糖代謝異常の程度に関わらず、投与開始後早期や増量後早期から頻回に血糖モニタリングを行うことは重要であり、早期から血糖への影響を把握し対処することができるようにすることが適切である。また、申請者は糖尿病治療の有無に関わらず HbA1c が 8%以上の血糖コントロール不良の患者を慎重投与とするとしているが、重篤な高血糖関連事象が発現した被験者はベースライン時に「糖尿病」を有する被験者が多く、HbA1c が 7%未満に血糖コントロールされている被験者も認められることから、ベースライン時に糖尿病を有する患者は、HbA1c 値に関わらず慎重投与の対象とすることが適切である。なお、増量時には高血糖の発現に注意する旨、低血糖症に関する注意喚起をする旨、糖尿病治療薬を併用注意とする旨の申請者の見解については、特段の問題はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、以下の意見が示された。

- ・ 先端巨大症患者における糖代謝異常は、主にインスリン抵抗性の増大により惹起されるが、日本人はコーカシアンに比べてインスリン分泌能が低いため、糖尿病性ケトアシドーシスと類似の病態に陥る場合もあることが報告されている。本剤ではインスリン分泌低下作用が顕著であるため、インスリン分泌能の低い日本人患者においては注意が必要である。
- ・ 高血糖関連事象は、本剤投与開始早期（開始後 1～2 週）から認められている。したがって、投与初期から血糖モニタリングを実施し、患者の状態を早期から把握できるようにすることが重要である。
- ・ 本疾患の患者において血糖自己測定が広く普及していない本邦では、欧米の添付文書のようにすべての患者に投与開始後 3 カ月まで週 1 回血糖値をモニタリングすることは実質的に困難である。血糖値の上昇の程度等を含め患者の状態に応じて医師が来院頻度を判断できるように、「週 1 回を目安に」又は「1～2 週に 1 回」等と記載するのがよいと考える。

以上を踏まえ、機構は、本邦における血糖モニタリングの注意喚起について申請者に対応を求めた。また、機構は、欧米における血糖測定の状況について申請者に説明を求めた。

申請者は、本邦における注意喚起について、ベースライン時の HbA1c 値に関わらず糖尿病患者を慎重投与とする旨、重要な基本的注意の項に本剤投与後の血糖値のモニタリングを測定頻度の目安とともに記載する旨、重大な副作用の項に高血糖、糖尿病の発症又は増悪について記載する旨を回答した。また、申請者は、欧米においては血糖モニタリングに際し、医療機関の測定だけでなく血糖自己測定も実施されていることを説明した。

機構は、注意喚起について申請者の回答を了承し、適切な対応がなされたことを確認した。また、本邦においても市販後に十分な血糖モニタリングが行えるようにするため、血糖自己測定が可能となるように今後も継続して対策を検討することを申請者に指示し、申請者は了解した。（製造販売後の検討事項については、「1.6 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

1.2.2 肝機能障害

機構は、以下のように考えた。先端巨大症を対象とした臨床試験では本剤群で肝機能異常のリスクが特に高いものではなく、重症度も軽度であったことから、肝機能検査の時期を規定する必要はないと申請者は説明している。しかしながら、パシレオチドの皮下投与製剤及び本剤の国内外の臨床試験において、肝機能検査値が上昇した被験者が認められていること、先端巨大症を対象とした国内臨床試験にお

いて投与開始4週以内に肝機能障害が発現し、投与中止に至った症例が認められていることから、本剤投与開始後は、投与早期及びそれ以降においても定期的に肝機能検査を実施することが適切である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「1.6 医薬品リスク管理計画（案）」について」の項を参照）。

1.3 効能・効果について

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

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、以下の意見が示された。

- ・ 本剤は他のソマトスタチンアナログよりも高血糖関連事象の発現が多いことから、他のソマトスタチンアナログで効果が不十分な患者に投与することが望ましい。しかしながら、本剤は他のソマトスタチンアナログと受容体選択性が異なるため、既に本剤に感受性の高い受容体が発現していることが判明している場合には、必ずしも本剤投与前に他のソマトスタチンアナログの投与経験がなくとも、投与可能となるようにした方がよい。
- ・ 本剤を処方する医師は先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者の病態等を熟知した内分泌の専門医であることが想定されるため、医療現場において患者毎にベネフィット/リスクバランスを考慮して投与可能となるようにすることが望ましい。したがって、他のソマトスタチンアナログで効果が不十分な患者に効能・効果を限定するのではなく、申請された効能・効果で問題はない。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果に関連する使用上の注意に以下を記載するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した。

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

本剤の投与にあたっては、高血糖の発症リスクを考慮し、他のソマトスタチンアナログで効果が不十分な場合など、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用すること。

1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。国内外の臨床試験成績から、40 mg を開始用量として4週毎に1回筋肉内投与し、患者の状態に応じて適宜増減するが、効果不十分な場合には60 mg を最高用量として増量する申請者の説明に特段の問題はない。また、Child-Pugh 分類クラス B に該当する中等度の肝機能障害患者では本剤用量を減量する旨の申請者の見解に特段の問題はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を以下のように整備するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した。

〔用法・用量〕

通常、成人にはパシレオチドとして 40 mg を 4 週毎に 3 カ月間、臀部筋肉内に注射する。その後は患者の病態に応じて、20 mg、40 mg 又は 60 mg を 4 週毎に投与する。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 用量は 60 mg を上限とし、成長ホルモン濃度、IGF-I 濃度及び臨床症状により、20 mg 単位で適宜増減できる。なお、60 mg まで増量しても、改善がみられない場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。
- (2) 中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害のある患者では、20 mg を 4 週毎に 3 カ月間、臀部筋肉内に注射する。その後は患者の病態に応じて 20 mg 又は 40 mg を 4 週毎に投与する。

1.5 特別な患者集団について

肝機能障害患者

機構は、以下のように考えた。Child-Pugh 分類クラス C に該当する重度の肝機能障害患者については、本剤投与により肝機能障害が発現した場合、肝機能がさらに悪化することで生命が脅かされる懸念があることを踏まえると、禁忌に設定することは適切である。また、Child-Pugh 分類クラス B に該当する中等度の肝機能障害患者では本剤用量を減量する旨の申請者の見解に特段の問題はないが、本剤投与時には肝機能障害を発現するリスクがあること、肝機能障害患者への本剤投与の経験は限られていることから、重度以外の肝機能障害患者については慎重に投与することが適切である。なお、製造販売後調査において、肝機能障害患者における安全性について引き続き情報収集することが必要である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「1.6 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、可能な限り本剤が投与された全症例を対象に本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集することを追加で検討すべきと考える。

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以上について了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 71 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 72 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 71 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・高血糖 ・徐脈 ・QT 延長 ・肝機能障害 ・胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎、膵炎） ・胃腸障害 ・低コルチゾール血症	・下垂体ホルモン分泌の過度な抑制による影響 ・甲状腺機能低下症 ・腫瘍拡大 ・血液学的異常（造血抑制）	・肝機能障害患者への投与時の安全性 ・長期使用時の安全性
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における長期使用時の有効性		

表 72 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（全例調査） ・製造販売後臨床試験^{a)}	・市販直後調査 ・医療従事者向け情報提供資料の作成及び提供 ・患者向け情報提供資料の作成及び提供

a) 本剤の承認取得後に C1202 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に切替えて試験を実施

表 73 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における長期使用時の有効性及び安全性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された全症例
観察期間	本剤投与開始から調査期間終了まで（最長 3 年間、登録期間として 2 年間）
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性評価（高血糖、徐脈、QT 延長、肝機能障害、胆石症等）、有効性評価（血清 GH 濃度、血清 IGF-I 濃度、臨床症状の経過）

2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
8	表 3	本薬の sstr4 の IC ₅₀ 値 <u>≥1000</u>	本薬の sstr4 の IC ₅₀ 値 <u>≥100</u>

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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した⁵³⁾。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

⁵³⁾ CTD5.3.5.1-1 の二実施医療機関において、被験者の安全性、当該試験の盲検性等に係る重大な GCP 逸脱が認められた旨が報告された。機構は、治験依頼者が当該実施医療機関の全症例を除外して再解析したに基づき、本承認申請に係る他の試験において同様の状況が生じていないこと等を確認した。

治験依頼者

- ・重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていない。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年間、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善
先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）

[用法及び用量]

通常、成人にはパシレオチドとして40 mgを4週毎に3カ月間、臀部筋肉内に注射する。その後は患者の病態に応じて、20 mg、40 mg又は60 mgを4週毎に投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上