2.5　臨床に関する概括評価

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 5
略号一覧 6
用語の定義一覧 7
臨床試験一覧表 8
1 製品開発の根拠 12
1.1 目標適応症及び開発の根拠 12
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 12
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 13
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 13
1.2 臨床開発計画 14
1.2.1 臨床開発計画の概略 14
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 16
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 17
2 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性 17
2.2 食事の影響 19
2.3 個体内／個体間変動 19
2.4 生物薬剤学の結論 19
3 臨床薬理に関する概括評価 19
3.1 薬物動態 19
3.1.1 薬物動態試験の概略 19
3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄 20
3.1.3 薬物相互作用 22
3.1.4 特別な患者集団での PK 22
3.2 薬力学 24
3.2.1 薬力学試験の概略 24
3.2.2 薬力学データ 24
3.3 QT 間隔に対する影響 25
3.4 臨床薬理の結論 26
4 有効性の概括評価 27
4.1 有効性評価の計画 27
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 27
4.1.2 評価資料の試験デザインの概略 27

4.1.3 有効性の評価方法 27
4.2 用法・用量設定の根拠 28
4.2.1 外国第 III 相試験（C2305 試験及び C2402 試験） 28
4.2.2 国内第 II 相試験（C1202 試験） 28
4.3 目標適応症に対する有効性 29
4.3.1 C2305 試験（外国第 III 相試験）：薬物治療歴のない先端巨大症患者 29
4.3.2 C2402 試験（外国第 III 相試験）：SSA 前治療でコントロール不良な先端巨大症患者 32
4.3.3 C1202 試験（国内第 II 相試験）：薬物治療歴のない又は薬物前治療でコントロール不良な先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者 33
4.3.4 外国試験データの利用可能性の検討 35
4.4 特別な患者集団での有効性 36
4.4.1 部分集団での検討 36
4.4.2 特別な患者集団での検討 37
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 37
4.6 有効性と用法・用量の関係 37
4.7 有効性の結論 38
5 安全性の概括評価 40
5.1 安全性評価の計画 40
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 40
5.1.2 安全性の評価方法 40
5.1.3 安全性データの提示 41
5.2 曝露状況 41
5.3 人口統計学的特性及びその他の特性 41
5.4 有害事象 42
5.4.1 比較的よくみられる有害事象 42
5.4.2 用量，投与期間，又はその他の因子との関係 45
5.4.3 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 48
5.4.4 器官別又は症候群別有害事象の解析 50
5.5 臨床検査及びその他の検査 55
5.5.1 血液学的検査 55
5.5.2 血液生化学的検査 55
5.5.3 尿検査 56
5.5.4 TSH，遊離 T4，コルチゾール，ACTH 56
5.6 バイタルサイン，体重，心電図及び身体的検査 56
5.6.1 バイタルサイン 56
5.6.2 心電図 56

5.6.3 胆嚢超音波検査 57
5.7 特別な患者集団での安全性 57
5.7.1 部分集団での検討 57
5.7.2 特別な患者集団での検討 57
5.8 中止した試験及び実施中の試験 58
5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 58
5.10 安全性に関するその他の事項 59
5.10.1 過量投与 59
5.10.2 乱用を誘発する可能性 59
5.10.3 離脱症状及び反跳現象 59
5.10.4 妊娠，出産及び授乳 59
5.11 安全性の結論 60
6 ベネフィットとリスクに関する結論 61
6.1 ベネフィットの要約 61
6.2 リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点 62
6.3 推奨する使用法 63
6.4 総合的なベネフィットとリスク 63
7 参考文献 64

表 一 覧

Table 2-1 生物薬剤学及び臨床薬理に関する試験一覧 18
Table 3-1 日本人健康被験者を対象に SOM LAR を単回筋肉内投与したときの PK パラメータ（G1101 試験） 21
Table 4-1 有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目 27
Table 4-2 投与 12 ヵ月後の奏効率（C2305 試験，GCP 違反除外 FAS，LOCF） 30
Table 4-3 投与 24 週後の奏効率（C2402 試験，FAS） 32
Table 5-1 いずれかの群で All Grade の発現率が 10%以上の有害事象（C2305 試験，GCP 違反除外 SAF，クロスオーバー前）：データカットオフ日データセット A* 42
Table 5-2 いずれかの群で All Grade の発現率が 10%以上の有害事象 （C2402 試験，SAF，コア期） 43
Table 5-3 全投与期で All Grade の発現率が 10%以上（C1202 試験，SAF，コア期，全投与期）：データカットオフ日データセット C* 45
Table 5-4 有害事象の要約（C1202 試験，C2110 試験，SAF，投与 3 ヵ月後） 45
Table 5-5 有害事象の要約（C1202 試験，C2110 試験，C2305 試験，C2402 試験，SAF，投与 3 ヵ月後） 46

Table 5-6 比較的よくみられた有害事象（C1202 試験，C2110 試験，C2305 試験，C2402 試験，SAF，投与 3 ヵ月後） 46
Table 5-7 高血糖関連事象（C2305 試験，C2402 試験，C1202 試験，SAF） 52
Table 5-8 徐脈関連事象（C2305 試験，C2402 試験，C1202 試験，SAF） 53
Table 5-9 QT 延長関連事象（C2305 試験，C2402 試験，C1202 試験，SAF） 54

図 一 覧

Figure 3-1 日本人健康被験者を対象に SOM LAR を単回筋肉内投与したときの血漿中濃度推移（G1101 試験） 21

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
AcroQoL	acromegaly quality of life	—
ACTH	adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ADA	American Diabetes Association	—
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
bid	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg/(身長 m)^2］
CAS	crossover analysis set	クロスオーバー解析対象集団
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
CV	coefficient of variation	変動係数（%）
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EC50	half maximal (50%) effective concentration	ー
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FPG	fasting plasma glucose	空腹時血糖
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GGT	gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GH	growth hormone	成長ホルモン
GIP	glucose dependent insulinotropic peptide	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
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
IGF	insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OGTT	oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
OR	odds ratio	オッズ比
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PRL	prolactin	プロラクチン
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
q28d	－	28 日ごとに 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate according to Bazett's formula	－
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	－
QTcI	QT individualized correction	－
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
SSA	somatostatin analogues	ソマトスタチンアナログ
sstr	somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
T1/2	elimination half life	消失半減期
T4	thyroxine	チロキシン
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TSH	thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

用語の定義一覧

用語	定義
Ceffective	GH が 2.5 μg/L 未満に低下する薬物濃度，又は IGF-1 が基準値上限（ULN）未満に低下する薬物濃度
sIGF-1	IGF-1 は性別・年齢別で基準値が定められている。したがって，臨床試験では，IGF-1 の測定値を被験者の性別・年齢別に標準化した値を有効性評価に用いた。本書では，この標準化した IGF-1 を「sIGF-1」と表記する。 ・sIGF-1 = IGF-1 測定値 / 性別・年齢別の基準値上限（ULN） sIGF-1 が 1 以下の場合，IGF-1 の測定値が性別・年齢別の ULN 以下であることとなる。
SOM	パシレオチド
SOM LAR	SOM 徐放性筋注用製剤（一般名：パシレオチドパモ酸塩）
SOM SC	SOM 皮下注用製剤（一般名：Pasireotide diaspartate）
オクトレオチド LAR	オクトレオチド徐放性筋注用製剤（一般名：オクトレオチド酢酸塩）

用語	定義
オクトレオチド SC	オクトレオチド皮下注用製剤（一般名：オクトレオチド酢酸塩）
ランレオチド	ランレオチド徐放性皮下注用製剤（一般名：ランレオチド酢酸塩）

臨床試験一覧表

試験番号/地域/相	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者登録数(名)	対象	投与期間	SOM製剤	資料区分
生物薬剤学試験								
C2111 /外国/I	生物学的同等性	単一施設 非盲検 ランダム化 2 期クロスオーバー	SOM LAR (製造A*)/ 60 mg/ 筋肉内（単回） SOM LAR (製造B*)/ 60 mg/筋肉内（単回）	114	健康被験者	単回×2 期	LAR	参考
臨床薬物動態（PK）試験								
G1101 /国内/I	PK 安全性	単一施設 非盲検 用量漸増	SOM LAR/ 10, 20, 40, 又は 60 mg/筋肉内	32	健康被験者	単回	LAR	評価
C2101 /外国/I	PK 安全性	単一施設 非盲検 用量漸増	（全被験者 SOM LAR 投与の 5~7 日前に SOM SC/ 300 µg/ 皮下, 単回投与） SOM LAR/ 10, 20, 30, 40, 又は 60 mg/筋肉内	78	健康被験者	単回	LAR	評価
B2112 /外国/I	PK マスバランス	単一施設 非盲検	[^{14}C]-SOM SC/600 µg/ 皮下, 単回投与	4	健康被験者	単回	SC	評価
B2116 /外国/I	PK 安全性	単一施設 非盲検 ランダム化	SOM SC/ 300, 600, 又は 900 µg/回 / 皮下（単回投与後，1 日 2 回 5 日間）→SOM LAR/ 20, 40, 又は 60 mg/筋肉内（単回）	45	健康被験者	SC：単回 SC：5 日 LAR：単回	SC, LAR	参考
C2112 /外国/I	PK 安全性	単一施設 非盲検 ランダム化	SOM SC/ 300, 600, 又は 900 µg/回 / 皮下（単回投与後，1 日 2 回 5 日間）→SOM LAR/ 20, 40, 又は 60 mg/筋肉内（単回）	45	健康被験者	SC：単回 SC：5 日 LAR ：単回	SC, LAR	参考
B2114 /外国/I	健康被験者と肝機能障害患者の比較	多施設 非盲検	SOM SC/600 µg/皮下	34	健康被験者及び軽度，中等度，又は重度肝機能障害患者	単回	SC	評価
B2126 /外国/I	健康被験者と腎機能障害患者の比較	多施設 非盲検	SOM SC/900 µg/皮下	50	健康被験者及び軽度，中等度，重度腎機能障害，又は末期腎不全患者	単回	SC	評価
B2127 /外国/I	ベラパミルとの薬物相互作用	単一施設 非盲検 クロスオーバー	SOM SC/600 µg/皮下（Day 1, Day 18） ベラパミル/240 mg, 1 日 1 回/経口（Day 15～21，絶食下又は食後投与の 2 コホート）	42	健康被験者	単回	SC	評価

試験番号/地域/相	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者登録数(名)	対象	投与期間	SOM製剤	資料区分
臨床薬力学（PD）試験								
B2113 /外国/I	心臓への影響（QT間隔） 安全性	単一施設 二重盲検 ランダム化 クロスオーバー /プラセボ及びモキシフロキサシン対照	パート 1: 用量漸増 SOM SC 又はプラセボ/900, 1200, 1500, 1800, 1950, 2100 µg/回, 1 日 2 回/皮下 パート 2: 3 期クロスオーバー SOM SC /1950 µg/回, 1 日 2 回, 5 日間/皮下+プラセボ Cap/1 カプセル, 単回/経口 プラセボ SC, 1 日 2 回, 5 日間/皮下+プラセボ Cap/1 カプセル, 単回/経口 プラセボ SC/1 日 2 回, 5 日間/皮下+モキシフロキサシン/400 mg, 単回/経口 *プラセボ SC は SOM SC と，プラセボ Cap はモキシフロキサシンと同じ外観	158	健康被験者	パート 1 :5 日 パート 2 :5 日×3 期	SC	評価
B2125 /外国/I	心臓への影響（QT間隔）	単一施設 盲検 ランダム化 クロスオーバー /プラセボ及びモキシフロキサシン対照	第 1~4 期: 4 期クロスオーバー SOM SC /1950 µg/回, 1 日 2 回, 5 日間/皮下+プラセボ Tab/1 錠, 単回/経口 SOM SC /600 µg/回, 1 日 2 回, 5 日間/皮下+プラセボ Tab/1 錠, 単回/経口 プラセボ SC/1 日 2 回, 5 日間/皮下+プラセボ Tab/1 錠, 単回/経口 プラセボ SC/1 日 2 回, 5 日間/皮下+モキシフロキサシン/400 mg, 単回/経口 *プラセボ SC は SOM SC と，プラセボ Tab はモキシフロキサシンと同じ外観	112	健康被験者	5 日×4 期	SC	評価
B2124 /外国/I	高血糖薬併用の影響	単一施設 非盲検 ランダム化	SOM SC /1200 µg/日, 1 日 2 回, 7 日間/皮下，単剤又は以下のいずれかを併用 メトホルミン/1000 mg/日, 1 日 2 回, 6 日間（Day2～7）/ 経口 ナテグリニド/180 mg/日, 1 日 3 回，6 日間（Day2～7）/経口 ビルダグリプチン/100 mg/日, 1 日 2 回，6 日間（Day2～7）/経口 リラグルチド/0.6 mg, 1 日 1 回，6 日間（Day1～6）/ 皮下	90	健康被験者	7 日	SC	参考
B2216 /外国 /II	インスリン分泌及び糖代謝への影響	単一施設 二重盲検 ランダム化	SOM SC/ 600, 900, 1200 µg/回，1 日 2 回/皮下	45	健康被験者	8 日	SC	参考
B2107 /外国/I	血糖値，インスリン及びグルカゴン分泌への影響	単一施設 非盲検 用量漸増	SOM SC/150, 300, 600, 900, 1200, 1500 µg 1 日 1 回，300, 600, 900, 1200, 1500 µg/日,1 日 2 回/皮下	66	健康被験者	8 日	SC	参考
有効性及び安全性を検討した試験								
C2305 /外国	有効性 安全性	多施設共同 二重盲検	コア期	358（GCP	先端巨大症	コア期：12 ヵ月（28 日	LAR	評価

試験番号/地域/相	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者登録数(名)	対象	投与期間	SOM製剤	資料区分
/III	PK PK/PD	ランダム化	SOM LAR 40 mg 又は オクトレオチド LAR 20 mg，28 日に 1 回/筋肉内 （投与 3 ヵ月以降に有効性に応じ 60 mg まで増量可能） 継続期： コア期の有効性に応じ，投与薬を継続又はクロスオーバー可能	違反除外：336）	患者	×12） 継続期：オクトレオチド投与は 12 ヵ月，SOM LAR は固定せず		
C2402/外国/III	有効性 安全性 PK PK/PD	多施設共同 投与薬非盲検・被験薬用量二重盲検 ランダム化 /オクトレオチド LAR 又はランレオチド対照	被験薬群（用量二重盲検）： SOM LAR 40 mg 又は 60 mg, 28 日に 1 回/筋肉内 対照薬群： オクトレオチド LAR 30 mg , 28 日に 1 回/筋肉内又はランレオチド 120 mg, 28 日に 1 回/皮下 継続期： SOM LAR 群のコア期での奏効例は盲検下で投与継続可能，非奏効例は開鍵後 40 mg 群の場合は 60 mg に増量して投与可能 対照薬群の非奏効例は SOM LAR 投与にクロスオーバー可能（開始用量 40 mg，有効性に応じ 60 mg に増量可能）	198	先端巨大症患者	コア期：24 週（28 日×6） 継続期： SOM LAR は固定せず オクトレオチド LAR は Month 26 まで	LAR	評価
C1202/国内/II	有効性 安全性 PK PK/PD	多施設共同 非盲検 ランダム化	コア期： SOM LAR/ 20, 40, 60 mg, 28 日に 1 回/筋肉内 （投与 3 ヵ月以降に有効性に応じ 60 mg まで増量可能） 継続期： コア期の有効性に応じ，投与継続可能	33	先端巨大症・下垂体性巨人症患者	コア期：12 ヵ月（28 日×12） 継続期：固定せず	LAR	評価
C2110/外国/I	安全性 PK PK/PD	多施設共同 非盲検 ランダム化	（SOM SC の投与経験のない被験者は，SOM LAR 投与の 5 日以上前に SOM SC 300 µg を単回皮下投与） SOM LAR/ 20, 40, 又は 60 mg, 28 日に 1 回/筋肉内	85（うち先端巨大症患者 40 名）	先端巨大症患者又は神経内分泌腫瘍患者	3 ヵ月（28 日×3）	LAR	評価
C2110E1/外国/I	安全性 PK PK/PD	（C2110 継続投与試験） 多施設共同 非盲検 単群	SOM LAR/20~60 mg，28 日に 1 回/筋肉内 （有効性に応じ 60 mg まで増量可能）	60（うち先端巨大症患者 29 名）	先端巨大症患者又は神経内分泌腫瘍患者	第 1 期-3 ヵ月 第 2 期-固定せず	LAR	評価
B2201/外国/II	有効性 安全性 PK PK/PD	多施設共同 非盲検 ランダム化 クロスオーバー	第 1 期 オクトレオチド SC/300 µg/日, 1 日 3 回/皮下 第 2～4 期：3 期クロスオーバー SOM SC/400 µg/日, 1 日 2 回/皮下	60	先端巨大症患者	4 週×4 期	SC	参考

試験番号/地域/相	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者登録数(名)	対象	投与期間	SOM製剤	資料区分
			SOM SC/800 µg/日, 1 日 2 回/皮下 SOM SC/1200 µg/日, 1 日 2 回/皮下					
B2201 E1 /外国 /II	有効性 安全性 PK PK/PD	（B2201 試験の継続投与試験） 多施設共同 非盲検 単群	SOM SC/400~1200 µg/日（有効性に応じ最大 1800 µg/日まで増量可能）, 1 日 2 回/皮下	30	先端巨大症患者	固定せず	SC	参考
B2103 /外国 /II	有効性 安全性 PK PK/PD	単一施設 二重盲検 ランダム化 クロスオーバー /オクトレオチド SC 対照	第 1～3 期：3 期クロスオーバー SOM SC/100 µg/皮下 SOM SC/250 µg/皮下 オクトレオチド SC/100 µg/皮下	12	先端巨大症患者	単回×3 期	SC	参考

Source: 5.2

SOM LAR：パシレオチド徐放性筋注用製剤，SOM SC：パシレオチド皮下注用製剤，オクトレオチド LAR：オクトレオチド徐放性筋注用製剤，オクトレオチド SC：オクトレオチド皮下注用製剤，ランレオチド：ランレオチド徐放性皮下注用製剤
投与期間：固定せず- 本剤承認又は開発中止まで継続可能

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

病因

先端巨大症及び下垂体性巨人症は，いずれも下垂体前葉から慢性的に成長ホルモン（GH）が過剰に分泌される疾患であり，その原因の 95%以上は GH 産生下垂体腺腫である（Chanson et al. 2009, Melmed 2009）。

病態

GH は，インスリン様成長因子（IGF）-1 産生分泌を促進することにより，骨や筋肉の成長及び糖や脂質の代謝コントロールに関与する。先端巨大症は，骨端軟骨線閉鎖後の GH 過剰分泌による手足や舌の増大及び顔貌の変化といった先端巨大症状が特徴的であり，下垂体性巨人症は，骨端軟骨線閉鎖前の GH 過剰分泌による著しい身長増加を認め，先端巨大症状は必ずしも顕著ではない。両疾患は先端巨大症状と高身長の特徴的臨床症状によって区別されるが，基本的に同質の疾患であり，診断基準は共通して，臨床症状と血中 GH の高値，IGF-1 の高値，及び画像診断による下垂体腺種の所見に基づく（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 2013）。両疾患では，GH 過剰分泌による臨床症状に加え，下垂体腺腫に起因する正常組織圧迫による機能障害やプロラクチン（PRL）過剰分泌の併発が認められることがある。GH 過剰分泌が長期にわたると心疾患や脳血管障害を招きやすく（Holdaway 2007，Chanson and Salenave 2008，Melmed 2009），適切な治療をしない場合，一般集団に比べ死亡率が約 2～3 倍高く（Sherlock et al. 2010），平均余命は約 10 年短いとされている（Rajasoorya et al. 1994）。

疫学

欧米では，先端巨大症の有病者数は 100 万人あたり 40～60 名，年間発症数は 100 万人あたり 3～4 名と推定されているが（Holdaway and Rajasoorya 1999），近年の下垂体腺腫に関する疫学報告からは，さらに多いことが示唆される（Rosario 2011，Daly et al. 2006）。国内での先端巨大症及び下垂体性巨人症の有病者数はそれぞれ約 11000 名及び約 400 名，年間発症数は約 700 名及び約 20 名と推定され（厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班 1993，片上 他 2006），先端巨大症については，欧米での発症割合の推定と同程度である。また，厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班の報告によると，先端巨大症では大きな男女差はなかったが，下垂体性巨人症では男女比は約 3：1 であった。先端巨大症及び下垂体性巨人症の発病時推定平均年齢は 35.9 歳及び 12.6 歳であるが，初診時平均年齢は 44.5 歳及び 23.4 歳であった（斉藤 他 1991）。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

先端巨大症の治療目的は，腫瘍周辺正常組織の圧迫の軽減及び GH 分泌過剰に起因する症状の是正と合併症の罹病率減少によって，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は，「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経口ブドウ糖負荷試験［OGTT］後の抑制された GH 底値が 1 µg/L 未満）」かつ「IGF-1 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おり，国内の治療ガイドラインでも記載されている（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 2013，Melmed et al. 2009，Katznelson et al. 2011）。ただし，近年，外国の治療ガイドラインは，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おり（Giustina et al. 2010），徐々に外国医療現場で浸透しつつある。

先端巨大症の治療アルゴリズムは，国内外で大きな違いはなく，第一選択は外科手術による腺腫摘出であるが，腫瘍径が 1.0 cm を超える場合の完全摘出の成功率は 50%未満である（Bush and Vance 2008）。外科手術が適応とならない又は手術後も GH と IGF-1 のコントロール不良な場合に薬物療法が適応となり，また必要に応じて放射線療法が行われる。

薬物療法には，ソマトスタチンアナログ（SSA），GH 受容体拮抗薬，及びドパミン作動薬がある。第一選択薬は国内外ともに SSA が標準的であり，GH 及び IGF-1 の低下に加え，腫瘍縮小効果も期待される。しかしながら，既存 SSA であるオクトレオチドで奏効が得られる患者の割合は 18%～27%と報告されており（Mercado et al. 2007，Colao et al. 2009），十分とは言い難い。GH 受容体拮抗薬は，IGF-1 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-1 の低下が認められるが，奏効が得られる患者の割合は 10%未満である（Melmed et al. 2009）。なお，先端巨大症と下垂体性巨人症の治療アルゴリズムは同様であり，国内での薬物治療選択肢も同じである（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 2013）。

以上のとおり，先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する治療法における薬物療法の意義は大きい一方で，既存の薬剤で奏効が得られる患者は少なく，より多くの患者の GH 及び IGF-1 のコントロールが可能な薬剤が強く望まれている。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

パシレオチド（SOM）は新規シクロヘキサペプチドであり，天然のソマトスタチン及び既存 SSA と同様に，ソマトスタチン受容体（sstr）への結合を介して薬理活性を発揮する SSA である。sstr は，正常組織においても広く発現が認められるが，特にホルモンを過剰分泌する固形腫瘍（先端巨大症，クッシング病，神経内分泌腫瘍など）で発現が亢進している（Freda 2002，Öberg 2004，van der Hoek et al. 2005）。SSA は，ソマトスタチン受容体を活性化することにより（Schmid and Schoeffter 2004），ホルモン分泌を抑制する。

sstr には 5 種のサブタイプ（sstr1～5）の存在が明らかになっており，既存 SSA であるオクトレオチド及びランレオチドは，sstr2 への親和性が高いが，残りのサブタイプへの親和性は中等度以下，あるいは全く示さないことが知られている。一方，SOM は 4 種のサブタイプ（sstr1，2，3 及び 5）へ高い親和性を示し，その結合親和性はオクトレオチドに比べて，sstr2 に対しては 2.5 倍低いが，sstr1，sstr3 及び sstr5 に対してはそれぞれ 30 倍，5 倍及び 39 倍高いことが示されている。

GH 分泌下垂体腺腫を有する患者は，SSA に対する感受性に差異が認められる。sstr2 の発現とオクトレオチドに対する生化学的反応の間には相関関係があり（Reubi et al. 1987），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が，SOM はそれらの患者においても sstr5 を介した作用により優れた GH 分泌抑制作用を発揮する（van der Hoek et al. 2004）。なお，sstr2 及び sstr5 の発現について，日本人と外国人患者での民族的違いは報告されていない。

以上のことから，SOM は既存 SSA と比較して有効性が高く，より多くの先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者に効果を示すことが期待された。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

SOM は，皮下投与用製剤（SOM SC）及び長時間作用型の徐放性筋肉内投与用製剤（SOM LAR，本剤）の 2 種の剤形が開発され，先端巨大症及び下垂体性巨人症の他にクッシング病や神経内分泌腫瘍の治療薬として臨床開発を進めている。先端巨大症に対しては，臨床開発の初期では SC を用いたものの，国内外において，連日注射の必要がなく，外来治療に適した剤形である LAR のみを開発することとした。なお，SOM SC は，外国でクッシング病に対して承認されている。

1.2.1.1 外国での臨床開発計画

先端巨大症に対する SOM LAR の開発を開始するにあたり，最初に，健康被験者を対象とした SOM LAR の外国第 I 相試験（C2101 試験）を実施し，SOM LAR 10 mg，20 mg，40 mg 及び 60 mg 単回投与の忍容性と，SOM の曝露量の用量比例性を確認した。次に，先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者を対象とした SOM LAR の第 I 相試験（C2110 試験）を実施し，SOM LAR 20 mg，40 mg，及び 60 mg 反復投与（4 週を 1 ヵ月として月 1 回，3 ヵ月間投与）したときの忍容性，PK，及び PD（GH 及び IGF-1）を評価した。その結果，先端巨大症患者に対する SOM LAR 投与は忍容であり，また先端巨大症患者での SOM の PK は，健康被験者と同様で，PK 及び PK/PD 結果から SOM LAR の 4 週に 1 回投与の妥当性が確認された。また，PK 曝露量，PD（GH 及び IGF-1 低下）反応及び安全性は，被験者ごとの差が大きく，低用量又は高用量を必要とする患者がいることが予想された。

これらの第 I 相試験の結果を踏まえ，先端巨大症患者対象の 2 つの第 III 相試験（C2305 試験及び C2402 試験）を実施した。まず，薬物治療経験のない先端巨大症患者を対象に，SOM LAR（開始用量 40 mg）とオクトレオチド LAR の有効性と安全性を比較するランダム化二重盲検第 III 相試験（C2305 試験）を実施した。C2305 試験の試験デザインは，米国食品医薬品局（FDA）及び欧州ヒト用医薬品委員会（CHMP）との協議に諮りながら計画した。その後，他の SSA（オクトレオチド又はランレオチド）による前治療でコントロール不良であった先端巨大症患者を対象に，SOM LAR（40 mg 又は 60 mg）と前治療の継続投与の有効性と安全性を比較するランダム化第 III 相試験（C2402 試験）を実施した。

これらの 2 つの外国第 III 相試験を実施した結果，SOM LAR の先端巨大症に対する有効性及び安全性が検証されたことから，世界各国で承認申請を行い，欧州では，既存 SSA でコントロール不良の先端巨大症患者の適応症で 2014 年 11 月 19 日に，米国では先端巨大症患者の適応症で 2014 年 12 月 15 日に承認を取得した。

1.2.1.2 日本での臨床開発計画及び外国データの利用計画

国内では，2010 年 1 月から安全性及び PK の検討を目的として日本人健康被験者を対象に SOM LAR の第 I 相試験（G1101 試験）を実施した。この結果，日本人健康被験者でも，SOM の曝露量の用量比例性が示され，SOM LAR 10 mg，20 mg，40 mg，及び 60 mg の単回投与は忍容であった。また，外国人健康被験者を対象とした試験（C2101 試験及び C2111 試験）と PK を比較した結果，日本人と外国人との PK に明らかな差はないと考えた。

日本人と外国人で PK に違いがないこと，先端巨大症の診断・治療などの医療実態は日本と欧米で大きな違いはないことから，日本人患者を対象とした国内第 II 相試験を計画し，その結果が外国試験での有効性及び安全性と大きな違いが認められない場合，外国第 III 相試験成績を検証的試験成績として利用することを計画した。

[redacted]に先立ち，医薬品[redacted]相談を平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施し，[redacted]を相談した。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）から，[redacted]との助言を得た（医薬品[redacted]相談記録 20[redacted]）。

本相談結果に基づき，日本人の薬物治療歴のない，又は薬物前治療でコントロール不良な先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者を対象に，SOM LAR の有効性，安全性，PK 及び PD を検討することを目的とした，多施設共同，ランダム化，非対照，非盲検，並行群間比較試験である国

内第 II 相試験（C1202 試験）を実施した。C1202 試験の開始用量は，20，40，及び 60 mg とし，投与開始から 3 ヵ月間（1 ヵ月は 4 週と定義）を固定用量期間と設定した。主要評価項目は，投与 3 ヵ月後の全被験者（用量群併合）での奏効率とした。

[redacted]相談を実施した。この結果，PMDA より，[redacted]との見解を得た（医薬品[redacted]相談記録 20[redacted]）。

[redacted]助言に基づき，C1202 試験の最後の被験者の投与 12 ヵ月後の最終の検査・観察日（データセット C*）をデータカットオフ日として，12 ヵ月後解析を行った。その結果，日本人と外国人での SOM LAR の PK，PK/PD，有効性，及び安全性に大きな違いは示唆されず（3.1.4.5 項，3.2.2 項，4.3.4 項，5.4.2 項），日本人においても有効性及び安全性が確認されたと判断したことから，外国第 III 相試験を検証的試験成績として利用し，先端巨大症及び下垂体性巨人症に対して承認申請することとした。

1.2.1.3 進行中・計画中の臨床試験

本承認申請時点で，先端巨大症患者を対象とした外国試験である C2305 試験，C2402 試験，並びに先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした国内試験である C1202 試験が進行中である。

1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

本項では検証的試験である外国第 III 相試験（C2305 試験及び C2402 試験），並びに国内第 II 相試験（C1202 試験）の対象患者，対照薬，及び主要評価項目の妥当性を要約する。これらの試験のデザインの詳細は[2.7.3-1.1.1.1 項]に示す。

対象患者

有効性評価を主要目的とした C2305 試験，C2402 試験，及び C1202 試験は，いずれも実臨床で薬物治療の対象とされる，下垂体手術が適応されない患者又は手術後も GH 及び IGF-1 のコントロール不良な患者を対象とした。外国第 III 相試験 2 試験のうち，C2305 試験は薬物治療歴のない患者を，C2402 試験は既存 SSA 前治療でコントロール不良な患者を対象とした。また，国内第 II 相試験の C1202 試験は，これらの外国第 III 相試験の両患者層を含む，薬物治療歴のない又は薬物前治療でコントロール不良な先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象とした。これら 3 試験からなる対象患者で，今回の承認申請における効能・効果を裏付けるものと考える。

対照薬

C2305 試験では，世界的に先端巨大症に対する標準治療薬とされるオクトレオチド LAR を対照薬に設定した。C2402 試験では既存 SSA であるオクトレオチド LAR 又はランレオチドによる前治療でコントロール不良な患者を対象とし，それぞれの薬剤の継続を対照群として SOM LAR 群と比較することとした。C1202 は非対照試験であるため該当しない。

主要評価項目

C2305 試験，C2402 試験，及び C1202 試験の主要評価項目は，「GH が 2.5 µg/L 未満」及び「IGF-1 が正常値」の両基準を達成した被験者の割合とした奏効率である。1.1.2 項に記載のとおり，先端巨大症・下垂体性巨人症による死亡率を一般人口の平均レベルまで下げるための治療奏効の指標として，「GH が 2.5 µg/L 未満」及び「IGF-1 が正常値」の基準 が国内外の治療ガイドラインに記載されており，主要評価項目として適切と考える。

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守することとして実施した。

なお，外国第 III 相試験である C2305 試験で，2 つの治験実施医療機関で同意取得及び有害事象報告の手順などに関する重大な GCP 違反があった。本試験では，感度分析としてこれらの 2 つの治験実施医療機関の全被験者を解析対象から除外し，有効性及び安全性の主要な解析を繰り返し，除外前の結果と同様であることを確認した（5.3.5.1-1-C2305 試験）。本書において，C2305 試験の PK，有効性，及び安全性は，これら 2 つの治験実施医療機関の全被験者 22 名を除外した成績を提示する。

2 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

SOM LAR は長時間持続放出製剤であり，懸濁液として筋肉内に投与する。SOM LAR はパシレオチドパモ酸塩を含有するマイクロスフェア型徐放性粉末及び専用分散液からなり，用時調製して用いる。市販予定製剤は臨床試験で用いた製剤と同一処方の製剤であるが，臨床試験で用いた専用分散液はアンプルに充填され，市販予定製剤の専用分散液はシリンジに充填される（プレフィルドシリンジ）。以下に SOM LAR の製剤及び生物薬剤学に関する概括を示す。また，これらの詳細は「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に示す。Table 2-1には各試験で使用した製剤を示した。

SOM LAR のバイオアベイラビリティ（BA）に関して，SOM の皮下注用製剤（SOM SC）の結果も踏まえて検討した。SOM SC を用いたヒト ADME 試験（B2112 試験）から，SOM は生体内でほとんど代謝されなかった。また，SOM SC 投与時のラット及びサルの絶対 BA はそれぞれ

107%及び約 100%であり，ヒトに SOM SC を皮下投与したときの絶対 BA はほぼ 100%であると考えられた。SOM SC に対する SOM LAR の相対 BA は健康被験者を対象とした 3 試験で検討され，それぞれ 131%～148%（C2101 試験，主に欧米人），118%～132%（B2116 試験，中国人）及び 97%～108%（C2112 試験，台湾人）であった。これらの結果を踏まえると，SOM LAR を筋肉内投与したときの絶対 BA はほぼ 100%であると考えられた。

Table 2-1　　生物薬剤学及び臨床薬理に関する試験一覧

試験番号	試験の目的	対象	例数	製剤／投与量	資料区分
国内試験					
G1101	単回投与	HV	32	SOM LAR／10, 20, 40, 又は 60 mg	評価
C1202	有効性，安全性，PK，PK/PD	先端巨大症及び下垂体性巨人症患者	33	SOM LAR／20, 40, 又は 60 mg	評価
外国試験					
C2111	単回投与，生物学的同等性	HV	114	SOM LAR（　製造A*　及び製造B*バッチ）／60 mg	参考
C2101	単回投与，相対 BA，LAR 製剤の検討	HV	78	SOM SC／300 µg SOM LAR (製剤 1, 2, 2b, 2c, 3)／10, 20, 30, 40, 又は 60 mg	評価
B2112	代謝プロファイル，マスバランス	HV	4	[^{14}C]-SOM SC／600 µg	評価
B2116	単回及び反復投与，相対 BA	HV（中国人）	45	SOM SC／300, 600, 又は 900 µg bid SOM LAR／20, 40, 又は 60 mg	参考
C2112	単回及び反復投与，相対 BA	HV（台湾人）	45	SOM SC／300, 600, 又は 900 µg bid SOM LAR／20, 40, 又は 60 mg	参考
B2114	肝機能障害	HV，肝機能障害患者	34	SOM SC／600 µg	評価
B2126	腎機能障害	HV，腎機能障害患者	50	SOM SC／900 µg	評価
B2127	薬物相互作用（ベラパミル）	HV	42	SOM SC（単独又はベラパミル投与開始 4 日目に単回）／600 µg	評価
B2113	Thorough QT/QTc	HV	158	パート 1：SOM SC／900, 1200, 1500, 1800, 1950, 又は 2100 µg bid パート 2：SOM SC／1950 µg bid	評価
B2125	Thorough QT/QTc	HV	112	SOM SC／1950 µg, bid SOM SC／600 µg bid	評価
C2305	有効性，安全性，PK，PK/PD	先端巨大症患者	358（GCP 違反除外：336）	コア期：SOM LAR／40 mg q28d 継続期：コア期の投与薬を継続又はクロスオーバー可能	評価
C2402	有効性，安全性，PK，PK/PD	先端巨大症患者	198	コア期：SOM LAR／ 40 又は 60 mg q28d	評価
C2110	安全性，PK，PK/PD	先端巨大症患者又は神経内分泌腫瘍患者	85 (40 [a])	SOM LAR／20, 40, 又は 60 mg q28d [b]	評価

試験番号	試験の目的	対象	例数	製剤／投与量	資料区分
C2110E1	安全性，PK，PK/PD	先端巨大症患者又は神経内分泌腫瘍患者	60 (29[a])	SOM LAR／20, 40, 又は 60 mg q28d	評価
B2201	有効性，安全性，PK，PK/PD	先端巨大症患者	60	SOM SC／200, 400, 又は 600 µg bid	参考
B2201E1	有効性，安全性，PK，PK/PD	先端巨大症患者	30	SOM SC／200, 400, 又は 600 µg bid（有効性に応じ最大 900 µg）	参考
B2103	有効性，安全性，PK	先端巨大症患者	12	SOM SC／100 又は 250 µg	参考

HV: 健康被験者， bid: 1 日 2 回，q28d: 28 日ごとに 1 回

SOM SC: SOM 皮下注用製剤，SOM LAR: SOM 徐放性筋注用製剤

a) 先端巨大症患者の例数

b) SOM230 SC の投与経験のない被験者は，LAR 投与の 5 日以上前に 300 µg を単回皮下投与

2.2 食事の影響

SOM LAR は筋肉内投与であるため，食事の影響は検討していない。

2.3 個体内／個体間変動

健康被験者を対象に SOM LAR を単回筋肉内投与したときの個体間変動（CV%）は，Cmax,p2 で 20.0%～70.5%，AUCinf で 10.9%～41.0%であった [2.7.2 -3.3 項]。

先端巨大症患者を対象に SOM LAR を反復筋肉内投与したときの SOM 濃度の個体間変動（CV%）は C1202 試験で 38.7%～62.6%，C2110/C2110E1 試験で 46.9%～76.3%，C2305 試験で 3.5%～78.4%，C2402 試験で 40.8%～69.0%といずれの試験においても大きかった。また，定常状態トラフ濃度の個体内変動は 26.4%～35.5%であった [2.7.2 -3.4 項]。

2.4 生物薬剤学の結論

臨床試験で使用した SOM LAR は市販予定製剤と同一処方である。SOM SC を皮下投与したときの絶対 BA はほぼ 100%と考えられ，SOM LAR の SOM SC に対する相対 BA はほぼ 100%であったことから，SOM LAR を筋肉内投与したときの絶対 BA はほぼ 100%であると考えられる。

3 臨床薬理に関する概括評価

以下に臨床薬理に関する概括を示す。詳細については「2.7.2 臨床薬理試験」に示す。

3.1 薬物動態

3.1.1 薬物動態試験の概略

SOM の薬物動態（吸収，分布，代謝及び排泄），薬物相互作用（ベラパミル）及び特別な集団での PK（肝機能障害，腎機能障害）に関して，Table 2-1に示した試験で検討した。また，分布，代謝及び薬物相互作用を検討するため *in vitro* 試験を実施した [2.7.2-2.1 項]。

なお，SOM SC と SOM LAR の有効成分の遊離塩基は同一であることから，吸収過程以外の SOM の挙動は両製剤間で同様と考えられ，SOM SC の臨床薬理試験成績を SOM LAR の承認申請に用いることは可能と判断した。

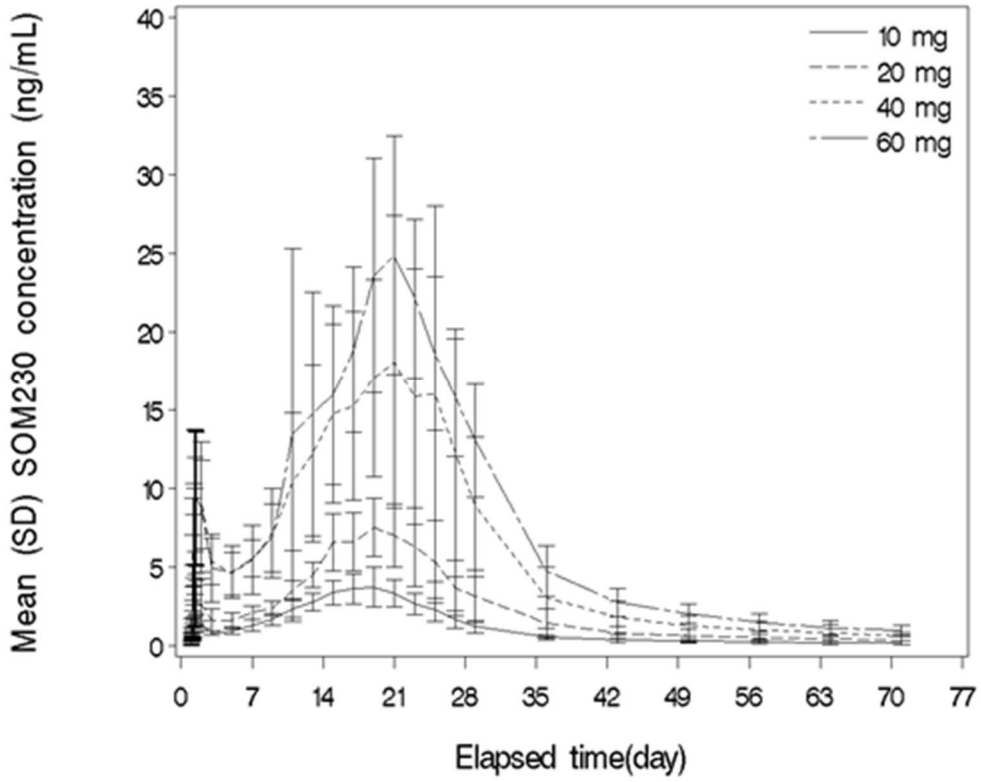
3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄

3.1.2.1 吸収

日本人健康被験者を対象に，SOM LAR の 10，20，40，及び 60 mg を単回筋肉内投与し血漿中濃度を測定した（G1101 試験）。得られた血漿中濃度推移をFigure 3-1に，PK パラメータをTable 3-1に示す。SOM の血漿中濃度は投与 10～12 時間後（Tmax,p1，中央値）にバーストに伴う 1 回目のピーク（Cmax,p1）を示したのち，投与 17～21 日後（Tmax,p2，中央値）に 2 回目のピーク（Cmax,p2）に達し，その後約 12～18 日間の半減期で消失した。SOM の曝露量（Cmax,p1，Cmax,p2，AUClast，AUCinf）と投与量の関係をパワーモデルで解析した結果，傾きの推定値［90%信頼区間（CI）］は，Cmax,p1 で 1.076（0.850～1.301），Cmax,p2 で 1.060（0.929～1.192），AUClast で 1.112（1.003～1.222），AUCinf は 1.104（0.994～1.214）といずれもほぼ 1 であり，10～60 mg の用量範囲で SOM の曝露量は用量にほぼ比例して増加した [2.7.2-2.2.1 項]。

一方，日本人先端巨大症患者（下垂体性巨人症患者 1 名を含む）を対象に SOM LAR 20～60 mg を 28 日ごとに 1 回反復投与したときの PK パラメータをパワーモデルで解析した結果，傾きの推定値は 0.606～0.685 であり，用量比をやや下回った（C1202 試験）。しかしながら，当該試験は例数が少ないため，個体間変動，並びに PK に影響を及ぼす因子である性別及び体重などの用量群間の偏りが SOM の曝露量に影響した可能性が考えられた。外国試験成績では健康被験者，先端巨大症患者ともに SOM LAR 20～60 mg で曝露量が用量にほぼ比例して増加した点も踏まえ，20～60 mg の用量範囲で SOM LAR 投与時の曝露量は用量にほぼ比例して増加すると考えられる [2.7.2-3.5 項]。

Figure 3-1　日本人健康被験者を対象に SOM LAR を単回筋肉内投与したときの血漿中濃度推移（G1101 試験）



Source: 5.3.3.1-1-G1101 試験-Figure 14.2-1.1

Table 3-1　日本人健康被験者を対象に SOM LAR を単回筋肉内投与したときの PK パラメータ（G1101 試験）

	10 mg N=8	20 mg N=8	40 mg N=8	60 mg N=8
Cmax,p1 (ng/mL)	1.703 ± 0.3740	3.110 ± 1.6296	10.551 ± 4.0629	9.726 ± 4.3778
Tmax,p1 (hr)	10.00 (6.0-12.0)	12.00 (10.0-24.0)	10.00 (8.0-24.0)	12.00 (10.0-24.0)
Cmax,p2 (ng/mL)	4.370 ± 1.0687	8.194 ± 1.6885	19.825 ± 10.3789	29.013 ± 8.9550
Tmax,p2 (hr)	408.0 (336-480)	456.0 (336-528)	480.0 (384-576)	504.0 (240-576)
AUClast (ng·hr/mL)	1858.9 ± 246.49	3848.0 ± 1086.89	9968.9 ± 4737.60	12840.8 ± 1349.46
AUCinf (ng·hr/mL)	1953.1 ± 271.92	4069.3 ± 1183.95	10258.7 ± 4843.78	13394.8 ± 1467.57
T1/2 (hr)	290.6 ± 61.84	442.9 ± 253.81	341.3 ±111.13	378.3 ± 198.59

Source: 5.3.3.1-1-G1101 試験-Table 14.2-2
平均値 ± 標準偏差；Tmax は中央値（範囲）

また，日本人及び外国人先端巨大症患者に SOM LAR 20，40，及び 60 mg を月 1 回（28 日ごとに 1 回）反復筋肉内投与した結果，SOM 濃度は 3 回の投与後にほぼ定常状態に到達し，トラフ濃度の累積係数は 2 未満であった [2.7.2-3.4 項]。

3.1.2.2 分布

SOM の血球移行は濃度に依存せず，主に血漿分画に分布した（91%）。ヒト血漿中での蛋白結合率を限外濾過法により測定した結果，蛋白結合率は濃度に依存せず，平均で 88%であった [2.7.2-2.1.1 項]。

SOM LAR を 10～60 mg の用量で健康被験者に投与したときの見かけの分布容積（Vz/F）は 2000 L 超と大きかったが，SOM SC 投与時の Vz/F が 100 L 程度であったことを踏まえると，SOM LAR の徐放性製剤の PK 特性として flip-flop が生じたためと考えられる。

3.1.2.3 代謝

SOM はヒト生体内でほとんど代謝されず，SOM SC 投与後の循環血中の主要成分は未変化体であった [2.7.2-2.1.2 項]，[2.7.2-2.2.3 項]。

3.1.2.4 排泄

健康被験者に ^{14}C 標識 SOM SC 600 µg を単回皮下投与したときの放射能の総回収率は約 56%（平均値）で，尿及び糞中にそれぞれ約 8%及び約 48%が排泄された（B2112 試験）。尿及び糞中に回収された放射能の主要成分は未変化体であった。SOM は主に肝クリアランス（胆汁排泄）により消失すると考えられた [2.7.2-2.2.3 項]。

SOM LAR 投与後の見かけのクリアランス（CL/F）は 4.5～8.5 L/h と低く [2.7.2-3.3 項]，肝血流量（約 90 L/h）の 5%～9%を占めるに過ぎなかった。また，SOM LAR 投与後の消失半減期（T1/2）は約 16 日間と長かった。

3.1.3 薬物相互作用

薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターを介した薬物相互作用について *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験で検討を行った。

***In vitro* 試験**

SOM の代謝安定性は高く，CYP の基質，阻害薬，及び誘導薬ではなかった。また，臨床用量において SOM が P-gp などのトランスポーターと相互作用を生じる可能性は低い [2.7.2-3.7.1 項]。

***In vivo* 試験**

P-gp の阻害剤であるベラパミルが SOM の PK に及ぼす影響を実施した結果（B2127 試験），薬物相互作用は認められなかった [2.7.2-3.7.2 項]。

3.1.4 特別な患者集団での PK

SOM は生体内でほとんど代謝されないものの，主に肝クリアランス（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た。SOM の PK に及ぼす肝機能障害及び腎機能障害の影響について評価した。さらに，第 I 相試験から第 III 相試験で得られた結果を基に，性別，体重，民族などの影響を検討した。小児における PK は検討していない。

3.1.4.1 肝機能障害

SOM の主要消失経路は胆汁排泄であると考えられることから，肝機能障害患者を対象に SOM SC を単回皮下投与したときの PK を検討した（B2114 試験）。健康被験者と比べ，軽度，中等度及び重度の肝機能障害患者では，AUCinf がそれぞれ 8%，60%及び 79%増加し，Cmax が 7%，67%及び 69%増加した [2.7.2-3.6.6 項]。

B2114 試験の結果を踏まえ，中等度の肝機能障害患者では SOM LAR の開始用量を 20 mg とし，重度の肝機能障害患者には本剤を使用しない。

3.1.4.2 腎機能障害

SOM は主に未変化体として肝から消失し，腎排泄の寄与は小さいと考えられる（回収された放射能の約 48%が糞中に，約 8%が尿中に排泄された）。したがって，SOM の PK に及ぼす腎機能障害の影響はわずかであると考えられる。また，腎機能障害患者での PK を B2126 試験で検討した結果，腎機能障害患者の PK プロファイル及び曝露量は健康被験者と同様であった [2.7.2-3.6.5 項]。

SOM の腎排泄の寄与は小さいこと及び B2126 試験の結果を踏まえ，腎機能障害患者で本剤の用量調節は不要である。

3.1.4.3 性別

外国人先端巨大症患者を対象に SOM LAR を反復筋肉内投与したときの定常状態トラフ濃度を用いて線形混合効果モデルで解析した結果，いずれの解析においても男性より女性の方がトラフ濃度が約 30%高いと予測された（C2305 試験：30%，C2402 試験：51%，C2402 試験及び C2305 試験クロスオーバー後の併合：26%）。しかしながら，この変動の程度は個体内変動（26.4%～35.5%）と同程度であり，有害事象の発現率は男性と女性で類似していたことから，性別が PK に及ぼす影響は臨床的に問題となるものではないと考える [2.7.2-3.6.3 項]。

3.1.4.4 体重

健康被験者を対象とした臨床試験成績を併合し母集団 PK 解析を実施した結果，体重は SOM LAR の PK パラメータに影響を及ぼすことが示唆された。また，C2305 試験の解析結果から，40 kg の体重減少で定常状態トラフ濃度は約 39%上昇することが示唆された。しかしながら，その影響の程度は定常状態トラフ濃度の個体内変動（26.4%～35.5%）と同程度であり，体重が PK に及ぼす影響は臨床的に問題となるものではないと考えられた [2.7.2-3.6.4 項]。

3.1.4.5 民族

健康被験者を対象とした試験成績（日本人［G1101 試験］，欧米人［C2101 及び C2111 試験］）から，SOM LAR を単回投与後の SOM の AUC 及び Cmax は欧米人と比べ日本人で高い傾向が見られたものの，日本人におけるパラメータの分布はいずれも欧米人の分布の範囲内であり，日本人と欧米人との PK に明らかな差はないものと考えられた。また，日本人を含むアジア

人健康被験者（B2116，C2112，及び G1101 試験）と欧米人健康被験者（C2101 及び C2111 試験）のデータを併合し，民族（アジア人／欧米人）及び体重を共変量とした線形回帰モデルを用いて SOM の曝露量に及ぼす人種の影響を検討した。その結果，健康被験者を対象に SOM LAR を単回投与したときの PK はアジア人と欧米人で類似していた。

日本人先端巨大症患者（32 名）及び下垂体性巨人症患者（1 名）を対象に SOM LAR 20，40 及び 60 mg を月 1 回反復投与したときの血漿中濃度推移（C1202 試験）を，外国人先端巨大症患者を対象とした C2110 試験と比較した。SOM LAR 20 及び 40 mg では日本人患者の方が SOM 濃度が高い傾向があるものの，60 mg では同様の濃度推移を示し，個体間変動を考慮すると明らかな差はないと考える。また，用量調節を行った被験者のデータも含めて，C1202 試験の投与 2 回目以降のトラフ濃度を外国第 III 相試験（C2305 及び C2402 試験）の定常状態トラフ濃度と比較した結果，トラフ濃度の平均値は日本人で高い傾向が認められるものの，個別値の範囲は日本人と白人で同程度であり，外国第 III 相試験の外国人との比較においても明らかな差はないと考える。

さらに，C2305 試験，C2402 試験，及び C2305 試験クロスオーバー後と C2402 試験の併合での SOM の定常状態トラフ濃度より，線形混合効果モデルを用いて被験者背景（人種，性別，年齢，体重），並びに肝及び腎機能のベースライン値の影響を検討した結果，いずれの解析においても人種は統計的に有意な共変量ではなかった。

健康被験者及び先端巨大症患者の検討結果を踏まえ，SOM LAR 投与後の SOM の PK に明らかな民族差はないと判断した [2.7.2-3.6.1 項]。

3.2 薬力学

3.2.1 薬力学試験の概略

SOM は sstr の 5 つのサブタイプのうち 4 つを活性化し，GH 分泌抑制に加え高血糖，徐脈，QT 延長作用などを有する。臨床試験では，有効性の指標として GH 及び IGF-1 を，安全性の指標として主に高血糖（FPG 及び HbA1c）を評価した。本項では，SOM の曝露量とこれら薬力学パラメータとの関係を記述する。

3.2.2 薬力学データ

曝露量と有効性

曝露量と有効性（GH 及び IGF-1）の関係は，主に inhibitory Emax model 及びロジスティック回帰モデルを用いて探索的に検討した。薬物治療歴なし（C2305 試験）及び SSA コントロール不良（C2402 試験）の両患者集団において，PK 曝露量の増加に伴い GH 及び IGF-1 は抑制された。C2305 試験より，IGF-1 抑制作用はオクトレオチドより SOM の方が上回っていることが確認され

た。ロジスティック回帰分析から，SOM LAR の 40 mg から 60 mg への増量に伴い奏効率のオッズ比は薬物治療歴なしで約 27%，SSA コントロール不良で約 54%上昇することが示唆された。

日本人と外国人の PK/PD の類似性を評価するため，C1202 及び C2110 試験について inhibitory sigmoid Emax model を用いて個体別の PK/PD パラメータを推定したところ，その要約統計量は日本人と外国人で同程度であった。また，C1202 試験の 12 ヵ月までのデータを用いて母集団 inhibitory Emax model で解析した結果，EC50 及び%suppression は日本人と外国人で大きく異ならなかった。さらに，C2305 及び C2402 試験の GH 及び sIGF-1 の母集団 inhibitory Emax model 解析において PK/PD パラメータに影響を及ぼす共変量を検討した結果，人種はいずれのパラメータについても共変量として検出されなかった。以上のことより，日本人と外国人の PK/PD に明らかな民族差はないと考えられた[2.7.2-3.10.1.6 項]。

C1202 試験の PK データ，並びに母集団 inhibitory Emax model の PK/PD パラメータを用いて日本人患者での至適用量を考察した。SOM LAR 40 mg 投与時の平均トラフ濃度（10.7～12.2 ng/mL）では，SSA コントロール不良の患者での GH 及び sIGF-1 の最大抑制作用に対する達成率は約 69%～92%，その他の患者では約 76%～88%に達すると予測された。一方，SOM LAR 20 mg 投与時の平均トラフ濃度（5.85～5.86 ng/mL）では，SSA コントロール不良の患者での GH 及び sIGF-1 の最大抑制作用に対する達成率はそれぞれ約 55%～84%，その他の患者では約 63%～78%と予測された。SOM LAR 40 mg 以上の用量では最大作用の約 70%以上に達していると考えられることから，外国人と同様に，日本人患者においても SOM LAR 40 mg が開始用量として適切と考えた [2.7.2-3.10.1.7 項]。

曝露量と安全性

曝露量と高血糖（FPG 及び HbA1c）の関係についてロジスティック回帰モデルで解析した結果，1.5 倍の用量増加に伴い高血糖が生じるオッズ比は薬物治療歴なしで 21%，SSA コントロール不良で 36%上昇した。また，ベースライン FPG 及び HbA1c の上昇は高血糖のリスクを上昇させた[2.7.2-3.10.2 項]。

3.3 QT 間隔に対する影響

SOM が QT 間隔に及ぼす影響を検討するため，健康被験者を対象に thorough QT 試験を実施した（B2113 及び B2125 試験）。その結果，いずれの試験においても QT 間隔の延長が認められ，QTcI 間隔のベースラインからの平均変化量の SOM SC とプラセボの差（ΔΔQTcI）は，SOM SC 600 µg bid（SOM LAR 60 mg の Cmax,ss に相当）及び SOM SC 1950 µg bid（SOM LAR 60 mg の Cmax,ss の約 3 倍に相当）でそれぞれ 13.19 msec 及び 16.12 msec であった [2.7.2-2.5 項]。

C2305 及び C2402 試験成績より，線形混合モデルを用いて SOM 濃度と QTcF 及び QTcB のベースラインからの変化量の関係を評価した結果，SOM 濃度と QTcF 及び QTcB の変化量に明らかな関連性は認められなかった [2.7.2-3.11 項]。

3.4 臨床薬理の結論

PK

- SOM LAR を健康被験者に単回投与したときの PK は，投与 10～12 時間前後にバーストに伴う 1 回目のピーク，投与 20 日前後に 2 回目のピークを示し，終末相の T1/2 は約 12～18 日間であった。SOM LAR 10～60 mg の用量で Cmax 及び AUC は用量にほぼ比例して増加した。SOM は未変化体として主に糞中に排泄された。
- 先端巨大症患者に SOM LAR 20～60 mg を 28 日ごとに 1 回反復投与したとき，SOM の曝露量は用量にほぼ比例して増加した。定常状態のトラフ濃度は SOM LAR を 3 回投与した後にほぼ定常状態に達し，累積係数は 2 未満であった。SOM のトラフ濃度の個体間変動は 3.5%～78.4%，個体内変動は 26.4%～35.5%であった。
- 日本人と外国人の PK に明らかな民族差は認められなかった。
- 性別はいずれの解析においてもトラフ濃度の共変量として検出されたが，その程度は個体内変動と同程度であり，男性と女性で有害事象の発現率は同程度であることから臨床的に問題となるものではないと考えられる。
- 中等度の肝機能障害患者では，SOM LAR の用量を減量（開始用量 20 mg で最大 40 mg）することが推奨される。重度の肝機能障害患者では，SOM LAR の投与は推奨されない。軽度の肝機能障害に加え，民族，年齢，性別，体重，及び腎機能障害は用量調節を必要としない。
- 臨床用量において，SOM LAR と併用薬との間で薬物相互作用が生じる可能性は低い。

PD

- PK と有効性の関係より，SOM の曝露量の増加に伴い GH 及び IGF-1 が低下することが示され，SOM の IGF-1 の分泌抑制はオクトレオチドを上回ることが示された。PK と GH 及び IGF-1 との関係に，日本人と外国人で明らかな差異は認められなかった。
- 曝露量と FPG 及び HbA1c の関係より，SOM の用量を 40 mg から 60 mg に増量したとき高血糖のオッズ比が上昇することが示されたが，その程度は臨床効果を下回った。また，ベースラインの HbA1c 及び FPG が上昇すると高血糖のリスクが上昇することが示唆された。
- SOM SC 600 µg（SOM LAR 60 mg 投与時の Cmax,ss に相当）及び 1950 µg で thorough QT 試験を実施したときの QT 間隔延長（ΔΔQTcI）は，それぞれ 13.2 msec 及び 16.1 msec であった。C2305 及び C2402 試験から，SOM 濃度の上昇が QTcF 及び QTcB に及ぼす影響は小さく，SOM LAR 投与時の顕著な QT 延長作用は認められなかったことから，臨床的に問題となるものではないと考えられる。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者に対する SOM LAR の有効性は主に，外国第 III 相試験である先端巨大症患者を対象とした C2305 試験及び C2402 試験，並びに国内第 II 相試験である先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象とした C1202 試験の結果に基づき評価した。また，外国第 I 相試験である先端巨大症患者を対象とした C2110 試験，並びにこの継続試験である C2110E1 試験から得られた探索的な有効性 PD 評価の結果も評価した。さらに，先端巨大症患者を対象とし，SOM SC を投与した外国第 II 相試験（B2201 試験，B2201E1 試験，B2103 試験）は参考とした。

本書では，主な評価資料である外国第 III 相試験（C2305 試験及び C2402 試験）及び国内第 II 相試験（C1202 試験）の結果を主として要約する。また，外国第 III 相試験成績の利用可能性を検討するため，C2110 試験の結果も提示した。これらの試験及びその他の評価／参考資料とした試験の詳細は，「2.7.3　臨床的有効性」又は「2.7.6　個々の試験のまとめ」に示した。

4.1.2 評価資料の試験デザインの概略

主な評価資料である外国第 III 相試験（C2305 試験及び C2402 試験）及び国内第 II 相試験（C1202 試験），並びに外国第 I 相試験である C2110 試験の試験デザインは[2.7.3-1.1.1 項]に要約した。

4.1.3 有効性の評価方法

有効性評価を主要目的とした C2305 試験，C2402 試験，及び C1202 試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目を Table 4-1 に示す。各試験のその他の副次評価項目を含む有効性の評価方法は，[2.7.3-1.2 項]及び[2.7.3-6 項]に要約した。

Table 4-1　有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目

試験	評価項目区分	評価項目
C2305 試験	主要評価項目	投与 12 ヵ月後の「GH が 2.5 µg/L 未満」及び「IGF-1 が正常値」の両基準を達成した被験者の割合（奏効率）
	主要な副次評価項目	投与 12 ヵ月後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合
		投与 12 ヵ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合
		投与 12 ヵ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化量及び変化率
C2402 試験	主要評価項目	投与 24 週後の奏効率
	主要な副次評価項目	投与 24 週後の IGF-1 が正常値の被験者の割合

試験	評価項目区分	評価項目
C1202 試験	主要評価項目	投与 3 ヵ月後の全被験者（用量群併合）での奏効率
	主要な副次評価項目	投与 3 ヵ月後の用量群別の奏効率
		投与 3 ヵ月後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合
		投与 3 ヵ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合

なお，C2305 試験では，それぞれの評価項目について，以下に定義する「コア期」又は「クロスオーバー前」と「クロスオーバー後」別に評価した。

	定義
コア期	コア期のすべてのデータ
クロスオーバー前 a)	継続期にコア期と同じ治験薬を投与した被験者のすべてのデータ，及び継続期にクロスオーバーした被験者のクロスオーバーまでのデータ。
クロスオーバー後 a)	継続期にクロスオーバーした被験者のクロスオーバー後のデータ。

a) Month 26 以降，SOM LAR 投与中の被験者のみ評価することとし，オクトレオチド LAR が投与された被験者は試験終了としたため，Month 26 以降にオクトレオチド LAR が投与された被験者の有効性データは含まない。

4.2 用法・用量設定の根拠

本項では，外国第 III 相試験（C2305 試験及び C2402 試験）及び国内第 II 相試験（C1202 試験）での SOM LAR の用法・用量設定の根拠を要約する。詳細は[2.7.3-1.1.1.2 項]に記載した。

4.2.1 外国第 III 相試験（C2305 試験及び C2402 試験）

先端巨大症患者に SOM LAR 20 mg，40 mg，又は 60 mg を投与した C2110 試験の PD 評価では，明らかな用量反応関係は認められず，PK，PD 及び安全性の個体間差が大きかったことから，低用量又は高用量を必要とする患者がいることが予想された。一方，先端巨大症患者を対象とした SOM SC の第 II 相試験（B2201 試験）の PK/PD 解析の結果，GH の 2.5 µg/L 以下への低下に必要な SOM の血漿中濃度は 5 ng/mL 以上と推定された。C2110 試験の SOM LAR の投与 3 ヵ月後の定常状態におけるトラフ血漿中 SOM 濃度の平均値が 5 ng/mL 以上であったのは，40 mg 以上の用量であった。そこで，2 つの第 III 相試験のうち，C2305 試験では，開始用量を 40 mg として月 1 回投与し，トラフ濃度が定常状態に達する 3 ヵ月後以降，有効性に応じて治験実施計画書で規定した時点に最高 60 mg への増量を可とした。他方の C2402 試験では，40 mg 又は 60 mg を 6 ヵ月投与することとした。

4.2.2 国内第 II 相試験（C1202 試験）

国内第 I 相試験（G1101 試験）の結果，日本人健康被験者における SOM LAR 10 mg，20 mg，40 mg，及び 60 mg を単回投与した時の忍容性が確認された。また，外国人健康被験者を対象として SOM LAR を単回投与した試験（C2101 試験及び C2111 試験）との比較の結果，日本人と外国人との PK に明らかな差はないと考えられた。そこで，C1202 試験の SOM LAR の開始用量

は，外国人患者を対象とした C2110 試験と同じ 20 mg，40 mg 及び 60 mg とし，日本人患者での 3 用量での PK，PK/PD，有効性，及び安全性を確認することとした。また，C2305 試験を参考に投与 3 ヵ月後以降に，GH 及び IGF-1 を指標として，最高 60 mg まで増量することを可とした。

4.3 目標適応症に対する有効性

本項ではまず，SOM LAR の有効性を評価した主な臨床試験である外国第 III 相試験（C2305 試験及び C2402 試験），及び国内第 II 相試験（C1202 試験）の成績を提示する（4.3.1～4.3.3 項）。続いて，外国第 III 相試験成績の利用可能性についての考察を示す（4.3.4 項）。

4.3.1 C2305 試験（外国第 III 相試験）：薬物治療歴のない先端巨大症患者

C2305 試験の対象集団及び成績を4.3.1.1 項及び4.3.1.2 項に要約し，詳細はそれぞれ[2.7.3-3.1.1.2.1 項，3.1.1.3.1 項]及び[2.7.3-3.2.1.1 項]に示す。

4.3.1.1 試験対象集団

359 名がランダム化され，誤ってランダム化されたスクリーニング脱落例 1 名を除外し，SOM LAR 群 176 名，オクトレオチド LAR 群 182 名の計 358 名が最大の解析対象集団（FAS）となった。なお，前述のとおり，本試験では 2 つの治験実施医療機関で同意取得及び有害事象報告の手順に関する重大な GCP 違反があった。この 2 つの医療機関で組み入れられた 22 名の被験者を除外した GCP 違反除外 FAS 336 名のうち，80%以上の被験者が 12 ヵ月のコア期を完了した。GCP 違反除外 FAS のうち，コア期での奏効例又は非奏効例であるが臨床的ベネフィットが認められると治験責任（分担）医師に判断された SOM LAR 群の 71 名（43.0%）及びオクトレオチド LAR 群の 40 名（23.4%）が，継続期に移行してコア期と同じ治験薬の投与を継続し，それぞれの群の 33 名（20.0%）及び 79 名（46.2%）がコントロール不良であったため，継続期で治験薬を切り替え，GCP 違反除外クロスオーバー解析対象集団（CAS）となった。

GCP 違反除外 FAS（N＝336）での年齢の平均値［標準偏差（SD）］は，SOM LAR 群 45.2（12.42）歳，オクトレオチド LAR 群 45.7（12.86）歳であった。いずれの群でも男女比は約 1：1 であり，約 65%の被験者が白人，約 25%がアジア人であった。また，いずれの群でも，80%以上の被験者は先端巨大症と診断されてから 2 年未満であり，約 40%の被験者に下垂体手術歴があった。主な人口統計学的特性及び疾患特性について，群間に不均衡はなかった。また，GCP 違反除外 CAS（N＝112）での主な人口統計学的特性及び疾患特性は，GCP 違反除外 FAS と大きな違いはなかった。

4.3.1.2 試験成績

本試験の主な目的は，投与 12 ヵ月後（コア期終了時）での SOM LAR 群とオクトレオチド LAR 群の有効性を比較することであったため，本項ではコア期を主とし，クロスオーバー前とと

もに評価項目ごとの成績を4.3.1.2.1～4.3.1.2.3 項に示した。コア期で非奏効例であり，継続期でクロスオーバーした被験者のクロスオーバー後の成績は4.3.1.2.4 項に要約した。

4.3.1.2.1 GH と IGF-1 に関する評価項目

投与 12 ヵ月後の奏効率：主要評価項目

主要評価項目である GCP 違反除外 FAS での投与 12 ヵ月後の奏効率（95%CI）は，SOM LAR 群で 31.5%（24.5%，39.2%）及びオクトレオチド LAR 群で 18.1%（12.7%，24.7%）であり，SOM LAR 群の奏効率はオクトレオチド LAR 群と比べて有意に高く［p=0.004，Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定］，オッズ比［OR（SOM LAR 群／オクトレオチド LAR 群）］（95%CI）は 2.134（1.277，3.566）であった（Table 4-2）。なお，手術が適応とならない被験者又は手術後コントロール不良な被験者のいずれでも，投与 12 ヵ月後の奏効率はオクトレオチド LAR 群と比べ SOM LAR 群で高かった。

また，GCP 違反除外 FAS の全被験者のコア期及び継続期に移行した被験者でのクロスオーバー前の奏効率は，投与 25 ヵ月後までのいずれの評価時点でも，オクトレオチド LAR 群と比べ SOM LAR 群で高かった。

Table 4-2 投与 12 ヵ月後の奏効率（C2305 試験，GCP 違反除外 FAS，LOCF）

	SOM LAR N = 165	オクトレオチド LAR N = 171	群間比較	
	n/N (%) (95% exact CI) [a)]	n/N (%) (95% exact CI) [a)]	OR (95% CI) [b)]	p 値 [b)]
全被験者	52/165 (31.5) (24.5, 39.2)	31/171 (18.1) (12.7, 24.7)	2.134 (1.277, 3.566)	0.004

Source：5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-2.65
LOCF: last observation carried forward
a) 95% exact CI：Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI
b) OR 及びその 95%CI，p 値：層別因子で調整した両側 CMH 検定に基づく

投与 12 ヵ月後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合，IGF-1 が正常値の被験者の割合：主要な副次評価項目

主要な副次評価項目である投与 12 ヵ月後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合は，SOM LAR 群（49.7%），オクトレオチド LAR 群（50.9%）であった。同じく主要な副次評価項目である投与 12 ヵ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合は，オクトレオチド LAR 群（22.8%）と比べ SOM LAR 群（39.4%）で高かった。

GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合と IGF-1 が正常値の被験者の割合のいずれも，継続期のクロスオーバー前の被験者でも，投与 25 ヵ月後まで両投与群で大きな変動なく維持された。

4.3.1.2.2 腫瘍体積に関する評価項目

投与 12 ヵ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化量：主要な副次評価項目

ベースラインの腫瘍体積は群間で大きな差はなかった。主要な副次評価項目である投与 12 ヵ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化量の平均値は，SOM LAR 群（N=115）で−999.2 mm^3 及びオクトレオチド LAR 群（N=120）で−759.0 mm^3 であり，群間で変化量に大きな差はなかったが，両群で著明に縮小した。また，ベースラインの腫瘍体積が評価された被験者のうち，両群で 70%以上の被験者が，クロスオーバー前に腫瘍体積のベースラインからの 20%以上の縮小が認められた。

4.3.1.2.3 その他の有効性評価項目

投与 12 ヵ月後の先端巨大症の臨床症状である頭痛，疲労，発汗，錯感覚，及び骨関節痛の重症度スコア，並びにリングサイズのベースラインからの変化量の平均値はいずれも，両群で低下し，同程度の改善傾向が認められた。

投与 12 ヵ月後の acromegaly quality of life（AcroQoL）スコア（総スコアと個々のサブスコア）の平均値は，SOM LAR 群では総スコアと個々のサブスコアのすべて，オクトレオチド LAR 群では心理・人間関係のサブスコアを除くすべてがベースラインから増加し，QoL の改善が認められた。投与 12 ヵ月後の総スコアのベースラインからの変化率の平均値は，オクトレオチド LAR 群（13.2%）と比べて SOM LAR 群（14.1%）で高く，SOM LAR 群の方が大きな改善が示唆された。

投与 12 ヵ月後の PRL のベースラインからの変化率の平均値（SD）は，SOM LAR 群で−28.6（50.95）%，オクトレオチド LAR 群で−12.0（48.42）%であり，オクトレオチド LAR 群と比べ SOM LAR 群で PRL が大きく低下した。

4.3.1.2.4 クロスオーバー後の成績

GCP 違反除外 CAS（オクトレオチド LAR→SOM LAR 群 79 名，SOM LAR→オクトレオチド LAR 群 33 名）でのクロスオーバー後投与 12 ヵ月後の奏効率（95%CI）は，オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 17.7%（10.0%，27.9%），SOM LAR→オクトレオチド LAR 群で 0%（not available）であり，オクトレオチド LAR→SOM LAR 群の方が高かった。また，クロスオーバー後投与 12 ヵ月後の，GH が 2.5 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のいずれも，SOM LAR→オクトレオチド LAR 群と比べオクトレオチド LAR→SOM LAR 群で高かった。

クロスオーバー後投与 12 ヵ月後の腫瘍体積の継続期ベースライン（コア期での投与 12 ヵ月後）からの変化率の平均値は，オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で−25.0%，SOM LAR→オクトレオチド LAR 群で−19.3%であり，両群で同程度の腫瘍体積の縮小が認められた。

4.3.2 C2402 試験（外国第 III 相試験）：SSA 前治療でコントロール不良な先端巨大症患者

C2402 試験の対象集団及び成績を4.3.2.1 項及び4.3.2.2 項に要約し，詳細はそれぞれ[2.7.3-3.1.1.2.2 項，3.1.1.3.2 項]及び[2.7.3-3.2.1.2 項]に示す。

4.3.2.1 試験対象集団

スクリーニングで適格であった 198 名が SOM LAR 40 mg 群（65 名），SOM LAR 60 mg 群（65 名），又は対照群（68 名）にランダム化され，FAS となった。

FAS（N=198）での被験者の年齢の平均値（SD）は SOM LAR 40 mg 群で 42.9（14.05）歳，SOM LAR 60 mg 群で 45.8（14.07）歳，対照群で 46.2（13.11）歳であり，いずれの群でも男性と比べて女性の割合がわずかに高く，80%以上の被験者が白人であった。いずれの群でも，先端巨大症と診断されてからの期間の中央値は約 50 ヵ月であり，過半数の被験者で下垂体手術歴があった。また，先端巨大症に対する SSA 前治療は，各群の 75%以上の被験者がオクトレオチド LAR であった。主な人口統計学的特性及び疾患特性について 3 群間で不均衡はなかった。

4.3.2.2 試験成績

4.3.2.2.1 GH と IGF-1 に関する評価項目

投与 24 週後の奏効率：主要な評価項目

主要評価項目である FAS での投与 24 週後の奏効率（95%CI）は，SOM LAR 40 mg 群 15.4%（7.63%，26.48%），SOM LAR 60 mg 群 20.0%（11.10%，31.77%），対照群 0%（0.00%，5.28%）であり，SOM LAR の両用量群で対照群と比べて有意に高かった（40 mg 群：p=0.0006，60 mg 群：p<0.0001）（Table 4-3）。

Table 4-3 投与 24 週後の奏効率（C2402 試験，FAS）

	SOM LAR 40 mg N = 65	SOM LAR 60 mg N = 65	対照 N = 68
n (%)	10 (15.4)	13 (20.0)	0
95%CI for % [a)]	[7.63, 26.48]	[11.10, 31.77]	[0.00, 5.28]
OR (versus 対照群) [b)]	16.63	23.03	
95% exact CI for OR [b)]	[3.32, infinity]	[4.72, infinity]	
97.5% exact CI for OR [b)]	[2.58, infinity]	[3.70, infinity]	
p 値 [c)]	0.0006	<0.0001	
Adjusted p 値 [d)]	0.0006	<0.0001	

Source：5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.4

a) 95%CI for %：Clopper-Pearson 法に基づいて算出した両側 95%CI
b) OR，95% exact CI for OR 及び 97.5% exact CI for OR：群を共変量として，層別因子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した OR とその正確な両側 95%CI 及び 97.5%CI
c) p 値：層別因子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した片側 p 値
d) Adjusted p 値：Weighted Simes 法に基づいて調整した

GH と IGF-1 が規定値に低下した被験者の割合

主要な副次評価項目である投与 24 週後の IGF-1 が正常値の被験者の割合（95%CI）は，SOM LAR 40 mg 群 24.6%（14.77%，36.87%），SOM LAR 60 mg 群 26.2%（16.03%，38.54%），対照群 0%（0%，5.28%）であり，SOM LAR の 40 mg 群（p=0.0006）及び SOM LAR 60 mg 群（p<0.0001）ともに対照群と比べて有意に高かった。

投与 24 週後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合は，対照群（13.2%）と比べて SOM LAR の両用量群（40 mg 群 35.4%，60 mg 群 43.1%）で高かった。

4.3.2.2.2 腫瘍縮小効果

FAS の全被験者で，投与 24 週後の腫瘍体積がベースラインから 25%を超えて縮小した被験者の割合は，対照群（1.5%）と比べ，SOM LAR の両用量群（40 mg 群 18.5%，60 mg 群 10.8%）で高かった。ベースライン及び投与 24 週後の腫瘍体積が評価された被験者において，投与 24 週後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の平均値（SD）は，SOM LAR 40 mg 群（N=42）で −14.38（18.781）%，60 mg 群（N=37）で −9.45（17.280）%，対照群（N=36）で −2.04（14.968）%であった。

4.3.2.2.3 その他の評価項目

投与 24 週後の先端巨大症の臨床症状である頭痛，疲労，発汗，錯感覚，及び骨関節痛の重症度スコア及びリングサイズのベースラインからの変化量の平均値は，いずれの項目も，群間で大きな差はなかったが，両群でわずかな改善を示す低下が認められた。また，AcroQoL スコアのベースラインからの変化率の平均値も，群間で大きな差はなかったが，両群でわずかな改善を示す増加が認められた。

4.3.3 C1202 試験（国内第 II 相試験）：薬物治療歴のない又は薬物前治療でコントロール不良な先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者

C1202 試験の対象集団及び成績を4.3.3.1 項及び4.3.3.2 項に要約し，詳細はそれぞれ[2.7.3-3.1.1.2.3 項，3.1.1.3.3 項]及び[2.7.3-3.2.1.3 項]に示す。

4.3.3.1 試験対象集団

C1202 試験は，計 33 名が組み入れられ，SOM LAR 20 mg 群，40 mg 群，60 mg 群に 11 名ずつランダム化され，全員が 1 回以上 SOM LAR を投与され，FAS となった。コア期で試験を中止した被験者は 4 名であり，ほか 29 名はコア期の評価を完了した。4 名の中止理由は，有害事象が 3 名，同意撤回が 1 名であった。

FAS（N = 33）での年齢の中央値は 52 歳であり，男性（60.6%）と比べ女性（39.4%）の割合が少なかった。用量群別では，年齢の中央値は 40 mg 群及び 60 mg 群と比べて 20 mg 群で高く，男性の割合は 60 mg 群，20 mg 群，40 mg 群の順に高く，群間で不均衡が認められた。BMI の中央値は群間で大きな差はなかった。

FAS の 33 名中 32 名は先端巨大症患者であり，1 名（60 mg 群）が下垂体性巨人症患者であった。また，33 名中 25 名は先端巨大症又は下垂体性巨人症に対する薬物治療歴があり，21 名は SSA 治療歴があった。全被験者での診断からの期間の中央値（範囲）は 63.1（2.3～300.8）ヵ月であった。用量群別での診断からの期間の中央値は，20 mg 及び 40 mg 群と比べて 60 mg 群で長かった。

4.3.3.2 試験成績

4.3.3.2.1 GH と IGF-1 に関する評価項目

投与 3 ヵ月後の全被験者（用量群併合）での奏効率：主要評価項目

主要評価項目である投与 3 ヵ月後の全被験者（用量群併合，N=33）での奏効率（90%CI）は，18.2%（8.2%，32.8%）であった。

投与 3 ヵ月後の用量群別の奏効率：主要な副次評価項目

主要な副次評価項目である用量群別の投与 3 ヵ月後の奏効率は，SOM LAR 20 mg，40 mg，及び 60 mg 群でそれぞれ 9.1%（1/11 名，95%CI：0.2%，41.3%），36.4%（4/11 名，95%CI：10.9%，69.2%），及び 9.1%（1/11 名，95%CI：0.2%，41.3%）であり，用量の増加に伴う奏効率の増加は認められなかった。

投与 12 ヵ月後までの奏効率及び被験者ごとの GH 及び IGF-1 の推移

投与 12 ヵ月後までの 3 ヵ月ごとの評価で，全被験者での奏効率は，投与 3 ヵ月後以降に大きな変動はなく投与 12 ヵ月後まで維持された。投与 12 ヵ月後までの評価時点ごとの奏効例は，FAS の 33 名中 5～7 名であったが，いずれかの評価時点で 1 回以上奏効した被験者数は 11 名であった。なお，開始用量の群別で差はなかった（20 mg 群 3 名，40 mg 群 4 名，60 mg 群 4 名）。これらの 11 名で奏効が初めて認められた評価時点は，投与 3 ヵ月後が 6 名，投与 6 ヵ月後が 4 名，投与 9 ヵ月後が 1 名であり，投与 12 ヵ月後はいなかった。1 回奏効した後に，非奏効となった被験者もいたが，そのほとんどは奏効定義の規定値を GH 又は IGF-1 がわずかに超えたためであり，GH 又は IGF-1 の大きな変動はなく，安定して推移した。

一方，33 名中 22 名は，投与 12 ヵ月後までの 3 ヵ月ごとの評価で奏効が認められなかった。しかしながら，これら 22 名中 1 名は，投与 3 ヵ月後以降 GH が 2.5 µg/L 未満かつ IGF-1 が基準値範囲を下回る低値のまま維持されたため，奏効定義に合致しなかった。また，その他の 21 名中 8 名は，投与 12 ヵ月後までのいずれかの評価時点で，GH（2.5 µg/L 未満）のみ又は IGF-1（正常値）のみの奏効基準への合致が認められた。さらに，その他の多くの被験者でも，奏効には達しないものの，GH と IGF-1 のベースラインからの低下が認められた。

投与 3 ヵ月後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合：主要な副次評価項目

主要な副次評価項目である投与 3 ヵ月後の全被験者（用量群併合）での GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合は 30.3%（10/33 名，95%CI：15.6%，48.7%）であり，用量群別では，奏効率と同様，用量反応関係は認められなかった。

投与 3 ヵ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合：主要な副次評価項目

主要な副次評価項目である投与 3 ヵ月後の全被験者（用量群併合）での IGF-1 が正常値の被験者の割合は 24.2%（8/33 名，95%CI：11.0%，42.3%）であり，用量群別では，奏効率と同様，用量反応関係は認められなかった。

投与 12 ヵ月後までの GH と IGF-1 に関する評価項目

投与 12 ヵ月後までの 3 ヵ月ごとの評価で，全被験者での GH が 2.5 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は，投与 3 ヵ月後以降に大きな変動はなく投与 12 ヵ月後まで維持された。

4.3.3.3 腫瘍縮小

投与 6 ヵ月後及び投与 12 ヵ月後の各時点で評価可能であった被験者での腫瘍体積の中央値（範囲）は，ベースライン（N=29）と大きな差はなかった。投与 12 ヵ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化率は，個々の被験者で差が大きく，中央値は−0.36（−89.7～80.4）%であった。C1202 試験のベースラインで評価可能であった被験者（N=29）のうち，投与 12 ヵ月後に腫瘍体積がベースラインより 20%以上縮小した被験者の割合（95%CI）は，20.7%（8.0%，39.7%）であった。

4.3.3.4 その他の評価項目

先端巨大症の臨床症状である頭痛，疲労，発汗，錯感覚及び骨関節痛の重症度スコアの変化は，ベースライン時に個々の症状を有していた被験者数が限られていたため，明らかには認められなかった。投与 12 ヵ月後のリングサイズのベースラインからの変化率の中央値（範囲）は−2.00（−6.0～1.0）%と，わずかであるが低下した。

投与 12 ヵ月後の PRL の中央値は，ベースラインから変化がなかった。

4.3.4 外国試験データの利用可能性の検討

本項では，外国試験成績（C2305 試験及び C2402 試験）の利用可能性について，C1202 試験の全被験者（用量群併合）と C2305 試験，C2402 試験の成績，C1202 試験と C2110 試験の用量群別の投与 3 ヵ月後の成績の順に検討結果を要約する。詳細は，[2.7.3-3.2.1.5 項]に記載する。

検討の結果，C1202 試験と外国試験との有効性成績に大きな差はなく，異なる用量反応関係も示唆されなかったことから，日本人においても有効性が示されたと考え，外国試験データを利用可能と判断した。

- **国内試験（C1202 試験）の全被験者（用量群併合）及び外国試験（C2305 試験，C2402 試験）の成績**

C1202 試験及び C2305 試験の投与 12 ヵ月後まで，C2402 試験の投与 6 ヵ月後までの 3 ヵ月ごとの SOM LAR 群の奏効率は，いずれの国内外試験でも投与 3 ヵ月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。C1202 試験の投与 12 ヵ月後までの 3 ヵ月ごとの奏効率は 15.2%～21.2%の範囲であり，C2305 試験及び C2402 試験での奏効率は，最低値 15.4%（C2402 試験 40 mg 群の投与 3 及び 6 ヵ月後）及び最高値 31.5%（C2305 試験の投与 3 ヵ月後）と，国内外試験間で大きな差はなかった。なお，C1202 試験の，SSA 前治療でコントロール不良な被験者（N=20）での奏効率は C2402 試験と，その他の被験者（N=13）での奏効率は C2305 試験と，それぞれ比較的類似の患者層を対象とした外国試験により近い傾向であった。GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合，IGF-1 が正常値の被験者の割合，GH と IGF-1 のベースラインからの変化率の中央値についても，奏効率と同様，投与 12 ヵ月後までの推移や要約統計量に C1202 試験と C2305 試験及び C2402 試験間に大きな差はなかった。

C1202 試験で評価可能であった被験者における，投与 6 ヵ月後及び投与 12 ヵ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の中央値は，C2305 試験及び C2402 試験と比べて C1202 試験は低かった。これは，C1202 試験ではベースラインからの変化率の個体間差が大きかったためと考えられる。しかしながら，C1202 試験でもベースラインより 20%以上の明らかに腫瘍体積が縮小した被験者が認められており，C1202 試験と外国試験で，腫瘍縮小効果に明らかな差は示唆されなかった。

- **国内試験（C1202 試験）及び外国試験（C2110 試験）との用量群別の成績**

C1202 試験及び C2110 試験のいずれの試験でも，用量群別での投与 3 ヵ月後の奏効率，GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合，IGF-1 が正常値の被験者の割合，及び GH と IGF-1 のベースラインからの変化率の結果からは，明らかな用量反応関係は認められなかった。被験者ごとの投与 3 ヵ月の GH 及び IGF-1 のベースラインからの変化率は，両試験のいずれの用量群でも個体差が大きく，明らかな用量との相関は認められず，試験間での明らかな差も示唆されなかった。

4.4 特別な患者集団での有効性

4.4.1 部分集団での検討

C2305 試験の GCP 違反除外 FAS での投与 12 ヵ月後の奏効率のベースラインの背景因子［年齢（65 歳以上／未満），人種，民族］別の部分集団解析では，概ねオクトレオチド LAR 群と比べて SOM LAR 群の奏効率が高い傾向であった [2.7.3-Table 3-47]。被験者数が限られる集団もあるものの，いずれの投与群でも部分集団間での明らかな有効性の差は示唆されなかった。人種別で約 25%を占めたアジア人での投与 12 ヵ月後の奏効率は，オクトレオチド LAR 群と比べて SOM LAR 群で高く，約 65%を占めた白人のそれぞれの投与群と大きな差はなかった。

C2402 試験 FAS での投与 24 週後の奏効率のベースラインの背景因子（年齢，人種，民族）別の部分集団解析を実施したが，年齢別では 65 歳未満が 9 割以上，人種別では白人が 8 割以上を占めたため，臨床的に意味がある結論は得られなかった。

4.4.2 特別な患者集団での検討

国内 C1202 試験には，下垂体性巨人症の患者（0126/00001，36 歳男性）が 1 名組み入れられた。当該被験者は投与 12 ヵ月後までに奏効はしなかったものの，投与 12 ヵ月後の GH 及び IGF-1 のベースラインからの変化率は−69.8%及び−43.4%であり，腫瘍体積のベースラインからの変化率は−87.7%であった[2.7.3-3.3.2 項]。

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

SOM LAR を 6 ヵ月以上投与した試験（C1202 試験，C2305 試験，及 C2402 試験）では，継続投与における明らかな効果の消失は認められていない。また，12 ヵ月のコア期の後，継続期でコア期と同じ治験薬の投与を継続した被験者では，コア期で認められた GH と IGF-1 の低下は概ね維持され，耐薬性の発現は示唆されなかった。

SOM の有効性に関する離脱症状及び反跳現象に対する検討は実施していないが，SOM の有効性を評価した臨床試験での追跡期間中（SOM LAR 最終投与後 56 日又は SOM SC 最終投与後 28 日）に離脱症状は示唆されていない。また，C2305 試験継続期の SOM LAR→オクトレオチド LAR 群で，SOM LAR 投与中止による離脱症状は示唆されていない。

4.6 有効性と用法・用量の関係

外国人と日本人での用量 - 反応関係を以下に要約し，詳細は[2.7.3-4.1.1 項]に示す。

外国人での用量－反応関係

薬物治療歴のない患者を対象とした C2305 試験では，SOM LAR の開始用量を 40 mg とし，トラフ濃度が定常状態に達する 3 ヵ月後以降，有効性に応じて治験実施計画書で規定した時点に 60 mg への増量を可とした。既存 SSA 前治療でコントロール不良な患者を対象とした C2402 試験では，SOM LAR の 40 mg 又は 60 mg を 6 ヵ月間投与した。この結果，いずれの試験でも SOM LAR の優れた有効性が示された。両試験での GH 及び IGF-1 の EC50 及び Ceffective の結果から，薬物治療歴のない患者と比べて既存 SSA 前治療でコントロール不良な先端巨大症患者では高い曝露量を必要とすることが示唆されたが，C2402 試験の 40 mg 群と 60 mg 群の有効性の差はわずかであったことから，既存 SSA 前治療でコントロール不良な先端巨大症患者でも 40 mg を開始用量として，患者の病態に応じて増減量することが適切であると考えた。

日本人での用量－反応関係

C1202 試験では SOM LAR20 mg，40 mg，又は 60 mg を 3 ヵ月間投与し，以降治験実施計画書の規定に従って増量することを可とした。投与 3 ヵ月後の用量群別の奏効率では，明らかな用量

反応関係は認められなかった。また，投与 3 ヵ月後の GH と IGF-1 のベースラインからの変化率は，いずれの用量群でも被験者ごとの差が大きく，明らかな用量反応関係は認められなかった。しかしながら，投与 3 ヵ月後以降に増量した被験者では，増量に伴う GH 及び IGF-1 の更なる低下が認められ，患者の有効性に応じて増量することが支持された。

4.7 有効性の結論

評価資料とした臨床試験成績から，以下のとおり，先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者に対する SOM LAR の優れた有効性が示された。

- 薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象とした外国第 III 相試験（C2305 試験）で，投与 12 ヵ月後の奏効率は，オクトレオチド LAR 群と比べて SOM LAR 群で有意に高かった。なお，手術が適応とならない被験者又は手術後コントロール不良な被験者のいずれでも，SOM LAR 群の方が奏効率は高かった。SOM LAR による GH 及び IGF-1 の顕著な低下が，投与開始後 3 ヵ月以内と早期に認められ，長期間にわたり安定して維持された。SOM LAR 群とオクトレオチド LAR 群のいずれでも，多くの被験者でベースラインからの 20%以上の腫瘍体積の縮小が認められた。また，SOM LAR 群で先端巨大症の臨床症状の改善傾向及び明らかな QoL の改善が示された。
- SSA 前治療でコントロール不良な先端巨大症患者を対象とした外国第 III 相試験（C2402 試験）で，投与 24 週後の奏効率は，対照群と比べて SOM LAR の両用量群で有意に高かった。SOM LAR による GH 及び IGF-1 の低下は，投与開始後 3 ヵ月以内と早期に認められた。また，投与 24 週後の腫瘍体積がベースラインから 25%を超えて減少した被験者の割合は，対照群と比べて SOM LAR 群で高かった。さらに，SOM LAR 群で先端巨大症の臨床症状の改善傾向及び QoL の改善傾向が示された。
- C2305 試験のコア期でコントロール不良でありクロスオーバーした被験者でも，投与 12 ヵ月後の奏効率は，SOM LAR→オクトレオチド LAR 群に比べオクトレオチド LAR→SOM LAR 群で高かった。
- 国内第 II 相試験（C1202 試験）の 33 名中 11 名が投与 12 ヵ月後までの 3 ヵ月ごとの評価で 1 回以上奏効した。これらの 11 名では，1 回奏効した後に，非奏効となった被験者もいたが，そのほとんどは奏効定義の規定値を GH 又は IGF-1 がわずかに超えたためであり，GH 又は IGF-1 の大きな変動はなく，安定して推移した。なお，1 回も奏効を示さなかった被験者 22 名のうち 1 名は，GH が 2.5 μg/L 未満かつ IGF-1 が基準値範囲を下回る低値まで低下したため，奏効定義に合致しなかったが，GH 及び IGF-1 の低下効果は認められた。
- C1202 試験に組み入れられた下垂体性巨人症患者 1 名は奏効には達しなかったが，投与 12 ヵ月後の GH 及び IGF-1 のベースラインからの変化率は−69.8%及び−43.4%，腫瘍体積のベースラインからの変化率は−87.7%であった。

- C1202 試験では，C2305 試験及び C2402 試験と同様の有効性が示され，また，C1202 試験の用量群別の有効性成績の比較では，外国第 I 相試験（C2110 試験）と同様，明らかな用量反応関係は認められなかった。
- C2305 試験の投与 12 ヵ月後の奏効率のベースラインの背景因子［年齢（65 歳以上／未満），人種，民族］別の部分集団解析では，いずれの投与群でも部分集団間での明らかな有効性の差は示唆されなかった。人種別で約 25%を占めたアジア人でも，投与 12 ヵ月後の奏効率はオクトレオチド LAR 群と比べて SOM LAR 群で高く，約 65%を占めた白人のそれぞれの投与群と大きな差はなかった。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

日本人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者に対する SOM LAR の安全性は，主に，国内で実施した 1 試験（C1202 試験），外国で実施した 4 試験（C2305 試験，C2402 試験，C2110 試験，C2110E1 試験）の合計 5 試験を評価資料として，併合せず，個々の試験結果に基づき評価した。本承認申請時点で C2305 試験，C2402 試験，C1202 試験は進行中である。本書では，以下の結果を中心に示し，C2305 試験及び C2402 試験のデータカットオフ日データセット B*までの安全性の要約を 5.4.2.2.2 項に，その他の詳細は「2.7.4　臨床的安全性」，「2.7.6　個々の試験のまとめ」に示す。

- C2305 試験のデータカットオフ日データセット A*までのデータ
- C2402 試験のコア期（24 週）
- C1202 試験のコア期（12 ヵ月），データカットオフ日データセット C*までのデータ

その他，外国人先端巨大症患者を対象に SOM SC を用いて実施した外国試験 3 試験，及び臨床薬理試験 13 試験結果も参照し，これらの試験の結果の詳細は，「2.7.4　臨床的安全性」，「2.7.6　個々の試験のまとめ」に示す。

5.1.2 安全性の評価方法

安全性の評価方法の詳細は[2.7.4-1.1.2 項]に示す。

安全性評価項目

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固検査，尿検査，TSH，遊離 T4，コルチゾール，ACTH），バイタルサイン，心電図，胆嚢超音波検査とした。

解析・集計方法

C1202 試験及び C2110 試験の安全性解析対象は安全性解析対象集団（SAF），C2305 試験及び C2402 試験の安全性解析対象はクロスオーバー前は SAF，クロスオーバー後は C2305 試験では CAS とした。C2305 試験及び C2402 試験では，SAF を「治験薬が 1 回以上投与され，かつベースライン後に安全性評価が実施された被験者」，C2305 試験では CAS を「継続期の初回投与がコア期と異なる治験薬であった被験者」，C1202 試験及び C2110 試験では SAF を「治験薬が 1 回以上投与された被験者」と定義し，いずれの試験も実際に投与された治験薬に従って集計した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）で標準化し，投与群別，重症度別，治験薬との関連別，投与期間別に発現被験者数とその割合を集計した。死亡，重篤な有害事象，投与中止に至

った有害事象，休薬又は減量を要した有害事象も，投与群別に発現被験者数とその割合を集計した。また，SOM LAR 投与に関連する安全性上のリスクを見極めるために，[2.7.4-1.1.2.2.1 項（6）]に示す事象を臨床的に注目すべき有害事象とし，有害事象，臨床検査，心電図の結果を包括的に評価した。

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図の結果は，有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版又は臨床的に注目すべき異常値の基準に合致した異常値を集計した。

部分集団は，C2305 試験のクロスオーバー前，及び C2402 試験のコア期を対象に，有害事象，FPG 及び HbA1c について，性別（男，女），年齢別（65 歳以上，65 歳未満），人種別（白人，アジア人，その他）で検討した。また，FPG 及び HbA1c の Shift table については，糖尿病 Status 別（糖尿病，前糖尿病，耐糖能異常なし）も併せて検討した。

5.1.3 安全性データの提示

安全性データの提示の詳細は[2.7.4-1.1.4 項]に示す。

C2305 試験及び C2402 試験の結果は，期別（コア期，クロスオーバー前，クロスオーバー後），対象別（薬物治療歴のない被験者，SSA 前治療でコントロール不良な被験者）に示す。

5.2 曝露状況

各試験の曝露状況の詳細は[2.7.4-1.2.2 項]に示す。

- **薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者**

C2305 試験クロスオーバー前（データカットオフ日データセット A*）の治験薬投与期間［中央値（範囲），以下同様］は，SOM LAR 群で 365.0（28.0～1340.0）日，オクトレオチド LAR 群で 364.0（28.0～995.0）日であり，治験薬投与回数はそれぞれ 13（1～48）回，13（1～34）回であった。

- **SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者**

C2402 試験コア期の治験薬投与期間は，SOM LAR 40 mg 群で 24.0（11.9～28.0）週，SOM LAR 60 mg 群で 24.0（4.0～26.0）週，対照群で 24.0（8.1～29.9）週であり，治験薬投与回数はそれぞれ 6（3～6）回，6（1～6）回，6（2～8）回であった。

C2305 試験クロスオーバー後（データカットオフ日データセット A*）のオクトレオチド LAR→SOM LAR 群での治験薬投与期間は 415.0（28.0～1003.0）日，治験薬投与回数は 15（1～36）回であった。

- **日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者**

C1202 試験全投与期（データカットオフ日データセット C*）の治験薬投与期間は 380（56～856）日であり，治験薬投与回数は 14（2～31）回であった。

5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びその他の特性は4.3 項に示す。

5.4 有害事象

5.4.1 比較的よくみられる有害事象

本書では，いずれかの群で All Grade の発現率が 10%以上の有害事象を示す。

5.4.1.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

5.4.1.1.1 C2305 試験（クロスオーバー前）

C2305 試験クロスオーバー前（データカットオフ日データセット A*）のいずれかの群で All Grade の発現率が 10%以上であった有害事象をTable 5-1に，有害事象，副作用の詳細をそれぞれ[2.7.4-2.1.1.1.1 項（1）]，[2.7.4-2.1.1.2.1 項（1）]に示す。

有害事象発現率は，SOM LAR 群で 96.4%（161/167 名），オクトレオチド LAR 群で 91.1%（154/169 名），副作用発現率はそれぞれ 86.2%，76.3%であり，群間で同程度であった。基本語（PT）別の有害事象では，SOM LAR 群では下痢の発現率が最も高く，次いで高血糖，胆石症の順，オクトレオチド LAR 群では下痢の発現率が最も高く，次いで胆石症，頭痛の順に発現率が高かった。高血糖及び糖尿病の発現率はオクトレオチド LAR 群と比べて SOM LAR 群で 10%以上高かった。

Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は，SOM LAR 群で 33.5%，オクトレオチド LAR 群で 22.5%であり，ほとんどの事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の PT 別の有害事象では，SOM LAR 群では糖尿病の発現率が最も高く，次いで血中クレアチンホスホキナーゼ増加，高血糖の順，オクトレオチド LAR 群では下痢の発現率が最も高く，次いで頭痛，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，リパーゼ増加の順に発現率が高かった。

Table 5-1 いずれかの群で All Grade の発現率が 10%以上の有害事象（C2305 試験，GCP 違反除外 SAF，クロスオーバー前）：データカットオフ日データセット A*

	SOM LAR N=167		オクトレオチド LAR N=169	
PT	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	161 (96.4)	56 (33.5)	154 (91.1)	38 (22.5)
下痢	64 (38.3)	1 (0.6)	77 (45.6)	5 (3.0)
高血糖	53 (31.7)	5 (3.0)	17 (10.1)	1 (0.6)
胆石症	51 (30.5)	3 (1.8)	64 (37.9)	2 (1.2)
頭痛	38 (22.8)	2 (1.2)	43 (25.4)	4 (2.4)
糖尿病	37 (22.2)	9 (5.4)	8 (4.7)	0
脱毛症	34 (20.4)	0	35 (20.7)	0
鼻咽頭炎	31 (18.6)	0	29 (17.2)	0
腹痛	27 (16.2)	1 (0.6)	41 (24.3)	0
悪心	25 (15.0)	1 (0.6)	38 (22.5)	0

PT	SOM LAR N=167 All Grade n (%)	SOM LAR N=167 Grade 3/4 n (%)	オクトレオチド LAR N=169 All Grade n (%)	オクトレオチド LAR N=169 Grade 3/4 n (%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23 (13.8)	6 (3.6)	21 (12.4)	3 (1.8)
関節痛	20 (12.0)	2 (1.2)	22 (13.0)	1 (0.6)
腹部膨満	20 (12.0)	1 (0.6)	18 (10.7)	0
背部痛	20 (12.0)	0	17 (10.1)	1 (0.6)
疲労	19 (11.4)	2 (1.2)	18 (10.7)	0
浮動性めまい	18 (10.8)	0	15 (8.9)	0
嘔吐	18 (10.8)	1 (0.6)	14 (8.3)	0
血中ブドウ糖増加	17 (10.2)	0	6 (3.6)	0

Source：5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3.1-5.5.3
PT は，SOM LAR 群で All Grade の発現率の降順で示す。

5.4.1.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者

5.4.1.2.1 C2402 試験（コア期）

C2402 試験コア期のいずれかの群で All Grade の発現率が 10%以上であった有害事象をTable 5-2に，有害事象，副作用の詳細をそれぞれ[2.7.4-2.1.1.1.2 項（1）]，[2.7.4-2.1.1.2.2 項（1）]に示す。

有害事象発現率は，SOM LAR 40 mg 群で 92.1%（58/63 名），SOM LAR 60 mg 群で 85.5%（53/62 名），対照群で 74.2%（49/66 名），副作用発現率はそれぞれ 71.4%，74.2%，43.9%であった。PT 別の有害事象では，SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群では高血糖の発現率が最も高く，次いで糖尿病，下痢の順，対照群では高血糖及び胆石症の発現率が最も高く，次いで糖尿病の順に発現率が高かった。高血糖，糖尿病及び下痢の発現率は，対照群と比べて SOM LAR 40 mg 群又は 60 mg 群で 10%以上高かった。

Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は，SOM LAR 40 mg 群で 17.5%，SOM LAR 60 mg 群で 19.4%，対照群で 7.6%であり，ほとんどの事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の PT 別の有害事象では，SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群では高血糖が約 10%の被験者で認められたが，対照群では認められなかった。

Table 5-2 いずれかの群で All Grade の発現率が 10%以上の有害事象（C2402 試験，SAF，コア期）

PT	SOM LAR 40 mg N = 63 All Grades n (%)	SOM LAR 40 mg N = 63 Grade 3/4 n (%)	SOM LAR 60 mg N = 62 All Grades n (%)	SOM LAR 60 mg N = 62 Grade 3/4 n (%)	対照 N = 66 All Grades n (%)	対照 N = 66 Grade 3/4 n (%)
合計	58 (92.1)	11 (17.5)	53 (85.5)	12 (19.4)	49 (74.2)	5 (7.6)
高血糖	21 (33.3)	7 (11.1)	19 (30.6)	5 (8.1)	9 (13.6)	0
糖尿病	13 (20.6)	0	16 (25.8)	2 (3.2)	5 (7.6)	0

PT	SOM LAR 40 mg N = 63 All Grades n (%)	SOM LAR 40 mg N = 63 Grade 3/4 n (%)	SOM LAR 60 mg N = 62 All Grades n (%)	SOM LAR 60 mg N = 62 Grade 3/4 n (%)	対照 N = 66 All Grades n (%)	対照 N = 66 Grade 3/4 n (%)
下痢	10 (15.9)	0	12 (19.4)	0	3 (4.5)	1 (1.5)
胆石症	6 (9.5)	0	8 (12.9)	0	9 (13.6)	0
鼻咽頭炎	4 (6.3)	0	7 (11.3)	0	2 (3.0)	0
頭痛	9 (14.3)	0	2 (3.2)	0	3 (4.5)	0

Source：5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3.1-1.1
PT は，SOM LAR 60 mg 群で All Grade の発現率の降順に示す。

5.4.1.2.2 C2305 試験（クロスオーバー後）

C2305 試験クロスオーバー後（データカットオフ日データセット A*）のオクトレオチド LAR→SOM LAR 群での有害事象，副作用の詳細をそれぞれ[2.7.4-2.1.1.1.2 項（2）]，[2.7.4-2.1.1.2.2 項（2）]に示す。

オクトレオチド LAR→SOM LAR 群の有害事象発現率は 94.9%（75/79 名），副作用発現率は 77.2%であった。PT 別の有害事象では，高血糖の発現率が最も高く，次いで下痢，胆石症の順に発現率が高かった。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は 27.8%であり，ほとんどの事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の PT 別の有害事象では，高血糖の発現率が最も高かった。

5.4.1.3 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

5.4.1.3.1 C1202 試験

C1202 試験全投与期（データカットオフ日データセット C*）で All Grade の発現率が 10%以上の有害事象をTable 5-3に，有害事象，副作用の詳細をそれぞれ[2.7.4-2.1.1.1.3 項（1）]，[2.7.4-2.1.1.2.3 項（1）]に示す。

コア期の有害事象発現率は全被験者で 97.0%（32/33 名），副作用発現率 84.8%であった。PT 別の有害事象では，鼻咽頭炎の発現率が最も高く，次いで高血糖，糖尿病の順であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は 30.3%（10/33 名）であった。2 名以上で発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は高血糖及び糖尿病で，ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であった。

全投与期では，有害事象発現率，副作用発現率，Grade 3 又は 4 の有害事象発現率ともに，投与期間延長に伴う発現率の増加は認められなかった。

Table 5-3 全投与期で All Grade の発現率が 10%以上（C1202 試験，SAF，コア期，全投与期）：データカットオフ日データセット C*

	コア期		全投与期	
	N=33		N=33	
	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	32(97.0)	10(30.3)	32(97.0)	10(30.3)
鼻咽頭炎	16(48.5)	0	18(54.5)	0
高血糖	14(42.4)	3(9.1)	15(45.5)	3(9.1)
糖尿病	8(24.2)	2(6.1)	8(24.2)	2(6.1)
便秘	6(18.2)	0	6(18.2)	0
胆石症	4(12.1)	0	5(15.2)	0
低血糖症	5(15.2)	0	5(15.2)	0
耐糖能障害	4(12.1)	1(3.0)	4(12.1)	1(3.0)
悪心	4(12.1)	0	4(12.1)	0

Source：5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3.1-2.1.2
PT は，全投与期での All Grade の発現率の降順で示す。

5.4.2 用量，投与期間，又はその他の因子との関係

5.4.2.1 用量別の検討

C1202 試験及び C2110 試験の投与 3 ヵ月後までの有害事象の概略をTable 5-4に，比較的よくみられた有害事象（いずれかの試験の全被験者で発現率 5%以上）を[2.7.4-Table 2-11]に示す。

C1202 試験及び C2110 試験では，SOM LAR 20 mg，40 mg，60 mg を投与 3 ヵ月後まで原則固定用量を投与した。C1202 試験，C2110 試験ともに，SOM LAR の用量増加に伴う有害事象発現率上昇は認められなかった。PT 別では，C1202 試験では心電図 QT 延長は SOM LAR 60 mg 群だけで発現し，C2110 試験では下痢の発現は SOM LAR 60 mg 群で 20 mg 群及び 40 mg 群と比べて 3 名多かったが，いずれの事象も投与中止に至ることなく継続可能であった。C1202 試験で発現した心電図 QT 延長の詳細は[2.7.4-2.1.5.4.4 項]に示す。

Table 5-4 有害事象の要約（C1202 試験，C2110 試験，SAF，投与 3 ヵ月後）

	C1202 試験				C2110 試験			
	SOM LAR 20 mg N=11 n(%)	SOM LAR 40 mg N=11 n(%)	SOM LAR 60 mg N=11 n(%)	全被験者 N=33 n(%)	SOM LAR 20 mg N=10 n(%)	SOM LAR 40 mg N=12 n(%)	SOM LAR 40 mg N=13 n(%)	全被験者 N=35 n(%)
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)
Grade 3 又は 4 の有害事象	2(18.2)	2(18.2)	2(18.2)	6(18.2)	0	2(16.7)	2(15.4)	4(11.4)
重篤な有害事象	1(9.1)	1(9.1)	2(18.2)	4(12.2)	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	3(9.1)	1 (10.0)	0	0	1(2.9)

Source：5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3.1-2.1.1，Table 14.3.1-4.1.1，Table 14.3.1-5.1.1，5.3.5.3-9-C2110 試験-Table JPN 14.3.1-1.2，Table JPN 8.2-2，Table JPN 8.2-3

*** 新薬承認情報提供時に置き換えた**

5.4.2.2 投与期間別の検討

5.4.2.2.1 投与期間別の有害事象

（1）投与 3 ヵ月後まで

C2110 試験，C2305 試験，C2402 試験，C1202 試験を対象に，投与 3 ヵ月後までの SOM LAR 投与時の有害事象を比較した（Table 5-5）[2.7.4-2.1.1.3.2（1）項]。

日本人（C1202 試験）で SOM LAR 投与 3 ヵ月後までに認められた有害事象の内容は，これまでに外国人（C2110 試験，C2305 試験，C2402 試験）で認められた有害事象と大きな違いはなかった。試験間で被験者数が異なるため単純な比較は困難であるものの，高血糖の発現率は日本人でわずかに高かったが，いずれの外国試験でも高頻度に認められており，日本人だけで高頻度に認められる有害事象ではなかった（Table 5-6）。

Table 5-5 有害事象の要約（C1202 試験，C2110 試験，C2305 試験，C2402 試験，SAF，投与 3 ヵ月後）

	C1202 試験	C2110 試験	C2305 試験		C2402 試験		
	SOM LAR 全被験者	SOM LAR 全被験者	SOM LAR	オクトレオチド LAR	SOM LAR 40 mg	SOM LAR 60 mg	対照
	N=33	N=35	N=167	N=169	N = 63	N = 62	N = 66
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	27(81.8)	24(68.6)	143(85.6)	132 (78.1)	48(76.2)	48(77.4)	42(63.6)
Grade 3 又は 4 の有害事象	6(18.2)	4 (11.4)	23(13.8)	11 (6.5)	9 (14.3)	6 (9.7)	2 (3.0)
重篤な有害事象	4(12.1)	2 (5.7)	8(4.8)	8 (4.7)	4 (6.3)	0	1 (1.5)
投与中止に至った有害事象	3(9.1)	1 (2.9)	7(4.2)	2 (1.2)	2 (3.2)	4 (6.5)	0

Source：5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3.1-2.1.1，Table 14.3.1-4.1.1，Table 14.3.1-5.1.1，5.3.5.3-9-C2110 試験-Table JPN 14.3.1-1.2，Table JPN 8.2-2，5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q006_2_1，Table PMDA1.1- Q006_2_3，Table PMDA1.1-Q006_2_4，5.3.5.3-9-C2402 試験-Table JPN8.3-13，Table JPN8.3-14，Table JPN8.3-15
C2305 試験は GCP 違反除外 SAF データを提示

Table 5-6 比較的よくみられた有害事象（C1202 試験，C2110 試験，C2305 試験，C2402 試験，SAF，投与 3 ヵ月後）

	C1202 試験	C2110 試験	C2305 試験		C2402 試験		
	SOM LAR 全被験者	SOM LAR 全被験者	SOM LAR	オクトレオチド LAR	SOM LAR 40 mg	SOM LAR 60 mg	対照
	N=33	N=35	N=167	N=169	N = 63	N = 62	N = 66
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	27(81.8)	24(68.6)	143(85.6)	132 (78.1)	48(76.2)	48(77.4)	42(63.6)
高血糖	13(39.4)	4(11.4)	41 (24.6)	10 (5.9)	18(28.6)	16(25.8)	7(10.6)
糖尿病	7(21.2)	3(8.6)	23 (13.8)	4 (2.4)	7(11.1)	11(17.7)	3 (4.5)
鼻咽頭炎	6(18.2)	5(14.3)	11 (6.6)	8 (4.7)	3 (4.8)	3 (4.8)	1 (1.5)
下痢	2(6.1)	12(34.3)	50 (29.9)	65 (38.5)	7(11.1)	11(17.7)	3 (4.5)
胆石症	1(3.0)	2(5.7)	20 (12.0)	17 (10.1)	4 (6.3)	5 (8.1)	4 (6.1)
腹痛	1(3.0)	3(8.6)	17 (10.2)	28 (16.6)	3 (4.8)	4 (6.5)	2 (3.0)

Source：5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3.1-2.1.1，5.3.5.3-9- C2110 試験-Table JPN14.3.1-1.2，5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q006_2_1，5.3.5.3-9-C2402 試験-Table JPN 8.3-13
比較的よくみられた有害事象はいずれかの SOM LAR 群で All Grade の発現率が 10%以上と定義
C1202 試験の All Grade 発現率の降順
C2305 試験は GCP 違反除外 SAF データを提示

（2）投与期間別の検討

C2305 試験，C2402 試験，C1202 試験を対象に，投与期間別（投与 0～3 ヵ月後，投与 0～6 ヵ月後，投与 0～12 ヵ月後）の有害事象を検討した[2.7.4-2.1.1.3.2 項（2）]。

投与 3，6，12 ヵ月後までの投与期間別に有害事象の比較を実施した結果，日本人（C1202 試験），外国人（C2305 試験）ともに，胆石症及び脱毛症の発現率は，投与 0～3 ヵ月後と比べて投与 0～6 ヵ月後及び投与 0～12 ヵ月後で高かったが，日本人と外国人ともに，その他の比較的よくみられた有害事象のほとんどが投与 3 ヵ月後までに高頻度に認められており，投与期間の延長に伴って遅発的に高頻度に発現する事象はなかった。

5.4.2.2.2 データカットオフ日データセット B*までの有害事象

- **薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者**

C2305 試験（クロスオーバー前）

SOM LAR 群では，有害事象発現率，Grade 3 又は 4 の有害事象発現率ともに，投与期間延長に伴う発現率の増加も認められず，ほとんどの事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。器官別大分類（SOC）別及び PT 別の有害事象，副作用も，投与期間延長に伴って，特定の事象の発現率が著しく増加する傾向は認められなかった［2.7.4-2.1.1.1.1 項（1），2.7.4-2.1.1.2.1 項（1）］。

- **SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者**

C2402 試験［クロスオーバー前（コア期：SOM LAR 40 mg 及び 60 mg 群）］

SOM LAR 40 mg 及び 60 mg 群では，有害事象発現率，Grade 3 又は 4 の有害事象発現率ともに，投与期間延長に伴う発現率の増加も認められず，ほとんどの事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。なお，5.4.2.2.1 項で検討した C2305 試験及び C1202 試験の結果と同様に，胆石症の発現率は，コア期（投与 6 ヵ月後まで）と比べていずれの群も 10%以上高かったが，その他の SOC 別及び PT 別の有害事象，副作用も，投与期間延長に伴って，特定の事象の発現率が著しく増加する傾向は認められなかった［2.7.4-2.1.1.1.2 項（1），2.7.4-2.1.1.2.2 項（1）］。

C2305 試験（クロスオーバー後）

オクトレオチド LAR→SOM LAR 群では，有害事象発現率，Grade 3 又は 4 の有害事象発現率ともに，投与期間延長に伴う発現率の増加も認められず，ほとんどの事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。SOC 別及び PT 別の有害事象，副作用も，投与期間延長に伴って，特定の事象の発現率が著しく増加する傾向は認められなかった［2.7.4-2.1.1.1.2 項（2），2.7.4-2.1.1.2.2 項（2）］。

5.4.3 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.4.3.1 死亡

C2305 試験及び C2402 試験で死亡した被験者の一覧を[2.7.4-Table 2-17]に示す。

C2305 試験では 4 名［コア期：オクトレオチド LAR 群 1 名（心筋梗塞），継続期：SOM LAR 群 1 名（大うつ病），オクトレオチド LAR 群 1 名（敗血症），オクトレオチド LAR→SOM LAR 群 1 名（大動脈瘤破裂）］，C2402 試験で 1 名［継続期：SOM LAR 40 mg 群（突然死）］の死亡が報告された。いずれの被験者も主な死因と治験薬との関連を否定された。その他，評価資料及び参考資料とした試験で死亡した被験者はいなかった。

5.4.3.2 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の詳細は[2.7.4-2.1.3 項]に示す。

- **薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者**

C2305 試験クロスオーバー前（データカットオフ日データセット A*）の重篤な有害事象発現率は，SOM LAR 群で 20.4%（34/167 名），オクトレオチド LAR 群で 13.6%（23/169 名），重篤な副作用発現率はそれぞれ 7.8%，5.3%であり，群間で同程度であった。2 名以上で発現した PT 別の重篤な有害事象は，SOM LAR 群では胆石症，糖尿病，胆嚢炎，急性胆嚢炎，先端巨大症（医師記載名：PROGRESSION OF ACROMEGALY），随伴疾患進行，オクトレオチド LAR 群では胆石症であり，その他の事象はいずれも 1 名だけで発現した。なお，重篤な有害事象の多くは重症度が Grade 3 又は 4 であり，また SOM LAR 群の 9 名の被験者が重篤な有害事象により治験薬の投与を中止したが，その他の被験者は，発現した重篤な有害事象に対し，治験薬の減量又は休薬，薬物治療又は非薬物治療，入院により治験薬の投与継続が可能であった。

- **SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者**

C2402 試験コア期の有害事象発現率は，SOM LAR 40 mg 群で 9.5%（6/63 名），SOM LAR 60 mg 群で 3.2%（2/62 名），対照群で 4.5%（3/66 名），重篤な副作用発現率はそれぞれ 3.2%，1.6%，0%であった。いずれの群も，2 名以上で発現した PT 別の重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象の多くは重症度が Grade 3 又は 4 であったが，SOM LAR 40 mg 群の 1 名が結腸癌のため治験薬の投与を中止した以外，その他の被験者は，発現した重篤な有害事象に対し，薬物治療又は非薬物治療，入院により治験薬の投与継続が可能であった。

C2305 試験クロスオーバー後（データカットオフ日データセット A*）のオクトレオチド LAR→SOM LAR 群での重篤な有害事象発現率は 10.1%（8/79 名），重篤な副作用発現率は 3.8%であった。2 名以上で発現した重篤な有害事象は胆石症だけであり，その他の事象はいずれも 1 名だけで発現した。なお，重篤な有害事象の多くは重症度が Grade 3 又は 4 であり，2 名（2 型糖尿病，糖尿病性ケトアシドーシス，各 1 名）が重篤な有害事象により治験薬の投与を中止した以外，その他の被験者は，発現した重篤な有害事象に対し，治験薬の減量又は休薬，薬物治療又は非薬物治療，入院により治験薬の投与継続が可能であった。

- **日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者**

C1202 試験コア期の重篤な有害事象発現率は 21.2%（7/33 名）であった。2 名以上で発現した重篤な有害事象は高血糖（2 名）であり，その他の事象はいずれも 1 名だけで発現した。いずれの被験者も，重篤な有害事象と治験薬との関連を否定できないと判断されたが，治験薬の減量又は休薬，入院加療により，治験薬投与中止に至らず，治験薬の投与継続が可能であった。

全投与期（データカットオフ日データセット C*）では，コア期以降，重篤な有害事象として 1 名に大腸ポリープ（Grade 3）が発現したが，治験薬との関連を否定されており，入院加療により，治験薬投与中止に至らず，治験薬の投与継続が可能であった。

5.4.3.3 その他の重要な有害事象

本項では，その他の重要な有害事象として，投与中止に至った有害事象を示す。投与中止に至った有害事象の詳細は[2.7.4-2.1.4 項]に示す。

- **薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者**

C2305 試験クロスオーバー前（データカットオフ日データセット A*）の治験薬投与中止に至った有害事象発現率は，SOM LAR 群で 9.0%（15/167 名），オクトレオチド LAR 群で 5.3%（9/169 名），治験薬投与中止に至った副作用発現率はそれぞれ 5.4%，4.1%であった。2 名以上で発現した事象は，SOM LAR 群では糖尿病，高血糖，オクトレオチド LAR 群では糖尿病であり，その他の事象はいずれも 1 名だけで発現した。

- **SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者**

C2402 試験コア期の治験薬投与中止に至った有害事象発現率は，SOM LAR 40 mg 群で 4.8%（3/63 名），SOM LAR 60 mg 群で 6.5%（4/62 名），対照群で 0%あり，結腸癌以外いずれの事象も，治験薬との関連を否定できないと判断された。2 名以上で発現した治験薬投与中止に至った有害事象は，SOM LAR 60 mg 群の高血糖（3 名）だけであり，その他の事象は 1 名だけで発現した。

C2305 試験クロスオーバー後（データカットオフ日データセット A*）のオクトレオチド LAR→SOM LAR 群での治験薬投与中止に至った有害事象発現率は 16.5%（13/79 名），治験薬投与中止に至った副作用発現率は 12.7%であった。2 名以上に発現した治験薬投与中止に至った有害事象は糖尿病（5 名），グリコヘモグロビン増加（3 名），高血糖（2 名）であり，その他の事象は 1 名だけで発現した。

- **日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者**

C1202 試験コア期に 9.1%（3/33 名）が治験薬投与を中止した。その内容は，糖尿病（Grade 3），肝機能検査異常（Grade 2），高血糖（Grade 3）であった。いずれの被験者も治験薬投与中止に至った有害事象と治験薬との関連を否定できないと判断されたが，高血糖以外は消失が確認されている。

5.4.4 器官別又は症候群別有害事象の解析

SOM LAR 投与に関連する安全性上のリスクを見極めるために，[2.7.4-1.1.2.2.1 項（6）]に示す事象を臨床的に注目すべき有害事象とし，C2305 試験，C2402 試験，C1202 試験を中心に評価した。その結果，高血糖関連事象を除き，SSA 投与時の安全性の懸念である QT 延長関連事象，徐脈関連事象，肝関連事象，胆石症関連事象などを含む臨床的に注目すべき有害事象は，発現率及び重症度ともに，既存の SSA（オクトレオチド LAR，ランレオチド）と大きな違いはなかった。すべての臨床的な有害事象の詳細は[2.7.4-2.1.5 項]に示し，本項では，高血糖関連事象，徐脈関連事象及び QT 延長関連事象について要約した。

5.4.4.1 高血糖関連事象

高血糖は，SSA で懸念される安全性の問題であり，オクトレオチド及びランレオチドでも報告されている。健康被験者を対象に SOM SC 投与時の高血糖発現メカニズムを検討することを目的とした臨床試験の結果から，SOM 投与によって，肝や末梢のインスリン感受性は変化せず，インスリン及びその代謝物［glucagon-like peptide-1（GLP-1），glucose-dependent insulinotropic peptide（GIP）］分泌が減少することにより高血糖が発現することが示唆された。また，インクレチン製剤（GLP-1 アナログ，DPP-4 阻害剤等）が SOM 投与時の高血糖の管理に最も有効であることが示唆された。

臨床試験での高血糖関連事象の要約を以下に，詳細を[2.7.4-2.1.5.2 項]に示す。

- **薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者**

C2305 試験クロスオーバー前（データカットオフ日データセット A*）の高血糖関連事象の発現率は，SOM LAR 群で 64.7%（108/167 名），オクトレオチド LAR 群で 23.7%（40/169 名）であり，SOM LAR 群で発現率が高かった。PT 別では，SOM LAR 群では，高血糖の発現率が最も高く，次いで糖尿病の順であった。SOM LAR 群のほとんどの高血糖関連事象は Grade 1 又は 2 であり，6 名が高血糖関連事象により投与中止に至ったが，それ以外の被験者は，治験薬の減量又は休薬，適切な処置によって，治験薬の投与継続が可能であった。

なお，ベースラインの糖尿病 Status 別の高血糖関連事象の発現率は，SOM LAR 群（糖尿病 77.6%，前糖尿病 65.6%，耐糖能異常なし 51.9%，以下同順），オクトレオチド LAR 群（36.1%，19.4%，13.0%）ともにベースライン時に糖尿病であった被験者での発現率が高く，SOM LAR 群では，Grade 3 又は 4 の高血糖関連事象の発現率も，ベースライン時に糖尿病であった被験者での発現率が高かった［SOM LAR 群（18.4%，6.3%，3.7%），オクトレオチド LAR 群（3.3%，0%，2.2%）］。また，SOM LAR 群では重篤な高血糖関連事象が 5 名で発現し，いずれの被験者もベースラインで糖尿病又は前糖尿病であった。

臨床検査値の評価では，American Diabetes Association（ADA）カテゴリーに基づく評価で，FPG 及び HbA1c がベースラインから最終評価時に悪化した被験者の割合は，オクトレオチド LAR 群と比べて SOM LAR 群の方が高かった。FPG 及び HbA1c の平均値は，SOM LAR 群では投

与 3 ヵ月後時点でベースラインと比べて増加しており，以降，投与 6 から 25 ヵ月後までわずかに減少した。なお，SOM LAR 群で治験薬投与中止した被験者での FPG 及び HbA1c の平均値は，いずれも投与中止後にベースライン値近くまで減少した。

- **SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者**

C2402 試験コア期の高血糖関連事象の発現率は，SOM LAR 40 mg 群で 66.7%（42/63 名），SOM LAR 60 mg 群で 61.3%（38/62 名），対照群で 30.3%（20/66 名）であり，対照群と比べて SOM LAR 群で高かったが，SOM LAR 用量増加に伴う発現率の増加は認められなかった。PT 別では，SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群では，高血糖の発現率が最も多く，次いで糖尿病の順であった。ほとんどの高血糖関連事象は Grade 1 又は 2 であり，6 名が高血糖関連事象により投与中止に至ったが，それ以外の被験者は，治験薬の減量又は休薬，適切な処置によって，治験薬の投与継続が可能であった。

なお，ベースラインの糖尿病 Status 別の高血糖関連事象の発現率は，SOM LAR 40 mg 群（糖尿病 71.1%，前糖尿病 70.0%，耐糖能異常なし 37.5%，以下同順），SOM LAR 60 mg 群（70.3%，50.0%，46.2%）ともにベースライン時に糖尿病であった被験者での発現率が高く，Grade 3 又は 4 の高血糖関連事象の発現率も，ベースライン時に糖尿病であった被験者での発現率が高かった［SOM LAR 40 mg 群（15.6%，0%，0%），SOM LAR 60 mg 群（24.3%，0%，0%）］。また，SOM LAR 群では重篤な高血糖関連事象が 3 名（SOM LAR 40 mg 群 2 名，SOM LAR 60 mg 群 1 名）で発現した。

臨床検査値の評価では，ADA カテゴリーに基づく評価で，FPG 及び HbA1c がベースラインから最終評価時に悪化した被験者の割合は，対照群と比べて SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群の方が高かった。FPG の平均値は，SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群では，投与 1 ヵ月後でベースラインと比べて増加しており，以降，投与 2 から 6 ヵ月後までにわずかに減少，HbA1c の平均値も投与 3 ヵ月後時点でベースラインと比べて増加しており，以降，投与 6 ヵ月後までほぼ一定で推移した。ベースラインの糖尿病 Status 別では，SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群の最終評価時の FPG 及び HbA1c のベースラインからの変化量の平均値は，糖尿病の方が前糖尿病及び耐糖能異常なしと比べて高く，FPG 及び HbA1c の平均値の推移も，糖尿病の方が前糖尿病及び耐糖能異常なしと比べて高値で推移した。

C2305 試験クロスオーバー後（データカットオフ日データセット A*）の FPG 及び HbA1c の平均値は，クロスオーバー後に，オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で増加し，SOM LAR→オクトレオチド LAR 群で減少した。

- **日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者**

C1202 試験の高血糖関連事象の発現率は，コア期で 69.7%（23/33 名），全投与期（データカットオフ日データセット C*）で 75.8%であった。PT 別では高血糖が最も多く，次いで糖尿病の順であった。高血糖，糖尿病のため各 1 名が治験薬投与中止に至ったが，それ以外の被験者は，いずれも，治験薬の減量又は休薬，適切な処置によって治験薬の投与継続が可能であった。なお，

重篤な高血糖関連事象を発現した 3 名全員，高血糖関連事象により治験薬投与中止に至った 2 名中 1 名は，ベースライン時に糖尿病を合併していた。

臨床検査値の評価では，ADA カテゴリーに基づく評価で，FPG 及び HbA1c がベースラインから最終評価時に悪化した被験者が認められ，FPG の中央値は，投与 1 ヵ月後ベースラインと比べて増加しており，HbA1c の中央値も投与 3 ヵ月後時点でベースラインと比べて増加しており，以降，投与 12 ヵ月後までほぼ一定で推移した。

なお，高血糖関連事象で治験薬投与中止した被験者は，いずれも SOM LAR 投与後に FPG，HbA1c が増加した。1 名の FPG 及び HbA1c は，治験薬投与中止によって投与前値まで減少し，1 名は，治験薬投与中止によって，FPG は投与前値まで減少し，HbA1c は投与前値まででではないものの減少した。

Table 5-7　　高血糖関連事象（C2305 試験，C2402 試験，C1202 試験，SAF）

	C2305 試験		C2402 試験			C1202 試験	
	クロスオーバー前		コア期			コア期	全投与期
	SOM LAR	オクトレオチド LAR	SOM LAR 40 mg	SOM LAR 60 mg	対照	SOM LAR	SOM LAR
	N=167	N=169	N=63	N=62	N=66	N=33	N=33
曝露期間-中央値	365.0 日	364.0 日	24.0 週	24.0 週	24.0 週	—	380 日
有害事象 [a)]	108 (64.7)	40 (23.7)	42 (66.7)	38 (61.3)	20 (30.3)	23(69.7)	25(75.8)
Grade 3 または 4 の有害事象 [a)]	15 (9.0)	3 (1.8)	7 (11.1)	9 (14.5)	0	—	—
副作用 [a)]	101 (60.5)	30 (17.8)	38 (60.3)	36 (58.1)	11 (16.7)	23(69.7)	25(75.8)
重篤な有害事象 [a)]	5 (3.0)	1 (0.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	0	—	—
中止に至った有害事象 [a)]	6 (3.6)	3 (1.8)	2 (3.2)	4 (6.5)	0	—	—

Source：5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 2-15_GCP，Table 2-17_GCP，Table 2-19_GCP，Table 2-21_GCP，5.3.5.3-14-EU-RMP Annex 12，5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3.1-8.1.2，Table 14.3.1-9.1.2
a) n (%)を提示，C1202 試験の「—」は集計結果なし
C2305 試験：データカットオフ日データセット A*
C1202 試験：データカットオフ日データセット C*
C2305 試験は GCP 違反除外 SAF データを提示

5.4.4.2　徐脈関連事象

徐脈は，SSA で懸念される安全性の問題であり，オクトレオチド及びランレオチドでも報告されている。臨床試験での徐脈関連事象の要約を以下に，詳細を[2.7.4-2.1.5.3 項]に示す。

- **薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者**

C2305 試験クロスオーバー前（データカットオフ日データセット A*）の徐脈関連事象の発現率は，SOM LAR 群で 15.0%（25/167 名），オクトレオチド LAR 群で 13.0%（22/169 名）であり，群間で大きな違いは認められなかった。PT 別では，SOM LAR 群では，洞性徐脈の発現率が最も高く，次いで心電図 QT 延長の順であった。いずれの徐脈関連事象も Grade 1 又は 2 であり，洞性徐脈のため 1 名は非薬物療法として循環器専門医を受診したが，それ以外の被験者は，いずれも特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

- **SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者**

C2402 試験コア期の徐脈関連事象の発現率は，SOM LAR 40 mg 群で 7.9%（5/63 名），SOM LAR 60 mg 群で 3.2%（2/62 名），対照群で 0%であった。SOM LAR 群で 2 名以上に発現した PT 別の事象は，第一度房室ブロック，徐脈であり，いずれの徐脈関連事象も Grade 1 又は 2 であった。また，徐脈関連事象により治験薬投与中止に至った被験者はなく，いずれの被験者も特に処置を要することなく治験薬投与継続が可能であった。

- **日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者**

C1202 試験の徐脈関連事象の発現率は，コア期で 12.1%（4/33 名）であり，コア期以降の発現はなかった。PT 別では心電図 QT 延長，徐脈であり，いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった。なお，2 名は休薬又は減量により，2 名は特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

Table 5-8 徐脈関連事象（C2305 試験，C2402 試験，C1202 試験，SAF）

	C2305 試験		C2402 試験			C1202 試験	
	クロスオーバー前		コア期			コア期	全投与期
	SOM LAR	オクトレオチド LAR	SOM LAR 40 mg	SOM LAR 60 mg	対照	SOM LAR	SOM LAR
	N=167	N=169	N=63	N=62	N=66	N=33	N=33
曝露期間-中央値	365.0 日	364.0 日	24.0 週	24.0 週	24.0 週	—	380 日
有害事象 a)	25 (15.0)	22 (13.0)	5 (7.9)	2 (3.2)	0	4(12.1)	4(12.1)
Grade 3 または 4 の有害事象 a)	0	1 (0.6)	0	0	0	—	—
副作用 a)	18 (10.8)	17 (10.1)	0	0	0	3 (9.1)	3 (9.1)
重篤な有害事象 a)	0	0	0	0	0	—	—
中止に至った有害事象 a)	0	1 (0.6)	0	0	0	—	—

Source：5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 2-15_GCP，Table 2-17_GCP，Table 2-19_GCP，Table 2-21_GCP，5.3.5.3-14-EU-RMP Annex 12，5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3.1-8.1.2，Table 14.3.1-9.1.2
a) n (%)を提示，C1202 試験の「—」は集計結果なし
C2305 試験：データカットオフ日データセット A*
C1202 試験：データカットオフ日データセット C*
C2305 試験は GCP 違反除外 SAF データを提示

5.4.4.3 QT 延長関連事象

オクトレオチド及びランレオチドでは QT 延長が安全性の問題として懸念されている。SOM の非臨床試験の結果では，心電図再分極への影響は示唆されなかったものの，健康被験者を対象に SOM SC を投与した QT/QTc 試験である B2113 試験及び B2125 試験で QT 延長が認められた。なお，B2125 試験の心電図データを用いて，探索的な Beat to Beat Restitution 解析を実施した結果，SOM の QT 延長は催不整脈作用を誘発しない可能性が示唆された（5.3.4.1-2-B2125 試験）。

臨床試験での QT 延長関連事象の要約を以下に，詳細を[2.7.4-2.1.5.4 項]に示す。

- **薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者**

C2305 試験クロスオーバー前（データカットオフ日データセット A*）の QT 延長関連事象の発現率は，SOM LAR 群で 7.8%（13/167 名），オクトレオチド LAR 群で 6.5%（11/169 名）であり，群間に大きな違いは認められなかった。PT 別では，SOM LAR 群では，心電図 QT 延長の発現率が最も高く，次いで失神の順であった。ほとんどの QT 延長関連事象は Grade 1 又は 2 であり，いずれの被験者も特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

心電図で QTcF がベースライン後新たに「> 450 msec」に該当した被験者の割合（SOM LAR 群で 13.5%，オクトレオチド LAR 群で 15.5%，以下同順），また，QTcF がベースラインと比べて「> 30 msec」延長した被験者の割合（15.0%，20.1%），「> 60 msec」延長した被験者の割合（1.2%，0.6%）に，群間で大きな違いはなかった。

- **SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者**

C2402 試験コア期に QT 延長関連事象を発現した被験者はいなかった。なお，データカットオフ日データセット B*までに SOM LAR 40 mg 群の 1 名が突然死した[2.7.4-Table 2-17]。

心電図でコア期に QTcF がベースライン後新たに「> 450 msec」（SOM LAR 40 mg 群 20.3%，SOM LAR 60 mg 群 16.9%，対照群 12.5%，以下同順），また，QTcF がベースラインと比べて「> 30 msec」（18.0%，20.0%，21.5%）延長した被験者の割合は群間で大きな違いはなく，「> 60 msec」延長した被験者はいずれの群もいなかった。

- **日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者**

C1202 試験の QT 延長関連事象の発現率は，コア期で 9.1%（3/33 名）であり，コア期以降の発現はなかった。PT はいずれも心電図 QT 延長で，重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であり，1 名は休薬又は減量により，2 名は特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

心電図でコア期に QTcF がベースラインと比べて「> 30 msec」延長した被験者の割合は 15.2%であったが，「> 60 msec」延長した被験者はいなかった。

Table 5-9 QT 延長関連事象（C2305 試験，C2402 試験，C1202 試験，SAF）

	C2305 試験		C2402 試験			C1202 試験	
	クロスオーバー前		コア期			コア期	全投与期
	SOM LAR	オクトレオチド LAR	SOM LAR 40 mg	SOM LAR 60 mg	対照	SOM LAR	SOM LAR
	N=167	N=169	N=63	N=62	N=66	N=33	N=33
曝露期間-中央値	365.0 日	364.0 日	24.0 週	24.0 週	24.0 週	—	380 日
有害事象 a)	13 (7.8)	11 (6.5)	0	0	0	3(9.1)	3(9.1)
Grade 3 または 4 の有害事象 a)	0	2 (1.2)	0	0	0	—	—
副作用 a)	4 (2.4)	7 (4.1)	0	0	0	2(6.1)	2(6.1)
重篤な有害事象 a)	0	1 (0.6)	0	0	0	—	—
中止に至った有害事象 a)	0	1 (0.6)	0	0	0	—	—

Source：5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 2-15_GCP，Table 2-17_GCP，Table 2-19_GCP，Table 2-21_GCP，5.3.5.3-14-EU-RMP Annex 12，5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3.1-8.1.2，Table 14.3.1-9.1.2
a) n (%)を提示，C1202 試験の「—」は集計結果なし
C2305 試験：データカットオフ日データセット A*
C1202 試験：データカットオフ日データセット C*
C2305 試験は GCP 違反除外 SAF データを提示

5.5 臨床検査及びその他の検査

5.5.1 血液学的検査

C2305 試験，C2402 試験，C1202 試験，いずれの試験でも，ベースライン後新たに発現又は悪化した血液学的検査項目として Hb 低値が多く認められたが，ほとんどが Grade 1 又は 2 であった[2.7.4-3.1 項]。

5.5.2 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果は，肝機能検査，血糖関連及び肝機能検査以外の血液生化学的検査項目別に示す。血糖関連の検査項目（血糖，HbA1c）の結果は5.4.4.1 項に示す。

5.5.2.1 肝機能検査

肝機能検査値異常は SSA で懸念される安全性の問題であるため，臨床試験での肝機能検査の要約を以下に，詳細を[2.7.4-3.2.1 項]に示す。

- **薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者**

C2305 試験クロスオーバー前（データカットオフ日データセット A*）に，Hy's Law に該当した被験者はいなかった。また，肝機能検査値異常を発現した被験者の割合はいずれのカテゴリーも群間で同程度であった。肝関連事象発現率は，SOM LAR 群で 10.2%（17/167 名），オクトレオチド LAR 群で 9.5%（16/169 名）であり，群間で同程度であった。また，SOM LAR 群で発現した肝関連事象は，ほとんどが Grade 1 又は 2 であり，1 名が投与中止に至った以外，治験薬の投与継続が可能であった。

- **SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者**

C2402 試験コア期に「ALT 又は AST が> ULN，≤ 3×ULN」に該当した被験者の割合は，対照群と比べて SOMLAR 40 mg 群及び 60 mg 群で高かったが，いずれの群でも Hy's Law に該当した被験者はいなかった。肝関連事象発現率は，SOMLAR 40 mg 群で 3.2%（2/63 名），60 mg 群で 1.6%（1/62 名），対照群で 1.5%（1/66 名）であり，群間で同程度であった。SOM LAR 群で発現した肝関連事象は，すべて Grade 1 又は 2 であり，いずれの被験者も治験薬投与中止に至ることなく，投与継続が可能であった。

- **日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者**

C1202 試験コア期では，ベースライン後新たに発現又は悪化した肝機能検査異常は，ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。1 名（被験者 0129/00002）が Grade 3 の ALT 高値，AST 高値，GGT

高値が認められ治験を中止した。当該被験者の詳細は[2.7.4-3.2.1.3 項]に示す。その他，1 名（被験者 0114/00002）に Grade 3 の GGT 高値，1 名（被験者 0126/00001）に Grade 3 の ALT 高値が認められたが，いずれの被験者も治験薬の投与継続が可能であった。

5.5.2.2 血糖関連及び肝機能検査以外の血液生化学的検査

C2305 試験及び C2402 試験では，ベースライン後新たに発現又は悪化した検査項目は，ほとんどが Grade 1 又は 2 であり，対照群と比べて SOM LAR 群で発現率が高くなる傾向は認められなかった。C1202 試験コア期でも，ベースライン後新たに発現又は悪化した検査項目は，ほとんどが Grade 1 又は 2 であり，2 名以上に発現した Grade 3 又は 4 の異常はリパーゼ高値（Grade 3，2 名）だけであった[2.7.4-3.2.2 項]。

5.5.3 尿検査

C2305 試験，C2402 試験，C1202 試験，いずれの試験も，尿蛋白がベースライン後新たに発現又は悪化した被験者が認められたが，ほとんどが Grade 1 又は 2 であった[2.7.4-3.3 項]。

5.5.4 TSH，遊離 T4，コルチゾール，ACTH

TSH，遊離 T4，コルチゾール，ACTH の結果の詳細は[2.7.4-3.4 項]に示す。

ソマトスタチンは下垂体ホルモンの分泌を抑制するため，SSA の投与により下垂体ホルモンの欠乏が懸念される。そこで，SOM の開発プログラムでは下垂体ホルモンを測定した。

C2305 試験及び C2402 試験では，TSH，遊離 T4，コルチゾール，ACTH をベースラインとクロスオーバー前及びコア期の最悪値で比較した結果，低値に Shift した被験者の割合は群間で同程度であり，甲状腺機能低下症関連事象，低コルチゾール血症関連事象の発現率も群間で同程度であった。また，C1202 試験でも，TSH，遊離 T4，コルチゾール，ACTH が低値に Shift した被験者が認められたが，甲状腺機能低下症関連事象，低コルチゾール血症関連事象が認められた被験者はいなかった。

5.6 バイタルサイン，体重，心電図及び身体的検査

5.6.1 バイタルサイン

C2305 試験及び C2402 試験では，血圧（拡張期及び収縮期），心拍数でベースライン後に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。C1202 試験コア期に 2 名以上に発現した臨床的に注目すべき異常は，心拍数低値（3 名），拡張期血圧高値（2 名）だけであった[2.7.4-4.1 項]。

5.6.2 心電図

心電図の結果は5.4.4.3 項に示す。

5.6.3 胆嚢超音波検査

胆嚢超音波検査の結果の詳細は[2.7.4-4.3 項]に示す。

ソマトスタチンは，胆汁流を阻害することにより，胆汁分泌と胆汁流を減少させることが知られている。非臨床試験では SOM 投与による胆石症は認められなかったが，SSA の長期投与時に懸念される安全性の問題であるため，SOM の開発プログラムでは胆嚢超音波検査を実施した。

C2305 試験及び C2402 試験では，胆嚢超音波検査の結果をベースラインとクロスオーバー前及びコア期の最終評価時で比較した結果，いずれのカテゴリーも該当した被験者の割合は群間で同程度であり，SOM LAR 群で多く認められた新たな異常（ベースライン No から最終評価時 Yes へ Shift）は，胆石，スラッジであった。C1202 試験コア期では，胆嚢超音波検査で新たに異常が発現又は悪化した被験者は 11 名であった。

なお，胆石症関連事象発現率は，投与期間の延長に伴い発現率が増加する傾向が認められたが，対照群を設置した C2305 試験及び C2402 試験では，その発現率は群間で同程度であった。また，C1202 試験コア期でも 8 名（24.2%）に認められたが，胆石症関連事象で治験薬投与を中止した被験者はいなかった。

5.7 特別な患者集団での安全性

5.7.1 部分集団での検討

5.7.1.1 内因性要因

C2305 試験のクロスオーバー前（データカットオフ日データセット A*）及び C2402 試験コア期を対象に，有害事象，FPG 及び HbA1c の Shift table について，性別（男，女），年齢別（65 歳以上，65 歳未満），人種別（白人，アジア人，その他）に検討した。その結果，C2305 試験，C2402 試験ともに年齢が 65 歳以上の被験者，C2402 試験では白人以外の人種が極端に少ないため比較困難であるものの，性別，年齢別，人種別で SOM LAR 投与に伴う有害事象の発現状況，FPG 及び HbA1c の変化に大きな違いはみられなかった[2.7.4-5.1.1 項]。

5.7.2 特別な患者集団での検討

5.7.2.1 下垂体性巨人症

C1202 試験には，SSA の治療歴がある下垂体性巨人症の患者が 1 名組み入れられた。当該被験者は，SOM LAR 60 mg 群にランダム化され，コア期に合計 11 回，データカットオフ日データセット C*までに合計 13 回 SOM LAR が投与された。当該被験者は，Day 85 に細菌性髄膜炎を発現し，重篤な有害事象と判断された。治験担当医師は治験薬と細菌性髄膜炎との関連を否定できないと判断したが，細菌性髄膜炎は治験薬の休薬，入院加療により消失し，治験薬の投与継続が可能であった。また，当該被験者で認められた有害事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であり，下垂体性巨人症患者で新たな安全性の懸念は認められなかった[2.7.4-5.2.1 項]。

5.7.2.2 肝機能障害

B2114 試験で，健康被験者，Child-Pugh 分類に基づく軽度，中等度，重度肝機能障害を有する被験者を対象に，SOM SC 600 µg を単回皮下投与したときの有害事象発現率はそれぞれ 80.0%（12/15 名），66.7%（4/6 名），57.1%（4/7 名），66.7%（4/6 名）であった。重度の肝機能障害被験者で重篤な有害事象として肝性脳症（Grade 4），下気道感染（Grade 3）が各 1 名に発現したが，いずれの事象も治験薬との関連を否定された。また，本試験では，死亡，有害事象により治験薬投与を中止した被験者はいなかった[2.7.4-5.2.2 項]。

5.7.2.3 腎機能障害

B2126 試験で，腎機能が正常（eGFR > 90 mL/min/1.73 m^2）な健康被験者，軽度（eGFR 60～89 mL/min/1.73 m^2），中等度（eGFR 30 ～ 59 mL/min/1.73 m^2），重度（eGFR 15 ～ 29 mL/min/1.73 m^2），末期［eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2（透析を受けない場合）］の腎機能障害を有する被験者を対象に，SOM SC 900 µg を単回皮下投与したときの有害事象発現率はそれぞれ 81.8%（18/22 名），100%（8/8 名），100%（8/8 名），75.0%（6/8 名），75.0%（3/4 名）であった。なお，腎機能が正常な健康被験者 1 名に重篤な有害事象［てんかん（Grade 3）］が発現したが，当該事象は治験薬との関連を否定された。また，本試験では，死亡，有害事象により治験薬投与を中止した被験者はいなかった[2.7.4-5.2.3 項]。

5.8 中止した試験及び実施中の試験

SOM LAR 投与時の安全性の懸念事項のため中止となった試験はない。なお，本承認申請時点で，有効性及び安全性の評価資料とした C2305 試験，C2402 試験，C1202 試験が継続中である。これらの試験の安全性情報も SOM SC の定期的安全性最新報告（PSUR）で評価されているが，これまでに新たな安全性の問題は報告されていない。

5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

SOM LAR は，欧州では，既存 SSA でコントロール不良の先端巨大症患者の適応症で 2014 年 11 月 19 日に，米国では先端巨大症患者の適応症で 2014 年 12 月 15 日に承認を取得した。

なお，SOM SC は，クッシング病の治療薬として，2012 年 4 月 24 日（国際誕生日）に欧州で初めて承認された。2016 年 3 月現在，SOM LAR は世界 40 ヵ国で，SOM SC は世界 88 ヵ国で承認を取得している。

市販後の使用経験として，2012 年 4 月 24 日から 2015 年 10 月 24 日までに収集された安全性情報が PSUR 1～6 に報告されており，推定使用患者数は 666 人・年であった。

PSUR1 から PSUR6 の期間中に，安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。

最新の Core Risk Management Plan（RMP） Version 4.1 では低コルチゾール血症／コルチゾール離脱症候群，高血糖，徐脈，QT 延長，胆石症，血液学的異常，肝酵素増加，注射部位反応，胃腸障害が重要な特定されたリスクとして，臨床上重要な GH／IGF-1 減少，甲状腺機能低下症，膵炎，凝固異常，低血圧，低カルシウム血症，消化管びらん／出血，シクロスポリン，CYP3A4 により代謝される薬剤，ブロモクリプチン，不整脈治療薬，及び糖尿病治療薬との潜在的薬物相互作用，小児及び他の適応症での適応外使用，アレルギー反応／免疫原性，腫瘍拡大が重要な潜在的リスクとして定められている。

5.10 安全性に関するその他の事項

5.10.1 過量投与

過量投与に関連する特別な臨床試験は実施していない。なお，B2113 試験で，SOM SC 2100 µg bid まで投与した結果，高用量で下痢の発現率が高い傾向が認められた。また，C2305 試験で 1 名の被験者に誤って SOM LAR 80 mg が投与されたが，有害事象は認められなかった。

5.10.2 乱用を誘発する可能性

薬物乱用に関連する特別な臨床試験は実施していない。なお，非臨床試験及び臨床試験から SOM の依存性を示唆する結果は認められなかった。

5.10.3 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関連する特別な臨床試験は実施していない。なお，臨床試験から SOM の離脱症状及び反跳現象を示唆する結果は認められなかった。

5.10.4 妊娠，出産及び授乳

5.10.4.1 妊娠，出産

SOM の非臨床試験の結果，生殖毒性が確認された。

妊娠中の女性に対する SOM の安全性を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。先端巨大症患者を対象とした臨床試験では，SOM が投与された 2 名の被験者が妊娠し，いずれの被験者も自然流産した。妊娠した被験者の詳細は[2.7.4-5.5 項]に示す。

以上より，ヒト胎児に対する潜在的リスクは不明であるが，妊娠中又は妊娠している可能性のある女性は，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する必要がある。

5.10.4.2 授乳婦

SOM の非臨床試験の結果，乳汁中への移行が認められた。

授乳中の女性に対する SOM の安全性を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。また，SOM の臨床試験で授乳中の女性は除外したため，授乳中の女性の組入れはなく，SOM の授乳中の女性への投与経験はない。

以上より，ヒトにおける潜在的リスクは不明であるが，授乳中の女性に対しては SOM 投与を避ける必要がある。

5.11 安全性の結論

SOM LAR 投与時の安全性を，薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者を対象とした C2305 試験，SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者を対象とした C2402 試験，日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした C1202 試験を中心に検討した結果，以下の結論を得た。

- 外国人先端巨大症患者を対象とした外国第 III 相試験の結果，薬物治療歴のない先端巨大症患者，SSA 前治療でコントロール不良の先端巨大症患者共に，既存 SSA で特定されているリスク以外の新たなリスクは特定されておらず，SOM LAR 投与の忍容性は概ね良好であり，十分管理可能な安全性プロファイルを有する薬剤であることが示された。
- SOM LAR 投与時の安全性プロファイルは，高血糖関連事象を除き，SSA 投与時の安全性の懸念である QT 延長関連事象，徐脈関連事象，肝関連事象，胆石症関連事象の発現率及び重症度も含め，既存 SSA（オクトレオチド LAR，ランレオチド）と同様であった。
- SOM LAR 投与時の高血糖関連事象の発現率は，既存 SSA と比べて高かった。いずれの試験でも，高血糖関連事象，FPG や HbA1c などの臨床検査値異常は，投与 3 ヵ月後までの発現率が高く，また，ベースラインで糖尿病を有した患者の方が前糖尿病及び耐糖能異常なしと比べてより高血糖関連事象の発現率が高く，FPG や HbA1c が高値で推移する傾向が認められた。ただし，SOM LAR 投与中止後に FPG 及び HbA1c の異常値は投与前値まで回復し，その反応は可逆的であった。
- 胆石症関連事象は SOM LAR 投与継続に伴い発現率が増加する傾向が認められたが，その他の有害事象で遅発的に発現率が増加する傾向はみられなかった。
- 日本人患者に対する SOM LAR 投与時の安全性プロファイルは，外国人患者と同様であり，日本人患者で新たな安全性の懸念となる事象は認められなかった。
- 下垂体性巨人症患者に対して SOM LAR を投与した結果，新たな安全性の懸念は認められなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 ベネフィットの要約

外国第 III 相試験 2 試験及び国内第 II 相試験によって，SOM LAR の先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者に対する以下のベネフィットが示された。

手術が適応とならない又は手術後コントロール不良な薬物治療歴のない先端巨大症患者において，既存 SSA より高い奏効率，著明な腫瘍体積の縮小，先端巨大症の臨床症状の改善傾向，及び明らかな QoL の改善が示された

薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象とした外国第 III 相試験（C2305 試験）で，SOM LAR は，標準的治療薬として世界的に長年にわたり使用されているオクトレオチド LAR と比べて有意に高い奏効率を示した。なお，手術が適応とならない被験者又は手術後コントロール不良な被験者のいずれにおいても，SOM LAR 群の方が奏効率は高かった。SOM LAR による GH 及び IGF-1 の低下は，投与開始後 3 ヵ月以内と早期に認められ，その後長期にわたり安定して維持された。さらに，多くの被験者で，ベースラインからの 20%以上の腫瘍体積の縮小，先端巨大症の臨床症状の改善傾向，及び明らかな QoL の改善が示された。

SSA 前治療でコントロール不良な先端巨大症患者において，既存 SSA より高い奏効率，著明な腫瘍体積の縮小，先端巨大症の臨床症状の改善傾向，及び QoL の改善傾向が示された

標準的治療薬である SSA 前治療でコントロール不良な先端巨大症患者を対象とした外国第 III 相試験（C2402 試験）で，SOM LAR は，既存 SSA を継続投与した対照群と比べて有意に高い奏効率を示した。また，C2305 試験のコア期でコントロール不良でありクロスオーバーした被験者でも，SOM LAR→オクトレオチド LAR 群に比べオクトレオチド LAR→SOM LAR 群で高い奏効率が認められた。このような SSA 前治療でコントロール不良な患者でも，SOM LAR による GH 及び IGF-1 の低下は，投与開始後 3 ヵ月以内と早期に認められ，その後長期にわたり安定して維持された。また，投与 24 週後の腫瘍体積がベースラインから 25%を超えて減少した被験者の割合は，既存 SSA を継続投与した対照群と比べて SOM LAR 群で高かった。さらに，SOM LAR 投与による先端巨大症の臨床症状の改善傾向，及び QoL の改善傾向が示された。

日本人の薬物治療歴のない又は薬物前治療でコントロール不良な先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者において，高い奏効率，著明な腫瘍体積の縮小が示された

日本人の先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象とした国内第 II 相試験（C1202 試験）においても外国試験と同様の SOM LAR の有効性が示された。投与 12 ヵ月後までに 3 分の 1 の被験者で 1 回以上の奏効が認められ，これらのほとんどの被験者で，初回奏効後は GH 及び IGF-1 が奏効基準値に近い値で維持された。奏効に達しなかった被験者においても，その多くで GH 及び IGF-1 がベースラインから大きく低下した。腫瘍体積のベースラインからの変化率は，被験者

ごとのばらつきが大きかったが，明らかに縮小した被験者も認められた。下垂体性巨人症患者は 1 名であったが，先端巨大症患者と同様に明らかな GH 及び IGF-1 の低下と腫瘍体積の縮小が示された。

以上のとおり，手術が適応とならない又は手術後コントロール不良な薬物治療歴のない先端巨大症患者，及び薬物前治療によってコントロール不良であった先端巨大症患者の両患者層において，SOM LAR による既存 SSA より高い奏効率が示され，GH 及び IGF-1 の低下効果は持続的であった。さらに，既存 SSA と同等以上の腫瘍体積の縮小や先端巨大症の臨床症状及び QoL の改善傾向が示された。また，下垂体性巨人症患者でも先端巨大症患者と同様，GH 及び IGF-1 の低下と腫瘍体積の縮小が示された。

6.2 リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点

先端巨大症患者を対象とした外国第 III 相試験（C2305 試験及び C2402 試験）での結果，薬物治療歴のない先端巨大症患者，SSA 前治療でコントロール不良の先端巨大症患者ともに，既存 SSA で特定されているリスク以外の新たなリスクは特定されず，忍容性は概ね良好であったが，既存 SSA と比べて，本剤では高血糖のリスクが高いことが示された。日本人の先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象とした国内試験の結果からも，新たなリスクは特定されなかった。高血糖以外に既存 SSA に比べて SOM LAR でリスクが高いことが示唆された有害事象はなく，本剤は十分管理可能な安全性プロファイルを有する薬剤であることが示された。

高血糖関連事象は，既存 SSA でも副作用として知られている。外国第 III 相試験は，SOM LAR 投与時の高血糖関連事象の発現率は既存 SSA と比べて高く，国内第 II 相試験（C1202 試験）でも多くの被験者で高血糖関連事象が認められた。

健康被験者を対象とした臨床試験（B2107 試験，B2216 試験，及び B2124 試験）において SOM による血糖上昇の作用機序を考察した結果，肝や末梢のインスリン感受性は変化せず，糖代謝を制御するホルモンであるインスリンやグルカゴン及びその代謝物が減少することにより高血糖が発現することが示唆されており，その管理にはインスリン分泌を促すインクレチン製剤（GLP-1 アナログ，DPP-4 阻害剤など）が最も有効であった。

高血糖関連事象の多くは，SOM LAR 投与開始から 3 ヵ月以内と比較的早期に認められた。また，ベースラインに糖尿病を合併していた被験者では，その他の被験者と比べて，FPG 及び HbA1c の平均値が高値で推移した。したがって，SOM LAR の投与開始前に，FPG 及び HbA1c を測定するとともに，投与開始後 3 ヵ月間は頻回に，その後も定期的に適切にモニタリングすることにより高血糖のリスクは最小化でき，高血糖が認められた場合は 対症療法を行うことにより管理可能であると考えられる。なお，SOM LAR による血糖上昇作用は可逆的であり，長期投与による糖代謝機能への影響は示唆されていない。

なお，高血糖を含む，以下の SOM の特定された重要なリスク及び重要な潜在的リスクの管理方法は医薬品リスク管理計画書（案）に示した[1.11.1]。

- 特定された重要なリスク

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

- 潜在的に重要なリスク

血液学的異常（造血抑制），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

6.3 推奨する使用法

本剤の効能又は効果（案），用法及び用量（案）及びこれらに関連する使用上の注意（案）は以下のとおりである。これらの設定根拠の詳細は[1.8.2]に示す。

効能又は効果（案）：	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）
効能・効果に関連する使用上の注意（案）	(1) 下垂体性巨人症については、脳性巨人症や染色体異常など他の原因による高身長例を鑑別し、下垂体性病変に由来するものであることを十分に確認すること。 (2) 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。
用法及び用量（案）：	通常、成人にはパシレオチドとして 40 mg を 4 週毎に 3 ヵ月間、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（案）：	(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 ヵ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。

6.4 総合的なベネフィットとリスク

先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する薬物療法の意義は大きい一方で，既存薬剤によって，奏効指標とされる「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）」及び「IGF-1 が正常値」の両基準が達成される患者は少なく，より多くの患者に対して奏効が達成される薬剤の開発が強く望まれている。

SOM LAR は，2 つの第 III 相試験により，薬物治療歴のない先端巨大症患者に対し，第一選択薬剤である既存 SSA に比べ高い奏効率が示され，また，既存 SSA 前治療でコントロール不良な先端巨大症患者に対しても，既存 SSA の継続投与に比べ有意に高い奏効率が得られた。さらに，薬物治療歴のない又は薬物前治療でコントロール不良な，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第 II 相試験でも，SOM LAR による奏効例が認められた。いずれの試験でも安全性プロファイルは良好であり，既存 SSA と比較しても新たなリスクは特定されなかった。2 つの第 III 相試験で既存 SSA と比べて高血糖のリスクが高いことが示されたが，患者の FPG 及び HbA1c のモニタリングによりリスクは最小化でき，また，対症療法などにより高血糖は管理可能であると考えられる。したがって，先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者において，SOM LAR のベネフィットはリスクを確実に上回ると考える。

7 参考文献

[Bush ZM and Vance ML (2008)] Management of acromegaly: Is there a role for primary medical therapy?Rev Endocr Metab Disord; 9:83-94.

[Chanson P and Salenave S (2008)] Acromegaly. Orphanet J Rare Dis; 3:1-17.

[Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, et al. (2009)] Acromegaly. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab; 23:555-74.

[Colao A, Cappabianca P, Caron P, et al. (2009)] Octreotide LAR *vs*. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study. Clin Endocrinol (Oxf); 70(5):757-68.

[Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. (2006)] High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocrinol Metab; 91:4769-75.

[Freda PU (2002)] Somatostatin analogs in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab; 87(7):3013-8.

[Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. (2010)] A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab; 95:3141-8.

[Holdaway IM (2007)] Excess mortality in acromegaly. Horm Res; 68(suppl 5):166-72.

[Holdaway IM and Rajasoorya C (1999)] Epidemiology of acromegaly. Pituitary; 2:29-41.

[Katznelson L, Atkinson JLD, Cook DM, et al. (2011)] American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly -2011 update. Endocr Pract; 17(suppl 4):1-44.

[Melmed S (2009)] Acromegaly pathogenesis and treatment. J Clin Invest; 119:3189-202.

[Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. (2009)] Guidelines for acromegaly management: an update. J Clin Endocrinol Metab; 94(5):1509-17.

[Mercado M, Borges F, Bouterfa H, et al. (2007)] A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR® (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf); 66(6):859-68.

[Öberg K (2004)] Treatment of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. Oncologia (Barc.); 27(4):185-9.

[Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, et al. (1994)] Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf); 41:95-102.

[Reubi JC, Heitz PU, Landolt AM (1987)] Visualization of somatostatin receptors and correlation with immunoreactive growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas: evidence for different tumor subclasses. J Clin Endocrinol Metab; 65:65-73.

[Rosario PW (2011)] Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population. Pituitary; 14:217-21.

[Schmid HA and Schoeffter P (2004)] Functional activity of the multiligand analog SOM230 at human recombinant somatostatin receptor subtypes supports its usefulness in neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology; 80(Suppl 1):47-50.

[Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al. (2010)] Mortality in patients with pituitary disease. Endocr Rev; 31(3):301-42.

[van der Hoek J, de Herder WW, Feelders RA, et al. (2004)] A single-dose comparison of the acute effects between the new somatostatin analog SOM230 and octreotide in acromegalic patients. J Clin Endocrinol Metab; 89(2):638-45.

[van der Hoek J, Waaijers M, van Koetsveld PM, et al. (2005)] Distinct functional properties of native somatostatin receptor subtype 5 compared with subtype 2 in the regulation of ACTH release by corticotroph tumor cells. Am J Physiol Endocrinol Metab; 289(2):E278-87.

[片上秀喜，石川恵美，日高博之，他 (2006)] 7 先端巨大症・巨人症の発症率と有病率について：宮崎県 (人口 100 万人)での検討. 日本内分泌学会雑誌; 82(1):100.

[厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班 (1993)] 疫学調査報告 2 末端肥大症・下垂体巨人症. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班平成 5 年度報告書;240-2.

[厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 (2013)] 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;1-6.

[斎藤史郎，横越浩，清水直容 (1991)] 間脳下垂体疾患長期予後調査報告. 日内分泌会誌; 67:263-76.