

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目 次

目 次	2
表 一 覧	2
図 一 覧	2
略号一覧	3
用語の定義一覧	3
1 背景及び概観	4
1.1 製剤開発の経緯	4
1.2 生物薬剤学試験の概観	5
1.3 分析方法	6
2 個々の試験結果の要約	6
2.1 健康被験者における試験	6
2.1.1 生物学的同等性 (C2111 試験)	7
2.1.2 SOMLAR 製剤の検討 (C2101 試験)	9
2.1.3 相対バイオアベイラビリティ	9
2.1.4 代謝プロファイル及びマスバランス試験 (B2112 試験)	9
3 全試験を通しての結果の比較と解析	10
3.1 バイオアベイラビリティ	10
3.2 食事の影響	10
3.3 個体間及び個体内変動	10

表 一 覧

Table 1-1	SOM SC 及び SOMLAR の要約	4
Table 1-2	臨床試験で用いた SOM の製剤	5
Table 1-3	SOMLAR の処方	5
Table 1-4	臨床試験において使用した分析法一覧	6
Table 2-1	生物薬剤学に関する試験一覧	7
Table 2-2	健康被験者に SOMLAR 製造B*又は SOMLAR 製造A* を単回筋肉内 投与したときの SOM の PK パラメータ (C2111 試験)	8

図 一 覧

Figure 2-1	健康被験者に SOMLAR 製造B*又は SOMLAR 製造A* を単回筋肉内 投与したときの SOM の血漿中濃度推移 (C2111 試験)	8
------------	--	---

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）
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-t	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to t)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～t）
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）
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
bid	bis in die	1 日 2 回
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
CRO	contract research organization	開発業務受託機関
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
T1/2	elimination half life	消失半減期
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
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

用語の定義一覧

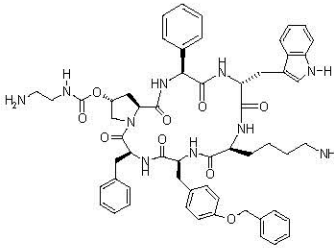
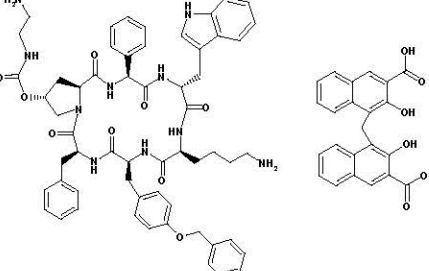
用語	定義
SOM	パシレオチド
SOM LAR	SOM 徐放性筋注用製剤（一般名：パシレオチドパモ酸塩）
SOM SC	SOM 皮下注用製剤（一般名：Pasireotide diaspertate）

1 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

パシレオチド (SOM230, 以下 SOM) は、1 日 2 回投与の SOM 皮下注用製剤 (SOM SC) 及び月 1 回 (28 日ごとに 1 回) 投与の SOM 徐放性筋注用製剤 (SOM LAR, 本剤) が開発され、両製剤を臨床試験に用いた。SOM SC 及び SOM LAR の要約を Table 1-1 に示す。患者の利便性を考慮し、先端巨大症及び下垂体性巨人症には月 1 回投与製剤である SOM LAR で開発を進め、本邦においても本製剤を承認申請する。また、SOM SC を用いた臨床薬理試験成績も合わせて提出し、本承認申請に利用する。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)。

Table 1-1 SOM SC 及び SOM LAR の要約

	SOM SC (皮下注用製剤) 本邦未申請・未承認	SOM LAR (徐放性筋注用製剤) 市販予定製剤
成分名	Pasireotide diaspartate	パシレオチドパモ酸塩
構造式		
水への溶解度(25°C):	mg/mL	<1 mg/mL
製剤の剤形	注射液	注射用粉末及び専用分散液
含量	0.2 mg/mL, 0.3 mg/mL, 0.6 mg/mL, 0.9 mg/mL	粉末*: 10 mg**, 20 mg, 40 mg, 60 mg

*: 分散液 2 mL で用時調製

** : 10 mg 製剤は臨床試験でのみ使用

生物薬剤学及び臨床薬理に関する試験一覧は[2.7.2-Table 1-2]に示す。また、各臨床試験で使用した製剤を Table 1-2 に示す。

C2101 試験において、外国人健康被験者に 5 種類の SOM LAR 製剤を投与して薬物動態 (PK) プロファイルを検討した結果、製剤 2b が最適な PK プロファイルを有すると判断されたため、以降のすべての臨床試験にはこの製剤を用いた。

SOM LAR の処方をTable 1-3に示す。SOMは2種類のポリマー（ ）及び（ ）の 50:50 の混合物からなるマイクロスフェア内に均一に分散しており、拡散及び加水分解／浸食によりマイクロスフェアから持続的に放出される。マイクロスフェア 1 g 中に遊離塩基として SOM 250 mg を含有し、すべての含量違いの製剤は同一のマイクロスフェアから構成されている（3.2.P.2）。

Table 1-2 臨床試験で用いた SOM の製剤

製剤	含量	臨床試験
SOM SC		
臨床試験用製剤 ^{a)}	0.1 mg/mL, 0.2 mg/mL, 0.3 mg/mL, 0.6 mg/mL, 0.9 mg/mL	外国試験：B2103, B2107, B2112, B2113, B2114, B2116, B2124, B2125, B2126, B2127, B2201, B2216, C2101, C2112
SOM LAR		
臨床試験用製剤	製剤 1 ^{b)} 10 mg	外国試験：C2101
臨床試験用製剤	製剤 2 ^{c)} 10 mg, 40 mg	外国試験：C2101
国内市販予定製剤	製剤 2b ^{c)} 10 mg, 20 mg, 40 mg	外国試験：B2116, C2101, C2110, C2110E1, C2111, C2112, C2305, C2402 国内試験：G1101, C1202
臨床試験用製剤	製剤 2c ^{c)} 10 mg, 40 mg	外国試験：C2101
臨床試験用製剤	製剤 3 ^{d)} 40 mg	外国試験：C2101

a) 本邦未申請・未承認の皮下注用製剤

b) 製剤 1: ()

c) 製剤 2, 2b 及び 2c: () (これらの製剤間は()同じであるが()異なる)

d) 製剤 3: ()

Table 1-3 SOM LAR の処方

成分名	配合量			配合目的
	20 mg	40 mg	60 mg	
パシレオチドパモ酸塩	27.420 mg	54.840 mg	82.260 mg	有効成分
乳酸・グリコール酸共重合体 (11 : 9) グルコースエステル ()	26.290 mg	52.580 mg	78.870 mg	基剤
乳酸・グリコール酸共重合体 (1 : 1) ()	26.290 mg	52.580 mg	78.870 mg	基剤
合計*	80.00 mg	160.00 mg	240.00 mg	

*：マイクロスフェアの充てん量は、表示量が投与できるよう 20%過量充填されている

Source: 3.2.P.1

1.2 生物薬剤学試験の概観

最適な徐放性筋注用製剤を選択するため、健康被験者を対象に 5 種類の SOM LAR 製剤を単回筋肉内投与し PK プロファイルを比較した（C2101 試験）。() の SOM LAR 製剤

を比較するため、健康被験者を対象に生物学的同等性試験を実施した（C2111 試験）。マスバランス及び代謝プロファイルを検討するため、健康被験者を対象に放射能標識した SOM SC を単回皮下投与した（B2112 試験）。その他、健康被験者を対象とした C2101、B2116 及び C2112 試験では、SOM SC 及び SOM LAR を単回皮下及び筋肉内投与し、相対バイオアベイラビリティ（相対 BA）を検討した。

1.3 分析方法

臨床試験での血漿中 SOM 濃度の測定はラジオイムノアッセイを用いて行った。本測定法は 2001 年 12 月にノバルティス社が開発し、2008 年 10 月以降は [REDACTED]（CRO）に測定方法を移管して実施した。[REDACTED] への移管に際してはクロスバリデーションを実施し問題ないことを確認した。

初期のアッセイ法では定量下限（LLOQ）が 30 pg/mL であったが（5.3.1.4-1-ICPP(EU) R01-0742-01）、C2101 試験の臨床検体の分析でマトリックス効果が認められた。低濃度でのマトリックス効果による干渉の可能性を排除するため、以降のサンプル処理では少なくとも 5 倍希釈した血漿を用いて測定を実施し、この分析法の LLOQ は 150 pg/mL であった（5.3.1.4-2-BxSD R0850289）。臨床試験において使用した分析法一覧を Table 1-4 に示す。各分析法の真度及び精度はいずれも判定基準を満たしており、信頼性のある方法と判断した。また、ヒト血漿中において、SOM は -20°C 以下で少なくとも 2 年間安定であった（5.3.1.4-3-bxsd-rs579328）。

Table 1-4 臨床試験において使用した分析法一覧

LLOQ/ ULOQ	日内変動(%)	日間変動 (%)	報告書番号	臨床試験
30 pg/mL/ 500 pg/mL	真度：71～ 102.3 精度：2.5～ 27.7	真度：82.8～ 95.2 精度：6.1～ 20.1	ICPP(EU) R01- 0742-01	B2103
150 pg/mL/ 2500 pg/mL	真度：92.5～ 124 精度：1.3～ 21.6	真度：105.9～ 114.6 精度：9.1～ 16.7	BxSD R0850289	B2112, B2113, B2114, B2116, B2125, B2126, B2127, B2201, B2201E1, C1202, C2101, C2110, C2110E1, C2111, C2112, C2305, C2402, G1101

2 個々の試験結果の要約

2.1 健康被験者における試験

本項で引用する臨床試験の一覧を Table 2-1 に示す。

Table 2-1 生物薬剤学に関する試験一覧

試験番号	試験の目的	対象	登録例数	製剤／投与量	資料区分	添付資料番号
C2111	単回投与，生物学的同等性	HV	114	SOM LAR (製造A* 及び製造B* ¹ パッチ)／60 mg	参考	5.3.1.2-1
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, 40, 又は 60 mg	評価	5.3.3.1-2
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	5.3.3.1-3
B2116	単回投与，反復投与，相対 BA	HV	45	SOM SC (単回) : 300, 600, 又は 900 µg SOM SC (bid, 5 日間) : 300, 600, 又は 900 µg SOM LAR (単回) : 20, 40, 又は 60 mg	参考	5.3.3.1-4
C2112	単回投与，反復投与，相対 BA	HV	45	SOM SC (単回) : 300, 600, 又は 900 µg SOM SC (bid, 5 日間) : 300, 600, 又は 900 µg SOM LAR (単回) : 20, 40, 又は 60 mg	参考	5.3.3.1-5

HV: 健康被験者，bid: 1 日 2 回投与

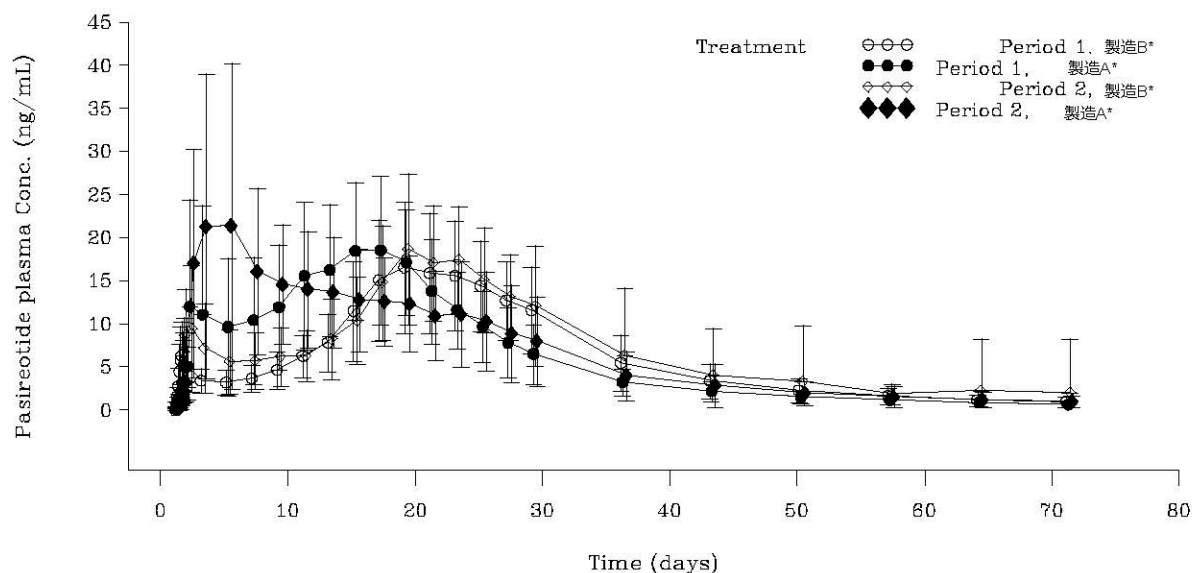
SOM SC: SOM 皮下注用製剤，SOM LAR: SOM 徐放性筋注用製剤

2.1.1 生物学的同等性 (C2111 試験)

C2111 試験は，外国人健康被験者 114 名（主に欧米人）を対象に， 製造A* 及び製造B*の [REDACTED] で製造された SOM LAR 製剤間の生物学的同等性を検討することを目的とした，非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー試験である。各製剤を 60 mg の用量で単回筋肉内投与したときの，製剤（ 製造A* [試験製剤] 及び製造B* [標準製剤] ）及び投与期ごとの血漿中濃度推移をFigure 2-1に，製剤ごとの PK パラメータをTable 2-2に示す。製造B*については投与期 1 と投与期 2 で同様の PK プロファイルが認められたが， 製造A* は投与期 1 と投与期 2 で異なるプロファイルを示した。製剤間の比較では，主要 PK パラメータのうち，AUC_{0-d70}，AUC_{inf} 及び C_{max,p2} は事前に定義した同等性基準を満たしたが，AUC_{0-d4}，AUC_{0-d28}，及び C_{max,p1} は同等性の基準を満たさなかった（5.3.1.2-1-C2111 試験-Table 11-4）。このため， [REDACTED]

製造A* [REDACTED] は実施せず，臨床試験で使用した SOM LAR はすべて製造B*で製造したものをを用いた。

Figure 2-1 健康被験者に SOM LAR 製造B* 又は SOM LAR 製造A* を単回筋肉内投与したときの SOM の血漿中濃度推移 (C2111 試験)



Source: 5.3.1.2-1-C2111 試験-Figure 14.2-1.4

平均値 ± 標準偏差

Period 1, 製造B*: 投与期 1 の 製造B*, Period 1, 製造A*: 投与期 1 の 製造A*, Period 2, 製造B*: 投与期 2 の 製造B*, Period 2, 製造A*: 投与期 2 の 製造A*

Table 2-2 健康被験者に SOM LAR 製造B* 又は SOM LAR 製造A* を単回筋肉内投与したときの SOM の PK パラメータ (C2111 試験)

PK パラメータ (単位)	SOM LAR 製造B*, 60 mg (N=110)		SOM LAR 製造A*, 60 mg (N=112)	
	n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)
Cmax,p1 (ng/mL) ^{a)}	110	8.02 (5.657)	112	13.82 (12.276)
Cmax,p2 (ng/mL) ^{a)}	110	20.04 (7.416)	112	26.03 (15.600)
AUC0-d4 (hr·ng/mL) ^{a)}	110	480.06 (327.329)	112	1206.54 (1009.312)
AUC0-d28 (hr·ng/mL) ^{a)}	110	6616.33 (2108.736)	112	8398.47 (2757.192)
AUC0-d70 (hr·ng/mL) ^{a)}	110	10263.80 (5114.710)	112	10730.20 (3153.558)
AUCinf (hr·ng/mL) ^{a)}	107	10393.53 (3090.718)	111	11150.68 (3277.157)
Cd28 (ng/mL) ^{a)}	109	11.13 (5.644)	112	6.94 (4.227)
Tmax,p1 (day) ^{b)}	110	0.50 (0.3~1.0)	112	1.00 (0.5~1.0)
Tmax,p2 (day) ^{b)}	110	19.90 (1.9~35.0)	112	14.00 (1.9~28.4)
T1/2 (day)	109	15.74 (7.905)	112	16.45 (9.275)
CL/F (L/hr)	107	6.23 (1.705)	111	5.77 (1.390)
Vz/F (L)	107	3282.91 (1792.994)	111	3246.30 (1904.010)

Source: 5.3.1.2-1-C2111 試験-Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.2

a) SOM LAR の実際の投与量で補正した

b) 中央値 (範囲)

2.1.2 SOM LAR 製剤の検討 (C2101 試験)

C2101 試験は、外国人健康被験者 78 名（主に欧米人）を対象に SOM SC を単回皮下投与及び SOM LAR を単回筋肉内投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価することを目的とした、非盲検、用量漸増試験である。本試験では、13 コホート（各 6 名）を設定し、投与期 1 に SOM SC 300 µg を単回皮下投与、投与期 2 に用量（10～60 mg）及び製剤（製剤 1, 2, 2b, 2c, 3）の異なる SOM LAR を単回筋肉内投与した。

5 種類の製剤の比較から、月 1 回（28 日ごとに 1 回）投与に最も適した PK プロファイルを示した製剤は 2b であったことから、SOM LAR のこれ以降のすべての臨床試験では製剤 2b を用いた。また、SOM SC 300 µg に対する SOM LAR の相対 BA を検討した結果、製剤 1 の相対 BA は 74%～75%、製剤 2, 2b 及び 2c（10～60 mg）の相対 BA はそれぞれ 87%～104%、131%～148% 及び 136%～140% であった。製剤 3 の相対 BA は 20 mg で 42%、40 及び 60 mg では 103%～109% であり、低用量で低かった。試験結果の詳細については[\[2.7.2-2.2.2 項\]](#)に示す。

2.1.3 相対バイオアベイラビリティ

B2116 試験（中国人健康被験者）

B2116 試験は、中国人健康被験者 45 名を対象に、SOM SC（300, 600, 又は 900 µg）を単回及び 1 日 2 回 5 日間反復皮下投与、並びに SOM LAR（20, 40, 又は 60 mg）を単回筋肉内投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価し欧米人の成績と比較することを目的とした、非盲検、ランダム化試験である。SOM SC に対する SOM LAR の相対 BA を評価した結果、SOM LAR 20, 40, 及び 60 mg でそれぞれ 118%, 120%, 及び 132% であった。試験結果の詳細については[\[2.7.2-2.2.2 項\]](#)に示す。

C2112 試験（台湾人健康被験者）

C2112 試験は、台湾人健康被験者 45 名を対象に、SOM SC（300, 600, 又は 900 µg）を単回及び 1 日 2 回 5 日間反復皮下投与、並びに SOM LAR（20, 40, 又は 60 mg）を単回筋肉内投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価し欧米人の成績と比較することを目的とした、非盲検、ランダム化試験である。SOM SC に対する SOM LAR の相対 BA を評価した結果、SOM LAR 20, 40, 及び 60 mg でそれぞれ 106%, 97%, 及び 108% であった。試験結果の詳細については[\[2.7.2-2.2.2 項\]](#)に示す。

2.1.4 代謝プロファイル及びマスバランス試験 (B2112 試験)

B2112 試験は、外国人健康被験者 4 名を対象に、¹⁴C 標識 SOM SC 600 µg を単回皮下投与したときの代謝プロファイル及びマスバランスを検討することを目的とした、非盲検試験である。SOM SC 投与後の最初の 10 日間で総放射能の 55.9% が回収され、尿及び糞中にそれぞれ 7.63% 及び 48.3% 排泄された。代謝プロファイルの検討から、尿及び糞中に回収された放射能の大部分は未変化体であり、循環血中には未変化体のみが検出された。本試験の結果から、SOM は主に肝

クリアランスにより消失し、腎クリアランスの寄与は小さいことが示唆された。試験結果の詳細については[\[2.7.2-2.2.3 項\]](#)に示す。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 バイオアベイラビリティ

健康被験者に 5 種類の SOM LAR 製剤を投与したときの PK プロファイルから製剤 2b を選択し (C2101 試験)、C2101 試験以外の SOM LAR を用いたすべての臨床試験では製剤 2b を用いた。また、XXXXXXXXXX SOM LAR 製剤間で生物学的同等性は示されなかったことから (C2111 試験)、製造B*で製造された製剤をすべての臨床試験で用いた。

SOM LAR の絶対バイオアベイラビリティ (絶対 BA) の評価は実施していないが、以下に示す試験成績から 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。

SOM は動物、ヒトともに生体内でほとんど代謝されなかった (4.2.2.4-1-DMPK(CH) R01-0388, 4.2.2.4-2-DMPK R0900554, [2.1.4 項](#))。ラットに SOM SC を皮下投与したときの絶対 BA は 107% であった (4.2.2.2-1-R00-2234, [\[2.6.4-3.3 項\]](#))。また、サルに放射能標識した SOM SC を皮下投与したときの放射能の回収率は 102% であり、血漿中の総 AUC に占める未変化体の割合は 93% 超であったことから、サルの絶対 BA もほぼ 100% と考えられた (4.2.2.4-2-DMPK R0900554, [\[2.6.4-3.3 項\]](#))。SOM が生体内でほとんど代謝されないこと、ラット及びサルでの絶対 BA がほぼ 100% であることを踏まえると、ヒトでの SOM SC の絶対 BA はほぼ 100% であると考えられる。さらに、ヒトにおける SOM SC に対する SOM LAR の相対 BA はほぼ 100% であったことから ([2.1.2 項](#), [2.1.3 項](#))、SOM LAR の絶対 BA はほぼ 100% であると考えられた。

3.2 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。

3.3 個体間及び個体内変動

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を[\[2.7.2-3.3 項\]](#)に、先端巨大症患者に SOM LAR を 28 日ごとに 1 回反復筋肉内投与したときの個体間及び個体内変動を[\[2.7.2-3.4 項\]](#)に記載した。

2.7.2 臨床藥理試驗

目 次

目 次	2
表 一 覧	3
図 一 覧	5
略号一覧	7
用語の定義一覧	8
1 背景及び概観	9
1.1 概 観	9
1.1.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験の概観	9
1.1.2 臨床薬理試験の概観	10
2 個々の試験結果の要約	13
2.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験	13
2.1.1 血球移行及び血漿蛋白結合	13
2.1.2 代謝	14
2.1.3 膜透過性及び薬物トランスポーター	14
2.2 健康被験者を対象とした試験	15
2.2.1 日本人での単回投与試験 (G1101 試験)	15
2.2.2 外国人での単回及び反復投与試験	17
2.2.3 外国人での代謝プロファイル及びマスバランス試験 (B2112 試験)	22
2.3 薬物相互作用試験	22
2.3.1 ベラパミルとの相互作用試験 (B2127 試験)	22
2.4 特別な患者集団での薬物動態	24
2.4.1 肝機能障害患者 (B2114 試験)	24
2.4.2 腎機能障害患者 (B2126 試験)	26
2.5 Thorough QT 試験	28
2.6 患者を対象とした試験	29
2.6.1 日本人先端巨大症患者を対象とした第 II 相試験 (C1202 試験)	29
2.6.2 外国人先端巨大症患者を対象とした第 I 相試験 (C2110 及び C2110E1 試験)	31
2.6.3 外国人先端巨大症患者を対象とした第 III 相試験 (C2305 試験)	32
2.6.4 外国人先端巨大症患者を対象とした第 III 相試験 (C2402 試験)	35
2.6.5 外国人先端巨大症患者を対象とした第 I 相試験 (SOM SC, B2103 試 験)	38
2.6.6 外国人先端巨大症患者を対象とした第 II 相試験 (SOM SC, B2201 試 験)	39
3 全試験を通しての結果の比較と解析	40
3.1 バイオアベイラビリティ	40

3.2	食事の影響	40
3.3	単回投与	40
3.4	反復投与	41
3.5	線形性	42
3.5.1	健康被験者（SOM LAR 単回投与）	42
3.5.2	先端巨大症患者（SOM LAR 月 1 回反復投与）	42
3.5.3	まとめ	43
3.6	部分集団における薬物動態の比較	43
3.6.1	民族	43
3.6.2	年齢	49
3.6.3	性別	49
3.6.4	体重	50
3.6.5	腎機能障害	50
3.6.6	肝機能障害	50
3.7	薬物相互作用	51
3.7.1	<i>In vitro</i> での検討	51
3.7.2	<i>In vivo</i> での検討	51
3.8	母集団薬物動態解析	52
3.9	定常状態における薬物動態のシミュレーション	53
3.10	薬力学	54
3.10.1	曝露量と有効性の関係	54
3.10.2	曝露量と安全性の関係	64
3.11	QT 間隔に対する影響	67

表 一 覧

Table 1-1	SOM の <i>in vitro</i> 試験	9
Table 1-2	臨床薬理試験一覧表	11
Table 2-1	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）	16
Table 2-2	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用量比例性（G1101 試験）	17
Table 2-3	用量コホート（C2101 試験）	17
Table 2-4	外国人健康被験者に SOM LAR（製剤 2b）を単回筋肉内投与したときの PK パラメータ（C2101 試験）	18
Table 2-5	中国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（B2116 試験）	20

Table 2-6	台湾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 (C2112 試験)	21
Table 2-7	外国人健康被験者に ¹⁴ C 標識 SOM SC を単回皮下投与したときの血漿中 PK パラメータ (B2112 試験)	22
Table 2-8	外国人健康被験者に SOM SC 単独又はベラパミル SR と併用したときの SOM の PK パラメータ (B2127 試験)	23
Table 2-9	外国人健康被験者及び肝機能障害患者に SOM SC を単回皮下投与したときの PK パラメータ (B2114 試験; 補正なし)	25
Table 2-10	外国人健康被験者及び肝機能障害患者に SOM SC を単回皮下投与したときの PK パラメータ (B2114 試験; 年齢, BMI 及びアルブミンで補正)	25
Table 2-11	外国人健康被験者及び腎機能障害患者に SOM SC を単回皮下投与したときの PK パラメータ (B2126 試験; 補正なし)	27
Table 2-12	外国人健康被験者及び腎機能障害患者に SOM SC を単回皮下投与したときの PK パラメータ (B2126 試験; 年齢, 性別及び体重で補正)	27
Table 2-13	日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者に SOM LAR 20, 40, 及び 60 mg 反復筋肉内投与後の PK パラメータ (C1202 試験)	30
Table 2-14	薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者に SOM LAR 20, 40 及び 60 mg を月 1 回 12 ヶ月間反復投与したときの SOM 血漿中トラフ濃度 (C2305 試験, GCP 違反除外)	34
Table 2-15	SSA コントロール不良の外国人先端巨大症患者に SOM LAR 40 及び 60 mg を月 1 回 6 ヶ月間反復投与したときの SOM 血漿中濃度 (C2402 試験)	37
Table 2-16	先端巨大症患者に SOM SC 200, 400 及び 600 µg を 1 日 2 回反復皮下投与したときの PK/PD パラメータ (B2201 試験, 奏効例及び非奏効例)	39
Table 3-1	健康被験者を対象に SOM LAR 10~60 mg を単回投与後の PK パラメータ (C2101 試験 [外国人 (主に欧米人)], C2111 試験 [外国人 (主に欧米人)], B2116 試験 [中国人], C2112 試験 [台湾人], G1101 試験 [日本人])	40
Table 3-2	健康被験者を対象に SOM LAR 10~60 mg を単回投与したときのパワーモデルの傾き (C2101 試験, C2111 試験, B2116 試験, C2112 試験及び G1101 試験の併合解析)	42
Table 3-3	日本人及び欧米人健康被験者に SOM LAR を単回筋肉内投与後の PK パラメータの比較 (体重調整なし及びあり, 日本人 [G1101 試験], 欧米人 [C2101 及び C2111 試験])	44
Table 3-4	アジア人 (中国人, 台湾人, 日本人の併合) 及び欧米人健康被験者に SOM LAR を単回筋肉内投与後の PK パラメータの比較 (体重調整なし及びあり, アジア人 [B2116, C2112 及び G1101 試験], 欧米人 [C2101 及び C2111 試験])	45
Table 3-5	SOM LAR 20, 40, 及び 60 mg を先端巨大症患者に月 1 回反復投与したときの血漿中濃度 (C1202 試験 [日本人], C2110 試験 [外国人])	47

Table 3-6	SOM LAR 40 及び 60 mg を日本人及び外国人先端巨大症患者に月 1 回反復投与したときのトラフ血漿中濃度 (C1202, C2305 [GCP 違反除外] , 及び C2402 試験)	48
Table 3-7	被験者背景 (216 名)	52
Table 3-8	用量及び肝機能障害の程度ごとの定常状態の予測曝露量の要約.....	54
Table 3-9	個体別 PK/PD 解析のパラメータ要約 (C1202 及び C2110 試験)	61
Table 3-10	母集団 PK/PD 解析のパラメータ要約 (SSA コントロール不良 [C1202 及び C2402 試験])	63
Table 3-11	母集団 PK/PD 解析のパラメータ要約 (その他の患者 [C1202 試験] 及び C2305 試験 [薬物治療歴なし])	63

図 一 覧

Figure 2-1	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)	16
Figure 2-2	外国人健康被験者に SOM LAR (製剤 2b) を単回筋肉内投与したときの血漿中濃度推移 (C2101 試験)	18
Figure 2-3	中国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 (B2116 試験)	19
Figure 2-4	台湾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 (C2112 試験)	21
Figure 2-5	外国人健康被験者に SOM SC 単独又はベラパミル SR と併用投与したときの SOM の血漿中濃度推移 (B2127 試験)	23
Figure 2-6	外国人健康被験者及び肝機能障害患者に SOM SC を単回皮下投与したときの平均血漿中濃度推移 (B2114 試験)	24
Figure 2-7	外国人健康被験者及び腎機能障害患者に SOM SC を単回皮下投与したときの血漿中濃度推移 (B2126 試験)	26
Figure 2-8	日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者に SOM LAR 20, 40, 及び 60 mg を月 1 回 3 ヶ月間反復筋肉内投与したときの SOM 血漿中濃度時間推移 (C1202 試験)	30
Figure 2-9	外国人先端巨大症患者に SOM LAR 20, 40, 及び 60 mg を月 1 回 6 ヶ月間反復投与したときの SOM 血漿中濃度時間推移 (C2110 及び C2110E1 試験)	32
Figure 2-10	薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者に SOM LAR 20, 40 及び 60 mg を月 1 回 12 ヶ月間反復投与したときの SOM 血漿中濃度時間推移 (C2305 試験, GCP 違反除外)	34
Figure 2-11	SSA コントロール不良の外国人先端巨大症患者に SOM LAR 40 及び 60 mg を月 1 回 6 ヶ月間反復投与したときの SOM 血漿中濃度時間推移 (C2402 試験)	37

Figure 3-1	SOM LAR 20, 40, 及び 60 mg を先端巨大症患者に月 1 回反復投与したときの血漿中濃度時間推移 (C1202 試験 [日本人], C2110 試験 [外国人])	47
Figure 3-2	皮下投与コンパートメントを有する 3-コンパートメントモデル	53
Figure 3-3	Inhibitory Emax model の模式図	55
Figure 3-4	SOM トラフ濃度と 12 ヶ月までの GH 反応性の関係 (C2305 試験, 薬物治療歴のない先端巨大症患者)	57
Figure 3-5	SOM トラフ濃度と 12 ヶ月までの IGF-1 反応性の関係 (C2305 試験, 薬物治療歴のない先端巨大症患者)	60
Figure 3-6	SOM トラフ濃度と 12 ヶ月までの奏効率の関係 (C2305 試験, 薬物治療歴のない先端巨大症患者)	61
Figure 3-7	SOM トラフ濃度と 12 ヶ月までの高血糖発現の関係 (C2305 試験, 薬物治療歴のない先端巨大症患者)	65
Figure 3-8	SSA コントロール不良の先端巨大症患者における SOM トラフ濃度と高血糖発現の関係 (C2305 試験クロスオーバー後及び C2402 試験の併合)	67

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）
ADA	American diabetes association	米国糖尿病学会
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-t	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to t)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～t）
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
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
bid	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数 [体重 kg/(身長 m) ²]
BSEP	bile salt export pump	－
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
Cmin	minimum drug plasma concentration	最低血漿中薬物濃度
Ctrough	trough drug plasma concentration	トラフ時の血漿中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数 (%)
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EC50	half maximal (50%) effective concentration	－
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ESRD	end-stage renal disease	末期腎疾患
FPG	fasting plasma glucose	空腹時血糖
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GH	growth hormone	成長ホルモン
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
IGF-1	insulin-like growth factor-1	インスリン様成長因子-1
LAR	long acting release	－
MRP2	multidrug resistance associated protein 2	多剤耐性関連蛋白質 2
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
qd	quaque die	1 日 1 回
q28d	—	28 日ごとに 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 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	—
QTcl	QT individualized correction	—
SSA	somatostatin analogue	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
tid	ter in die	1 日 3 回
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
UGT	uridine diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジンジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ
ULN	upper limit normal	基準値上限
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
GH 正常化	GH が 2.5 µg/L 未満
IGF-1 正常化	IGF-1 が性別・年齢別の基準値範囲内
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 diaspertate）
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）
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）

1 背景及び概観

パシレオチド (SOM230, SOM) はソマトスタチンアナログ (SSA) であり, 先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療薬として開発された。SOM は内因性のソマトスタチンや既存の SSA (オクトレオチド, ランレオチド) と同様に, ソマトスタチン受容体 (sstr) に結合して成長ホルモン (GH) 及びインスリン様成長因子-1 (IGF-1) の分泌を抑制することで先端巨大症に対する効果を発揮する。SOM は, 皮下注用製剤 (pasireotide diaspertate, SOM SC) 及び徐放性筋注用製剤 (パシレオチドパモ酸塩, SOM LAR) の 2 種の製剤が開発されており, 先端巨大症の他にクッシング病や神経内分泌腫瘍に対する臨床開発が進行中である。先端巨大症については, 患者の利便性から月 1 回 (28 日ごとに 1 回) 投与製剤である SOM LAR を承認申請する。

SOM の薬物動態は, ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験並びに薬物動態 (PK) 及び薬力学 (PD) を検討した臨床試験成績に基づき評価した。申請製剤は SOM LAR であるが, SOM LAR と SOM SC の有効成分の遊離塩基は同一であり, 両製剤のクリアランスや PK/PD 解析の EC50 値は同様であることから, 吸収過程以外の両製剤の挙動は同様と考えられることより, SOM SC を用いた臨床試験成績も含めて申請パッケージを構築した。

1.1 概 観

1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

血漿蛋白結合, 代謝, 膜透過及び薬物トランスポーターに関連するヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験を Table 1-1 に示す。結果については 2.1 項及び「2.6.4 薬物動態試験の概要文」に記載した。

Table 1-1 SOM の *in vitro* 試験

試験報告書	目的	添付資料番号
血漿蛋白結合		
DMPK(CH) R99-2082	ヒト血漿蛋白結合及び血球移行	4.2.2.3-1
代謝		
DMPK(CH) R01-389	ヒト肝及び腎ミクロソームによる代謝	4.2.2.4-3
ADME(US) R0300356	ヒト肝ミクロソームでの CYP 阻害 (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP 2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5)	5.3.2.2-1
DMPK R1100187	ヒト肝ミクロソームでの CYP 阻害 (CYP2B6)	5.3.2.2-2
DMPK R1100760	ヒト肝ミクロソーム及び組換え発現系での UGT1A1 阻害	5.3.2.2-3
DMPK R0400850	ヒト肝ミクロソーム及び組換え CYP での代謝 (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4A11)	5.3.2.2-4
DMPK R0800722	ヒト肝細胞での CYP 及びトランスポーター誘導 (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1, P-gp, MRP2)	5.3.2.2-5

試験報告書	目的	添付資料番号
膜透過と薬物トランスポーター		
DMPK(CH) R99-2281	Caco-2 細胞での膜透過性 (P-gp 基質)	5.3.2.3-1
DMPK R0600583	SOM による P-gp の阻害	5.3.2.3-2
DMPK R1000572	ヒト肝細胞への SOM の能動的取り込み、及び SOM による取り込みトランスポーター阻害 (OATP1B1, OATP1B3)	5.3.2.3-3
DMPK R1000737	Caco-2 細胞での膜透過性 (BCRP 基質)	4.2.2.6-1
DMPK R1100482	SOM による排出トランスポーター阻害 (MRP2, BSEP)	5.3.2.3-4
DMPK R1200248-01	SOM による排出トランスポーター阻害 (P-gp, BCRP)	5.3.2.3-5
DMPK R1200761	SOM による取り込みトランスポーター阻害 (OCT1, OCT2)	5.3.2.3-6
DMPK R1200835	SOM による取り込みトランスポーター阻害 (OAT1, OAT3)	5.3.2.3-7

1.1.2 臨床薬理試験の概観

SOM の PK 及び PD を検討した生物薬剤学及び臨床薬理に関する試験の一覧を [Table 1-2](#) に示す。

生物薬剤学試験

外国人健康被験者を対象に、処方は同一であるが XXXXXXXXXX SOM LAR 製剤の生物学的同等性を検討した (C2111 試験)。本試験成績の詳細は「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に記載した。

単回投与試験

SOM LAR 単回筋肉内投与時の PK について外国人及び日本人健康被験者を対象に検討した (C2101, B2116, C2112 及び G1101 試験)。G1101 試験以外の試験では、SOM SC との比較から相対 バイオアベイラビリティ (相対 BA) を評価した。また、外国人健康被験者に ¹⁴C 標識 SOM SC を単回皮下投与し、代謝プロファイル及びマスバランスを検討した (B2112 試験)。

薬物相互作用試験

In vitro 試験より SOM は P-gp の基質であることが示唆されたため、外国人健康被験者を対象に P-gp の阻害剤であるベラパミルが SOM の PK に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験を実施した (B2127 試験)。

特別な集団を対象とした試験

SOM の消失には主に肝クリアランス (未変化体の胆汁排泄) が寄与すると考えられたため、肝機能障害の影響を検討した (B2114 試験)。また、腎機能障害の影響を B2126 試験で検討した。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、民族、年齢、性別、体重などの影響を検討した。

薬力学

QT 間隔に対する SOM の影響を評価するため、外国人健康被験者を対象として thorough QT 試験を実施した (B2113 及び B2125 試験)。

患者を対象とした試験

先端巨大症患者を対象に、SOM LAR (C2305, C2402, C1202 及び C2110 試験) 及び SOM SC (B2201 及び B2103 試験) を単回又は反復投与し、PK 及び PK/PD の検討を行った。PK/PD の検討においては、有効性の指標として GH 及び IGF-1 を、安全性の指標として血糖値、HbA1c 及び QTc を用いた。なお、C2305 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などに関する重大な GCP 違反があった。本書では、PK についてこれら 2 つの医療機関のすべての被験者 (計 22 名) を解析対象から除外した結果を示す。

Table 1-2 臨床薬理試験一覧表

試験番号	国内/外国	試験の目的	対象	例数 (登録/完了)	製剤/投与量	資料区分	添付資料番号
C2111	外国	単回投与, 生物学的同等性	HV	114/109	SOM LAR (製造A* 及び製造B* バッチ) / 60 mg	参考	5.3.1.2-1
G1101	国内	単回投与	HV (日本人)	32/32	SOM LAR / 10, 20, 40, 又は 60 mg	評価	5.3.3.1-1
C2101	外国	単回投与, 相対 BA	HV	78/74	SOM SC / 300 µg SOM LAR (製剤 1, 2, 2b, 2c, 3) / 10, 20, 30, 40, 又は 60 mg	評価	5.3.3.1-2
B2112	外国	単回投与, 代謝プロファイル, マスバランス	HV	4/3	[¹⁴ C]-SOM SC / 600 µg	評価	5.3.3.1-3
B2116	外国	単回投与, 反復投与, 相対 BA	HV (中国人)	45/42	SOM SC (単回) : 300, 600, 又は 900 µg SOM SC (bid, 5 日間) : 300, 600, 又は 900 µg SOM LAR (単回) : 20, 40, 又は 60 mg	参考	5.3.3.1-4
C2112	外国	単回投与, 反復投与, 相対 BA	HV (台湾人)	45/45	SOM SC (単回) : 300, 600, 又は 900 µg SOM SC (bid, 5 日間) : 300, 600, 又は 900 µg SOM LAR (単回) : 20, 40, 又は 60 mg	参考	5.3.3.1-5
B2114	外国	肝機能障害, 単回投与	HV, 肝機能障害患者 (軽度, 中等度又は重	34/34	SOM SC / 600 µg	評価	5.3.3.3-1

試験 番号	国内/ 外国	試験の 目的	対象	例数（登 録/完了）	製剤／投与量	資 料 区 分	添付資料 番号
			度)				
B2126	外国	腎機能障 害、単回投 与	HV、腎機 能障害患者 （軽度、中 等度、重度 又は末期腎 疾患）	50/50	SOM SC／900 µg	評 価	5.3.3.3-2
B2127	外国	薬物相互作 用（ベラパ ミル）	HV	42/42	ベラパミル（qd, 10 日間）／ 240 mg 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	5.3.3.4-1
B2113	外国	Thorough QT/QTc	HV	158/128	パート 1（用量漸増）： SOM SC（bid, 5 日間）／900, 1200, 1500, 1800, 1950, 2100 µg パート 2（3 期クロスオーバ ー）： SOM SC（bid, 5 日間）／ 1950 µg モキシフロキサシン（単回） /400 mg	評 価	5.3.4.1-1
B2125	外国	Thorough QT/QTc	HV	112/103	4 期クロスオーバー SOM SC（bid, 5 日間）／ 1950 µg SOM SC（bid, 5 日間）／ 600 µg モキシフロキサシン（単回） /400 mg	評 価	5.3.4.1-2
C2305	外国	有効性, 安全性, PK, PK/PD	薬物治療歴 のない先端 巨大症患者	358/297 （コア 期） 336/276 （コア 期, GCP 違反除 外）	コア期： SOM LAR（q28d × 12）／ 40 mg オクトレオチド LAR（q28d × 12）／20 mg 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	5.3.5.1-1
C2402	外国	有効性, 安全性, PK, PK/PD	SSA コント ロール不良 の先端巨大 症患者	198/181 （コア 期）	コア期： SOM LAR（q28d × 6）／40 又は 60 mg 対照薬群：オクトレオチド LAR（q28d × 6）／30 mg 又 はランレオチド（q28d × 6） ／120 mg	評 価	5.3.5.1-2

試験番号	国内/外国	試験の目的	対象	例数（登録/完了）	製剤／投与量	資料区分	添付資料番号
C1202	国内	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	33/29 (12ヵ月)	コア期 : SOM LAR (q28d × 12) / 20, 40, 60 mg	評価	5.3.5.2-1
C2110	外国	安全性, PK, PK/PD	先端巨大症患者又は神経内分泌腫瘍患者	85/71 (うち先端巨大症患者 40/35)	SOM LAR (q28d × 3) / 20, 40, 60 mg (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 300 µg を単回皮下投与)	評価	5.3.5.2-2
C2110E1	外国	安全性, PK, PK/PD	先端巨大症患者又は神経内分泌腫瘍患者	登録 60 (うち先端巨大症患者 29)	SOM LAR (q28d × 3) / 20, 40, 60 mg	評価	5.3.5.2-3
B2201	外国	有効性, 安全性, PK, PK/PD	先端巨大症患者	60/53	第1期 : オクトレオチド SC (tid, 28日間) /100 µg 第2～4期 (3期クロスオーバー) : SOM SC (bid, 28日間) /200, 400, 600 µg	参考	5.3.5.4-1
B2201E1	外国	有効性, 安全性, PK, PK/PD	先端巨大症患者 (B2201試験の継続投与試験)	30/15	SOM SC (bid) /200, 400, 600 µg (有効性に応じ最大 900 µg まで増量可能)	参考	5.3.5.4-2
B2103	外国	有効性, 安全性, PK	先端巨大症患者	12/12	第1～3期 : 3期クロスオーバー SOM SC (単回) /100 µg SOM SC (単回) /250 µg オクトレオチド SC (単回) /100 µg	参考	5.3.5.4-3

HV: 健康被験者, qd: 1日1回, bid: 1日2回, tid: 1日3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

2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.1.1 血球移行及び血漿蛋白結合

SOM の血球移行性について 100～10000 ng/mL の濃度範囲で検討した結果, 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%, [2.6.4.4.1 項])。ヒト血漿蛋白結合率を 25～

10000 ng/mL の濃度範囲で限外濾過法を用いて検討した結果、ヒト血漿蛋白結合率は 88%であり、濃度に依存しなかった (4.2.2.3-1- DMPK(CH) R99-2082)。

2.1.2 代謝

CYP 代謝

ヒト肝及び腎ミクロソームを用いた検討から、SOM の高い代謝安定性が示された (4.2.2.4-3- DMPK(CH) R01-389)。組換え CYP3A4 及び 3A5 においても SOM の代謝は緩徐であった (5.3.2.2-4-DMPK R0400850)。ヒト肝ミクロソームでの SOM の代謝速度は遅く、ミカエリス定数 (Km) は 49 μ M 以上であったことから、CYP の阻害剤が SOM の PK に影響を及ぼす可能性は低い。[2.6.4-5.1 項] 参照。

CYP 阻害

ヒト肝ミクロソーム及び CYP 分子種の特異的なプローブ基質を用いて、CYP に対する阻害能を検討した (5.3.2.2-1-ADME(US) R0300356, 5.3.2.2-2-DMPK R1100187)。SOM の CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2E1, 及び CYP3A4/5 に対する IC₅₀ 値は約 10~100 μ M であり、弱い阻害を示した。また、CYP2C9 及び 2D6 に対する IC₅₀ 値は約 5 μ M であり、中程度の阻害であった。[2.6.4-7.1 項] 参照。

UGT1A1 阻害

ヒト肝ミクロソーム及び組換え UGT1A1 を用いて、UGT1A1 に対する阻害能を検討した結果、IC₅₀ 値はそれぞれ 100 μ M 以上及び約 59 μ M であり、非常に弱い阻害であった (5.3.2.2-3-DMPK R1100760)。[2.6.4-7.2 項] 参照。

CYP 誘導

3 名のドナーから調整した肝細胞を用いた検討により、SOM は 1 μ M までの濃度で CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 及び CYP3A の mRNA レベル及び酵素活性を誘導しなかった。また、CYP1A1, CYP1B1, CYP2J2, P-gp 及び MRP2 の mRNA を誘導しなかった。3 名中 1 名の肝細胞で、SOM が CYP2C9 の mRNA レベルをわずかに誘導したものの、酵素活性はいずれの肝細胞でも誘導されなかった。3 名中 1 名の肝細胞で、SOM は UGT1A1 の酵素活性をわずかに誘導したが、mRNA はいずれの肝細胞でも誘導されなかった (5.3.2.2-5-DMPK R0800722)。したがって、SOM がこれらの誘導を介して薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。[2.6.4-7.4 項] 参照。

2.1.3 膜透過性及び薬物トランスポーター

Caco-2 細胞を用いた検討から、SOM の見かけの膜透過係数 (P_{app}) は約 0.1×10^{-5} cm/min であり、受動的な膜透過性は低かった。また、SOM は P-gp の基質であることが示唆された (5.3.2.3-1-DMPK(CH) R99-2281)。本剤は筋肉内投与の注射剤であることから、注射部位からの SOM の

吸収に P-gp は関与しないと考えられる。ヒト肝細胞を用いた検討から、SOM の肝細胞内への移行は主に受動拡散によるものであり、肝取り込みトランスポーターは関与しないと考えられる (5.3.2.3-3-DMPK R1000572)。加えて、ラットの組織分布試験より、SOM の肝及び腎での濃度は血中に比べて高く (肝で 4.6 倍、腎で 15 倍)、これらの組織での排出トランスポーターの関与はわずかであると考えられる (4.2.2.3-4-DMPK R0500319)。さらに、SOM が P-gp の阻害剤ではなかったことを踏まえると、P-gp の阻害剤、誘導剤及び基質が SOM と薬物相互作用を生じる可能性は低い (5.3.2.3-2-DMPK R0600583)。[2.6.4-7.5 項] 参照。

SOM は BCRP, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, 又は OATP2B1 の基質ではなかった (4.2.2.6-1-DMPK R1000737, 5.3.2.3-3-DMPK R1000572)。したがって、これらのトランスポーターの阻害剤が SOM と薬物相互作用を生じる可能性は低い。[2.6.4-7.5 項] 参照。

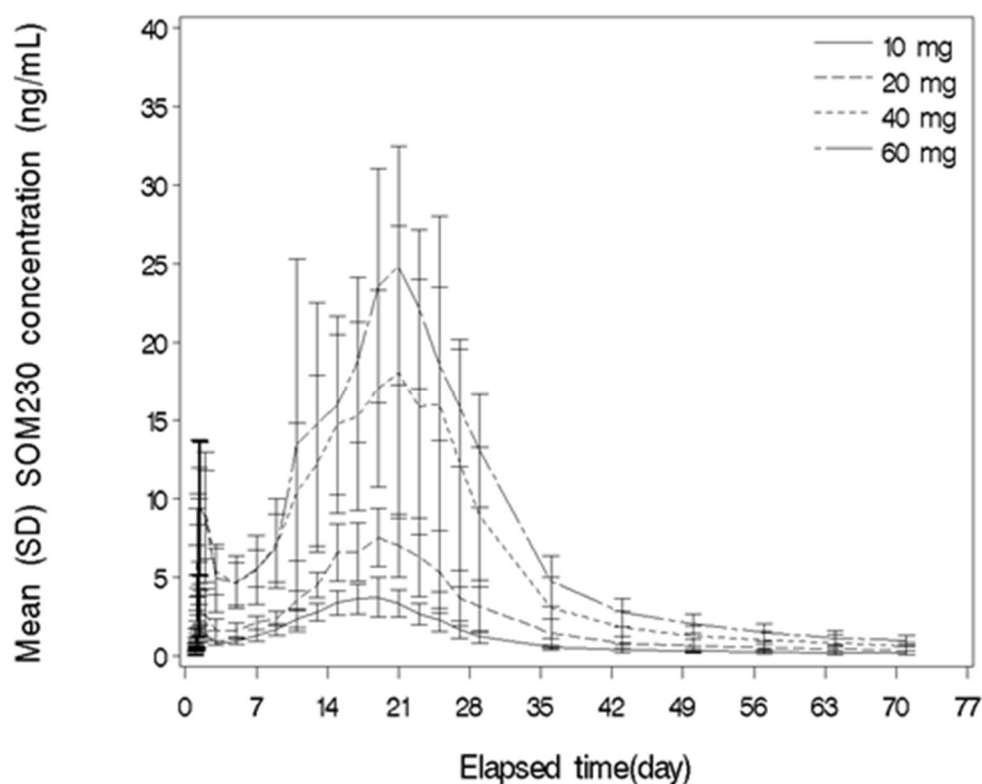
SOM は OATP1B1, OATP1B3, OCT1 又は OCT2 を介した輸送を阻害しなかったことから、これらトランスポーターの基質に SOM が影響を及ぼす可能性は低い (5.3.2.3-3-DMPK R1000572, 5.3.2.3-6-DMPK R1200761)。ヒト排出トランスポーターを過剰発現した昆虫細胞から単離した反転膜小胞を用いて、MRP2 及び BSEP に対する SOM の阻害能を検討した結果 (5.3.2.3-4-DMPK R1100482)、SOM は MRP2 及び BSEP に対して濃度依存的な弱い阻害 (IC₅₀ 値として約 10 µM) を示した。BCRP に対する阻害能を検討した結果、その IC₅₀ 値は約 10 µM であった (5.3.2.3-5-DMPK R1200248-01)。OAT1 又は OAT3 を安定発現させた human embryonic kidney (HEK) 細胞を用いて、これらヒト取り込みトランスポーターに対する SOM の阻害能を検討した結果、OAT1 及び OAT3 の IC₅₀ 値はそれぞれ約 10 及び 1.7 µM であった (5.3.2.3-7-DMPK R1200835)。[2.6.4-7.6 項] 参照。

2.2 健康被験者を対象とした試験

2.2.1 日本人での単回投与試験 (G1101 試験)

G1101 試験は、日本人健康被験者 32 名 (各群 8 名) を対象に、SOM LAR 10, 20, 40, 及び 60 mg を単回筋肉内投与したときの安全性、忍容性及び PK を検討することを目的とした、単一施設、非盲検、用量漸増試験である。得られた血漿中濃度推移を Figure 2-1 に、PK パラメータを Table 2-1 に示す。SOM の血漿中濃度は投与 10~12 時間後 (T_{max,p1}, 中央値) にバーストに伴う 1 回目のピーク (C_{max,p1}) を示したのち、投与 17~21 日後 (T_{max,p2}, 中央値) に 2 回目のピーク (C_{max,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 (C_{max,p1}, C_{max,p2}, AUC_{last}, AUC_{inf}) と投与量の関係をパワーモデルで解析した結果 (Table 2-2, PK parameter = $\alpha \cdot \text{Dose}^{\beta}$; α : 定数, β : 傾き)、傾きはほぼ 1 であり、SOM の曝露量は用量にほぼ比例して増加した。

Figure 2-1 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 2-1 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
C _{max,p1} (ng/mL)	1.703 ± 0.3740	3.110 ± 1.6296	10.551 ± 4.0629	9.726 ± 4.3778
T _{max,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)
C _{max,p2} (ng/mL)	4.370 ± 1.0687	8.194 ± 1.6885	19.825 ± 10.3789	29.013 ± 8.9550
T _{max,p2} (hr)	408.0 (336-480)	456.0 (336-528)	480.0 (384-576)	504.0 (240-576)
AUC _{last} (ng·hr/mL)	1858.9 ± 246.49	3848.0 ± 1086.89	9968.9 ± 4737.60	12840.8 ± 1349.46
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	1953.1 ± 271.92	4069.3 ± 1183.95	10258.7 ± 4843.78	13394.8 ± 1467.57
T _{1/2} (hr)	290.6 ± 61.84	442.9 ± 253.81	341.3 ± 111.13	378.3 ± 198.59
CL/F (L/hr)	5.204 ± 0.6900	5.240 ± 1.3024	4.468 ± 1.5157	4.526 ± 0.4883
V _z /F (L)	2167.0 ± 462.82	3292.8 ± 1738.48	2199.1 ± 1016.81	2404.5 ± 1084.35

Source: 5.3.3.1-1-G1101 試験-Table 14.2-2

平均値 ± 標準偏差 ; T_{max} は中央値 (範囲)

Table 2-2 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用量比例性 (G1101 試験)

PK パラメータ (単位)	傾き (β)		
	推定値	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限
C _{max,p1} (ng/mL)	1.076	0.850	1.301
C _{max,p2} (ng/mL)	1.060	0.929	1.192
AUC _{last} (ng·hr/mL)	1.112	1.003	1.222
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	1.104	0.994	1.214

Source: 5.3.3.1-1-G1101 試験-Table 14.2-3

2.2.2 外国人での単回及び反復投与試験

C2101 試験 (外国人健康被験者)

C2101 試験は、外国人健康被験者 78 名（主に欧米人）を対象に SOM SC 300 μ g を単回皮下投与、並びに SOM LAR を単回筋肉内投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価することを目的とした、単一施設、非盲検、用量漸増試験である。本試験では、Table 2-3に示す 13 コホート（各 6 名）を設定し、SOM LAR の用量は、10, 20, 30, 40 及び 60 mg、製剤は 5 種類（製剤 1, 2, 2b, 2c, 3）を使用した。なお、本項には以降の臨床開発に採用された製剤 2b の結果のみ記載した。

Table 2-3 用量コホート (C2101 試験)

Cohort	Period 1 SOM SC (μ g)	Period 2 SOM LAR (mg)	
1	300	10	(製剤 1)
2	300	20	(製剤 1)
3	300	40	(製剤 2)
4	300	20	(製剤 2)
5	300	10	(製剤 2)
6	300	30	(製剤 2)
7	300	20	(製剤 3)
8	300	40	(製剤 3)
9	300	60	(製剤 3)
10	300	40	(製剤 2b)
11	300	60	(製剤 2b)
12	300	40	(製剤 2c)
13	300	60	(製剤 2c)

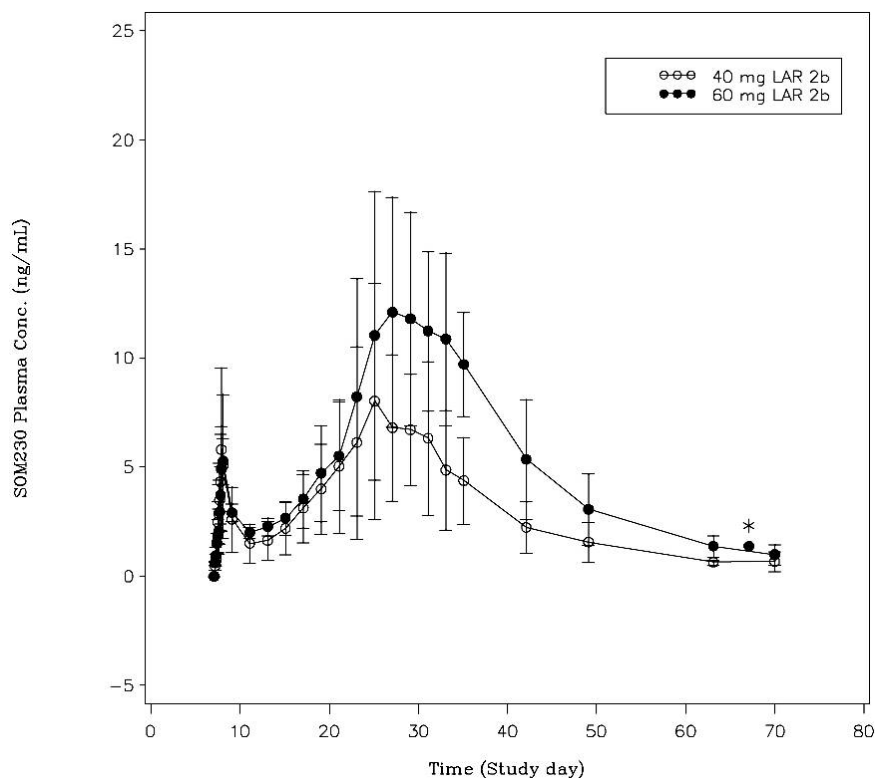
Source: 5.3.3.1-2-C2101 試験-Table 9-2

製剤 2b を単回投与したときの血漿中濃度推移及び PK パラメータを、それぞれFigure 2-2及びTable 2-4に示す。製剤 2b の PK は線形であり、初期バースト相の薬物放出は緩徐であった。また、定常状態でのトラフ濃度に対するピーク濃度の比（28 日ごとに 1 回、6 回反復投与時の PK プロファイルをシミュレーションしたときの定常状態の C_{max,p2}/C_{min} 比）は 1.29～1.84 と小さく、

28 日ごとに 1 回投与の定常状態での放出プロファイルが検討した 5 種類の製剤の中で最も良好であった。したがって、以降の臨床試験ではいずれも製剤 2b を用いた。

SOM SC 300 µg に対する 製剤 2b の相対 BA は 131%~148%であった。

Figure 2-2 外国人健康被験者に SOM LAR（製剤 2b）を単回筋肉内投与したときの血漿中濃度推移（C2101 試験）



Source: 5.3.3.1-2-C2101 試験-Figure 11-4

*: 被験者 C2101-0001/00078 は Day 67 に追加の PK 検体を採取した

Table 2-4 外国人健康被験者に SOM LAR（製剤 2b）を単回筋肉内投与したときの PK パラメータ（C2101 試験）

	40 mg N=5	60 mg N=5
Cmax,p1 (ng/mL)	6.08 ± 3.89	5.52 ± 1.20
Tmax,p1 (hr)	10 (8-10)	24 (10-25)
Cmax,p2 (ng/mL)	9.60 ± 5.13	15.77 ± 3.27
Tmax,p2 (hr)	432 (336-840)	528 (432-672)
AUClast (ng·hr/mL)	4589 ± 1153	7516 ± 705
AUCinf (ng·hr/mL)	4959 ± 1068	7971 ± 651
T1/2 (hr)	336 ± 97	316 ± 76
CL/F (L/hr)	8.5 ± 2.4	7.6 ± 0.6
Vz/F (L)	4196 ± 1920	3444 ± 863

Source: 5.3.3.1-2-C2101 試験-Table 14.2-3.3a

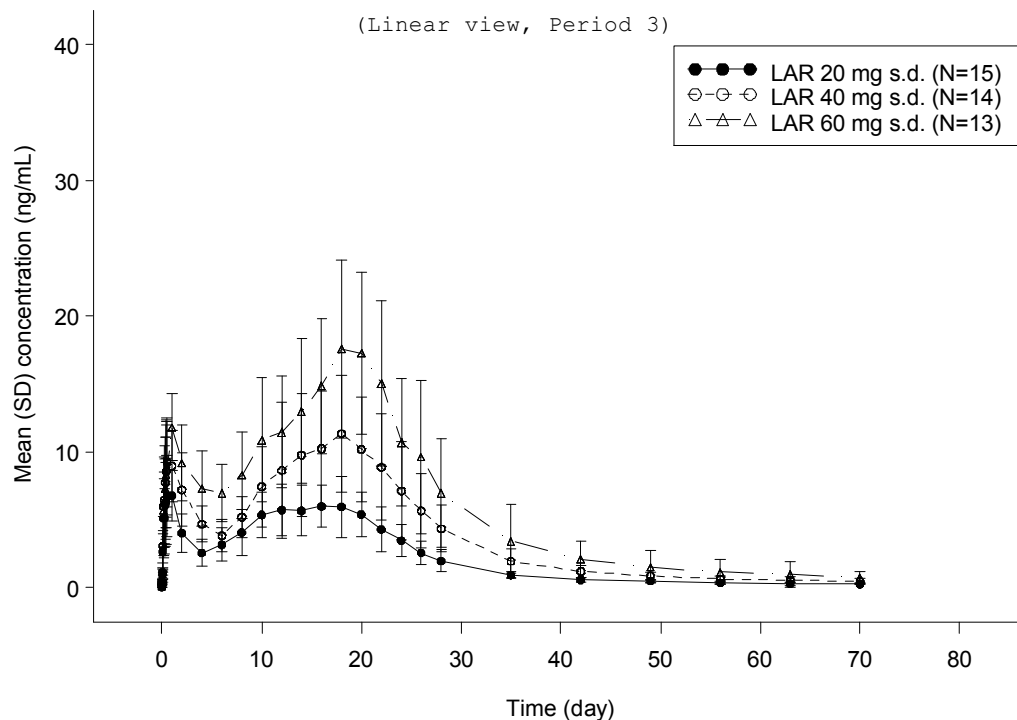
平均値 ± 標準偏差 ; Tmax は中央値（範囲）

AUCinf, AUClast, Cmax,p1, Cmax,p2 は実際の投与量を用いて補正した (Dose-adjusted parameter = (parameter / actual dose) * planned dose)

B2116 試験 (中国人健康被験者)

B2116 試験は、中国人健康被験者 45 名を対象に、SOM SC (300, 600, 又は 900 µg) を単回及び 1 日 2 回 5 日間反復皮下投与、並びに SOM LAR (20, 40, 又は 60 mg) を単回筋肉内投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価し欧米人の成績と比較することを目的とした、単一施設、非盲検、ランダム化試験である。SOM LAR を単回投与したときの血漿中濃度推移及び PK パラメータを、それぞれ Figure 2-3 及び Table 2-5 に示す。SOM SC の単回及び反復、並びに SOM LAR を単回投与後の SOM の曝露量は用量にほぼ比例して増加した。また、年齢及び体重を共変量として SOM SC 及び SOM LAR の曝露量を中国人と欧米人で比較した結果、中国人の PK は欧米人と同様であり、臨床的に問題となる PK の民族差はないと考えられた。

Figure 2-3 中国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 (B2116 試験)



Source: 5.3.3.1-4-B2116 試験-Figure 14.2-1.3.4

Table 2-5 中国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 (B2116 試験)

	20 mg N=15	40 mg N=14	60 mg N=13
Cmax,p1 (ng/mL)	6.7412 ± 2.53827	9.4126 ± 3.24518	11.8811 ± 2.93743
Tmax,p1 (hr)	12.00 (4.00-24.0)	12.00 (8.00-24.0)	24.00 (8.00-24.0)
Cmax,p2 (ng/mL)	6.062 ± 1.5136	12.043 ± 4.8247	19.623 ± 5.2705
Tmax,p2 (hr)	384.0 (288-480)	432.0 (240-528)	480.0 (240-624)
AUClast (ng·hr/mL)	3109.568 ± 668.9424	6025.559 ± 1716.3421	9513.967 ± 2392.3445
AUCinf (ng·hr/mL)	3260.100 ± 719.6311	6273.904 ± 1776.7977	9915.195 ± 2595.8239
T1/2 (hr)	443.229 ± 202.2792	375.739 ± 140.6346	399.003 ± 137.3959
CL/F (L/hr)	6.391 ± 1.2722	6.829 ± 1.7555	6.421 ± 1.6177
Vz/F (L)	3894.694 ± 1541.0798	3673.951 ± 1601.9693	3582.582 ± 1180.7795
Relative BA ^{a)}	1.183 ± 0.2264	1.197 ± 0.2161	1.319 ± 0.3473

Source: 5.3.3.1-4-B2116 試験-Table 14.2-2.1.1a, 14.2-2.1.6, Table 14.2-2.1.7

平均値 ± 標準偏差 ; Tmax は中央値 (範囲)

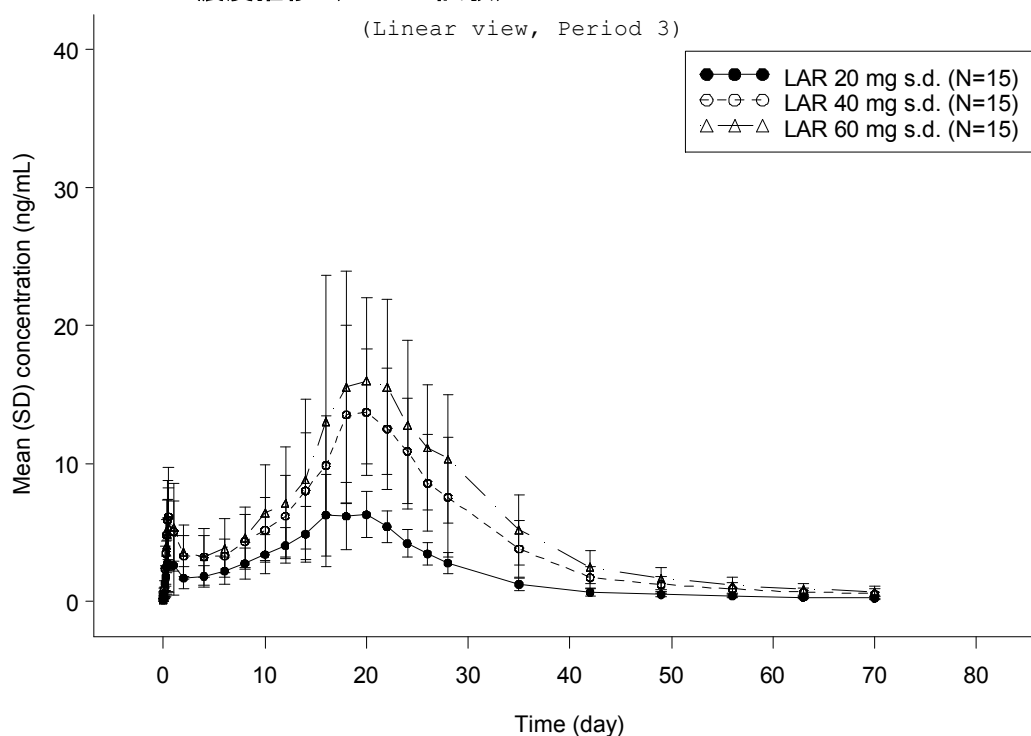
AUCinf, AUClast, Cmax,p1, Cmax,p2 は実際の投与量を用いて補正した (Dose-adjusted parameter = (parameter / actual dose) * planned dose)

a) 相対 BA (SOM LAR/SOM SC)

C2112 試験 (台湾人健康被験者)

C2112 試験は、台湾人健康被験者 45 名を対象に、SOM SC (300, 600, 又は 900 µg) を単回及び 1 日 2 回 5 日間反復皮下投与、並びに SOM LAR (20, 40, 又は 60 mg) を単回筋肉内投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価し欧米人の成績と比較することを目的とした、単一施設、非盲検、ランダム化試験である。SOM LAR を単回投与したときの血漿中濃度推移及び PK パラメータを、それぞれFigure 2-4及びTable 2-6に示す。SOM SC の単回及び反復、並びに SOM LAR を単回投与後の SOM の曝露量は用量にほぼ比例して増加した。また、年齢及び体重を共変量として SOM SC 及び SOM LAR の曝露量を台湾人と欧米人で比較した結果、台湾人の PK は欧米人と同様であり、臨床的に問題となる PK の民族差はないと考えられた。

Figure 2-4 台湾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 (C2112 試験)



Source: 5.3.3.1-5-C2112 試験-Figure 14.2-1.3.3

Table 2-6 台湾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 (C2112 試験)

	20 mg N=15	40 mg N=15	60 mg N=15
Cmax,p1 (ng/mL)	2.8133 ± 2.05370	6.1864 ± 2.88762	5.8263 ± 3.50630
Tmax,p1 (hr)	12.00 (10.00-24.08)	10.00 (8.00-24.05)	12.00 (10.00-24.70)
Cmax,p2 (ng/mL)	6.885 ± 2.5438	13.962 ± 5.2317	18.695 ± 9.1562
Tmax,p2 (hr)	480.000 (384-576.22)	480.417 (432-840)	480.400 (384.37-624.28)
AUClast (ng·hr/mL)	3190.099 ± 682.0256	6675.877 ± 2046.1662	8573.369 ± 3019.5591
AUCinf (ng·hr/mL)	3300.486 ± 709.9787	6943.536 ± 2167.9480	8950.648 ± 3013.2265
T1/2 (hr)	319.497 ± 96.2653	335.721 ± 118.3006	391.641 ± 203.3237
CL/F (L/hr)	6.265 ± 1.0683	6.115 ± 1.3043	7.191 ± 1.6029
Vz/F (L)	2844.359 ± 841.1047	2842.705 ± 931.3775	4137.511 ± 2200.8882
Relative BA ^{a)}	1.062 ± 0.2498	0.970 ± 0.1353	1.080 ± 0.3121

Source: 5.3.3.1-5-C2112 試験-Table 14.2-2.1.1a, 14.2-2.1.6

平均値 ± 標準偏差 ; Tmax は中央値 (範囲)

AUCinf, AUClast, Cmax,p1, Cmax,p2 は実際の投与量を用いて補正した (Dose-adjusted parameter = (parameter / actual dose) * planned dose)

a) 相対 BA (SOM LAR/SOM SC)

2.2.3 外国人での代謝プロファイル及びマスバランス試験（B2112 試験）

B2112 試験は、外国人健康被験者 4 名を対象に、 ^{14}C 標識 SOM SC 600 μg を単回皮下投与したときの代謝プロファイル及びマスバランスを検討することを目的とした、単一施設、非盲検試験である。 ^{14}C 標識 SOM SC 600 μg を単回投与したときの、血漿中の未変化体及び放射能の PK パラメータを Table 2-7 に示す。血漿中の放射能及び未変化体の $\text{T}_{1/2}$ は、それぞれ 211 時間及び 7.8 時間であった。AUC0-24h の放射能に対する未変化体の比は 108%であったことから、投与 24 時間までの血漿中に代謝物はほとんど生成しないと考えられる。

SOM SC 投与後 10 日間で総放射能の 55.9%が回収され、尿及び糞中でそれぞれ 7.63%及び 48.3%であった。代謝プロファイルの検討から、尿及び糞中に回収された放射能の大部分は SOM の未変化体であり、循環血中の代謝物は検出されなかった。本試験の結果から、SOM は主に肝クリアランスにより消失し、腎クリアランスの寄与は小さいことが示唆された。

Table 2-7 外国人健康被験者に ^{14}C 標識 SOM SC を単回皮下投与したときの血漿中 PK パラメータ（B2112 試験）

放射能		未変化体	
PK パラメータ	平均値 $\pm$ 標準偏差	PK パラメータ	平均値 $\pm$ 標準偏差
Cmax (ngEq/mL)	16.6 $\pm$ 5.28	Cmax (ng/mL)	18.1 $\pm$ 6.66
Tmax (hr)	0.5 (0.25-0.5) ^{a)}	Tmax (hr)	0.25 (0.25-0.50) ^{a)}
$\text{T}_{1/2}$ (hr)	211 $\pm$ 87.3	$\text{T}_{1/2}$ (hr)	7.8 $\pm$ 0.78
AUCinf (ngEq·hr/mL)	93.3 $\pm$ 20.6	AUCinf (ng·hr/mL)	73.8 $\pm$ 21.4
AUC0-24h (ngEq·hr/mL)	62.9 ^{b)}	AUC0-24h (ng·hr/mL)	68.0 $\pm$ 19.8

Source: 5.3.3.1-3-B2112 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.2-2.1.1, Table 11-6

a) 中央値（範囲）、b) 平均値

2.3 薬物相互作用試験

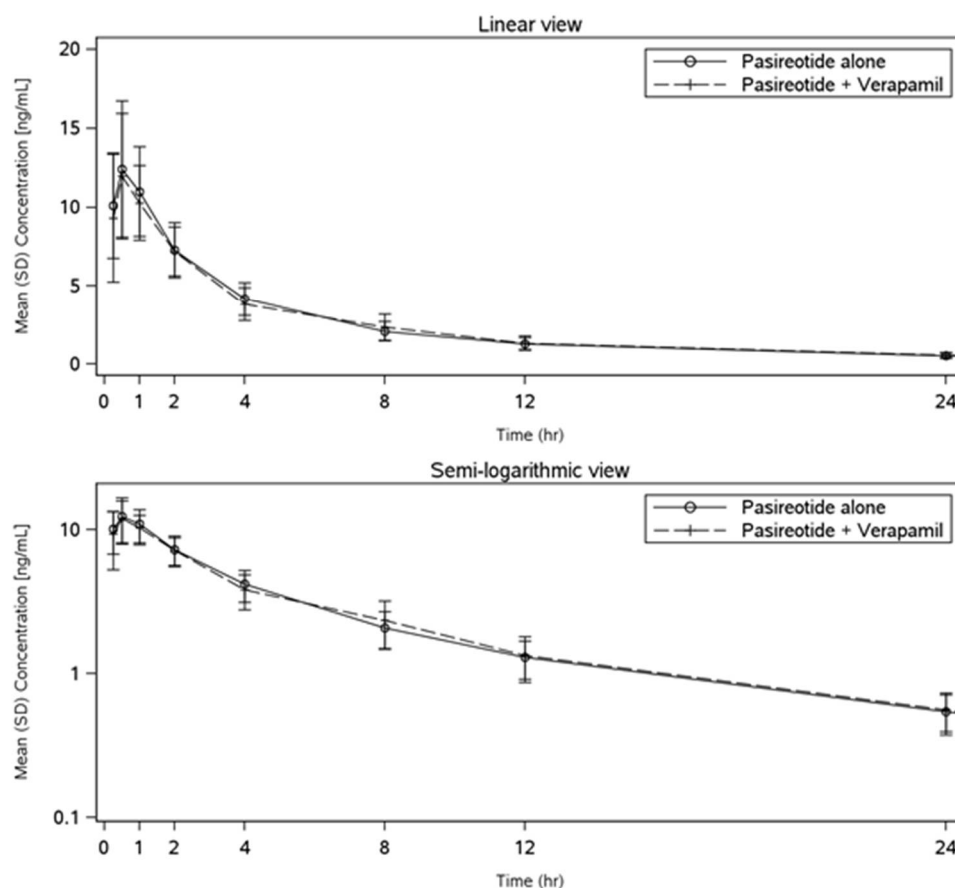
2.3.1 ベラパミルとの相互作用試験（B2127 試験）

B2127 試験は、外国人健康被験者 42 名を対象に、SOM SC 600 μg を単独又は P-gp 阻害剤であるベラパミル 240 mg（徐放製剤 [slow release, SR] 又は即放性製剤 [immediate release, IR]）と併用投与し、SOM の PK に及ぼすベラパミルの影響を検討する、単一施設、非盲検、単シークエンス、クロスオーバー試験である。Day 1 に SOM SC を単独皮下投与したのち、Day 15～24 にベラパミルを反復経口投与及び Day 18 に SOM SC を単回併用投与した。なお、試験開始時はベラパミル IR の 1 日 2 回 10 日間の併用投与を計画していたが、AV ブロックの発現が予想を上回る頻度であったため、ベラパミル SR の 1 日 1 回 10 日間の併用投与に変更した。

SOM SC を単独又はベラパミル SR と併用投与した場合の SOM の血漿中濃度推移（投与後 24 時間）を Figure 2-5 に、PK パラメータを Table 2-8 に示す。SOM 単独投与時に対するベラパミル SR 併用投与時の幾何平均比は、Cmax では 0.98（90%信頼区間 [CI] : 0.91～1.06）、AUClast で

は 0.97 (90%CI : 0.90~1.04) , AUCinf では 0.98 (90%CI : 0.92~1.05) であり, SOM の曝露量にベラパミル併用投与の影響は認められなかった。

Figure 2-5 外国人健康被験者に SOM SC 単独又はベラパミル SR と併用投与したときの SOM の血漿中濃度推移 (B2127 試験)



Source: 5.3.3.4-1-B2127 試験-Figure 14.2-3.1a

Table 2-8 外国人健康被験者に SOM SC 単独又はベラパミル SR と併用したときの SOM の PK パラメータ (B2127 試験)

PK パラメータ (単位)	投与	n	調整幾何平均値	幾何平均値の比 (P+V/P)		
				比	90%CI	
					下限	上限
Cmax (ng/mL)	P	17	12.07			
	P + V	17	11.87	0.98	0.91	1.06
AUClast (ng·hr/mL)	P	17	64.73			
	P + V	17	62.64	0.97	0.90	1.04
AUCinf (ng·hr /mL)	P	17	68.58			
	P + V	17	67.42	0.98	0.92	1.05

Source: 5.3.3.4-1-B2127 試験-Table 14.2-1.1

投与 P: SOM SC 600 µg 単独, 投与 P+V: SOM SC 600 µg とベラパミル SR 240 mg 併用

2.4 特別な患者集団での薬物動態

SOM はヒト ADME 試験 (B2112 試験) で主に糞中に排泄され、主に肝クリアランス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 の薬物動態に及ぼす肝機能障害 (B2114 試験) 及び腎機能障害 (B2126 試験) の影響について評価した。

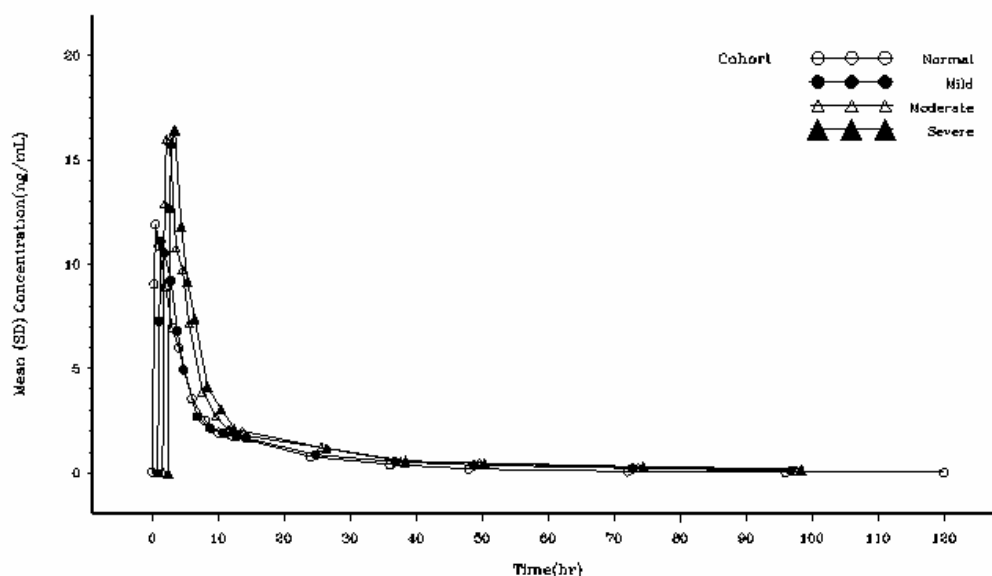
2.4.1 肝機能障害患者 (B2114 試験)

B2114 試験は、肝機能障害の程度が異なる外国人被験者 34 名を対象に SOM SC 600 µg を単回皮下投与したときの PK 及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、非盲検試験である。本試験には、健康被験者及び Child-Pugh 分類に基づく軽度、中等度及び重度肝機能障害患者を組み入れた。

各群の血漿中濃度推移を Figure 2-6 に、PK パラメータを Table 2-9 に示す。健康被験者と比べて、軽度、中等度、及び重度の肝機能障害患者の曝露量は、AUC_{inf} でそれぞれ 12%、56%、及び 42% 増加、C_{max} でそれぞれ 3%、46%、及び 33% 増加した。

また、年齢、BMI 及びアルブミンが PK に影響を及ぼす因子であると考えられたため、これらの要因で補正したときの PK パラメータを Table 2-10 に示す。その結果、健康被験者と比べて、軽度、中等度、及び重度の肝機能障害患者の曝露量は、AUC_{inf} でそれぞれ 8%、60%、及び 79% 増加、C_{max} でそれぞれ 7%、67%、及び 69% 増加した。

Figure 2-6 外国人健康被験者及び肝機能障害患者に SOM SC を単回皮下投与したときの平均血漿中濃度推移 (B2114 試験)



Source: 5.3.3.3-1-B2114 試験-Figure 14.2-3.1

Normal : 健康被験者 (n=12) , Mild : 軽度 (n=6) , Moderate : 中等度 (n=7) , Severe : 重度 (n=6)

Table 2-9 外国人健康被験者及び肝機能障害患者に SOM SC を単回皮下投与したときの PK パラメータ (B2114 試験 ; 補正なし)

PK パラメータ					幾何平均比	90% CI	
(単位)	コホート	n	幾何平均	比較		下限	上限
AUCinf (ng·hr/mL)	健康被験者	12	88.9				
	軽度	6	100.0	軽度/健康被験者	1.12	0.85	1.48
	中等度	6	138.9	中等度/健康被験者	1.56	1.18	2.06
	重度	6	125.9	重度/健康被験者	1.42	1.07	1.87
AUClast (ng·hr/mL)	健康被験者	12	83.2				
	軽度	6	91.9	軽度/健康被験者	1.10	0.84	1.46
	中等度	7	120.2	中等度/健康被験者	1.44	1.11	1.88
	重度	6	116.3	重度/健康被験者	1.40	1.06	1.85
Cmax (ng/mL)	健康被験者	12	11.4				
	軽度	6	11.8	軽度/健康被験者	1.03	0.72	1.47
	中等度	7	16.6	中等度/健康被験者	1.46	1.04	2.04
	重度	6	15.2	重度/健康被験者	1.33	0.93	1.90
CL/F (L/hr)	健康被験者	12	6.7				
	軽度	6	6.0	軽度/健康被験者	0.89	0.67	1.17
	中等度	6	4.3	中等度/健康被験者	0.64	0.49	0.84
	重度	6	4.8	重度/健康被験者	0.71	0.54	0.93

Source: 5.3.3.3-1-B2114 試験-Table 14.2-1.1a

コホートを固定効果として ANOVA で解析

Table 2-10 外国人健康被験者及び肝機能障害患者に SOM SC を単回皮下投与したときの PK パラメータ (B2114 試験 ; 年齢, BMI 及びアルブミンで補正)

PK パラメータ					幾何平均比	90% CI	
(単位)	コホート	n	幾何平均	比較		下限	上限
AUCinf (ng·hr/mL)	健康被験者	12	85.2				
	軽度	6	92.2	軽度/健康被験者	1.08	0.84	1.39
	中等度	6	135.9	中等度/健康被験者	1.60	1.13	2.26
	重度	6	152.3	重度/健康被験者	1.79	1.30	2.46
AUClast (ng·hr/mL)	健康被験者	12	81.0				
	軽度	6	86.7	軽度/健康被験者	1.07	0.82	1.40
	中等度	7	115.7	中等度/健康被験者	1.43	1.00	2.03
	重度	6	135.6	重度/健康被験者	1.67	1.19	2.35
Cmax (ng/mL)	健康被験者	12	10.5				
	軽度	6	11.2	軽度/健康被験者	1.07	0.75	1.53
	中等度	7	17.5	中等度/健康被験者	1.67	1.04	2.68
	重度	6	17.7	重度/健康被験者	1.69	1.08	2.66
CL/F (L/hr)	健康被験者	12	7.0				
	軽度	6	6.5	軽度/健康被験者	0.93	0.72	1.18
	中等度	6	4.4	中等度/健康被験者	0.63	0.44	0.89

PK パラメータ		n	幾何平均	比較	幾何平均比	90% CI	
(単位)	コホート					下限	上限
	重度	6	3.9	重度/健康被験者	0.56	0.41	0.77

Source: 5.3.3.3-1-B2114 試験-addendum Table EU066-02

コホートを固定効果、年齢、BMI 及びベースライン時のアルブミン値（対数化）を共変量として ANOVA で解析

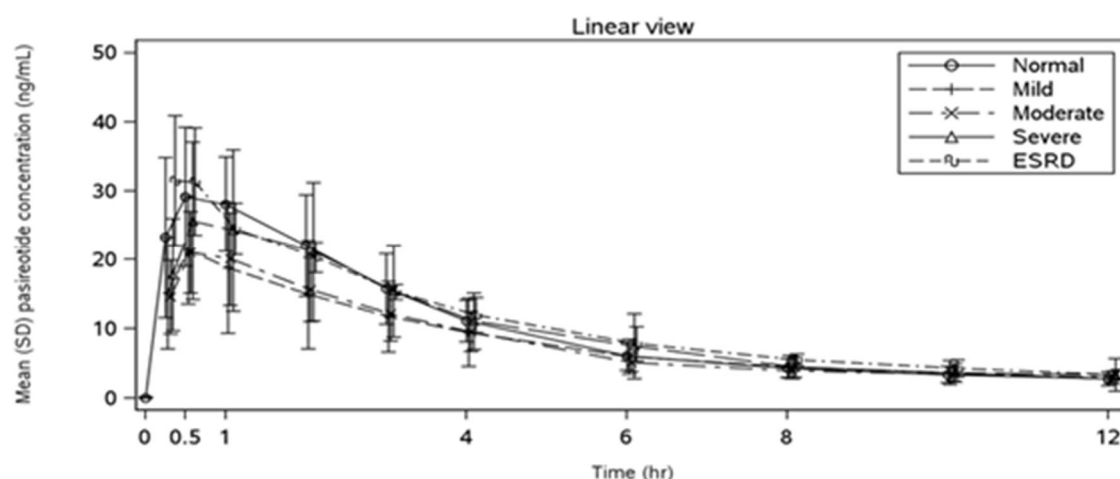
2.4.2 腎機能障害患者（B2126 試験）

B2126 試験は、腎機能障害の程度が異なる外国人被験者 50 名を対象に SOM SC 900 µg を単回皮下投与したときの PK 及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、非盲検試験である。本試験には、健康被験者及び推算糸球体濾過量（eGFR）に基づき軽度、中等度、重度及び末期腎疾患（end-stage renal disease, ESRD）の腎機能障害患者を組み入れた。

各群の血漿中濃度推移を Figure 2-7 に、PK パラメータを Table 2-11 に示す。腎機能障害患者と健康被験者の PK プロファイルは同様であった。健康被験者に対する、軽度、中等度、重度、及び ESRD の腎機能障害患者の曝露量の比は、AUClast でそれぞれ 0.77, 0.85, 1.08 及び 1.21, Cmax でそれぞれ 0.69, 0.70, 0.81 及び 1.05 であった。ESRD では曝露量が増加する傾向はあるものの、PK パラメータの個体間変動（幾何平均の CV% として約 17%~75%）を考慮すると、臨床的な影響はないと考えられる。腎クリアランス（CLr）は CL/F の 6% 以下であり、総クリアランスに対する腎クリアランスの寄与は小さいことが確認された。

また、年齢、性別、及び体重が PK に影響を及ぼす因子であると考えられたため、これらの要因で補正したときの PK パラメータを Table 2-12 に示す。その結果、健康被験者に対する、軽度、中等度、重度及び ESRD の腎機能障害患者の曝露量の比は、AUClast でそれぞれ 0.76, 0.82, 1.11 及び 1.30, Cmax でそれぞれ 0.72, 0.77, 0.81 及び 0.90 であり、補正なしの結果と同様であった。

Figure 2-7 外国人健康被験者及び腎機能障害患者に SOM SC を単回皮下投与したときの血漿中濃度推移（B2126 試験）



Source: 5.3.3.3-2-B2126 試験-Figure 14.2-1.1

平均値 ± 標準偏差

Normal : 健康被験者 (n=19) , Mild : 軽度 (n=8) , Moderate : 中等度 (n=8) , Severe : 重度 (n=8) , ESRD : 末期腎疾患 (n=4)

Table 2-11 外国人健康被験者及び腎機能障害患者に SOM SC を単回皮下投与したときの PK パラメータ (B2126 試験 ; 補正なし)

PK パラメータ					幾何平均比	90% CI	
(単位)	コホート	n	幾何平均	比較		下限	上限
AUCinf (ng·hr/mL)	健康被験者	16	189.12				
	軽度	8	145.34	軽度/健康被験者	0.77	0.62	0.95
	中等度	8	160.12	中等度/健康被験者	0.85	0.69	1.04
	重度	7	180.41	重度/健康被験者	0.95	0.77	1.19
	ESRD	4	226.52	ESRD/健康被験者	1.20	0.91	1.57
AUClast (ng·hr/mL)	健康被験者	19	179.29				
	軽度	8	138.49	軽度/健康被験者	0.77	0.61	0.98
	中等度	8	152.2	中等度/健康被験者	0.85	0.67	1.07
	重度	8	193.36	重度/健康被験者	1.08	0.85	1.36
	ESRD	4	216.91	ESRD/健康被験者	1.21	0.89	1.64
Cmax (ng/mL)	健康被験者	19	30.29				
	軽度	8	20.79	軽度/健康被験者	0.69	0.53	0.88
	中等度	8	21.31	中等度/健康被験者	0.70	0.55	0.90
	重度	8	24.48	重度/健康被験者	0.81	0.63	1.04
	ESRD	4	31.79	ESRD/健康被験者	1.05	0.76	1.45
CL/F (L/hr)	健康被験者	16	4758.81				
	軽度	8	6192.26	軽度/健康被験者	1.30	1.06	1.60
	中等度	8	5620.83	中等度/健康被験者	1.18	0.96	1.46
	重度	7	4988.55	重度/健康被験者	1.05	0.84	1.30
	ESRD	4	3973.11	ESRD/健康被験者	0.83	0.64	1.09
CLr (L/hr)	健康被験者	19	0.21				
	軽度	8	0.34	軽度/健康被験者	1.58	1.07	2.33
	中等度	8	0.17	中等度/健康被験者	0.79	0.53	1.17
	重度	8	0.08	重度/健康被験者	0.39	0.26	0.58
	ESRD	4	0.06	ESRD/健康被験者	0.27	0.16	0.45

Source: 5.3.3.3-2-B2126 試験-Table 14.2-2.1b

コホートを固定効果として ANOVA で解析

Table 2-12 外国人健康被験者及び腎機能障害患者に SOM SC を単回皮下投与したときの PK パラメータ (B2126 試験 ; 年齢, 性別及び体重で補正)

PK パラメータ					幾何平均比	90% CI	
(単位)	コホート	n	幾何平均	比較		下限	上限
AUCinf (ng·hr/mL)	健康被験者	16	184.09				
	軽度	8	143.26	軽度/健康被験者	0.78	0.64	0.95
	中等度	8	159.18	中等度/健康被験者	0.86	0.70	1.08
	重度	7	182.14	重度/健康被験者	0.99	0.81	1.21

PK パラメータ					幾何平均比	90% CI	
(単位)	コホート	n	幾何平均	比較		下限	上限
AUClast (ng·hr/mL)	ESRD	4	230.54	ESRD/健康被験者	1.25	0.97	1.62
	健康被験者	19	178.03				
	軽度	8	135.26	軽度/健康被験者	0.76	0.61	0.95
	中等度	8	146.75	中等度/健康被験者	0.82	0.64	1.05
	重度	8	197.64	重度/健康被験者	1.11	0.89	1.39
Cmax (ng/mL)	ESRD	4	231.48	ESRD/健康被験者	1.30	0.96	1.76
	健康被験者	19	29.6				
	軽度	8	21.27	軽度/健康被験者	0.72	0.58	0.90
	中等度	8	22.65	中等度/健康被験者	0.77	0.60	0.97
	重度	8	24.12	重度/健康被験者	0.81	0.65	1.02
CL/F (L/hr)	ESRD	4	26.67	ESRD/健康被験者	0.90	0.67	1.21
	健康被験者	16	4888.8				
	軽度	8	6282.49	軽度/健康被験者	1.29	1.05	1.57
	中等度	8	5653.86	中等度/健康被験者	1.16	0.93	1.44
	重度	7	4941.27	重度/健康被験者	1.01	0.82	1.24
CLr (L/hr)	ESRD	4	3903.91	ESRD/健康被験者	0.80	0.62	1.03
	健康被験者	19	0.22				
	軽度	8	0.34	軽度/健康被験者	1.56	1.06	2.30
	中等度	8	0.17	中等度/健康被験者	0.80	0.53	1.22
	重度	8	0.08	重度/健康被験者	0.38	0.26	0.56
	ESRD	4	0.06	ESRD/健康被験者	0.29	0.17	0.48

Source: 5.3.3.3-2-B2126 試験- Table 14.2-2.1a

コホートを固定効果、年齢、性別及び体重（対数化）を共変量として ANOVA で解析

2.5 Thorough QT 試験

B2113 試験

本試験は、外国人健康被験者 158 名を対象に SOM SC を最大耐用量（MTD）で皮下投与したときの QTcF 間隔への影響を検討することを目的とした、単一施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ及び実薬対照試験であった。本試験は 2 つのパートで構成され、パート 1 ではプラセボ対照で SOM SC を用量漸増（900, 1200, 1500, 1800, 1950, 2100 µg, 1 日 2 回 5 日間投与）し MTD を 1950 µg に決定した。パート 2 はプラセボ及び実薬対照（モキシフロキサシン塩酸塩）の並行群間、3 期クロスオーバー試験であり、SOM SC を MTD（1950 µg, 1 日 2 回 5 日間投与）で投与したときの QTcF 間隔への影響を検討した。SOM SC 1950 µg 投与時の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量の SOM SC とプラセボの差の平均値（90%CI）は投与 2 時間後が最も大きく、17.5（15.53, 19.38）msec であった。

SOM SC 1950 µg 反復投与後の定常状態 Cmax（平均値 ± 標準偏差）はパート 1（n=6）及びパート 2（n=84）で、それぞれ 80.3 ± 15.8 ng/mL 及び 67.5 ± 27.5 ng/mL であった。

B2125 試験

本試験は、外国人健康被験者 112 名を対象に、SOM SC を 600 及び 1950 µg の用量で反復皮下投与（1 日 2 回 5 日間）したときの QTcI 間隔への影響を評価することを目的とした、単一施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ及び実薬対照（モキシフロキサシン塩酸塩）、クロスオーバーの QT/QTc 試験である。本試験では QTcI をより適切に評価するため、24 時間ホルターモニタリングを用いて心電図データを採取した。

QTcI 間隔のベースラインからの平均変化量の SOM SC とプラセボの差は、SOM SC 600 µg, 1950 µg とともに、投与 2 時間後が最も大きかった。プラセボとの差の平均値（90%CI）は SOM SC 600 µg では 13.19（11.38, 15.01）msec, SOM SC 1950 µg では 16.12（14.30, 17.95）msec であった。同様に、QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量の SOM SC とプラセボの差の平均値（90%CI）は投与 2 時間後が最も大きく、SOM SC 600 及び 1950 µg でそれぞれ 11.77（10.04, 13.50）msec 及び 14.04（12.30, 15.78）msec であった。本試験で得られた QT/QTc 間隔の結果は B2113 試験と同様であった。

SOM SC 600 µg（n=105）及び 1950 µg（n=103）反復投与後の定常状態 C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 24.3 ± 7.20 ng/mL 及び 80.6 ± 25.3 ng/mL であった。

2.6 患者を対象とした試験

2.6.1 日本人先端巨大症患者を対象とした第 II 相試験（C1202 試験）

本試験は、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 mg, 40 mg, 及び 60 mg を月 1 回（28 日ごとに 1 回）12 ヶ月間投与した際の有効性、安全性、PK 及び PK/PD を評価する、多施設共同、非盲検、ランダム化、第 II 相試験であった。なお、本試験では、3 ヶ月及び 7 ヶ月の時点で有効性を考慮した増量が、その他の時点では安全性を考慮した減量が認められていた。

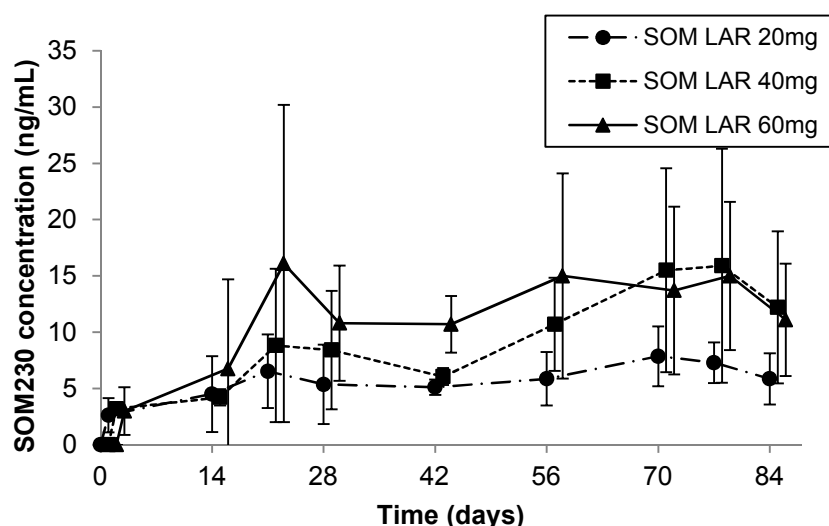
2.6.1.1 PK

日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者 33 名に、SOM LAR 20, 40 及び 60 mg を月 1 回 3 ヶ月間反復投与したときの SOM 血漿中濃度時間推移を Figure 2-8 に、PK パラメータを Table 2-13 に示す。2 回及び 3 回投与後のトラフ濃度は同程度であり、SOM 濃度は 3 回の投与後にほぼ定常状態に達したと考えられる。また、投与開始から 12 ヶ月後までの個体別トラフ濃度推移は、3 回投与後は概ね一定に推移した（5.3.5.2-1-C1202 試験-Figure 16.2.5-50）。反復投与後のトラフ濃度の累積比（C_{trough} day 28, 3rd inj / C_{trough} day 28, 1st inj ; 平均値 ± 標準偏差）は 20, 40 及び 60 mg でそれぞれ 1.33 ± 0.530, 1.85 ± 1.17 及び 1.64 ± 1.41 であり、投与量間で同様であった。

SOM LAR を 3 回反復投与したときのトラフ濃度の CV% は、20 mg で 38.9%～62.6%, 40 mg で 38.7%～62.6%, 60 mg で 44.8%～60.8% であり、いずれの用量も個体間変動は大きかった。SOM LAR 1 回投与後のトラフ濃度、3 回投与後のトラフ濃度、及び 3 回投与後の C_{max} についてパワ

ーモデルを用いて用量比例性を検討した結果、傾き (β) の点推定値は 0.606~0.685 であり、いずれも 1 を下回った。

Figure 2-8 日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者に SOM LAR 20, 40, 及び 60 mg を月 1 回 3 ヶ月間反復筋肉内投与したときの SOM 血漿中濃度時間推移 (C1202 試験)



Source: 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2 -7.1 より作図

平均値 ± 標準偏差

Table 2-13 日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者に SOM LAR 20, 40, 及び 60 mg 反復筋肉内投与後の PK パラメータ (C1202 試験)

PK parameter (単位)	SOM LAR 20 mg	SOM LAR 40 mg	SOM LAR 60 mg
Ctrough day 28, 1st inj (ng/mL)	4.58 (5.36 ± 3.35) N=11	6.82 (8.41 ± 5.26) N=11	9.77 (10.8 ± 5.12) N=11
Ctrough day 28, 2nd inj (ng/mL)	4.84 (5.86 ± 2.38) N=11	9.47 (10.7 ± 4.14) N=10	12.4 (15.0 ± 9.12) N=11
Ctrough day 28, 3rd inj (ng/mL)	5.64 (5.85 ± 2.28) N=9	12.2 (12.2 ± 6.75) N=8	9.96 (11.1 ± 4.99) N=8
Cmax, 1st inj (ng/mL)	7.89 (7.19 ± 3.48) N=11	7.10 (10.3 ± 7.25) N=11	16.0 (17.0 ± 13.7) N=11
Cmax, 3rd inj (ng/mL)	7.55 (8.23 ± 2.35) N=9	14.2 (17.3 ± 9.61) N=8	13.4 (16.2 ± 7.12) N=8
累積比 ^a	1.21 (1.33 ± 0.530) N=9	1.71 (1.85 ± 1.17) N=8	1.40 (1.64 ± 1.41) N=8

Source: 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 2-13-7.3

中央値 (平均値 ± 標準偏差), a: 累積比 (Ctrough day 28, 3rd inj / Ctrough day 28, 1st inj)

休薬及び減量後のデータを除外した

2.6.1.2 PK/PD

SOM 濃度と GH 並びに SOM 濃度と IGF-1 の関係を inhibitory sigmoid Emax model を用いて解析した。推定されたベースライン値 (Emax) の中央値は、GH は約 11 µg/L、IGF-1 は約 568 µg/L であった。GH の最大抑制率及び EC50 の中央値 (平均値 ± 標準偏差) は、それぞれ 81.86% (76.07 ± 20.58%) 及び 1.56 ng/mL (2.76 ± 4.27 ng/mL) であった。IGF-1 の最大抑制率及び EC50 の中央値 (平均値 ± 標準偏差) は、それぞれ 65.21% (66.18 ± 21.67%) 及び 4.79 ng/mL (8.87 ± 20.73 ng/mL) であった。

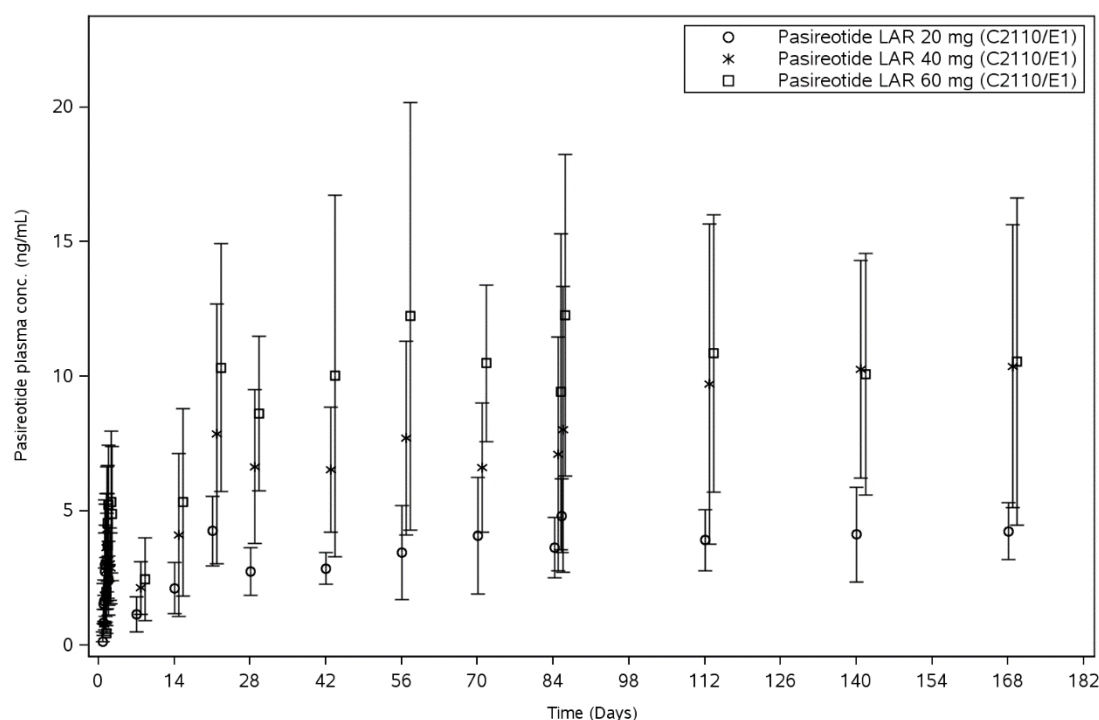
2.6.2 外国人先端巨大症患者を対象とした第 I 相試験 (C2110 及び C2110E1 試験)

本試験は、先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者を対象に、SOM LAR 20 mg, 40 mg, 及び 60 mg を月 1 回 (28 日ごとに 1 回) 投与した際の PK, 安全性及び忍容性を評価する、多施設共同、非盲検、ランダム化、第 I 相試験であった。被験者の組入れ、並びに PK 及び安全性の評価は、被験者の疾患別 (先端巨大症又は神経内分泌腫瘍) にそれぞれの患者集団で実施した。以下に先端巨大症患者の結果のみ記載する。なお、本試験では 3 回目投与までは増減量を許容しなかった。

2.6.2.1 PK

SOM LAR 投与後の PK を評価するため、1 回目投与では投与前、投与 2, 4, 6, 8, 10, 24, 26, 168 (Day 8), 336 (Day 15), 及び 504 (Day 22) 時間後、2 回目投与では投与前及び 336 時間後、3 回目投与では投与前、投与 336, 及び 672 (Day 29) 時間後、以降は 28 日ごとに PK 検体を測定した。外国人先端巨大症患者 35 名に、SOM LAR 20, 40 及び 60 mg を月 1 回 (28 日ごとに 1 回) 6 ヶ月間反復投与したときの SOM 血漿中濃度時間推移を Figure 2-9 に示す (C2110 及び C2110E1 試験)。SOM の血漿中濃度推移より、月 1 回 (28 日ごとに 1 回) 3 回の SOM LAR 投与後に定常状態に達することが示唆された。また、継続投与試験 (C2110E1 試験) の個体別トラフ濃度推移より、用量変更のなかった大部分の患者では SOM トラフ濃度が一定で推移することが確認された (5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Figure 16.2.6-1.1)。SOM の曝露量は個体間変動が大きいものの、用量にほぼ比例して増加すると考えられた (5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.2-1.3)。SOM LAR 3 回投与後の SOM のトラフ濃度 (C_{trough} day28, 3rd inj) の中央値 (平均値 ± 標準偏差) は、20 mg, 40 mg, 及び 60 mg 群で、それぞれ 3.10 (3.77 ± 1.94) ng/mL, 7.12 (7.16 ± 3.13) ng/mL, 13.0 (13.3 ± 8.9) ng/mL であった。SOM LAR の反復投与後に SOM 濃度の顕著な累積は認められなかった。

Figure 2-9 外国人先端巨大症患者に SOM LAR 20, 40, 及び 60 mg を月 1 回 6 ヶ月間反復投与したときの SOM 血漿中濃度時間推移 (C2110 及び C2110E1 試験)



Source: 5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.2-1.1, 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 3-7 より作図

平均値 ± 標準偏差

2.6.2.2 PK/PD

SOM 濃度と GH 並びに SOM 濃度と IGF-1 の関係を inhibitory sigmoid Emax model を用いて解析した。推定されたベースライン値 (Emax) の中央値は、GH は約 11 $\mu\text{g/L}$ 、IGF-1 は約 569 $\mu\text{g/L}$ であった。最大抑制率の中央値は、GH は約 86%、IGF-1 は約 62%であった。EC50 の中央値は、GH では 1.53 ng/mL、IGF-1 では 4.23 ng/mL であった。先端巨大症患者において、SOM LAR 投与後の inhibitory sigmoid Emax model から得られた GH のパラメータ推定値 (最大抑制率及び EC50 の中央値) は、B2201 試験での SOM SC 投与後のパラメータ推定値 (奏効例及び非奏効例で、最大抑制率がそれぞれ約 90%及び約 74%、EC50 がそれぞれ 1.32 及び 2.51 ng/mL) と同程度であり、SOM LAR と SOM SC で GH に対する薬理学的作用は同様であることが示された。

2.6.3 外国人先端巨大症患者を対象とした第 III 相試験 (C2305 試験)

本試験は、薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象に SOM LAR 及びオクトレオチド LAR を投与したときの有効性、安全性、PK 及び PK/PD を比較することを目的とした、多施設共同、盲検、ランダム化、第 III 相試験であった。

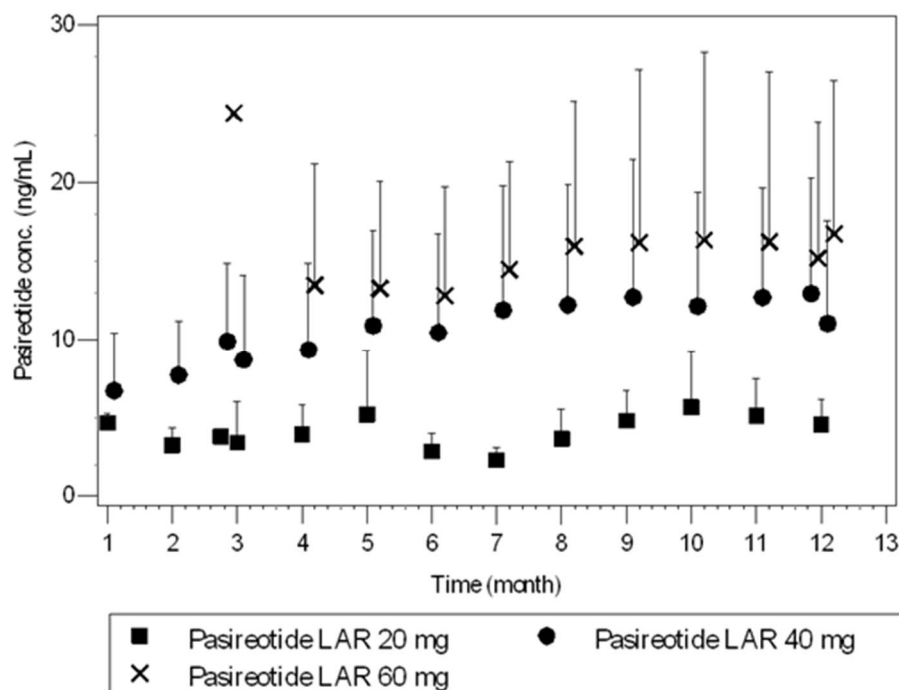
2.6.3.1 PK

SOM LAR 及びオクトレオチド LAR 投与後の PK を評価するため、月 1 回（28 日ごとに 1 回）投与の 2（Day 29）～13 回目投与（Day 337）の投与前のすべての時点で PK 検体を測定した。薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者 165 名に、SOM LAR 20, 40, 及び 60 mg を月 1 回（28 日ごとに 1 回）12 ヶ月間反復投与したときの SOM 血漿中濃度時間推移を Figure 2-10 に、トラフ濃度の要約統計量を Table 2-14 に示す。なお、本試験の開始用量は 40 mg であるが、3 ヶ月及び 7 ヶ月の時点では有効性を考慮した増量を許容しており、また時点にかかわらず安全性を考慮した減量を許容した。本試験においても、SOM 濃度は初めの 3 回の投与の間はわずかに上昇し、3 ヶ月以降はほぼ定常状態に達した。2～4 ヶ月の間のトラフ濃度の上昇はわずかであった。7 ヶ月の時点で用量が固定された後は SOM トラフ濃度は 9 ヶ月で定常状態に達し、コア期の試験終了時の 12 ヶ月までほぼ一定に推移した。初回投与時の SOM トラフ濃度との比較から、定常状態トラフ濃度の累積比は 2 倍未満であった。

SOM の定常状態トラフ濃度（先行する 3 回の SOM LAR 投与で用量変更又は休薬がなかった 3 回投与後のトラフ濃度）は、評価した用量範囲（20～60 mg）で用量にほぼ比例して増加した（3.5.2 項）。

線形混合効果モデルを用いて SOM の定常状態トラフ濃度に関する共変量を検討した結果、体重、性別、及びベースライン GGT が SOM トラフ濃度の有意な共変量であった。推定されたパラメータより、体重が 40 kg 減少した場合にトラフ濃度が約 39% 増加し、GGT が倍増した場合にはトラフ濃度が約 13% 増加することが示唆された。また、体重及び GGT が同じである場合、男性に比べ女性のトラフ濃度は約 30% 高いと考えられた。体重が統計学的に有意な共変量でなかったことを除き、これらの所見はオクトレオチドでも同様であった。

Figure 2-10 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者に SOM LAR 20, 40 及び 60 mg を月 1 回 12 ヶ月間反復投与したときの SOM 血漿中濃度時間推移 (C2305 試験, GCP 違反除外)



Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Figure PMDA1.1-Q1_PK1

平均値 ± 標準偏差

Day 78 及び Day 330 で Cmax に相当する投与後 21 ± 2 日の時点の PK 検体を測定した

Table 2-14 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者に SOM LAR 20, 40 及び 60 mg を月 1 回 12 ヶ月間反復投与したときの SOM 血漿中トラフ濃度 (C2305 試験, GCP 違反除外)

Day	SOM LAR 20 mg (ng/mL)		SOM LAR 40 mg (ng/mL)		SOM LAR 60 mg (ng/mL)	
	N	平均値 ± 標準偏差	N	平均値 ± 標準偏差	N	平均値 ± 標準偏差
Day 29	5*	4.65 ± 0.645	140	6.71 ± 3.661	NA	NA
Day 57	5	3.26 ± 1.130	129	7.72 ± 3.477	NA	NA
Day 85	2	3.39 ± 2.659	128	8.70 ± 5.411	NA	NA
Day 113	3	3.93 ± 1.858	84	9.33 ± 5.511	49	13.48 ± 7.750
Day 141	4	5.22 ± 4.077	75	10.88 ± 6.086	53	13.28 ± 6.826
Day 169	3	2.87 ± 1.101	68	10.47 ± 6.270	52	12.79 ± 6.896
Day 197	3	2.29 ± 0.857	66	11.88 ± 7.930	54	14.48 ± 6.901
Day 225	3	3.65 ± 1.865	61	12.23 ± 7.692	64	15.97 ± 9.180
Day 253	4	4.80 ± 1.957	57	12.72 ± 8.735	59	16.19 ± 10.956
Day 281	5	5.66 ± 3.606	59	12.14 ± 7.210	52	16.37 ± 11.909
Day 309	5	5.10 ± 2.375	52	12.71 ± 6.956	57	16.23 ± 10.865

Day	SOM LAR 20 mg (ng/mL)		SOM LAR 40 mg (ng/mL)		SOM LAR 60 mg (ng/mL)	
	N	平均値 ± 標準偏差	N	平均値 ± 標準偏差	N	平均値 ± 標準偏差
Day 337	4	4.54 ± 1.634	44	11.05 ± 6.552	49	16.76 ± 9.760

Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q1_PK1

薬物濃度、投与量及び投与後時間情報の欠如、並びに前の投与からの期間が 28 ± 2 日間の範囲を超える場合はデータから除外した

*: 試験開始時に 5 名の患者が誤って SOM LAR 20 mg の投与を受けた。

2.6.3.2 PK/PD

• 有効性 PD パラメータに関する PK/PD

SOM 並びにオクトレオチドの血漿中濃度と、GH 及び IGF-1 との PK/PD 解析から、曝露量が高いほど GH 及び IGF-1 の抑制は大きくなることが示された。

SOM 並びにオクトレオチド濃度と、GH 及び IGF-1 との関係を母集団解析の手法により検討した結果、いずれも inhibitory Emax model によって記述可能であった。ベースラインの GH 及び IGF-1 のみが Emax model パラメータの有意な共変量であった。GH の最大抑制率の推定値は、SOM LAR 群 (85%) とオクトレオチド LAR 群 (84%) で同程度であった。この結果は、有効性の主要な副次評価項目である GH が $2.5 \mu\text{g/L}$ 未満の被験者の割合が、SOM LAR 群 とオクトレオチド LAR 群とで同様であったことを反映している。Emax model で推定された IGF-1 の最大抑制率は、オクトレオチド LAR 群 (58%) が SOM LAR 群 (74%) より低かったことから、オクトレオチド LAR は高用量においても SOM LAR の IGF-1 に対する有効性を上回らないことが示唆された。

• 安全性 PD パラメータに関する PK/PD

PK と QT 間隔の解析では、比較的平坦な関係性が示された (5.3.5.1-1-C2305 試験-Figure 14.2-24.1~Figure 14.2-24.4)。全体として、SOM 及びオクトレオチドの曝露量と QTcF 又は QTcB の間で、臨床的に問題となる作用は認められなかった。

PK と空腹時血糖 (FPG) 及び HbA1c の関係を解析した結果、高血糖発現の可能性は、SOM では血漿中トラフ濃度の上昇に伴う血糖上昇が示唆されたが、オクトレオチドでは明確な関係は認められなかった。同様に、SOM 血漿中濃度の上昇に伴って、米国糖尿病学会 (ADA) のカテゴリー分類での重症度が悪化するリスクが増加した。PK と FPG 及び HbA1c との関係は、SOM とオクトレオチドで傾向は類似していたが、高血糖に関するオッズ比は SOM の方が高かった。

2.6.4 外国人先端巨大症患者を対象とした第 III 相試験 (C2402 試験)

本試験は、SSA (オクトレオチド LAR 又はランレオチド) による薬物前治療でコントロール不良な先端巨大症患者を対象に、SOM LAR 40 mg 及び SOM LAR 60 mg 投与と、オクトレオチド LAR 30 mg 又はランレオチド 120 mg 投与とを比較する、多施設共同、ランダム化、並行群間 3 群比較第 III 相試験であった。投与薬 (SOM LAR, オクトレオチド LAR, 又はランレオチド) は

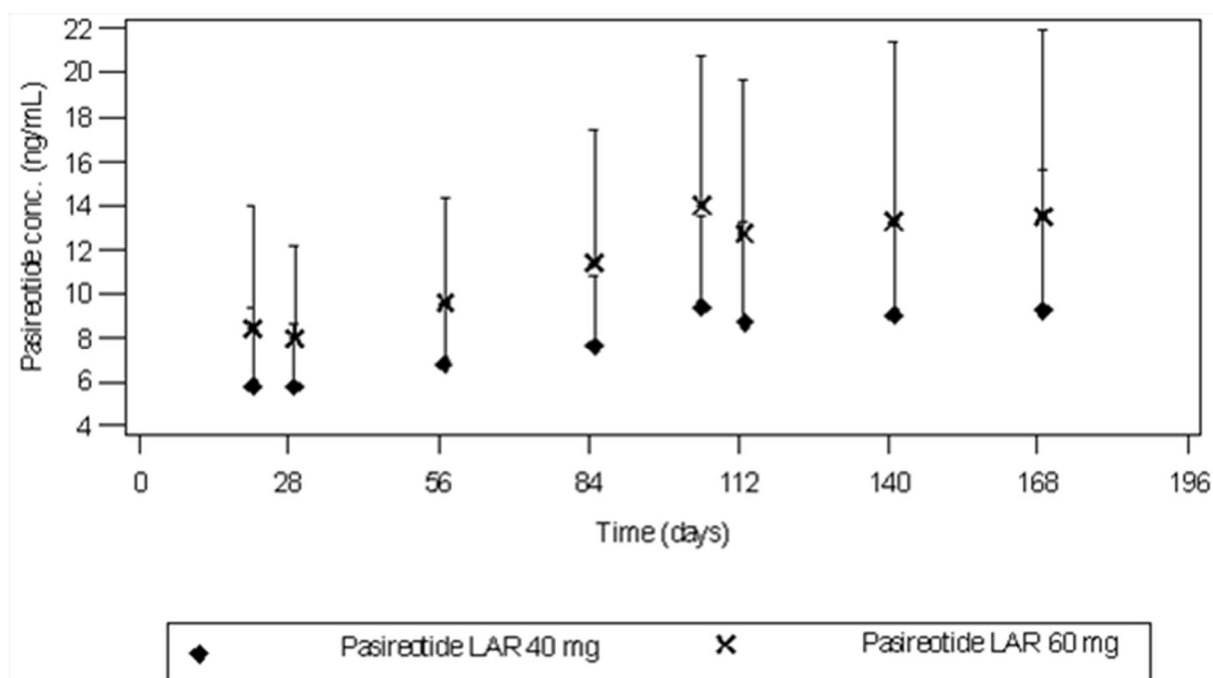
非盲検下とし、SOM LAR の用量（40 又は 60 mg）は二重盲検下で投与した。なお、本試験では安全性を考慮した減量が認められていた。

2.6.4.1 PK

SOM LAR 投与後の PK を評価するため、月 1 回（28 日ごとに 1 回）投与の 6 回投与後（Day 169）までの投与前のすべての時点、並びに 1 及び 4 回投与後の C_{max} に相当する Day 22 の時点で PK 検体を測定した。SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者 130 名を対象に SOM LAR 40 及び 60 mg を月 1 回 6 ヶ月間反復投与したときの SOM 血漿中濃度推移を Figure 2-11 に、トラフ濃度の要約統計量を Table 2-15 に示す。SOM の血漿中濃度は、月 1 回（28 日ごとに 1 回）3 回の SOM LAR 投与後に定常状態に達し、6 ヶ月までほぼ一定に推移した。定常状態トラフ濃度（先行する 3 回の SOM LAR 投与で用量変更又は休薬がなかった 3 回投与後のトラフ濃度）から、SOM の曝露量は、評価した用量範囲（40～60 mg）において用量にほぼ比例して増加し（3.5.2 項）、PK の個体内及び個体間変動は、中～高程度であった。SOM LAR 反復投与後の SOM 濃度より、初回投与に対する定常状態の SOM 濃度の比（累積比）は 2 倍未満、定常状態でのトラフ濃度（Day 113）に対するピーク濃度（Day 105）の比は 1.5 倍未満であった。

線形混合効果モデルを用いて SOM の定常状態トラフ濃度に関する共変量を検討した結果、性別、年齢、及びベースラインの総ビリルビンは、SOM の定常状態トラフ濃度の統計学的に有意な共変量であった。推定されたパラメータより、年齢が 40 歳（対象集団での範囲）高くなった場合に定常状態トラフ濃度が約 29%増加し、総ビリルビンが倍増した場合に定常状態トラフ濃度は 17%増加することが示唆された。年齢及びベースラインの総ビリルビンが同じ場合、男性に比べ女性の定常状態トラフ濃度は約 51%高いことが示された。しかしながら、共変量の影響が最大 51%であるのに対して、PK の個体間変動（CV%）が最大 76.3%であることを考慮すると（3.4 項）、臨床上問題となるものではないと考えられた。

Figure 2-11 SSA コントロール不良の外国人先端巨大症患者に SOM LAR 40 及び 60 mg を月 1 回 6 ヶ月間反復投与したときの SOM 血漿中濃度時間推移 (C2402 試験)



Source: 5.3.5.1-2-C2402 試験-Figure 14.2-6.1

平均値 ± 標準偏差

Table 2-15 SSA コントロール不良の外国人先端巨大症患者に SOM LAR 40 及び 60 mg を月 1 回 6 ヶ月間反復投与したときの SOM 血漿中濃度 (C2402 試験)

Day/Week	SOM LAR 40 mg (ng/mL)		SOM LAR 60 mg (ng/mL)	
	N	平均値 (標準偏差)	N	平均値 (標準偏差)
Day 21 / Week 3*	60	5.83 (3.534)	59	8.43 (5.522)
Day 29 / Week 4	61	5.77 (2.840)	60	7.98 (4.220)
Day 57 / Week 8	61	6.76 (2.755)	59	9.58 (4.755)
Day 85 / Week 12	59	7.61 (3.226)	58	11.53 (6.014)
Day 105 / Week 15*	55	9.37 (4.109)	58	13.97 (6.866)
Day 113 / Week 16	60	8.84 (4.474)	57	12.73 (6.904)
Day 141 / Week 20	56	9.11 (4.081)	57	13.26 (8.144)
Day 169 / Week 24	60	9.24 (6.372)	59	13.50 (8.473)

Source: 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.1

*: Cmax に相当する時点

2.6.4.2 PK/PD

• 有効性 PD パラメータに関する PK/PD

SOM の血漿中濃度と GH 及び IGF-1 には明確な PK/PD relationship が認められ、曝露量が高いほど GH と IGF-1 の抑制は大きくなることが示された。

SOM の血漿中濃度と、GH 及び IGF-1 との PK/PD 関係を母集団解析の手法により検討した結果、いずれも inhibitory Emax model によって記述可能であった。ベースラインの GH と IGF-1 のみが、Emax model パラメータの有意な共変量であった。推定された GH の最大抑制率は 83%、Ceffective (GH が 2.5 µg/L 未満に低下する SOM 濃度) は 12.28 ng/mL であった。GH の抑制に比べて、IGF-1 の最大抑制率 (67%) は低く、IGF-1 の Ceffective (42.30 ng/mL, IGF-1 が基準値上限 [ULN] 未満に低下する SOM 濃度) は GH より大きかった。この結果は、IGF-1 に比べ GH でより高い有効性が認められたことと一致した。

SOM の血漿中濃度と GH, IGF-1, 及び GH+IGF-1 の正常化の確率との PK/PD relationship は、繰り返し測定値の解析を伴うロジスティック回帰モデルにより検討した。SOM トラフ濃度が 40 mg から 60 mg への増量に相当する 1.5 倍に上昇した場合、GH, IGF-1, 及び GH + IGF-1 の正常化の確率は、ベースラインの GH と IGF-1 の影響の補正後、それぞれ 44%, 51%, 及び 54% であった。

SSA コントロール不良の先端巨大症患者に対して、Emax model とロジスティック回帰分析の両方で正の SOM の曝露量-反応関係が認められ、SOM LAR 40 mg 群に比べて SOM LAR 60 mg 群で奏効率が高かった臨床所見を裏付ける結果であった。

• 安全性 PD パラメータに関する PK/PD

FPG 及び HbA1c に関する PK/PD 解析の結果から、ADA のカテゴリー分類で、ベースライン後の最高カテゴリー又は最終時点のカテゴリーがベースラインと比べて悪化するオッズ比は、SOM のトラフ濃度の上昇に伴って高くなることが示された。さらに、繰り返し測定値の解析を伴うロジスティック回帰モデルによる解析から、対数化したベースライン時 FPG の平均値で補正したとき、SOM トラフ濃度の 1.5 倍の上昇により (40 mg から 60 mg への増量に相当)、高血糖のオッズ比は 36% 上昇することが示唆された (3.8.3 項)。

SOM LAR の曝露量と QTcF 又は QTcB のベースラインからの変化量との PK/安全性解析から、臨床上問題となる作用は示されなかった。

肝酵素パラメータである AST, ALT, 総ビリルビン, GGT, ALP 及びアルブミンの PK/安全性解析から、SOM LAR 濃度はこれらの肝酵素パラメータ値に対して臨床上問題となる影響はないことが示された。

2.6.5 外国人先端巨大症患者を対象とした第 I 相試験 (SOM SC, B2103 試験)

本試験は、外国人先端巨大症患者 12 名を対象に、SOM SC 100 µg 及び 250 µg, オクトレオチド SC 100 µg を単回皮下投与したときの循環血中の GH を比較することを目的とした、単一施設、二重盲検、ランダム化、クロスオーバー試験であった。

本試験は、スクリーニング期、コントロール日、投与期、試験完了評価日の 4 期で構成された。投与期は 3 期で構成され、被験者は各期の治験薬投与日 (Day 1, 8, 15) に SOM SC 100 µg, 250 µg 又はオクトレオチド SC 100 µg のいずれかを投与された。

SOM の母集団 PK 解析を実施した結果、SOM の PK は線形であり、CL/F は年齢に依存し 42 歳の患者の CL/F は 8.0 L/h と推定された (5.3.5.4-3-B2103 試験-PK/PD report)。SOM SC 投与の臨床試験成績から母集団 PK 解析により推定した健康被験者の CL/F 値 (7.65 L/h, 5.3.3.5-1-SOM SC HV popPK report, 3.8 項) と同程度であったことから、SOM SC の PK は健康被験者と先端巨大症患者で類似していることが示唆された。SOM SC 投与後の終末相 $T_{1/2}$ は 11.8 時間であった。SOM 濃度と GH 抑制作用の関係を inhibitory sigmoid Emax model を用いて解析した結果、年齢及び性別のいずれも SOM による GH の抑制作用に対して明らかな影響を及ぼさなかった。

2.6.6 外国人先端巨大症患者を対象とした第 II 相試験 (SOM SC, B2201 試験)

本試験は、外国人先端巨大症患者 60 名を対象に、SOM SC 200 μ g, 400 μ g, 及び 600 μ g を 1 日 2 回 28 日間反復投与したときの有効性、安全性、PK 及び PK/PD を評価することを目的とした、多施設共同、非盲検、ランダム化、クロスオーバー試験であった。

SOM SC 1 日 2 回投与により投与 2 週間後には定常状態に達し、4 週間の投与期間中定常状態は維持された。200~600 μ g の用量範囲で曝露量は用量にほぼ比例して増加した。200~600 μ g の用量で GH 及び IGF-1 が正常化した割合は 12.7%~31.5%であり、用量が高くなるにつれて奏効率が高くなる傾向が認められた。

奏効例 (GH が 2.5 μ g/L 以下かつ IGF-1 が性別・年齢別の基準値範囲内) 及び非奏効例それぞれについて、SOM 濃度と GH 値の PK/PD 関係を inhibitory sigmoid Emax model を用いて解析した (Table 2-16)。非奏効例と比べ、奏効例では GH の最大抑制率が高く (中央値として 89.7%及び 74.0%)、 EC_{50} 値及びベースライン GH 値は低い傾向があった。奏効例の GH 値が 2.5 μ g/L に達する SOM 濃度の平均値 (標準偏差) は 5.09 (4.19) ng/mL と推定された。

Table 2-16 先端巨大症患者に SOM SC 200, 400 及び 600 μ g を 1 日 2 回反復皮下投与したときの PK/PD パラメータ (B2201 試験, 奏効例及び非奏効例)

パラメータ	奏効例 (n=20)	非奏効例 (n=36 ^a)
Emax (μ g/L)	10.0 (12.5 $\pm$ 10.5)	21.2 (50.2 $\pm$ 99.7)
EC_{50} (ng/mL)	1.32 (1.89 $\pm$ 1.54)	2.51 (4.08 $\pm$ 6.48)
E0 (μ g/L)	0.94 (0.98 $\pm$ 0.69)	4.49 (15.2 $\pm$ 44.0)
γ	1.66 (3.20 $\pm$ 3.54)	3.60 (5.08 $\pm$ 3.66)
Ceffective (ng/mL)	3.52 (5.09 $\pm$ 4.19)	NA
Emax - E0 (μ g/L)	8.50 (11.5 $\pm$ 10.5)	11.9 (35.0 $\pm$ 68.9)
GH 抑制率 (%)	89.7 (88.8 $\pm$ 9.2) ^b	74.0 (70.0 $\pm$ 21.4)

Source: 5.3.5.4-1-B2201 試験-Table 14.2.2-3.1, Table 14.2.2-3.2

中央値 (平均値 $\pm$ 標準偏差)

a) 非奏効例 2 例 (0031_00010 及び 0041_00002) はフィッティング不良のため PK/PD パラメータの要約統計から除外した

b) 奏効例と非奏効例で統計的に有意 ($P < 0.001$)

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 バイオアベイラビリティ

非臨床試験成績より、SOM SC の絶対 BA はラット及びサルでそれぞれ 107%及び約 100%であった [2.6.4-3.3 項]。また、ヒト及び動物のミクロソーム並びに肝細胞で SOM の代謝安定性は高く (2.1.2 項) , ヒト ADME 試験で血漿中に代謝物は認められなかった (2.2.3 項) ことを踏まえると、SOM SC 投与後のヒトの絶対 BA はほぼ 100%であると考えられる。

外国人 (C2101 試験, 主に欧米人) , 中国人 (B2116 試験) 及び台湾人 (C2112 試験) の健康被験者を対象に SOM SC 及び SOM LAR を単回投与したときの相対 BA はほぼ 100%であったことから (2.2.2 項) , SOM LAR の絶対及び相対 BA はほぼ 100%であると考えられる。

3.2 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。

3.3 単回投与

健康男性被験者を対象に SOM LAR を単回筋肉内投与したときの PK パラメータを Table 3-1 に示す (C2101, C2111, B2116, C2112 及び G1101 試験)。SOM LAR を単回投与後の PK プロファイルは、投与日の初期のバースト相の薬剤放出 ($C_{max,p1}$) を示した後、投与 2~7 日目に低下し、投与 20 日前後に緩やかに上昇した後 ($C_{max,p2}$) , 緩やかに消失する。なお、健康被験者に SOM SC を皮下投与したときの CL/F は 4.3~9.0 L/h (B2113 試験 [900~2100 µg bid] 4.3~7.6 L/h, B2125 試験 [600~1950 µg bid] 5.1~5.6 L/h, C2101 試験 [300 µg 単回投与] 9.0 ± 2.7 L/h) であり、SOM LAR の CL/F (4.5~8.5 L/h, Table 3-1) と同程度であった。

健康被験者を対象に SOM LAR を単回投与したときの個体間変動 (CV%) は、 $C_{max,p2}$ で 20.0%~70.5%, AUCinf で 10.9%~41.0%であり (5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 3-4) , SOM SC と比較したときの相対 BA はすべての試験でほぼ 100%であった。

Table 3-1 健康被験者を対象に SOM LAR 10~60 mg を単回投与後の PK パラメータ (C2101 試験 [外国人 (主に欧米人)] , C2111 試験 [外国人 (主に欧米人)] , B2116 試験 [中国人] , C2112 試験 [台湾人] , G1101 試験 [日本人])

試験	用量 (mg)	N	$C_{max,p1}$ (ng/mL)	$C_{max,p2}$ (ng/mL)	AUCinf (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)	相対 BA ^a
C2101 ^b	40	5	6.1 ± 3.9 (63.9)	9.6 ± 5.1 (53.4)	4959 ± 1068 (21.5)	8.5 ± 2.4 (28.0)	1.48 ± 0.15 (10.2)
	60	5	5.5 ± 1.2 (21.8)	15.8 ± 3.3 (20.8)	7971 ± 651 (8.2)	7.6 ± 0.6 (8.1)	1.33 ± 0.23 (17.4)
C2111 ^b	60	110	8.0 ± 5.7 (70.6)	20.0 ± 7.4 (37.0)	10394 ± 3091 (29.7)	6.2 ± 1.7 (27.4)	NA
B2116 ^b	20	15	6.7 ± 2.5 (37.7)	6.1 ± 1.5 (25.0)	3260 ± 720 (22.1)	6.4 ± 1.3 (19.9)	1.18 ± 0.23 (19.1)

試験	用量 (mg)	N	Cmax,p1 (ng/mL)	Cmax,p2 (ng/mL)	AUCinf (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)	相対 BA ^a
	40	14	9.4 ± 3.2 (34.5)	12.0 ± 4.8 (40.1)	6274 ± 1777 (28.3)	6.8 ± 1.8 (25.7)	1.20 ± 0.22 (18.1)
	60	13	11.9 ± 2.9 (24.7)	19.6 ± 5.3 (26.9)	9915 ± 2596 (26.2)	6.4 ± 1.6 (25.2)	1.32 ± 0.35 (26.3)
C2112 ^b	20	15	2.8 ± 2.1 (73.0)	6.9 ± 2.5 (36.9)	3300 ± 710 (21.5)	6.3 ± 1.1 (17.1)	1.15 ± 0.27 (23.3)
	40	15	6.2 ± 2.9 (46.7)	14.0 ± 5.2 (37.5)	6944 ± 2168 (31.2)	6.1 ± 1.3 (21.3)	1.06 ± 0.16 (15.0)
	60	15	5.8 ± 3.5 (60.2)	18.7 ± 9.2 (49.0)	8951 ± 3013 (33.7)	7.2 ± 1.6 (22.3)	1.14 ± 0.36 (31.8)
G1101 ^c	10	8	1.7 ± 0.4 (22.0)	4.4 ± 1.1 (24.5)	1953 ± 272 (13.9)	5.2 ± 0.7 (13.3)	NA
	20	8	3.1 ± 1.6 (52.4)	8.2 ± 1.7 (20.6)	4069 ± 1184 (29.1)	5.2 ± 1.3 (24.9)	NA
	40	8	10.6 ± 4.1 (38.5)	19.8 ± 10.4 (52.4)	10259 ± 4844 (47.2)	4.5 ± 1.5 (33.9)	NA
	60	8	9.7 ± 4.4 (45.0)	29.0 ± 9.0 (30.9)	13395 ± 1468 (11.0)	4.5 ± 0.5 (10.8)	NA

Source: 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 3-3

平均値 ± 標準偏差 (CV%), NA: 該当せず

a) 相対 BA = (AUCinf,LAR/LAR dose)/(AUCinf,sc/sc dose)

b) C2101, C2111, B2116 及び C2112 試験の PK パラメータ (AUCinf, Cmax,p1, Cmax,p2) は実際の投与量で補正した

c) G1101 試験の PK パラメータ (AUCinf, Cmax,p1, Cmax,p2) は実際の投与量を測定しなかったため計画された投与量に基づく

3.4 反復投与

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 PK を評価した。SOM 濃度は 3 回の投与後にほぼ定常状態に達し、その後一定に推移した。トラフ濃度の累積係数は 2 未満であった。また、C2402 試験において、定常状態のトラフ濃度 (Day 113) に対するピーク濃度 (Day 105) の比を評価した結果、その比は 1.5 倍未満であった。

SOM 濃度の個体間変動 (CV%) は、C1202 試験で 38.7%~62.6% (5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-7.2), C2110/C2110E1 試験で 46.9%~76.3% (5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.2-1.2), C2305 試験で 3.5%~78.4% (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q1_PK1), C2402 試験で 40.8%~69.0% (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.1) であり、先端巨大症患者での SOM LAR 投与後の SOM 濃度の個体間変動は大きかった。また、SOM LAR 20, 40 及び 60 mg を反復投与したときの SOM 濃度 (定常状態のトラフ濃度) の個体内変動を、線形混合モデルの残差より推定した。SOM 濃度の個体内変動 (CV%) は、C2110/C2110E1 試験で 35.5% (5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 3-26), C2305 試験で 33.9% (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q1_PK5), C2402 試験で 26.4% (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.4) であり、先端巨大症患者の SOM 濃度の個体内変動は中程度であった。

3.5 線形性

3.5.1 健康被験者（SOM LAR 単回投与）

健康被験者を対象に SOM LAR を単回投与（10～60 mg）した 5 つの臨床試験（C2101, C2111, B2116, C2112, 及び G1101 試験）成績を併合し、パワーモデルで用量比例性を検討した（Table 3-2）。AUCinf の傾きは 1.04 であり、90%CI は事前に設定した用量比例性の基準（0.88～1.12）内であった。同様に、C_{max,p2} の傾きは 1.03 であり 90%CI の上限（1.13）が用量比例性の基準（0.88～1.12）をわずかに逸脱したのみであった。したがって、健康被験者を対象に SOM LAR を 10～60 mg の用量で単回投与したときの C_{max,p2} 及び AUCinf は用量にほぼ比例して増加した。

Table 3-2 健康被験者を対象に SOM LAR 10～60 mg を単回投与したときのパワーモデルの傾き（C2101 試験, C2111 試験, B2116 試験, C2112 試験及び G1101 試験の併合解析）

PK パラメータ	傾き（推定値）	90% CI 下限*	90% CI 上限*
C _{max,p2} (ng/mL)	1.03	0.93	1.13
AUCinf (ng·hr/mL)	1.04	0.96	1.11

Source: 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 3-18

*: 10～60 mg の用量範囲で用量比例性を示すための傾きの 90%CI は 0.88～1.12

3.5.2 先端巨大症患者（SOM LAR 月 1 回反復投与）

日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象に SOM LAR 20, 40, 及び 60 mg を月 1 回 3 ヶ月間反復投与したときの PK パラメータから、パワーモデルを用いて用量比例性を検討した（5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-7.4）。その結果、傾きの点推定値は 0.606～0.685 であった（2.6.1 項）。C1202 試験は用量比例性を検討するために十分な検出力を持つ例数ではなかった。また、最高用量 60 mg の投与群は他の用量群に比べ男性の割合が高く（11 例中 9 例）、体重の平均値も他の用量群より約 10 kg 高かった。男性及び体重増加は PK の曝露量を減少させる要因と考えられることから（3.6.3 項, 3.6.4 項）、これらの要因により 60 mg の曝露量が低くなり、用量比例性の傾きが小さくなった可能性が考えられる。

薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者を対象に SOM LAR 20, 40, 及び 60 mg を月 1 回反復投与した C2305 試験の定常状態トラフ濃度（先行する 3 回の SOM LAR 投与で用量変更又は休薬がなかった 3 回投与後のトラフ濃度）から、パワーモデルを用いて線形性を評価した。傾きの点推定値（90%CI）は 1.27（1.14～1.40）であり、事前に規定した用量比例性の範囲（0.8～1.20）を逸脱した（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q1_PK2）。しかしながら、C2305 試験は SOM LAR 40 mg を開始用量として用量を増減するデザインであったため、20 mg の用量は 2～5 例のデータを元にしたものであり 20～60 mg の用量比例性を検討するために十分な検出力を持った解析ではなかった。20 mg 群の例数が少なかったこと及び用量比例性からのわずかな逸脱を考慮すると、SOM LAR は 20～60 mg の用量範囲で患者においても用量にほぼ比例すると考えられる。

同様に、SSA コントロール不良の外国人先端巨大症患者を対象に SOM LAR 40～60 mg を月 1 回反復投与した C2402 試験の定常状態トラフ濃度を用いて用量比例性を検討した。その結果、傾きの点推定値 (90%CI) は 0.935 (0.819～1.066) であり、事前に規定した用量比例性の範囲 (0.8～1.25) を満たした (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.5)。

以上より、探索的ではあるものの、先端巨大症患者を対象に SOM LAR を月 1 回反復投与したとき、SOM の PK は 20～60 mg の用量範囲でほぼ線形であると考えられた。

3.5.3 まとめ

健康被験者を対象に SOM LAR 10～60 mg を単回投与したときの $C_{max,p2}$ 及び AUC_{inf} は用量にほぼ比例して増加することが示された。また、先端巨大症患者においても、定常状態のトラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した。以上を踏まえ、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。

3.6 部分集団における薬物動態の比較

本項では、民族、年齢、性別、体重、腎機能障害及び肝機能障害が SOM の PK に及ぼす影響を検討した。

3.6.1 民族

健康被験者

SOM の PK に及ぼす民族の影響について検討するため、G1101 試験で得られた日本人の PK パラメータを、欧米人健康被験者を対象とした試験である C2101 試験及び C2111 試験の結果と比較した (Table 3-1)。例数が少なく、また個体間変動が大きいことから、詳細な比較はできないものの、日本人で C_{max} 及び AUC が高く、クリアランスが低い傾向がみられた。しかしながら、日本人におけるパラメータの個別値の分布はいずれも欧米人の分布とほぼ重なっており、60 mg 投与時のパラメータは欧米人の分布の範囲内であったことから、顕著な差はないものと考えられた。

日本人で C_{max} 及び AUC が高かった原因として、日本人の平均体重が欧米人に比較して小さいこと (日本人：61.9～65.9 kg、欧米人：81.1～81.2 kg) が考えられたことから、G1101 試験、C2101 試験及び C2111 試験のデータを併合し、民族 (日本人/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体重の影響を検討した。

Table 3-3には民族のみを共変量としたモデル、並びに民族及び体重を共変量としたモデルでの解析結果を示す。体重を組み込むことにより日本人と欧米人の差が小さくなったことから、PK の差には日本人と欧米人での体重差が影響していることが示唆された。しかし、体重を組み込んで依然として日本人で C_{max} 及び AUC が高く、クリアランスが低い傾向があることから、体重以外の要因が影響している可能性がある。しかしながら、SOM は CYP などの代謝酵素による代謝をほとんど受けないことから、代謝酵素の遺伝子多型の影響は受けないと考えられる。また、SOM LAR は筋肉内に注射することから、民族間での消化管での分解や吸収率、食事の影響の違

いの影響も受けない。このため、外因性及び内因性民族的要因において、体重以外で明らかに PK に影響を及ぼすと考えられる因子は不明である。

Table 3-3 日本人及び欧米人健康被験者に SOM LAR を単回筋肉内投与後の PK パラメータの比較（体重調整なし及びあり，日本人 [G1101 試験]，欧米人 [C2101 及び C2111 試験]）

PK パラメータ(単位)	比較	N	体重調整なし		N	体重調整あり	
			調整幾何平均	幾何平均値 ^a (90% CI)		調整幾何平均	幾何平均値 ^b (90% CI)
AUCinf (ng·hr/mL) ^c	J. 10 mg	8	1937.10		8	1755.19	
	J. 20 mg	8	3934.24		8	3533.18	
	J. 40 mg	8	8584.74		8	7946.88	
	W. 40 mg	5	5711.88		5	5861.97	
	J. 60 mg	8	14760.22		8	13615.79	
	W. 60 mg	112	9820.74		112	10043.61	
	J:W			1.50 (1.31~1.73)			1.36 (1.16~1.58)
Cmax,p2 (ng/mL) ^c	J. 10 mg	8	4.25		8	3.67	
	J. 20 mg	8	8.05		8	6.86	
	J. 40 mg	8	16.34		8	14.55	
	W. 40 mg	5	9.83		5	10.23	
	J. 60 mg	8	30.88		8	27.39	
	W. 60 mg	115	18.57		115	19.26	
	J:W			1.66 (1.39~1.99)			1.42 (1.17~1.73)
CL/F (L/hr)	J. 10 mg	8	5.16		8	5.70	
	J. 20 mg	8	5.08		8	5.66	
	J. 40 mg	8	4.66		8	5.03	
	W. 40 mg	5	7.00		5	6.82	
	J. 60 mg	8	4.06		8	4.41	
	W. 60 mg	112	6.11		112	5.97	
	J:W			0.67 (0.58~0.76)			0.74 (0.63~0.86)

Source: 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 3-13a, Table 3-13c

J: 日本人健康被験者; W: 欧米人健康被験者

a: 対数化した PK パラメータに対して用量及び地域を固定効果として，ANOVA を用いて点推定値及び 90%CI を算出した

b: 対数化した PK パラメータに対して用量及び地域を固定効果として，ANOVA を用いて点推定値及び 90%CI を算出した。対数化した体重を共変量に組み込んだ。調整幾何平均は，対数化した体重の全体の平均（4.34）に基づく。

c: C2101 及び C2111 試験の PK パラメータ（AUCinf, Cmax,p2）は実際の投与量で補正した。G1101 試験の PK パラメータ（AUCinf, Cmax,p2）は実際の投与量を評価しなかったため計画された投与量に基づく。

同様に，日本人を含むアジア人健康被験者（B2116, C2112 及び G1101 試験），並びに欧米人健康被験者（C2101 試験及び C2111 試験）のデータをそれぞれ併合し，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 の曝露量に及ぼす民族の影響を検討した。Table 3-4には民族のみを共変量としたモデル，並びに民族及び体重を共変量としたモデルでの解析結果を示す。

体重調整なしでの AUCinf, Cmax,p1, Cmax,p2 及び CL/F の欧米人に対するアジア人の比は，それぞれ 1.05, 1.21, 1.12 及び 0.95 であり，その 90%CI は事前に規定した民族差の判定基準 (0.7~1.43) を満たした。また，体重調整後のパラメータの点推定値はすべてのパラメータでほぼ 1 となり，その 90%CI は事前に規定した民族差の判定基準 (0.7~1.43) を満たした。

以上より，健康被験者を対象に SOM LAR を単回投与したときの PK にアジア人と欧米人で民族差は認められず，日本人と欧米人との比較においても明らかな違いは認められなかった。

Table 3-4 アジア人（中国人，台湾人，日本人の併合）及び欧米人健康被験者に SOM LAR を単回筋肉内投与後の PK パラメータの比較（体重調整なし及びあり，アジア人 [B2116, C2112 及び G1101 試験]，欧米人 [C2101 及び C2111 試験]）

PK パラメータ(単位)	比較	N	体重調整なし		N	体重調整あり	
			調整幾何平均	幾何平均値 ^a (90% CI)		調整幾何平均	幾何平均値 ^b (90% CI)
AUCinf (ng·hr/mL) ^c	A. 10 mg	8	1937.10		8	1815.07	
	A. 20 mg	38	3355.97		38	3168.29	
	A. 40 mg	37	6706.86		37	6381.98	
	W. 40 mg	5	6389.45		5	6649.58	
	A. 60 mg	36	10257.15		36	9848.31	
	W. 60 mg	112	9771.72		112	10261.26	
	A:W			1.05 (0.97~1.14)			0.96 (0.87~1.05)
Cmax,p2 (ng/mL) ^c	A. 10 mg	8	4.25		8	3.92	
	A. 20 mg	38	6.56		38	6.10	
	A. 40 mg	37	12.73		37	11.96	
	W. 40 mg	5	11.42		5	12.02	
	A. 60 mg	36	20.58		36	19.56	
	W. 60 mg	115	18.45		115	19.65	
	A:W			1.12 (1.00~1.24)			1.00 (0.88~1.12)
CL/F (L/hr)	A. 10 mg	8	5.16		8	5.51	
	A. 20 mg	38	5.96		38	6.31	
	A. 40 mg	37	5.96		37	6.27	
	W. 40 mg	5	6.26		5	6.02	
	A. 60 mg	36	5.85		36	6.09	
	W. 60 mg	112	6.14		112	5.85	
	A:W			0.95 (0.88~1.03)			1.04 (0.95~1.15)

Source: 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 3-16a, Table 3-16c

A: アジア人健康被験者; W: 欧米人健康被験者

a: 対数化した PK パラメータに対して用量, 体重, 及び地域を固定効果として, ANOVA を用いて点推定値及び 90%CI を算出した

b: 対数化した PK パラメータに対して用量, 体重, 及び地域を固定効果として, ANOVA を用いて点推定値及び 90%CI を算出した。対数化した体重を共変量に組み込んだ。調整幾何平均は, 対数化した体重の全体の平均 (4.28) に基づく。

c: C2101, C2111, B2116 及び C2112 試験の PK パラメータ (AUCinf, Cmax,p2) は実際の投与量で補正した。G1101 試験の PK パラメータ (AUCinf, Cmax,p2) は実際の投与量を評価しなかったため計画された投与量に基づく。

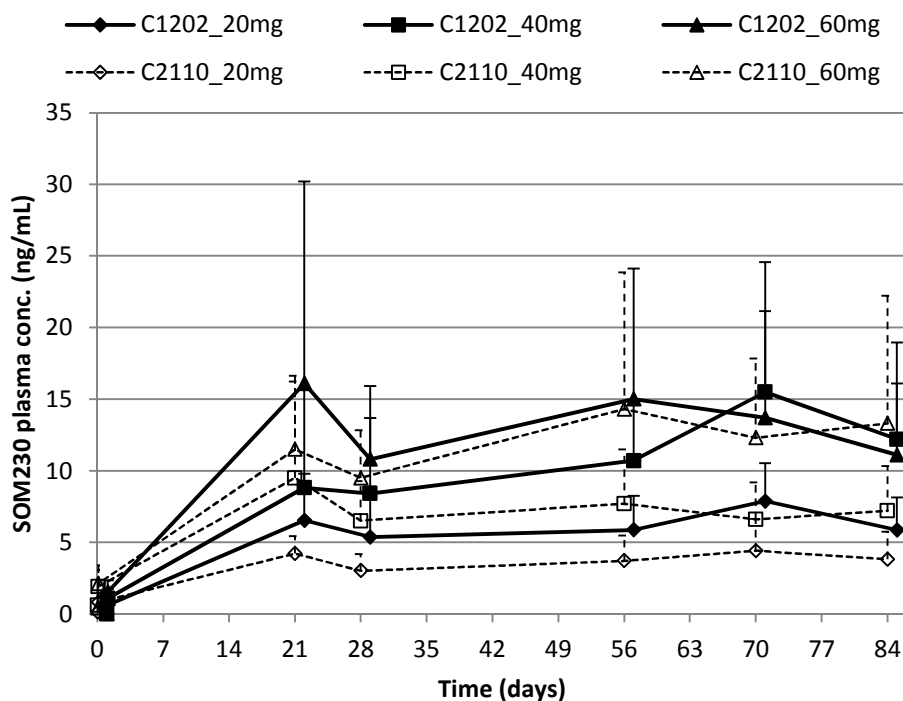
先端巨大症患者

日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象に 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。なお, C2110 試験に組み入れられた患者はすべて白人であった。投与 3 ヶ月までの SOM 濃度推移を Figure 3-1 に, 要約統計量を Table 3-5 に示す。日本人及び外国人患者のいずれも SOM 血漿中濃度の個体間変動は大きく, Day 57 及び Day 85 (トラフ濃度) の CV% は約 40% ~ 60% であった。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人の定常状態トラフ濃度 (C2305 及び C2402 試験, 白人被験者, Table 3-6) と比較した。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, 薬物治療歴のない (C2305 試験クロスオーバーまで) 及び SSA コントロール不良 (C2402 試験, C2305 試験クロスオーバー後及び C2402 試験の併合) の患者での SOM の定常状態トラフ濃度 (先行する 3 回の SOM LAR 投与で用量変更又は休薬がなかった 3 回投与後のトラフ濃度) 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), 並びに肝機能及び腎機能のベースライン値の影響を検討した。その結果, 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 (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q1_PK3, 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.6, 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 7-7)。

以上より, 日本人と外国人の PK に明らかな民族差はないと判断した。

Figure 3-1 SOM LAR 20, 40, 及び 60 mg を先端巨大症患者に月 1 回反復投与したときの血漿中濃度時間推移 (C1202 試験 [日本人], C2110 試験 [外国人])



Source: 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-7.1, 5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.2-1.1 より作図

平均値 + 標準偏差

Table 3-5 SOM LAR 20, 40, 及び 60 mg を先端巨大症患者に月 1 回反復投与したときの血漿中濃度 (C1202 試験 [日本人], C2110 試験 [外国人])

Day	Time (hr)	C1202 試験			C2110 試験		
		20 mg	40 mg	60 mg	20 mg	40 mg	60 mg
1	0	n=11	n=11	n=11	n=10	n=12	n=13
		0.000 (0.000)	0.000 (0.000)	0.000 (0.000)	0.1 (0.35)	0.6 (0.97)	0.4 (0.83)
		[0;0]	[0;0]	[0;0]	[0;1]	[0;3]	[0;3]
1	2	n=11	n=11	n=11	n=10	n=12	n=13
		0.607 (0.367)	1.07 (0.627)	1.51 (0.824)	0.8 (0.48)	1.9 (1.17)	2.1 (1.28)
		[0.215;1.43]	[0.342;2.36]	[0.563;2.82]	[0;2]	[0;4]	[1;4]
22	504	n=11	n=11	n=11	n=10	n=12	n=13
		6.52 (3.27)	8.81 (6.81)	16.1 (14.1)	4.2 (1.24)	9.5 (6.73)	11.5 (5.13)
		[2.55;11.1]	[2.57;25.7]	[3.11;54.3]	[2;6]	[3;25]	[3;20]
29	0	n=11	n=11	n=11	n=10	n=12	n=13
		5.36 (3.35)	8.41 (5.26)	10.8 (5.12)	3.0 (1.15)	6.5 (2.78)	9.5 (3.34)
		[2.39;13.0]	[3.00;21.3]	[4.20;21.0]	[2;5]	[3;12]	[2;15]
57	0	n=11	n=10	n=11	n=10	n=12	n=13
		5.86 (2.38)	10.7 (4.14)	15.0 (9.12)	3.7 (1.77)	7.7 (3.79)	14.3 (9.55)
		[3.45;10.2]	[6.20;20.7]	[6.47;34.6]	[1;6]	[4;14]	[4;35]

Day	Time (hr)	C1202 試験			C2110 試験		
		20 mg	40 mg	60 mg	20 mg	40 mg	60 mg
71	336	n=9	n=8	n=8	n=10	n=12	n=13
		7.86 (2.66)	15.5 (9.07)	13.7 (7.45)	4.4 (2.23)	6.6 (2.59)	12.3 (5.54)
		[4.16;12.9]	[6.98;32.5]	[6.55;27.8]	[2;9]	[3;12]	[6;27]
85	0	n=9	n=8	n=8	n=10	n=11	n=13
		5.85 (2.28)	12.2 (6.75)	11.1 (4.99)	3.8 (1.94)	7.2 (3.13)	13.3 (8.92)
		[2.72;9.49]	[5.28;24.4]	[3.53;20.9]	[1;7]	[3;12]	[1;34]

Source: 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-7.1, 5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.2-1.1

n=検体数, 平均値 (標準偏差), [最小値, 最大値]

休薬及び減量後のデータは集計から除外した

Table 3-6 SOM LAR 40 及び 60 mg を日本人及び外国人先端巨大症患者に月 1 回反復投与したときのトラフ血漿中濃度 (C1202, C2305 [GCP 違反除外], 及び C2402 試験)

Day	C1202 試験 (日本人)		C2305 試験 (外国人)		C2402 試験 (外国人)	
	40 mg	60 mg	40 mg	60 mg	40 mg	60 mg
57	n=10	n=11	n=79	NA	n=51	n=48
	10.7 (4.14)	15.0 (9.12)	7.503 (3.6013)		6.868 (2.7567)	9.427 (4.7295)
	[6.20;20.7]	[6.47;34.6]	[1.24; 16.30]		[2.71; 14.10]	[1.77; 26.40]
85	n=11	n=8	n=81	NA	n=49	n=47
	11.6 (6.26)	11.1 (4.99)	8.416 (5.6837)		7.483 (3.2198)	11.518 (6.2857)
	[5.28;24.4]	[3.53;20.9]	[1.93; 42.80]		[0.65; 16.70]	[3.01; 32.70]
113	n=11	n=9	n=52	n=33	n=51	n=44
	13.3 (11.9)	16.4 (13.5)	8.959 (5.3234)	11.466 (5.7699)	8.763 (4.4682)	13.000 (7.4265)
	[5.30;46.3]	[5.46;50.9]	[1.65; 34.60]	[2.42; 27.50]	[2.97; 26.90]	[4.93; 47.30]
141	n=12	n=9	n=49	n=35	n=50	n=44
	14.6 (10.5)	19.7 (14.6)	10.131 (6.0885)	12.218 (6.5050)	8.742 (3.6146)	12.657 (7.2956)
	[3.41;42.8]	[7.22;50.2]	[3.89; 37.70]	[3.03; 32.30]	[3.28; 19.20]	[4.98; 42.10]
169	n=12	n=9	n=43	n=34	n=52	n=48
	15.0 (9.07)	19.7 (10.7)	10.788 (6.5064)	10.751 (6.4268)	8.753 (4.1059)	13.252 (8.0689)
	[4.02;40.4]	[8.58;38.2]	[2.76; 31.40]	[2.38; 30.00]	[1.97; 20.30]	[3.95; 40.70]
197	n=12	n=9	n=39	n=34	NA	NA
	15.3 (12.2)	19.7 (11.2)	12.913 (9.1860)	13.436 (6.5441)		
	[5.01;51.7]	[4.74;38.6]	[1.51; 37.90]	[2.41; 28.80]		
225	n=9	n=11	n=37	n=42	NA	NA
	12.7 (8.04)	24.6 (17.6)	11.835 (8.5859)	15.240 (10.2711)		
	[4.29;31.0]	[7.29;53.6]	[0.75; 38.90]	[3.04; 53.00]		
253	n=10	n=11	n=36	n=37	NA	NA
	12.3 (6.86)	25.1 (17.9)	12.159 (10.1732)	16.259 (12.6935)		
	[3.47;26.6]	[6.12;69.6]	[1.95; 44.30]	[2.46; 78.70]		
281	n=8	n=10	n=37	n=30	NA	NA
	16.2 (11.1)	24.9 (12.5)	11.517 (7.5247)	16.511 (14.6563)		
	[5.62;41.1]	[10.3;53.1]	[2.05; 38.30]	[3.26; 86.70]		
309	n=8	n=11	n=35	n=35	NA	NA
	14.7 (9.10)	21.7 (13.1)	11.591 (7.2780)	16.935 (12.9688)		

Day	C1202 試験 (日本人)		C2305 試験 (外国人)		C2402 試験 (外国人)	
	40 mg	60 mg	40 mg	60 mg	40 mg	60 mg
	[4.47;34.1]	[7.08;51.0]	[2.44; 33.50]	[3.58; 77.30]		
337	n=7	n=11	n=28	n=29	NA	NA
	14.7 (10.0)	24.3 (12.0)	11.076 (6.8379)	18.244 (11.6744)		
	[5.40;33.1]	[6.28;44.9]	[3.03; 28.40]	[6.95; 57.70]		

Source: 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-7.52, 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q1_PK4, 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.2

n=検体数, 平均値 (標準偏差), [範囲]

C2305 及び C2402 試験については, 白人の外国人先端巨大症患者の要約統計量を提示した
用量調節を行った被験者のデータを含め, 直前の投与量で要約統計量を作成した

3.6.2 年齢

薬物治療歴のない先端巨大症患者に SOM LAR を投与したときの定常状態の SOM 濃度を用い (C2305 試験), 線形混合効果モデルで解析した結果, 年齢は統計的に有意な共変量ではなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q1_PK3)。一方, SSA コントロール不良の先端巨大症患者を対象とした C2402 試験のデータを用いて同様の解析を実施した結果, 年齢は統計的に有意な共変量であり, 40 歳の年齢増加に伴い定常状態のトラフ濃度が約 29%上昇することが示唆された (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.6)。しかしながら, SSA コントロール不良の先端巨大症患者として C2402 試験と C2305 試験のクロスオーバー後の継続期を併合し解析した結果, 年齢は統計的に有意な共変量ではなかった (5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 7-7)。以上より, 先端巨大症患者での SOM の曝露量に及ぼす年齢の影響は臨床的に意味のあるものではなく, 用量調節の必要はないと考えられた。

3.6.3 性別

薬物治療歴のない先端巨大症患者に SOM LAR を投与したときの C2305 試験の試験成績 (コア期) を用いて線形混合効果モデルで解析した結果, 性別は SOM 濃度の統計的に有意な共変量であった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q1_PK3)。体重及び GGT 値が同じである場合, 定常状態トラフ濃度は女性の方が男性より約 30%高いと予測された (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q1_PK3)。同様に, C2402 試験において, 年齢及びベースラインの総ビリルビンが同じ場合, 定常状態トラフ濃度は女性の方が男性より 51%高いと予測された (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.3, 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.6)。SSA コントロール不良患者を統合した (C2402 試験及び C2305 試験のクロスオーバー後の併合) 解析においても, 性別は有意な共変量であったが, その程度は女性の方が 26%高いのみであった (5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 7-3, 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 7-7)。

以上より, 性別はすべての母集団 PK 解析において統計的に有意な共変量であった。しかしながら, 全体的な有害事象の発現率は男性と女性で類似しており, 特徴的な一貫した有害事象発現

の傾向は認められなかった ([2.7.4-5.1.1.1 項])。したがって、性別が SOM LAR の 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。

3.6.4 体重

健康被験者を対象とした臨床試験成績 (C2101, C2111, B2116, C2112 及び G1101 試験) 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 (3.6.1 項)。

また、線形混合効果モデルを用いて C2305 試験 (薬物治療歴なし、クロスオーバー前) の定常状態トラフ濃度を解析したところ、体重が有意な共変量であった。定常状態トラフ濃度は 40 kg の体重減少に対して約 39%上昇することが示唆された (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q1_PK3)。しかしながら、SSA コントロール不良 (C2402 試験及び C2305 試験のクロスオーバー後の併合) の患者データでは、体重は定常状態トラフ濃度に関する共変量ではなかった (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.6)。体重が PK に及ぼす影響は先端巨大症患者での PK の個体内及び個体間変動の範囲内であり、臨床的に問題となるものではないと考えられる。

3.6.5 腎機能障害

非臨床試験 (4.2.2.4-1-DMPK(CH) R01-0388 [ラット], 4.2.2.4-2-DMPK R0900554 [サル]) の成績より、SOM は主に肝クリアランス (胆汁排泄) により消失することが示された。また、ヒト ADME 試験 (B2112 試験) の成績からも、SOM は主に糞中に排泄され、腎排泄の寄与はわずかであった。さらに、腎機能障害患者を対象とした B2126 試験の結果から、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 (2.4.2 項)。

C2305 試験において、ベースラインの腎機能パラメータ (クレアチニンクリアランス [CL_{Cr}], eGFR) が PK に及ぼす影響を検討し、いずれのパラメータも有意な共変量ではないことが示された (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q1_PK3)。SSA コントロール不良患者 (C2402 試験及び C2305 試験のクロスオーバー後の併合) では CL_{Cr} が PK の有意な共変量であり、ベースライン CL_{Cr} が 2 倍となった場合に曝露量が 23%増加すると予測された。SOM 濃度の個体内変動を考慮すると、SOM LAR の PK に及ぼす CL_{Cr} の影響は臨床的に問題となるものではないと考える。

3.6.6 肝機能障害

B2114 試験の結果から、健康被験者と比べて、軽度、中等度、及び重度の肝機能障害患者の曝露量は、AUC_{inf}でそれぞれ 8%, 60%, 及び 79%増加、C_{max} でそれぞれ 7%, 67%, 及び 69%増加した (2.4.1 項)。

C2305 試験において、肝機能パラメータ (対数化した ALT, AST, 総ビリルビン, GGT, ALP 及びアルブミン) が SOM の定常状態トラフ濃度に及ぼす影響を検討した結果、GGT 値のみが統計的に有意な共変量であった。この検討から、GGT 値が 2 倍になった場合、トラフ濃度は約

13%上昇すると予測された（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q1_PK3）。同様に、C2402 試験においてはベースラインの総ビリルビンが有意な共変量であり、ベースラインの総ビリルビンが 2 倍になった場合のトラフ濃度の上昇は 17%と予測された（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.6）。SSA コントロール不良患者（C2402 試験及び C2305 試験のクロスオーバー後の併合）では、ベースラインの ALP が有意な共変量であり、ベースライン ALP が 2 倍になったときのトラフ濃度の上昇は 9%と予測された。以上より、いくつかの肝機能パラメータが SOM 濃度の有意な共変量として検出されたものの、いずれも臨床的に意味のあるものではなかった。

3.7 薬物相互作用

In vitro 及び *in vivo* の試験成績より、SOM と併用薬との間に薬物相互作用が生じる可能性は低い。

3.7.1 *In vitro* での検討

SOM の蛋白結合は中程度（88%）であり、濃度に依存しなかったことから、蛋白結合の置換による薬物相互作用が生じる可能性は低い（2.1.1 項）。

SOM の代謝安定性は高く、また、CYP の基質、阻害剤及び誘導剤ではなく、UGT1A1 の阻害剤でもなかった（2.1.2 項）。SOM LAR 60 mg を月 1 回反復投与したときの定常状態 C_{max} は 0.025 μM 未満であり、 IC_{50} 値の 1/200 以下であることを踏まえると、SOM は CYP 及び UGT1A1 により代謝される他の薬物の PK に影響を及ぼさないと考えられる。なお、文献情報から、既存 SSA（オクトレオチド、ランレオチド）が GH 分泌を抑制することにより、間接的に CYP により代謝される薬物の代謝クリアランスを低下させる可能性が示されている（[Rasmussen et al. 1998]）。

SOM の受動的な膜透過性は低く、P-gp の基質であることが示唆された（2.1.3 項）。しかしながら、ヒト肝細胞内への移行には主に受動拡散が寄与していると考えられること、ラット組織分布試験より排出トランスポーターの寄与はわずかであると考えられることから、SOM の吸収・分布・排泄に P-gp の阻害剤及び誘導剤が影響を及ぼす可能性は低い。また、SOM は P-gp の阻害剤ではなかったことから、SOM が P-gp の基質に影響を及ぼす可能性は低い。

SOM は BCRP, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, 又は OATP2B1 の基質ではなかった。また、OATP1B1, OATP1B3, OCT1 又は OCT2 を介した輸送を阻害しなかった。SOM は MRP2, BSEP, BCRP, OAT1 及び OAT3 に対する阻害（ IC_{50} 値として約 1.7~10 μM ）を示したが、SOM LAR 60 mg を月 1 回反復投与したときの定常状態 C_{max} は 0.025 μM 未満であり、 IC_{50} 値の 1/68~1/400 であることから、SOM がこれらのトランスポーターを阻害する可能性は低い。

3.7.2 *In vivo* での検討

P-gp 阻害剤であるベラパミルが SOM の PK に及ぼす影響を B2127 試験で評価した（2.3.1 項）。SOM SC 単独とベラパミルとの併用で SOM の血漿中濃度推移は同様であり、PK パラメータ

(C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}) の幾何平均比及び 90%CI から SOM の曝露量にベラパミル併用投与の影響は認められなかった。

3.8 母集団薬物動態解析

本解析 (5.3.3.5-1-SOM SC HV popPK report) では、健康男性被験者を対象に SOM SC を投与した 5 つの第 I 相試験のデータを用い、被験者数 216 名、計 4248 点の血漿中濃度データを解析した。被験者 216 名 (白人 190 名, 黒人 20 名, 東洋人 3 名, その他 3 名) の年齢, 体重, BMI, 並びに、肝機能の検査値 (ベースラインでの総ビリルビン, SGOT 及び SGPT) を Table 3-7 に示す。

モデル構築に際し、B2101 試験及び B2106 試験での SOM SC 単回投与後、3 相性の血漿中本薬濃度推移が認められたことから、皮下からの一次速度吸収過程 (吸収速度定数 K_a) を含む線形の 3-コンパートメントモデルを基本モデルとして選択した。(Figure 3-2)。その後、SOM の薬物動態に影響を及ぼす要因を明らかにするため、見かけの血漿クリアランス (CL/F) 及びセントラルコンパートメントの見かけの分布容積 (V_2/F) に対し、ベースライン時の年齢, 体重, BMI, 総ビリルビン, SGOT, SGPT 及び人種の影響を評価した。その結果、 V_2/F に対し年齢及び体重, CL/F に対し年齢が有意な共変量であった (尤度比検定, $p < 0.01$)。その他の検討した要因 (BMI, 総ビリルビン, SGOT, SGPT 及び人種) は有意な共変量として同定されなかった。

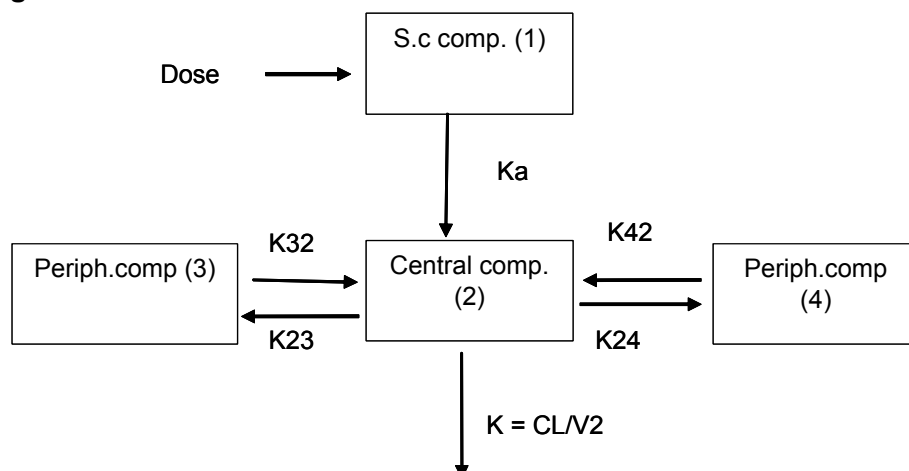
最終モデルから得られたパラメータ値より計算した結果、10 歳の年齢増加で V_2/F が約 16% 上昇し、 CL/F は約 11% 低下することが示された。また、10 kg の体重増加で V_2/F は約 7% 上昇することが示された。

Table 3-7 被験者背景 (216 名)

パラメータ	年齢 (歳)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	総ビリルビン (μmol/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)
平均	29.8	78.2	24.1	12.5	23.2	26.6
中央値	29.0	77.7	23.9	12.0	23.0	24.3
(範囲)	(19,42)	(57,107)	(19,31)	(4.0,37.6)	(10.0,47.0)	(4.0,77.0)

Source: 5.3.3.5-1-SOM SC HV popPK report-Table 5-1

Figure 3-2 皮下投与コンパートメントを有する 3-コンパートメントモデル



Source: 5.3.3.5-1-SOM SC HV popPK report-Figure 4-1

CL/F: 見かけの血漿クリアランス

V2/F: セントラルコンパートメントの見かけの分布容積

K: セントラルコンパートメントからの消失速度定数 ($K=CL/V2$)

Ka: S.c.コンパートメント (1) からセントラルコンパートメントへの吸収速度定数

K23: セントラルコンパートメントから末梢コンパートメント (3) への移行速度定数

K32: 末梢コンパートメント (3) からセントラルコンパートメントへの移行速度定数

K24: セントラルコンパートメントから末梢コンパートメント (4) への移行速度定数

K42: 末梢コンパートメント (4) からセントラルコンパートメントへの移行速度定数

3.9 定常状態における薬物動態のシミュレーション

C2110 試験と C2101 及び C2111 試験の比較から、先端巨大症患者と健康被験者に SOM LAR を単回投与したときの PK プロファイルは同様であったことから、健康被験者における SOM LAR の PK は先端巨大症患者に外挿可能であると考えられた。また、先端巨大症患者に SOM SC を単回投与したときの CL/F (8.0 L/h) は、健康被験者に SOM SC を投与した 5 つの臨床試験成績を用いて母集団薬物動態解析を実施したときの典型的な CL/F 値 (7.6 L/h) と同程度であったことから、SOM SC の PK は健康被験者と先端巨大症患者で同様であると考えられる。そこで、健康被験者を対象に SOM LAR を単回投与し、頻回採血を実施した薬物濃度データ (C2111 試験) を用い、重ね合わせ法により SOM LAR を 4 週に 1 回反復投与時の定常状態における PK をシミュレーションした。また、B2114 試験で得られた健康被験者に対する肝機能障害患者の曝露量比を乗じ、肝機能障害の影響についてシミュレーションした (Table 3-8)。その結果、肝機能障害のない患者に SOM LAR 40 mg を反復投与したときの $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, 及び $AUC_{0-28d,ss}$ はそれぞれ約 7 ng/mL, 17 ng/mL, 及び 309 ng·d/mL と推定された。また、軽度の肝機能障害は SOM の PK プロファイルに大きく影響しないのに対し、中等度及び重度の肝機能障害により SOM の曝露量は増加し、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に SOM LAR 20 mg を投与したときの曝露量は肝機能障害のない患者に 40 mg を投与したときと同程度であると予測された。

Table 3-8 用量及び肝機能障害の程度ごとの定常状態の予測曝露量の要約

肝機能障害	用量 (mg)	Cmin,ss (ng/mL)	Cmax,ss (ng/mL)	AUC0-28d,ss (ng·d/mL)
正常	20	3.54 (1.29)	8.61 (2.85)	154.3 (47.2)
	40	7.08 (2.58)	17.22 (5.71)	308.6 (94.4)
	60	10.62 (3.87)	25.84 (8.56)	462.9 (141.5)
軽度	20	3.79 (1.38)	9.22 (3.05)	166.7 (51.0)
	40	7.58 (2.76)	18.43 (6.11)	333.3 (101.9)
	60	11.36 (4.14)	27.65 (9.16)	500.0 (152.9)
中等度	20	5.91 (2.15)	14.38 (4.77)	246.9 (75.5)
	40	11.82 (4.31)	28.76 (9.53)	493.8 (151.0)
	60	17.74 (6.46)	43.15 (14.30)	740.7 (226.4)
重度	20	5.98 (2.18)	14.55 (4.82)	276.2 (84.4)
	40	11.97 (4.36)	29.11 (9.64)	552.5 (168.9)
	60	17.95 (6.54)	43.66 (14.47)	828.7 (253.3)

Source: 5.3.3.5-2-SOM230C-lar-ss-PK-Table 5-1

平均値 (標準偏差), n=108 (外れ値 1 例を要約統計量から除外)

3.10 薬力学

主要な有効性の評価項目として GH 及び IGF-1 を、安全性の評価項目として FPG（空腹時血糖）及び HbA1c を検討し、曝露量-反応関係を探索的に評価した。

3.10.1 曝露量と有効性の関係

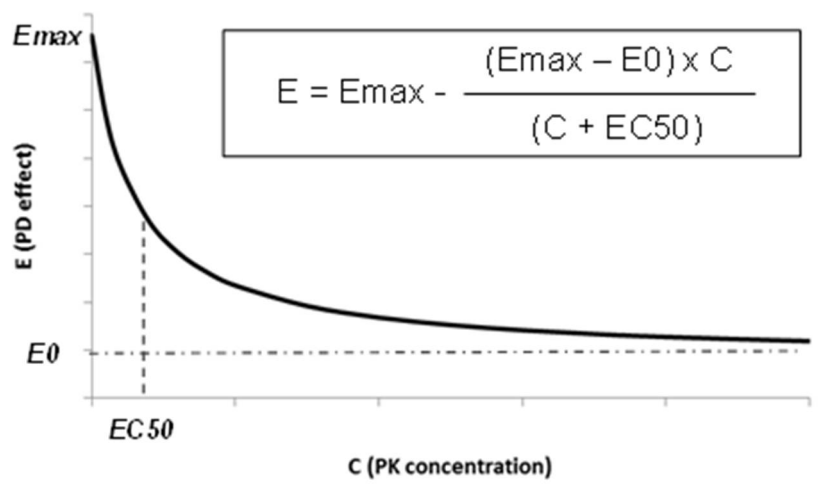
SOM の曝露量と GH 及び IGF-1 の反応性との関係について、先端巨大症患者を対象とした C2305, C2402, C1202 及び C2110 試験で探索的に評価した。なお、C1202 及び C2110 試験についてはいずれも 30 名程度の例数であり結果の解釈には注意を要する。

本剤投与後の血漿中本薬濃度と GH 濃度又は IGF-1 濃度の関係は主に inhibitory Emax モデルを用いて解析した。Inhibitory Emax model の模式図を Figure 3-3 に示す。主要なパラメータは Emax, E0 及び EC50 であり、Emax はベースライン時の GH 値又は sIGF-1 値、E0 は最大抑制時の GH 値又は sIGF-1 値、EC50 は (Emax - E0) が 50% まで低下する薬物濃度である。また、派生パラメータとして最大抑制率 ($100 \times [1 - E0/Emax]$) 及び 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) を推定した。また、各被験者の個別データを用いて各パラメータの個別値を推定するとともに、各試験で全被験者のデータを統合して母集団 inhibitory Emax model 解析を実施した。母集団 inhibitory Emax model 解析では、SOM の血漿中本薬濃度と GH 濃度又は IGF-1 濃度の関係に影響を及ぼす因子を明らかにするため、Emax, Imax, 及び EC50 に対する PD パラメータのベースライン値 (GH 及び sIGF-1) 及び被験者背景 (年齢、性別、体重等) の影響を尤度比検定により評価した。

さらに、本剤投与後の SOM トラフ濃度と GH 及び IGF-1 反応性 (GH 及び IGF-1 のそれぞれが正常化する確率) 並びに奏効率 (GH 及び IGF-1 の両方が正常化する確率) の関係について、繰り返し測定値の解析を伴うロジスティック回帰モデルを用いて検討した。PD パラメータのベ-

スライン値（GH 及び sIGF-1），被験者背景，並びに肝及び腎機能検査値を共変量として検討した。

Figure 3-3 Inhibitory Emax model の模式図



Emax：ベースライン時の GH 値（又は sIGF-1 値）

E0：最大抑制時の GH 値（又は sIGF-1 値）

EC50：(Emax - E0)が 50%まで低下する薬物濃度

3.10.1.1 GH（母集団 inhibitory Emax model）

C2305 試験（薬物治療歴なし，クロスオーバー前）

薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象に，SOM LAR 40 mg を月 1 回（28 日ごとに 1 回）反復投与したときの 12 ヶ月時点の GH が 2.5 µg/L 未満に低下した割合は 48.3%（85/176 名）であった。

SOM 濃度と GH 値の PK/PD 関係を母集団 inhibitory Emax model を用いて解析した。（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-3.36）。GH の推定 Emax は 10.58 ± 0.32 µg/L であり，GH のベースライン中央値（8.8 µg/L，5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-2.9）と同程度であった。EC50 及び最大抑制率は，それぞれ 0.73 ± 0.16 ng/mL 及び約 85%であった。GH 抑制の Ceffective は 6.25 ng/mL であり，SOM LAR 40 及び 60 mg 投与後のトラフ濃度は Ceffective より高かった。ベースラインの GH 値は Emax 及び最大抑制率の有意な共変量であったが，それ以外の検討したすべての共変量（性別，人種及び BMI など）は EC50 の共変量ではなかった。

C2402 試験（SSA コントロール不良）

SSA コントロール不良の先端巨大症患者を対象に，SOM LAR 40 及び 60 mg を月 1 回（28 日ごとに 1 回）反復投与したときの 24 週（6 ヶ月）時点の GH が 2.5 µg/L 未満に低下した割合はそれぞれ 35.4%及び 43.1%であった。

C2305 試験と同様に、SOM 濃度と GH 値の PK/PD 関係を母集団 inhibitory Emax model を用いて解析した (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.8)。GH の推定 Emax は $7.68 \pm 1.95 \mu\text{g/L}$ であり、GH のベースライン中央値 (SOM LAR 40 mg 群 : $7.14 \mu\text{g/L}$, SOM LAR 60 mg 群 : $5.34 \mu\text{g/L}$; 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.24) と同様であった。EC50, 最大抑制率及び Ceffective は、それぞれ $2.83 \pm 1.06 \text{ ng/mL}$, 約 83% 及び $12.28 \pm 3.32 \text{ ng/mL}$ であった (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.8)。C2305 試験と同様に、ベースラインの GH 値は Emax 及び最大抑制率の有意な共変量であったが、検討した他の共変量 (性別, 民族及び BMI など) は EC50 の共変量ではなかった。SOM LAR 40 mg 投与時の SOM の平均トラフ濃度は約 9 ng/mL であり Ceffective を下回ったが、SOM LAR 60 mg 投与時の平均トラフ濃度は Ceffective と同程度であり GH の期待される奏効率 (約 50%) と一致していた。

C2402 試験は SSA コントロール不良患者を対象に、C2305 試験は薬物治療歴のない患者を対象としており、両患者集団の病態が異なることから、両試験の結果を単純に比較することはできないが、推定された C2402 試験の GH の EC50 値及び Ceffective 値は C2305 試験より高く、SSA でコントロール不良な患者では、薬物治療歴のない患者と比較して SOM の反応性が劣ることが示唆された。また、C2402 試験のベースライン GH 値は C2305 試験よりわずかに低かったが、C2402 試験のベースライン GH 値は少なくとも 6 カ月のオクトレオチド LAR 30 mg 又はランレオチド 120 mg の投与後に測定していることから、第 1 世代の SSA 治療歴のない C2305 試験のベースライン GH 値より低かったと考えられる。

なお、C2305 試験の成績から、オクトレオチドについても同様の母集団 inhibitory Emax model 解析を実施した (5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-3.38)。オクトレオチドの最大抑制率は約 84%、GH 正常化の Ceffective は 1.94 ng/mL であった。オクトレオチド 20 及び 30 mg 投与時のトラフ濃度は Ceffective に達しており、C2305 試験の 12 カ月の GH の奏効率が 51.6% であることと一致する (5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 11-7)。

3.10.1.2 GH (ロジスティック回帰モデル)

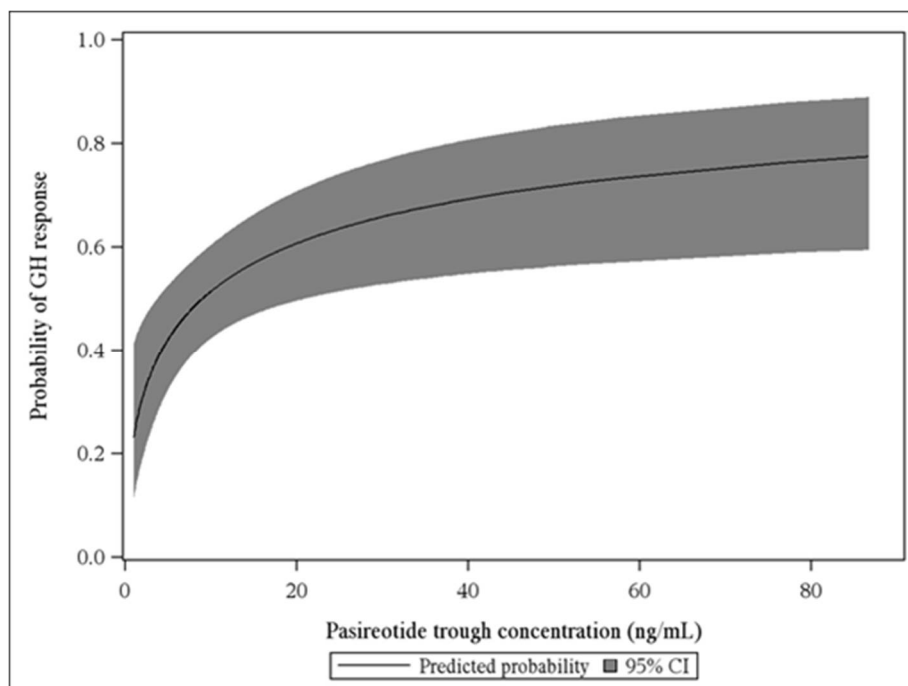
SOM トラフ濃度と GH 反応性 (GH 正常化の確率) の関係について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討した。

C2305 試験

ベースライン GH で調整した繰り返し測定値のロジスティック回帰分析より、SOM トラフ濃度が 1.5 倍に上昇 (SOM LAR の用量を 40 mg から 60 mg 増量に相当) したとき GH 正常化のオッズ比は 24.7% 上昇した。薬物治療歴のない患者での SOM トラフ濃度と GH 反応性の関係を Figure 3-4 に示す。母集団 inhibitory Emax model と一致して、Ceffective (6.25 ng/mL) での GH 正常化の確率は約 45% であった。なお、GH 正常化の確率約 45% は、平均のベースライン GH

(11.20 µg/L) に基づくものである。投与 3 ヶ月及び 12 ヶ月の各時点でのロジスティック回帰分析についても、GH 正常化に対する SOM トラフ濃度の正の効果の傾向が確認された (5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 4-1, Table 4-2, Figure 4-3, Figure 4-6)。

Figure 3-4 SOM トラフ濃度と 12 ヶ月までの GH 反応性の関係 (C2305 試験, 薬物治療歴のない先端巨大症患者)



Source: 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Figure 4-11

C2402 試験

ベースライン GH で調整した繰り返し測定値のロジスティック回帰分析より、SOM トラフ濃度が 1.5 倍に上昇 (SOM LAR の用量を 40 mg から 60 mg 増量に相当) したとき GH 正常化のオッズ比は 44% 上昇した (5.3.5.1-2-C2402 試験-Figure 14.2-6.6, Table 14.2-3.10)。投与 24 週の時点でのロジスティック回帰分析についても、GH 正常化に対する SOM トラフ濃度の正の効果の傾向が確認された (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.11)。また、母集団 inhibitory Emax model と一致して、Ceffective (12.28 ng/mL) での GH 正常化の確率は約 48% であった。なお、GH 正常化の確率約 48% は、平均のベースライン GH (7.37 µg/L) に基づくものである。

以上のロジスティック回帰分析は、C2305 及び C2402 試験で認められた GH 反応性の試験成績を支持するものであった。

3.10.1.3 IGF-1（母集団 inhibitory Emax model）

C2305 試験

薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象に，SOM LAR 40 mg を月 1 回（28 日ごとに 1 回）反復投与したときの 12 ヶ月時点の IGF-1 が正常化した割合は 38.6%（68/176 名）であった。

SOM 濃度と IGF-1 値の PK/PD 関係を母集団 inhibitory Emax model を用いて解析した。主要なパラメータは Emax，E0 及び EC50 であり，派生パラメータとして最大抑制率（ $100 \times [1 - E0/Emax]$ ）及び Ceffective（IGF-1 が基準値上限 [ULN] 未満に低下する SOM 濃度）を推定した（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-3.37）。

ULN で標準化した IGF-1（sIGF-1）の推定 Emax は $2.83 \pm 0.05 \times ULN$ であり，IGF-1 のベースライン中央値（ $2.9 \times ULN$ ，5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-2.13）と同程度であった。EC50，最大抑制率及び Ceffective は，それぞれ $1.84 \pm 0.28 \text{ ng/mL}$ ，約 74% 及び $13.45 \pm 2.39 \text{ ng/mL}$ であった（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-3.37）。算出された Ceffective は SOM LAR 40 及び 60 mg 投与後の定常状態トラフ濃度と同程度であった。対数化したベースラインの sIGF-1 は Emax 及び最大抑制率の有意な共変量であり，ベースラインの GH は EC50 の有意な共変量であった。

C2402 試験

SSA コントロール不良の先端巨大症患者を対象に，SOM LAR 40 及び 60 mg を月 1 回（28 日ごとに 1 回）反復投与したときの 24 週（6 ヶ月）時点の IGF-1 が正常化した割合はそれぞれ 24.6% 及び 26.2% であった。

C2305 試験と同様に，SOM 濃度と IGF-1 値の PK/PD 関係を母集団 inhibitory Emax model を用いて解析した。主要なパラメータは Emax，E0 及び EC50 であり，派生パラメータとして最大抑制率（ $100 \times [1 - E0/Emax]$ ）及び Ceffective（IGF-1 が基準値上限 [ULN] 未満に低下する SOM 濃度）を推定した（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.9）。

ULN で標準化した IGF-1（sIGF-1）の推定 Emax は $2.29 \pm 0.14 \times ULN$ であり，IGF-1 のベースライン中央値（SOM LAR 40 mg : $2.34 \times ULN$ ，SOM LAR 60 mg : $2.55 \times ULN$; 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.25）と一致した。EC50，最大抑制率及び Ceffective は，それぞれ $8.13 \pm 1.81 \text{ ng/mL}$ ，67% 及び $42.30 \pm 16.57 \text{ ng/mL}$ であった（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.9）。

C2402 試験は SSA コントロール不良患者を対象に，C2305 試験は薬物治療歴のない患者を対象としており，両患者集団の病態が異なることから，両試験の結果を単純に比較することはできないが，推定された C2402 試験の IGF-1 の EC50 値及び Ceffective 値は C2305 試験より高く，SSA でコントロール不良な患者では，薬物治療歴のない患者と比較して SOM の反応性が劣ることが示唆された。また，C2402 試験のベースライン IGF-1 値は C2305 試験よりわずかに低かったが，C2402 試験のベースライン IGF-1 値は少なくとも 6 ヶ月のオクトレオチド LAR 30 mg 又はランレ

オチド 120 mg の投与後に測定していることから、第 1 世代の SSA 治療歴のない C2305 試験のベースライン IGF-1 値より低かったと考えられる。

なお、薬物治療歴のない C2305 試験でオクトレオチドの投与を受けた患者で同様の解析を実施したところ、ベースライン IGF-1 の最大抑制率は約 58%であり IGF-1 の ULN の 1.23 倍であった (5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-3.39)。また、IGF-1 の抑制効果が十分ではないためオクトレオチドの Ceffective は算出されなかった。一方で、SOM の Ceffective は 13.45 ng/mL, 最大抑制率は約 74%であり IGF-1 の ULN の 0.75 倍であった。これらの結果を踏まえると、高用量のオクトレオチドを投与し十分に高い曝露量に到達したとしても、オクトレオチドの IGF-1 の奏効率は SOM を下回ると考えられる。

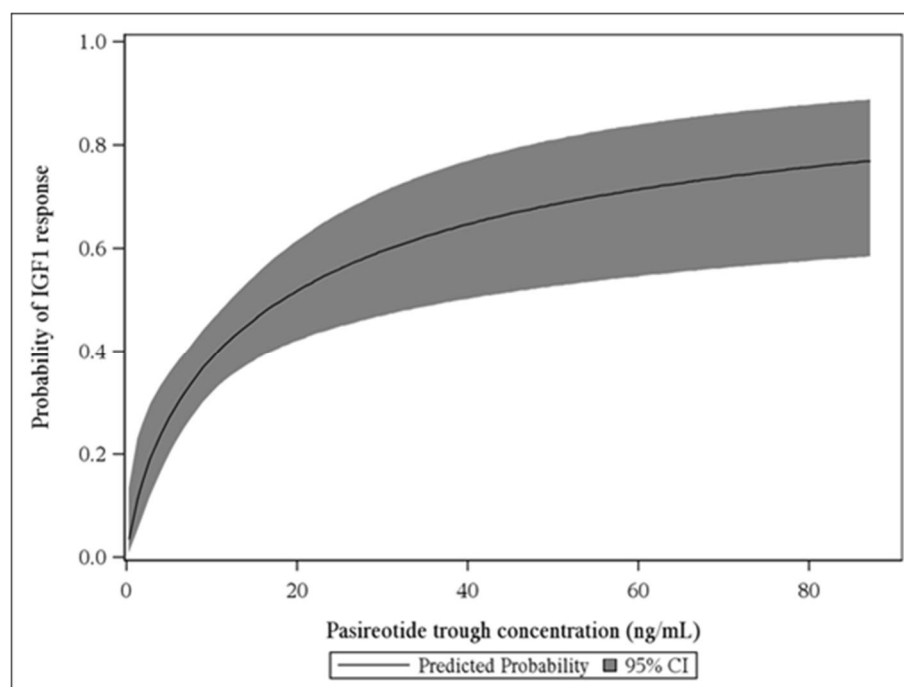
3.10.1.4 IGF-1 (ロジスティック回帰モデル)

SOM トラフ濃度と IGF-1 反応性 (IGF-1 正常化の確率) の関係について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討した。

C2305 試験

ベースライン sIGF-1 で調整した繰り返し測定値のロジスティック回帰分析より、SOM トラフ濃度が 1.5 倍に上昇 (SOM LAR の用量を 40 mg から 60 mg 増量に相当) したとき IGF-1 正常化のオッズ比は 36.6%上昇した。薬物治療歴のない患者での SOM トラフ濃度と IGF-1 反応性の関係を Figure 3-5 に示す。母集団 inhibitory Emax model と一致して、Ceffective (13.45 ng/mL) での IGF-1 正常化の確率は約 44%であった。なお、IGF-1 正常化の確率約 44%は、平均のベースライン sIGF-1 (2.82 ×ULN) に基づくものである。投与 3 カ月の時点でのロジスティック回帰分析についても、IGF-1 正常化に対する SOM トラフ濃度の正の効果の傾向が確認された (5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 4-1, Figure 4-4)。

Figure 3-5 SOM トラフ濃度と 12 ヶ月までの IGF-1 反応性の関係 (C2305 試験, 薬物治療歴のない先端巨大症患者)



Source: 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Figure 4-12

C2402 試験

ベースライン sIGF-1 で調整した繰り返し測定値のロジスティック回帰分析より, SOM トラフ濃度が 1.5 倍に上昇 (SOM LAR の用量を 40 mg から 60 mg 増量に相当) したとき IGF-1 正常化のオッズ比は 51% 上昇した (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.10)。投与 24 週の時点でのロジスティック回帰分析についても, IGF-1 正常化に対する SOM トラフ濃度の正の効果の傾向が確認された (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.11)。また, 母集団 Emax モデルと一致して, Ceffective (42.30 ng/mL) での IGF-1 正常化の確率は約 58% であった。なお, IGF-1 正常化の確率約 58% は, 平均のベースライン sIGF-1 ($2.47 \times \text{ULN}$) に基づくものである。

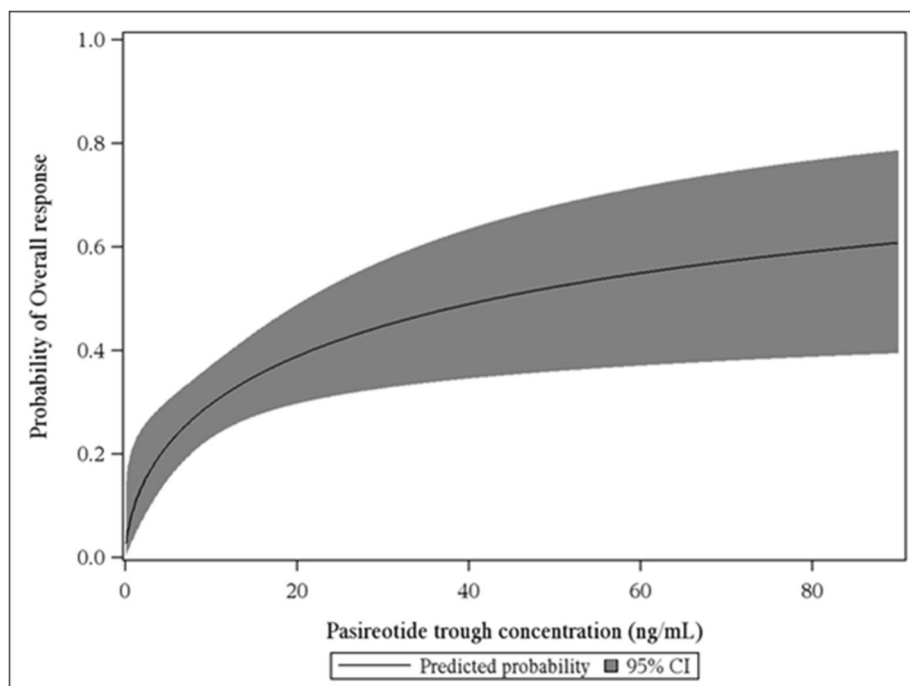
3.10.1.5 奏効率 (GH 及び IGF-1 の正常化, ロジスティック回帰モデル)

SOM トラフ濃度と奏効率 (GH 及び IGF-1 の両方が正常化する確率) の関係をロジスティック回帰モデルで検討した。

ベースライン GH 及び sIGF-1 で調整した繰り返し測定値のロジスティック回帰分析より, C2305 及び C2402 試験において, SOM トラフ濃度が 1.5 倍に上昇 (SOM LAR の用量を 40 mg から 60 mg 増量に相当) したときの奏効のオッズ比はそれぞれ 27.1% 及び 54% 上昇した (5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 4-7, 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.10)。薬物治療歴のない患者での SOM トラフ濃度と奏効率の関係を Figure 3-6 に示す。

C2305 試験の投与 3 ヶ月、並びに C2402 試験の投与 24 週の時点でのロジスティック回帰分析についても、GH 及び IGF-1 正常化に対する SOM トラフ濃度の正の効果の傾向が確認された (5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 4-1, Figure 4-5, 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.11)。

Figure 3-6 SOM トラフ濃度と 12 ヶ月までの奏効率の関係 (C2305 試験, 薬物治療歴のない先端巨大症患者)



Source: 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Figure 4-13

3.10.1.6 民族間の比較

C1202 及び C2110 試験では PD として GH 及び IGF-1 を測定し、各被験者の PK 及び PD データから inhibitory sigmoid Emax model を用いて個体別の PK/PD パラメータを推定した。C1202 及び C2110 試験で、それぞれ 12 ヶ月及び 3 ヶ月までのデータを用いて解析した。PK/PD パラメータの要約統計量を試験間で比較したところ、日本人 (C1202) と外国人 (C2110) のパラメータは類似していたことから、日本人と外国人の PK/PD に明らかな民族差はないと考える (Table 3-9)。

Table 3-9 個体別 PK/PD 解析のパラメータ要約 (C1202 及び C2110 試験)

PK vs GH	C1202 (N=33)	C2110 (N=26)	PK vs IGF-1	C1202 (N=33)	C2110 (N=32)
Emax (µg/L)	11.29 (24.37, 43.31)	10.95 (26.69, 38.58)	Emax (µg/L)	567.58 (641.95, 255.86)	568.83 (536.63, 158.66)
EC50 (ng/mL)	1.56 (2.76, 4.27)	1.53 (1.83, 1.32)	EC50 (ng/mL)	4.79 (8.87, 20.73)	4.23 (4.98, 2.65)
E0 (µg/L)	2.10 (4.20, 5.86)	1.67 (3.38, 5.83)	E0 (µg/L)	160.35 (229.22, 208.49)	168.84 (216.78, 194.78)
Gamma	1.27 (7.63, 18.12)	3.18 (4.72, 3.72)	Gamma	3.54 (7.65, 14.02)	5.27 (5.77, 3.59)

PK vs GH	C1202 (N=33)	C2110 (N=26)	PK vs IGF-1	C1202 (N=33)	C2110 (N=32)
Emax-E0 (μg/L)	9.09 (20.17, 38.99)	9.41 (23.31, 33.94)	Emax-E0 (μg/L)	359.96 (412.73, 202.48)	294.39 (319.85, 161.99)
GH suppression (%)	81.86 (76.07, 20.58)	85.91 (82.29, 17.61)	IGF-1 suppression (%)	65.21 (66.18, 21.67)	61.72 (61.43, 27.07)

Source: 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-7.6, Table 14.2-7.7, 5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.2
中央値 (平均値, 標準偏差)

また、C2305 及び C2402 試験の母集団 inhibitory Emax model 解析より、被験者の背景因子（薬物治療歴なし、SSA コントロール不良）が PK/PD パラメータに影響を及ぼすことが示唆された。このため、C1202 試験の 12 ヶ月までの PK/PD データに関して、すべての被験者のデータをプールし、被験者の背景因子（SSA コントロール不良 [12 週以上の SSA 前治療]、その他の患者 [12 週未満の SSA 前治療]）を共変量として母集団 inhibitory Emax model で探索的に解析した。なお、その他の患者には、薬物治療歴なし、並びに 12 週未満の SSA 前治療及びドパミンアゴニスト等の他剤の前治療を受けた患者が含まれた。

IGF-1 の母集団 inhibitory Emax model では、全被験者のデータを用いて解析することで適切に PK/PD パラメータが推定された。一方、GH では全被験者のデータを用いて解析した場合に推定パラメータが実際の臨床試験成績と一致せず、最大抑制時の GH 値 (E0) 推定値が正常化の基準である 2.5 μg/L を下回らなかった。これは、全体の被験者数が少ないために、ベースライン GH (160.7 μg/L) が中央値 (11.84 μg/L) の約 14 倍高く SOM LAR 投与後も高値 (200 μg/L 超) で推移した一例の患者 (0114-00002) の結果が大きく影響したためと考えられた。当該患者はベースラインの腫瘍容積 (44,272 mm³) が中央値 (386 mm³) の約 115 倍と著しく高かったことより GH の抑制が認められなかったと考えられる。実際の臨床試験成績により合致した解析結果を得るため、GH の解析から当該患者を除外して PK/PD パラメータを推定した。SSA コントロール不良での PK/PD パラメータを Table 3-10 に、その他の患者の PK/PD パラメータを Table 3-11 に示す。また、母集団 inhibitory Emax model を用いて解析した外国第 III 相試験 (C2305 及び C2402 試験) の結果を併記した。

SSA コントロール不良の GH の %suppression 及び EC50 は国内外の試験間で大きく異ならず、本剤の曝露量-反応関係は日本人と外国人で明らかな違いはないと考えられた。C1202 試験の GH のベースライン値 (Emax) は C2402 試験の約 1.8 倍であり、このベースラインの違いが C1202 の Ceffective (41.03 ng/mL, GH が 2.5 μg/L 未満に低下する SOM 濃度) が高かった要因と考えられた。また、SSA コントロール不良の sIGF-1 はベースライン sIGF-1 が C1202 試験でわずかに大きいものの、%suppression 及び EC50 は国内外の試験間で大きく異ならなかった。したがって、日本人患者での本剤の反応性は C2402 試験の成績に劣るものではなく、日本人と外国人で明らかな違いはないと考える。

その他の患者は例数が少なく（C1202 試験：N=13），推定値の 95%CI が広いことから民族差の考察には注意を要するものの，母集団推定値は国内外の試験間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が，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る。

Table 3-10 母集団 PK/PD 解析のパラメータ要約（SSA コントロール不良 [C1202 及び C2402 試験]）

PK vs GH	C1202 (N=19*)	C2402 (N=125)	PK vs sIGF-1	C1202 (N=20)	C2402 (N=125)
Emax (µg/L)	13.73 (8.662, 18.792)	7.68 (3.83, 11.54)	Emax (xULN)	2.94 (2.374, 3.512)	2.29 (2.01, 2.56)
E0 (µg/L)	2.19 (0.910, 3.478)	1.30 (0.73, 1.87)	E0 (xULN)	0.66 (0.279, 1.038)	0.75 (0.52, 0.98)
%suppression	84.01 (76.235, 91.794)	83.04 (70.22, 95.87)	%suppression	77.63 (65.338, 89.918)	67.05 (55.65, 78.46)
EC50 (ng/mL)	1.12 (0.298, 1.936)	2.83 (0.74, 4.93)	EC50 (ng/mL)	4.70 (2.541, 6.856)	8.13 (4.54, 11.73)
Ceffective (ng/mL)	41.03 (-134.53, 216.601)	12.28 (5.70, 18.85)	Ceffective (ng/mL)	26.72 (-3.448, 56.897)	42.30 (9.50, 75.10)

Source: 5.3.5.3-2-SCP Appendix J-Table 10.3a_1, Table 10.4a_1, 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.8, Table 14.2-3.9
推定値 (95%CI)

ULN: upper limit of normal（基準値上限），sIGF-1：ULN で標準化した IGF-1

*：Subject 0114-00002 を除外し解析した。

Table 3-11 母集団 PK/PD 解析のパラメータ要約（その他の患者 [C1202 試験] 及び C2305 試験 [薬物治療歴なし]）

PK vs GH	C1202 (N=13)	C2305 (N=172)	PK vs sIGF-1	C1202 (N=13)	C2305 (N=172)
Emax (µg/L)	10.40 (5.779, 15.019)	10.58 (9.95, 11.21)	Emax (xULN)	2.27 (1.718, 2.812)	2.83 (2.74, 2.93)
E0 (µg/L)	1.66 (0.592, 2.732)	1.55 (1.21, 1.89)	E0 (xULN)	0.21 (-0.012, 0.428)	0.75 (0.65, 0.85)
%suppression	84.01 (76.235, 91.794)	85.31 (82.02, 88.60)	%suppression	90.82 (81.347, 100.293)	73.58 (69.92, 77.25)
EC50 (ng/mL)	1.69 (0.495, 2.893)	0.73 (0.42, 1.05)	EC50 (ng/mL)	3.37 (1.761, 4.973)	1.84 (1.28, 2.40)
Ceffective (ng/mL)	15.98 (-9.828, 41.785)	6.25 (4.05, 8.45)	Ceffective (ng/mL)	5.38 (2.161, 8.594)	13.45 (8.75, 18.16)

Source: 5.3.5.3-2-SCP Appendix J-Table 10.3a_1, Table 10.4a_1, 5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-3.36, Table 14.2-3.37
推定値 (95%CI)

ULN: upper limit of normal（基準値上限），sIGF-1：ULN で標準化した IGF-1

3.10.1.7 日本人患者での至適用量

C1202 試験の PK データから、SOM LAR 2 回及び 3 回投与後のトラフ濃度は同程度であり、SOM LAR の半減期（約 16 日）からも 2 回投与後のトラフ濃度はほぼ定常状態に達していると考えられた。SOM LAR 20, 40 及び 60 mg 投与後の平均トラフ濃度（2 回及び 3 回投与後）は、それぞれ 5.85～5.86, 10.7～12.2, 及び 11.1～15.0 ng/mL であった。また、母集団 Emax model 解析の結果より、SSA コントロール不良の患者での GH 及び sIGF-1 の EC50 はそれぞれ 1.12 及び 4.70 ng/mL, その他の患者ではそれぞれ 1.69 及び 3.37 ng/mL であった。そこで、Figure 3-3 に示す Emax model から各トラフ濃度値での最大抑制作用に対する達成率 $([E_{\text{max}}-E]/[E_{\text{max}}-E_0])$ を算出した。

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それぞれ 91%～92% 及び 69%～72%, その他の患者ではそれぞれ 86%～88% 及び 76%～78% に達すると予測された。一方、SOM トラフ濃度が 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 84% 及び 55%, その他の患者では 78% 及び 63% と予測された。SOM LAR の奏効は GH 及び IGF-1 のベースライン値に依存すると考えられるものの、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、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。

3.10.2 曝露量と安全性の関係

SOM 曝露量と高血糖（FPG 及び HbA1c）の関係について検討した。なお、高血糖に関する臨床試験成績は[2.7.4-2.1.5.2 項]に記載した。

薬物治療歴のない先端巨大症患者（C2305 試験）

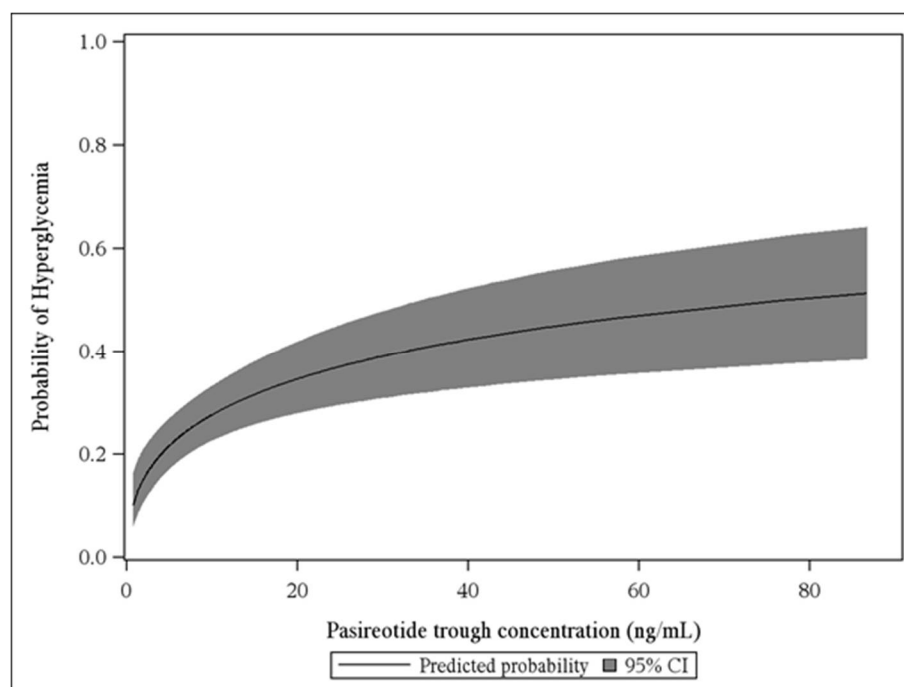
SOM トラフ濃度と高血糖発現（ベースラインからの FPG 変化量が 36 mg/dL 超）の関係を、3 種のロジスティック回帰分析を用いて検討した。

ベースライン FPG で調整した繰り返し測定値を用いたロジスティック回帰分析より、SOM トラフ濃度が 1.5 倍（SOM LAR の用量を 40 mg から 60 mg 増量に相当）及び 2 倍（SOM LAR の用量を 20 mg から 40 mg 増量に相当）に上昇したとき、高血糖発現のオッズ比はそれぞれ 21.1% 及び 38.7% 上昇した（5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 4-8）。薬物治療歴のない患者での SOM トラフ濃度と高血糖発現の関係を Figure 3-7 に示す。

SOM LAR 投与 3 ヶ月及び 12 ヶ月後の時点でのロジスティック回帰分析についても SOM トラフ濃度が高血糖発現に対して正の効果を示す傾向が確認された（5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 4-3, Table 4-4, Figure 4-9, Figure 4-10）。

なお、SOM トラフ濃度と高血糖のロジスティック回帰分析において、探索的に被験者背景（年齢及び BMI）の影響を検討したが、いずれも共変量として検出されなかった。

Figure 3-7 SOM トラフ濃度と 12 ヶ月までの高血糖発現の関係 (C2305 試験, 薬物治療歴のない先端巨大症患者)



Source: 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Figure 4-14

また、C2305 試験の 12 ヶ月までのデータから、FPG 及び HbA1c に対する SOM トラフ濃度の影響、並びに FPG 及び HbA1c の ADA カテゴリーが変動する要因について比例オッズモデルを用いて検討した。SOM トラフ濃度並びにベースライン FPG 及び HbA1c の上昇は ADA カテゴリーが悪化するリスクを上昇させた (5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-3.28, Table 14.2-3.32)。

SSA コントロール不良の先端巨大症患者 (C2402 試験)

C2402 試験においても、SOM トラフ濃度と高血糖発現 (ベースラインからの FPG 変化量が 36 mg/dL 超) の関係を、ロジスティック回帰分析を用いて探索的に検討した。

ベースライン FPG で調整した繰り返し測定値のロジスティック回帰モデルより、SOM トラフ濃度が 1.5 倍 (SOM LAR の用量を 40 mg から 60 mg 増量に相当) に上昇したとき、高血糖発現のオッズ比は 36% 上昇した (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.13)。また、SOM LAR 投与 24 週の時点でのロジスティック回帰についても SOM トラフ濃度が高血糖発現に対し正の効果を示す傾向が確認された (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.14)。

また、FPG 及び HbA1c に対する SOM トラフ濃度の影響、並びに FPG 及び HbA1c の ADA カテゴリーが変動する要因について比例オッズモデルを用いて検討した (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.15, Table 14.2-3.16)。SOM トラフ濃度並びにベースライン FPG 及び HbA1c の上昇はより高い糖尿病カテゴリーに変化するリスクを上昇させた。特に、SOM 曝露量が 1.5 倍に増加したと

き、ベースラインと比べ ADA カテゴリーが最も悪化するオッズ比 (95%CI) は、FPG 及び HbA1c でそれぞれ 1.48 (1.00~2.18) 及び 1.26 (0.91~1.74) であった。

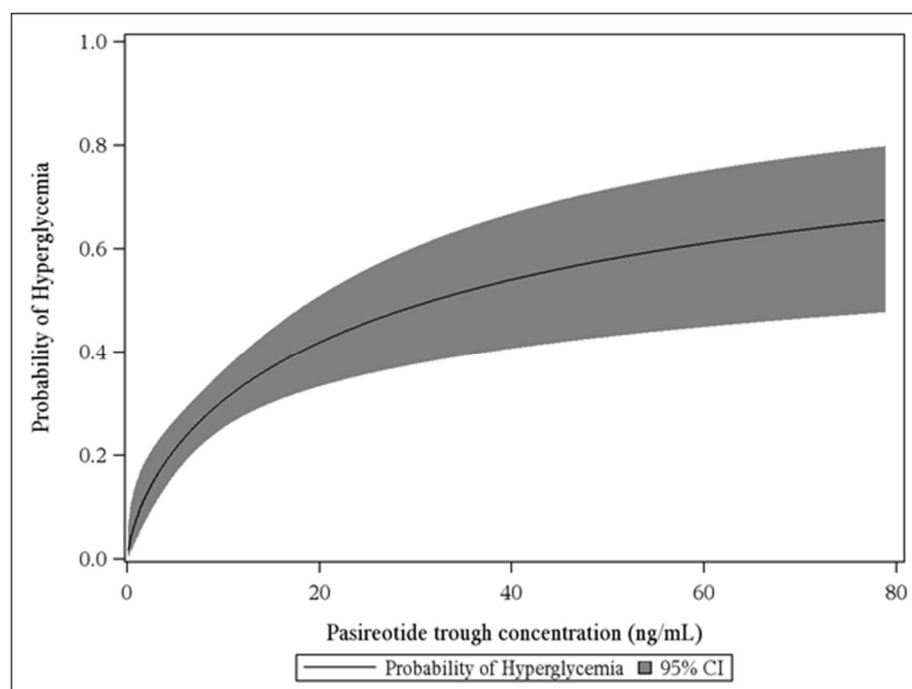
SSA コントロール不良の先端巨大症患者 (併合)

C2305 試験のクロスオーバー後及び C2402 試験を併合した SSA コントロール不良の患者では、SOM 濃度と血糖又は HbA1c 値の関係を比例オッズモデル及び繰り返し測定値を用いたロジスティック回帰モデルにより探索的に検討した。

ベースライン FPG で調整した繰り返し測定値を用いたロジスティック回帰モデルより、SOM トラフ濃度が 1.5 倍 (SOM LAR の用量を 40 mg から 60 mg 増量に相当) に上昇するとき高血糖のオッズ比は 33%上昇した (Figure 3-8, 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 7-9)。

加えて、FPG 及び HbA1c に関して比例オッズモデルを用い SOM トラフ濃度の影響を検討した。SSA コントロール不良の併合データを用いて、ベースライン後の ADA の最高カテゴリー又は最終時点のカテゴリーに影響する因子を検討した (5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 7-10~Table 7-13)。SOM トラフ濃度の上昇、並びにベースライン FPG 及び HbA1c 値の上昇に伴い、すべての解析結果においてより高い ADA カテゴリーに悪化するリスクが増大した (5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 7-10, Table 7-12)。特に、SOM トラフ濃度が 1.5 倍に上昇したとき、ベースライン後の最高カテゴリーに悪化するオッズ比は FPG 及び HbA1c に関してそれぞれ 1.45 (95% CI : 1.09~1.94) 及び 1.18 (95% CI : 0.93~1.50) であった。同様に、最終時点のカテゴリーがベースラインに比べ悪化するオッズ比 (95%CI) は FPG 及び HbA1c に関してそれぞれ 1.15 (0.91~1.46) 及び 1.15 (0.92~1.44) であった。

Figure 3-8 SSA コントロール不良の先端巨大症患者における SOM トラフ濃度と高血糖発現の関係 (C2305 試験クロスオーバー後及び C2402 試験の併合)



Source: 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Figure 7-4

3.11 QT 間隔に対する影響

QT 間隔に対する影響の臨床試験成績は、[\[2.7.4-2.1.5.4 項\]](#)に記載した。

健康被験者

健康被験者を対象に SOM SC 600 及び 1950 µg を反復投与し SOM の QT/QTc 延長作用を評価した結果、いずれの試験でも QT 間隔の延長が認められた (B2113 及び B2125 試験、[2.5 項](#))。

SOM LAR 反復投与時の最大曝露量を推定するため、健康被験者を対象とした SOM LAR 単回投与の試験 (C2111 試験, n=108) 及び肝機能障害患者を対象とした試験 (B2114 試験) の成績を用いて反復投与時の曝露量をシミュレーションした (5.3.3.5-2-SOM230C-lar-ss-PK, [3.9 項](#))。その結果、正常な肝機能を有する患者に SOM LAR 60 mg を反復投与及び中等度の肝機能障害患者に SOM LAR 40 mg を反復投与したときの定常状態 C_{max} は、それぞれ 25.8 及び 28.8 ng/mL と予想された。B2125 試験の SOM SC 600 µg 投与時の定常状態 C_{max} (24.3 ng/mL) は予想最大曝露量と同程度であり、B2113 及び B2125 試験の SOM SC 1950 µg 投与時の定常状態 C_{max} (67.5～80.6 ng/mL) は予想最大曝露量の約 3 倍であったことから、これら thorough QT 試験は、臨床での最大曝露量を十分に上回る条件で検討された。また、C1202 試験で日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者に SOM LAR 60 mg を 28 日ごとに 1 回反復筋肉内投与したとき、定常状態の C_{max} に相当する投与 3 回目の C_{max} は 16.2 ± 7.12 ng/mL であった。したがって、上述の thorough

QT 試験は日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者に最大用量である SOM LAR 60 mg を投与したときの最大曝露量を十分に上回る条件で検討された。

SOM LAR を用いての QT/QTc 評価試験は実施していないが、上述のとおり SOM SC 1950 µg を 1 日 2 回反復皮下投与したときの定常状態の C_{max} は、SOM LAR 反復投与時の曝露量を十分カバーしていると考えられる。また、日本人と外国人の PK に明らかな民族差はないと判断された (3.6.1 項)。したがって、皮下投与時の血漿中 SOM 濃度と QT/QTc 間隔の相関関係を SOM LAR に外挿可能と考え、SOM LAR を用いての新たな QT/QTc 評価試験の実施は不要と判断した。また、ICH E14 ガイドラインに記載されているように、QT/QTc に関する民族差についてのデータは限られているが、現時点では民族的要因は QT/QTc の評価試験の成績に影響することはないと考えられている。したがって、外国人を対象とした QT/QTc 評価試験結果を、日本人先端巨大症患者における催不整脈リスクの評価に用いることは可能と判断した。

先端巨大症患者

薬物治療歴のない患者 (C2305 試験のクロスオーバー前まで) に SOM LAR 40 mg を月 1 回 (28 日ごとに 1 回) 反復投与したときの試験成績より、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探索的に評価した。全体として、比較的平坦な関係性が示され (5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-3.20, Table 14.2-3.21, Figure 14.2-24.1, Figure 14.2-24.3), SOM 濃度と QTcF のベースラインからの変化量の関連性は認められなかった。SOM 濃度と QTcB のベースラインからの変化量は、SOM 濃度の上昇に伴い変化量が減少する傾向が見られたが、これは 1 名の外れ値によるものと考えられた。

C2402 試験の SSA コントロール不良患者において、SOM LAR 40 及び 60 mg を月 1 回 (28 日ごとに 1 回) 反復投与したときの試験成績より、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探索的に評価した。全体として、比較的平坦な関係性が示された (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.12, Figure 14.2-6.9, Figure 14.2-6.10)。線形混合モデルの濃度に関する係数はほぼ 0 であり (QTcF 及び QTcB でそれぞれ -0.12 及び -0.31 ; 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.18), ベースラインからの変化量は SOM LAR 40 及び 60 mg の C_{max} でほぼ 0 と推定された (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-3.12)。また、SSA コントロール不良の患者データを併合し、線形混合モデルを用いて QTcF 及び QTcB のベースラインからの変化量について検討した。SOM 濃度の上昇に伴い、QTcF 及び QTcB の変化量が増加する傾向が認められたが、いずれの変化量推定値もほぼ 0 であった (5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 7-14, Figure 7-6, Figure 7-7)。

以上より、SOM 濃度と QTcF 及び QTcB のベースラインからの変化量との間に関連性は認められなかった。

2.7.3 臨床的有効性

目 次

目 次	2
表 一 覧	3
図 一 覧	5
略号一覧	7
用語の定義一覧	7
1 背景及び概観	8
1.1 有効性評価の計画	8
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略	8
1.2 有効性の評価方法	18
1.2.1 評価項目	19
1.2.2 解析対象	21
1.2.3 統計方法	22
1.2.4 部分集団の検討	26
2 個々の試験結果の要約	26
2.1 外国第 III 相試験（C2305 試験，評価資料）	26
2.2 外国第 III 相試験（C2402 試験，評価資料）	27
2.3 国内第 II 相試験（C1202 試験，評価資料）	28
2.4 外国第 I 相試験（C2110 試験及び C2110E1 試験，評価資料）	29
3 全試験を通しての結果の比較と解析	30
3.1 試験対象集団	30
3.1.1 SOM LAR の有効性を評価した試験：評価資料	30
3.1.2 SOM SC の有効性を評価した試験：参考資料	45
3.2 全有効性試験の結果の比較検討	46
3.2.1 SOM LAR の有効性を評価した試験：評価資料	46
3.2.2 SOM SC の有効性を評価した試験：参考資料	88
3.3 部分集団における結果の比較	89
3.3.1 人口統計学的特性別の部分集団での検討	89
3.3.2 下垂体性巨人症患者での有効性	90
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	91
4.1 用法・用量の検討	91
4.1.1 用量－反応関係	91
4.1.2 曝露量－反応関係	94
4.2 用法・用量に関するまとめ	94
5 効果の持続，耐薬性	95
5.1 効果の持続	95

5.2	有効性に関する離脱症状及び反跳現象	95
6	付 録	96

表 一 覧

Table 1-1	有効性評価に使用した臨床試験の一覧	8
Table 1-2	本書に提示した有効性評価項目の一覧	18
Table 1-3	有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目	19
Table 1-4	評価資料の主要な評価変数	20
Table 1-5	主解析と異なる奏効分類	24
Table 3-1	C2305 試験, C2402 試験, C1202 試験, 及び C2110 試験の主要な選 択・除外基準	31
Table 3-2	コア期の被験者の内訳 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS)	33
Table 3-3	継続期でコア期と同じ治験薬の投与を継続した被験者の内訳 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS)	34
Table 3-4	継続期でクロスオーバーした被験者の内訳 (C2305 試験, GCP 違反 除外 CAS)	35
Table 3-5	被験者の内訳 (C2402 試験, FAS)	36
Table 3-6	被験者の内訳 (C1202 試験, FAS)	36
Table 3-7	先端巨大症患者の被験者の内訳 (C2110 試験, 全被験者)	37
Table 3-8	主な人口統計学的特性 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS)	38
Table 3-9	主な疾患特性 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS)	39
Table 3-10	主な人口統計学的特性 (C2402 試験, FAS)	40
Table 3-11	主な疾患特性 (C2402 試験, FAS)	40
Table 3-12	主な人口統計学的特性 (C1202 試験, FAS)	42
Table 3-13	主な疾患特性 (C1202 試験, FAS)	43
Table 3-14	先端巨大症患者の主な人口統計学的特性 (C2110 試験, 安全性解析対 象集団)	44
Table 3-15	先端巨大症患者の主な疾患特性 (C2110 試験, PD 解析対象集団)	44
Table 3-16	投与 12 ヶ月後の奏効率 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS, LOCF)	47
Table 3-17	クロスオーバー前の評価時点ごとの奏効率 (C2305 試験, GCP 違反 除外 FAS)	48
Table 3-18	投与 12 ヶ月後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS, LOCF)	49
Table 3-19	クロスオーバー前の評価時点ごとの GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割 合 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS)	49
Table 3-20	投与 12 ヶ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS, LOCF)	50

Table 3-21	クロスオーバー前の評価時点ごとの IGF-1 が正常値の被験者の割合 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS)	51
Table 3-22	投与 12 ヶ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化量 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS)	54
Table 3-23	クロスオーバー後投与 12 ヶ月後までの奏効率 (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS)	57
Table 3-24	クロスオーバー後投与 12 ヶ月後までの GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合 (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS)	58
Table 3-25	クロスオーバー後投与 12 ヶ月後までの IGF-1 が正常値の被験者の割合 (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS)	58
Table 3-26	クロスオーバー後の腫瘍体積のベースラインからの変化量 (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS)	61
Table 3-27	投与 24 週後の奏効率 (C2402 試験, FAS)	62
Table 3-28	投与 24 週後の FR, PR, 及び NR の被験者の割合 (C2402 試験, FAS)	63
Table 3-29	投与 24 週後の IGF-1 が正常値の被験者の割合 (C2402 試験, FAS)	64
Table 3-30	投与 24 週後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合 (C2402 試験, FAS)	64
Table 3-31	投与 3 ヶ月後の奏効率 (C1202 試験, FAS)	68
Table 3-32	評価時点ごとの奏効率 (C1202 試験, FAS)	69
Table 3-33	投与 12 ヶ月後までに 1 回以上奏効した被験者の被験者背景及び GH と sIGF-1 の推移 (C1202 試験, FAS)	70
Table 3-34	投与 12 ヶ月後までに奏効しなかった被験者の被験者背景及び GH と sIGF-1 の推移 (C1202 試験, FAS)	71
Table 3-35	投与 3 ヶ月後の GH の濃度, ベースラインからの変化量及び変化率 (C2110 試験, PD 解析対象集団)	77
Table 3-36	投与 3 ヶ月後の sIGF-1 の濃度, ベースラインからの変化量及び変化率 (C2110 試験, PD 解析対象集団)	78
Table 3-37	投与 12 ヶ月後までの 3 ヶ月ごとの GH の濃度, ベースラインからの変化量及び変化率 (C2110E1 試験, PD 解析対象集団)	80
Table 3-38	投与 12 ヶ月後までの 3 ヶ月ごとの sIGF-1 の濃度, ベースラインからの変化量及び変化率 (C2110E1 試験, PD 解析対象集団)	80
Table 3-39	評価時点ごとの奏効率 (C1202 試験, C2305 試験, C2402 試験, FAS)	82
Table 3-40	GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合 (C1202 試験, C2305 試験, C2402 試験, FAS)	83
Table 3-41	IGF-1 が正常値の被験者の割合 (C1202 試験, C2305 試験, C2402 試験, FAS)	83
Table 3-42	GH のベースラインからの変化率 (C1202 試験, C2305 試験, C2402 試験, FAS)	84

Table 3-43	sIGF-1 のベースラインからの変化率 (C1202 試験, C2305 試験, C2402 試験, FAS)	85
Table 3-44	投与 3 ヶ月後の用量群別の奏効率, 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 (C1202 試験 FAS, C2110 試験 PD 解析対象集団)	86
Table 3-45	投与 3 ヶ月後の GH のベースラインからの変化率 (C1202 試験 FAS, C2110 試験 PD 解析対象集団)	87
Table 3-46	投与 3 ヶ月後の sIGF-1 のベースラインからの変化率 (C1202 試験 FAS, C2110 試験 PD 解析対象集団)	87
Table 3-47	部分集団別の投与 12 ヶ月後の奏効率 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS, LOCF)	90
Table 6-1	C2305 試験のその他の副次評価項目及び本書に提示した探索的追加解析項目と解析手法	96
Table 6-2	C2402 試験のその他の副次評価項目と解析手法	99
Table 6-3	C1202 試験のその他の副次評価項目及び本書に提示した探索的追加解析項目と解析手法	100
Table 6-4	C2110 試験及び C2110E1 試験の先端巨大症患者の PD 又は有効性評価項目の定義と解析手法	102

図 一 覧

Figure 1-1	改訂 4 後の試験デザイン (C2305 試験)	11
Figure 1-2	試験デザイン (C2402 試験)	13
Figure 1-3	試験デザイン (C1202 試験)	15
Figure 3-1	GH の平均値の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS, クロスオーバー前)	52
Figure 3-2	sIGF-1 の平均値の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS, クロスオーバー前)	53
Figure 3-3	AcroQoL 総スコアの平均値の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS)	56
Figure 3-4	クロスオーバー後の GH の平均値の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS)	59
Figure 3-5	クロスオーバー後の sIGF-1 の平均値の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS)	60
Figure 3-6	投与 24 週後までの GH の推移 (C2402 試験, FAS)	65
Figure 3-7	投与 24 週後までの sIGF-1 の推移 (C2402 試験, FAS)	66
Figure 3-8	投与 24 週後の腫瘍体積のベースラインからの変化率 (C2402 試験, FAS)	67
Figure 3-9	投与 3 ヶ月後までの GH の推移 (C2110 試験, PD 解析対象集団)	76
Figure 3-10	投与 3 ヶ月後までの sIGF-1 の推移 (C2110 試験, PD 解析対象集団)	76

Figure 3-11	C1202 試験及び C2110 試験の投与 3 ヶ月後の GH のベースラインからの変化率 (C1202 試験 FAS, C2110 試験 PD 解析対象集団)	87
Figure 3-12	C1202 試験及び C2110 試験の用量群別の投与 3 ヶ月後の IGF-1 のベースラインからの変化率 (C1202 試験 FAS, C2110 試験 PD 解析対象集団)	88
Figure 3-13	下垂体性巨人症患者 1 名の GH と IGF-1 の推移 (C1202 試験)	91
Figure 4-1	60 mg まで増量した被験者での GH と IGF-1 の推移 (C1202 試験, FAS)	93

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	—
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
BMI	body mass index	体格指数 [体重 kg/(身長 m) ²]
CI	confidence interval	信頼区間
CAS	crossover analysis set	クロスオーバー解析対象集団
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コ克蘭・マンテル・ヘンツェル
CSR	clinical study report	試験総括報告書
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FR	full response	—
GH	growth hormone	成長ホルモン
IGF	insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
LLN	lower limit normal	基準値下限
LOCF	last observation carried forward	—
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test	経口ブドウ糖負荷試験
OR	odds ratio	オッズ比
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態 (学)
PPS	per-protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response	—
PRL	prolactin	プロラクチン
QoL	quality of life	生活の質
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SSA	somatostatin analogues	ソマトスタチンアナログ
ULN	upper limit normal	基準値上限

用語の定義一覧

用語	定義
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 diaspertate)
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)
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)

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

1.1.1 有効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及び下垂体性巨人症患者に対するパシレオチド徐放性筋注用製剤（SOM LAR）の有効性は、主に、外国第 III 相試験である C2305 試験及び C2402 試験、並びに国内第 II 相試験である C1202 試験の結果に基づき評価した。また、薬物動態（PK）及び安全性プロファイルの評価を主要目的とした外国第 I 相試験である 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の薬力学（PD）評価の結果も評価した。本申請資料では、これら 5 試験を有効性の評価資料として取り扱った。

その他、SOM 皮下注用製剤（SOM SC）の有効性を検討した外国第 II 相試験（B2201 試験、B2201E1 試験、及び B2103 試験）の結果も参照した。

SOM の先端巨大症及び下垂体性巨人症患者に対する有効性評価に使用した臨床試験の一覧を Table 1-1 に示す。なお、C2305 試験では、メキシコの 2 つの治験実施医療機関で同意取得や有害事象の報告手順及び治験実施計画書からの逸脱などの重大な GCP 違反があった。本書では、これらの 2 つの医療機関のすべての被験者（計 22 名）を解析対象から除外した成績を示す。

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧

試験番号 /地域/相	デザイン/ 対照の種類	対象患者	治験薬/用法・用量/ 投与経路	投与 期間 ^{a)}	有効性 解析対象 症例数 (名)	主要評価 項目	資料 区分	添付 資料 番号
SOM LAR を用いた試験								
C2305 /外国/III	多施設共同 二重盲検 ランダム化 /オクトレ オチド LAR 対照	薬物治療歴 のない先端 巨大症患者	コア期 a : SOM LAR 40 mg b : オクトレオチド LAR 20 mg 28 日に 1 回/筋肉内 増量基準あり 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	コア期： 12 ヶ月 継続期： 固定せず ^{e)}	コア期 ^{b)} ： 358 a : 176 b : 182 (GCP 違反除 外 : 336, a : 165 b : 171)	奏効率 ^{d)} (投与 12 ヵ月後)	評価	5.3.5.1 -1
C2402 /外国/III	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	SSA 前治療 でコントロ ール不良な 先端巨大症 患者	コア期 被験薬群（用量二重盲 検） a : SOM LAR 40 mg b : SOM LAR 60 mg 28 日に 1 回/筋肉内 対照群 c : オクトレオチド LAR	コア期： 24 週 継続期： 固定せず ^{e)}	198 a : 65 b : 65 c : 68	奏効率 ^{d)} (投与 24 週後)	評価	5.3.5.1 -2

試験番号 /地域/相	デザイン/ 対照の種類	対象患者	治験薬/用法・用量/ 投与経路	投与 期間 ^{a)}	有効性 解析対象 症例数 (名)	主要評価 項目	資料 区分	添付 資料 番号
	ド対照		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 コア期の有効性に応じ SOM LAR 群は継続, 対 照群は SOM LAR にクロ スオーバー可能					
C1202 /日本/II	多施設共同 非盲検 ランダム化	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 及び下垂体 性巨人症患者	コア期 SOM LAR 20 mg, 40 mg 又は 60 mg, 28 日に 1 回/筋肉内 増量基準あり 継続期 コア期の有効性に応じ, 投与継続可能	コア期: 12 ヶ月 継続期: 固定せず ^{e)}	33	奏効率 ^{d)} (投与 3 ヵ月後)	評価	5.3.5.2 -1
C2110 /外国/I	多施設共同 非盲検 ランダム化	先端巨大症 患者及び神 経内分泌腫 瘍患者	(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	3 ヶ月 完了後 C2110E1 試験に移 行可能	35 ^{e)}	PK 及び安 全性	評価	5.3.5.2 -2
C2110E1 /外国/I	多施設共同 非盲検 単群	先端巨大症 患者及び神 経内分泌腫 瘍患者	SOM LAR/ 20~60 mg, 28 日に 1 回/筋肉内 増量基準あり	第 1 期: 3 ヶ月 第 2 期: 固定せず ^{e)}	29 ^{e)}	PK 及び安 全性	評価	5.3.5.2 -3
SOM SC を用いた試験								
B2201 /外国/II	多施設共同 非盲検 ランダム化 クロスオー バー	先端巨大症 患者	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, 800 µg, 1200 µg/日, 1 日 2 回/皮下	16 週 (各投与 期: 4 週)	60	GH 及び IGF-1 の反 応例の割 合 ^{h)} (投与 期 1 及び 3 終了時)	参考	5.3.5.4 -1
B2201E1 /外国/II	多施設共同 非盲検 単群	先端巨大症 患者	SOM SC/400~1200 µg/日, 1 日 2 回/皮下 増量基準あり	固定せず ^{e)}	30	GH 及び IGF-1 の反 応例 ^{h)} の割 合 (投与 9 ヵ月後)	参考	5.3.5.4 -2
B2103 /外国/III	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	先端巨大症 患者	第 1~3 期: 3 期クロスオー バー SOM SC/100 µg, 250 µg, 単回 /皮下 オクトレオチド SC/	単回×3 期	12	GH 低下	参考	5.3.5.4 -3

試験番号 /地域/相	デザイン/ 対照の種類	対象患者	治験薬/用法・用量/ 投与経路	投与 期間 ^{a)}	有効性 解析対象 症例数 (名)	主要評価 項目	資料 区分	添付 資料 番号
	対照		100 µg, 単回/皮下					

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

SSA：ゾマトスタチンアナログ

a) 28 日を 1 ヶ月として定義した。

b) C2305 試験クロスオーバー後の有効性解析対象は，オクトレオチド LAR から SOM LAR にクロスオーバーした被験者が 81 名，SOM LAR からオクトレオチド LAR にクロスオーバーした被験者が 38 名であった（GCP 違反除外：オクトレオチド LAR から SOM LAR にクロスオーバーした被験者 79 名，SOM LAR からオクトレオチド LAR にクロスオーバーした被験者が 33 名，計 112 名）。

c) SOM LAR 承認又は開発中止まで継続可能

d) 奏効率の定義：「成長ホルモン（GH）が 2.5 µg/L 未満」及び「インスリン様成長因子（IGF）-1 が性別・年齢別の基準値範囲内（正常値）」の両基準を達成した被験者の割合

e) C2110 試験は神経内分泌腫瘍患者も対象としたが，先端巨大症患者についてのみ記載した。

f) GH 及び IGF-1 の反応例の割合：B2201 試験及び B2201E1 試験では，「GH が 2.5 µg/L 以下」及び「IGF-1 が性別・年齢別の基準値範囲内（正常値）」の両基準を達成した被験者の割合を主要評価項目とした。

1.1.1.1 試験デザイン

1.1.1.1.1 評価資料とした試験の試験デザインの概略

外国第 III 相比較対照試験 C2305 試験

薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象に SOM LAR 又はオクトレオチド LAR を投与したときの有効性，安全性，及び PK/PD を比較することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，第 III 相試験である。本試験は，スクリーニング期，12 ヶ月のコア期，及び任意で参加可能な継続期で構成された（Figure 1-1）。なお，本試験では 1 ヶ月を 28 日と定義した。主要評価項目は投与 12 ヶ月後の奏効率であった。

スクリーニング評価で組入れ基準に合致した被験者は，下垂体手術歴の有無（1）下垂体手術歴はあるが薬物治療歴はない患者，2）下垂体手術が適応とならない又は拒否した，MRI で下垂体腺腫が確認できる新規患者）を層別因子として，SOM LAR 群又はオクトレオチド LAR 群に 1：1 の比でランダム化された。被験者は，コア期開始時（Month 0）より，盲検下で SOM LAR 40 mg 又はオクトレオチド LAR 20 mg を月 1 回投与された。Month 3（4 回目投与）又は Month 7（8 回目投与）に，1 時点前の GH が 2.5 µg/L 以上又は IGF-1 が性別・年齢別の ULN を超える（高値）場合，SOM LAR は 60 mg へ，オクトレオチド LAR は 30 mg への増量を可とした。

継続期は当初，コア期での SOM LAR 群の奏効例及びオクトレオチド LAR 群での非奏効例を対象に，非盲検下で SOM LAR を投与する計画であった。しかし，治験実施計画書の改訂 4 でデザインを変更し，コア期での有効性に基づく治験責任（分担）医師判断により，コア期と同じ治験薬を継続，又はコア期と異なる治験薬にクロスオーバー〔コア期の SOM LAR 群はオクトレオチド LAR 投与（SOM LAR→オクトレオチド LAR 群），コア期のオクトレオチド LAR 群は SOM LAR 投与（オクトレオチド LAR→SOM LAR 群）〕し，盲検下で投与することとした。

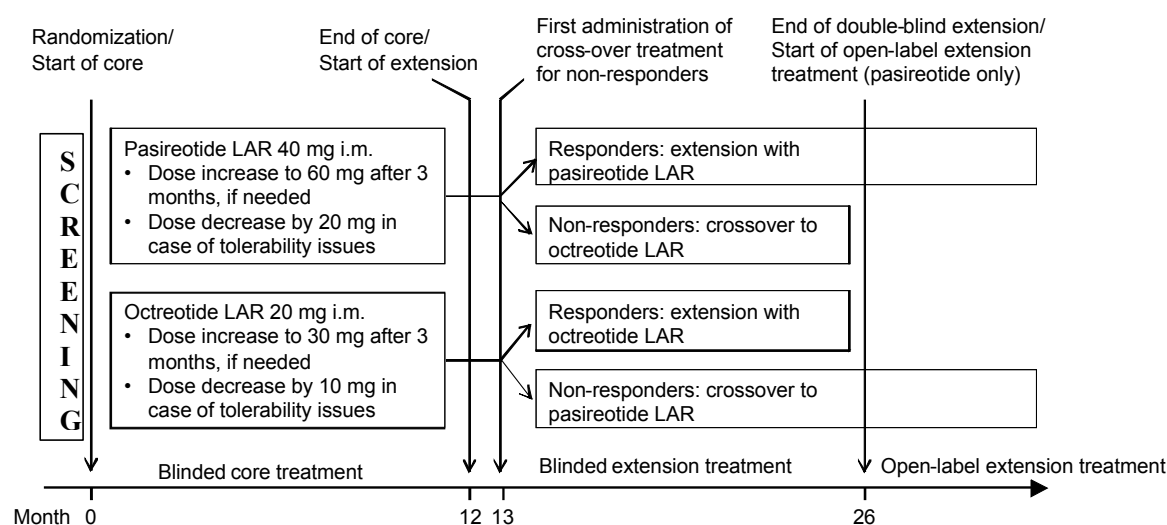
継続期に参加する全被験者は、Month 12（13 回目投与）はコア期と同じ治験薬を投与され、Month 12 の有効性評価の結果に基づき、Month 13（14 回目投与）よりコア期と同じ治験薬の継続投与、又はクロスオーバー投与を開始した。Month 25 までは盲検下とし、Month 26 に開鍵し、投与薬が SOM LAR の場合は、治験実施計画書に規定した中止基準に合致するか、市販されるまで非盲検下での投与継続を可とした。投与薬がオクトレオチド LAR の場合は、その時点で本試験は終了とした。

継続期の以下の特定の Visit で、1 時点前の GH が 2.5 µg/L 以上又は IGF-1 が性別・年齢別の ULN を超える（高値）場合、SOM LAR は 40 mg から 60 mg へ、オクトレオチド LAR は 20 mg から 30 mg への増量を可とした。

- コア期の治験薬が継続投与された被験者：いつでも増量可
- クロスオーバーされた被験者：Month 17 又は Month 20

コア期及び継続期ともに、最高用量を 3 ヶ月超投与しても GH 及び IGF-1 がベースラインより低下しない場合は、効果不十分として治験責任（分担）医師判断により試験を中止することが可能であった。また、忍容性に問題がみられた場合にはいつでも、SOM LAR は 20 mg、オクトレオチド LAR は 10 mg まで減量することが許容された。忍容性の問題の消失後、減量前の用量まで増量することを可とした。

Figure 1-1 改訂 4 後の試験デザイン（C2305 試験）



Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験-Figure 9-1, Figure 9-2

- 対照薬の設定根拠

オクトレオチド LAR は、世界的に先端巨大症に対する標準治療薬とされることから対照薬に設定した。オクトレオチド LAR の開始用量は 20 mg とし、SOM LAR と同じく投与 3 ヶ月後以降、有効性に応じて治験実施計画書で規定した時点に、最高 30 mg への増量を可とした。開始用量及び最高用量は、米国を除く本試験の参加国での承認用量と一致する。

- 被験者数の設定根拠

本試験では、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であり、薬物治療歴のない患者を対象とした。すなわち、下垂体手術歴のない先端巨大症の新規患者及び下垂体手術歴はあるが薬物治療歴はない先端巨大症患者を対象としたが、専門医の助言より、これらの患者でのオクトレオチド LAR の奏効率は同様であると予想した。そこで、両患者でのオクトレオチド LAR の投与 12 ヶ月後の奏効率は、下垂体手術歴のない先端巨大症の新規患者での過去の臨床試験成績を参考に[Mercado et al. 2007, Colao et al. 2009], 20%と仮定した。本試験での SOM LAR の奏効率は、SOM SC の先端巨大症患者に対する第 II 相試験 (B2201 試験) を参考に、下垂体手術歴の有無別の両患者で少なくとも 35%と仮定した。下垂体手術歴のない患者が 25%, ある患者が 75%の割合で登録されると仮定し、両側 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて、各患者層で奏効率の 15%の差 [オクトレオチド LAR 群 20%, SOM LAR 群 35%; オッズ比 (OR) 2.154] を有意水準 0.05, 検出力 80%で検出するためには、各群で 151 名が必要である。本試験の脱落率を 9%と想定し、目標被験者数は 330 名 (各群 165 名) と設定した。

本試験では最後の被験者の投与 19 ヶ月後の検査・観察終了日をデータカットオフ日としてデータ固定を行い、同日に治験依頼者に対して開鍵された。その後、欧米でより長期の結果をもって承認申請することになったため、治験依頼者以外には盲検を維持して継続した。本書では、本試験の最後の被験者の投与 26 ヶ月後の検査・観察終了日 (A*) をデータカットオフ日とした解析結果を示す。

外国第 III 相試験 C2402 試験

オクトレオチド LAR 又はランレオチドの最高用量による 6 ヶ月以上の前治療でコントロール不良な先端巨大症患者を対象に、SOM LAR 40 mg 又は SOM LAR 60 mg 投与と、対照薬 (前治療継続) 投与とを比較する、多施設共同、ランダム化第 III 相試験である。本試験はスクリーニング期、コア期、及び任意で参加可能な継続期から構成された。主要評価項目は投与 24 週後の奏効率であった。

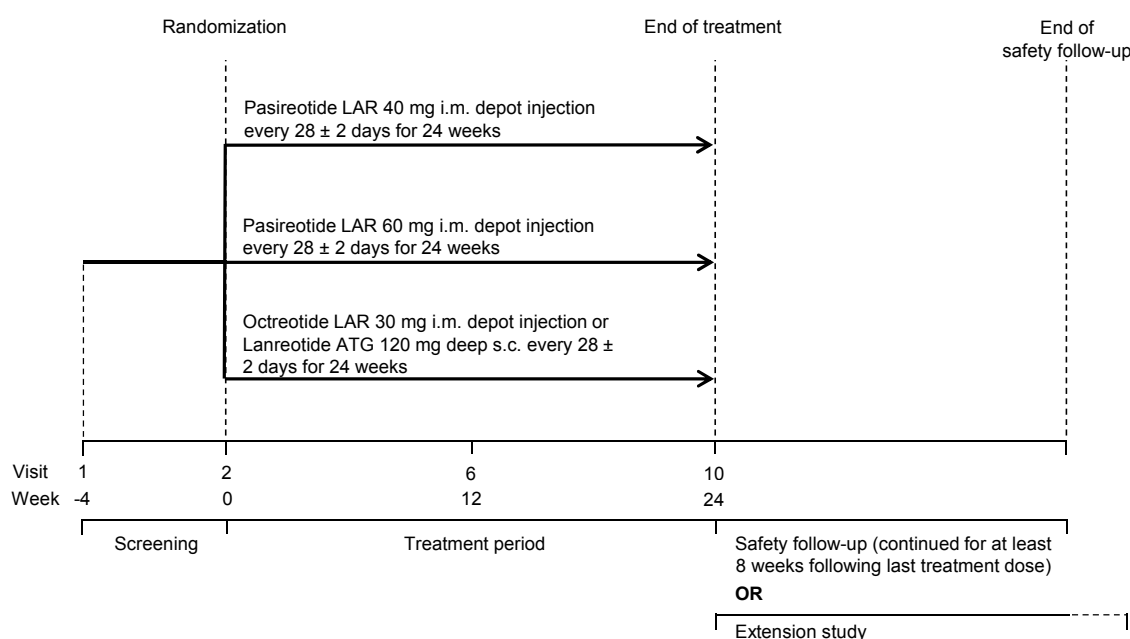
コア期では、4 週間のスクリーニング評価で組入れ基準に合致した被験者を、前治療薬 (オクトレオチド LAR, ランレオチド) 及びスクリーニングの GH (2.5~10 µg/L, 10 µg/L 超) を層別因子として、SOM LAR 40 mg 群, SOM LAR 60 mg 群, 又は対照群 (オクトレオチド LAR 30 mg 又はランレオチド 120 mg) に 1 : 1 : 1 の比で層別ランダム化した。投与薬 (SOM LAR, オクトレオチド LAR, 又はランレオチド) は非盲検下とし、SOM LAR の用量 (40 又は 60 mg) は二重盲検下で投与した。治験薬は 4 週に 1 回投与し、コア期の投与期間は 24 週であった。

コア期の終了時に以下に該当する被験者は、継続期への移行を可とした。継続期は、治験実施計画書に規定した中止基準に合致するか、SOM LAR が市販されるまで SOM LAR の投与継続を可とした。

- SOM LAR 群の奏効例：用量盲検下での投与継続
- SOM LAR 群の非奏効例：治験責任（分担）医師判断による非盲検下での SOM LAR 60 mg の投与
- 対照群の非奏効例：非盲検下での SOM LAR 40 mg の投与（3 回投与後にコントロール不良な場合は 60 mg に増量可）

コア期及び継続期ともに、忍容性に問題がみられた場合にはいつでも、SOM LAR は 20 mg、オクトレオチド LAR は 10 mg、ランレオチドは 30 mg 単位での減量を可とした。

Figure 1-2 試験デザイン（C2402 試験）



Source : 5.3.5.1-2-C2402 試験-Figure 9-1

- 対照薬の設定根拠
本試験では既存 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、対照群ではそれぞれの薬剤を継続することとした。オクトレオチド LAR の用量は、C2305 試験での最高用量と同じ 30 mg、ランレオチドの用量は承認最高用量である 120 mg と設定した。
- 被験者数の設定根拠
既存 SSA による前治療でコントロール不良な患者に対する SOM LAR の奏効率の情報は、過去の臨床試験からは得られていなかったが、C2305 試験の対象である新規患者や下垂体手術歴はあるが薬物治療歴のない患者と比べて、奏効率は低いと考えられた。そこで、SOM LAR

40 mg 群又は 60 mg 群の投与 24 週後の奏効率を 25%と推定した。前治療のオクトレオチド LAR 又はランレオチドを継続する対照群の投与 24 週後の奏効率は 5%と推定した。

これらの仮定に基づき、目標被験者数は、正確なロジスティック回帰検定による SOMLAR の各用量群と対照群との比較（SOMLAR 40 mg 群と対照群、SOMLAR 60 mg 群と対照群）のシミュレーションによって設定した。群間の奏効率の 20%の差を、family-wise 過誤率片側 2.5%、検出力 90%で検定するため、目標被験者数は 186 名（各群 62 名）と設定した。

本書では各被験者のコア期の終了時又は中止時の検査・観察終了日をデータカットオフ日（最後の被験者のコア期の検査・観察終了日は 2013 年 1 月 〇〇日）とした解析結果を示す。

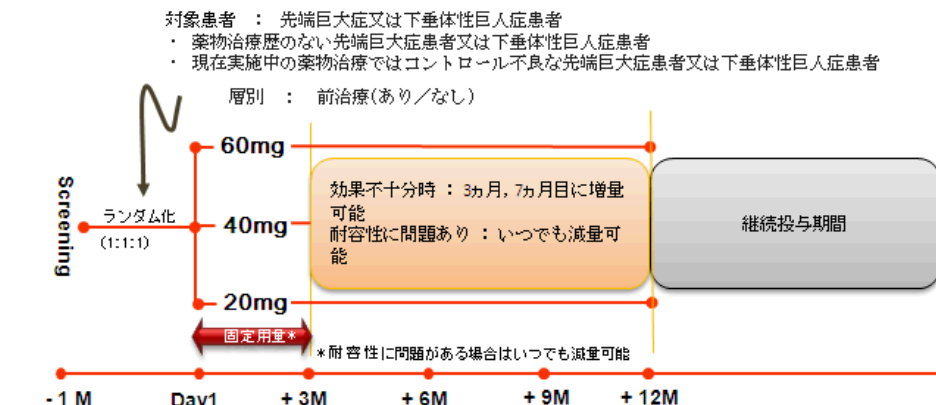
国内第 II 相試験 C1202 試験

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を対象に、SOM LAR の有効性、安全性、PK 及び PD を評価する、多施設共同、ランダム化、非盲検、第 II 相試験である。本試験は、スクリーニング期、12 カ月のコア期、及び継続期で構成された。なお、本試験では 1 カ月を 28 日と定義した。C1202 試験の開始用量は、C2110 試験を参考に 20 mg、40 mg、60 mg の 3 群を設定したが、C2110 試験で用量反応関係が認められなかったこと、及び SOM LAR は患者ごとの有効性及び安全性に応じて用量を調整することを考慮し、主として全被験者（用量群併合）で有効性を検討することとした。主要評価項目は投与 3 カ月後の全被験者（用量群併合）での奏効率とした。

スクリーニング評価で組入れ基準に合致した被験者は、薬物前治療の有無を層別因子として、3 つの用量群（20 mg、40 mg 又は 60 mg）に 1 : 1 : 1 の比でランダム化された。被験者は SOM LAR を月 1 回投与された。コア期では、Month 3（4 回目投与）及び Month 7（8 回目投与）に、1 時点前の GH が 2.5 µg/L 以上又は IGF-1 が高値の場合は、20 mg 単位での増量（最高 60 mg まで）を可とした。

12 カ月のコア期終了時に、奏効例、及び非奏効例であるが治験責任（分担）医師により臨床的ベネフィットがあると判断された被験者は、継続期への移行を可とした。継続期では、治験実施計画書に規定した中止基準に合致するか、SOM LAR が市販されるまで SOM LAR の投与継続を可とした。継続期では、3 カ月以上投与された用量で忍容性に問題がない場合、GH 及び IGF-1 に基づく用量調節を可とした。コア期及び継続期のいつでも、忍容性に応じ 20 mg 単位での減量を可とした。また、60 mg を投与している被験者は、投与 3 カ月後以降の GH が 2.5 µg/L 以上及び IGF-1 が高値の場合、治験責任（分担）医師により臨床的ベネフィットがあると判断されない限り試験を中止することとした。

Figure 1-3 試験デザイン (C1202 試験)



Source：5.3.5.2-1-C1202 試験-Figure 9-1

● 被験者数の設定根拠

目標被験者数は、主要評価項目の推定精度を考慮して 30 名と設定した。C2110 試験の結果に基づき、期待奏効率を 30%と仮定した。本試験で組み入れられる被験者の多くはオクトレオチド LAR でのコントロール不良例であると推測し、C2305 試験継続期のオクトレオチド LAR→SOM LAR 群のクロスオーバー後投与 3 ヶ月後の奏効率の両側 95%信頼区間 (CI) 下限値 (9.8%) から、臨床的に必要とされる最小の効果を 10%と定義した。C2305 試験から予想脱落率を 10%とした。投与 3 ヶ月後の GH 又は IGF-1 が欠測、あるいは投与 3 ヶ月後の評価前に試験を中止した被験者は非奏効例として取り扱うこととした。これらの仮定のもとでは、予想脱落率を 10%として調整された全被験者での期待奏効率は 27%であった。

このとき、本試験の予定被験者数である 30 名では、全被験者での奏効率の Clopper-Pearson 法による正確な両側 90%CI の下限が少なくとも臨床的に必要とされる最小の効果である 10%を上回ることを確認できると考えた。

本書では、最後の被験者のコア期 (投与 12 ヶ月後) の検査・観察終了日 (C*) をデータカットオフ日とした解析結果を示す。

外国第 I 相試験 C2110 試験及び C2110E1 試験

C2110 試験は、薬物治療歴の有無を問わず、先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者を対象に、SOM LAR 20 mg, 40 mg, 及び 60 mg を月 1 回投与した際の PK, 安全性及び忍容性を評価する、多施設共同、非盲検、ランダム化第 I 相試験であった。本試験は SOM SC の臨床試験である B2201E1 試験からの移行を可とした。なお、本試験では 1 ヶ月を 28 日と定義した。被験者の組入れ、並びに PK 及び安全性の評価は、被験者の原疾患別 (先端巨大症又は神経内分泌腫瘍) に実施した。本試験の主要目的は PK 及び安全性プロファイルの評価であり、探索的に PD プロファイルの評価した。

スクリーニング評価で組入れ基準に合致した被験者のうち、他の臨床試験で SOM SC の投与経験がない被験者では、SOM LAR 投与前に SOM SC 300 µg を単回皮下投与し忍容性を確認した後、SOM LAR の 3 用量（20, 40, 又は 60 mg）のいずれかに 1 : 1 : 1 の比でランダム化した。SOM LAR を月 1 回、計 3 回投与され、投与 3 ヶ月後の評価を完了した被験者は、任意で継続試験である C2110E1 試験に参加することが可能であった。

C2110E1 試験は、SOM LAR を月 1 回 3 ヶ月間投与する継続投与期 1（E1 期）とこれに続く継続投与期 2（E2 期）から構成された。E1 期を完了した被験者は、治験責任（分担）医師の判断により E2 期に移行し、治験実施計画書に規定した中止基準に合致するか、SOM LAR が市販されるまで SOM LAR 投与を継続することが可能であった。治験薬の用量は、有効性及び安全性に応じて、いつでも 20 mg 単位での増減（最高 60 mg、最低 20 mg）が可能であった。

- 被験者数の設定根拠

C2110 試験では、SOM LAR 20 mg 群と 40 mg 群、40 mg 群と 60 mg 群での、3 回目投与の 14 日後の SOM 濃度の差を同定するため、各用量群 10 名を目標被験者数と設定した。

本書では、C2110 試験の最終の結果、及びコア試験である C2110 試験を完了し、継続試験である C2110E1 試験に参加した被験者のコア試験と継続試験をとおした長期成績を示す（データカットオフ日：20●●年●●月●●日）。

1.1.1.1.2 参考資料とした試験の試験デザインの概略

外国第 II 相試験 B2201 試験及び B2201E1 試験

B2201 試験は、先端巨大症患者を対象に、SOM SC 200 µg, 400 µg, 及び 600 µg とオクトレオチド SC 100 µg を反復皮下投与したときの安全性及び有効性を評価することを目的とした、多施設共同、非盲検、ランダム化、クロスオーバー試験である。スクリーニング評価で組入れ基準に合致した被験者は、オクトレオチド SC 投与期でオクトレオチド SC 100 µg を 1 日 3 回、28 日間皮下投与された後、SOM SC の 3 用量（200 µg, 400 µg, 及び 600 µg）で構成された 3 投与期の計 6 つの投与順のいずれかにランダム化され、SOM SC 投与期 1～3 で各用量を 1 日 2 回、28 日間皮下投与された。主要評価項目は、SOM SC 投与期 1 及び投与期 3 終了時の「GH が 2.5 µg/L 以下」及び「IGF-1 が性別及び年齢別の基準値範囲内（正常値）」の両基準を達成した被験者の割合であった。

SOM SC のいずれかの用量で、1) GH が 2.5 µg/L 以下かつ IGF-1 が正常値、又は 2) 臨床的に意味がある改善のいずれかが認められた被験者は、SOM SC 投与期 3 を完了後に、継続試験である B2201E1 試験への移行を可とした。B2201E1 試験では、1) 又は 2) が認められる限り、SOM SC 投与を継続することを可とした。

外国第 II 相試験 B2103 試験

先端巨大症患者を対象に、SOM SC 100 µg 及び 250 µg、オクトレオチド SC 100 µg を単回皮下投与したときの循環血中の GH を比較することを目的とした、単一施設、二重盲検、ランダム化、クロスオーバー試験である。スクリーニング評価で組入れ基準に合致した被験者は、Day 0 にベースライン評価を行った後、投与期に参加した。投与期は 3 期で構成され、被験者は各期の治験薬投与日 (Day 1, 8, 15) に SOM SC 100 µg, 250 µg 又はオクトレオチド SC 100 µg のいずれかを皮下投与された。なお、各期の治験薬投与の間に少なくとも 6 日間のウォッシュアウト期を設けた。

1.1.1.2 SOM LAR の用法・用量の設定根拠

本項では SOM LAR の有効性を評価するための主要な試験である外国第 III 相 (C2305 試験及び C2402 試験)、及び日本人での有効性を検討した国内第 II 相試験 (C1202 試験) での SOM LAR の用法・用量の設定根拠を記載する。

外国第 III 相試験 (C2305 試験及び C2402 試験) での SOM LAR の用法・用量の設定根拠

C2305 試験及び C2402 試験の SOM LAR の用法・用量は、C2110 試験及び B2201 試験の PK 及び PK/PD の結果に基づいて設定した。

先端巨大症患者を対象に SOM LAR 20 mg, 40 mg, 及び 60 mg を月 1 回 3 ヶ月間反復投与した C2110 試験では、SOM の曝露量は用量比例性が示された。しかしながら、PD として実施した GH と IGF-1 の評価では、すべての用量で SOM LAR 投与後に GH 及び IGF-1 が低下したが、いずれの評価項目も、明らかな用量反応関係は認められなかった。一方、先端巨大症患者を対象に SOM SC を 1 日 2 回 200 µg, 400 µg 及び 600 µg 反復投与した第 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 (5.3.5.4-1-B2201 試験-Table 11-18)。C2110 試験で投与 3 ヶ月後の定常状態における SOM のトラフ濃度の平均値 [標準偏差 (SD)] は、20 mg 群, 40 mg 群, 60 mg 群でそれぞれ、3.77 (1.94) ng/mL, 7.16 (3.13) ng/mL, 13.3 (8.9) ng/mL であったことから、SOM LAR の開始用量は 40 mg 以上が必要と考えられた。また、これらの試験からは、PK 曝露量、PD (GH 及び IGF-1 低下) 反応及び安全性の個体間差が大きく、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。

そこで、2 つの検証試験のうち、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 ヶ月後以降、有効性に応じて治験実施計画書で規定した時点で最高 60 mg への増量を可とした。一方、C2402 試験では、40 mg 又は 60 mg を固定用量として 6 ヶ月投与することとした。

国内第 II 相試験（C1202 試験）での SOM LAR の用法・用量の設定根拠

国内第 I 相試験 G1101 試験で、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て SOM LAR を単回投与した試験（C2101 試験及び C2111 試験）と PK を比較した結果、日本人で C_{max} 及び AUC が高い傾向が認められたものの、日本人の PK パラメータの分布はいずれも外国人の分布の範囲内であり、日本人と外国人との PK に明らかな差はないと考えた。

そこで、外国人先端巨大症患者を対象とした C2110 試験と同様に、本試験では、SOM LAR 20 mg, 40 mg 及び 60 mg の用量が選択された。また、C2305 試験を参考に投与 3 ヶ月後以降に、GH が 2.5 µg/L 以上又は IGF-1 が高値の場合には、最大 60 mg まで増量することを可とした。

1.1.1.3 併合解析に使用した試験の要約

有効性の評価資料及び参考資料とした試験はそれぞれ、対象集団などの試験デザインが異なることから、有効性の併合解析は実施しなかった。

1.1.1.4 その他の情報源

その他の情報源のデータは使用していない。

1.2 有効性の評価方法

有効性の評価資料とした 5 試験の本書に提示した有効性評価項目を Table 1-2 に要約する。

本項では、評価資料として SOM LAR の有効性を評価した国内外試験（C2305 試験、C2402 試験、C1202 試験、C2110 試験、及び C2110E1 試験）の評価方法について、記載する。このうち主要 3 試験の有効性のその他の副次評価項目、C2110 試験及び C2110E1 試験の PD 評価項目、並びに各試験での本書に提示した探索的追加解析項目については、試験ごとに Table 6-1～Table 6-4 に示す。参考資料とした SOM SC の有効性を評価した外国試験（B2201 試験、B2201E1 試験、B2103 試験）を含む評価方法の詳細は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は第 5 部に添付した試験総括報告書（CSR）に示した。

Table 1-2 本書に提示した有効性評価項目の一覧

	C2305 試験	C2402 試験	C1202 試験	C2110 試験 C2110E1 試験
GH と IGF-1 に関する評価項目				
奏効率	○	○	○	△
奏効率以外の GH と IGF-1 が規定値に低下した被験者の割合				
GH が 2.5 µg/L 未満	○	○	○	△
IGF-1 が正常値	○	○	○	△
GH 及び／又は IGF-1 が上記以外の規定値に低下した被験者の割合	△	○	△	○
GH と sIGF-1 のベースラインからの変化量及び変化率	○	○	○, △	○

	C2305 試験	C2402 試験	C1202 試験	C2110 試験 C2110E1 試験
初回奏効までの期間	○	—	—	—
奏効持続期間	○	—	—	—
腫瘍に関する評価項目				
腫瘍体積の変化量及び変化率	○	○	○	—
腫瘍体積がベースラインから 25%以上縮小した被験者の割合	—	○	—	—
腫瘍体積がベースラインから 20%以上縮小した被験者の割合	△	—	△	—
その他の評価項目				
先端巨大症の臨床症状	○	○	○	○
プロラクチン（PRL）の変化量	○	—	○	○
健康関連 QoL	○	○	—	—

○：各試験であらかじめ計画した評価項目，△：探索的追加解析項目

1.2.1 評価項目

1.2.1.1 主要な評価項目

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 1-3に示す。

C2305 試験，C2402 試験，及び C1202 試験のいずれも，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定義した奏効率である。

C2305 試験では，奏効の定義である「GH が 2.5 µg/L 未満」と「IGF-1 が正常値」のそれぞれそれぞれの被験者の割合，及び下垂体 MRI で評価した腫瘍体積のベースラインからの変化量及び変化率を主要な副次評価項目とした。C2402 試験では「IGF-1 が正常値」の被験者の割合を主要な副次評価項目とした。C1202 試験では，用量群別の奏効率，及び「GH が 2.5 µg/L 未満」と「IGF-1 が正常値」のそれぞれそれぞれの被験者の割合を副次評価項目とした。

Table 1-3 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 ヶ月後の「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 ヶ月後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合
		投与 12 ヶ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合
		投与 12 ヶ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 ヶ月後の全被験者（用量群併合）での奏効率
	主要な副次評価項目	投与 3 ヶ月後の用量群別の奏効率
		投与 3 ヶ月後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合
		投与 3 ヶ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合

C2305 試験, C2402 試験, C1202 試験, C2110 試験及び C2110E1 試験での奏効率を含む GH と IGF-1 に関する評価は、以下に定義する各被験者の各評価時点の GH 及び IGF-1 の値又は判定法に基づいた。なお、いずれの試験でも GH 及び IGF-1 は中央検査機関で測定した。

Table 1-4 評価資料の主要な評価変数

GH	C2305 試験 C2402 試験 C1202 試験	日内変動が大きいことから、各被験者の各評価時点の GH は、治験薬投与前 2 時間以内 5 回の測定結果（2 時間プロファイル）の平均値とした。								
	C2110 試験 C2110E1 試験	コア試験である C2110 試験の SOM LAR 投与開始日、投与 1 日後、及び投与 3 ヶ月後は、治験薬投与 30 分前と投与直前（t-30 と t0）の測定値の平均値又は投与後 2 時間以内 5 回の測定結果の平均値とした。その他の評価時点は投与直前 1 回の測定値とした。各評価に用いた GH の定義は、評価項目ごとにTable 6-4に記載する。								
IGF-1	C2305 試験 C2402 試験 C1202 試験 C2110 試験 C2110E1 試験	治験薬投与直前の採血の測定結果に基づき、正常値の判定には性別・年齢別の基準値を用いた。本書では、IGF-1 の判定結果を以下の定義に基づき記載する。 <table><tr><td>IGF-1 の判定結果</td><td>定義</td></tr><tr><td>高値</td><td>性別・年齢別の基準値上限（ULN）超</td></tr><tr><td>正常値</td><td>性別・年齢別の基準値範囲内</td></tr><tr><td>低値</td><td>性別・年齢別の基準値下限（LLN）未満</td></tr></table>	IGF-1 の判定結果	定義	高値	性別・年齢別の基準値上限（ULN）超	正常値	性別・年齢別の基準値範囲内	低値	性別・年齢別の基準値下限（LLN）未満
	IGF-1 の判定結果	定義								
高値	性別・年齢別の基準値上限（ULN）超									
正常値	性別・年齢別の基準値範囲内									
低値	性別・年齢別の基準値下限（LLN）未満									
		また、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 ULN sIGF-1 が 1 を超える場合は高値であり、sIGF-1 が 1 以下の場合は正常値又は低値であることを示す。								

1.2.1.2 有効性評価を主要目的とした国内外試験の主要評価項目（奏効率）の設定根拠

先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療目的は、腫瘍周辺正常組織の圧迫の軽減及び GH 過剰分泌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は、死亡率が一般人口レベルまで下がるとされる「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]。したがって、有効性評価を主要目的とした C2305 試験, C2402 試験, 及び C1202 試験では、奏効率を主要評価項目とした。

C2305 試験及び C2402 試験は、それぞれのコア期終了時を主要評価時点とした。C2305 試験は、SOM LAR の開始用量を 1 用量 (40 mg) とし、コア期では有効性に応じて投与 3 ヶ月後及び投与 7 ヶ月後に増量を可としたことから、増量した被験者を含む有効性評価に十分な期間として投与 12 ヶ月後を主要評価時点とした。C2402 試験は、SOM LAR の 40 mg 又は 60 mg の固定用量での有効性評価を目的としたことから、十分な評価期間として投与 6 ヶ月後を主要評価時点とした。

C1202 試験の主要評価時点は、C2305 試験で早期の奏効が投与 3 ヶ月後に認められ、なおかつ投与 3 ヶ月後の奏効率は、投与 6 ヶ月後及び 12 ヶ月後と概ね同じであったことから、投与 3 ヶ月後とした。C1202 試験の開始用量は、C2110 試験を参考に 20 mg, 40 mg, 60 mg の 3 群を設定し、日本人患者での PK, PK/PD, 有効性, 及び安全性を検討することとしたが、C2110 試験で用量反応関係が認められなかったこと、及び SOM LAR は患者ごとの有効性及び安全性に応じて用量を調整することを考慮し、主として全被験者 (用量群併合) で有効性を検討することとした。したがって、主要評価項目は全被験者での投与 3 ヶ月後の奏効率とした。

1.2.2 解析対象

C2305 試験, C2402 試験, C1202 試験, C2305 試験のクロスオーバー後, C2110 試験及び C2110E1 試験の解析対象集団とその定義を以下に示す。

試験	解析対象集団	定義
C2305 試験 C2402 試験 C1202 試験	最大の解析対象集団 (FAS) ◎	ランダム化されたすべての被験者。Intent-to-treat の原則に従い、被験者はランダム化によって割り当てられた群 (投与薬及び用量) に従うこととした。
	治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS)	FAS のうち少なくとも 1 回治験薬が投与され、重大な治験実施計画書違反がない被験者。PPS は主要評価項目の補助的解析として用いた。
C2305 試験クロスオーバー後	クロスオーバー解析対象集団 (CAS) ◎	投与 13 ヶ月後以降の初回に投与された治験薬が、コア期で初回に投与された治験薬と異なるすべての被験者。
	第 2PPS	CAS のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者。
C2110 試験 C2110E1 試験	PD 解析対象集団	SOM LAR を 1 回以上投与され、評価可能な PD を 1 回以上有するすべての被験者。被験者は実際に投与された用量群に従うこととした。

◎：主要な解析対象集団

C2110 試験及び C2110E1 試験は、有効性評価を主要目的とせず、SOM LAR の PD プロファイルを探索的に評価した。

C2305 試験は、FAS, PPS, CAS, 及び第 2PPS のうち、重大な GCP 違反が認められた 2 つの治験実施医療機関に組み入れられた被験者を除外した被験者を、それぞれ GCP 違反除外 FAS, PPS, CAS, 及び第 2PPS と表記した。

なお、C2305 試験の成績は、「コア期」又は「クロスオーバー前」と「クロスオーバー後」別に提示した。これらの定義及び主要な解析対象集団を以下に示す。治験実施計画書改訂 4 の改訂以前に継続期に参加し、非盲検下で SOM LAR を投与された被験者は 34 名と少数であったことから、継続期データの解析には改訂以前と以降に参加した被験者のデータを併合した。

提示データ	定義	主要な解析対象集団
コア期	コア期のすべてのデータ	FAS
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。	FAS

提示データ	定義	主要な解析対象集団
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。	CAS

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。

1.2.3 統計方法

1.2.3.1 C2305 試験

1.2.3.1.1 主要評価項目

主要評価項目である投与 12 ヶ月後の奏効率の主解析は FAS を対象集団とした。主要評価項目に関する帰無仮説及び対立仮説は以下とした。

- 帰無仮説：SOM LAR 群とオクトレオチド LAR 群で、奏効率に一貫した差はない（OR は 1 である）
- 対立仮説：SOM LAR 群とオクトレオチド LAR 群で、奏効率に一貫した 差がある（OR は 1 ではない）

ランダム化時の層別因子で調整した両側 CMH 検定を用いて、有意水準 0.05 で帰無仮説を検証した。また、ランダム化時の層別因子に基づき、1) 下垂体手術歴はあるが薬物治療歴はない患者、2) 下垂体手術が適応とならない又は拒否した、MRI で下垂体腺腫が確認できた新規患者でそれぞれ、全被験者と同様に OR 及びその両側 95%CI を提示した。

なお、本書では、ランダム化時の層別因子に基づく部分集団は、以下の定義に従い、下垂体手術歴の有無別で表記する。

層別因子	表記
1) 下垂体手術歴はあるが薬物治療歴はない患者	下垂体手術歴あり
2) 下垂体手術が適応とならない又は拒否した、MRI で下垂体腺腫が確認できる新規患者	下垂体手術歴なし

さらに、各群及び下垂体手術歴の有無別での奏効率及びその Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI も算出した。

- データの取扱い
 - 欠測値の定義
前回治験薬投与後の 35 日より後に GH 及び IGF-1 評価用の検体を採取した場合、当該 Visit の GH 及び IGF-1 は欠測値とみなした。また、GH の 2 時間プロファイルのための採血が 3 回未満の場合、当該 Visit の GH は欠測値とみなした。なお、本試験の GH と IGF-1 に関する有効性の評価項目はすべて、欠測値は本定義に基づいた。
 - 欠測値の取扱い
Last observation carried forward (LOCF) 法に従い、投与 12 ヶ月後のデータが欠測であった場合、投与 6 ヶ月後以降の最終データでのみ補完した。投与 6 ヶ月後以降のデータが

ない場合は、非奏効例として扱った。なお、本書では LOCF 法を用いた解析の表タイトルには「LOCF」と明記し、欠測値を補完していない場合は特記しない。

- 補助的解析

補助的解析として、以下の解析対象集団又はデータの取扱いにより、主解析と同様の解析を繰り返した。

- PPS を対象集団とした解析
- 投与 12 ヶ月後の GH 又は IGF-1 データが欠測の被験者、及び投与 12 ヶ月後以前に中止した被験者を非奏効例と扱った感度分析
- 重大な逸脱があった治験実施医療機関の全被験者を除外した集団での感度分析
本感度分析は、2 つの治験実施医療機関で重大な逸脱があったことから、データ固定前に解析計画として追加した。

1.2.3.1.2 主要な副次評価項目

主要な副次評価項目である投与 12 ヶ月後の 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、及び腫瘍体積のベースラインからの変化量及び変化率は、全体の第 1 種過誤の確率を 5%に制御するため、主要有効性評価項目である投与 12 ヶ月後の奏効率の主解析により、有意差が示された場合にのみ、weighted Simes 法に基づく閉手順を用いて、多重性を考慮した検定を行うこととした。

3 つの主要な副次評価項目は、FAS を対象集団として、ランダム化時の層別因子で調整した CMH 検定を用いて解析した。欠測値は主解析と同じ LOCF 法で補完した。投与 12 ヶ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化量は、群を固定効果とし、ベースラインの腫瘍体積及びランダム化時の層別因子を共変量として、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて群間比較した。

1.2.3.2 C2402 試験

1.2.3.2.1 主要評価項目

主要評価項目である投与 24 週後の奏効率の主解析は FAS を対象集団とした。主要評価項目に関する統計的帰無仮説は、以下とした。

H₁ : SOM LAR 40 mg 群の奏効率が、対照群の奏効率以下である。

H₂ : SOM LAR 60 mg 群の奏効率が、対照群の奏効率以下である。

それぞれの帰無仮説を、対立仮説（奏効率が対照群に比べて SOM LAR 群で高い）に対して片側検定で検証した。

ランダム化時の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、帰無仮説を検定した。共通 OR に対する正確な両側 95%CI 及び 97.5%CI を算出した。共通 OR が 1 を超えた場合、SOM LAR（40 mg 又は 60 mg）群が対照群に比べてオッズが高いことを示す。

群別の奏効率及びその Clopper-Pearson 法による両側 95%CI も算出した。

主要評価項目及び主要な副次評価項目の多重比較については、主要な副次評価項目の項に記載する。

- データの取扱い
 - 欠測値の定義
前回治験薬投与後の 35 日より後に GH 及び IGF-1 評価用の検体を採取した場合、当該 Visit の GH 及び IGF-1 は欠測値とみなした。また、GH の 2 時間プロファイルのための採血が 3 回未満の場合、当該 Visit の GH は欠測値とみなした。なお、本試験の GH と IGF-1 に関する有効性の評価項目はすべて、欠測値は本定義に基づいた。
 - 欠測値の取扱い
投与 24 週後の GH 又は IGF-1 が欠測値の被験者、あるいは投与 24 週後の評価の前に中止した被験者は非奏効例として取り扱った。
- 補助的解析
 - PPS を対象集団とした解析
PPS を対象集団として主解析と同様の解析を繰り返した。
 - LOCF 法に従って欠測値を補完した感度分析。
以下の欠測値の取扱いにより、主解析と同様の解析を繰り返した。
 - 欠測値の取扱い
投与 24 週後の GH 又は IGF-1 のデータが欠測であった場合、投与開始後の最終データでのみ補完した。投与開始後のデータがない場合は、非奏効例として扱った。なお、本書では LOCF 法を用いた解析の表タイトルには「LOCF」と明記し、欠測データを補完していない場合は特記しない。
 - 主要解析と異なる奏効分類を用いた解析
[Table 1-5](#)の定義に基づく、full response (FR) , partial response (PR) , no response の被験者の割合を算出した。

Table 1-5 主解析と異なる奏効分類

分類	定義
FR	GH が 2.5 µg/L 未満かつ IGF-1 が正常値又は低値（さらに以下の 2 つに分類される）
Per protocol response	GH が 2.5 µg/L 未満かつ IGF-1 が正常値
Over response	GH が 2.5 µg/L 未満かつ IGF-1 が低値
PR	FR には該当しないが、GH が 5 µg/L 未満かつ IGF-1 が 1.3xULN 以下
No response	FR 又は PR のいずれにも該当しない

- GH と IGF-1 のベースラインからの変化量及び変化率
- ランダム化時の層別因子に基づく各部分集団、人種、民族、及び年齢別の部分集団解析
本解析は、各部分集団に含まれた被験者数が十分であった場合に探索的に実施することとした。

1.2.3.2.2 主要な副次評価項目

主要な副次評価項目は、投与 24 週後の IGF-1 が正常値の被験者の割合であり、解析は FAS を対象集団とした。主要評価項目の主解析と同様に正確なロジスティック回帰モデルを用いて、主要な副次評価項目に関する帰無仮説を検定した。

Simes に基づいた同時検定、及び主要評価項目／主要な副次評価項目の階層的検定という多重性を調整するためゲートキーピング法を用いた。この手法により、多重性比較（主要評価項目及び主要な副次評価項目における SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群と対照群とのそれぞれの 2 群間比較）において family-wise 第一種の過誤の確率が α に保持された。これら 4 つの帰無仮説は、Bretz らが提案した手法に基づくゲートキーピング法を用いて検定された。

1.2.3.3 C1202 試験

1.2.3.3.1 主要評価項目

投与 3 ヶ月後の全被験者での奏効率及び Clopper-Pearson 法による正確な両側 90%CI を算出した。主解析には FAS を用いた。

- データの取扱い
 - 欠測値の定義
前回治験薬投与後の 35 日より後に GH 及び IGF-1 評価用の検体を採取した場合、当該 Visit の GH 及び IGF-1 は欠測値とみなした。また、GH の 2 時間プロファイルのための採血が 3 回未満の場合、当該 Visit の GH は欠測値とみなした。なお、本試験の GH と IGF-1 に関する有効性の評価項目はすべて、欠測値は本定義に基づいた。
 - 欠測値の取扱い
投与 3 ヶ月後の GH 又は IGF-1 が欠測値の被験者、及び投与 3 ヶ月後の評価前に中止した被験者は非奏効例として取り扱った。
- 補助的解析
 - PPS を対象に、主解析と同様の解析を実施した。
 - 部分集団解析として、各部分集団の被験者数が十分多い場合、FAS を対象に先端巨大症又は下垂体性巨人症に対する薬物前治療の有無別に主解析と同様の解析を実施することとした。
 - FAS 及び PPS を対象に、投与 3 ヶ月後の全被験者での奏効率及び Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI を算出した。

1.2.3.3.2 主要な副次評価項目

投与 3 ヶ月後の用量群別の奏効率及びその Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI を算出した。

投与 3 ヶ月後の全被験者及び用量群別の GH が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 未満の被験者の割合、及び IGF-1 が正常値の被験者の割合、並びにこれらの Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI を算出した。

1.2.4 部分集団の検討

検証的試験である C2305 試験及び C2402 試験では、主要評価項目である奏効率について、ベースラインの背景因子（年齢、人種、民族）別の部分集団で検討した。

2 個々の試験結果の要約

本項では、SOM LAR の有効性を評価した外国第 III 相試験（C2305 試験、C2402 試験）、国内第 II 相試験（C1202 試験）、及び外国第 I 相試験（C2110 試験及び C2110E1 試験）の試験結果を要約する。

有効性評価に用いた全試験の概略は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に要約した。

2.1 外国第 III 相試験（C2305 試験、評価資料）

試験の標題：	A multicenter, randomized, blinded study to assess safety and efficacy of SOM LAR vs octreotide LAR in patients with active acromegaly
目的：	投与 12 ヶ月後の奏効率を、SOM LAR 群とオクトレオチド LAR 群とで比較する。
試験デザイン：	多施設共同、二重盲検、ランダム化／オクトレオチド LAR 対照
実施国：	イタリア、ドイツ、スペイン、米国、コロンビア、ロシア、ベルギー、ハンガリー、ポーランド、韓国、アルゼンチン、ギリシャ、スウェーデン、デンマーク、ノルウェー、フランス、カナダ、台湾、メキシコ、イスラエル、中国、オランダ、イギリス、トルコ、ブラジル、チェコ、スイス
対象：	薬物治療歴のない先端巨大症患者
用法・用量：	- コア期：SOM LAR 40 mg、オクトレオチド LAR 20 mg - 継続期でコア期の治験薬を継続する被験者：コア期の用量を継続 - 継続期で SOM LAR 投与にクロスオーバーする被験者：SOM LAR 40 mg、オクトレオチド LAR 20 mg
増量基準	1 ヶ月を 28 日と定義し、月 1 回投与 以下の増量可能 visit に、1 時点前の有効性評価で GH が 2.5 µg/L 以上及び／又は IGF-1 が ULN を超える場合は、SOM LAR は 20 mg 単位（最高 60 mg まで）、オクトレオチド LAR は 10 mg 単位（最高 30 mg まで） 増量可能 visit - コア期：Month 3（4 回目投与）、Month 7（8 回目投与） - 継続期でコア期の治験薬を継続する被験者：いつでも可能 - 継続期でクロスオーバーする被験者：Month 17（クロスオーバー後の投与 5 回目）又は Month 20（クロスオーバー後の投与 8 回目）
減量基準	忍容性に応じいつでも、SOM LAR は 20 mg 単位、オクトレオチド LAR は 10 mg 単位で減量可能
被験者数：	FAS：358 名（SOM LAR 群 176 名、オクトレオチド LAR 群 182 名） [GCP 違反除外 FAS：336 名（SOM LAR 群 165 名、オクトレオチド LAR 群 171 名）]
投与期間：	スクリーニング期間：4 週 コア期治験薬投与期間：12 ヶ月 継続期治験薬投与期間： - 治験実施計画書改訂 4 の改訂前に継続期に参加した被験者 非盲検下での SOM LAR の投与期間：固定せず（治験実施計画書に規定した中止基準に合致する又は SOM LAR が市販されるまで投与継続可能） - 治験実施計画書改訂 4 の改訂後に継続期に参加した被験者

盲検下での SOM LAR 又はオクトレオチド LAR の投与期間：14 ヶ月	
開鍵後の非盲検下での SOM LAR の投与継続期間：固定せず（治験実施計画書に規定した中止基準に合致する又は SOM LAR が市販されるまで投与継続可能）	
主要評価項目・主要な副次評価項目	Table 1-3
有効性の結果：	主要評価項目 - GCP 違反除外 FAS での投与 12 ヶ月後の奏効率（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、オクトレオチド LAR 群と比べ SOM LAR 群で有意に高く（$p=0.004$, CMH 検定），SOM LAR 群のオクトレオチド LAR 群に対する OR（95%CI）は 2.134（1.277, 3.566）であった。 主要な副次評価項目 - 投与 12 ヶ月後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合（95%CI）は、SOM LAR 群で 49.7%（41.8%, 57.6%）及びオクトレオチド LAR 群で 50.9%（43.1%, 58.6%）であり、群間で大きな差はなかった。 - 投与 12 ヶ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合（95%CI）は、SOM LAR 群で 39.4%（31.9%, 47.3%）及びオクトレオチド LAR 群で 22.8%（16.7%, 29.8%）であり、オクトレオチド LAR 群に比べ SOM LAR 群で高かった。 - 投与 12 ヶ月後の腫瘍体積のベースラインからの平均変化量（平均変化率）は、SOM LAR 群で -999.2 mm³（-38.9%）及びオクトレオチド LAR 群で -759.0 mm³（-36.9%）であり、両群で減少したが、両群で減少量や減少率に大きな差はなかった。

2.2 外国第 III 相試験（C2402 試験，評価資料）

治験の標題：	A phase III, multicenter, randomized, parallel-group study to assess the efficacy and safety of double-blind pasireotide LAR 40 mg and pasireotide LAR 60 mg versus open-label octreotide LAR or lanreotide ATG in patients with inadequately controlled acromegaly
目的：	投与 24 週後の奏効率を、SOM LAR 40 mg 群と対照群及び SOM LAR 60 mg 群と対照群とでそれぞれ比較する。 対照群は、オクトレオチド LAR30 mg 又はランレオチド酢酸塩徐放性皮下投与用製剤（ランレオチド）120 mg の投与群であった。
治験デザイン：	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
実施国：	イタリア，ドイツ，ベルギー，ブラジル，コロンビア，イスラエル，ノルウェー，ポーランド，スペイン，トルコ，フランス，イギリス，ロシア，ルーマニア，サウジアラビア，アルゼンチン，米国，及びカナダ
対象：	6 ヶ月以上の SSA 前治療でコントロール不良な先端巨大症患者
用法・用量	SOM LAR，オクトレオチド LAR，又はランレオチドを 28 日に 1 回投与した。投与方法は、SOM LAR 及びオクトレオチド LAR は筋肉内投与であり、ランレオチドは皮下投与であった。コア期の開始用量は、SOM LAR は 40 又は 60 mg であり、オクトレオチド LAR は 30 mg，ランレオチドは 120 mg であった。継続期の開始用量は試験方法に記載した。 安全性に応じて治験実施計画書に規定した基準に従った減量を可能とした。
増量基準	該当なし
減量基準	忍容性に依りいつでも、SOM LAR は 20 mg 単位，オクトレオチド LAR は 10 mg 単位，ランレオチドは 30 mg 単位で減量可能
被験者数：	FAS：198 名（SOM LAR 40 mg 群 65 名，SOM LAR 60 mg 群 65 名，対照群 68 名）
投与期間：	スクリーニング期：4 週 コア期治験薬投与期：24 週 継続期 SOM LAR 投与期：固定せず（治験実施計画書に規定した中止基準に合致する又は

主要評価項目・主要な副次評価項目	SOM LAR が市販されるまで) Table 1-3
有効性の結果：	主要評価項目 - FAS での投与 24 週後の奏効率は、SOM LAR 40 mg 群 15.4%、SOM LAR 60 mg 群 20.0%、対照群 0%であり、SOM LAR の 40 mg 群 ($p = 0.0006$) 及び 60 mg 群 ($p < 0.0001$) の奏効率は、いずれも対照群と比べて有意に高かった。 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(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 60 mg 群 ($p < 0.0001$) とともに対照群と比べて有意に高かった。

2.3 国内第 II 相試験 (C1202 試験, 評価資料)

試験の標題：	A multicenter, open-label, randomized, phase II study to evaluate efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of pasireotide LAR in Japanese patients with active acromegaly or pituitary gigantism
目的：	投与 3 ヶ月後の奏効を指標として、全被験者での SOM LAR の有効性を評価する。
試験デザイン：	多施設共同、非盲検、ランダム化
実施国：	日本
対象：	薬物治療歴のない、又は 12 週間以上の SSA 又はドパミン作動薬による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。
用法・用量	SOM LAR 20 mg, 40 mg 又は 60 mg, 1 ヶ月は 28 日と定義し、月 1 回投与
増量基準	以下の増量可能 visit に、1 時点前の有効性評価で GH が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 以上及び/又は IGF-1 が性別・年齢別の ULN を超える場合は、20 mg 単位で増量可能 (最高 60 mg まで) 増量可能 visit : Month 3 (4 回目投与), Month 7 (8 回目投与)
減量基準	忍容性に応じ、いつでも 20 mg 単位で減量可能
被験者数：	FAS : 33 名 (20 mg 群, 40 mg 群, 60 mg 群, 各 11 名)
投与期間：	スクリーニング期 : 28 日以内 コア期試験薬投与期間 : 12 ヶ月 継続期試験薬投与期間 : 固定せず (試験実施計画書に規定した中止基準に合致する又は SOM LAR が市販されるまで投与継続可能) 追跡調査期 : 28 日 (試験薬最終投与 56 日後まで)
主要評価項目・主要な副次評価項目	Table 1-3
有効性の結果：	主要評価項目 - FAS での投与 3 ヶ月後の奏効率 (90%CI) は 18.2% (8.2%, 32.8%) であった。 主要な副次評価項目 - 投与 3 ヶ月後の GH が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 未満の被験者の割合 (95%CI) は 30.3% (15.6%, 48.7%) であった。 - 投与 3 ヶ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合 (95%CI) は 24.2% (11.1%, 42.3%) であった。 - 用量群別の投与 3 ヶ月後の奏効率 (95%CI) は、SOM LAR 20 mg, 40 mg, 及び 60 mg 群でそれぞれ 9.1% (0.2%, 41.3%), 36.4% (10.9%, 69.2%), 及び 9.1% (0.2%, 41.3%) であった。 なお、3 ヶ月ごとの投与 12 ヶ月後までの全被験者 (用量群併合) での奏効率、GH が 2.5 $\mu\text{g/L}$ 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 ヶ月後から

大きな変動はなく維持された。

2.4 外国第 I 相試験 (C2110 試験及び C2110E1 試験, 評価資料)

治験の標題: C2110 試験 (コア試験)

A Phase I, multicenter, open-label, randomized study assessing the pharmacokinetics, safety, and tolerability of monthly doses of SOM230 i.m. LAR injection in patients with acromegaly and patients with carcinoid disease

C2110E1 試験 (継続試験)

Extension to a Phase I, multicenter, open-label, randomized study assessing the pharmacokinetics, safety, and tolerability of monthly doses of SOM230 i.m. LAR injection in patients with acromegaly and patients with carcinoid disease

目的: コア試験

- 先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者を対象として SOM LAR (20, 40, 及び 60 mg) を単回及び月 1 回反復筋肉内投与した際の PK プロファイルを評価する。
- 先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者を対象として SOM LAR (20, 40, 及び 60 mg) を単回及び月 1 回反復筋肉内投与した際の安全性/忍容性プロファイルを検討する。

継続試験

- SOM LAR の長期の安全性及び忍容性データを得ること、並びにコア試験を完了した被験者が SOM LAR 投与の継続を可能にすること。

治験デザイン: 多施設共同, 非盲検, コア期: ランダム化, 継続期: 単群

実施国: ベルギー, カナダ, ドイツ, ノルウェー, オランダ, 米国

対象: コア試験

- 先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者

継続試験

- コア試験を完了した被験者

用法・用量 SOM SC の投与歴のない被験者には SOM SC 300 µg を単回皮下投与し, 5 日以上ウォッシュアウトした後に SOM LAR を投与した。SOM LAR は割り付けられた用量群に従い, 20, 40 又は 60 mg を月 1 回筋肉内投与した。1 ヶ月は 28 日と定義した。

増量基準及び減量基準 コア試験の 3 ヶ月は固定用量とし, 継続試験では有効性及び安全性に応じて, いつでも 20 mg 単位での増減 (最高 60 mg, 最低 20 mg) が可能であった。

被験者数: コア試験

先端巨大症患者: 40 名, PD 解析対象集団 35 名 (SOM LAR 20 mg 群 10 名, 40 mg 群 12 名, 60 mg 群 13 名)

継続試験

先端巨大症患者: PD 解析対象集団 29 名

投与期間: コア試験

- スクリーニング期: 最大 21 日
- ベースライン期: 7 日
- SOM LAR 投与期: 3 ヶ月 (28 日ごとに 1 回, 計 3 回)

継続試験

- 継続投与期 1 (E1 期): 3 ヶ月
- 継続投与期 2 (E2 期): 固定せず (中止基準に合致, 又は SOM LAR が市販あるいは開発中止されるまで投与継続を可能とした)。ただし, ノルウェーの治験実施医療機関は最長 5 年とした。

主要評価項目・主要な副次評価項目 PK 及び安全性

有効性の結果： 該当なし

PDの結果： 先端巨大症患者に対する SOM LAR の各用量の投与で、ベースラインからコア試験終了時まで、GH、総 IGF-1、遊離 IGF-1 の低下が認められた。GH の抑制作用は、3 用量群のいずれでも、SOM LAR 投与直後に定常状態に達し、その後維持された。総 IGF-1 及び遊離 IGF-1 の抑制作用は、SOM LAR 投与後 4 週間以内に定常状態に達し、その後維持された。PD 評価項目に関して用量間に有意差は認められなかったが、これは、各用量群の被験者数が少なかったためと考えられる。コア試験で認められた GH 及び IGF-1 の低下は、継続試験でも維持された。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

SOM LAR の有効性を評価した試験の試験対象集団を、選択・除外基準、被験者の内訳、及び人口統計学的特性及びその他の特性の順に 3.1.1 項に記載する。SOM SC の有効性を評価した試験の試験対象集団は 3.1.2 項に要約し、詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は第 5 部に添付した CSR に示した。

3.1.1 SOM LAR の有効性を評価した試験：評価資料

3.1.1.1 選択・除外基準の比較

C2305 試験、C2402 試験、C1202 試験、及び C2110 試験の先端巨大症患者の対象患者の概略を Table 3-1 に示す。これらの試験の選択・除外基準の詳細は第 5 部に添付した CSR に示した。

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 と IGF-1 のコントロール不良な患者を対象とした。薬物治療歴については、C2305 試験は薬物治療歴のない先端巨大症患者、C2402 試験は 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。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。

外国第 I 相試験である C2110 試験は、先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者を対象とした。先端巨大症患者に関しては、他の国内外試験と同様に下垂体手術が適応されない患者又は手術後も GH と IGF-1 のコントロール不良な患者を対象としたが、薬物治療歴の有無や薬物前治療でのコントロール可否は問わなかった。C2110E1 試験の対象患者は、C2110 試験を完了した被験者であった。

Table 3-1 C2305 試験, C2402 試験, C1202 試験, 及び C2110 試験の主要な選択・除外基準

試験番号		外国第 III 相試験		国内第 II 相試験		外国第 I 相試験		
C2305		C2402		C1202		C2110 ^{a)}		
対象	薬物治療歴のない先端巨大症		SSA 前治療でコントロール不良な先端巨大症		先端巨大症及び下垂体性巨人症（薬物治療歴のない患者、又は SSA あるいはドパミン作動薬前治療でコントロール不良な患者）		先端巨大症（薬物治療歴の有無／コントロール可否を問わない） —SOM SC の試験（B2201E1 試験）からの移行が可能であった	
主要選択基準								
薬物治療歴のない患者の基準	- 以下の両基準を満たす患者 - OGTT 後の GH 最低値が 1 µg/L 未満に抑制されない患者、又は 2 時間以内に 5 回測定した GH の平均値が 5 µg/L を超える - IGF-1 が高値である - 下垂体手術を 1 回以上受けたことがある患者、又は MRI で描出可能な下垂体腺腫を有し、かつ下垂体手術を拒否するか、下垂体手術が禁忌である新規患者		規定なし（薬物治療歴のない患者は組入れ不可）		- 以下のすべての基準を満たす患者 - OGTT 後の最低 GH 値が 1 µg/L 未満に抑制されない、又は 2 時間以内に 5 回測定した GH の平均値が 5 µg/L を超える - IGF-1 が高値である - 下垂体手術を 1 回以上受けたことがある患者、又は MRI で描出可能な下垂体腺腫を有し、かつ下垂体手術を拒否するか、下垂体手術が禁忌である新規患者		- 以下の両基準を満たす患者 - OGTT 後の GH 最低値が 1 µg/L 未満に抑制されない患者、又は 2 時間以内に 5 回測定した GH の平均値が 5 µg/L を超える - IGF-1 が高値である	
薬物治療歴がある患者の基準	規定なし（薬物治療歴のある患者は組入れ不可）		- スクリーニング前に、オクトレオチド LAR 30 mg 又はランレオチド 120 mg の単剤を 24 週以上継続投与されたが、コントロール不良な患者コントロール不良とは、以下の両基準を満たす場合と定義した 2 時間以内に 5 回測定した GH の平均値が 2.5 µg/L を超える - IGF-1 が ULN の 1.3 倍を超える - 微小又は巨大下垂体腺腫を有する患者（下垂体手術歴のある患者も組入れ可とした）		- SSA 又はドパミン作動薬による治療を 12 週間以上行っても、コントロール不良な患者コントロール不良は、以下の両基準を満たす場合と定義した 2 時間以内に 5 回測定した GH の平均値が 2.5 µg/L を超える - IGF-1 が ULN の 1.3 倍を超える		- 以下の両基準を満たす患者 - OGTT 後の GH 最低値が 1 µg/L 未満に抑制されない患者、又は 2 時間以内に 5 回測定した GH の平均値が 5 µg/L を超える - IGF-1 が高値である ただし、SOM SC の試験（B2201E1 試験）から移行した患者の場合は、上記の測定・確認は不要） - スクリーニング前に、以下の期間のウォッシュアウトを終了した患者 - オクトレオチド LAR、ランレオチド、その他の長時間作用型	

試験番号		外国第 III 相試験 C2305	外国第 III 相試験 C2402	国内第 II 相試験 C1202	外国第 I 相試験 C2110 ^{a)}
					SSA : 8 週 - ランレオチド slow release 製剤: 4 週 - オクトレオチド SC, SOM SC, その他の即放型 SSA : 5 日 - ドパミン作動薬 : 4 週 - GH 受容体拮抗剤 : 4 週
年齢		・ 18 歳以上の男女	・ 18 歳以上の男女	・ 18 歳以上の男女	・ 18~80 歳の男女
主要除外基準					
下垂体手術に関する基準		腫瘍による正常組織の圧迫の徴候や症状軽減のため、手術を要する患者	腫瘍による正常組織の圧迫の徴候や症状軽減のため、手術を要する患者	腫瘍による正常組織の圧迫の徴候や症状軽減のため、手術を要する患者	腫瘍による正常組織の圧迫の徴候や症状軽減のため、手術を要する患者
薬物治療歴に関する基準		- 既存 SSA 又はドパミン作動薬を投与中である又は過去に投与歴がある患者 - ただし、ランダム化の 4 日以上前の、効果予測以外の目的でのオクトレオチド皮下注製剤の単回投与又は短時間作用型ドパミン作動薬の単回投与は、組入れ可とした	- 組入れ前に SOM 投与を受けたことがある患者 - スクリーニング前 8 週以内に GH 受容体拮抗剤又はドパミン作動薬の投与を受けた患者	- スクリーニング前 8 週間にドパミン作動薬の投与を受けた患者 - スクリーニング前 4 週間に長時間作用型 SSA の投与を受けた患者 - スクリーニング前 8 週間に GH 受容体拮抗剤の投与を受けた患者	規定なし（薬物前治療からの期間は選択基準で規定のため）
放射線前治療に関する基準		・ スクリーニング前 10 年以内に下垂体への放射線照射を受けたことがある患者	・ スクリーニング前 10 年以内に下垂体への放射線照射を受けたことがある患者	・ スクリーニング前 3 年以内に下垂体への放射線照射を受けたことがある患者	・ スクリーニング前 2 年以内に下垂体への放射線照射を受けたことがある患者

a) C2110 試験は神経内分泌腫瘍患者も対象としたが、先端巨大症患者に対する主要な選択・除外基準のみ提示する。

なお、C1202 試験では、探索的追加解析として外国第 III 相試験 2 試験での対象に比較的類似した部分集団での有効性を検討するため、治療歴に基づき、SSA 前治療でコントロール不良な被験者とその他の被験者別でのTable 6-3に記載した部分集団解析を実施した。各部分集団の定義及び含まれる C1202 試験の対象患者は以下のとおりである。

治療歴別部分集団	定義	部分集団に含まれる C1202 試験の対象患者
SSA 前治療でコントロール不良な被験者	12 週以上の SSA 治療歴がある被験者	・ 12 週以上の SSA 前治療でコントロール不良であった患者
その他の被験者	12 週以上の SSA 治療歴がない被験者	・ 薬物治療歴がない患者 ・ 12 週間以上のドパミン作動薬前治療でコントロール不良であり、SSA 治療歴はない患者 ・ 12 週間以上のドパミン作動薬前治療でコントロール不良であり、SSA 前治療はコントロール可否判断に不十分な 12 週間未満の患者

3.1.1.2 被験者の内訳

3.1.1.2.1 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

・ コア期

359 名がランダム化されたが、うち 1 名を除外し、SOM LAR 群 176 名又はオクトレオチド LAR 群 182 名の計 358 名が FAS となった（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.1-2.1）。除外した 1 名はスクリーニング脱落例であり、誤ってランダム化されたが、試験薬は投与されず、いずれのベースライン評価も行われなかった。なお、前述のとおり、本試験では 2 つの試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%以上の被験者がコア期を完了し、コア期中止した被験者の割合は、SOM LAR 群で 20.6%、オクトレオチド LAR 群で 15.2%と大きな差はなかった。最も多かった中止理由は、SOM LAR 群では有害事象（7.9%）であり、オクトレオチド LAR 群では試験実施計画書の逸脱及び効果不十分（各 4.7%）であった。

GCP 違反除外 FAS のうち、SOM LAR 群の 43.0%、オクトレオチド LAR 群の 23.4%が継続期に移行してコア期と同じ試験薬の投与を継続した。また、SOM LAR 群の 20.0%及びオクトレオチド LAR 群の 46.2%が、継続期で試験薬を切り替え、GCP 違反除外 CAS となった（Table 3-2）。

Table 3-2 コア期の被験者の内訳（C2305 試験，GCP 違反除外 FAS）

	SOM LAR	オクトレオチド LAR	全被験者
	N=165	N=171	N=336
	n (%)	n (%)	n (%)
Patients randomized			
No treated	0	0	0
Treated	165 (100.0)	171 (100.0)	336 (100.0)

	SOM LAR	オクトレオチド LAR	全被験者
	N=165	N=171	N=336
	n (%)	n (%)	n (%)
Patients treated, completed Month 12 (core phase)	131 (79.4)	145 (84.8)	276 (82.1)
Did not enter extension	27 (16.4)	26 (15.2)	53 (15.8)
Entered extension, continued same treatment	71 (43.0)	40 (23.4)	111 (33.0)
Entered extension, crossed over	33 (20.0)	79 (46.2)	112 (33.3)
Discontinued prior to Month 12	34 (20.6)	26 (15.2)	60 (17.9)
Adverse Event(s)	13 (7.9)	6 (3.5)	19 (5.7)
Protocol deviation	7 (4.2)	8 (4.7)	15 (4.5)
Unsatisfactory therapeutic effect	5 (3.0)	8 (4.7)	13 (3.9)
Subject withdrew consent	5 (3.0)	3 (1.8)	8 (2.4)
Administrative problems	2 (1.2)	0	2 (0.6)
Abnormal laboratory value(s)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Lost to follow-up	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Death	0	1 (0.6)	1 (0.3)

Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.1-1.1.4

中止した被験者は、主な中止理由別に集計した。

- 継続期でコア期と同じ治験薬を投与した被験者

継続期に移行してコア期と同じ治験薬の投与をした被験者（SOM LAR 群 71 名，オクトレオチド LAR 群 40 名）のうち，継続期で投与 26 ヶ月後まで（Month 12～Month 26）に中止した被験者の割合は，SOM LAR 群で 29.6%，オクトレオチド LAR 群で 25.0%であった（Table 3-3）。最も多かった中止理由は，SOM LAR 群では同意撤回（12.7%）であり，オクトレオチド LAR 群では効果不十分（7.5%）であった。

SOM LAR 群で，非盲検下で投与 26 ヶ月後以降も SOM LAR の投与を継続した被験者は 50 名（70.4%）であった。

Table 3-3 継続期でコア期と同じ治験薬の投与を継続した被験者の内訳（C2305 試験，GCP 違反除外 FAS）

	SOM LAR	オクトレオチド LAR	全被験者
	N=165	N=171	N=336
	n (%)	n (%)	n (%)
Patients entered extension and continued the same treatment	71 (100.0)	40 (100.0)	111 (100.0)
Completed study at Month 26	NA	25 (62.5)	—
Continued beyond Month 26	50 (70.4)	5 (12.5) ^{a)}	55 (49.5)
Discontinued between Month 12 and prior to Month 26	21 (29.6)	10 (25.0)	31 (27.9)
Subject withdrew consent	9 (12.7)	2 (5.0)	11 (9.9)
Unsatisfactory therapeutic effect	3 (4.2)	3 (7.5)	6 (5.4)
Lost to follow-up	3 (4.2)	1 (2.5)	4 (3.6)
Adverse Event(s)	2 (2.8)	1 (2.5)	3 (2.7)
Abnormal laboratory value(s)	2 (2.8)	0	2 (1.8)

	SOM LAR	オクトレオチド LAR	全被験者
	N=165	N=171	N=336
	n (%)	n (%)	n (%)
Administrative problems	1 (1.4)	2 (5.0)	3 (2.7)
Death	1 (1.4)	1 (2.5)	2 (1.8)

Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.1-1.1.8_GCP

%は、継続期でコア期と同じ治験薬を投与した被験者のうち、該当する被験者の割合を示す。

中止した被験者は、主な中止理由別に集計した。

NA：該当せず（SOM LAR 群の投与期間は固定しなかったため）

a) 本試験でのオクトレオチド LAR 投与は Month 26 までとしたが、5 名が Month 26 以降にオクトレオチド LAR 投与を継続された。これらの被験者は治験実施計画書逸脱として扱った。

- 継続期でクロスオーバーした被験者

GCP 違反除外 CAS (N = 112, 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) のうち、クロスオーバー後、投与 26 ヶ月後までに中止した被験者の割合は、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 38.0%, SOM LAR→オクトレオチド群で 36.4%であった (Table 3-4)。最も多かった中止理由は、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群では有害事象 (15.2%) であり、SOM LAR→オクトレオチド LAR 群では同意撤回及び効果不十分 (各 12.1%) であった。

オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で、非盲検下で投与 26 ヶ月後以降も SOM LAR の投与を継続した被験者は 49 名 (62.0%) であった。

Table 3-4 継続期でクロスオーバーした被験者の内訳 (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS)

	オクトレオチド LAR→SOM LAR	SOM LAR→オクト レオチド LAR	全被験者
	N=79	N=33	N=112
	n (%)	n (%)	n (%)
Patients entered extension and crossed over	79 (100.0)	33 (100.0)	112 (100.0)
Completed study at Month 26	NA	21 (63.6)	21 (18.8)
Continued beyond Month 26	49 (62.0)	0 ^{a)}	49 (43.8)
Discontinued after crossover and prior to Month 26	30 (38.0)	12 (36.4)	42 (37.5)
Adverse Event (s)	12 (15.2)	1 (3.0)	13 (11.6)
Subject withdrew consent	8 (10.1)	4 (12.1)	12 (10.7)
Unsatisfactory therapeutic effect	7 (8.9)	4 (12.1)	11 (9.8)
Subjects condition no longer requires study drug	2 (2.5)	0	2 (1.8)
Abnormal laboratory value (s)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Administrative problems	0	3 (9.1)	3 (2.7)

Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.1-1.1.10_GCP

中止した被験者は、主な中止理由別に集計した。

NA：該当せず（オクトレオチド LAR→SOM LAR 群の投与期間は固定しなかったため）

a) 本試験でのオクトレオチド LAR 投与は Month 26 までとした。

3.1.1.2.2 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

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。コア期である投与 24 週後までに中止した被験者数は，SOM LAR 40 mg 群が 6 名（9.2%），60 mg 群が 8 名（12.3%），及び対照群が 3 名（4.4%）であった（Table 3-5）。有害事象による中止は，対照群ではいなかったが，SOM LAR 群で認められた（40 mg 群 2 名，60 mg 群 4 名）。

Table 3-5 被験者の内訳（C2402 試験，FAS）

	SOM LAR 40 mg	SOM LAR 60 mg	対照
	N=65	N=65	N=68
	n (%)	n (%)	n (%)
Patients randomized			
Untreated	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
Treated ^{a)}	63 (96.9)	64 (98.5) ^{a)}	67 (98.5) ^{a)}
Completed 24-week core phase	59 (90.8)	57 (87.7)	65 (95.6)
Not continuing into extension	3 (4.6)	4 (6.2)	3 (4.4)
Continuing into extension	56 (86.2)	53 (81.5)	62 (91.2) ^{b)}
Discontinued core phase	6 (9.2)	8 (12.3)	3 (4.4)
Adverse event(s)	2 (3.1)	4 (6.2)	0
Subject withdrew consent	2 (3.1)	2 (3.1)	2 (2.9)
Administrative problems	2 (3.1)	1 (1.5)	0
Protocol deviation	0	1 (1.5)	1 (1.5)

Source : 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.1-1.1

a) 2 名（SOM LAR 60 mg 群及び対照群の各 1 名）は，治験薬を 1 回も投与されなかったが，症例報告書の投与記録ページが誤って入力されたため「treated」に集計された。

b) 継続期に移行し，SOM LAR 投与にクロスオーバーした被験者

3.1.1.2.3 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た。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（Table 3-6）。

Table 3-6 被験者の内訳（C1202 試験，FAS）

	SOM LAR			全被験者
	20 mg	40 mg	60 mg	N=33
	N = 11	N = 11	N = 11	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patients randomized				
Untreated	0	0	0	0
Treated	11 (100)	11 (100)	11 (100)	33 (100)

	SOM LAR			
	20 mg N = 11	40 mg N = 11	60 mg N = 11	全被験者 N=33
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patients treated at core phase				
Treatment ongoing	0	0	0	0
Completed	9 (81.8)	10 (90.9)	10 (90.9)	29 (87.9)
Discontinued	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (9.1)	4 (12.1)
Primary reason for discontinuation at core phase				
Adverse Event(s)	2 (18.2)	1 (9.1)	0	3 (9.1)
Subject withdrew consent	0	0	1 (9.1)	1 (3.0)

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.1-1.1

3.1.1.2.4 C2110 試験及び C2110E1 試験（外国第Ⅰ相試験）：薬物治療歴の有無及び薬物前治療でのコントロール可否を問わない先端巨大症患者

C2110 試験は、85 名（先端巨大症患者 40 名、神経内分泌腫瘍患者 45 名）が組み入れられ、SOM SC を投与され、うち 77 名（先端巨大症患者 35 名、神経内分泌腫瘍患者 42 名）を SOM LAR 20 mg, 40 mg, 又は 60 mg 群にランダム化した。

先端巨大症患者は、35 名中 11 名が 20 mg 群、12 名が 40 mg 群、12 名が 60 mg 群に割り付けられたが、20 mg 群の 2 名が誤って 60 mg を、60 mg 群の 1 名が誤って 20 mg を投与された。PD 解析対象集団は、実際に投与された用量に従い、20 mg 群 10 名、40 mg 群 12 名、60 mg 群 13 名となった（Table 3-7）。SOM LAR を投与された 35 名の全被験者が同じ用量を 3 回投与し、試験を完了した。

Table 3-7 先端巨大症患者の被験者の内訳（C2110 試験，全被験者）

	SOM SC のみ N = 5 n (%)	SOM LAR 20 mg N = 10 n (%)	SOM LAR 40 mg N = 12 n (%)	SOM LAR 60 mg N = 13 n (%)
Completed	0	10 (100.0)	12 (100.0)	13 (100.0)
Discontinued	5 (100.0)	0	0	0
Abnormal laboratory value(s)	5 (100.0)	0	0	0

Source: 5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.1-1.1

コア試験である C2110 試験を完了した 35 名中 29 名が継続試験である C2110E1 試験に移行した。データカットオフ日までに中止した被験者は 12 名であり、最も多かった中止理由は、臨床検査値異常、疾患進行、及び同意撤回（各 3 名）であった（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.1-1.2.3）。

3.1.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.1.3.1 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対象

(1) 人口統計学的特性

GCP 違反除外 FAS (N = 336) での年齢の平均値 (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 (Table 3-8)。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。主な人口統計学的特性について、群間に不均衡はなかった。

Table 3-8 主な人口統計学的特性 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS)

	SOM LAR N=165	オクトレオチド LAR N=171	全被験者 N=336
Age (years)			
n	165	171	336
Mean (SD)	45.2(12.42)	45.7(12.86)	45.5(12.63)
Median	47.0	45.0	46.0
Min - Max	18-80	19-85	18-85
Age category (years) – n (%)			
<65	157 (95.2)	157 (91.8)	314 (93.5)
≥ 65	8 (4.8)	14 (8.2)	22 (6.5)
Gender – n (%)			
Male	80 (48.5)	85 (49.7)	165 (49.1)
Female	85 (51.5)	86 (50.3)	171 (50.9)
Race – n (%)			
Caucasian	105 (63.6)	111 (64.9)	216 (64.3)
Asian	39 (23.6)	43 (25.1)	82 (24.4)
Other	17 (10.3)	11 (6.4)	28 (8.3)
Black	3 (1.8)	4 (2.3)	7 (2.1)
Native American	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
BMI (kg/m ²)			
n	164	170	334
Mean (SD)	28.73(4.556)	28.72(5.310)	28.72(4.947)
Median	28.15	27.65	28.00
Min - Max	19.0-44.4	19.5-55.8	19.0-55.8

Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q006_1_1

GCP 違反除外 CAS (N = 112) での主な人口統計学的特性は、GCP 違反除外 FAS と大きな違いはなかった。男性の割合は、SOM LAR→オクトレオチド LAR 群 (39.4%) と比べオクトレオチド LAR→SOM LAR 群 (53.2%) で高かった。性別以外は、群間に不均衡はなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J -Table 14.1-3.1.2_GCP)。

(2) 主な疾患特性

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（Table 3-9）。主な疾患特性について、群間に不均衡はなかった。

Table 3-9 主な疾患特性（C2305 試験, GCP 違反除外 FAS）

	SOM LAR N=165	オクトレオチド LAR N=171	全被験者 N=336
Time since diagnosis of acromegaly (months)			
n	165	171	336
Mean (SD)	20.6 (46.99)	19.4 (42.24)	20.0 (44.57)
Median	5.5	6.3	5.8
Min, Max	0.4, 357.5	0.4, 377.1	0.4, 377.1
Categories (months)			
<6	87 (52.7%)	83 (48.5%)	170 (50.6%)
≥ 6 to <12	31 (18.8%)	42 (24.6%)	73 (21.7%)
≥ 12 to <24	17 (10.3%)	18 (10.5%)	35 (10.4%)
≥ 24 to <60	15 (9.1%)	12 (7.0%)	27 (8.0%)
≥ 60	15 (9.1%)	16 (9.4%)	31 (9.2%)
Previous surgery			
	70 (42.4%)	77 (45.0%)	147 (43.8%)
Time since surgery (months)			
n	70	77	147
Mean (SD)	28.1 (50.54)	28.4 (56.29)	28.3 (53.45)
Median	9.3	6.1	7.0
Min, Max	1.6, 328.8	1.2, 377.1	1.2, 377.1
Categories (months)			
<3	13 (18.6%)	20 (26.0%)	33 (22.4%)
≥ 3 to <6	13 (18.6%)	17 (22.1%)	30 (20.4%)
≥ 6 to <12	17 (24.3%)	17 (22.1%)	34 (23.1%)
≥ 12 to <24	8 (11.4%)	7 (9.1%)	15 (10.2%)
≥ 24 to <60	8 (11.4%)	2 (2.6%)	10 (6.8%)
≥ 60	11 (15.7%)	14 (18.2%)	25 (17.0%)

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q006_1_2

GCP 違反除外 CAS (N = 112) での主な疾患特性は、GCP 違反除外 FAS と大きな違いはなかった。下垂体手術歴のある被験者の割合は、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群 (44.3%) に比べ SOM LAR→オクトレオチド LAR 群 (30.3%) で低かった。下垂体手術歴の有無以外は、群間に不均衡はなかった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J -Table 14.1-3.2.2_GCP）。

3.1.1.3.2 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**(1) 人口統計学的特性**

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（Table 3-10）。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。

Table 3-10 主な人口統計学的特性（C2402 試験, FAS）

	SOM LAR 40 mg N=65	SOM LAR 60 mg N=65	対照 N=68
Age (years)			
n	65	65	68
Mean (SD)	42.9 (14.05)	45.8 (14.07)	46.2 (13.11)
Median	46.0	45.0	46.5
Min, Max	18, 80	20, 83	18, 74
Age category (years) – n (%)			
<65	62 (95.4)	57 (87.7)	63 (92.6)
≥ 65	3 (4.6)	8 (12.3)	5 (7.4)
Gender – n (%)			
Female	38 (58.5)	35 (53.8)	38 (55.9)
Male	27 (41.5)	30 (46.2)	30 (44.1)
Race -n (%)			
Caucasian	53 (81.5)	52 (80.0)	56 (82.4)
Black	3 (4.6)	8 (12.3)	4 (5.9)
Asian	3 (4.6)	1 (1.5)	0
Other	4 (6.2)	3 (4.6)	7 (10.3)
Native American	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
BMI (kg/m ²)			
n	62	64	67
Mean (SD)	29.1 (4.97)	29.8 (6.20)	29.5 (5.69)
Median	28.4	27.5	28.2
Min, Max	20.0, 42.1	21.8, 49.9	19.2, 48.0

Source: 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.1-3.1

（2）主な疾患特性

先端巨大症と診断されてからの期間の中央値（範囲）は、SOM LAR 40 mg 群で 50.0（10.1～336.9）ヵ月、SOM LAR 60 mg 群で 54.5（7.9～356.6）ヵ月、対照群で 53.8（8.1～357.4）ヵ月であり、下垂体手術歴のある被験者の割合は、それぞれの群で 76.9%，63.1%，及び 60.3%であった（Table 3-11）。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。主な疾患特性について3群間で不均衡はなかった。

Table 3-11 主な疾患特性（C2402 試験, FAS）

	SOM LAR 40 mg N = 65	SOM LAR 60 mg N = 65	対照 N = 68
Time since diagnosis of acromegaly (months)			
n	65	65	68
Mean (SD)	66.4 (60.98)	75.0 (65.46)	80.1 (75.59)
Median	50.0	54.5	53.8

	SOM LAR 40 mg N = 65	SOM LAR 60 mg N = 65	対照 N = 68
Min, Max	10.1, 336.9	7.9, 356.6	8.1, 357.4
≥ 6 to <12	6 (9.2%)	3 (4.6%)	4 (5.9%)
≥ 12 to <24	14 (21.5%)	6 (9.2%)	11 (16.2%)
≥ 24 to <60	19 (29.2%)	26 (40.0%)	22 (32.4%)
≥ 60	26 (40.0%)	30 (46.2%)	31 (45.6%)
Previous surgery – n (%)			
Yes	50 (76.9)	41 (63.1)	41 (60.3)
Time since last previous surgery (months)			
n	50	41	41
Mean (SD)	58.3 (64.85)	73.9 (51.34)	69.9 (66.26)
Median	32.0	66.0	43.7
Min, Max	3.5, 336.9	20.5, 228.8	5.1, 239.7
≥ 2 to <6	1 (1.5%)	0	2 (2.9%)
≥ 6 to <12	10 (15.4%)	0	2 (2.9%)
≥ 12 to <24	10 (15.4%)	4 (6.2%)	7 (10.3%)
≥ 24 to <60	14 (21.5%)	16 (24.6%)	13 (19.1%)
≥ 60	15 (23.1%)	21 (32.3%)	17 (25.0%)
Missing	15 (23.1%)	24 (36.9%)	27 (39.7%)
Previous radiation – n (%)			
External beam radiation	2 (3.1)	2 (3.1)	5 (7.4)
Gamma-knife therapy	0	1 (1.5)	0
Time since last previous radiation (years)			
n	0	1	0
Mean (SD)		12.0 (-)	
Median		12.0	
Min, Max		12.0, 12.0	
SSA pre-treatment –n (%)			
Octreotide LAR	50 (76.9)	50 (76.9)	51 (75.0)
Lanreotide ATG	15 (23.1)	15 (23.1)	17 (25.0)
Baseline GH level (category) –n (%)			
GH >2.5 to ≤ 10 µg/L	47 (72.3)	47 (72.3)	48 (70.6)
GH >10 µg/L	18 (27.7)	18 (27.7)	20 (29.4)

Source : 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.1-2.1, Table 14.1-3.2

Months : (初回投与日-診断日又は手術日 + 1) /30.4375

Years : (初回投与日-放射線療法日 + 1) /365.25

3.1.1.3.3 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

(1) 人口統計学的特性

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 (Table 3-12)。

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。

Table 3-12 主な人口統計学的特性 (C1202 試験, FAS)

	SOM LAR			全被験者 N = 33
	20 mg N = 11	40 mg N = 11	60 mg N = 11	
Age (years)				
n	11	11	11	33
Mean (SD)	57.2 (11.48)	49.1 (13.75)	46.6 (14.6)	51 (13.71)
Median	64	50	46	52
Min, Max	35, 66	32, 73	31, 79	31, 79
Age category (years) – n (%)				
<65	8 (72.7)	9 (81.8)	10 (90.9)	27 (81.8)
≥ 65	3 (27.3)	2 (18.2)	1 (9.1)	6 (18.2)
Sex -n (%)				
Female	4 (36.4)	7 (63.6)	2 (18.2)	13 (39.4)
Male	7 (63.6)	4 (36.4)	9 (81.8)	20 (60.6)
Body mass index (kg/m ²)				
n	11	11	11	33
Mean (SD)	25.5 (4.87)	25.4 (3.7)	25.1 (4.36)	25.3 (4.2)
Median	25.2	25.6	24.6	25.5
Min, Max	17.3, 33.8	20.3, 31.9	15.1, 32.6	15.1, 33.8

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.1-3.1

(2) 主な疾患特性

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 (Table 3-13)。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) ヶ月であった。

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。

SSA 治療歴があった 21 名のうち、その期間が 12 週未満であった 1 名 (オクトレオチド皮下投与製剤の 1 週投与) を除く、20 名が SSA 前治療でコントロール不良な被験者であった。SSA 前治療でコントロール不良な被験者数は用量群間で不均衡はなかった。なお、男性の割合は、SSA 前治療でコントロール不良な被験者で 70%、その他の被験者で 46.2%であった。性別に差があったことを除き、SSA 前治療でコントロール不良な被験者とその他の被験者間で主な人口統計学的特性に大きな差はなかった (5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.1-50.2)。

Table 3-13 主な疾患特性 (C1202 試験, FAS)

	SOM LAR			全被験者 N = 33
	20 mg N = 11	40 mg N = 11	60 mg N = 11	
Indication–n (%)				
Acromegaly	11(100)	11(100)	10(90.9)	32(97.0)
Pituitary gigantism	0	0	1(9.1)	1(3.0)
Prior medications –n (%)				
With prior medication	8(72.7)	9(81.8)	8(72.7)	25(75.8)
Without prior medication	3(27.3)	2(18.2)	3(27.3)	8(24.2)
SSA uncontrolled status ^{a)} –n (%)				
SSA uncontrolled	7 (63.6)	6 (54.5)	7 (63.6)	20 (60.6)
Others	4 (36.4)	5 (45.5)	4 (36.4)	13 (39.4)
Time since initial diagnosis (months)				
n	11	11	11	33
Mean (SD)	93.1 (97.84)	71.3 (64.46)	116.7 (106.41)	93.7 (90.46)
Median	48.0	51.0	94.1	63.1
Min, Max	2.3, 282.8	7.7, 210.7	3.3, 300.8	2.3, 300.8

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験- Table 14.1-2.1, Table 14.1-3.2, Table 14.1-50.1

a) SSA uncontrolled/Others : Table 6-3 で定義した「SSA 前治療でコントロール不良な被験者」／「その他の被験者」

3.1.1.3.4 C2110 試験及び C2110E1 試験（外国第Ⅰ相試験）：薬物治療歴の有無及び薬物前治療でのコントロール可否を問わない先端巨大症患者

(1) 人口統計学的特性

C2110 試験の先端巨大症患者の安全性解析対象集団 (N=35) での年齢の中央値（範囲）は 46.0（25～65）歳であった。男性（65.7%）が女性（34.3%）よりも多く、全被験者が白人であった（Table 3-14）。用量群間では、男性の割合に不均衡が認められ、40 mg 群、20 mg 群、60 mg 群の順に高かった。年齢及び BMI の中央値は用量群間で大きな差はなかった。

継続試験である C2110E1 試験に参加した先端巨大症患者 29 名での主な人口統計学的特性は、コア試験の全被験者と大きな差はなかった（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.1-3.1）。先端巨大症患者の年齢の中央値（範囲）は 46.0（25～65）歳であり、男性の割合（69.0%）は女性（31.0%）より高かった。

Table 3-14 先端巨大症患者の主な人口統計学的特性（C2110 試験，安全性解析対象集団）

	SOM LAR			
	20 mg (N = 10)	40 mg (N = 12)	60 mg (N = 13)	全被験者 (N = 35)
Age (years)				
n	10	12	13	35
Mean (SD)	45.8 (10.48)	45.0 (11.09)	46.5 (12.12)	45.8 (11.00)
Median	45.5	46.0	47.0	46.0
Min, Max	28, 62	25, 62	27, 65	25, 65
Gender - n (%)				
Male	7 (70.0)	9 (75.0)	7 (53.8)	23 (65.7)
Female	3 (30.0)	3 (25.0)	6 (46.2)	12 (34.3)
Race - n (%)				
Caucasian	10 (100.0)	12 (100.0)	13 (100.0)	35 (100.0)
BMI (kg/m ²)				
n	10	12	13	35
Mean (SD)	28.87 (4.257)	28.39 (4.450)	29.64 (5.559)	28.99 (4.733)
Median	26.83	27.66	27.78	27.55
Min, Max	24.4, 37.7	20.6, 35.1	22.6, 40.4	20.6, 40.4

Source: 5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.1-3.1

SOM LAR 初回投与日（Day 1 Injection 1）をベースラインとした。

(2) 主な疾患特性

先端巨大症に対する前治療を受けた被験者は 35 名中 30 名（85.7%）であり，この 30 名のうち，手術，放射線療法，薬物療法を受けた被験者の割合は，それぞれ 60.0%，23.3%，96.7%であった（Table 3-15）。

継続試験である C2110E1 試験に参加した先端巨大症患者 29 名での主な疾患特性は，コア試験である C2110 試験全被験者と大きな差はなかった（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.1-3.2）。先端巨大症に対する前治療を受けた被験者は 29 名中 26 名（89.7%）であり，この 29 名のうち手術，放射線療法，薬物療法を受けた被験者の割合は，それぞれ 58.6%，24.1%，86.2%であった。

Table 3-15 先端巨大症患者の主な疾患特性（C2110 試験，PD 解析対象集団）

	SOM LAR			
	20 mg N = 10	40 mg N = 12	60 mg N = 13	全被験者 N = 35
Time (days) since diagnosis				
n	8	9	10	27
Mean	2924.13	2186.11	969.40	1954.15
SD	3667.142	2844.982	1479.465	2747.689
Median	1935.50	771.00	396.00	541.00

	SOM LAR			全被験者 N = 35
	20 mg N = 10	40 mg N = 12	60 mg N = 13	
Min	112.0	50.0	85.0	50.0
Max	10676.0	8459.0	4752.0	10676.0
Any previous treatment - n (%)				
No	1 (10.0)	2 (16.7)	2 (15.4)	5 (14.3)
Yes	9 (90.0)	10 (83.3)	11 (84.6)	30 (85.7)
Any previous surgery - n (%) ^{a)}				
Yes	5 (55.6)	7 (70.0)	6 (54.5)	18 (60.0)
No	4 (44.4)	3 (30.0)	5 (45.5)	12 (40.0)
Any previous radiation - n (%) ^{a)}				
Yes	3 (33.3)	3 (30.0)	1 (9.1)	7 (23.3)
No	6 (66.7)	7 (70.0)	10 (90.9)	23 (76.7)
Any previous medication - n (%) ^{a)}				
Yes	9 (100.0)	9 (90.0)	11 (100.0)	29 (96.7)
No	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)

Source : 5.3.5.3-5-SCE Appendix J-Table JPN8.1-6

a) 治療歴ありの被験者での内訳

3.1.2 SOM SC の有効性を評価した試験：参考資料

SOM SC の有効性を評価した B2201 試験, B2201E1 試験, 及び B2103 試験は, 以下の両基準に合致する下垂体腺腫による先端巨大症患者を対象とした。

- 2 時間以内に 5 回測定した GH の平均値が 5 µg/L 超（又は OGTT 後の GH が 1 µg/L 未満に抑制されない）
- IGF-1 が性別及び年齢別の ULN を超える

B2201 試験及び B2201E1 試験

スクリーニング評価で適格であった 61 名が組み入れられ, うち 1 名はオクトレオチド SC 投与期に治験薬投与を中止し, 60 名はオクトレオチド SC 投与後に SOM SC の少なくとも 1 用量が投与された。オクトレオチド SC 及び SOM SC の少なくとも 1 用量が投与された 60 名のうち SOM SC 投与後に少なくとも 1 回, 有効性を評価された 59 名を有効性解析の対象とした。SOM SC が投与された 60 名のうち, 7 名は SOM SC 投与期に中止し, 53 名は試験を完了した (5.3.5.4-1-B2201 試験-Table 14.1-1.1)。

B2201 試験で SOM SC を投与した 60 名での年齢の中央値 (範囲) は 42.5 (18~84) 歳であり, 男性の割合が約 6 割, 人種は白人が 9 割を占めた。先端巨大症診断からの期間は 5 年未満の被験者が約 7 割, 下垂体手術歴のある被験者が約 6 割を占めた。また, 約 7 割の被験者は SSA 治療歴があった (5.3.5.4-1-B2201 試験-Table 14.1-3.1~Table 14.1-3.4)。

コア試験である B2201 試験を完了した 53 名のうち 30 名は、継続試験である B2201E1 試験に移行した。組み入れられた 30 名全員が有効性解析の対象となった。B2201E1 試験での男女比は約 1 : 1 であった。性別以外は、B2201E1 試験での主な人口統計学的特性及び主な疾患特性はコア試験である B2201 試験全被験者と大きな差はなかった (5.3.5.4-2-B2201E1 試験 interim CSR-Table 14.1-3.1~Table 14.1-3.4)。

B2103 試験

本試験には 12 名が組み入れられ、12 名全員が有効性及び安全性の解析対象となった (5.3.5.4-3-B2103 試験-Table 14.1-2.1)。

SAF 全体 (N=12) での年齢の中央値は 41.5 歳であり、男女比は 1 : 1、人種は白人が約 8 割を占めた。先端巨大症診断からの期間の中央値は 0.38 年であり、下垂体手術歴のある被験者は 1 名のみであった (5.3.5.4-3-B2103 試験-Table 14.1-3.1~Table 14.1-3.3)。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 SOM LAR の有効性を評価した試験：評価資料

3.2.1.1 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

本試験の主な目的は、投与 12 ヶ月後（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3.2.1.1.1~3.2.1.1.3 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3.2.1.1.4 項に要約した。

3.2.1.1.1 GH と IGF-1 に関する評価項目

(1) 奏効率

投与 12 ヶ月後の奏効率：主要評価項目

主要評価項目である GCP 違反除外 FAS での LOCF 法を用いた投与 12 ヶ月後の奏効率 (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 ($p=0.004$, CMH 検定), SOM LAR 群のオクトレオチド LAR 群に対する OR (95%CI) は 2.134 (1.277, 3.566) であった (Table 3-16)。

下垂体手術歴有無別のいずれの被験者でも、投与 12 ヶ月後の奏効率はオクトレオチド LAR 群と比べ SOM LAR 群で高く、SOM LAR 群のオクトレオチド LAR 群に対する OR (95%CI) は、下垂体手術歴のない被験者で 1.932 (0.929, 4.018), 下垂体手術歴のある被験者で 2.353 (1.145, 4.835) であった。なお、いずれの群でも、投与 12 ヶ月後の奏効率は、下垂体手術歴のない被験者と比べ下垂体手術歴のある被験者で高かった。

Table 3-16 投与 12 ヶ月後の奏効率 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS, LOCF)

Stratum	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
下垂体手術歴あり	28/70 (40.0) (28.5, 52.4)	17/77 (22.1) (13.4, 33.0)	2.353 (1.145, 4.835)	
下垂体手術歴なし	24/95 (25.3) (16.9, 35.2)	14/94 (14.9) (8.4, 23.7)	1.932 (0.929, 4.018)	

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-2.65

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

- 補助的解析

補助的解析及び感度分析の結果は、主解析の結果と同様に SOM LAR 群の奏効率がオクトレオチド LAR 群に対して有意に高く、主解析の結果が頑健であることが確認された。GCP 違反除外 PPS での投与 12 ヶ月後の奏効率は、オクトレオチド LAR 群 (18.6%) と比べ SOM LAR 群 (33.8%) で有意に高かった [p=0.002, OR : 2.274 (95%CI : 1.346, 3.844)] (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-1.2_GCP)。GCP 違反除外 FAS での投与 12 ヶ月後の GH 又は IGF-1 データが欠測の被験者又は投与 12 ヶ月後以前に中止した被験者を非奏効例と扱った感度分析の結果、オクトレオチド LAR 群 (16.4%) と比べ SOM LAR 群 (29.1%) で有意に高かった [p=0.004, OR : 2.144 (95%CI : 1.263, 3.642)] (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.7_GCP)。

- 主要評価項目と関連した探索的追加解析：投与 12 ヶ月後の主解析と異なる奏効分類での評価
投与 12 ヶ月後の、FR と定義した GH が 2.5 µg/L 未満かつ IGF-1 が ULN 以下の被験者の割合は、主解析と同様に、オクトレオチド LAR 群 (19.9%) と比べて SOM LAR 群 (36.4%) で高かった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.64_GCP)。なお、over response と定義した GH が 2.5 µg/L 未満かつ IGF-1 が低値の被験者の割合は、SOM LAR 群で 4.8%及びオクトレオチド LAR 群で 1.8%であった。

クロスオーバー前の評価時点ごとの奏効率

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 ヶ月後までのいずれの評価時点でも、オクトレオチド LAR 群と比べて SOM LAR 群で高かった (Table 3-17)。継続期でコア期と同じ治験薬を投与した被験者は、SOM LAR 群で 71 名及びオクトレオチド LAR 群で 40 名であった。これらの被験者における継続期での奏効率は、いずれの評価時点でも群間で大きな差はなく、両群ともに多くの被験者で奏効が維持された (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.75_GCP)。

なお、継続期での治験薬は、投与 12 ヶ月後の有効性評価に基づく治験責任（分担）医師判断でコア期の治験薬投与継続又はクロスオーバーが可能であったため、奏効基準に合致しないものの、臨床的ベネフィットが認められるとの治験責任（分担）医師判断により、コア期と同じ治験薬投与を継続した被験者もいた。

Table 3-17 クロスオーバー前の評価時点ごとの奏効率（C2305 試験, GCP 違反除外 FAS）

Visit	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)}
Month 3	52/165 (31.5)	(24.5, 39.2)	34/171 (19.9)	(14.2, 26.7)	1.890 (1.144, 3.123)
Month 6	51/165 (30.9)	(24.0, 38.6)	32/171 (18.7)	(13.2, 25.4)	1.955 (1.179, 3.241)
Month 9	47/165 (28.5)	(21.7, 36.0)	38/171 (22.2)	(16.2, 29.2)	1.402 (0.857, 2.294)
Month 12	48/165 (29.1)	(22.3, 36.7)	28/171 (16.4)	(11.2, 22.8)	2.144 (1.263, 3.642)
Month 16	34/138 (24.6)	(17.7, 32.7)	16/145 (11.0)	(6.4, 17.3)	2.694 (1.400, 5.184)
Month 19	31/138 (22.5)	(15.8, 30.3)	17/145 (11.7)	(7.0, 18.1)	2.183 (1.145, 4.160)
Month 22	35/138 (25.4)	(18.3, 33.5)	21/145 (14.5)	(9.2, 21.3)	2.015 (1.106, 3.674)
Month 25	33/138 (23.9)	(17.1, 31.9)	19/145 (13.1)	(8.1, 19.7)	2.104 (1.128, 3.923)

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.7_GCP

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 : 層別因子で調整した CMH 検定に基づく

N : Month 12 までは GCP 違反除外 FAS であり, Month 16 以降は GCP 違反除外 FAS から継続期に移行しなかった被験者を除外した。

中止した被験者は, 中止時以降では非奏効例として取り扱った。また, 継続期でクロスオーバーした被験者は, Month 16 以降では, 非奏効例として取り扱った。

(2) GH と IGF-1 が規定値に低下した被験者の割合

投与 12 ヶ月後の 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 12 ヶ月後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合 (95%CI) は, SOM LAR 群で 49.7% (41.8%, 57.6%) 及びオクトレオチド LAR 群で 50.9% (43.1%, 58.6%) であり, 群間で大きな差はなかった (Table 3-18)。

いずれの群でも, 投与 12 ヶ月後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合は, 下垂体手術歴の有無別で大きな差はなかった。

Table 3-18 投与 12 ヶ月後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS, LOCF)

Stratum	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)}	Adjusted p 値 ^{c)}
全被験者	82/165 (49.7) (41.8, 57.6)	87/171 (50.9) (43.1, 58.6)	0.956 (0.623, 1.467)	0.838	0.838
下垂体手術歴あり	37/ 70 (52.9) (40.6, 64.9)	39/ 77 (50.6) (39.0, 62.2)	1.092 (0.571, 2.088)		
下垂体手術歴なし	45/ 95 (47.4) (37.0, 57.9)	48/ 94 (51.1) (40.5, 61.5)	0.863 (0.487, 1.526)		

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-2.66

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

c) Adjusted p 値 : Weighted Simes 法により調整した p 値

クロスオーバー前の評価時点ごとの GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合

コア期ではいずれの評価時点でも, GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合は, SOM LAR 群とオクトレオチド LAR 群で大きな差はなかった (Table 3-19)。継続期では, 投与 25 ヶ月後までのいずれの評価時点でも, GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合は, オクトレオチド LAR 群と比べ SOM LAR 群で高かった。

なお, 継続期でコア期と同じ治験薬を継続した被験者 (SOM LAR 群 71 名, オクトレオチド LAR 群 40 名) で, 投与 12 ヶ月後から投与 25 ヶ月後までの GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合は, SOM LAR 群で 64.8%~77.5%, オクトレオチド LAR 群で 67.5%~77.5%と, いずれの群でも変動は小さく, 高い割合が維持された (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.76_GCP)。

Table 3-19 クロスオーバー前の評価時点ごとの GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS)

Visit	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)}
Month 3	86/165 (52.1)	(44.2, 59.9)	73/171 (42.7)	(35.2, 50.5)	1.458 (0.949, 2.241)
Month 6	77/165 (46.7)	(38.9, 54.6)	80/171 (46.8)	(39.1, 54.6)	0.997 (0.650, 1.528)
Month 9	72/165 (43.6)	(35.9, 51.6)	78/171 (45.6)	(38.0, 53.4)	0.927 (0.603, 1.425)
Month 12	73/165 (44.2)	(36.5, 52.2)	79/171 (46.2)	(38.6, 54.0)	0.927 (0.603, 1.425)
Month 16	46/138 (33.3)	(25.5, 41.9)	29/145 (20.0)	(13.8, 27.4)	1.992 (1.164, 3.407)
Month 19	51/138 (37.0)	(28.9, 45.6)	27/145 (18.6)	(12.6, 25.9)	2.559 (1.490, 4.396)
Month 22	49/138 (35.5)	(27.6, 44.1)	28/145 (19.3)	(13.2, 26.7)	2.309 (1.347, 3.958)
Month 25	49/138 (35.5)	(27.6, 44.1)	31/145 (21.4)	(15.0, 29.0)	2.038 (1.201, 3.460)

Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.8_GCP

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 : 層別因子で調整した CMH 検定に基づく

N : Month 12 までは GCP 違反除外 FAS であり, Month 16 以降は GCP 違反除外 FAS から継続期に移行しなかった被験者を除外した。

中止した被験者は, 中止時以降では「GH が 2.5 µg/L 未満」は非達成として取り扱った。また, 継続期でクロスオーバーした被験者は, Month 16 以降では, 「GH が 2.5 µg/L 未満」は非達成として取り扱った。

投与 12 ヶ月後の 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 12 ヶ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合 (95%CI) は, SOM LAR 群で 39.4% (31.9%, 47.3%) 及びオクトレオチド LAR 群で 22.8% (16.7%, 29.8%) であり, SOM LAR 群はオクトレオチド LAR 群に比べて高かった (Table 3-20)。

下垂体手術歴の有無別の群間比較でも, 全体と同様の傾向であった。なお, SOM LAR 群では, 投与 12 ヶ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合は, 下垂体手術歴のない被験者と比べ下垂体手術歴のある被験者で高かったが, オクトレオチド LAR 群では下垂体手術歴の有無別の被験者間で大きな差はなかった。

Table 3-20 投与 12 ヶ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS, LOCF)

Stratum	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)}	Adjusted p 値 ^{c)}
全被験者	65/165 (39.4) (31.9, 47.3)	39/171 (22.8) (16.7, 29.8)	2.277 (1.409, 3.681)	0.001	0.004
下垂体手術歴あり	36/70 (51.4) (39.2, 63.6)	21/77 (27.3) (17.7, 38.6)	2.824 (1.421, 5.609)		
下垂体手術歴なし	29/95 (30.5) (21.5, 40.8)	18/94 (19.1) (11.8, 28.6)	1.855 (0.945, 3.641)		

Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-2.67

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

c) Adjusted p 値 : Weighted Simes 法により調整した p 値

クロスオーバー前の評価時点ごとの IGF-1 が正常値の被験者の割合

コア期及び継続期のいずれも, 評価時点ごとの IGF-1 が正常値の被験者の割合は, オクトレオチド LAR 群と比べ SOM LAR 群で高い傾向で維持された (Table 3-21)。

**Table 3-21 クロスオーバー前の評価時点ごとの IGF-1 が正常値の被験者の割合
(C2305 試験, GCP 違反除外 FAS)**

Visit	SOM LAR N=165		オクトレオチド LAR N=171		群間比較 OR (95% exact CI) ^{b)}
	n/N (%)	(95% exact CI) ^{a)}	n/N (%)	(95% exact CI) ^{a)}	
Month 3	60/165 (36.4)	(29.0, 44.2)	41/171 (24.0)	(17.8, 31.1)	1.854 (1.150, 2.989)
Month 6	60/165 (36.4)	(29.0, 44.2)	40/171 (23.4)	(17.3, 30.5)	1.888 (1.174, 3.036)
Month 9	56/165 (33.9)	(26.8, 41.7)	47/171 (27.5)	(20.9, 34.8)	1.358 (0.854, 2.157)
Month 12	60/165 (36.4)	(29.0, 44.2)	36/171 (21.1)	(15.2, 27.9)	2.204 (1.350, 3.597)
Month 16	41/138 (29.7)	(22.2, 38.1)	18/145 (12.4)	(7.5, 18.9)	3.106 (1.665, 5.793)
Month 19	34/138 (24.6)	(17.7, 32.7)	20/145 (13.8)	(8.6, 20.5)	2.038 (1.108, 3.746)
Month 22	36/138 (26.1)	(19.0, 34.2)	22/145 (15.2)	(9.8, 22.1)	1.976 (1.095, 3.566)
Month 25	35/138 (25.4)	(18.3, 33.5)	20/145 (13.8)	(8.6, 20.5)	2.140 (1.164, 3.935)

Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.12_GCP

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 : 層別因子で調整した CMH 検定に基づく

N : Month 12 までは GCP 違反除外 FAS であり, Month 16 以降は GCP 違反除外 FAS から継続期に移行しなかった被験者を除外した。

中止した被験者は, 中止時以降では「IGF-1 が正常値」は非達成として取り扱った。また, 継続期でクロスオーバーした被験者は, Month 16 以降では, 「IGF-1 が正常値」は非達成として取り扱った。

(3) GH と IGF-1 に関するその他の評価項目

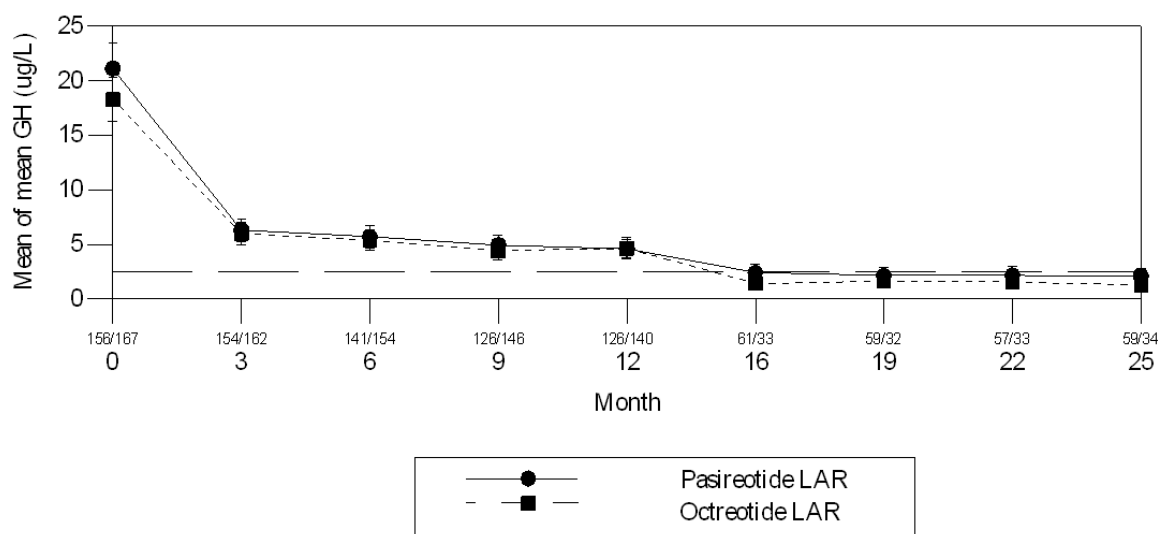
GH の変化

両群で投与 3 カ月後に GH の平均値がベースラインから著明に低下し, 以降, 投与 12 カ月後までわずかにさらに低下した (Figure 3-1)。

ベースラインの GH の平均値は, SOM LAR 群 (21.1 µg/L) とオクトレオチド LAR 群 (18.3 µg/L) で大きな差はなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q006-1_3)。投与 12 カ月後の GH のベースラインからの変化率の平均値 (SD) は, SOM LAR 群で -73.7 (22.05) %, オクトレオチド LAR 群で -65.2 (33.05) %と, 群間で大きな差はなかった。なお, 投与 12 カ月後までのいずれの評価時点でも, GH のベースラインからの変化率に群間で大きな差は認められなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.10_GCP)。

なお, 継続期でコア期と同じ治験薬を投与した被験者では, いずれの群でも, 継続期の最初の評価時点である投与 16 カ月後に GH の平均値は 2.5 µg/L を下回り, 投与 25 カ月後まで大きな変動は認められなかった。また, コア期及び継続期のいずれの評価時点でも, 両群で下垂体手術歴の有無別の被験者間での GH の平均値に大きな差はなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q006-1_3)。

Figure 3-1 GH の平均値の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS, クロスオーバー前)



Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Figure 14.2-4.1_GCP

Reference line : 2.5 µg/L

平均値 [±標準誤差 (SE)] を示す。

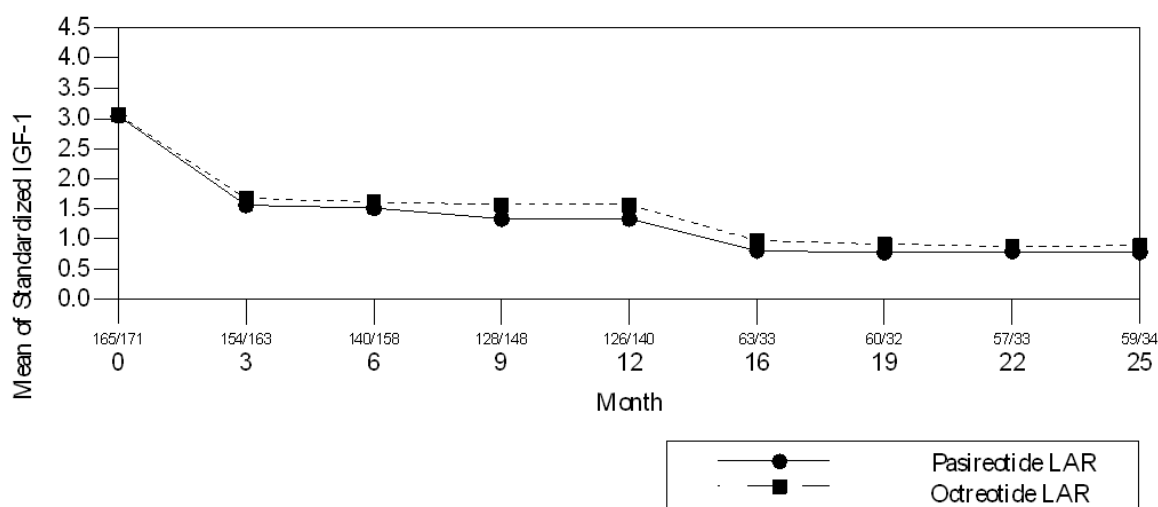
X 軸下の数値は, SOM LAR 群の評価対象被験者数/オクトレオチド LAR 群の評価対象被験者数。

sIGF-1 の変化

sIGF-1 の平均値は, 両群で投与 3 ヶ月後にベースラインから著明に低下し, 以降, 投与 12 ヶ月後までに, わずかにさらに低下した (Figure 3-2)。ベースラインの sIGF-1 の平均値は SOM LAR 群 (3.0 µg/L) とオクトレオチド LAR 群 (3.1 µg/L) で大きな差はなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q006-1_4)。群間で大きな差はなかったものの, 投与 12 ヶ月後までのいずれの評価時点でも, SOM LAR 群での sIGF-1 の平均値は, オクトレオチド LAR 群を下回った。投与 12 ヶ月後の sIGF-1 のベースラインからの変化率の平均値 (SD) は, SOM LAR 群で-55.5 (27.56) %, オクトレオチド LAR 群で-44.3 (42.15) %であった。

なお, 継続期でコア期と同じ治験薬を投与した被験者では, いずれの群でも, 継続期の最初の評価時点である投与 16 ヶ月後の sIGF-1 の平均値は 1 に近く, 投与 25 ヶ月後まで大きな変動はなかった。また, コア期及び継続期のいずれの評価時点でも, 両群で下垂体手術歴の有無別の被験者間での sIGF-1 の平均値に大きな差はなかった。

Figure 3-2 sIGF-1 の平均値の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS, クロスオーバー前)



Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Figure 14.2-6.1_GCP

平均値 (±SE) を示す。

X 軸下の数値は, SOM LAR 群の評価対象被験者数/オクトレオチド LAR 群の評価対象被験者数。

初回奏効までの期間

コア期及び継続期のクロスオーバー前までの間に奏効した被験者における, 初回奏効が認められるまでの期間の中央値は, SOM LAR 群 (12.5 週, 95%CI : 12.3 週, 13.0 週) とオクトレオチド LAR 群 (12.6 週, 95%CI : 12.3 週, 24.1 週) とで大きな差はなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.14_GCP)。

奏効の持続期間

● 初回奏効の持続期間

コア期及び継続期のクロスオーバー前までの間に奏効した被験者における, 初回奏効の持続期間の中央値は, SOM LAR 群 (39.7 週, 95%CI : 24.1 週, 64.1 週) では, オクトレオチド LAR 群 (24.1 週, 95%CI : 12.1 週, 36.0 週) より長期であった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.36_GCP, Figure 14.2-14.1_GCP)。いずれの群でも, 奏効後に奏効が消失した被験者の多くは, その後に再度奏効が認められた (5.3.5.1-1-C2305 試験-Listing 14.2-1.1)。

● 投与 12 ヶ月後に認められた奏効の持続期間

投与 12 ヶ月後の奏効例は, SOM LAR 群 48 名, オクトレオチド LAR 群 28 名であった。Kaplan-Meier 法により推定された, これらの被験者で投与 12 ヶ月後に認められた奏効の持続期間の中央値は, SOM LAR 群 (64.3 週, 95%CI : 52.1 週, 100.3 週) とオクトレオチド LAR 群 (64.1 週, 95%CI : 40.0 週, -) で大きな差はなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.37_GCP)。両群で約半数の被験者は, データカットオフ日までに奏効の消失が認められず, 打ち切りとなった。

いずれの群でも投与 12 ヶ月後以降に奏効が消失した被験者の多くは、GH や IGF-1 は奏効基準に近い値で安定しており、耐薬性の発現は示唆されなかった（5.3.5.1-1-C2305 試験-Listing 14.2-1.1, Listing 14.2-4.1）。なお、IGF-1 が低値のため、奏効基準に合致せず、奏効の消失となった被験者も認められた。

3.2.1.1.2 腫瘍体積に関する評価項目

投与 12 ヶ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（Table 3-22）。主要な副次評価項目である投与 12 ヶ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化量の平均値（変化率の平均値）は、SOM LAR 群で -999.2 mm^3 （ -38.9% ）及びオクトレオチド LAR 群で -759.0 mm^3 （ -36.9% ）であり、群間で変化量や変化率に大きな差はなかったが、両群で著明に縮小した。また、下垂体手術歴の有無別でのいずれの集団でも、両群で変化率に大きな差はなかった（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-2.68）。

投与 12 ヶ月後の腫瘍体積は、両群のほとんどの被験者（SOM LAR 群 97.4%，オクトレオチド LAR 群 94.0%）が、ベースラインと比べ縮小した又は変化がなかった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Figure 14.2-9.1_GCP）。

Table 3-22 投与 12 ヶ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化量（C2305 試験, GCP 違反除外 FAS）

Stratum	SOM LAR N=165		オクトレオチド LAR N=171		p 値	Adjusted p 値
	n	Mean (SD) (mm^3)	n	Mean (SD) (mm^3)		
Overall						
Baseline value	159	2482.9 (4234.01)	160	2251.2 (3457.31)	0.764	0.838
Value at Month 12	117	1547.2 (2454.02)	128	1427.7 (2242.34)		
Change at Month 12	115	-999.2 (2504.65)	120	-759.0 (1685.07)		
% Change at Month 12	114	-38.9 (21.61)	116	-36.9 (23.65)		

Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験- Table 14.2-2.68

投与 12 ヶ月後の測定結果が得られた被験者のみを解析対象とした。

p 値：群を固定効果とし、ベースラインの腫瘍体積及びランダム化時の層別因子を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。

Adjusted p 値：Weighted Simes 法により調整した p 値。

クロスオーバー前の被験者での投与 25 ヶ月後のベースラインからの腫瘍体積の変化率の平均値（SD）は SOM LAR 群（N=53）で -51.2 （20.44）%，オクトレオチド LAR 群（N=31）で -54.7 （21.93）%であった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.74_GCP）。また、投与 25 ヶ月後以降も SOM LAR の投与を継続した被験者のほとんどで、腫瘍体積のベースラインからの縮小が維持された。

腫瘍体積のベースラインからの 20%以上の縮小

ベースラインの腫瘍体積が評価された被験者のうち、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被験者の割合は、SOM LAR 群で 74.2% (118/159 名)、オクトレオチド LAR 群で 71.3% (114/160 名) であり、群間で大きな差はなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.18_GCP)。

Kaplan-Meier 法により推定された、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るまでの期間の中央値も、群間で大きな差はなかった [SOM LAR 群で 24.9 週 (95%CI : 24.3 週, 25.1 週, オクトレオチド LAR 群 24.3 週 [95%CI : 24.1 週, 24.6 週)]。

3.2.1.1.3 その他の評価項目

先端巨大症の臨床症状

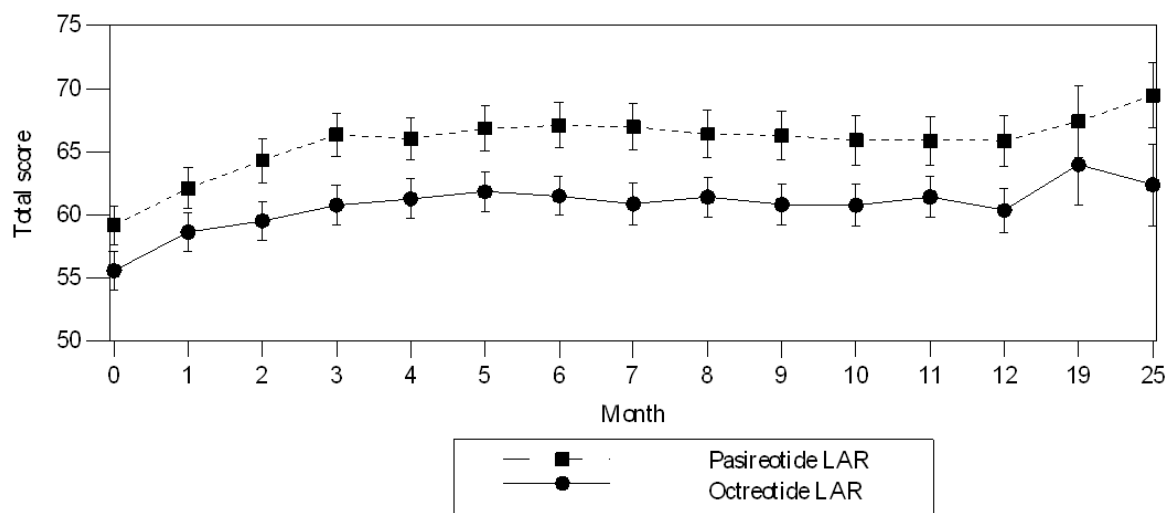
先端巨大症の臨床症状である頭痛、疲労、発汗、錯感覚、及び骨関節痛の重症度については、投与 12 ヶ月後でのベースラインからの改善が両群で認められたが、5 段階スコア評価のベースラインからの変化量の平均値は、群間で大きな差はなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.19_GCP~Table 14.2-2.24_GCP)。クロスオーバー前の被験者で、投与 25 ヶ月後の 5 段階スコア評価のベースラインからの変化量の平均値も、群間で大きな差はなかった。

投与 12 ヶ月後のリングサイズの平均値は、いずれの群でもベースラインから低下したが、ベースラインからの変化量の平均値に群間で大きな差はなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.26_GCP, Table 14.2-2.27_GCP)。継続期でコア期と同じ治験薬投与を継続した被験者では、両群でリングサイズの平均値はベースラインを概ね下回り、維持された。

健康関連 QoL [acromegaly quality of life (AcroQoL)]

AcroQoL 総スコアの平均値 (SE) の推移を Figure 3-3 に示す。各サブスコアの平均値 (SE) の推移図は、CSR に示した (5.3.5.1-1-C2305 試験-Figure 14.2-17.1_GCP, Figure 14.2-18.1_GCP, Figure 14.2-19.1_GCP, Figure 14.2-20.1_GCP)。

AcroQoL 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、改善が認められた (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.28_GCP~Table 14.2-2.33_GCP)。投与 12 ヶ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 SOM LAR 群 (14.1%) で高かった。継続期でコア期と同じ治験薬を継続した被験者でも同様に、AcroQoL スコア (総スコアと個々のサブスコア) の平均値は、オクトレオチド群と比べ SOM LAR 群で同等か又は高く、投与 25 ヶ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、SOM LAR 群で 15.8%、オクトレオチド LAR 群で 4.5%であった。

Figure 3-3 AcroQoL 総スコアの平均値の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS)

Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Figure 14.2-16.1_GCP

平均値 (±SE) を示す。

PRL

先端巨大症患者では PRL 過剰分泌を合併することがあることから、SOM LAR の PRL に対する効果を評価した。GCP 違反除外 FAS でのベースラインの PRL の平均値 (SD) は、SOM LAR 群で 20.7 (54.52) $\mu\text{g/L}$ 、オクトレオチド LAR 群で 15.9 (22.57) $\mu\text{g/L}$ であり、オクトレオチド LAR 群と比べ SOM LAR 群で高かった。投与 12 カ月後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 (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.34_GCP)。

ベースラインの PRL が ULN 以上 (高値) であった被験者は、SOM LAR 群で 27 名、オクトレオチド LAR 群で 28 名であった。これらの被験者での投与 12 カ月後の PRL のベースラインからの変化率の平均値 (SD) は、SOM LAR 群で -66.2 (26.00) % 及びオクトレオチド LAR 群で -36.9 (65.15) % であり、オクトレオチド群と比べ SOM LAR 群で PRL が大きく低下した (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 2.7.3-4_GCP)。ベースラインの PRL が高値であり、継続期でコア期と同じ治験薬を投与した被験者での、投与 25 カ月後の PRL のベースラインからの変化率の平均値 (SD) は、SOM LAR 群で -68.5 (35.04) % 及びオクトレオチド LAR 群で -75.2 (11.14) % であり、群間で大きな差はなかった。

3.2.1.1.4 クロスオーバー後の評価項目

奏効率

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 カ月後の奏効率 (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 (Table 3-23)。クロスオーバー後投与 13 ヶ月後 (Month 26) 以降は, オクトレオチド LAR→SOM LAR 群のみ投与継続可能であったが, オクトレオチド LAR→SOM LAR 群での, クロスオーバー後投与 15 ヶ月後から投与 24 ヶ月後までの奏効率は 18.3~20.0%と, 大きな変動はなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-2.70)。

Table 3-23 クロスオーバー後投与 12 ヶ月後までの奏効率 (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS)

Months after crossover	オクトレオチド LAR→SOM LAR		SOM LAR→オクトレオチド LAR	
	n/N (%)	(95% exact CI)	n/N (%)	(95% exact CI)
Month 3	14/79 (17.7)	(10.0, 27.9)	1/33 (3.0)	(0.1, 15.8)
Month 6	17/79 (21.5)	(13.1, 32.2)	1/33 (3.0)	(0.1, 15.8)
Month 9	18/79 (22.8)	(14.1, 33.6)	2/33 (6.1)	(0.7, 20.2)
Month 12	14/79 (17.7)	(10.0, 27.9)	0/33 (0.0)	-

Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-2.70

95% exact CI : Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI

Month はクロスオーバー後投与開始時を Month 0 として示した。

GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合

クロスオーバー後投与 12 ヶ月後の, GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合 (95%CI) は, オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 44.3% (33.1%, 55.9%) 及び SOM LAR→オクトレオチド LAR 群で 24.2% (11.1%, 42.3%) であった (Table 3-24)。オクトレオチド LAR→SOM LAR 群のクロスオーバー後投与 12 ヶ月後以降は, GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合は経時的に低下し, 投与 24 ヶ月後は, 21.2% (95%CI : 11.1%, 34.7%) であった (5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-2.71)。しかしながら, 個々の被験者での GH の推移からは, クロスオーバー後投与 12 ヶ月後から投与 24 ヶ月後までの大きな変動は示唆されなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験-Listing 14.2-2.1)。

Table 3-24 クロスオーバー後投与 12 ヶ月後までの GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合 (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS)

Extension Visit	オクトレオチド LAR→SOM LAR		SOM LAR→オクトレオチド LAR	
	n/N (%)	(95% exact CI)	n/N (%)	(95% exact CI)
Month 3	39/79 (49.4)	(37.9, 60.9)	10/33 (30.3)	(15.6, 48.7)
Month 6	34/79 (43.0)	(31.9, 54.7)	11/33 (33.3)	(18.0, 51.8)
Month 9	43/79 (54.4)	(42.8, 65.7)	10/33 (30.3)	(15.6, 48.7)
Month 12	35/79 (44.3)	(33.1, 55.9)	8/33 (24.2)	(11.1, 42.3)

Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-2.71

95% exact CI : Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI

Month はクロスオーバー後投与開始時を Month 0 として示した。

IGF-1 が正常値の被験者の割合

クロスオーバー後投与 12 ヶ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合 (95%CI) は、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 27.8% (18.3%, 39.1%) 及び SOM LAR→オクトレオチド LAR 群で 6.1% (0.7%, 20.2%) と、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で高かった (Table 3-25)。なお、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群での、投与 15 ヶ月後から投与 24 ヶ月後までの奏効率は 21.2 ~26.7%と、大きな変動はなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-2.72)。

Table 3-25 クロスオーバー後投与 12 ヶ月後までの IGF-1 が正常値の被験者の割合 (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS)

Extension Visit	オクトレオチド LAR→SOM LAR		SOM LAR→オクトレオチド LAR	
	n/N (%)	(95% exact CI)	n/N (%)	(95% exact CI)
Month 3	16/79 (20.3)	(12.0, 30.8)	2/33 (6.1)	(0.7, 20.2)
Month 6	25/79 (31.6)	(21.6, 43.1)	2/33 (6.1)	(0.7, 20.2)
Month 9	24/79 (30.4)	(20.5, 41.8)	4/33 (12.1)	(3.4, 28.2)
Month 12	22/79 (27.8)	(18.3, 39.1)	2/33 (6.1)	(0.7, 20.2)

Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-2.72

95% exact CI : Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI

Month はクロスオーバー後投与開始時を Month 0 として示した。

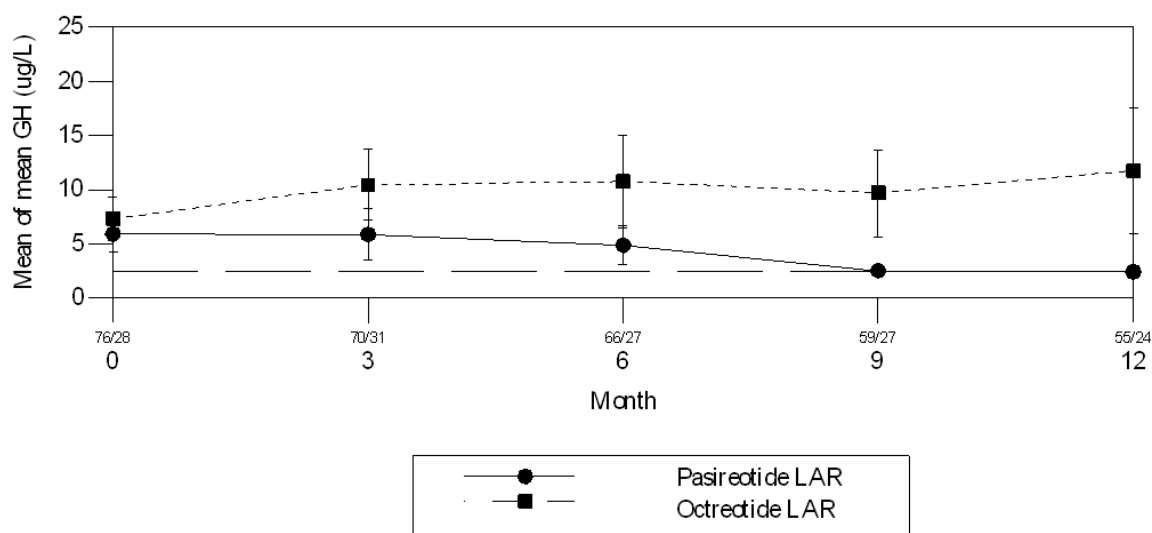
GH の変化

クロスオーバー後の GH の平均値は、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群では低下したが、SOM LAR→オクトレオチド LAR 群では上昇した (Figure 3-4)。

オクトレオチド LAR→SOM LAR 群での GH の平均値は、継続期ベースライン時は 5.9 µg/L であった。クロスオーバー後投与 3 ヶ月後の継続期ベースラインからの低下はわずかであったが、投与 12 ヶ月後には 2.4 µg/L (ベースラインからの変化率-23.6%) に低下した (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.43_GCP)。

一方、SOM LAR→オクトレオチド LAR 群での GH の平均値は、継続期ベースライン時は 7.3 $\mu\text{g/L}$ であった。クロスオーバー後投与 3 カ月後は 10.4 $\mu\text{g/L}$ とベースラインより高く、以降投与 12 カ月後までベースラインより高値が維持された。

Figure 3-4 **クロスオーバー後の GH の平均値の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS)**



Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Figure 14.2-4.2_GCP

Reference line : 2.5 $\mu\text{g/L}$

平均値 ($\pm\text{SE}$) を示す。

X 軸下の数値は、SOM LAR 群の評価対象被験者数/オクトレオチド LAR 群の評価対象被験者数を示す。

Month はクロスオーバー後投与開始時を Month 0 として示した。

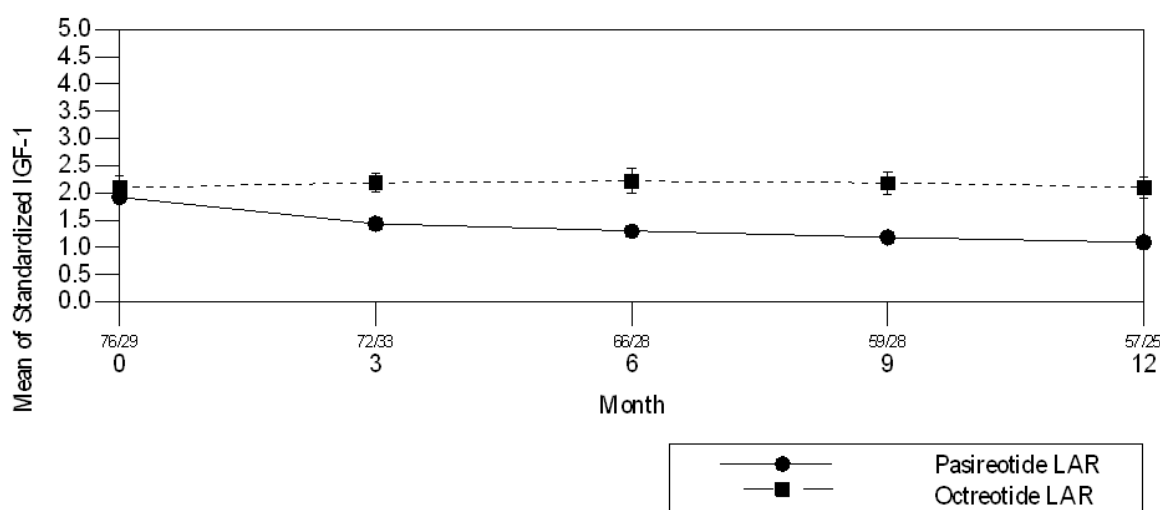
sIGF-1 の変化

クロスオーバー後の sIGF-1 の平均値は、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群では低下したが、SOM LAR→オクトレオチド LAR 群ではほぼ変化はなかった (Figure 3-5)。

オクトレオチド LAR→SOM LAR 群での sIGF-1 の平均値は、継続期ベースライン時は 1.9 であった。クロスオーバー後投与 3 カ月後は 1.4 (ベースラインからの低下率 23.6%) であり、その後もわずかに低下し続け、投与 12 カ月後は 1.1 (ベースラインからの低下率 40.9%) に低下した (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.44_GCP)。

SOM LAR→オクトレオチド LAR 群では、sIGF-1 の平均値は、継続期ベースライン時は 2.1 であり、クロスオーバー後投与 12 カ月後まで 2.1~2.2 の範囲で維持された。

Figure 3-5 クロスオーバー後の sIGF-1 の平均値の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS)



Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Figure 14.2-6.2_GCP

平均値 (±SE) を示す。

X 軸下の数値は, SOM LAR 群の評価対象被験者数/オクトレオチド LAR 群の評価対象被験者数を示す。

Month はクロスオーバー後投与開始時を Month 0 として示した。

腫瘍体積の変化

クロスオーバー後投与 12 ヶ月後 (Month 25) の腫瘍体積の継続期ベースライン (Month 12) からの変化率の平均値 (SD) は, オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で-25.0 (25.39) %, SOM LAR→オクトレオチド LAR 群で-19.3 (28.29) %であった (Table 3-26)。

クロスオーバー後投与 12 ヶ月後 (Month 25) の腫瘍体積が, 継続期ベースライン (Month 12) から縮小した又は変化がなかった被験者の割合は, SOM LAR→オクトレオチド LAR 群 (73.9%) と比べてオクトレオチド LAR→SOM LAR 群 (91.1%) で多かった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Figure 14.2-9.1.1_GCP)。なお, オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で, クロスオーバー後投与 24 ヶ月後の腫瘍体積データが得られた被験者は少数 (9 名) であるが, 継続期ベースラインからの平均縮小率は 35.8%であった (5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-2.73)。

Table 3-26 クロスオーバー後の腫瘍体積のベースラインからの変化量（C2305 試験, GCP 違反除外 CAS）

		オクトレオチド LAR → SOM LAR 群 N=79		SOM LAR → オクトレオチド LAR 群 N=33	
Extension Visit		n	Mean (SD) (mm ³)	n	Mean (SD) (mm ³)
Extension Baseline ^{a)}	Extension baseline value	72	1438.3 (1922.22)	28	2013.4 (2699.78)
Month 6	Value at Month 6	64	1033.6 (1291.61)	29	1901.7 (2890.62)
	Change at Month 6	60	-241.3 (454.05)	25	-19.4 (835.98)
	% Change at Month 6	59	-18.1 (17.68)	25	-13.4 (24.79)
Month 12	Value at Month 12	50	964.9 (1175.76)	27	1745.0 (2781.05)
	Change at Month 12	46	-376.1 (582.62)	23	-3.2 (901.48)
	% Change at Month 12	45	-25.0 (25.39)	23	-19.3 (28.29)

Source: 5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.2-2.73

a) Extension Baseline: クロスオーバー後投与開始前の最後の評価
Month はクロスオーバー後投与開始時を Month 0 として示した。

PRL

継続期ベースラインの PRL の平均値は、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 12.0 µg/L 及び SOM LAR→オクトレオチド LAR 群で 15.8 µg/L であり、投与 12 ヶ月後はそれぞれの群で 7.5 µg/L 及び 15.2 µg/L と、両群で継続期ベースラインから低下した（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.53_GCP）。

先端巨大症の臨床症状

クロスオーバー後投与 12 ヶ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の平均値は、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群のみ継続期ベースラインよりわずかに減少したが、群間で変化量の平均値に大きな差はなかった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.46_GCP）。

クロスオーバー後投与 12 ヶ月後のリングサイズの平均値は、両群で継続期ベースラインよりわずかに減少したが、群間で変化量の平均値に大きな差はなかった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.47_GCP）。

健康関連 QoL（AcroQoL）

クロスオーバー後の AcroQoL スコア（総スコアと個々のサブスコア）の平均値は、両群で継続期ベースラインから大きな変化はなく維持された（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.48_GCP～Table 14.2-2.52_GCP）。

3.2.1.2 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対象

3.2.1.2.1 GH と IGF-1 に関する評価項目

（1）奏効率

投与 24 週後の奏効率：主要評価項目

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%, 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 3-27）。

なお、いずれの群でも投与 12 週後と投与 24 週後の奏効率に大きな差はなかった（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-1.4a）。

Table 3-27 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

ランダム化時の層別因子である前治療薬（オクトレオチド LAR, ランレオチド）別の投与 24 週後の奏効率は、前治療薬がオクトレオチド LAR の被験者では、全体と同様に、対照群に比べて SOM LAR の両用量群で高かった（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-1.4）。前治療がランレオチドであった被験者数は限られたため、奏効率に対照群との有意な差は認められなかったが、SOM LAR の両用量群でのみ奏効例が認められた。

同じくランダム化時の層別因子であるベースライン GH のカテゴリー（2.5 µg/L 超 10 µg/L 以下, 10 µg/L 超）別の投与 24 週後の奏効率は、ベースライン GH が 2.5 µg/L 超 10 µg/L 以下の被験者では、全体と同様に、対照群に比べて SOM LAR の両用量群で高かった（5.3.5.1-2-C2402 試験-

Table 14.2-1.4)。ベースライン GH が 10 µg/L 超の被験者数は限られたため、奏効率に对照群との有意な差は認められなかったが、SOM LAR の両用量群でのみ奏効例が認められた。

- 補助的解析

主要評価項目の補助的解析として実施した、PPS での解析結果、及び LOCF 法を用いた感度分析の結果は、主解析の結果と同様であり、主解析の頑健性が確認された。

PPS での投与 24 週後の奏効率 (95%CI) は、SOM LAR 40 mg 群で 13.0% (5.37%, 24.90%) , SOM LAR 60 mg 群で 18.0% (8.58%, 31.44%) , 及び对照群で 0% (0%, 6.06%) であり、SOM LAR の両用量群で对照群と比べて有意に高かった (40 mg 群 : p=0.0051, 60 mg 群 : p=0.0007) (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-1.2)。

FAS での LOCF 法を用いた投与 24 週後の奏効率 (95%CI) は、SOM LAR 40 mg 群で 16.9% (8.76%, 28.27%) , SOM LAR 60 mg 群で 23.1% (13.53%, 35.19%) , 及び对照群で 0% (0%, 5.28%) であり、SOM LAR の両用量群で对照群と比べて有意に高かった (40 mg 群 : p=0.0002, 60 mg 群 : p<0.0001) (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-1.3)。

主解析と異なる奏効基準 (FR, PR, NR) に基づく評価で、投与 24 週後の FR の被験者の割合は、对照群では 0%であったのに対し、SOM LAR 40 mg 群では 15.4%, 60 mg 群では 21.5%であった。PR の被験者の割合も对照群 (5.9%) に比べ、SOM LAR の両用量群 (40 mg 群 18.5%, 60 mg 群 21.5%) で高く、对照群のほとんどの被験者は FR 又は PR のいずれにも該当しない No Response であった (Table 3-28)。

Table 3-28 投与 24 週後の FR, PR, 及び NR の被験者の割合 (C2402 試験, FAS)

		SOM LAR 40 mg n/N (%)	SOM LAR 60 mg n/N (%)	对照 n/N (%)
Response status				
FR	GH が 2.5 µg/L 未満かつ IGF-1 が ULN 以下	10/65 (15.4)	14/65 (21.5)	0
Per-protocol response	GH が 2.5 µg/L 未満かつ IGF-1 が正常値	10/65 (15.4)	13/65 (20.0)	0
Over-response	GH が 2.5 µg/L 未満かつ IGF-1 が低値	0	1/65 (1.5)	0
PR	FR には該当しないが、GH が 5 µg/L 未満かつ IGF-1 が 1.3xULN 以下	12/65 (18.5)	14/65 (21.5)	4/68 (5.9)
No response	FR 又は PR のいずれにも該当しない	43/65 (66.2)	37/65 (56.9)	64/68 (94.1)

Source: 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-1.5.1

(2) GH と IGF-1 が規定値に低下した被験者の割合

投与 24 週後の 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 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%) , 对照群 0% (0%, 5.28%) であり、SOM LAR の 40 mg 群 (p=0.0006) 及び 60 mg 群 (p<0.0001) とも对照群と比べて有意に高かった (Table 3-29) 。なお、いずれの群でも、IGF-1 が正常値の被験

者の割合は、投与 12 週後と投与 24 週後とで大きな差はなかった（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.2a）。

Table 3-29 投与 24 週後の IGF-1 が正常値の被験者の割合（C2402 試験, FAS）

	SOM LAR 40 mg N=65	SOM LAR 60 mg N=65	対照 N=68
n (%)	16 (24.6)	17 (26.2)	0
95%CI for % ^{a)}	[14.77, 36.87]	[16.03, 38.54]	[0.00, 5.28]
OR (versus 対照群) ^{b)}	30.12	32.66	
95% exact CI for OR ^{b)}	[6.28, infinity]	[6.84, infinity]	
p 値 ^{c)}	<0.0001	<0.0001	
Adjusted p 値 ^{d)}	0.0006	<0.0001	

Source: 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.2, 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 : 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

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 が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合

投与 24 週後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合（95%CI）は、SOM LAR 40 mg 群 35.4%（23.92%, 48.23%）、60 mg 群 43.1%（30.85%, 55.96%）、対照群 13.2%（6.23%, 23.64%）であった（Table 3-30）。なお、いずれの群でも、GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合は、投与 12 週後と投与 24 週後とで大きな差はなかった（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.1a）。

Table 3-30 投与 24 週後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合（C2402 試験, FAS）

	SOM LAR 40 mg N=65	SOM LAR 60 mg N=65	対照 N=68
n (%)	23 (35.4)	28 (43.1)	9 (13.2)
95%CI for % ^{a)}	[23.92, 48.23]	[30.85, 55.96]	[6.23, 23.64]
OR (versus 対照群) ^{b)}	3.62	5.05	
95% exact CI for OR ^{b)}	[1.42, 9.94]	[2.01, 13.77]	
p 値 ^{c)}	0.0024	0.0001	

Source: 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.1

a) 95%CI for % : Clopper-Pearson 法に基づいて算出した両側 95%CI

b) OR, 95%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

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

GH が 1 µg/L 未満の被験者の割合

投与 24 週後の GH が 1 µg/L 未満の被験者の割合（95%CI）は、SOM LAR 40 mg 群 12.3%（5.47%, 22.82%）、60 mg 群 18.5%（9.92%, 30.03%）、対照群 2.9%（0.36%, 10.22%）であった（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.1b）。また、いずれの群でも、GH が 1 µg/L 未満の被験者

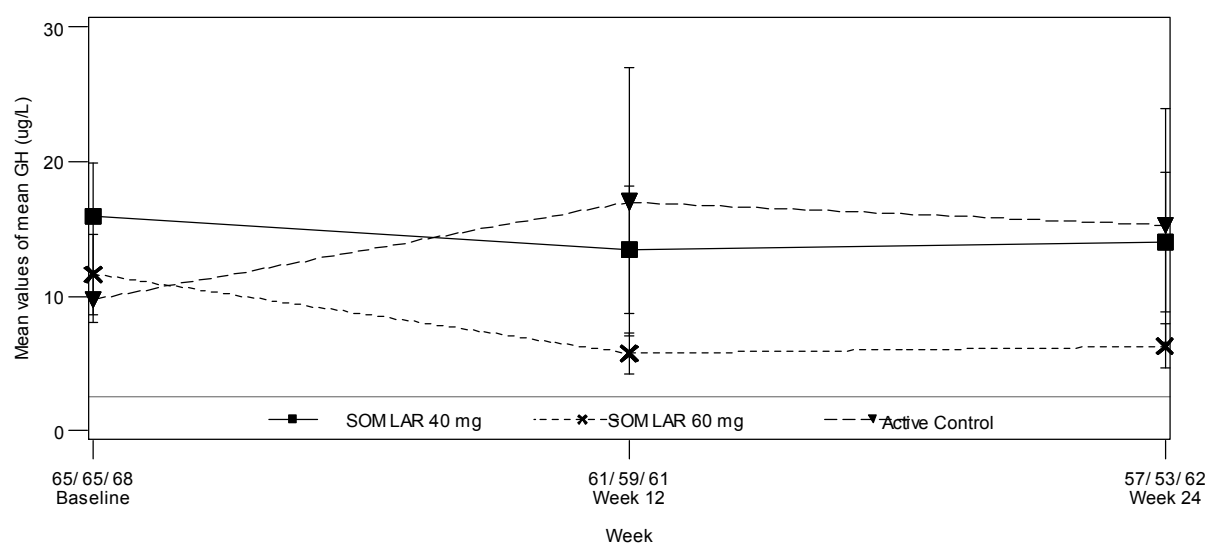
の割合は、投与 12 週後と投与 24 週後とで大きな差はなかった（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.1c）。

(3) GH と IGF-1 に関するその他の評価項目

GH のベースラインからの変化

投与 12 週後の GH の平均値は、対照群ではベースラインより上昇したが、SOM LAR の両用量群ではベースラインより低下し、投与 24 週後でも維持されていた（Figure 3-6）。ただし、対照群では、ベースラインの GH が高値（92.38 µg/L）であった被験者 1 名が、さらに非常に高値（投与 12 週後：573.18 µg/L，投与 24 週後：527.86 µg/L）に上昇したことが、群の平均値に影響した。投与 24 週後の GH のベースラインからの変化率の中央値（範囲）は、SOM LAR 40 mg 群で-51.409（-98.81～291.33）%，60 mg 群で-60.336（-98.68～109.64）%，及び対照群で-14.709（-96.28～471.40）%と、いずれの群でも低下したが、対照群と比べ SOM LAR の両用量群で大きく低下した（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.24）また、SOM LAR の両用量群のほとんどの被験者で、投与 24 週後の GH はベースラインから低下した（5.3.5.1-2-C2402 試験-Figure 14.2-1.1a）。

Figure 3-6 投与 24 週後までの GH の推移（C2402 試験，FAS）



- The numbers xx/xx/xx are the number of patients with mean GH values at that visit in the SOM LAR 40 mg/ SOM LAR 60 mg/ Active Control treatment group, respectively.
- Includes scheduled visits only.
- Mean GH at each time point is calculated from at least three available GH measurements.
- +/- one standard error are displayed.
- Reference line is 2.5 ug/L.

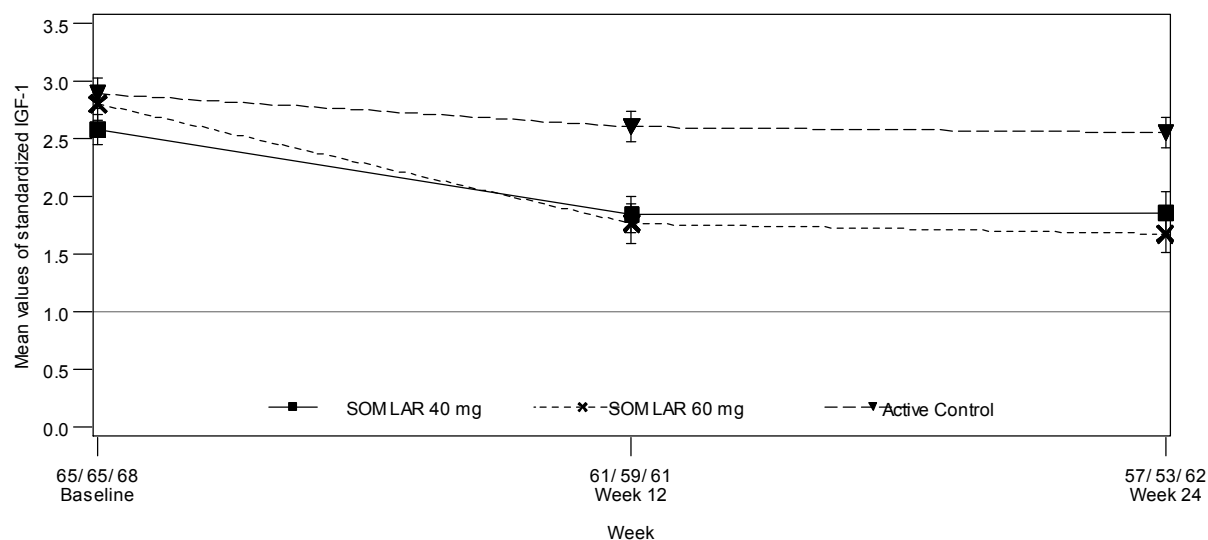
Source: 5.3.5.1-2-C2402 試験-Figure 14.2-2.1

sIGF-1 のベースラインからの変化

投与 12 週後の sIGF-1 の平均値のベースラインからの低下は、対照群に比べ、SOM LAR の両用量群で大きく、投与 24 週後でも維持されていた（Figure 3-7）。

投与 24 週後の sIGF-1 のベースラインからの変化率の平均値 (SD) は、SOM LAR 40 mg 群で -28.00 (34.241) %、60 mg 群で -38.57 (31.588) %、及び対照群で -7.19 (27.691) %であった (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.6)。SOM LAR の両用量群のほとんどの被験者で、投与 24 週後の IGF-1 はベースラインから低下した (5.3.5.1-2-C2402 試験-Figure 14.2-1.2)。

Figure 3-7 投与 24 週後までの sIGF-1 の推移 (C2402 試験, FAS)



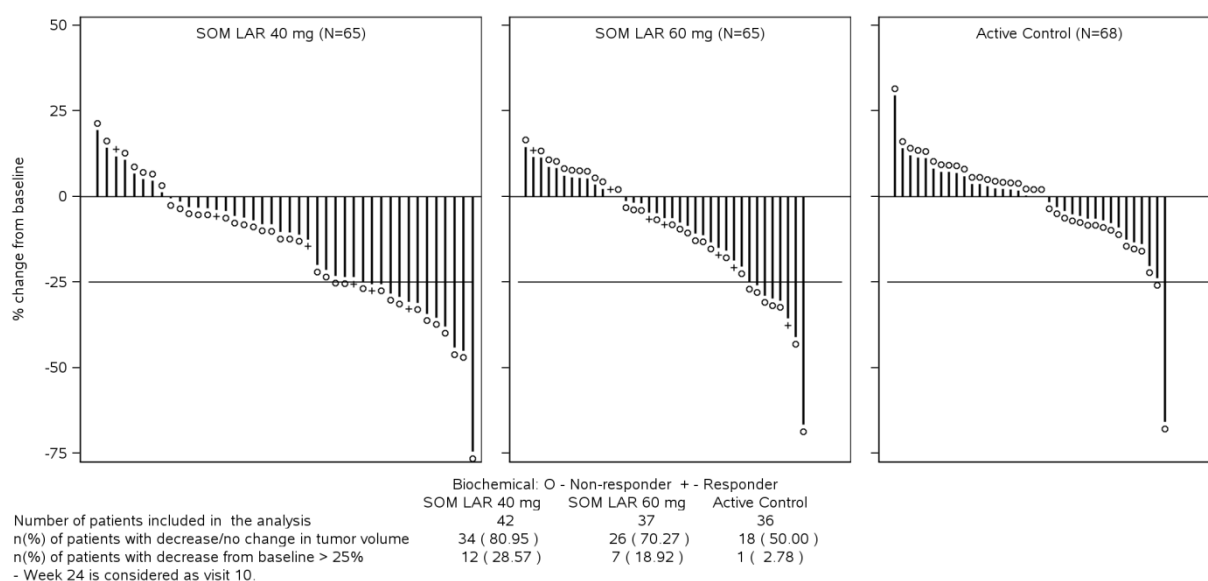
- The numbers xx/xx/xx are the numbers of patients with IGF-1 values at that visit in the SOM LAR 40 mg/ SOM LAR 60 mg/Active Control treatment group, respectively.
- Includes scheduled visits only.
- Standardized IGF-1 = IGF-1 value / ULN, where ULN is the upper limit of the normal range.
- +/- one standard error are displayed.
- Reference line is 1.

Source: 5.3.5.1-2-C2402 試験-Figure 14.2-2.2

3.2.1.2.2 腫瘍体積に関する評価項目

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 (95%CI) は、SOM LAR 40 mg 群 (N=65) で 18.5% (9.92%, 30.03%)、60 mg 群 (N=65) で 10.8% (4.44%, 20.94%)、対照群 (N=68) で 1.5% (0.04%, 7.92%) であった (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.3)。

ベースライン及び投与 24 週後の両時点で腫瘍体積が評価された被験者のうち、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 (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.7)。これらの被験者での、投与 24 週後の腫瘍体積がベースラインより縮小した又は変化がなかった被験者の割合は、対照群では 50.00%であったのに対し、SOM LAR 40 mg 群は 80.95%、60 mg 群は 70.27%と SOM LAR の両用量群で多かった (Figure 3-8)。また、投与 24 週後の腫瘍体積がベースラインから 25%を超えて縮小した被験者の割合は、SOM LAR 40 mg 群で 28.57%、60 mg 群で 18.92%、及び対照群で 2.78%であった。

Figure 3-8 投与 24 週後の腫瘍体積のベースラインからの変化率 (C2402 試験, FAS)

Source: 5.3.5.1-2-C2402 試験-Figure 14.2-3.1

3.2.1.2.3 その他の評価項目

先端巨大症の臨床症状

ベースラインの頭痛、疲労、発汗、錯感覚、及び骨関節痛の重症度スコアの平均値はいずれも、群間で大きな差はなかった（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.8～Table 14.2-2.12）。投与 24 週後の重症度スコア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、いずれの群でもベースラインからわずかな改善を示す低下が認められた（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.14）。

ベースラインのリングサイズの平均値は群間で大きな差はなかった（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.15）。投与 24 週後のリングサイズの平均値は、いずれの群でもベースラインからわずかに低下し、わずかな縮小が認められた（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.16）。

健康関連 QoL (AcroQoL)

投与 24 週後の AcroQoL スコアのベースラインからの変化率の平均値は、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。（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.17～Table 14.2-2.21）。

3.2.1.3 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対象

3.2.1.3.1 GH と IGF-1 に関する評価項目

（1）奏効率

投与 3 ヶ月後の全被験者（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 ヶ月後の全被験者（用量群併合，N=33）での奏効率（90%CI）は，18.2%（8.2%，32.8%）であり，90%CI の下限値は，治験実施計画書に規定した臨床的に必要とされる最小の効果（10%）を下回った（Table 3-31）。

先端巨大症又は下垂体性巨人症に対する薬物治療歴の有無別では，薬物前治療歴がある被験者の 5/25 名（20.0%），薬物前治療歴がない被験者の 1/8 名（12.5%）が投与 3 ヶ月後に奏効した。

Table 3-31 投与 3 ヶ月後の奏効率（C1202 試験，FAS）

	n/N (%)	90% exact CI	95% exact CI
全被験者	6/33 (18.2)	(8.2, 32.8)	(7.0, 35.5)
薬物治療歴あり	5/25 (20.0)	(8.2, 37.5)	(6.8, 40.7)
薬物治療歴なし	1/8 (12.5)	(0.6, 47.1)	(0.3, 52.7)

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-1.1

95% exact CI, 90% exact CI : Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI と 90%CI

- 補助的解析

PPS（N=30）での投与 3 ヶ月後の奏効率（90%CI）は，20.0%（9.1%，35.7%）であり，FAS を対象とした主解析の結果と同様であった（5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-1.2）。

- 主要評価項目と関連した探索的追加解析：投与 3 ヶ月後の主解析と異なる奏効分類での評価
投与 3 ヶ月後の，FR と定義した GH が 2.5 µg/L 未満かつ IGF-1 が ULN 以下の被験者は 7 名（21.2%，95%CI : 9.0%，38.9%）であり，over response と定義した GH が 2.5 µg/L 未満かつ IGF-1 が低値に該当した被験者は 1 名であった（5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-50.1）。

投与 3 ヶ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 ヶ月後の奏効率は，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上昇傾向は認められなかった（5.3.5.2-2-C1202 試験-Table 14.2-1.3）。

投与 12 ヶ月後までの評価時点ごとの奏効率

投与 12 ヶ月後までの 3 ヶ月ごとの全被験者での奏効率は、投与 3 ヶ月後以降大きな変動はなく維持され、投与 12 ヶ月後は 15.2% (5/33 名, 95%CI : 5.1%, 31.9%) であった (Table 3-32, 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-52.1)。

Table 3-32 評価時点ごとの奏効率 (C1202 試験, FAS)

	全被験者 N=33 n/N (%) [95% exact CI]
Month 3	6/33 (18.2) [7.0, 35.5]
Month 6	7/33 (21.2) [9.0, 38.9]
Month 9	7/33 (21.2) [9.0, 38.9]
Month 12	5/33 (15.2) [5.1, 31.9]

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-52.1

95% exact CI : Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI

投与 12 ヶ月後までの被験者ごとの GH 及び IGF-1 の推移

投与 12 ヶ月後までの 3 ヶ月ごとの評価で、1 回以上奏効した被験者及び 1 回も奏効しなかった被験者の被験者背景及び GH と sIGF-1 の推移の一覧を Table 3-33 及び Table 3-34 に示す。

投与 12 ヶ月後までの 3 ヶ月ごとの評価で、1 回以上奏効した被験者数は、FAS の 33 名中 11 名 (20 mg 群 3 名, 40 mg 群 4 名, 60 mg 群 4 名) であり、開始用量の群別で差はなかった。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 ヶ月後が 6 名、投与 6 ヶ月後が 4 名、投与 9 ヶ月後が 1 名であり、投与 12 ヶ月後はいなかった。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 GH 又は IGF-1 が奏効定義の規定値をわずかに超えたためであり、GH 及び 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 ヶ月後までの 3 ヶ月ごとの評価で奏効が認められなかった。しかしながら、これらの 22 名中 1 名 (0117/00001) は、投与 3 ヶ月後以降 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 ヶ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。

なお、被験者ごとの GH と sIGF-1 の推移図及び Waterfall plot 図は第 5 部に添付する CSR に示した (5.3.5.2-1-C1202 試験-Figure 16.2.6-50 及び Figure 14.2-50.1~Figure 14.2-50.4)。

Table 3-33 投与 12 ヶ月後までに 1 回以上奏効した被験者の被験者背景及び GH と sIGF-1 の推移 (C1202 試験, FAS)

用量群 被験者番号	年齢 (歳)	性別	SSA 前治療で コントロール 不良	診断からの 期間(month)		Visit				
						BL	3M	6M	9M	EOC (12M)
20 mg 群										
0111/00002	66	<u>M</u>	<u>Yes</u>	<u>260.63</u>	response	NR	NR	R	NR	R
					GH (μg/L)	9.2	3.9	1.9	2.5	1.5
					sIGF-1	2.2	0.5	0.6	0.6	0.6
0125/00002	65	F	No	2.30	response	NR	R	R	NR	NR
					GH (μg/L)	5.0	1.8	2.2	2.6	2.2
					sIGF-1	2.7	0.6	1.0	0.7	—
0132/00001	<u>41</u>	<u>M</u>	<u>Yes</u>	<u>133.85</u>	response	NR	NR	R	R	NR
					GH (μg/L)	9.4	0.9	0.4	0.4	0.5
					sIGF-1	3.6	1.2	0.8	0.8	1.0
40 mg 群										
0103/00004	<u>32</u>	F	No	8.80	response	NR	R	R	R	NR
					GH (μg/L)	8.3	1.6	2.3	1.8	2.6
					sIGF-1	1.7	0.5	0.8	0.8	0.7
0107/00001	<u>33</u>	<u>M</u>	No	<u>17.02</u>	response	NR	R	NR	R	NR
					GH (μg/L)	3.0	1.4	1.7	1.3	1.5
					sIGF-1	1.7	0.9	1.1	0.9	1.1
0112/00002	65	F	<u>Yes</u>	<u>134.34</u>	response	NR	R	NR	NR	R
					GH (μg/L)	4.3	1.8	1.3	1.4	1.2
					sIGF-1	2.1	0.5	0.3	0.3	0.6
0119/00002	73	F	No	<u>210.73</u>	response	NR	R	NR	NR	NR
					GH (μg/L)	6.4	1.4	—	—	—
					sIGF-1	4.0	0.3	—	—	—
60 mg 群										
0105/00001	<u>46</u>	<u>M</u>	<u>Yes</u>	<u>300.85</u>	response	NR	NR	R	R	R
					GH (μg/L)	<u>21.5</u>	2.5	1.7	1.2	1.5
					sIGF-1	4.4	1.2	0.9	0.6	0.9
0108/00002	59	<u>M</u>	No	<u>270.75</u>	response	NR	NR	R	R	R
					GH (μg/L)	<u>10.1</u>	3.0	1.6	1.4	1.3
					sIGF-1	3.3	1.1	0.5	0.6	0.9
0109/00001	56	<u>M</u>	<u>Yes</u>	<u>20.96</u>	response	NR	R	R	R	NR
					GH (μg/L)	<u>23.3</u>	1.1	1.0	1.2	1.3
					sIGF-1	2.5	0.4	0.4	0.4	0.3
0129/00001	<u>31</u>	<u>M</u>	No	4.21	response	NR	NR	NR	R	R
					GH (μg/L)	10.0	8.4	3.3	1.0	1.0

用量群 被験者番号	年齢 (歳)	性別	SSA 前治療で コントロール 不良	診断からの 期間(month)	Visit				
					BL	3M	6M	9M	EOC (12M)
				sIGF-1	2.1	1.6	0.8	0.7	0.4

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 16.2.6-50

M : 男性, F : 女性

BL : ベースライン, XM : Month X, EOC : コア期終了時 (投与 12 ヶ月後)

response-R : 奏効, NR : 非奏効

年齢 : 50 歳未満, 性別 : 男性, SSA 前治療でコントロール不良 : Yes, 診断からの期間 : 12 ヶ月超, ベースライン GH : 10 µg/L 超に下線を示した。

Table 3-34 投与 12 ヶ月後までに奏効しなかった被験者の被験者背景及び GH と sIGF-1 の推移 (C1202 試験, FAS)

用量群 被験者番号	年齢 (歳)	性別	SSA 前治療で コントロール 不良	診断から の期間 (month)	Visit					EOC
					BL	3M	6M	9M		
20 mg 群										
0101/00001	64	<u>M</u>	<u>Yes</u>	<u>282.84</u>	GH (µg/L)	<u>12.5</u>	5.1	2.3	1.6	2.4
					sIGF-1	2.8	2.3	1.9	2.0	2.1
0106/00001	64	<u>M</u>	<u>Yes</u>	<u>31.01</u>	GH (µg/L)	5.5	2.2	2.7	2.6	4.4
					sIGF-1	2.2	1.4	1.0	1.1	1.9
0114/00001	<u>44</u>	F	No	10.32	GH (µg/L)	7.3	—	—	—	—
					sIGF-1	1.7	—	—	—	—
0114/00002	66	<u>M</u>	<u>Yes</u>	<u>48.03</u>	GH (µg/L)	<u>160.7</u>	200.0	200.0	200.0	163.7
					sIGF-1	3.1	2.4	1.9	2.8	2.8
0118/00001	57	F	No	<u>87.10</u>	GH (µg/L)	<u>22.5</u>	2.7	2.7	2.3	4.2
					sIGF-1	5.2	2.0	1.7	1.7	2.0
0122/00001	<u>35</u>	<u>M</u>	<u>Yes</u>	<u>31.47</u>	GH (µg/L)	<u>15.7</u>	5.9	3.7	3.2	4.0
					sIGF-1	4.6	2.9	2.2	2.1	1.8
0124/00002	63	F	<u>Yes</u>	<u>112.72</u>	GH (µg/L)	6.7	3.2	4.2	3.3	3.9
					sIGF-1	1.6	1.3	1.6	1.2	1.5
0129/00002	64	<u>M</u>	No	<u>23.85</u>	GH (µg/L)	<u>15.1</u>	—	—	—	—
					sIGF-1	2.0	—	—	—	—
40 mg 群										
0103/00001	<u>34</u>	F	<u>Yes</u>	<u>22.83</u>	GH (µg/L)	<u>32.5</u>	12.7	7.1	7.9	3.4
					sIGF-1	4.3	1.6	1.4	1.5	1.4
0113/00001	<u>42</u>	F	<u>Yes</u>	<u>41.89</u>	GH (µg/L)	<u>16.3</u>	6.6	9.6	7.1	5.9
					sIGF-1	2.7	1.1	1.2	1.5	1.4
0116/00001	52	<u>M</u>	<u>Yes</u>	<u>109.47</u>	GH (µg/L)	10.0	5.8	13.3	6.6	9.2
					sIGF-1	4.0	2.7	3.0	2.9	3.1
0117/00001	50	F	No	<u>50.96</u>	GH (µg/L)	2.1	0.7	0.5	—	0.6

用量群 被験者番号	年齢 (歳)	性別	SSA 前治療で コントロール 不良	診断から の期間 (month)	Visit					
					BL	3M	6M	9M	EOC	
					sIGF-1	1.8	0.2	0.3	—	0.4
0121/00001	<u>42</u>	<u>M</u>	No	7.66	GH (µg/L)	<u>38.1</u>	12.5	4.1	3.5	6.3
					sIGF-1	3.5	2.3	1.6	1.7	1.5
0123/00001	59	<u>M</u>	<u>Yes</u>	<u>63.15</u>	GH (µg/L)	<u>11.8</u>	5.9	10.4	9.1	9.5
					sIGF-1	3.1	1.7	1.1	1.3	1.2
0130/00002	58	F	<u>Yes</u>	<u>116.99</u>	GH (µg/L)	<u>27.3</u>	5.2	3.6	3.6	3.8
					sIGF-1	1.7	0.6	0.9	0.7	1.0
60 mg 群										
0103/00002	<u>33</u>	<u>M</u>	<u>Yes</u>	<u>90.68</u>	GH (µg/L)	<u>27.0</u>	5.8	4.0	3.4	2.3
					sIGF-1	3.6	2.7	3.1	2.5	2.6
0109/00004	54	<u>M</u>	No	3.25	GH (µg/L)	7.9	6.4	5.7	9.7	4.8
					sIGF-1	2.5	2.0	1.9	1.7	2.2
0119/00001	<u>41</u>	F	No	<u>120.25</u>	GH (µg/L)	<u>172.4</u>	73.2	22.6	8.6	13.2
					sIGF-1	0.9	0.1	0.2	0.4	0.4
0124/00001	<u>32</u>	<u>M</u>	<u>Yes</u>	<u>163.55</u>	GH (µg/L)	<u>29.5</u>	26.0	22.2	—	—
					sIGF-1	4.7	4.3	4.1	—	—
0126/00001	<u>36</u>	<u>M</u>	<u>Yes</u>	<u>94.06</u>	GH (µg/L)	<u>14.5</u>	9.4	5.4	7.4	4.4
					sIGF-1	2.5	1.6	1.7	1.8	1.4
0127/00001	<u>46</u>	F	<u>Yes</u>	<u>200.44</u>	GH (µg/L)	<u>15.9</u>	2.6	4.8	3.5	3.4
					sIGF-1	1.9	1.1	1.0	0.8	1.5
0131/00001	79	<u>M</u>	<u>Yes</u>	<u>14.32</u>	GH (µg/L)	6.0	3.8	3.5	6.2	4.8
					sIGF-1	2.7	1.2	1.2	0.9	0.8

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 16.2.6-50

M : 男性, F : 女性

BL : ベースライン, XM : Month X, EOC : コア期終了時 (投与 12 ヶ月後)

年齢 : 50 歳未満, 性別 : 男性, SSA 前治療でコントロール不良 : Yes, 診断からの期間 : 12 ヶ月超, ベースライン GH : 10 µg/L 超に下線を示した。

なお、外国第 III 相試験の結果より SSA 前治療でコントロール不良な被験者は SOM 投与での奏効率が低いことが示唆される。また、文献報告でベースラインの GH 高値、若年、及び男性が SSA 治療での非奏効の予測因子とされ[Bevan et al. 2002, Gadelha et al. 2013], 一般的に診断からの期間が長い患者では、複数の前治療によってもコントロール不良な奏効が困難な患者が多いと考えられる。

ベースライン GH が 10 µg/L 超の被験者数は、投与 12 ヶ月後までに 1 回以上奏効した被験者で 3/11 名、奏効しなかった被験者で 15/22 名であり、投与 12 ヶ月後までに 1 回も奏効しなかった被験者に比較的多かった (Table 3-33, Table 3-34)。また、それぞれの被験者でのベースライン GH の範囲は、投与 12 ヶ月後までに 1 回以上奏効した被験者で 3.0~23.3 µg/L, 奏効しなかった

被験者で 2.1～172.4 µg/L であり、1 回以上奏効した被験者と比べ奏効しなかった被験者では、比較的ベースライン GH が高い被験者が多い傾向であった。

投与 12 ヶ月後までに 1 回以上奏効した被験者及び奏効しなかった被験者のそれぞれで、50 歳未満は 5/11 名及び 10/22 名、男性は 7/11 名及び 13/22 名、SSA 前治療でコントロール不良な被験者は 5/11 名及び 15/22 名、診断からの期間が 12 ヶ月超の被験者は 8/11 名及び 19/22 名であり、これらの因子については、1 回以上の奏効の有無別による明らかな差は認められなかった。

(2) GH と IGF-1 が規定値に低下した被験者の割合

投与 3 ヶ月後の 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 ヶ月後の全被験者（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、SOM LAR 20 mg，40 mg，及び 60 mg 群でそれぞれ，27.3%（3/11 名，95%CI：6.0%，61.0%），45.5%（5/11 名，95%CI：16.7%，76.6%），及び 18.2%（2/11 名，95%CI：2.3%，51.8%）であった（5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-2.1，Table 14.2-2.2）。

評価時点ごとの GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合

投与 12 ヶ月後までの 3 ヶ月ごとの全被験者での GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合は、投与 3 ヶ月後以降大きな変動はなく維持され、投与 12 ヶ月後は 36.4%（12/33 名，95%CI：20.4%，54.9%）であった（5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-52.2）。

投与 3 ヶ月後の 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 ヶ月後の全被験者（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：11.1%，42.3%）であり、用量群別では、SOM LAR 20 mg，40 mg，及び 60 mg 群でそれぞれ，18.2%（2/11 名，95%CI：2.3%，51.8%），45.5%（5/11 名，95%CI：16.7%，76.6%），及び 9.1%（1/11 名，95%CI：0.2%，41.3%）であった（5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-2.4，Table 14.2-2.5）。

評価時点ごとの IGF-1 が正常値の被験者の割合

投与 12 ヶ月後までの 3 ヶ月ごとの全被験者での IGF-1 が正常値の被験者の割合は、投与 3 ヶ月後以降大きな変動はなく維持され、投与 12 ヶ月後は 27.3%（9/33 名，95%CI：13.3%，45.5%）であった（Source：5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-52.3）。

(3) GH と IGF-1 に関するその他の評価項目

GH と sIGF-1 のベースラインからの変化量及び変化率

GH のベースラインからの変化率の中央値（範囲）は、投与 3 ヶ月後に -60.00（-95.2～24.5）%と著明に低下し、その後の低下はわずかであり、投与 12 ヶ月後では -74.71（-94.7～

1.9) %であった (5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-53.1)。投与 3 ヶ月後の sIGF-1 のベースラインからの変化率の中央値 (範囲) は, -55.54 (-91.4, -8.2) %と著明に低下し, 以降, 大きな変動はなく安定して維持され, 投与 12 ヶ月後では, -59.33 (-88.2, -10.2) %であった (5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-53.2)。

SSA 前治療でコントロール不良な被験者とその他の被験者別

外国第 III 相試験 2 試験の対象と比較的類似した部分集団での有効性を検討するために探索的追加解析として実施した, SSA 前治療でコントロール不良な被験者とその他の被験者別での投与 3 ヶ月後の奏効率 (95%CI) は, SSA 前治療でコントロール不良な被験者 (N=20) で 10.0% (1.2%, 31.7%), その他の被験者 (N=13) で 30.8% (9.1%, 61.4%) であり, いずれの被験者でも, 投与 3 ヶ月後以降, 投与 12 ヶ月後まで大きな変動はなく維持された (5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-52.1)。それぞれの部分集団の被験者数は限られるものの, 投与 12 ヶ月後までの奏効率は, SSA 前治療でコントロール不良な被験者と比べその他の被験者で高い傾向が示唆された。また, 同様の傾向は, 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についても示唆された (5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-52.2, Table 14.2-52.3)。

ベースラインの GH 及び sIGF-1 の中央値は, SSA 前治療でコントロール不良な被験者 (15.07 µg/L 及び 2.75 µg/L) の方がその他の被験者 (8.34 µg/L 及び 2.13 µg/L) より高かったが, 投与 12 ヶ月後までのベースラインからの変化率の中央値に大きな差はなかった (5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-53.1, Table 14.2-53.2)。

3.2.1.3.2 腫瘍体積に関する評価項目

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) は 386.0 (19.0~44272.0) mm³であり, 投与 6 及び 12 ヶ月後のいずれも大きな変動はなく, 投与 12 ヶ月後 (N=26) は 315.0 (16.0~44550.0) mm³であった。投与 12 ヶ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の中央値 (範囲) は-0.36 (-89.7~80.4) %であった (5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-3)。

ベースライン及び投与 6 ヶ月後の両時点で評価可能であった被験者 (N=27) のうち, 投与 6 ヶ月後に腫瘍体積がベースラインより縮小した又は変化がなかった被験者の割合は 55.6%であり, 投与 12 ヶ月後 (N=26) では 50.0%と, 同程度に維持された (5.3.5.2-1-C1202 試験-Figure 14.2-52, Listing 16.2.6-4)。なお, ベースライン及び投与 12 ヶ月後の両時点で評価可能であった被験者 (N=26) のうち 6 名は, 投与 12 ヶ月後に腫瘍体積がベースラインより 20%以上増大した。

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 ヶ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 (5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-55)。なお, ベースラインで評価可能であった被験者 29 名のうち, SSA 前治療でコントロール不良な被験者及びその他の被験者別での, 投与 12 ヶ月後に腫瘍

体積がベースラインより 20%以上縮小した被験者の割合は、23.5% (4/17 名) 及び 16.7% (2/12 名) であり、大きな差はなかった (5.3.5.3-5-SCE Appendix J-Table JPN8.3-50)。

3.2.1.3.3 その他の評価項目

先端巨大症の臨床症状

投与 12 ヶ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、わずかであるが減少した (5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-5.1)。先端巨大症の臨床症状の頭痛、疲労、発汗、錯感覚及び骨関節痛の重症度スコアは、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、SOM LAR 投与による重症度スコアの変化は明らかに認められなかった (5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-5.3)。

PRL

投与 12 ヶ月後の PRL のベースラインからの変化量の中央値 (範囲) は 0.00 (-653.00 ~ 217.00) pmol/L であり、変化は認められなかった (5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-6.1)。

3.2.1.4 C2110 試験及び C2110E1 試験 (外国第 I 相試験) : 薬物治療歴の有無及び薬物前治療でのコントロール可否を問わない先端巨大症患者対象

本項ではコア試験である C2110 試験の評価項目ごとの成績を[3.2.1.4.1 項](#)及び[3.2.1.4.2 項](#)に示し、任意参加の継続試験である C2110E1 試験の成績は[3.2.1.4.3 項](#)に要約した。

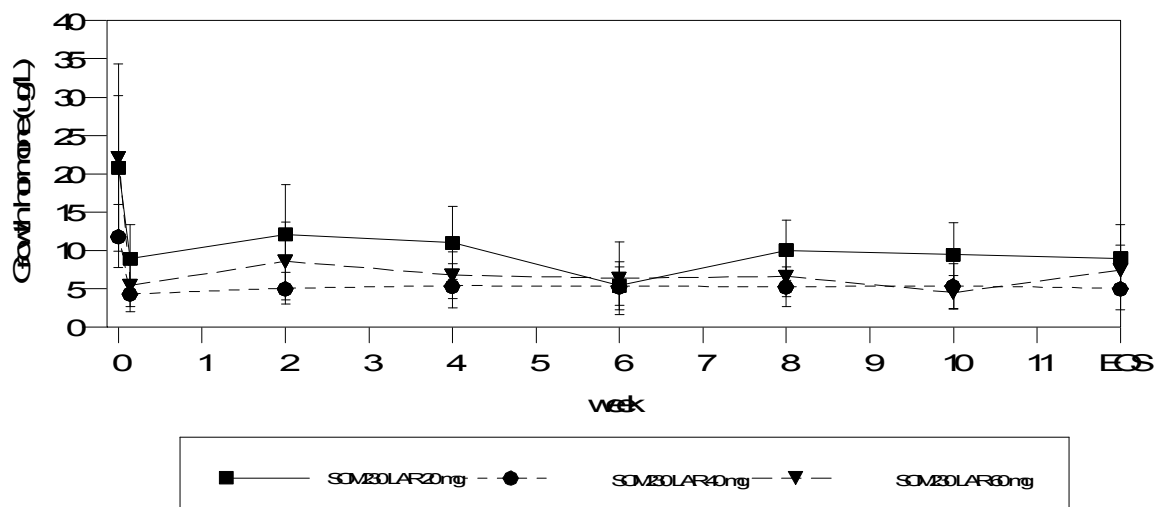
3.2.1.4.1 GH と IGF-1 に関する評価項目

GH と sIGF-1 のベースラインからの推移

C2110 試験での投与 3 ヶ月後までの GH と sIGF-1 の平均値 ($\pm$ SE) の推移を、[Figure 3-9](#)と[Figure 3-10](#)に、投与 3 ヶ月後の GH と sIGF-1 の測定値、ベースラインからの変化量及び変化率を[Table 3-35](#)及び[Table 3-36](#)に示す。

C2110 試験 PD 解析対象集団で、GH は SOM LAR の初回投与直後に顕著に低下し、その後の推移は安定していた。一方、sIGF-1 は、初回投与の 4 週後まで徐々に低下し、その後安定した。投与 3 ヶ月後の GH と sIGF-1 のベースラインからの変化率はいずれも、中央値では用量が高い群ほど低下が大きかったが、平均値では 3 用量群間で大きな差はなく、明らかな用量反応関係は認められなかった (5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.2-1.4)。

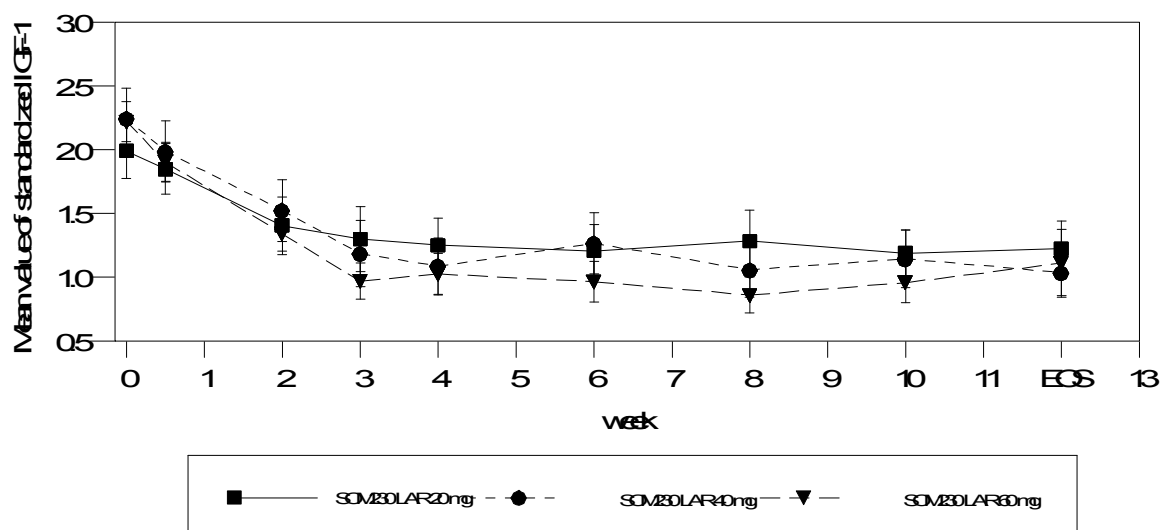
Figure 3-9 投与3ヵ月後までの GH の推移 (C2110 試験, PD 解析対象集団)



Source: 5.3.5.3-3-SCE Appendix 1-Figure 1-5

平均値 (±SE) を示す。

Figure 3-10 投与3ヵ月後までの sIGF-1 の推移 (C2110 試験, PD 解析対象集団)



Source: 5.3.5.3-3-SCE Appendix 1-Figure 1-1

平均値 (±SE) を示す。

Table 3-35 投与 3 ヶ月後の GH の濃度, ベースラインからの変化量及び変化率 (C2110 試験, PD 解析対象集団)

評価時点	SOM230 LAR 20 mg		SOM230 LAR 40 mg		SOM230 LAR 60 mg		SOM230 LAR Total	
	Actual	N=10 ベースラインからの 変化量/変化率	Actual	N=12 ベースラインからの 変化量/変化率	Actual	N=13 ベースラインからの 変化量/変化率	Actual	N=35 ベースラインからの 変化量/変化率
Baseline								
n	9		12		13		34	
Mean	20.82		11.87		22.12		18.16	
SD	28.149		14.355		44.087		31.465	
Median	4.90		8.35		10.30		8.35	
Min	2.4		1.3		3.1		1.3	
Max	76.2		54.6		167.0		167.0	
投与 3 ヶ月後 (Core study completion)								
n	10	9	12	12	13	13	35	34
Mean	9.01	-14.98 / -66.79	5.07	-6.80 / -59.70	7.44	-14.68 / -63.22	7.08	-11.98 / -62.92
SD	13.693	20.339 / 19.556	9.870	6.116 / 26.803	11.671	35.242 / 33.056	11.480	24.072 / 27.155
Median	2.05	-4.30 / -59.77	2.48	-6.95 / -66.44	2.15	-4.55 / -78.59	2.15	-4.75 / -70.77
Min	0.5	-53.7 / -90.5	0.3	-18.5 / -96.7	0.4	-131.3 / -96.9	0.3	-131.3 / -96.9
Max	37.6	-1.4 / -41.5	36.1	-0.6 / -20.7	35.8	1.6 / 11.2	37.6	1.6 / 11.2

Source: 5.3.5.3-5- SCE Appendix J-Table JPN8.1-9

ベースラインは, SOM LAR 投与開始時の投与前-30 分及び 0 分 (投与直前) の平均値とした。

投与 3 ヶ月後 (Core study completion) は, C2110E1 試験に移行する被験者で治験薬投与前-30 分及び 0 分 (投与直前) の平均値, 以降しない被験者でも同様の 30 分間隔の 2 回の平均値とした。

Table 3-36 投与 3 ヶ月後の sIGF-1 の濃度, ベースラインからの変化量及び変化率 (C2110 試験, PD 解析対象集団)

評価時点	SOM230 LAR 20 mg		SOM230 LAR 40 mg		SOM230 LAR 60 mg		SOM230 LAR Total	
	Actual	N=10 ベースラインからの 変化量/変化率	Actual	N=12 ベースラインからの 変化量/変化率	Actual	N=13 ベースラインからの 変化量/変化率	Actual	N=35 ベースラインからの 変化量/変化率
Baseline								
n	9		12		13		34	
Mean	2.02		2.25		2.22		2.18	
SD	0.710		0.832		0.565		0.691	
Median	1.89		2.24		2.29		2.16	
Min	1.1		0.8		1.1		0.8	
Max	3.3		3.7		3.1		3.7	
投与 3 ヶ月後 (Core study completion)								
n	10	9	11	11	13	13	34	33
Mean	1.23	-0.85 / -40.16	1.04	-1.22 / -50.72	1.11	-1.11 / -49.81	1.12	-1.08 / -47.49
SD	0.689	0.813 / 27.847	0.598	0.677 / 28.437	0.962	1.028 / 38.647	0.762	0.853 / 32.055
Median	1.07	-0.73 / -35.42	0.92	-1.30 / -57.96	0.94	-0.89 / -67.69	0.93	-0.89 / -52.59
Min	0.4	-2.6 / -81.1	0.5	-2.1 / -79.8	0.2	-2.6 / -91.6	0.2	-2.6 / -91.6
Max	2.6	0.0 / 0.8	2.0	0.1 / 17.4	3.8	1.3 / 51.4	3.8	1.3 / 51.4

Source: 5.3.5.3-5-SCE Appendix J- Table JPN8.1-9

3.2.1.4.2 その他の評価項目

PRL

投与 3 ヶ月後（コア試験終了時）の PRL のベースラインからの変化率の平均値は、SOM LAR 20 mg 群で-36.0%，40 mg 群で-23.8%，60 mg 群で-24.4%であり、いずれの用量群でも有意ではなかったものの、ベースラインからの顕著な低下が認められた（5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.2-1.4, Table 14.2-1.5）。

先端巨大症の臨床症状

コア試験終了時の先端巨大症の臨床症状の重症度のベースラインからの改善は、ベースラインに症状が認められた被験者では、頭痛症状は、SOM LAR 20 mg 群のほとんど（6/7 名）及び 60 mg 群のすべて（7/7 名）の被験者で改善したが、40 mg 群ではほとんど改善は認められなかった（5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.2-1.7）。発汗は、すべての用量群のほとんど（20 mg 群 7/9 名、40 mg 群 8/11 名、60 mg 群 8/10 名）の被験者が改善した。錯感覚は、過半数の被験者で改善がみられ、60 mg 群（7/8 名）では、20 mg 群及び 40 mg 群（各群 4/7 名）より、改善効果が顕著であった。疲労及び骨関節痛は、全体で約半数の被験者が改善した。

3.2.1.4.3 継続試験（C2110E1 試験）

C2110E1 試験の PD 解析対象集団（N=29）で、探索的に評価した GH が 2.5 µg/L 以下かつ IGF-1 が正常値の被験者の割合は、投与 3 ヶ月後（コア試験終了時）に 37.9%であり、投与 12 ヶ月後まで同様であった（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.2-2.1）。

GH のカテゴリカル評価（1 µg/L 以下、1～2.5 µg/L 以下、2.5～5 µg/L 以下、5 µg/L 超）では、ベースライン（C2110 試験での SOM LAR 投与開始日）は 5 µg/L 超の被験者が半数以上を占めたが、投与 3 ヶ月後は 2.5 µg/L 以下（1 µg/L 以下又は 1～2.5 µg/L 以下に分類）の被験者が半数以上であった。投与 3 ヶ月後以降、GH が 2.5 µg/L 以下（1 µg/L 以下又は 1～2.5 µg/L 以下に分類）の被験者の割合は、投与 12 ヶ月後まで同様であった（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.2-1.5）。

IGF-1 が低値、正常値、高値に該当する被験者数及び割合は、ベースラインはほとんどの被験者が高値であり、投与 3 ヶ月後では正常値又は低値の被験者が半数以上であった。投与 3 ヶ月後以降、投与 12 ヶ月後まで同様であった（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.2-1.7）。

投与 12 ヶ月後の、GH 及び IGF-1 のベースラインからの低下率の中央値（範囲）は、それぞれ -80.00（-96.6～-28.4）%及び-49.31（-80.9～42.7）%であり、投与 3 ヶ月後（コア期終了時）に認められた GH 及び IGF-1 の低下は継続試験でも維持された（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.2-1.1, Figure 14.2-1.1, Table 14.2-1.3, Figure 14.2-1.2, Table 3-37, Table 3-38）。PRL のベースラインからの低下率の中央値（範囲）は、継続試験に移行した全被験者でのコア試験終了時は-21.24（-100.0～20.1）%であり、投与 12 ヶ月（25 名）では-25.64（-100.0～13.0）%と、ベースラインからの低下が持続していた（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.2-1.2）。被験者数は限定されるが、

投与 48 ヶ月後のデータが得られた被験者では、GH、IGF-1、及び PRL のベースラインからの低下が維持されていた。

先端巨大症の臨床症状の重症度は、コア試験で改善された状態が継続試験でも概ね良好に維持され、ベースラインで無症状であった被験者の多くは無症状のまま維持された。

Table 3-37 投与 12 ヶ月後までの 3 ヶ月ごとの GH の濃度、ベースラインからの変化量及び変化率（C2110E1 試験、PD 解析対象集団）

評価時点	Statistics	GH (µg/L)			
		Core baseline	Level	変化量	変化率
投与 3 ヶ月後	n	29	29	29	29
	Mean	16.96	6.13	-10.82	-55.56
	SD	32.289	9.908	26.985	55.609
	Median	7.40	2.65	-4.20	-71.28
	Min	1.8	0.3	-140.7	-97.4
	Max	175.5	38.1	25.6	204.8
投与 6 ヶ月後	n	27	27	27	27
	Mean	17.02	4.08	-12.94	-69.30
	SD	33.493	7.254	26.667	24.084
	Median	6.85	2.40	-6.30	-76.15
	Min	1.8	0.2	-138.6	-96.9
	Max	175.5	36.9	-0.7	-13.7
投与 12 ヶ月後	n	25	25	25	25
	Mean	17.73	4.24	-13.49	-73.96
	SD	34.752	10.803	24.598	20.538
	Median	6.85	1.80	-5.90	-80.00
	Min	1.8	0.1	-120.2	-96.6
	Max	175.5	55.3	-1.4	-28.4

Source: 5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.2-1.1

投与 3 ヶ月後の GH の濃度（level）は、治験薬投与前-30 分及び 0 分（投与直前）の平均値とした。

Table 3-38 投与 12 ヶ月後までの 3 ヶ月ごとの sIGF-1 の濃度、ベースラインからの変化量及び変化率（C2110E1 試験、PD 解析対象集団）

評価時点	Statistics	sIGF-1			
		Core baseline	Level	変化量	変化率
投与 3 ヶ月後	n	29	29	29	29
	Mean	2.09	1.10	-0.98	-44.89
	SD	0.614	0.737	0.816	32.741
	Median	2.01	0.92	-0.88	-48.51
	Min	0.8	0.3	-2.6	-84.5
	Max	3.3	3.8	1.3	51.4
投与 6 ヶ月後	n	28	28	28	28
	Mean	2.10	1.03	-1.07	-48.24
	SD	0.621	0.613	0.758	29.377
	Median	2.04	0.93	-1.03	-53.21

評価時点	Statistics	sIGF-1			
		Core baseline	Level	変化量	変化率
投与 12 ヶ月後	Min	0.8	0.4	-2.3	-83.6
	Max	3.3	3.0	1.0	53.1
	n	25	25	25	25
	Mean	2.11	1.10	-1.01	-44.23
	SD	0.671	0.636	0.759	33.068
	Median	2.01	0.93	-1.07	-49.31
	Min	0.8	0.4	-2.5	-80.9
	Max	3.3	2.6	0.5	42.7

Source: Table PMDA1.5-Q010_1

3.2.1.5 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，C2402 試験）の利用可能性について、検討結果を記載する。検討結果は、C1202 試験の全被験者（用量群併合）と C2305 試験，C2402 試験との成績（3.2.1.5.1 項），C1202 試験と C2110 試験との投与 3 ヶ月後の用量群別の成績（3.2.1.5.2 項）の順に記載する。これらの検討結果より、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た。

3.2.1.5.1 国内試験（C1202 試験）全被験者（用量群併合）と外国試験（C2305 試験，C2402 試験）の成績

奏効率

C1202 試験及び C2305 試験の投与 12 ヶ月後まで、C2402 試験の投与 6 ヶ月後までの 3 ヶ月ごとの SOM LAR 群の奏効率は、いずれの国内外試験でも投与 3 ヶ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（Table 3-39）。C1202 試験の投与 12 ヶ月後までの 3 ヶ月ごとの奏効率は 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 ヶ月後）及び最高値 31.5%（C2305 試験の投与 3 ヶ月後）と国内外試験間で大きな差はなかった。C1202 試験の多くの被験者（33 名中 20 名）は、SSA 前治療でコントロール不良であり、全被験者での奏効率は C2402 試験により近い値であった。

また、C1202 試験の投与 12 ヶ月後までの評価時点ごとの奏効率は、SSA 前治療でコントロール不良な被験者（N=20）と比べその他の被験者（N=13）で高い傾向が示唆された。SSA 前治療でコントロール不良な被験者での奏効率は C2402 試験と、その他の被験者での奏効率は 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と大きな差はなかった。

Table 3-39 評価時点ごとの奏効率 (C1202 試験, C2305 試験, C2402 試験, FAS)

	C1202 試験			C2305 試験		C2402 試験	
	SSA 前治療で コントロール 不良	SOM LAR その他	全被験者	SOM LAR コア	SOM LAR 40 mg	SOM LAR 60 mg	
	N=20	N=13	N=33	N=165	N=65	N=65	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
	95% exact CI	95% exact CI	95% exact CI	95% exact CI	95% CI	95% CI	
Month 3	2/20 (10.0) [1.2, 31.7]	4/13 (30.8) [9.1, 61.4]	6/33 (18.2) [7.0, 35.5]	52/165 (31.5) [24.5, 39.2]	10/65 (15.4) [7.63, 26.48]	12/65 (18.5) [9.92, 30.03]	
Month 6	4/20 (20.0) [5.7, 43.7]	3/13 (23.1) [5.0, 53.8]	7/33 (21.2) [9.0, 38.9]	51/165 (30.9) [24.0, 38.6]	10/65 (15.4) [7.63, 26.48]	13/65 (20.0) [11.10, 31.77]	
Month 9	3/20 (15.0) [3.2, 37.9]	4/13 (30.8) [9.1, 61.4]	7/33 (21.2) [9.0, 38.9]	47/165 (28.5) [21.7, 36.0]	NA	NA	
Month 12	3/20 (15.0) [3.2, 37.9]	2/13 (15.4) [1.9, 45.4]	5/33 (15.2) [5.1, 31.9]	48/165 (29.1) [22.3, 36.7]	NA	NA	

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-52.1, 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.7_GCP, 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.2-1.4a

95% exact CI, 95%CI : Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI, 両側 95%CI

C2305 試験は GCP 違反除外 FAS データを提示

GH と IGF-1 が規定値に低下した被験者の割合

C1202 試験及び C2305 試験の投与 12 ヶ月後まで、C2402 試験の投与 6 ヶ月後までの 3 ヶ月ごとの SOM LAR 群の 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も、奏効率と同様、いずれの国内外試験でも投与 3 ヶ月後以降大きな変動はなかった (Table 3-40, Table 3-41)。

C1202 試験の投与 12 ヶ月後までの 3 ヶ月ごとの、GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合は 30.3～36.4%の範囲であり、C2305 試験及び C2402 試験 (33.8～52.1%) と大きな差はなく、特に C2402 試験の 40 mg 群 (33.8～35.4%) と同程度であった。また、C1202 試験の投与 12 ヶ月後までの 3 ヶ月ごとの、IGF-1 が正常値の被験者の割合は 24.2～39.4%の範囲であり、C2305 試験及び C2402 試験 (24.6～36.4%) と大きな差はなかった。

なお、C1202 試験の投与 12 ヶ月後までの評価時点ごとの 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、奏効率と同様、SSA 前治療でコントロール不良な被験者 (N=20) と比べその他の被験者 (N=13) で高い傾向が示唆され、それぞれ比較的類似の患者層を対象とした外国試験と大きな差はなかった。

Table 3-40 GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合 (C1202 試験, C2305 試験, C2402 試験, FAS)

	C1202 試験			C2305 試験		C2402 試験	
	SSA 前治療で コントロール 不良	SOM LAR その他	全被験者	SOM LAR コア	40 mg	60 mg	
	N=20	N=13	N=33	N= 165	N=65	N=65	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
	95% exact CI	95% exact CI	95% exact CI	95% exact CI	95% CI	95% CI	
Month 3	5/20 (25.0) [8.7, 49.1]	5/13 (38.5) [13.9, 68.4]	10/33 (30.3) [15.6, 48.7]	86/165 (52.1) [44.2, 59.9]	22/65 (33.8) [22.57, 46.65]	32/65 (49.2) [36.60, 61.93]	
Month 6	6/20 (30.0) [11.9, 54.3]	5/13 (38.5) [13.9, 68.4]	11/33 (33.3) [18.0, 51.8]	77/165 (46.7) [38.9, 54.6]	23/65 (35.4) [23.92, 48.23]	28/65 (43.1) [30.85, 55.96]	
Month 9	5/20 (25.0) [8.7, 49.1]	5/13 (38.5) [13.9, 68.4]	10/33 (30.3) [15.6, 48.7]	72/165 (43.6) [35.9, 51.6]	NA	NA	
Month 12	7/20 (35.0) [15.4, 59.2]	5/13 (38.5) [13.9, 68.4]	12/33 (36.4) [20.4, 54.9]	73/165 (44.2) [36.5, 52.2]	NA	NA	

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-52.2, 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.8_GCP, 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.1a

95% exact CI, 95%CI : Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI, 両側 95%CI

C2305 試験は GCP 違反除外 FAS データを提示

Table 3-41 IGF-1 が正常値の被験者の割合 (C1202 試験, C2305 試験, C2402 試験, FAS)

	C1202 試験			C2305 試験		C2402 試験	
	SSA 前治療で コントロール 不良	SOM LAR その他	全被験者	SOM LAR コア	40 mg	60 mg	
	N=20	N=13	N=33	N=165	N=65	N=65	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
	[95% exact CI]	[95% exact CI]	[95% exact CI]	[95% exact CI]	[95% CI]	[95% CI]	
Month 3	4/20 (20.0) [5.7, 43.7]	4/13 (30.8) [9.1, 61.4]	8/33 (24.2) [11.1, 42.3]	60/165 (36.4) [29.0, 44.2]	16/65 (24.6) [14.77, 36.87]	16/65 (24.6) [14.77, 36.87]	
Month 6	7/20 (35.0) [15.4, 59.2]	4/13 (30.8) [9.1, 61.4]	11/33 (33.3) [18.0, 51.8]	60/165 (36.4) [29.0, 44.2]	16/65 (24.6) [14.77, 36.87]	17/65 (26.2) [16.03, 38.54]	
Month 9	7/20 (35.0) [15.4, 59.2]	6/13 (46.2) [19.2, 74.9]	13/33 (39.4) [22.9, 57.9]	56/165 (33.9) [26.8, 41.7]	NA	NA	
Month 12	5/20 (25.0) [8.7, 49.1]	4/13 (30.8) [9.1, 61.4]	9/33 (27.3) [13.3, 45.5]	60/165 (36.4) [29.0, 44.2]	NA	NA	

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-52.3, 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.2-2.12_GCP, 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.2, Table 14.2-2.2a

95% exact CI, 95%CI : Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI, 両側 95%CI

C2305 試験は GCP 違反除外 FAS データを提示

GH と sIGF-1 のベースラインからの変化率

C1202 試験及び C2305 試験の投与 12 ヶ月後まで、C2402 試験の投与 6 ヶ月後までの 3 ヶ月ごとの SOM LAR 群の GH と sIGF-1 の中央値は、いずれの試験でも投与 3 ヶ月後にベースラインから著明に低下し、その後、大きな変動はなく、安定して維持された (Table 3-42, Table 3-43)。投与 12 ヶ月後までの C1202 試験の GH 及び sIGF-1 のベースラインからの変化率の中央値は -60.00~-76.89% 及び -53.83~-59.33% の範囲であり、C2305 試験 (-72.1~-79.4% 及び -52.9~-62.3%) 及び C2402 試験 (-46.753~-60.336% 及び -34.044~-47.445%) と大きな差はなかった。

Table 3-42 GH のベースラインからの変化率 (C1202 試験, C2305 試験, C2402 試験, FAS)

		C1202 試験 SOM LAR			C2305 試験 SOM LAR		C2402 試験 SOM LAR	
		SSA 前治療で コントロール 不良	その他	全被験者	コア	40 mg	60 mg	
Visit		N=20	N=13	N=33	N=165	N=65	N=65	
Baseline Value (µg/L)								
Baseline	n	20	13	33	156	65	65	
	Median	15.07	8.34	11.84	8.6	7.140	5.340	
	Min, Max	4.3, 160.7	2.1, 172.4	2.1, 172.4	0.8, 160.0	0.98, 200.00	1.44, 113.80	
% change from baseline (%)								
Month 3	n	20	11	31	145	59	57	
	Median	-59.52	-66.02	-60.00	-72.1	-46.753	-57.343	
	Min, Max	-95.2, 24.5	-87.9, -15.5	-95.2, 24.5	-99.0, 63.5	-98.81, 260.88	-100.00, 196.95	
Month 6	n	20	10	30	135	55	52	
	Median	-70.03	-75.29	-71.66	-75.2	-51.409	-60.336	
	Min, Max	-95.8, 33.1	-89.3, -28.0	-95.8, 33.1	-98.3, 378.5	-98.81, 291.33	-98.68, 109.64	
Month 9	n	19	9	28	120	NA	NA	
	Median	-72.71	-86.00	-76.89	-78.0			
	Min, Max	-96.0, 24.5	-95.0, 23.2	-96.0, 24.5	-98.0, 35.1			
Month 12	n	19	10	29	120	NA	NA	
	Median	-74.71	-75.59	-74.71	-79.4			
	Min, Max	-94.7, 1.9	-92.4, -39.4	-94.7, 1.9	-98.2, 14.6			

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-53.1, 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q006_1_3, 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.24

C2305 試験は GCP 違反除外 FAS データを提示

Table 3-43 sIGF-1 のベースラインからの変化率 (C1202 試験, C2305 試験, C2402 試験, FAS)

		C1202 試験 SOM LAR			C2305 試験 SOM LAR	C2402 試験 SOM LAR	
		SSA 前治療 でコントロ ール不良	その他	全被験者	コア	40 mg	60 mg
Visit		N=20	N=13	N=33	N=165	N=65	N=65
Baseline Value							
Baseline	n	20	13	33	165	65	65
	Median	2.75	2.13	2.66	2.9	2.344	2.550
	Min, Max	1.6, 4.7	0.9, 5.2	0.9, 5.2	0.9, 6.9	0.93, 6.21	1.10, 6.71
% change from baseline (%)							
Month 3	n	20	11	31	154	61	59
	Median	-42.49	-67.71	-55.54	-56.5	-38.169	-40.643
	Min, Max	-83.2, -8.2	-91.4, -18.7	-91.4, -8.2	-92.3, 80.8	-75.30, 63.29	-87.23, 35.01
Month 6	n	20	10	30	140	57	53
	Median	-52.33	-62.88	-53.83	-52.9	-34.044	-47.445
	Min, Max	-83.7, -5.5	-83.5, -22.6	-83.7, -5.5	-89.7, 103.4	-72.15, 72.68	-94.31, 49.18
Month 9	n	19	9	28	128	NA	NA
	Median	-56.38	-53.82	-55.70	-60.3		
	Min, Max	-85.6, -9.2	-81.3, -32.6	-85.6, -9.2	-93.2, 51.7		
Month 12	n	19	9	28	126	NA	NA
	Median	-47.97	-59.47	-59.33	-62.3		
	Min, Max	-88.2, -10.2	-79.2, -10.9	-88.2, -10.2	-92.8, 63.9		

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-53.2, 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q006_1_4, 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-2.25

C2305 試験は GCP 違反除外 FAS データを提示

腫瘍体積のベースラインからの変化

C1202 試験で評価可能であった被験者 (N=29) における, 投与 6 ヶ月後及び投与 12 ヶ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 試験でも投与 12 ヶ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は, 20.7% (95%CI : 8.0%, 39.7%) に認められ (5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-55), 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。

3.2.1.5.2 国内試験 (C1202 試験) と外国試験 (C2110 試験) との用量群別の成績

奏効率, GH と IGF-1 が規定値に低下した被験者の割合

投与 3 ヶ月後の全被験者及び用量群別の奏効率, 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, 概して C2110 試験と比べ C1202 試験で低かった (Table 3-44)。いずれの試験でも, 用量の増加に伴い奏効率, 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が高くなる傾向は認められなかった。

Table 3-44 投与 3 ヶ月後の用量群別の奏効率, 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 (C1202 試験 FAS, C2110 試験 PD 解析対象集団)

	C1202 試験				C2110 試験			
	20 mg	40 mg	60 mg	全被験者	20 mg	40 mg	60 mg	全被験者
	N=11	N=11	N=11	N=33	N=10	N=12	N=13	N=35
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	[95% exact CI]	[95% exact CI]	[95% exact CI]	[95% exact CI]	[95% exact CI]	[95% exact CI]	[95% exact CI]	[95% exact CI]
奏効	1/11 (9.1) [0.2, 41.3]	4/11 (36.4) [10.9, 69.2]	1/11 (9.1) [0.2, 41.3]	6/33 (18.2) [7.0, 35.5]	3/10 (30.0) [6.7, 65.2]	4/12 (33.3) [9.9, 65.1]	5/13 (38.5) [13.9, 68.4]	12/35 (34.3) [19.1, 52.2]
GH 2.5 µg/L 未満	3/11 (27.3) [6.0, 61.0]	5/11 (45.5) [16.7, 76.6]	2/11 (18.2) [2.3, 51.8]	10/33 (30.3) [15.6, 48.7]	5/10 (50.0) [18.7, 81.3]	6/12 (50.0) [21.1, 78.9]	7/13 (53.8) [25.1, 80.8]	18/35 (51.4) [34.0, 68.6]
IGF-1 正常値	2/11 (18.2) [2.3, 51.8]	5/11 (45.5) [16.7, 76.6]	1/11 (9.1) [0.2, 41.3]	8/33 (24.2) [11.1, 42.3]	4/10 (40.0) [12.2, 73.8]	7/12 (58.3) [27.7, 84.8]	5/13 (38.5) [13.9, 68.4]	16/35 (45.7) [28.8, 63.4]

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.2-1.3, Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.2, Table 14.2-2.4, Table 14.2-2.5, 5.3.5.3-5-SCE Appendix J-Table JPN 8.1-4, Table JPN 8.1-24, Table JPN 8.1-25

95% exact CI: Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI

GH と IGF-1 のベースラインからの変化率

投与 3 ヶ月後の GH 及び IGF-1 のベースラインからの変化率の中央値は, C1202 試験では用量との相関は認められなかったが, C2110 試験では用量の増加に伴い低下率が大きい傾向であった (Table 3-45, Table 3-46)。しかしながら, GH 及び IGF-1 のベースラインからの変化率をみると, 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なかった (Figure 3-11, Figure 3-12)。

Table 3-45 投与3ヵ月後のGHのベースラインからの変化率（C1202試験FAS, C2110試験PD解析対象集団）

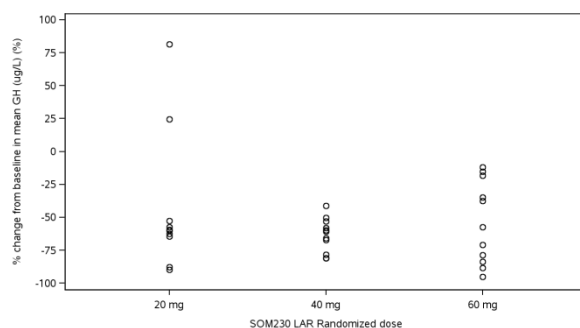
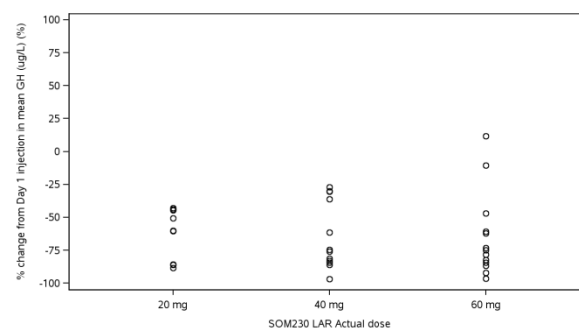
	C1202試験				C2110試験			
	SOM LAR 20 mg N=11	SOM LAR 40 mg N=11	SOM LAR 60 mg N=11	全被験者 N=33	SOM LAR 20 mg N=10	SOM LAR 40 mg N=12	SOM LAR 60 mg N=13	全被験者 N=35
Baseline value (µg/L)								
n	11	11	11	33	9	12	13	34
Median	9.40	9.96	15.88	11.84	4.90	8.35	10.30	8.35
Min, Max	5.0, 160.7	2.1, 38.1	6.0, 172.4	2.1, 172.4	2.4, 76.2	1.3, 54.6	3.1, 167.0	1.3, 167
% change from baseline (%)								
n	9	11	11	31	9	12	13	34
Median	-60.00	-60.80	-57.56	-60.00	-59.77	-66.44	-78.59	-70.77
Min, Max	-90.0, 24.5	-81.1, -41.4	-95.2, -11.9	-95.2, 24.5	-90.5, -41.5	-96.7, -20.7	-96.9, 11.2	-96.9, 11.2

Source: 5.3.5.2-1-C1202試験-Table 14.2-51.3, 5.3.5.3-5-SCE Appendix J-Table JPN8.1-9

Table 3-46 投与3ヵ月後のsIGF-1のベースラインからの変化率（C1202試験FAS, C2110試験PD解析対象集団）

	C1202試験				C2110試験			
	SOM LAR 20 mg N=11	SOM LAR 40 mg N=11	SOM LAR 60 mg N=11	全被験者 N=33	SOM LAR 20 mg N=10	SOM LAR 40 mg N=12	SOM LAR 60 mg N=13	全被験者 N=35
Baseline value (µg/L)								
n	11	11	11	33	9	12	13	34
Median	2.69	2.68	2.55	2.66	1.89	2.24	2.29	2.16
Min, Max	1.6, 5.2	1.7, 4.3	0.9, 4.7	0.9, 5.2	1.1, 3.3	0.8, 3.7	1.1, 3.1	0.8, 3.7
% change from baseline (%)								
n	9	11	11	31	9	11	13	33
Median	-39.34	-61.66	-40.50	-55.54	-35.42	-57.96	-67.69	-52.59
Min, Max	-77.6, -17.1	-91.4, -32.0	-83.9, -8.2	-91.4, -8.2	-81.1, 0.8	-79.8, 17.4	-91.6, 51.4	-91.6, 51.4

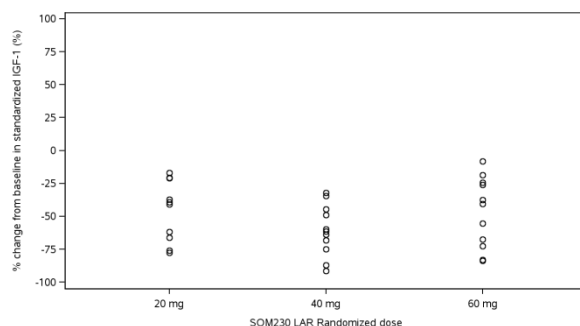
Source: 5.3.5.2-1-C1202試験-Table 14.2-51.2, 5.3.5.3-5-SCE Appendix J-Table JPN8.1-9

Figure 3-11 C1202試験及びC2110試験の投与3ヵ月後のGHのベースラインからの変化率（C1202試験FAS, C2110試験PD解析対象集団）**C1202試験****C2110試験**

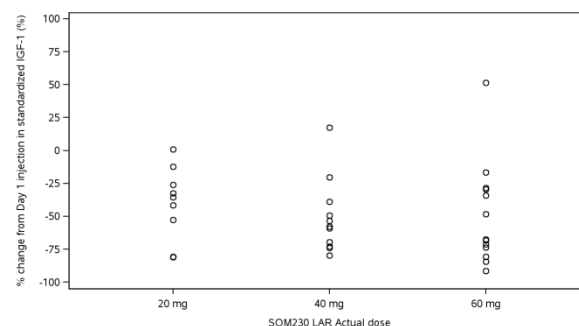
Source : 5.3.5.3-5-Appendix J-Figure JPN8.2-25.1, Figure JPN8.2-23.1

Figure 3-12 C1202 試験及び C2110 試験の用量群別の投与 3 ヶ月後の IGF-1 のベースラインからの変化率 (C1202 試験 FAS, C2110 試験 PD 解析対象集団)

C1202 試験



C2110 試験



Source : 5.3.5.3-5-Appendix J-Figure JPN8.2-25.2, Figure JPN8.2-23.2

3.2.2 SOM SC の有効性を評価した試験：参考資料

3.2.2.1 B2201 試験及び B2201E1 試験（外国第 II 相試験）

本項ではコア試験である B2201 試験の評価項目ごとの成績を3.2.2.1.1～3.2.2.1.3 項に示し、任意参加の継続試験である B2201E1 試験の成績は3.2.2.1.4 項に要約した。

3.2.2.1.1 GH と IGF-1 に関する評価項目

主要評価項目である SOM SC 投与期 1 での SOM SC 200 μ g, 400 μ g, 及び 600 μ g を 1 日 2 回, 28 日間投与後の GH が 2.5 μ g/L 以下かつ IGF-1 が正常値の被験者の割合は, それぞれ 14.3% (3/21 名), 11.8% (2/17 名) 及び 30.0% (6/20 名) であった。600 μ g 投与での奏効率が最も高かったが, 明らかな用量反応関係は認められなかった。また, 同じく主要評価項目である投与期 3 終了時の全体の GH が 2.5 μ g/L 以下かつ IGF-1 が正常値の被験者の割合は 27.5% (14/51 名) であり, 投与期 1 (19.0%, 11/58 名) 及び投与期 2 (22.2%, 12/54 名) より高かった。用量ごとの投与期 1～3 期終了時併合での GH が 2.5 μ g/L 以下かつ IGF-1 が正常値の被験者の割合は, 600 μ g (31.5%, 17/54 名), 400 μ g (24.1%, 13/54 名), 200 μ g (12.7%, 7/55 名) 投与期終了時の順に高かった。ロジスティック回帰モデルによる分析では, SOM SC の 400 μ g 及び 600 μ g 投与期終了時の奏効率は, 200 μ g 投与期終了時と比較して有意に高かった。コア試験での用量ごとの投与期 1～3 期終了時併合での, GH が 2.5 μ g/L 以下の被験者の割合及び IGF-1 が正常値の被験者の割合はいずれも, 600 μ g, 400 μ g, 200 μ g の順に高かった。

3.2.2.1.2 腫瘍体積に関する評価項目

コア試験終了時に, 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被験者の割合は 39.2% (ベースライン及び試験終了時に評価された 51 名中 20 名) であった。

3.2.2.1.3 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、骨関節痛、手根管症候群、及び錯感覚の、コア試験終了時の重症度スコアによる評価では、症状がない又は軽度の被験者の割合はコア試験のベースラインと比べて高く、重症度の改善傾向が認められた（5.3.5.4-1-B2201 試験-Table 14.2-9.1）。Epworth 眠気尺度による評価では、ベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.4-1-B2201 試験-Table 14.2-8, Post-hoc Table 14.2-10.4）。

3.2.2.1.4 継続試験（B2201E1 試験）

継続試験（B2201E1 試験）の主要評価項目である SOM SC 投与 9 ヶ月後（コア試験 3 ヶ月+本継続試験 6 ヶ月）に GH が 2.5 µg/L 以下かつ IGF-1 が正常値となった被験者の割合は、23.1%（6/26 名、95%CI：9.0%，43.6%）であった（5.3.5.4-2-B2201E1 試験-Table 14.2-1.1）。

投与 9 ヶ月後の GH が 2.5 µg/L 以下の被験者の割合は 46.2%（12/26 名、95%CI：26.6%，66.6%），IGF-1 が正常値の被験者の割合は 50.0%（13/26 名、95%CI：29.9%，70.1%）であった。

投与開始から継続試験最終評価時まで腫瘍体積がコア試験ベースラインから 20%以上の縮小が認められた被験者は、コア試験のベースライン評価がされた 29 名中 16 名（55.2%）であった。なお、2 名で腫瘍体積がコア試験ベースラインから 20%以上の増加が認められた（5.3.5.4-2-B2201E1 試験-Table 14.2-12.1）。

継続試験での最終評価時の先端巨大症の臨床症状の重症度スコア評価で、症状がない又は軽度の被験者の割合はコア試験終了時と同程度であった（5.3.5.4-2-B2201E1 試験-Table 11-6）。Epworth 眠気尺度による眠気の評価では、コア試験と同様に、ベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.4-2-B2201E1 試験-Table 11-7）。

3.2.2.2 B2103 試験

Proof of concept 試験である B2103 試験では、先端巨大症患者での SOM SC による GH 分泌抑制が認められた。多くの被験者で、SOM SC 250 µg 投与後及びオクトレオチド SC 100 µg との GH 低下のピークの大きさは同程度であり、SOM SC 100 µg 投与後の GH 低下よりも大きかった。

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 人口統計学的特性別の部分集団での検討

大規模試験である C2305 試験及び C2402 試験を対象に、主要評価項目である奏効率について、以下のベースラインの背景因子（年齢、人種、民族）別の部分集団で検討した。

- 年齢：65 歳未満，65 歳以上
- 人種：白人，黒人，アジア人，ネイティブアメリカン，太平洋諸島民（C2402 試験のみ）その他
- 民族：ヒスパニック／ラテン，中国，インディアン，日本，混血，その他

C2305 試験

C2305 試験の GCP 違反除外 FAS での投与 12 ヶ月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が認められた（Table 3-47）。被験者数が限られる集団もあるものの、いずれの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 ヶ月後の奏効率（95%CI）は、SOM LAR 群で 30.8%（17.0%，47.6%）及びオクトレオチド LAR 群で 18.6%（8.4%，33.4%）と、SOM LAR 群の方が高く、約 65%を占めた白人のそれぞれの群と大きな差はなかった。

Table 3-47 部分集団別の投与 12 ヶ月後の奏効率（C2305 試験，GCP 違反除外 FAS，LOCF）

Subgroup	SOM LAR		オクトレオチド LAR		群間 OR (95% CI)
	n/N (%)	95% exact CI	n/N (%)	95% exact CI	
Age (years)					
Age < 65	43/157 (27.4)	(20.6, 35.1)	26/157 (16.6)	(11.1, 23.3)	1.900 (1.099, 3.287)
Age ≥ 65	5/8 (62.5)	(24.5, 91.5)	2/14 (14.3)	(1.8, 42.8)	10.000 (1.260, 79.339)
Race					
Caucasian	31/105 (29.5)	(21.0, 39.2)	19/111 (17.1)	(10.6, 25.4)	2.028 (1.061, 3.877)
Black	0/3 (0.0)	-	0/4 (0.0)	-	-
Asian	12/39 (30.8)	(17.0, 47.6)	8/43 (18.6)	(8.4, 33.4)	1.944 (0.697, 5.424)
Native american	0/1 (0.0)	-	0/2 (0.0)	-	-
Other	5/17 (29.4)	(10.3, 56.0)	1/11 (9.1)	(0.2, 41.3)	4.167 (0.416, 41.776)
Ethnicity					
Hispanic/Latino	9/31 (29.0)	(14.2, 48.0)	7/40 (17.5)	(7.3, 32.8)	1.929 (0.626, 5.943)
Chinese	10/30 (33.3)	(17.3, 52.8)	7/31 (22.6)	(9.6, 41.1)	1.714 (0.552, 5.326)
Indian (Indian subcontinent)	0	-	0/1 (0.0)	-	-
Japanese	0	-	0/1 (0.0)	-	-
Mixed Ethnicity	0/1 (0.0)	-	0/3 (0.0)	-	-
Other	29/103 (28.2)	(19.7, 37.9)	14/95 (14.7)	(8.3, 23.5)	2.267 (1.113, 4.619)

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J- Table PMDA1.1-Q025_6

C2402 試験

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。民族別では、いずれの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（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.2-1.5）。

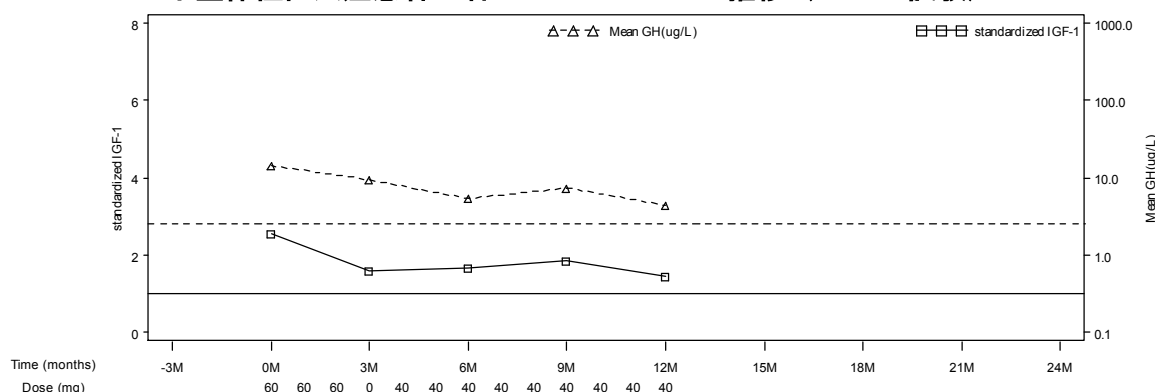
3.3.2 下垂体性巨人症患者での有効性

国内 C1202 試験には、下垂体性巨人症患者（0126/00001）が 1 名組み入れられた。当該被験者は 36 歳男性であり、SSA 前治療でコントロール不良であった。当該被験者は、SOM LAR 60 mg

群にランダム化され、Day 1 に SOM LAR 60 mg の投与を開始し、Day 85 (Month 3) に休薬、Day 113 (Month 4) に 40 mg で投与を再開し、コア期に合計 11 回 SOM LAR が投与された。

当該被験者は投与 12 ヶ月後までに奏効はしなかったものの、投与 12 ヶ月後の 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%と、GH と IGF-1 は著明に低下した (Figure 3-13, 5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 16.2.6-50)。また、投与 12 ヶ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化率は-87.7% (腫瘍体積: ベースライン 3371 mm³, 投与 12 ヶ月後 413 mm³) と、腫瘍体積が著明に縮小した (5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 16.2.6-4)。

Figure 3-13 下垂体性巨人症患者 1 名の GH と IGF-1 の推移 (C1202 試験)



Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Figure 16.2.6-50

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

用法・用量 (案)

通常、成人にはパシレオチドとして 40 mg を 4 週毎、臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態により適宜増減するが、最高用量は 60 mg までとする。

4.1 用法・用量の検討

4.1.1 用量－反応関係

外国人での用量－反応関係

先端巨大症患者を対象に SOM LAR 20 mg, 40 mg, 及び 60 mg を月 1 回 3 ヶ月間反復投与した C2110 試験では、SOM の曝露量は用量比例性が示された。しかしながら、PD として実施した GH と IGF-1 の評価では、すべての用量で SOM LAR 投与後に GH 及び IGF-1 が低下したが、いずれの評価項目も、明らかな用量反応関係は認められなかった。既存 SSA でコントロール不良な患者を対象とした C2402 試験では、40 mg 又は 60 mg を 6 ヶ月間投与した。C2402 試験の投与 6 ヶ月後の奏効率は、対照群と比べて SOM LAR の両用量群で高かった。投与 6 ヶ月後の SOM

LAR の両用量群の奏効率は、40 mg 群で 15.4%、60 mg 群で 20.0%であり、わすかに 60 mg 群が高かった (Table 3-27)。投与 6 ヶ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合は、SOM LAR の 40 mg 群 (24.6%) と 60 mg 群 (26.2%) で同程度であったが (Table 3-29)，GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合は、40 mg 群 (35.4%) と比べ 60 mg 群 (43.1%) でわずかに高かった (Table 3-30)。また、FR 又は PR の被験者の割合でも、40 mg 群 (33.8%) と比べ 60 mg 群 (43.1%) でわずかに高かった (Table 3-28)。

薬物治療歴のない患者を対象とした C2305 試験では、開始用量は SOM LAR 群が 40 mg であり、投与 3 ヶ月後及び投与 7 ヶ月後に、前回 Visit の有効性に応じて増量を可とした。投与 12 ヶ月後までに増量した被験者の割合は、SOM LAR 群で 48.5% (80/165 名) であり、増量した多くの被験者は投与 3 ヶ月後に増量した。SOM LAR 群の増量した被験者のうち、5 名は投与 3 ヶ月後に PR であったが、投与 12 ヶ月後に FR となり、7 名は投与 3 ヶ月後に NR であったが、投与 12 ヶ月後に PR となった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 2.7.3-1_GCP)。

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、C2305 試験で 60 mg への増量によって GH 及び IGF-1 のさらなる低下が認められた被験者がいたことから、先端巨大症患者のいずれに対しても、開始用量は 40 mg とし、患者の有効性及び安全性に応じて、最高用量を 60 mg とし増量することが適切と考えた。

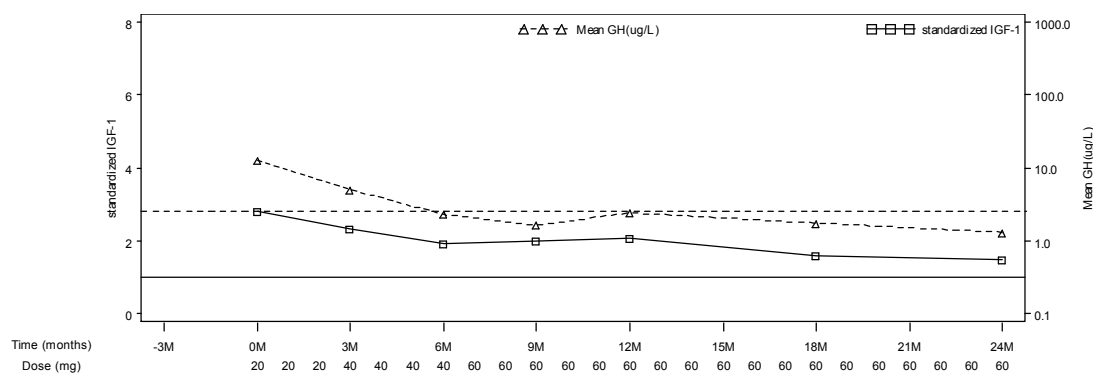
日本人での用量－反応関係

C1202 試験の投与 3 ヶ月後の用量群別の奏効率や GH と IGF-1 のベースラインからの変化率では、明らかな用量反応関係は認められなかった (Table 3-44～Table 3-46)。また、個々の被験者での投与 3 ヶ月後の GH と IGF-1 のベースラインからの変化率は、C2110 試験と同様に、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 (Figure 3-11, Figure 3-12)。

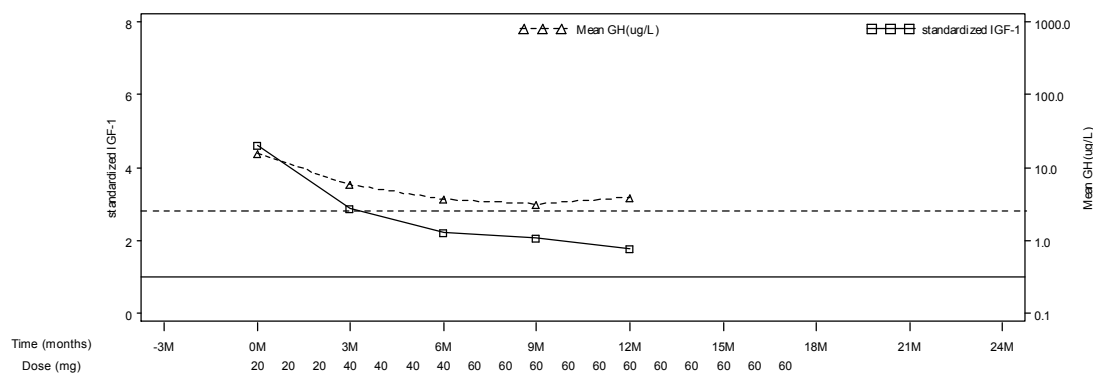
用量群間の比較では用量反応関係は認められなかったが、各被験者の GH 及び IGF-1 の評価では増量効果が確認された。20 mg 群又は 40 mg 群であり、データカットオフ日までに 60 mg に増量した被験者は 4 名 (各群 2 名) であり、これらの被験者では、増量に伴う GH と IGF-1 の低下が認められた。これら 4 名の被験者の用量と GH と IGF-1 の推移を Figure 4-1 に、すべての被験者 (N=33) については第 5 部に添付する CSR に示した (5.3.5.2-1-C1202 試験-Figure 16.2.6-50)。

Figure 4-1 60 mg まで増量した被験者での GH と IGF-1 の推移 (C1202 試験, FAS)

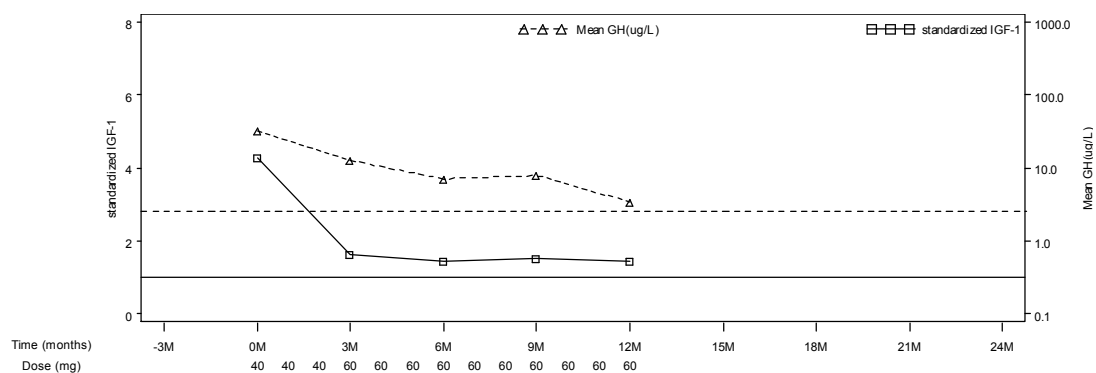
0101/00001



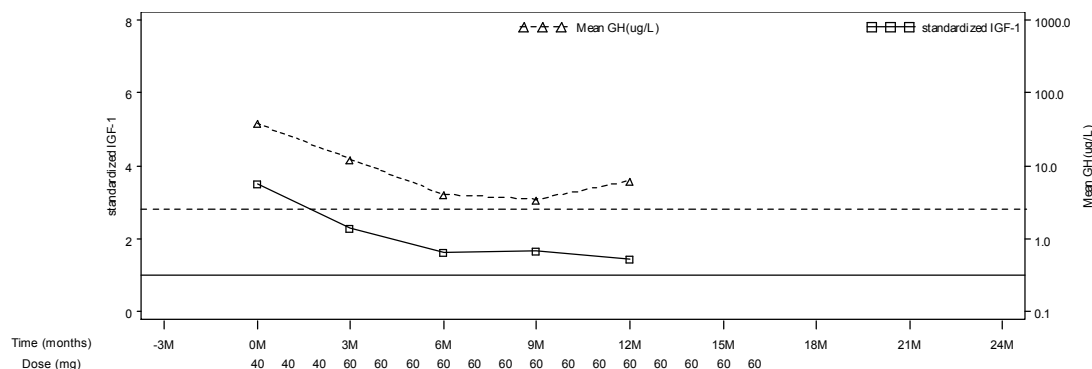
0122/00001



0103/00001



0121/00001



Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Figure 16.2.6-50

sIGF-1 の reference line (直線) : 1.0

GH の reference line (破線) : 2.5 (ug/L).

4.1.2 曝露量－反応関係

- 日本人と外国人の先端巨大症患者（日本人下垂体性巨人症患者 1 名を含む）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[2.7.2-3.5.2 項]。
- 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 レベル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[2.7.2-3.6.1 項]。
- 薬物治療歴のない患者を対象とした C2305 試験と 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 SOM 濃度と GH レベルの PK/PD 関係を母集団 inhibitory Emax model を用いて解析した結果、GH 及び IGF-1 の EC50 及び Ceffective は C2305 試験と比べて C2402 試験で高かったことから、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[2.7.2-3.8.1 項]。
- 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 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ところ、SOM LAR による奏効は GH 及び IGF-1 のベースライン値に依存すると考えられるものの、SOM LAR 40 mg 以上の用量では GH 及び IGF-1 の最大抑制作用の約 70%以上に達していると考えられることから、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[2.7.2-3.8.1.7 項]。

4.2 用法・用量に関するまとめ

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 試験では、開始用量を 40 mg として 4 週に 1 回投与し、トラフ濃度が定常状態に達する 3 ヶ月後以降、有効性に応じて

治験実施計画書で規定した時点で 60 mg への増量を可とし、既存 SSA 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 試験では、40 mg 又は 60 mg を 4 週に 1 回、6 ヶ月間投与した。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。したがって、薬物治療歴のない先端巨大症患者及び既存 SSA 前治療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、40 mg を 4 週ごとに投与し、患者の有効性に応じて、最高用量を 60 mg として増量することが適切と考えた。

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を対象とし、20 mg, 40 mg, 又は 60 mg を 4 週に 1 回、3 ヶ月固定用量として投与した国内第 II 相試験 C1202 試験は、同規模試験である外国第 I 相試験 C2110 試験と同様、GH と IGF-1 の低下作用は、個々の被験者での差が大きく、用量群別の有効性に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、個々の被験者では増量によるさらなる GH と IGF-1 の低下が示唆された。また、PK/PD 解析の結果より、開始用量は 40 mg が支持された。したがって、日本人患者においても外国人患者と同様、患者の有効性に応じて、最高用量を 60 mg として増量することが適切と考えた。

5 効果の持続, 耐薬性

5.1 効果の持続

SOM LAR を 6 ヶ月以上投与した試験 (C1202 試験, C2305 試験, 及び 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。

C2305 試験で評価した奏効例での奏効の持続期間は、SOM LAR 群ではオクトレオチド LAR 群より長期であった (3.2.1.1.1 項)。また、12 ヶ月のコア期の後、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。

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

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。

6 付 録

Table 6-1 C2305 試験のその他の副次評価項目及び本書に提示した探索的追加解析項目と解析手法

評価項目区分	評価項目／定義	解析手法
その他の副次 評価項目	投与 6 及び 9 ヶ月後の奏効率, 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	FAS を対象に投与 6 及び 9 ヶ月後の奏効率を群別に算出した。欠測値の取扱いについては、 1.2.3.1.1 項 の主要有効性評価項目での規定と同様とした。また、同様の解析を投与 6 及び 9 ヶ月後の 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についても、奏効率と同様の解析を行った。
	投与 12 ヶ月後の GH のベースラインからの変化量及び変化率	FAS を対象に投与を固定効果、ベースラインの GH 及び層別因子を共変量とする ANCOVA モデルを用いて、投与 12 ヶ月後の GH のベースラインからの変化量及び変化率を群間で比較した。欠測値は欠測のままとし、補完は行わなかった。
	GH と IGF-1 の初回 Response までの期間 初回投与日からクロスオーバー前に以下が初めて認められた評価日までの期間 ・ 奏効 ・ GH が 2.5 µg/L 未満 ・ IGF-1 が正常値	FAS のクロスオーバー前までに奏効した被験者において、Kaplan-Meier 法を用いて初回奏効までの期間の中央値及び 95%CI を算出した また、FAS の全被験者を対象に同様の解析を行った。この場合、クロスオーバー前に奏効しなかった被験者については、クロスオーバー前の GH 及び IGF-1 の最終評価日をもって打ち切りとした。 GH が 2.5 µg/L 未満、及び IGF-1 が正常値のそれぞれが初めて認められるまでの期間も同様の解析を行った。
	初回奏効及び投与 12 ヶ月後の奏効持続期間 初回奏効の持続期間は、クロスオーバー前に初めて奏効が認められた評価日から、その後、初めて非奏効が認められた評価日と定義した。 投与 12 ヶ月後の奏効持続期間は、投与 12 ヶ月後時点で持続している奏効が、初めて認められた評価日から、その後、クロスオーバー前に初めて非奏効が認められた評価日と定義した。	初回奏効の持続期間：FAS のクロスオーバー前に奏効した被験者において、Kaplan-Meier 法を用いて初回奏効の持続期間の中央値及び 95%CI を算出した。 投与 12 ヶ月後の奏効持続期間：FAS の投与 12 ヶ月後の奏効例において、Kaplan-Meier 法を用いて投与 12 ヶ月後の奏効持続期間の中央値及び 95%CI を算出した。 ・ 評価の打ち切り 初回奏効の持続期間及び投与 12 ヶ月後の奏効持続期間のいずれでも、2 回以上連続して規定評価時点の GH 及び IGF-1 が欠測であった被験者は、直前の GH 及び IGF-1 の評価日をもって打ち切りとした。また、データカットオフ時点で奏効が持続していた被験者は、GH 及び IGF-1 の最終評価日をもって打ち切りとした。

評価項目区分	評価項目／定義	解析手法
	先端巨大症の臨床症状のベースラインからの変化 利き手と反対側の手の第4指（最大サイズを超える場合は第5指）のリングサイズのベースラインからの変化量。 頭痛、疲労、発汗、錯感覚、及び骨関節痛の重症度の5段階評価（0＝なし、1＝軽度、2＝中等度、3＝重度、4＝極めて重度）のベースラインからの変化量。	リングサイズについては、FASを対象に、投与群を固定効果、測定した手（右又は左）、測定した指（第4指又は第5指）、及び層別因子を共変量とするANCOVAモデルを用いて、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量を群間で比較した。 先端巨大症の各臨床症状の重症度評価は、FASを対象にベースラインスコアからの変化量を要約し、両側 Wilcoxon rank sum 検定を用いて群間で比較したベースラインからベースライン後の最遠値へのシフトテーブルも提示した。
	投与12ヵ月後の健康関連 QoL のベースラインからの変化 先端巨大症患者のバリデートされた評価スケールである AcroQoL 質問票の総スコア及びサブスコアを指標とした健康関連 QoL のベースラインからの変化量。 AcroQoL は、身体サブスコア（8項目）、心理サブスコア（心理・外見7項目及び心理・人間関係7項目の計14項目）の2つのサブスコア（計22項目）からなり、スコアの増加は QoL の改善を示す。 総スコア及びサブスコアは以下の確立した算出方法に従うこととした[Badia et al. 2004]。 $((X-Y) / 4Y) \times 100$ X = 各項目のスコアの合計 Y = 上記の合計に含まれる個々の項目の数	FASを対象に投与群を固定効果、ベースラインスコア及び層別因子を共変量とする ANCOVA モデルを用いて、投与12ヵ月後の総スコア及びサブスコアのベースラインからの変化量を群間比較した。 総スコア又はサブスコアはそれぞれ、総項目又はサブ項目の回答数が25%未満の被験者は、欠測とみなした。
	投与12ヵ月後の PRL のベースラインからの変化量	FASを対象に、投与を固定効果、ベースラインの PRL 及び層別因子を共変量とする ANCOVA モデルを用いて、投与12ヵ月後における PRL のベースラインからの変化量を群間で比較した。欠測値の補完は行わなかった。
	クロスオーバー前の投与19, 22, 25ヵ月後の奏効率、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	長期投与時の SOM LAR の有効性を検討する目的で、FASを対象に、継続期に移行した被験者における、投与19, 22, 25ヵ月後の奏効率をコア期のランダム化された群別に奏効率及び Clopper-Pearson 法によりその正確な両側95%CIを算出した。この解析では、クロスオーバーした被験者は非奏効例とみなした。 また、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についても、奏効率と同様の解析を行った。

評価項目区分	評価項目／定義	解析手法
	クロスオーバー後投与 6, 9, 12 ヶ月後の奏効率, 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	CAS を対象に, クロスオーバー後投与 6, 9, 12 ヶ月後の用量群別に奏効率及び Clopper-Pearson 法によりその正確な両側 95% CI を算出した。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についても, 同様の解析を行った。なお, 投与 6 ヶ月後の奏効率, 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については, 第 2PPS を対象として同様の解析を繰り返した。
	継続期のクロスオーバー前の GH, 腫瘍体積, 先端巨大症の症状, 健康関連 QoL, 及び PRL のコア期のベースラインからの, 継続的変化	FAS (クロスオーバー前) を対象に, 継続期に移行した被験者での, 各評価時点の GH, 腫瘍体積, 先端巨大症の症状, AcroQoL, PRL, の総スコア及びサブスコアのコア期ベースラインからの変化量及び変化率を群別に記述的に要約した。
	クロスオーバー後の GH, 腫瘍体積, 先端巨大症の症状, 健康関連 QoL, 及び PRL の継続期ベースラインからの変化量及び変化率 継続期ベースラインは, クロスオーバー後の初回投与より前の最終評価と定義した。	CAS を対象に, クロスオーバー後の各評価時点の GH, 腫瘍体積, 先端巨大症の症状, AcroQoL の総スコア及びサブスコア, 並びに PRL の継続期ベースラインからの変化量及び変化率を群別記述的に要約した。
本書に提示した探索的追加解析項目 ^{a)}	腫瘍体積の 20%以上縮小までの期間 治験薬投与開始日からクロスオーバー前の最初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日までの期間と定義した。	FAS を対象に, クロスオーバー前に腫瘍体積が 20%以上縮小するまでの期間の中央値とその 95%CI を, Kaplan-Meier 法により, ランダム化時の層別因子による部分集団及び全体で投与群ごとに算出した。また, Kaplan-Meier 曲線を示した。この解析では, クロスオーバー前に腫瘍体積が 20%以上縮小しなかった被験者は, クロスオーバー前の最後の腫瘍の評価日をもって打ち切りとした。
	投与 12 ヶ月後の主要解析と異なる奏効分類に基づく FR, PR, No response の被験者の割合 FR, PR, No response の定義は, Table 1-5 に示した C2402 試験の主要評価項目の補助的解析と同じである。	FAS を対象に投与 12 ヶ月後の FR, PR, No Response の被験者の割合を, LOCF 法を用いて, 投与群及び下垂体手術歴の有無別に算出した。 投与 12 ヶ月後の GH 又は IGF-1 が欠測の場合は, LOCF 法を用いて, 投与 6 ヶ月後又はこれ以降の最終データによって補完した。投与 12 ヶ月後の GH 又は IGF-1 のいずれかのみが測定された場合, その測定値が FR 又は PR の基準に合致しない場合は非奏効例とし, FR 又は PR の基準値に合致する場合は, GH と IGF-1 の両方を投与 6 ヶ月後又はこれ以降の同じ時点の最終データによって補完した。補完した場合は, PR 又は No response として取り扱った。

a) C2305 試験では最後の被験者が投与 19 ヶ月後の検査・観察終了日評価を終了した時点をデータカットオフ日として 20 年 月 日にデータ固定を行い, 同日に治験依頼者に対して開鍵された。投与 19 ヶ月後解析のためのデータ固定日以降の解析計画に基づく, 追加解析項目を探索的追加解析とした。

Table 6-2 C2402 試験のその他の副次評価項目と解析手法

評価項目区分	評価項目／定義	解析手法
その他の副次評価項目	投与 12 週後及び投与 24 週後の GH 及び IGF-1 に関する以下の評価項目 - 投与 12 週後の奏効率 - 投与 12 週後及び 24 週後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合 - 投与 12 週後の IGF-1 が正常値の被験者の割合 - 投与 12 週後及び 24 週後の、GH が 1 µg/L 未満かつ IGF-1 が正常値の被験者の割合 - 投与 12 週後及び 24 週後の GH が 1 µg/L 未満の被験者の割合	FAS を対象に投与 12 週後及び投与 24 週後の GH 及び IGF-1 に関するその他の副次評価項目はそれぞれ、主要評価項目（投与 24 週後の奏効率）と同様の方法で解析した。欠測値の取扱いも主要評価項目の主解析と同様であった。 なお、p 値及び CI は探索的に算出した。
	投与 24 週後の腫瘍体積がベースラインから 25%を超えて縮小した被験者の割合	FAS を対象に投与 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を主解析と同様の方法で解析した。 なお、p 値及び CI は探索的に算出した。
	投与 24 週後の腫瘍体積のベースラインからの変化率	FAS を対象に投与 24 週後の腫瘍体積のベースラインからの変化率を、投与群、ベースラインの腫瘍体積、及びランダム化時の層別因子を共変量とした ANCOVA モデルを用いて、群間で比較した。また、群及び評価時点ごとに記述統計を行った。
	先端巨大症の臨床症状のベースラインからの変化 利き手と反対側の手の第 4 指（最大サイズを超える場合は第 5 指）のリングサイズのベースラインからの変化量 頭痛、疲労、発汗、錯感覚、及び骨関節痛の重症度の 5 段階評価（0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 重度、4 = 極めて重度）のベースラインからの変化量	先端巨大症の各症状は、FAS を対象に、評価時点ごとにベースラインスコアからの変化量を要約した。投与 24 週後の頭痛、疲労、発汗、錯感覚、及び骨関節痛の重症度スコアのベースラインからの変化量は、ランダム化時の層別因子で調整した両側 van Elteren 検定を用いて、群間で比較した。また、投与後最終評価時の重症度スコアのベースラインからのシフトテーブルを示した。 投与 12 ヶ月後のリングサイズのベースラインからの変化量は、FAS を対象に、投与群を固定効果、ベースラインのリングサイズ、測定した手（右又は左）、測定した指（第 4 指又は第 5 指）、及びランダム化時の層別因子を共変量とする ANCOVA モデルを用いて、群間で比較した。

評価項目区分	評価項目／定義	解析手法
	健康関連 QoL (AcroQoL) 先端巨大症患者のバリデートされた評価スケールである AcroQoL 質問票の総スコア及びサブスコアを指標とした健康関連 QoL のベースラインからの変化量 AcroQoL は、身体サブスコア（8 項目）、心理サブスコア（心理・外見 7 項目及び心理・人間関係 7 項目の計 14 項目）の 2 つのサブスコア（計 22 項目）からなり、スコアの増加は QoL の改善を示す。 総スコア及びサブスコアは以下の確立した算出方法に従うこととした[Badia et al. 2004]。 $((X-Y) / 4Y) \times 100$ X = 各項目のスコアの合計 Y = 上記の合計に含まれる個々の項目の数	投与 24 週後の AcroQoL の総スコア及びサブスコアを、投与群、ベースラインのスコア、及びランダム化時の層別因子を共変量とした ANCOVA モデルを用いて群間で比較した。

Table 6-3 C1202 試験のその他の副次評価項目及び本書に提示した探索的追加解析項目と解析手法

評価項目区分	評価項目／定義	解析手法
その他の副次 評価項目 ・ コア期	投与 6, 9, 12 ヶ月後の全被験者での奏効率、GH が 2.5 µg/L 未満に低下した被験者の割合、及び IGF-1 が正常値の被験者の割合	FAS を対象に、投与 6, 9, 12 ヶ月後の全被験者での奏効率、GH が 2.5 µg/L 未満に低下した被験者の割合、及び IGF-1 が正常値の被験者の割合、並びにこれらの Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI を算出した。
	投与 6 ヶ月後及び 12 ヶ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化量	FAS を対象に、投与 6, 9 ヶ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化量を要約した。
	GH のベースラインからの変化量	FAS を対象に GH のベースラインからの変化量を要約した。
	先端巨大症の臨床症状のベースラインからの変化 利き手と反対側の手の第 4 指（最大サイズを超える場合は第 5 指）のリングサイズのベースラインからの変化量 頭痛、疲労、発汗、錯感覚、及び骨関節痛の重症度の 5 段階評価（0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 重度、4 = 極めて重度）のベースラインからの変化量	FAS を対象に、リングサイズのベースラインからの変化量を要約した。リングサイズ以外の先端巨大症の臨床症状（頭痛、疲労、発汗、錯感覚、骨関節痛）について、FAS を対象にベースラインと投与後の最悪値のシフトテーブルを示した。
	PRL のベースラインからの変化量	FAS を対象に PRL のベースラインからの変化量を要約した。

評価項目区分	評価項目／定義	解析手法
その他の副次 評価項目 ・継続期	投与 18 ヶ月後及び 24 ヶ月後の奏効率, 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	FAS を対象に, 投与 18, 24 ヶ月後の奏効率, GH が 2.5 µg/L 未満に低下した被験者の割合, 及び IGF-1 が正常値の被験者の割合, 並びにこれらの Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI を算出した。
	GH のベースラインからの変化量	FAS を対象に, GH のベースラインからの変化量を要約した。
本書に提示した探索的追加解析項目 ^{a)}	投与 12 ヶ月後の主解析と異なる奏効分類に基づく FR, over response, PR, の被験者の割合 FR, over response, PR, の定義は, Table 1-5 に示した C2402 試験の主要評価項目の補助的解析と同じである。	FAS を対象に, 評価時点ごとに FR, over-response, PR の被験者の割合を要約した。
	GH のベースラインからの変化率及び sIGF-1 のベースラインからの変化量・変化率	FAS を対象に, 評価時点ごとに GH と sIGF-1 のベースラインからの変化量及び変化率を要約した。
	腫瘍体積がベースラインから 20%以上縮小した被験者数及び被験者の割合。	腫瘍体積がベースラインから 20%以上縮小した被験者数及び被験者の割合を評価時点ごとに要約した。
	SSA 前治療でコントロール不良な被験者とその他の被験者別の奏効率, 上記の主解析と異なる奏効基準に基づく評価, GH, IGF-1, 及び腫瘍体積のベースラインからの変化率 12 週以上の SSA 治療歴がある被験者を「SSA 前治療でコントロール不良な被験者」, 12 週以上の SSA 治療歴がない被験者を「その他の被験者」と定義した。	FAS を対象に, 奏効率, 並びに上記の主解析と異なる奏効基準に基づく評価, GH が 2.5 µg/L 未満に低下した被験者の割合, IGF-1 が正常値の被験者の割合, GH, IGF-1, 及び腫瘍体積のベースラインからの変化率について, 12 週以上の SSA 前治療歴の有無別での解析を行った。

a) 日本人での有効性の詳細検討又は外国試験成績との比較のため, 計画した評価項目に加え, 3 ヶ月解析のデータ固定後の解析計画に基づき, 探索的追加解析を行った。

Table 6-4 C2110 試験及び C2110E1 試験の先端巨大症患者の PD 又は有効性評価項目の定義と解析手法

評価項目区分	試験 ^{a)}	評価項目／定義	解析手法
その他の副次 評価項目	C2110 C2110E1	GH, 総 IGF-1, 遊離 IGF-1, 及び PRL, 並びにこれらのベースラインからの変化率 コア試験である C2110 試験の SOM LAR 投与開始日をベースラインとした, 各評価時点の GH, 総 IGF-1, 遊離 IGF-1, 及び PRL, 並びにこれらベースラインのからの変化率。 GH は C2110 試験の SOM LAR 投与開始日, 投与 1 日後, 及び投与 3 ヶ月後は, 治験薬投与 30 分前と投与直前 (t-30 と t0) の測定値の平均値を, その他の評価時点は投与直前 1 回の測定値を被験者ごとの値とした。	PD 解析対象集団を対象に, 各評価時点の GH, 総 IGF-1, 遊離 IGF-1, 及び PRL 値, 並びにこれらの C2110 試験ベースラインからの変化率を用量群ごとに要約した。 ベースライン後の GH, IGF-1 及び PRL に関して, 対応するベースライン値を共変量, 用量をカテゴリー変数として探索的な ANCOVA モデルを用いて解析した。要約統計量は, 各評価時点の GH 及び IGF-1 値に基づき被験者を分類して提示した。
	C2110 C2110E1	各評価時点の GH のカテゴリーカル評価 各評価時点の GH が以下に該当する被験者の割合 ・ 1 µg/L 以下 ・ 1 µg/L 超 2.5 µg/L 以下 ・ 2.5 µg/L 超 5 µg/L 以下 ・ 5 µg/L 超 GH は C2110 試験の SOM LAR 投与開始日, 投与 1 日後, 及び投与 3 ヶ月後は, 投与後 2 時間以内 5 回の測定結果の平均値を, その他の評価時点は投与直前 1 回の測定値を被験者ごとの値とした。	PD 解析対象集団を対象に, 各評価時点の GH が, 1 µg/L 以下, 1 µg/L 超 2.5 µg/L 以下, 2.5 µg/L 超 5 µg/L 以下, 5 µg/L 超に該当する被験者数及び被験者の割合を用量群ごとに示した。
	C2110 C2110E1	先端巨大症の臨床症状のベースラインからの変化 コア試験である C2110 試験の SOM LAR 投与開始日をベースラインとして, 以下を評価した。 ・ 右手の第 4 指のリングサイズのベースラインからの変化量 ・ 頭痛, 疲労, 発汗, 錯感覚, 及び骨関節痛の 5 段階評価 (0 = なし, 1 = 軽度, 2 = 中等度, 3 = 重度, 4 = 極めて重度) による重症度のベースラインからの変化量	PD 解析対象集団を対象とした。リングサイズは被験者一覧でのみ示した。先端巨大症の症状 (頭痛, 疲労, 発汗, 錯感覚, 骨関節痛) は, 用量群ごとにシフト表を用いて要約した。
探索的有効性	C2110E1	「GH が 2.5 µg/L 以下」及び「総 IGF-1 が正常値」の両基準を達成	PD 解析対象集団を対象に, 投与 3 ヶ月後以降, 3 ヶ月ごとに

評価項目区分	試験 ^{a)}	評価項目／定義	解析手法
評価項目		した被験者の割合 投与 3 ヶ月後の GH は、投与後 2 時間以内 5 回の測定結果の平均値を、その他の評価時点は投与直前 1 回の測定値を被験者ごとの値とした。	「GH が 2.5 µg/L 以下」及び「総 IGF-1 が正常値」の両基準を達成した被験者の割合を、C2110 試験の 3 回目投与時の用量別に要約した。
本書に提示した探索的追加解析項目 ^{b)}	C2110	C2110 試験の投与 3 ヶ月後の奏効率 投与 3 ヶ月後の GH は、投与後 2 時間以内 5 回の測定結果の平均値を被験者ごとの値とした。	PD 解析対象集団を対象に、投与 3 ヶ月後の奏効率及びその Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI を算出した。
	C2110	C2110 試験の投与 3 ヶ月後の 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 投与 3 ヶ月後の GH は、投与後 2 時間以内 5 回の測定結果の平均値を被験者ごとの値とした。	PD 解析対象集団を対象に、投与 3 ヶ月後の 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、及びこれらの Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI を算出した。
	C2110	C2110 試験の投与 3 ヶ月後の GH 及び IGF-1 のベースラインからの変化量及び変化率 投与 3 ヶ月後の GH は、投与後 2 時間以内 5 回の測定結果の平均値を被験者ごとの値とした。	PD 解析対象集団を対象に、投与 3 ヶ月後の GH 及び IGF-1 のベースラインからの変化量及び変化率を要約した。

a) 評価した試験番号を記載した。

b) 本承認申請に際し、C1202 試験成績との比較検討のため、C2110 試験での追加解析を行った。

2.7.4 臨床的安全性

目 次

目 次	2
表 一 覧	4
図 一 覧	8
略号一覧	9
用語の定義一覧	10
1 医薬品への曝露	11
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	11
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観	11
1.1.2 安全性の評価方法	14
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け	18
1.1.4 安全性データの提示	19
1.2 全般的な曝露状況	20
1.2.1 被験者の内訳	20
1.2.2 総合的な曝露の程度	23
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	25
1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性	25
1.3.2 併用薬又は併用療法	31
2 有害事象	34
2.1 有害事象の解析	34
2.1.1 比較的良好にみられる有害事象	34
2.1.2 死亡	54
2.1.3 その他の重篤な有害事象	55
2.1.4 その他の重要な有害事象	60
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析	63
2.2 個別有害事象の文章による説明	87
3 臨床検査の評価	88
3.1 血液学的検査	88
3.2 血液生化学的検査	89
3.2.1 肝機能検査	90
3.2.2 血糖関連及び肝機能検査以外の血液生化学的検査	95
3.3 尿検査	97
3.4 TSH, 遊離 T4, ACTH, コルチゾール	98
3.4.1 TSH, 遊離 T4	98
3.4.2 ACTH	99
3.4.3 コルチゾール	100

4	バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目	102
4.1	バイタルサイン	102
4.2	心電図	103
4.3	胆嚢超音波検査	103
5	特別な患者集団及び状況下における安全性	106
5.1	内因性要因	106
5.1.1	人口統計学的及びその他の特性	106
5.2	特別な患者集団	111
5.2.1	下垂体性巨人症	111
5.2.2	肝機能障害	112
5.2.3	腎機能障害	112
5.3	外因性要因	112
5.4	薬物相互作用	112
5.5	妊娠及び授乳時の使用	113
5.6	過量投与	114
5.7	薬物乱用	114
5.8	離脱症状及び反跳現象	114
5.9	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	114
6	市販後データ	115
6.1	進行中の試験	115
6.2	市販後の経験	115
6.2.1	推定患者数	115
6.2.2	市販後における特別な患者集団における使用	115
6.2.3	外国での医薬品安全性監視計画（Risk Management Plan）の概要	115
6.2.4	PSUR の要約	116
6.2.5	医薬品安全性監視計画（Risk Management Plan）に基づく評価項目	116
7	付録	117

表 一 覧

Table 1-1	安全性評価に使用した臨床試験の一覧	11
Table 1-2	評価資料とした 5 試験の試験方法の概略.....	11
Table 1-3	参考資料とした 3 試験の試験方法の概略.....	13
Table 1-4	安全性に関するその他の情報源の要約	13
Table 1-5	安全性解析対象の定義	14
Table 1-6	各試験の MedDRA version.....	15
Table 1-7	臨床検査項目一覧	17
Table 1-8	臨床的に注目すべきバイタルサイン異常	17
Table 1-9	臨床的に注目すべき心電図異常	18
Table 1-10	提示データの定義：C2305 試験，C2402 試験.....	18
Table 1-11	対象別の提示データ：C2305 試験，C2402 試験.....	19
Table 1-12	本書に示す安全性データの一覧	19
Table 1-13	被験者の内訳（C2305 試験，GCP 違反除外 FAS，クロスオーバー前）：データカットオフ日データセット A*.....	20
Table 1-14	被験者の内訳（C2402 試験，FAS，コア期）	21
Table 1-15	被験者の内訳（C1202 試験，FAS，コア期，全投与期）：データカットオフ日データセット C*.....	22
Table 1-16	治験薬曝露状況（C2110 試験，C2110E1 試験，B2201 試験，B2201E1 試験，SAF）	25
Table 1-17	人口統計学的特性，糖尿病の状態（C2305 試験，GCP 違反除外 FAS）	25
Table 1-18	疾患特性（C2305 試験，GCP 違反除外 FAS）	27
Table 1-19	人口統計学的特性，糖尿病の状態（C2402 試験，FAS）	28
Table 1-20	疾患特性（C2402 試験，FAS）	29
Table 1-21	人口統計学的特性（C1202 試験，FAS）	30
Table 1-22	疾患特性（C1202 試験，FAS）	30
Table 1-23	糖尿病治療（C2305 試験，GCP 違反除外 SAF，クロスオーバー前）	31
Table 1-24	糖尿病治療（C2402 試験，SAF，コア期，クロスオーバー前） （C2305 試験，GCP 違反除外 CAS，クロスオーバー後）	33
Table 2-1	SOC 別の有害事象（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*.....	35
Table 2-2	比較的良好にみられた PT 別の有害事象：いずれかの群で All Grade の 発現率が 5%以上（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*.....	35
Table 2-3	SOC 別の有害事象（C2402 試験，SAF，コア期）	37
Table 2-4	比較的良好にみられた PT 別の有害事象：いずれかの群で All Grade の 発現率が 5%以上（C2402 試験，SAF，コア期）	39

Table 2-5	SOC 別の有害事象（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*.....	41
Table 2-6	比較的良好にみられた PT 別の有害事象：全投与期で All Grade の発現 率が 5%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*.....	42
Table 2-7	比較的良好にみられた PT 別の副作用：いずれかの群で All Grade の発 現率が 5%以上（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*.....	43
Table 2-8	比較的良好にみられた PT 別の副作用：いずれかの群で All Grade の発 現率が 5%以上（C2402 試験, SAF, コア期）.....	45
Table 2-9	比較的良好にみられた PT 別の副作用：全投与期で All Grade の発現率 が 5%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*.....	47
Table 2-10	有害事象の要約（C1202 試験, C2110 試験, SAF, 投与 3 ヶ月後）.....	48
Table 2-11	比較的良好にみられた PT 別の有害事象：いずれかの試験の全被験者で 発現率 5%以上（C1202 試験, C2110 試験, SAF, 投与 3 ヶ月後）.....	48
Table 2-12	有害事象の要約（C1202 試験, C2110 試験, C2305 試験, C2402 試験, SAF, 投与 3 ヶ月後）.....	50
Table 2-13	比較的良好にみられた有害事象（C1202 試験, C2110 試験, C2305 試験, C2402 試験, SAF, 投与 3 ヶ月後）.....	51
Table 2-14	投与期間別, PT 別の有害事象（C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, ク ロスオーバー前）.....	52
Table 2-15	投与期間別, PT 別の有害事象（C2402 試験, SAF, コア期）.....	53
Table 2-16	投与期間別, PT 別の有害事象（C1202 試験, SAF, コア期）.....	53
Table 2-17	死亡した被験者の一覧（C2305 試験, C2402 試験, SAF）.....	54
Table 2-18	重篤な有害事象：いずれかの群の All Grade で 2 名以上に発現 （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*.....	55
Table 2-19	重篤な有害事象（C2402 試験, SAF, コア期）.....	56
Table 2-20	重篤な有害事象（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*.....	59
Table 2-21	投与中止に至った有害事象（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*.....	60
Table 2-22	投与中止に至った有害事象（C2402 試験, SAF, コア期）.....	62
Table 2-23	投与中止に至った有害事象（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*.....	63
Table 2-24	臨床的に注目すべき有害事象（C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, ク ロスオーバー前）.....	64
Table 2-25	臨床的に注目すべき有害事象（C2402 試験, SAF, コア期, クロスオ ーバー前）（C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後）.....	65

Table 2-26	臨床的に注目すべき有害事象（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*.....	66
Table 2-27	高血糖関連事象（C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, クロスオーバー前）.....	68
Table 2-28	高血糖関連事象（C2402 試験, SAF, コア期, クロスオーバー前）（C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後）.....	72
Table 2-29	高血糖関連事象（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*.....	77
Table 2-30	FPG, HbA1c の Shift table（C1202 試験, SAF, コア期）.....	77
Table 2-31	FPG の推移（C1202 試験, SAF, コア期）.....	78
Table 2-32	HbA1c の推移（C1202 試験, SAF, コア期）.....	78
Table 2-33	徐脈関連事象（C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, クロスオーバー前）.....	79
Table 2-34	徐脈関連事象（C2402 試験, SAF, コア期, クロスオーバー前）（C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後）.....	80
Table 2-35	徐脈関連事象（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*.....	81
Table 2-36	QT 延長関連事象（C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, クロスオーバー前）.....	83
Table 2-37	新たに注目すべき心電図異常を発現した被験者数とその割合（C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, クロスオーバー前）.....	83
Table 2-38	QT 延長関連事象（C2402 試験, SAF, コア期, クロスオーバー前）（C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後）.....	85
Table 2-39	新たに注目すべき心電図異常を発現した被験者数とその割合（C2402 試験, SAF, コア期, クロスオーバー前）（C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後）.....	85
Table 2-40	QT 延長関連事象（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*.....	86
Table 2-41	QTcF, QTcB, QT の Shift table（C1202 試験, SAF, コア期）.....	86
Table 2-42	新たに注目すべき心電図異常を発現した被験者数とその割合（C1202 試験, SAF, コア期）.....	87
Table 3-1	肝機能検査値異常（C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, クロスオーバー前）.....	91
Table 3-2	肝機能検査値異常（C2402 試験, SAF, コア期, クロスオーバー前）（C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後）.....	93
Table 3-3	肝機能検査異常を発現した被験者での肝機能検査値の推移（C1202 試験, SAF）.....	95
Table 3-4	ACTH の Shift table（C1202 試験, SAF, コア期）.....	100
Table 3-5	コルチゾールの Shift table（C1202 試験, SAF, コア期）.....	101
Table 5-1	性別の有害事象（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*.....	106

Table 5-2	性別の有害事象（C2402 試験, SAF, コア期）	108
Table 5-3	年齢別の有害事象（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*	108
Table 5-4	年齢別の有害事象（C2402 試験, SAF, コア期）	109
Table 5-5	人種別の有害事象（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*	109
Table 5-6	人種別の有害事象（C2402 試験, SAF, コア期）	110
Table 5-7	下垂体性巨人症被験者での有害事象一覧（C1202 試験, SAF）	111
Table 7-1	臨床的に注目すべき有害事象の一覧（C1202 試験）	117
Table 7-2	SOC 別の有害事象（C2402 試験, SAF, コア期 SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群）：データカットオフ日データセット B*	122
Table 7-3	比較的良好にみられた PT 別の有害事象：いずれかの群で All Grade の発現率が 5%以上（C2402 試験, SAF, コア期 SOM LAR40 mg 群及び 60 mg 群）：データカットオフ日データセット B*	123
Table 7-4	SOC 別の有害事象（C2402 試験, SAF2, コア期対照群）：データカットオフ日データセット B*	124
Table 7-5	比較的良好にみられた PT 別の有害事象：All Grade の発現率が 5%以上（C2402 試験, SAF2, コア期対照群）：データカットオフ日データセット B*	124
Table 7-6	SOC 別の有害事象（C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後）：データカットオフ日データセット A*	125
Table 7-7	比較的良好にみられた PT 別の有害事象：いずれかの群で All Grade の発現率が 5%以上（C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後）：データカットオフ日データセット A*	126
Table 7-8	比較的良好にみられた PT 別の副作用：いずれかの群で All Grade の発現率が 5%以上（C2402 試験, SAF, コア期 SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群）：データカットオフ日データセット B*	127
Table 7-9	比較的良好にみられた PT 別の副作用：All Grade の発現率が 5%以上（C2402 試験, SAF2, コア期対照群）：データカットオフ日データセット B*	127
Table 7-10	比較的良好にみられた PT 別の副作用：いずれかの群で All Grade の発現率が 5%以上（C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後）：データカットオフ日データセット A*	128
Table 7-11	重篤な有害事象（C2402 試験, SAF, コア期 SOM LAR40 mg 群及び 60 mg 群）：データカットオフ日データセット B*	128
Table 7-12	重篤な有害事象（C2402 試験, SAF2, コア期対照群）：データカットオフ日データセット B*	129

図 一 覧

Figure 2-1	FPG の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, クロスオーバー前)	70
Figure 2-2	HbA1c の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, クロスオーバー前)	70
Figure 2-3	FPG の推移 (C2402 試験, SAF, コア期) (C2305 試験, CAS, クロスオーバー後)	73
Figure 2-4	HbA1c の推移 (C2402 試験, SAF, コア期) (C2305 試験, CAS, クロスオーバー後)	74
Figure 2-5	FPG の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後)	75
Figure 2-6	HbA1c の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後)	75
Figure 3-1	ALT と総ビリルビンの eDISH plot (C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, クロスオーバー前)	91
Figure 3-2	ALT と総ビリルビンの eDISH plot (C2402 試験, SAF, コア期, クロスオーバー前) (C2305 試験, CAS, クロスオーバー後)	94
Figure 7-1	ベースラインの糖尿病 status 別の FPG の推移 (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*	130
Figure 7-2	ベースラインの糖尿病 status 別の HbA1c の推移 (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*	130
Figure 7-3	ベースラインの糖尿病 status 別の FPG の推移 (C2402 試験, SAF, コア期) (C2305 試験, CAS, クロスオーバー後)	131
Figure 7-4	ベースラインの糖尿病 status 別の HbA1c の推移 (C2402 試験, SAF, コア期) (C2305 試験, CAS, クロスオーバー後)	131

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ADA	American Diabetes Association	—
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
bid	bis in die	1日2回
CAS	Crossover analysis set	クロスオーバー解析対象集団
CK	creatinine kinase	クレアチンキナーゼ
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FPG	fasting plasma glucose	空腹時血糖
GGT	Gamma-glutamyltransferase	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 insulintropic 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
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1	インスリン様成長因子-1
LAR	long acting reaction	徐放性製剤
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PD	progressive disease	進行
PK	Pharmacokinetics	薬物動態 (学)
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
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	—
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SC	subcutaneous(ly)	皮下注用
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SSA	Somatostatin analogues	ソマトスタチンアナログ
T4	Thyroxine	チロキシン

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ULN	upper limit normal	正常範囲の基準値上限

用語の定義一覧

用語	定義
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 diaspertate）
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）
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）

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

SOM230 の安全性評価に使用した臨床試験の一覧を Table 1-1 に示す。

日本人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者に対するパシレオチド徐放性筋注用製剤（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。

その他、外国人先端巨大症を対象にパシレオチド皮下注用製剤（SOM SC）を用いて実施した外国試験 3 試験（B2201 試験、B2201E1 試験、B2103 試験）、及び臨床薬理試験 13 試験の結果も参照した。これらの試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧

		試験デザイン	対照	国内	外国
臨床試験	評価資料	比較対照	実薬 ^{a)}	—	C2305 試験, C2402 試験
		非対照	なし	C1202 試験	C2110 試験, C2110E1 試験
	参考資料			—	B2201 試験, B2201E1 試験, B2103 試験
臨床薬理試験				G1101 試験	C2111 試験, C2101 試験, B2112 試験, B2116 試験, C2112 試験, B2114 試験, B2127 試験, B2113 試験, B2126 試験, B2125 試験, B2124 試験, B2216 試験, B2107 試験

a) 対照：C2305 試験＝オクトレオチド LAR, C2402 試験＝オクトレオチド LAR 又はランレオチド

1.1.1.1 評価資料の概略

安全性の評価資料とした 5 試験の試験方法の概略を Table 1-2 に、個々の試験の詳細を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

外国第 III 相試験 C2305 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などに関する重大な GCP 違反があった。本書では、この 2 つの治験実施医療機関で組み入れられたすべての被験者を除外した結果を示す。

Table 1-2 評価資料とした 5 試験の試験方法の概略

実施地域/相/試験番号/	目的	試験デザイン	治験薬	SAF(名)	対象	治療期
外国/III/ C2305 試験	有効性 安全性 PK PK/PD	多施設共同 二重盲検 ランダム化/オ クトレオチド LAR 対照	コア期： 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 カ 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	SAF（GCP 違反除外 SAF） • SOM LAR 群： 178（167）名 • オクトレオチド LAR 群：180 （169）名	先端巨大 症患者	コア期：12 カ 月（28 日×12） 継続期：オク トレオチド LAR の最終投 与は Month 25, SOM LAR は承認又は開

実施地域/相 /試験番号/	目的	試験デザイン	治験薬	SAF(名)	対象	治療期
			ロスオーバー可能	● オクトレオチド LAR→SOM LAR 群：81 (79) 名		発中止まで継 続可能
外国/III/ C2402 試験	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	コア期： 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、非奏効例は開鍵し、40 mg 群 の場合、60 mg に増量して投与可能 対照群の非奏効例は 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）	コア期 ● SOM LAR 40 mg 群：63 名 ● SOM LAR 60 mg 群：62 名 ● 対照群：66 名 コア期+継続期 ● SOM LAR 40 mg 群：63 名 ● SOM LAR 60 mg 群：62 名 継続期 ● 対照→SOM LAR 群：62 名	先端巨大 症患者	コア期：24 週 (28 日×6) 継続期： SOM LAR は承 認又は開発中 止まで継続可 能
国内/II/ C1202 試験	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 ヶ月以降に有効性に 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	コア期 ● SOM LAR 20 mg 群：11 名 ● SOM LAR 40 mg 群：11 名 ● SOM LAR 60 mg 群：11 名	先端巨大 症又は下 垂性巨人 症患者	コア期：12 ヶ 月 (28 日×12) 継続期：SOM LAR の承認又 は開発中止ま で継続可能
外国/I/ C2110 試験	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	先端巨大症 ● SOM LAR 20 mg 群：10 名 ● SOM LAR 40 mg 群：12 名 ● SOM LAR 60 mg 群：13 名	先端巨大 症患者又 は神経内 分泌腫瘍 患者	3 ヶ月 (28 日 ×3)
外国/I/ C2110E1 試 験 (C2110 試験 の継続投与 試験)	安全性 PK PK/PD	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)	先端巨大症 ● SOM LAR 群：29 名	先端巨大 症患者又 は神経内 分泌腫瘍 患者 ^{a)}	第 1 期-3 ヶ月 第 2 期-SOM LAR の承認又 は開発中止ま で継続可能

SAF = 安全性解析対象集団

a) 本書では、先端巨大症患者を対象とした結果のみを提示し、神経内分泌腫瘍患者を対象とした結果は「2.7.6 個々の試験の
まとめ」に提示した。

1.1.1.2 参考資料の概略

安全性の参考資料とした 3 試験の試験方法の概略を Table 1-3 に、個々の試験の詳細を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

Table 1-3 参考資料とした 3 試験の試験方法の概略

試験番号	試験目的	試験デザイン	治験薬	SAF(名)	対象	治療期
B2201	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, 1 日 3 回/皮下 第 2~4 期: 3 期クロスオーバー • SOM SC/ 400 µg, 1 日 2 回/皮下 • SOM SC/ 800 µg, 1 日 2 回/皮下 • SOM SC/ 1200 µg, 1 日 2 回/皮下	60	先端巨大症患者	16 週 (各投与期: 4 週)
B2201E1 (B2201 試験の継続投与試験)	有効性 安全性 PK PK/PD	多施設共同 非盲検 単群	SOM SC/400~1200 µg, 1 日 2 回/皮下 (有効性に応じ最高 1800 µg/日まで増量可能)	30	先端巨大症患者	SOM LAR の承認又は開発中止まで継続可能
B2103	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 各期の間に 6 日以上 のウォッシュアウト

1.1.1.3 臨床薬理試験の概略

患者及び健康被験者を対象とした臨床薬理試験の安全性の結果は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。本書では、糖代謝との関連を検討した B2107 試験, B2124 試験及び B2216 試験の結果を 2.1.5.2 項に, Thorough QT/QTc 試験である B2113 試験及び B2125 試験の結果を 2.1.5.4 項に, 肝機能障害及び腎機能障害を有する患者での安全性を検討した B2114 試験及び B2126 試験の結果を 5.2 項に, 薬物間相互作用を検討した B2127 試験の結果を 5.4 項に示す。

1.1.1.4 安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約を Table 1-4 に示す。

本書では, SOM の定期的安全性最新報告 (PSUR) を 6 項で要約した。

Table 1-4 安全性に関するその他の情報源の要約

項目	報告日	評価期間	添付資料番号
PSUR 5	2014 年 12 月 11 日	2012 年 4 月 24 日(国際誕生日)~2014 年 10 月 24 日	5.3.6-1
PSUR 6	2015 年 12 月 11 日	2012 年 4 月 24 日(国際誕生日)~2015 年 10 月 24 日	5.3.6-2

1.1.2 安全性の評価方法

本項では、SOM LAR の安全性を評価する上で主として評価資料 5 試験での安全性の評価方法を示す。その他の臨床試験での安全性評価項目及び評価方法の詳細は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は第 5 部に添付した治験総括報告書（CSR）に示す。

1.1.2.1 安全性解析対象

安全性解析対象集団の定義を Table 1-5 に示す。

Table 1-5 安全性解析対象の定義

試験番号	安全性解析対象	定義
C2305 試験 C2402 試験	SAF	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。実際に投与された治験薬に従って集計した。
	GCP 違反除外 SAF (C2305 試験)	SAF のうち、重大な GCP 違反が認められた 2 つの治験実施医療機関に組み入れられた被験者を除外した被験者。
	CAS (C2305 試験)	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。
	GCP 違反除外 CAS (C2305 試験)	CAS のうち、重大な GCP 違反が認められた 2 つの治験実施医療機関に組み入れられた被験者を除外した被験者。
	SAF 2 (C2402 試験)	継続期に SOM LAR が 1 回以上投与された被験者。
C1202 試験 C2110 試験 C2110E1 試験	SAF	治験薬が 1 回以上投与された被験者。実際に投与された治験薬に従って集計した。

1.1.2.2 安全性の評価項目

1.1.2.2.1 有害事象

(1) 有害事象の定義

いずれの試験も、治験薬との関連にかかわらず、「治験薬投与開始後に起こるあらゆる好ましくない徴候、症状、又は医療上の状態の発現又は悪化」を有害事象と定義した。また、臨床検査値又はその他の検査結果の異常は、それらが臨床的徴候又は症状を伴った場合、臨床的に重要と考えられる場合、又は治療を必要とした場合にのみ有害事象とした。

(2) 有害事象の収集方法

治験担当医師は、被験者の自発報告、問診、及び各種検査（臨床検査、バイタルサイン、心電図など）により有害事象の情報を収集した。

(3) 有害事象の判定基準

1) 重症度

いずれの試験も、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版を用いて有害事象の重症度を評価した。NCI-CTCAE では Grade 1～5 を以下のとおり定義しており、

有害事象ごとの基準が個別に設定されている。いずれの試験も Grade 5 は使用せず、該当する有害事象が NCI-CTCAE にない場合は、下記の定義に準じて Grade 1～4 で評価した。

Grade 1：軽度

Grade 2：中等度

Grade 3：高度

Grade 4：生命を脅かす又は活動不能とする有害事象

Grade 5：有害事象による死亡

2) 治験薬との関連

いずれの試験も、治験薬との関連は 2 段階 [Not suspected (関連を否定できる), Suspected (関連を否定できない)] で判定した。「Suspected (関連を否定できない)」と判定された有害事象を副作用とした。

3) 重篤性

以下の 5 つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。

1. 死亡又は生命を脅かすもの
2. 永続的又は著明な障害・機能不全に陥るもの
3. 先天的異常又は先天的欠損症を来すもの
4. 医学的に重要なもの、すなわち患者を危険にさらすか、又は上記のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象と定義されるもの
5. 入院又は入院期間の延長を要するもの

(4) 使用した有害事象の辞書

国内外試験では、有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を使用した。また、有害事象の日本語への翻訳には、標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版 (MedDRA/J) を使用した。各試験の MedDRA version を Table 1-6 に示す。

Table 1-6 各試験の MedDRA version

試験番号	データカットオフ日	MedDRA version
C2305 試験 ^{a)}	データセット A* (Month 26)	14.1
	データセット B* (FDA Day 120 safety update)	16.1
C2402 試験 ^{a)}	2013 年 1 月 〇日 (コア期)	16.0
	データセット B* (FDA Day 120 safety update)	16.1
C1202 試験	データセット C*	17.1
C2110 試験 ^{a)}	20〇〇年〇月〇日	9.1
C2110E1 試験	20〇〇年〇月〇日	13.1
	2013 年 12 月 〇日 (最終解析)	16.0
	20〇〇年〇月〇日 (FDA Day 120 safety update)	16.0

a) Table 2-10～Table 2-16で示す有害事象のみ、C1202 試験と同じ Version 17.1 を使用

(5) 重要な有害事象

「治験薬投与中止に至った有害事象」をその他の重要な有害事象として定義した。

(6) 臨床的に注目すべき有害事象

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、C1202 試験ではTable 7-1に、C2305 試験及び C2402 試験では 5.3.5.3-14-Attachment to EU RMP 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。C1202 試験で評価の対象とした有害事象は、SSA 又は注射剤で懸念される安全性の問題（QT 延長、徐脈、高血糖、胆石症、肝酵素増加、甲状腺機能低下症）、SOM の非臨床試験で認められた安全性の問題（血液学的異常、注射部位反応、肺炎、凝固異常、低血压）、SOM SC の外国承認適応症クッシング病のリスクである低コルチゾール血症関連事象、成長ホルモン・インスリン様成長因子-1 減少関連事象とした。

(7) 有害事象の解析方法

有害事象は、治験薬投与開始後から最終投与日の 56 日後までに発現した事象を集計対象として、有害事象発現被験者数及び発現率を、投与群別、重症度別、治験薬との関連別、投与期間別に集計した。また、特に記載のない限り、器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別の頻度分布表で示す。各有害事象の発現率（%）は、SAF（N）に対する有害事象発現被験者数（n）の割合とし、同一の被験者が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、SOC の合計では 1 名として集計した。また、同一の被験者が同一の PT を複数回発現した場合、該当する PT で 1 名として集計し、同一の被験者が複数の重症度（Grade）の同一の PT を発現した場合、最悪 Grade で集計した。

1.1.2.2.2 臨床検査

(1) 測定項目

C2305 試験、C2402 試験、C1202 試験で実施した臨床検査項目一覧をTable 1-7に示す。

Table 1-7 臨床検査項目一覧

カテゴリー	項目名
血液学的検査	白血球数, 白血球分画 (好酸球, 好塩基球, リンパ球, 単球及び好中球), ヘモグロビン, ヘマトクリット, 赤血球数, 血小板数
血液生化学的検査	アルブミン, ALP, 総ビリルビン, ALT, AST, GGT, カルシウム, クロール, マグネシウム, カリウム, ナトリウム, クレアチニン, CK, 総コレステロール, LDL, HDL, 総蛋白, トリグリセリド, 血中尿素窒素, 尿酸, LDH, 無機リン, リパーゼ, アミラーゼ, FPG, HbA1c
尿検査	比重, pH, 糖, 蛋白, ビリルビン, ケトン体, 白血球, 潜血
凝固検査	プロトロンビン時間, APTT
内分泌学的検査	TSH, 遊離 T4, ACTH, コルチゾール

(2) 解析手法

臨床検査値は, NCI-CTCAE 第 3.0 版にある臨床検査項目は Grade 分類に基づき判定, NCI-CTCAE 第 3.0 版にない項目は正常範囲に基づき低値, 正常値, 高値を判定し, ベースライン及びベースライン後の最悪値の Shift table を作成した。

FPG 及び HbA1c は, ベースライン, 各評価時点の実測値とベースラインからの変化量の記述統計量を算出し, また, American Diabetes Association (ADA) の基準 [[American Diabetes Association 2010](#)]に基づき, ベースライン及び最終評価時の Shift table を作成した。

1.1.2.2.3 バイタルサイン**(1) 測定項目**

血圧, 心拍数, 体温

(2) 解析手法

バイタルサインは, 治験薬投与開始後新たに臨床的に注目すべきバイタルサイン異常 ([Table 1-8](#)) に該当した被験者数とその割合を, 投与群別に算出した。

Table 1-8 臨床的に注目すべきバイタルサイン異常

項目 (単位)	High	Low
収縮期血圧 (mmHg)	≥ 180 with increase from baseline of ≥ 20 (C2305, C2402 試験) ≥ 160 with increase from baseline of ≥ 20 (C1202 試験)	≤ 90 with decrease from baseline of ≥ 20
拡張期血圧 (mmHg)	≥ 105 with increase from baseline of ≥ 15 (C2305, C2402 試験) ≥ 100 with increase from baseline of ≥ 15 (C1202 試験)	≤ 50 with decrease from baseline of ≥ 15
心拍数 (bpm)	≥ 120 with increase from baseline of ≥ 15	≤ 50 with decrease from baseline of ≥ 15
体重 (kg)	Increase from baseline of ≥ 10% (C2305, C2402 試験)	Decrease from baseline of ≥ 10% (C2305, C2402 試験)

1.1.2.2.4 心電図**(1) 測定項目**

標準 12 誘導心電図

(2) 解析手法

心電図は、治験薬投与開始後新たに臨床的に注目すべき心電図異常（Table 1-9）に該当した被験者数とその割合を、投与群別に算出した。また、臨床的に注目すべき心電図異常に基づき、ベースライン及びベースライン後の最悪値の Shift table を作成した。

Table 1-9 臨床的に注目すべき心電図異常

ECG 項目（単位）	Notable ECG abnormality
QT, QTcB, QTcF (msec)	New > 450 msec ^{a)}
	New > 480 msec ^{a)}
	New > 500 msec ^{a)}
	Increase from baseline > 30 msec
	Increase from baseline > 60 msec
PR (msec)	Increase from baseline > 25% and > 200 msec
QRS (msec)	Increase from baseline > 25% and > 110 msec
HR (bpm)	Decrease from baseline > 25% and < 50 msec
	Increase from baseline > 25% and > 100 msec

a) C1202 試験は集計なし。

1.1.2.2.5 その他の安全性評価項目

その他の安全性評価項目として、胆嚢超音波検査を実施し、各評価時点の胆嚢のデータを一覧に示す。

1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

本書では、外国第 III 相試験 C2305 試験及び C2402 試験、国内第 II 相試験 C1202 試験の個々の試験結果を中心に、先端巨大症・下垂体性巨人症患者に対する SOM LAR の安全性を評価した。外国試験 C2110 試験、C2110E1 試験の詳細は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

1.1.3.1 外国第 III 相試験：C2305 試験，C2402 試験

C2305 試験及び C2402 試験は、時期別（「コア期」、「クロスオーバー前」、「クロスオーバー後」別）（Table 1-10）、対象別（Table 1-11）に結果を示す。

本書では、C2305 試験は、データカットオフ日データセット A*までの「クロスオーバー前」及び「クロスオーバー後」、C2402 試験は「コア期」の結果を中心に評価し、C2305 試験及び C2402 試験の FDA Day 120 safety update 用の「クロスオーバー前」及び「クロスオーバー後」の結果（データカットオフ日データセット B*）も参照した。

なお、C2305 試験「コア期」の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び第 5 部の CSR に示す。

Table 1-10 提示データの定義：C2305 試験，C2402 試験

提示データ	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が投与された被験者のコア期開始日から継続期のデータカットオフ日までのすべてのデータ、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後の治験薬投与開始前のデータ。

提示データ	定義
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治験薬投与開始後のデータ。

a) C2305 試験では、投与 26 ヶ月以降、SOM LAR 投与中の被験者のみ安全性を評価することとし、オクトレオチド LAR が投与された被験者は評価打ち切りとしたため、投与 26 ヶ月以降にオクトレオチド LAR が投与された被験者の安全性データは含まない。

Table 1-11 対象別の提示データ：C2305 試験，C2402 試験

対象患者カテゴリー	提示データ
薬物治療歴のない被験者	• C2305 試験「コア期」，「クロスオーバー前」
SSA 前治療でコントロール不良な被験者	• C2305 試験「クロスオーバー後」 • C2402 試験「コア期」，「クロスオーバー前」，「クロスオーバー後」

1.1.3.2 国内第 II 相試験：C1202 試験

C1202 試験は対象患者を分けず、投与 3 ヶ月後まで、コア期（投与 12 ヶ月後）、データカットオフ日データセット C*までの結果を示す。なお、投与 3 ヶ月後までの有害事象の結果は2.1.1.3 項に、下垂体性巨人症患者のみの結果は5.2.1 項に示す。

1.1.4 安全性データの提示

本書に示す安全性データの一覧をTable 1-12に示す。

Table 1-12 本書に示す安全性データの一覧

	C1202 試験			C2305 試験			C2402 試験		その他
	投与 3 ヶ月後 まで	コア期	カットオフ日 データセット C*	カットオフ日 データセット A*	カットオフ日 データセット B*	コア期	カットオフ日 データセット B*	C2110 C2110E1	
曝露情報	—	—	○	○	○	○	○	○ ^{a, b)}	
人口統計学的特性	—	○	—	○	—	○	—	—	
有害事象									
有害事象	○	○	○	○	○	○	○	○ ^{c)}	
副作用	○	○	○	○	○	○	○	—	
死亡	○	○	○	○	○	○	○	○ ^{a)}	
重篤な有害事象	○	○	○	○	○	○	○	○ ^{a)}	
重要な有害事象	○	○	○	○	○	○	○	—	
臨床検査	○	○	○	○	○	○	○ ^{d)}	—	
バイタルサイン	—	○	○	○	○	○	○ ^{d)}	—	
心電図	—	○	○	○	○	○	○ ^{d)}	—	

データセット B*カットオフデータは、SOM LAR が投与された群のみ提示

a) 参考資料 B2201 試験，B2201E1 試験，B2103 試験の結果も提示

b) 曝露期間のみ提示

c) C2110 試験のみ提示

d) C2402 試験のクロスオーバー前（コア期：SOM LAR 40 mg 群又は 60 mg 群）の結果のみ提示

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

1.2.1.1.1 C2305 試験（クロスオーバー前）

(1) データカットオフ日データセット A*

C2305 試験のコア期では 359 名がランダム化の対象となった。359 名中 1 名は誤ってランダム化され、治験薬投与及びすべての評価が未実施のためすべての解析対象から除外され、残る 358 名（SOM LAR 群 176 名、オクトレオチド LAR 群 182 名、以下同順）が FAS の対象となった（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.1-2.1）。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 名中 276 名（131 名、145 名）がコア期を完了し、60 名（34 名、26 名）がコア期完了前に中止した。なお、オクトレオチド LAR 群に割り付けられた 2 名の被験者はコア期に SOM LAR が投与されたため、SOM LAR 群 167 名、オクトレオチド LAR 群 169 名が GCP 違反除外 SAF の対象となった（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.1-1.1.4, 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.1-2.1_GCP）。

継続期にコア期と同じ治験薬が投与された被験者は 111 名（SOM LAR 群 71 名、オクトレオチド LAR 群 40 名、以下同順）であり、Month 26 前に中止した被験者は 31 名（21 名、10 名）であった。中止理由の内訳は、SOM LAR 群では同意撤回が最も多く、オクトレオチド LAR 群では効果不十分が最も多かった（Table 1-13）。

**Table 1-13 被験者の内訳（C2305 試験, GCP 違反除外 FAS, クロスオーバー前）：
データカットオフ日データセット A***

Disposition Reason	SOM LAR N=165 n (%)	オクトレオチド LAR N=171 n (%)	全被験者 N=336 n (%)
Patients entered extension and continued the same treatment	71 (100)	40 (100)	111 (100)
Completed study at Month 26	NA	25 (62.5)	NA
Continued beyond Month 26	50 (70.4)	5 (12.5)	55 (49.5)
Discontinued between Month 12 and Month 26	21 (29.6)	10 (25.0)	31 (27.9)
Subject withdrew consent	9 (12.7)	2 (5.0)	11 (9.9)
Unsatisfactory therapeutic effect	3 (4.2)	3 (7.5)	6 (5.4)
Lost to follow-up	3 (4.2)	1 (2.5)	4 (3.6)
Adverse Event(s)	2 (2.8)	1 (2.5)	3 (2.7)
Abnormal laboratory value(s)	2 (2.8)	0	2 (1.8)
Administrative problems	1 (1.4)	2 (5.0)	3 (2.7)
Death	1 (1.4)	1 (2.5)	2 (1.8)

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.1-1.1.8_GCP

%は、継続期にコア期と同じ治験薬を継続した被験者数に対する割合を示す。

NA=not applicable (SOM LAR 群では Month 26 以降も継続可能としたため、治験実施計画書に準拠し完了した被験者とは取り扱わない)

(2) データカットオフ日データセット B*

継続期にコア期と同じ SOM LAR が投与された被験者 71 名のうち、Month 26 を超えて SOM LAR が投与された被験者は 50 名であり、データカットオフ日（データセット B*）までに中止した被験者は 12 名、投与継続中であった被験者は 38 名であった。中止理由の内訳は、同意撤回が 5 名と最も多かった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.1-1.1.9E1_GCP）。

1.2.1.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者**1.2.1.2.1 C2402 試験****(1) コア期**

C2402 試験では 198 名（SOM LAR 40 mg 群 65 名、SOM LAR 60 mg 群 65 名、対照群 68 名、以下同順）がランダム化の対象となり、192 名（63 名、63 名、66 名）に治験薬が投与された。ランダム化された 198 名中 181 名がコア期を完了し、17 名がコア期完了前に中止した。コア期中止理由の内訳は、SOM LAR が投与された被験者では有害事象（6 名）が最も多く、対照群では同意撤回（2 名）が最も多かった。なお、ランダム化の対象となった 198 名のうち、治験薬が投与されなかった 6 名及び治験薬投与後に安全性評価が実施されなかった 1 名を除く、191 名（63 名、62 名、66 名）が SAF の対象となった（Table 1-14）。

Table 1-14 被験者の内訳（C2402 試験, FAS, コア期）

Disposition Reason	SOM LAR 40 mg N=65 n (%)	SOM LAR 60 mg N=65 n (%)	対照 N=68 n (%)
Patients randomized	65	65	68
Not treated	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
Treated	63 (96.9)	64 (98.5) ^{a)}	67 (98.5) ^{a)}
Completed 24-week core phase	59 (90.8)	57 (87.7)	65 (95.6)
Not continuing into extension	3 (4.6)	4 (6.2)	3 (4.4)
Continuing into extension	56 (86.2)	53 (81.5)	62 (91.2)
Discontinued core phase	6 (9.2)	8 (12.3)	3 (4.4)
AEs	2 (3.1)	4 (6.2)	0
Subject withdrew consent	2 (3.1)	2 (3.1)	2 (2.9)
Administrative problems	2 (3.1)	1 (1.5)	0
Protocol deviation	0	1 (1.5)	1 (1.5)
SAF	63 (96.9)	62 (95.4)	66 (97.1)

Source : 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.1-1.1, Table 14.1-2.1

a) 被験者 0340-00002（対照群）及び被験者 0340-00004（SOM LAR 60 mg 群）は 1 度も治験薬を投与されなかったが、症例報告書の誤入力により投与された被験者としてカウントされた。

(2) データカットオフ日データセット B*

コア期を完了した被験者 181 名（SOM LAR 40 mg 群 59 名、SOM LAR 60 mg 群 57 名、対照群 65 名、以下同順）のうち、174 名（57 名、54 名、63 名）が継続期に移行し、6 名（3 名、2 名、1 名）が Bridging 期中に中止し、42 名（17 名、13 名、12 名）が投与 7 ヶ月後以降データカットオ

フ日（データセット B*）までに中止した。投与 7 ヶ月後以降データカットオフ日までの中止理由では、効果不十分が 17 名（9 名，2 名，6 名）であり，全体で最も多かった（5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.1-1.1.1）。

1.2.1.2.2 C2305 試験（クロスオーバー後）

（1）データカットオフ日データセット A*

継続期にコア期と異なる治験薬にクロスオーバーされた被験者は 112 名（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，以下同順）であり，クロスオーバー後いずれかの時点で中止した被験者は 52 名（40 名，12 名）であった。SOM LAR→オクトレオチド LAR 群の 21 名は Month 26 の試験期間を完了した（5.3.5.1-1-2305 試験-Table 14.1-1.1.5）。

（2）データカットオフ日データセット B*

継続期に SOM LAR 投与へクロスオーバーした被験者 79 名のうち，Month 26 を超えて SOM LAR が投与された被験者は 49 名であり，データカットオフ日（データセット B*）までに中止した被験者は 19 名，投与継続中の被験者は 30 名であった。中止理由の内訳は，同意撤回が 8 名と最も多かった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.1-1.1.11E1_GCP）。

1.2.1.3 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

1.2.1.3.1 C1202 試験

コア期（投与 12 ヶ月後）・データカットオフ日データセット C*

ランダム化された 33 名中 29 名がコア期を完了し，4 名がコア期完了前に中止した。コア期完了前の中止理由はいずれの被験者も有害事象であった。

コア期を完了した 29 名中 24 名が継続期に移行し，データカットオフ日時点（データセット C*），1 名が同意撤回により中止し，残る 23 名が継続中であった（Table 1-15）。

Table 1-15 被験者の内訳（C1202 試験，FAS，コア期，全投与期）：データカットオフ日データセット C*

	SOM LAR 20 mg N=11 n (%)	SOM LAR 40 mg N=11 n (%)	SOM LAR 60 mg N=11 n (%)	All patients N=33 n (%)
Disposition				
Reason				
Patients randomized				
Untreated	0	0	0	0
Treated	11(100)	11(100)	11(100)	33(100)
Patients treated at core phase				
Treatment ongoing ^{a)}	0	0	0	0
Completed	9(81.8)	10(90.9)	10(90.9)	29(87.9)
Discontinued	2(18.2)	1(9.1)	1(9.1)	4(12.1)

	SOM LAR 20 mg N=11 n (%)	SOM LAR 40 mg N=11 n (%)	SOM LAR 60 mg N=11 n (%)	All patients N=33 n (%)
Disposition Reason				
Primary reason for discontinuation at core phase				
Adverse Event(s)	2(18.2)	1(9.1)	0	3(9.1)
Subject withdrew consent	0	0	1(9.1)	1(3.0)
Patients treated at extension phase				
Treatment ongoing ^{a)}	7(63.6)	8(72.7)	9(81.8)	24(72.7)
Completed	0	0	0	0
Discontinued	0	1(9.1)	0	1(3.0)
Primary reason for discontinuation at extension phase				
Subject withdrew consent	0	1(9.1)	0	1(3.0)

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.1-1.1

a) データカットオフ日データセット C*時点継続中の被験者

1.2.2 総合的な曝露の程度

1.2.2.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

1.2.2.1.1 C2305 試験（クロスオーバー前）

(1) データカットオフ日データセット A*

治験薬投与期間の中央値（範囲）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、治験薬投与回数の中央値（範囲）はそれぞれ 13（1～48）回、13（1～34）回であった（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3-1.1.3）。

(2) データカットオフ日データセット B*

SOM LAR 群での治験薬投与期間の中央値（範囲）は 365.0（28.0～1862.0）日であり、治験薬投与回数の中央値（範囲）は 13（1～67）回であった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-1.1.1E1_GCP）。

1.2.2.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者

1.2.2.2.1 C2402 試験

(1) コア期

治験薬投与期間の中央値（範囲）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、治験薬投与回数の中央値（範囲）はそれぞれ 6（3～6）回、6（1～6）回、6（2～8）回であった（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3-1.1）。

(2) データカットオフ日データセット B*

1) クロスオーバー前（コア期：SOM LAR 40 mg 及び 60 mg 群）

コア期からの継続した治験薬投与期間の中央値（範囲）は、SOM LAR 40 mg 群で 68.14（11.9～125.0）週、SOM LAR 60 mg 群で 61.43（4.0～126.9）週であり、治験薬投与回数の中央値（範囲）はそれぞれ 17（3～31）回、16（1～32）回であった（5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3-1.1.2）。

2) クロスオーバー後（コア期：対照群）

クロスオーバー後の SOM LAR 投与期間の中央値（範囲）は、43.36（15.4～98.6）週であり、SOM LAR 投与回数の中央値（範囲）は、11（4～24）回であった（5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3-1.1.3）。

1.2.2.2.2 C2305 試験（クロスオーバー後）

(1) データカットオフ日データセット A*

オクトレオチド LAR→SOM LAR 群での治験薬投与期間の中央値（範囲）は 415.0（28.0～1003.0）日であり、治験薬投与回数の中央値（範囲）は 15（1～36）回であった（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3-1.1.4）。

(2) データカットオフ日データセット B*

オクトレオチド LAR→SOM LAR 群での治験薬投与期間の中央値（範囲）は 702.0（28.0～1474.0）日であり、治験薬投与回数の中央値（範囲）は 25（1～53）回であった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-1.1.2E1_GCP）。

1.2.2.3 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

1.2.2.3.1 C1202 試験

データカットオフ日データセット C*

治験薬投与期間の中央値（範囲）は、データカットオフ日までの全投与期で 380（56～856）日であり、治験薬投与回数の中央値（範囲）は 14（2～31）回であった（5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3-1.1）。

1.2.2.4 その他の試験

C2110 試験、C2110E1 試験、B2201 試験、B2201E1 試験の治験薬曝露状況を [Table 1-16](#) に示す。

B2103 試験では全被験者（N = 12）に SOM SC 100 µg, 250 µg が治験実施計画書どおりに単回投与された。

Table 1-16 治験薬曝露状況 (C2110 試験, C2110E1 試験, B2201 試験, B2201E1 試験, SAF)

SOM LAR						
		C2110 試験				C2110E1 試験
		20 mg N = 10 n (%)	40 mg N = 12 n (%)	60 mg N = 13 n (%)	Total N = 35 n (%)	Total N = 29 n (%)
Duration (days)	Mean (SD)	84.4 (0.70)	84.2 (0.39)	84.3 (0.63)	84.3 (0.57)	1592.7(947.81)
	Median (min – max)	84.0(84.0 – 86.0)	84.0(84.0 – 85.0)	84.0(84.0 – 86.0)	84.0(84.0 – 86.0)	2036.0(142-2633)
SOM SC						
		B2201 試験				B2201E1 試験
		200 µg bid N = 57 n (%)	400 µg bid N = 58 n (%)	600 µg bid N = 57 n (%)	Total N = 60 n (%)	Total N = 30 n (%)
Duration (days)	Mean	29.2	29.4	29.6	84.3	35.4 ^{a)}
	Median (min – max)	29.0(1– 36)	29.0(5 – 37)	29.0(11 – 36)	88.0(5 – 107)	22.7 ^{a)} (4 – 107) ^{a)}

Source : 5.3.5.2-2-C2110 試験- Table 14.1-4.2, 5.3.5.2-3-C2110E1 試験 (final) -Table 14.1-4.2, 5.3.5.4-1-B2201 試験-Table 14.1-4.1, 5.3.5.4-2-B2201E1 試験-Table 14.1-4.1

C2110E1 試験 (データカットオフ日 : 2019年12月10日) は Mean (SD) 1138.9(548.96), Median (min – max) 1456.0 (142-1625) (5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.1-4.2)

a) B2201E1 試験の単位は month

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

1.3.1.1.1 C2305 試験

C2305 試験 GCP 違反除外 FAS でのベースラインの人口統計学的特性, 糖尿病の状態をTable 1-17に, 疾患特性をTable 1-18に示す。

GCP 違反除外 FAS 全体 (N = 336) での年齢の中央値は 46.0 歳, 65 歳以上の割合が 6.5%であった。性別は男性が 49.1%, 人種は白人が 64.3%, アジア人が 24.4%であった。BMI の中央値は 28.0 kg/m²であった。いずれの人口統計学的特性も群間で大きな不均衡は認められなかった。

GCP 違反除外 FAS 全体 (N = 336) での先端巨大症の診断からの期間の中央値は 5.8 ヶ月であった。下垂体手術の前治療ありの被験者が 43.8%を占め, 下垂体手術からの期間の中央値は 7.0 ヶ月であった。いずれの疾患特性も群間で大きな不均衡は認められなかった。

Table 1-17 人口統計学的特性, 糖尿病の状態 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS)

	SOM LAR N=165	オクトレオチド LAR N=171	全被験者 N=336
Age (years)			
n	165	171	336
Mean (SD)	45.2(12.42)	45.7(12.86)	45.5(12.63)
Median	47.0	45.0	46.0

	SOM LAR N=165	オクトレオチド LAR N=171	全被験者 N=336
Min - Max	18-80	19-85	18-85
Age category (years) – n (%)			
<65	157 (95.2)	157 (91.8)	314 (93.5)
≥ 65	8 (4.8)	14 (8.2)	22 (6.5)
Gender – n (%)			
Male	80 (48.5)	85 (49.7)	165 (49.1)
Female	85 (51.5)	86 (50.3)	171 (50.9)
Race – n (%)			
Caucasian	105 (63.6)	111 (64.9)	216 (64.3)
Asian	39 (23.6)	43 (25.1)	82 (24.4)
Other	17 (10.3)	11 (6.4)	28 (8.3)
Black	3 (1.8)	4 (2.3)	7 (2.1)
Native American	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
BMI (kg/m ²)			
n	164	170	334
Mean (SD)	28.73(4.556)	28.72(5.310)	28.72(4.947)
Median	28.15	27.65	28.00
Min - Max	19.0-44.4	19.5-55.8	19.0-55.8
Diabetic status ^{a)} – n			
n	166	169	335
Diabetic	49 (29.5)	61 (36.1)	110 (32.8)
Pre-diabetic	64 (38.6)	62 (36.7)	126 (37.6)
Normal glucose tolerance	53 (31.9)	46 (27.2)	99 (29.6)

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.13.1_GCP, Table PMDA1.1-Q006_1_1

a) GCP違反除外 SAFを対象として集計した。糖尿病の状態は、以下のとおり定義した。

Diabetic (糖尿病) - 糖尿病治療薬を服薬中の被験者、HbA1c ≥ 6.5%又はFPG ≥ 126 mg/dLの被験者、又は糖尿病の既往歴を有する被験者

Pre-diabetic (前糖尿病) - 糖尿病と診断されておらず、100 mg/dL ≤ FPG < 126 mg/dL 又は 5.7% ≤ HbA1c < 6.5%の被験者

Normal glucose tolerance (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、FPG < 100 mg/dL 又は HbA1c < 5.7%の被験者

Table 1-18 疾患特性 (C2305 試験, GCP 違反除外 FAS)

	SOM LAR N=165	オクトレオチド LAR N=171	全被験者 N=336
Time since diagnosis of acromegaly (months)			
n	165	171	336
Mean (SD)	20.6(46.99)	19.4(42.24)	20.0(44.57)
Median	5.5	6.3	5.8
Min - Max	0.4-357.5	0.4-377.1	0.4-377.1
Categories (months) – n (%)			
<6	87 (52.7)	83 (48.5)	170 (50.6)
≥ 6 - <12	31 (18.8)	42 (24.6)	73 (21.7)
≥ 12 - <24	17 (10.3)	18 (10.5)	35 (10.4)
≥ 24 - <60	15 (9.1)	12 (7.0)	27 (8.0)
≥ 60	15 (9.1)	16 (9.4)	31 (9.2)
Previous surgery : Yes – n (%)	70 (42.4)	77 (45.0)	147 (43.8)
Time since surgery (months)			
n	70	77	147
Mean (SD)	28.1(50.54)	28.4(56.29)	28.3(53.45)
Median	9.3	6.1	7.0
Min - Max	1.6-328.8	1.2-377.1	1.2-377.1
Categories (months) – n (%)			
< 3	13 (18.6)	20 (26.0)	33 (22.4)
≥ 3 - <6	13 (18.6)	17 (22.1)	30 (20.4)
≥ 6 - <12	17 (24.3)	17 (22.1)	34 (23.1)
≥ 12 - <24	8 (11.4)	7 (9.1)	15 (10.2)
≥ 24 - <60	8 (11.4)	2 (2.6)	10 (6.8)
≥ 60	11 (15.7)	14 (18.2)	25 (17.0)

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q006_1_2

1.3.1.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者

1.3.1.2.1 C2402 試験

C2402 試験 FAS でのベースラインの人口統計学的特性，糖尿病の状態をTable 1-19に，疾患特性をTable 1-20に示す。

FAS 各群での年齢の中央値は 45.0～46.5 歳，65 歳以上の割合は 4.6%～12.3%の範囲であった。いずれの群も性別は女性が半数以上，人種は白人が約 8 割を占めた。BMI の中央値は 27.5～28.4 kg/m² の範囲であり，いずれの人口統計学的特性も群間で大きな不均衡は認められなかった。

FAS 各群での先端巨大症の診断からの期間の中央値は 50.0～54.5 カ月の範囲であり，下垂体手術の前治療ありの被験者がいずれの群も 6 割以上を占め，下垂体手術からの期間の中央値は 32.0～66.0 カ月の範囲であった。

Table 1-19 人口統計学的特性, 糖尿病の状態 (C2402 試験, FAS)

	SOM LAR 40 mg N=65	SOM LAR 60 mg N=65	対照 N=68
Age (years)			
n	65	65	68
Mean (SD)	42.9 (14.05)	45.8 (14.07)	46.2 (13.11)
Median	46.0	45.0	46.5
Min - Max	18 – 80	20 – 83	18 – 74
Age category (years) – n (%)			
<65	62 (95.4)	57 (87.7)	63 (92.6)
≥ 65	3 (4.6)	8 (12.3)	5 (7.4)
Gender – n (%)			
Female	38 (58.5)	35 (53.8)	38 (55.9)
Male	27 (41.5)	30 (46.2)	30 (44.1)
Race – n (%)			
Caucasian	53 (81.5)	52 (80.0)	56 (82.4)
Black	3 (4.6)	8 (12.3)	4 (5.9)
Asian	3 (4.6)	1 (1.5)	0
Other	4 (6.2)	3 (4.6)	7 (10.3)
Native American	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
BMI (kg/m ²)			
n	62	64	67
Mean (SD)	29.1 (4.97)	29.8 (6.20)	29.5 (5.69)
Median	28.4	27.5	28.2
Min -max	20.0 – 42.1	21.8 – 49.9	19.2 – 48.0
Diabetic status ^{a)} – n (%)			
n	65	65	68
Diabetic	47 (72.3)	39 (60.0)	47 (69.1)
Pre-diabetic	10 (15.4)	13 (20.0)	18 (26.5)
Normal glucose tolerance	8 (12.3)	13 (20.0)	2 (2.9)
Missing	0	0	1 (1.5)

Source : 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.1-3.1

a) 糖尿病の状態は、以下のとおり定義した。

Diabetic (糖尿病) - 糖尿病治療薬を服薬中の被験者, HbA1c ≥ 6.5% 又は FPG ≥ 126 mg/dL の被験者, 又は糖尿病の既往歴を有する被験者

Pre-diabetic (前糖尿病) - 糖尿病と診断されておらず, 100 mg/dL ≤ FPG < 126 mg/dL 又は 5.7% ≤ HbA1c < 6.5% の被験者

Normal glucose tolerance (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, FPG < 100 mg/dL 又は HbA1c < 5.7% の被験者

Table 1-20 疾患特性 (C2402 試験, FAS)

	SOM LAR 40 mg N=65	SOM LAR 60 mg N=65	対照 N=68
Time since diagnosis of acromegaly (months)			
n	65	65	68
Mean (SD)	66.4 (60.98)	75.0 (65.46)	80.1 (75.59)
Median	50.0	54.5	53.8
Min - Max	10.1 – 336.9	7.9 – 356.6	8.1 – 357.4
Categories (months) – n (%)			
≥ 6 - <12	6 (9.2)	3 (4.6)	4 (5.9)
≥ 12 - <24	14 (21.5)	6 (9.2)	11 (16.2)
≥ 24 - <60	19 (29.2)	26 (40.0)	22 (32.4)
≥ 60	26 (40.0)	30 (46.2)	31 (45.6)
Previous surgery : Yes – n (%)	50 (76.9)	41 (63.1)	41 (60.3)
Time since surgery (months)			
n	50	41	41
Mean (SD)	58.3 (64.85)	73.9 (51.34)	69.9 (66.26)
Median	32.0	66.0	43.7
Min - Max	3.5 – 336.9	20.5 – 228.8	5.1 – 239.7
Categories (months) – n (%)			
≥ 2 to <6	1 (1.5)	0	2 (2.9)
≥ 6 to <12	10 (15.4)	0	2 (2.9)
≥ 12 to <24	10 (15.4)	4 (6.2)	7 (10.3)
≥ 24 to <60	14 (21.5)	16 (24.6)	13 (19.1)
≥ 60	15 (23.1)	21 (32.3)	17 (25.0)
Missing	15 (23.1)	24 (36.9)	27 (39.7)
Randomization stratification factors – n (%)			
Octreotide LAR	50 (76.9)	50 (76.9)	51 (75.0)
Lanreotide ATG	15 (23.1)	15 (23.1)	17 (25.0)
GH >2.5 to ≤ 10 µg/L	47 (72.3)	47 (72.3)	48 (70.6)
GH >10 µg/L	18 (27.7)	18 (27.7)	20 (29.4)

Source : 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.1-2.1, Table 14.1-3.2

Months = (date of first dose - date of diagnosis/surgery + 1)/30.4375

Years = (date of first dose - date of radiation + 1)/365.25

1.3.1.3 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

1.3.1.3.1 C1202 試験

C1202 試験 FAS でのベースラインの人口統計学的特性をTable 1-21に、疾患特性をTable 1-22に示す。

FAS 全体 (N = 33) での年齢の中央値は 52.0 歳, 65 歳以上の割合が 18.2%であった。性別は男性が 60.6%であった。BMI の中央値は 25.5 kg/m²であった。

FAS 33 名中 32 名が先端巨大症患者, 1 名が下垂体性巨人症患者であった。診断からの期間の中央値は 63.1 ヶ月であり, 先端巨大症又は下垂体性巨人症に対する何らかの前治療があった被験者が 25 名と約 7 割を占めた。

Table 1-21 人口統計学的特性（C1202 試験, FAS）

Demographic Variable	SOM LAR			全被験者 N=33
	20 mg N=11	40 mg N=11	60 mg N=11	
Age (years)				
n	11	11	11	33
Mean(SD)	57.2(11.48)	49.1(13.75)	46.6(14.60)	51.0(13.71)
Median	64.0	50.0	46.0	52.0
Min - Max	35 - 66	32 - 73	31 - 79	31 - 79
Age category (years)-n (%)				
<65	8 (72.7)	9 (81.8)	10 (90.9)	27 (81.8)
≥ 65	3 (27.3)	2 (18.2)	1 (9.1)	6 (18.2)
Gender-n (%)				
Female	4 (36.4)	7 (63.6)	2 (18.2)	13 (39.4)
Male	7 (63.6)	4 (36.4)	9 (81.8)	20 (60.6)
BMI (kg/m ²)				
n	11	11	11	33
Mean(SD)	25.5(4.87)	25.4(3.70)	25.1(4.36)	25.3(4.20)
Median	25.2	25.6	24.6	25.5
Min - Max	17.3 - 33.8	20.3 - 31.9	15.1 - 32.6	15.1 - 33.8

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.1-3.1

Table 1-22 疾患特性（C1202 試験, FAS）

	SOM LAR			全被験者 N=33
	20 mg N=11	40 mg N=11	60 mg N=11	
Indication				
Acromegaly	11 (100)	11 (100)	10 (90.9)	32 (97.0)
Pituitary gigantism	0	0	1 (9.1)	1 (3.0)
Time since initial diagnosis (months) - n (%)				
Mean	93.1	71.3	116.7	93.7
SD	97.84	64.46	106.41	90.46
Median	48.0	51.0	94.1	63.1
Min - Max	2.3 - 282.8	7.7 - 210.7	3.3 - 300.8	2.3 - 300.8
With previous medication	8 (72.7)	9 (81.8)	8 (72.7)	25 (75.8)

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験- Table 14.1-5.1, Table 14.1-3.2

1.3.2 併用薬又は併用療法

1.3.2.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

1.3.2.1.1 C2305 試験（クロスオーバー前）

(1) データカットオフ日データセット A*

C2305 試験 GCP 違反除外 FAS (N = 336) では、いずれの群も、ベースライン時に約 7 割の被験者が [SOM LAR 群 68.5% (113/165 名), オクトレオチド LAR 群 70.2% (120/171 名), 以下同順] 併用薬又は併用療法を実施していた (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-1.3_GCP)。治験薬投与開始後には、約 9 割の被験者が併用薬又は併用療法を実施していた (95.2%, 89.3%) (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-1.4.1_GCP)。

ベースライン時に糖尿病治療薬を併用していた被験者は SOM LAR 群と比べてオクトレオチド LAR 群のほうが多かった (12.6%, 21.9%), これはベースライン時の糖尿病合併率の不均衡と一致していた。治験薬投与開始後に新たに糖尿病治療薬の併用を開始した被験者は、オクトレオチド LAR 群と比べて SOM LAR 群のほうが多かった (37.1%, 4.1%) (Table 1-23)。

(2) データカットオフ日データセット B*

SOM LAR 群では、初回データカットオフ日（データセット A*）後データセット B*までに、新たに糖尿病治療薬の併用を開始した被験者はいなかった。

Table 1-23 糖尿病治療（C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, クロスオーバー前）

	クロスオーバー前		
	データセット A ^{a)}		データセット B ^{a)}
	SOM LAR N=167 n (%)	オクトレオチド LAR N=169 n (%)	SOM LAR N=167 n (%)
Patients with anti-diabetic treatment at baseline	21 (12.6)	37 (21.9)	21 (12.6)
Patients who did not have anti-diabetic treatment at baseline and started anti-diabetic treatment during the study	62 (37.1)	7 (4.1)	59 (35.3) ^{a)}
Patients who did not have anti-diabetic treatment (baseline and during the study)	84 (50.3)	125 (74.0)	87 (52.1)

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J- Table PMDA1.1-Q015_1, Table 3.1-45E1_GCP, Table 3.1-49E1_GCP

a) 初回データカットオフ日（データセット A*）後に薬剤のコーディング辞書を変更したため、初回データカットオフ時に治験薬投与後新たに糖尿病治療薬を併用とカウントされた被験者のうち 3 名が、本集計ではカウントされなかった。

1.3.2.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者

1.3.2.2.1 C2402 試験

(1) コア期

C2402 試験 SAF (N = 191) では、いずれの群も、ベースライン時にすべての被験者が何らかの薬物治療又は薬物治療以外の治療を実施していた (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3-1.3)。治験薬投与後に併用薬又は併用療法を実施した被験者は、SOM LAR 40 mg 群で 50/63 名 (79.4%)、SOM LAR 60 mg 群で 44/62 名 (71.0%)、対照群で 40/66 名 (60.6%) であった (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3-1.4)。

SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群では約 3 割の被験者がベースライン時に糖尿病治療を併用しており (SOM LAR 40 mg 群 30.2%, SOM LAR 60 mg 群 27.4%)、約 2 割の被験者が治験薬投与開始後に新たに糖尿病治療薬を併用した (5.3.5.3-7-Table 6.1-12)。

(2) データカットオフ日データセット B*

1) クロスオーバー前 (コア期 : SOM LAR 40 mg 及び 60 mg 群)

継続期に、SOM LAR 40 mg 群の 2 名、SOM LAR 60 mg 群の 1 名が糖尿病治療薬の併用を開始した。

2) クロスオーバー後 (コア期 : 対照群)

継続期ベースライン時に糖尿病治療薬を併用していた被験者は 33.9% (21/62 名) であり、SOM LAR 投与開始後に糖尿病治療薬の併用を開始した被験者は 29.0% (18/62 名) であった。

1.3.2.2.2 C2305 試験 (クロスオーバー後)

(1) データカットオフ日データセット A*

オクトレオチド LAR→SOM LAR 群では、継続期ベースライン時に糖尿病治療薬を併用していた被験者は 27.8% (22/79 名) であり、SOM LAR 投与開始後に糖尿病治療薬の併用を開始した被験者は 19.0% (15/79 名) であった。

(2) データカットオフ日データセット B*

オクトレオチド LAR→SOM LAR 群では、初回データカットオフ日 (データセット A*) 後データセット B*までに、6 名の被験者が糖尿病治療薬の併用を開始した。

Table 1-24 糖尿病治療（C2402 試験, SAF, コア期, クロスオーバー前）（C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後）

	C2402 試験				
	Core 期		データセット B*		
			Core + 継続期		継続期
	SOM LAR 40 mg N = 63 n (%)	SOM LAR 60 mg N = 62 n (%)	SOM LAR 40 mg N = 63 n (%)	SOM LAR 60 mg N = 62 n (%)	対照 N = 62 n (%)
Patients with anti-diabetic treatment at baseline	19 (30.2)	17 (27.4)	19 (30.2)	17 (27.4)	21 (33.9)
Patients who did not have anti-diabetic treatment at baseline and started anti-diabetic treatment during the study	15 (23.8)	15 (24.2)	17 (27.0)	16 (25.8)	18 (29.0)
Patients who did not have anti-diabetic treatment (baseline and during the study)	29 (46.0)	30 (48.4)	27 (42.9)	29 (46.8)	23 (37.1)

	C2305 試験	
	クロスオーバー後	
	データセット A*	データセット B*
	オクトレオチド LAR →SOM LAR N = 79 n (%)	オクトレオチド LAR →SOM LAR N = 79 n (%)
Patients with anti-diabetic treatment at baseline	22 (27.8)	22 (27.8)
Patients who did not have anti-diabetic treatment at baseline and started anti-diabetic treatment during the study	15 (19.0)	21 (26.6)
Patients who did not have anti-diabetic treatment (baseline and during the study)	42 (53.2)	36 (45.6)

Source : 5.3.5.3-7-Table 6.1-12, 5.3.5.3-8- Table 5.1-7.2, Table 5.1-7.3, 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 3.1-46_GCP, Table 3.1-50_GCP, Table 3.1-46E1_GCP, Table 3.1-50E1_GCP

1.3.2.3 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

1.3.2.3.1 C1202 試験

データカットオフ日データセット C*

C1202 試験 SAF (N = 33) では、ベースライン時に 84.8% (28/33 名) が、治験薬投与開始後に 93.9% (31/33 名) が新たに併用薬又は併用療法を開始した。治験薬投与開始後に新たに開始した併用薬又は併用療法のうち、最も多くの被験者で使用された薬剤は、メトホルミン塩酸塩及びロキソプロフェン（各 11 名）であり、次いで、グリメピリド（10 名）の順であった（5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3-2.1, Table 14.3-2.2）。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義、収集方法、使用した有害事象の辞書及び解析方法は、すべて 1.1.2 項に示す。

2.1.1 比較的良好にみられる有害事象

本書では、「比較的良好にみられる有害事象」をいずれかの群で All Grade の発現率が 5%以上の有害事象、「比較的良好にみられる副作用」をいずれかの群で All Grade の発現率が 5%以上の副作用と定義した。

2.1.1.1 有害事象

2.1.1.1.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

(1) C2305 試験（クロスオーバー前）

1) データカットオフ日データセット A*

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) であり、群間で同程度であった。

SOC 別では、SOM LAR 群で「代謝および栄養障害」の発現率が最も高く、次いで「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」の順、オクトレオチド LAR 群では「胃腸障害」の発現率が最も高く、次いで「感染症および寄生虫症」、「肝胆道系障害」の順に発現率が高かった。最も群間で発現率に違いがみられた SOC は「代謝および栄養障害」であった (Table 2-1)。

PT 別では、SOM LAR 群で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。オクトレオチド LAR 群と比べて SOM LAR 群で 5%以上発現率が高い事象は、高血糖、糖尿病、血中ブドウ糖増加、2 型糖尿病であった。一方、下痢、胆石症、腹痛、悪心は、SOM LAR 群と比べてオクトレオチド LAR 群で 5%以上発現率が高かった (Table 2-2)。

Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は、SOM LAR 群で 33.5% (56/167 名)、オクトレオチド LAR 群で 22.5% (38/169 名) 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。Grade 3 又は 4 の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 5%以上高かった (Table 2-2)。

Table 2-1 SOC 別の有害事象（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*

SOC	SOM LAR		オクトレオチド LAR	
	N = 167		N = 169	
	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)
代謝および栄養障害	107 (64.1)	20 (12.0)	51 (30.2)	2 (1.2)
胃腸障害	104 (62.3)	3 (1.8)	122 (72.2)	7 (4.1)
感染症および寄生虫症	86 (51.5)	2 (1.2)	78 (46.2)	5 (3.0)
臨床検査	80 (47.9)	9 (5.4)	70 (41.4)	12 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	70 (41.9)	6 (3.6)	62 (36.7)	4 (2.4)
神経系障害	65 (38.9)	5 (3.0)	58 (34.3)	5 (3.0)
肝胆道系障害	64 (38.3)	6 (3.6)	73 (43.2)	3 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	54 (32.3)	0	50 (29.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	49 (29.3)	4 (2.4)	54 (32.0)	2 (1.2)
心臓障害	29 (17.4)	0	24 (14.2)	2 (1.2)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	28 (16.8)	0	39 (23.1)	2 (1.2)
精神障害	24 (14.4)	4 (2.4)	26 (15.4)	0
傷害, 中毒および処置合併症	22 (13.2)	3 (1.8)	16 (9.5)	1 (0.6)
腎および尿路障害	21 (12.6)	3 (1.8)	18 (10.7)	3 (1.8)
血液およびリンパ系障害	20 (12.0)	1 (0.6)	16 (9.5)	1 (0.6)
血管障害	18 (10.8)	1 (0.6)	21 (12.4)	3 (1.8)
内分泌障害	16 (9.6)	2 (1.2)	13 (7.7)	3 (1.8)
眼障害	15 (9.0)	0	12 (7.1)	1 (0.6)
良性, 悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	13 (7.8)	4 (2.4)	12 (7.1)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	13 (7.8)	0	16 (9.5)	0
耳および迷路障害	8 (4.8)	1 (0.6)	9 (5.3)	1 (0.6)
免疫系障害	2 (1.2)	0	4 (2.4)	1 (0.6)
社会環境	1 (0.6)	0	0	0
先天性, 家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.6)	0

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験-Table14.3.1-5.5.3

SOC は, SOM LAR 群で All Grade の発現率の降順で示す。

Table 2-2 比較的良好にみられた PT 別の有害事象：いずれかの群で All Grade の発現率が 5%以上（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*

PT	SOM LAR				オクトレオチド LAR			
	N = 167				N = 169			
	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)

PT	SOM LAR		オクトレオチド LAR	
	N = 167		N = 169	
	All Grade n (%)	Grade 3/4 n(%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n(%)
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
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
高血圧	14 (8.4)	1 (0.6)	14 (8.3)	2 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (8.4)	0	9 (5.3)	0
貧血	14 (8.4)	0	8 (4.7)	1 (0.6)
インフルエンザ	14 (8.4)	1 (0.6)	7 (4.1)	0
上腹部痛	12 (7.2)	0	16 (9.5)	1 (0.6)
洞性徐脈	12 (7.2)	0	7 (4.1)	0
上気道感染	12 (7.2)	0	6 (3.6)	0
四肢痛	12 (7.2)	1 (0.6)	6 (3.6)	0
放屁	11 (6.6)	0	11 (6.5)	0
注射部位疼痛	11 (6.6)	0	7 (4.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (6.6)	0	6 (3.6)	0
2型糖尿病	11 (6.6)	2 (1.2)	0	0
便秘	10 (6.0)	0	15 (8.9)	0
リパーゼ増加	10 (6.0)	0	11 (6.5)	3 (1.8)
グリコヘモグロビン増加	10 (6.0)	0	5 (3.0)	1 (0.6)
咳嗽	9 (5.4)	0	14 (8.3)	0
低血糖症	9 (5.4)	0	10 (5.9)	1 (0.6)
気管支炎	9 (5.4)	0	2 (1.2)	0
発熱	8 (4.8)	0	10 (5.9)	0
尿路感染	8 (4.8)	1 (0.6)	10 (5.9)	0
筋痙縮	8 (4.8)	0	10 (5.9)	1 (0.6)
口腔咽頭痛	5 (3.0)	0	13 (7.7)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.8)	2 (1.2)	10 (5.9)	2 (1.2)

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。

2) データカットオフ日データセット B*

有害事象発現率は SOM LAR 群で 96.4% (161/167 名) , Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は 34.7% (58/167 名) であり, ほとんどの事象の重症度は Grade 1 又は 2 で, 投与期間延長に伴う発現率の増加も認められなかった。SOC 別及び PT 別の有害事象でも, 投与期間延長に伴って, 特定の有害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 (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-1.1.1E1_GCP)。

2.1.1.1.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者

(1) C2402 試験

1) コア期

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) であり, 対照群と比べて SOM LAR 群で高かったが, SOM LAR の用量増加に伴って発現率が増加する傾向は認められなかった。

SOC 別では, SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群で「代謝および栄養障害」の発現率が最も高く, 次いで「胃腸障害」の順, 対照群では「代謝および栄養障害」の発現率が最も高く, 次いで「肝胆道系障害」の順に発現率が高かった。最も群間で発現率に違いがみられた SOC は「代謝および栄養障害」であった (Table 2-3)。

PT 別では, SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群で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。対照群と比べて SOM LAR 40 mg 群又は 60 mg 群で 5%以上発現率が高い事象は, 高血糖, 糖尿病, 下痢, 鼻咽頭炎, 腹痛, 血中ブドウ糖増加, 低血糖症, 脱毛症, 頭痛であった (Table 2-4)。

Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は, SOM LAR 40 mg 群で 17.5% (11/63 名) , SOM LAR 60 mg 群で 19.4% (12/62 名) , 対照群で 7.6% (5/66 名) であり, ほとんどの事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。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 2-4)。

Table 2-3 SOC 別の有害事象 (C2402 試験, SAF, コア期)

SOC	SOM LAR 40 mg		SOM LAR 60 mg		対照	
	N=63		N=62		N=66	
	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	58 (92.1)	11 (17.5)	53 (85.5)	12 (19.4)	49 (74.2)	5 (7.6)
代謝および栄養障害	40 (63.5)	7 (11.1)	39 (62.9)	9 (14.5)	22 (33.3)	0
胃腸障害	21 (33.3)	2 (3.2)	17 (27.4)	1 (1.6)	12 (18.2)	3 (4.5)
感染症および寄生虫症	12 (19.0)	0	15 (24.2)	1 (1.6)	11 (16.7)	0
肝胆道系障害	9 (14.3)	0	9 (14.5)	0	15 (22.7)	0

SOC	SOM LAR 40 mg		SOM LAR 60 mg		対照	
	N=63		N=62		N=66	
	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	7 (11.1)	0	9 (14.5)	2 (3.2)	9 (13.6)	2 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.9)	0	8 (12.9)	0	8 (12.1)	1 (1.5)
臨床検査	6 (9.5)	0	8 (12.9)	0	5 (7.6)	0
神経系障害	13 (20.6)	0	6 (9.7)	0	7 (10.6)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (3.2)	0	5 (8.1)	0	3 (4.5)	0
生殖系および乳房障害	2 (3.2)	0	4 (6.5)	0	2 (3.0)	0
心臓障害	5 (7.9)	0	3 (4.8)	1 (1.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	0	3 (4.8)	0	0	0
血管障害	5 (7.9)	2 (3.2)	3 (4.8)	0	4 (6.1)	0
血液およびリンパ系障害	4 (6.3)	0	2 (3.2)	0	2 (3.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.2)	0	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.5)	0
耳および迷路障害	1 (1.6)	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
内分泌障害	2 (3.2)	0	1 (1.6)	0	1 (1.5)	0
眼障害	2 (3.2)	0	1 (1.6)	0	2 (3.0)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (4.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	2 (3.0)	0
精神障害	2 (3.2)	0	1 (1.6)	0	1 (1.5)	0
腎および尿路障害	3 (4.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
免疫系障害	1 (1.6)	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)

Source : 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3.1-1.1

SOC は、SOM LAR 60 mg 群で All Grade の発現率の降順で示す。

Table 2-4 比較的よくみられた PT 別の有害事象：いずれかの群で All Grade の発現率が 5%以上（C2402 試験，SAF，コア期）

PT	SOM LAR 40 mg N = 63		SOM LAR 60 mg N = 62		対照 N = 66	
	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	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
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
腹痛	5 (7.9)	2 (3.2)	5 (8.1)	0	2 (3.0)	0
血中ブドウ糖増加	3 (4.8)	0	4 (6.5)	0	0	0
悪心	2 (3.2)	0	4 (6.5)	0	2 (3.0)	0
低血糖症	2 (3.2)	0	4 (6.5)	1 (1.6)	0	0
脱毛症	1 (1.6)	0	4 (6.5)	0	0	0
耐糖能障害	2 (3.2)	0	3 (4.8)	0	4 (6.1)	0
頭痛	9 (14.3)	0	2 (3.2)	0	3 (4.5)	0
貧血	4 (6.3)	0	2 (3.2)	0	2 (3.0)	0
浮動性めまい	5 (7.9)	0	1 (1.6)	0	2 (3.0)	0
第一度房室ブロック	4 (6.3)	0	0	0	0	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。

2) データカットオフ日データセット B***クロスオーバー前（コア期：SOM LAR 40 mg 及び 60 mg 群）**

有害事象発現率は、SOM LAR 40 mg 群で 95.2%（60/63 名），SOM LAR 60 mg 群で 93.5%（58/62 名），Grade 3 又は 4 の有害事象発現率はそれぞれ 33.3%，33.9%であり，ほとんどの事象が Grade 1 又は 2 であった。

SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群では，SOC 別で「代謝および栄養障害」の発現率が最も高く，次いで「胃腸障害」，「感染症および寄生虫症」の発現率が高かった。SOC 別の有害事象の内容はコア期と同様であり，投与期間延長に伴って，特定の有害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（Table 7-2）。

SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群では，PT 別で高血糖の発現率が最も高く，次いで下痢，糖尿病，胆石症の順に発現率が高かった。胆石症の発現率は，コア期と比べていずれの群も 10%以上高かった。その他，PT 別の有害事象の内容はコア期と同様であり，投与期間の延長に伴って，特定の有害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（Table 7-3）。

クロスオーバー後（コア期：対照群）

対照→SOM LAR 群の有害事象発現率は 87.1%（54/62 名），Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は 25.8%であった。

対照→SOM LAR 群では，SOC 別で「代謝および栄養障害」の発現率が最も高く，次いで「胃腸障害」，「感染症および寄生虫症」の順に発現率が高く，コア期 SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群で認められた有害事象の内容と同様であった（Table 7-4）。

対照→SOM LAR 群では，PT 別で高血糖の発現率が最も高く，次いで糖尿病，下痢及び胆石症の順に発現率が高く，コア期 SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群で認められた有害事象の内容と同様であった（Table 7-5）。

（2）C2305 試験（クロスオーバー後）

1) データカットオフ日データセット A*

有害事象発現率は，オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 94.9%（75/79 名）であった。

オクトレオチド LAR→SOM LAR 群では，SOC 別で「代謝および栄養障害」の発現率が最も高く，次いで「胃腸障害」，「臨床検査」の順に発現率が高かった（Table 7-6）。

オクトレオチド LAR→SOM LAR 群では，PT 別で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，オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 27.8%（22/79 名）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 の有害事象では，オクトレオチド LAR→SOM LAR 群では高血糖の発現率が最も高かった（Table 7-7）。

2) データカットオフ日データセット B*

オクトレオチド LAR→SOM LAR 群での有害事象発現率は 94.9%（75/79 名），Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は 30.4%（24/79 名）であり，ほとんどの事象の重症度は Grade 1 又は 2 で，投与期間延長に伴う発現率の増加も認められなかった。SOC 別，PT 別の有害事象でも，投与期間延長に伴って，特定の有害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（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-1.1.2E1_GCP）。

2.1.1.1.3 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

（1）C1202 試験

1) コア期（投与 12 ヶ月後）

有害事象発現率は全被験者で 97.0%（32/33 名）であった。

SOC 別では，「代謝および栄養障害」の発現率が最も高く，次いで「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」の順に発現率が高かった（Table 2-5）

PT 別では，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 (Table 2-6)。

Table 2-5 SOC 別の有害事象 (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*

SOC	コア期		全投与期	
	N=33		N=33	
	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	32(97.0)	10(30.3)	32(97.0)	10(30.3)
代謝および栄養障害	23(69.7)	5(15.2)	24(72.7)	5(15.2)
感染症および寄生虫症	19(57.6)	1(3.0)	21(63.6)	1(3.0)
胃腸障害	16(48.5)	0	17(51.5)	1(3.0)
皮膚および皮下組織障害	12(36.4)	0	13(39.4)	0
肝胆道系障害	10(30.3)	2(6.1)	12(36.4)	2(6.1)
臨床検査	10(30.3)	2(6.1)	11(33.3)	2(6.1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	6(18.2)	1(3.0)	6(18.2)	1(3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4(12.1)	1(3.0)	5(15.2)	1(3.0)
筋骨格系および結合組織障害	5(15.2)	0	5(15.2)	0
眼障害	4(12.1)	0	4(12.1)	0
神経系障害	4(12.1)	1(3.0)	4(12.1)	1(3.0)
腎および尿路障害	3(9.1)	0	4(12.1)	0
心臓障害	3(9.1)	0	3(9.1)	0
血管障害	3(9.1)	0	3(9.1)	0
血液およびリンパ系障害	1(3.0)	0	2(6.1)	1(3.0)
耳および迷路障害	2(6.1)	0	2(6.1)	0
免疫系障害	1(3.0)	0	2(6.1)	0
傷害, 中毒および処置合併症	2(6.1)	0	2(6.1)	0
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2(6.1)	0	2(6.1)	0
精神障害	0	0	1(3.0)	0
生殖系および乳房障害	0	0	1(3.0)	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。

Table 2-6 比較的良好にみられた PT 別の有害事象：全投与期で All Grade の発現率が 5%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*

PT	コア期		全投与期	
	N=33		N=33	
	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade 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
腹痛	3(9.1)	0	3(9.1)	0
脱毛症	3(9.1)	0	3(9.1)	0
胆管拡張	2(6.1)	0	3(9.1)	0
下痢	2(6.1)	0	3(9.1)	0
湿疹	2(6.1)	0	3(9.1)	0
心電図 QT 延長	3(9.1)	0	3(9.1)	0
腹部不快感	1(3.0)	0	2(6.1)	0
関節痛	2(6.1)	0	2(6.1)	0
背部痛	2(6.1)	0	2(6.1)	0
血中ブドウ糖増加	1(3.0)	0	2(6.1)	0
血中尿酸増加	2(6.1)	1(3.0)	2(6.1)	1(3.0)
徐脈	2(6.1)	0	2(6.1)	0
皮膚乾燥	2(6.1)	0	2(6.1)	0
疲労	2(6.1)	1(3.0)	2(6.1)	1(3.0)
胆嚢障害	1(3.0)	0	2(6.1)	0
胆嚢ポリープ	2(6.1)	0	2(6.1)	0
インフルエンザ	2(6.1)	0	2(6.1)	0
インスリン様成長因子減少	1(3.0)	0	2(6.1)	0
筋骨格硬直	2(6.1)	0	2(6.1)	0
末梢性浮腫	1(3.0)	0	2(6.1)	0
発疹	2(6.1)	0	2(6.1)	0
季節性アレルギー	1(3.0)	0	2(6.1)	0
口内炎	2(6.1)	0	2(6.1)	0
嘔吐	2(6.1)	0	2(6.1)	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。

2) データカットオフ日データセット C*

有害事象発現率は SOM LAR 群で 97.0% (32/33 名) , Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は 30.3%であり, ほとんどの事象の重症度は Grade 1 又は 2 で, 投与期間延長に伴う発現率の増加も認められなかった。SOC 別及び PT 別の有害事象でも, 投与期間延長に伴って, 特定の有害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 (Table 2-6)。

2.1.1.2 治験薬との関連を否定できない有害事象 (副作用)

2.1.1.2.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

(1) C2305 試験 (クロスオーバー前)

1) データカットオフ日データセット A*

副作用発現率は, SOM LAR 群で 86.2% (144/167 名) , オクトレオチド LAR 群で 76.3% (129/169 名) であり, 群間で同程度であった。

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, 腹痛の順に発現率が高かった。オクトレオチド LAR 群と比べて SOM LAR 群で 5%以上発現率が高い事象は, 高血糖, 糖尿病, 血中ブドウ糖増加, 2 型糖尿病であった。一方, 下痢, 胆石症, 腹痛, 悪心の発現率は, SOM LAR 群と比べてオクトレオチド LAR 群で 5%以上発現率が高かった。

Grade 3 又は 4 の副作用発現率は, SOM LAR 群で 15.6% (26/167 名) , オクトレオチド LAR 群で 10.1% (17/169 名) 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 別の副作用では, いずれも 5%未満であり, SOM LAR 群では糖尿病の発現率が最も高く, 次いで胆石症及び高血糖並びに血中クレアチンホスホキナーゼ増加の順, オクトレオチド LAR 群では下痢の発現率が最も高く, 次いで胆石症の順に発現率が高かった (Table 2-7)。

Table 2-7 比較的良好にみられた PT 別の副作用 : いずれかの群で All Grade の発現率が 5%以上 (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*

PT	SOM LAR N=167				オクトレオチド LAR N=169			
	All Grade		Grade 3/4		All Grade		Grade 3/4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	144	(86.2)	26	(15.6)	129	(76.3)	17	(10.1)
下痢	55	(32.9)	1	(0.6)	71	(42.0)	5	(3.0)
高血糖	49	(29.3)	3	(1.8)	12	(7.1)	1	(0.6)
胆石症	48	(28.7)	3	(1.8)	59	(34.9)	2	(1.2)
糖尿病	33	(19.8)	8	(4.8)	7	(4.1)	0	
脱毛症	28	(16.8)	0		26	(15.4)	0	
腹痛	21	(12.6)	1	(0.6)	31	(18.3)	0	

PT	SOM LAR N=167				オクトレオチド LAR N=169			
	All Grade		Grade 3/4		All Grade		Grade 3/4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腹部膨満	17	(10.2)	1	(0.6)	16	(9.5)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	17	(10.2)	3	(1.8)	16	(9.5)	2	(1.2)
悪心	15	(9.0)	1	(0.6)	24	(14.2)	0	
血中ブドウ糖増加	15	(9.0)	0		6	(3.6)	0	
浮動性めまい	11	(6.6)	0		10	(5.9)	0	
注射部位疼痛	11	(6.6)	0		7	(4.1)	0	
2型糖尿病	11	(6.6)	2	(1.2)	0		0	
洞性徐脈	10	(6.0)	0		6	(3.6)	0	
頭痛	9	(5.4)	1	(0.6)	14	(8.3)	0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9	(5.4)	0		7	(4.1)	0	
グリコヘモグロビン増加	9	(5.4)	0		4	(2.4)	1	(0.6)
鼓腸	8	(4.8)	0		11	(6.5)	0	
リパーゼ増加	8	(4.8)	0		9	(5.3)	1	(0.6)
嘔吐	7	(4.2)	1	(0.6)	9	(5.3)	0	
便秘	5	(3.0)	0		9	(5.3)	0	

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3.1-5.5.5

PT は、SOM LAR 群で All Grade の発現率の降順で示す。

2) データカットオフ日データセット B*

SOM LAR 群での副作用発現率は 86.2% (144/167 名) , Grade 3 又は 4 の副作用発現率は 16.2% (27/167 名) であり、ほとんどの事象の重症度は Grade 1 又は 2 で、投与期間延長に伴う発現率の増加も認められなかった。PT 別の副作用でも、投与期間延長に伴って、特定の副作用の発現率が著しく増加する傾向は認められなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-1.4.1E1_GCP)。

2.1.1.2.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者

(1) C2402 試験

1) コア期

副作用発現率は、SOM LAR 40 mg 群で 71.4% (45/63 名) , SOM LAR 60 mg 群で 74.2% (46/62 名) , 対照群で 43.9% (29/66 名) であった。

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、対照群では胆石症の発現率が最も高く、次いで高血糖、糖尿病の順に高かった。対照群と比べて SOM LAR 40 mg 群又は 60 mg 群で 5%以上発現率が高い事象は、高血糖、糖尿病、下痢、血中ブドウ糖増加、脱毛症、腹痛であった。

Grade 3 又は 4 の副作用発現率は、SOM LAR 40 mg 群で 12.7% (8/63 名) , SOM LAR 60 mg 群で 12.9% (8/62 名) , 対照群で 0%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 の副作用では、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 (Table 2-8)。

Table 2-8 比較的よくみられた PT 別の副作用：いずれかの群で All Grade の発現率が 5%以上 (C2402 試験, SAF, コア期)

PT	SOM LAR 40 mg N = 63		SOM LAR 60 mg N = 62		対照 N = 66	
	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	45 (71.4)	8 (12.7)	46 (74.2)	8 (12.9)	29 (43.9)	0
高血糖	21 (33.3)	7 (11.1)	18 (29.0)	5 (8.1)	4 (6.1)	0
糖尿病	12 (19.0)	0	16 (25.8)	2 (3.2)	3 (4.5)	0
下痢	7 (11.1)	0	12 (19.4)	0	1 (1.5)	0
胆石症	6 (9.5)	0	7 (11.3)	0	8 (12.1)	0
血中ブドウ糖増加	3 (4.8)	0	4 (6.5)	0	0	0
脱毛症	1 (1.6)	0	4 (6.5)	0	0	0
腹痛	4 (6.3)	1 (1.6)	3 (4.8)	0	0	0
浮動性めまい	4 (6.3)	0	1 (1.6)	0	0	0

Source : 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3.1-1.2

PT は、SOM LAR 60 mg 群で All Grade の発現率の降順に示す。

2) データカットオフ日データセット B*

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

副作用発現率は、SOM LAR 40 mg 群で 82.5% (52/63 名) , SOM LAR 60 mg 群で 87.1% (54/62 名) , Grade 3 又は 4 の副作用発現率はそれぞれ 15.9% , 17.7%であった。SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群では、PT 別で高血糖の発現率が最も高く、次いで糖尿病、下痢、胆石症の発現率が高かった。胆石症の発現率は、コア期と比べていずれの群も 10%以上高かった。その他、PT 別の副作用の内容はコア期と同様であり、投与期間の延長に伴って、特定の副作用の発現率が著しく増加する傾向は認められなかった (Table 7-8)。

クロスオーバー後 (コア期 : 対照群)

対照→SOM LAR 群の副作用発現率は 62.9% (39/62 名) , Grade 3 又は 4 の副作用発現率は 12.9%であった。対照→SOM LAR 群では、PT 別では高血糖の発現率が最も高く、次いで糖尿病、下痢及び胆石症の順に発現率が高く、コア期 SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群で認められた副作用の内容と同様であった (Table 7-9)。

(2) C2305 試験（クロスオーバー後）

1) データカットオフ日データセット A*

オクトレオチド LAR →SOM LAR 群の副作用発現率は 77.2% (61/79 名) , Grade 3 又は 4 の副作用発現率は 15.2% (12/79 名) であった。オクトレオチド LAR →SOM LAR 群では, PT 別で高血糖の発現率が最も高く, 次いで胆石症の順に発現率が高かった。Grade 3 又は 4 の副作用では, オクトレオチド LAR→SOM LAR 群では高血糖の発現率が最も高かった (Table 7-10)。

2) データカットオフ日データセット B*

オクトレオチド LAR→SOM LAR 群での副作用発現率は 78.5% (62/79 名) , Grade 3 又は 4 の副作用発現率は 16.5% (13/79 名) であり, 投与期間延長に伴う発現率の増加は認められなかった。PT 別の副作用でも, 投与期間延長に伴って, 特定の副作用の発現率が著しく増加する傾向は認められなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-1.4.2E1_GCP)。

2.1.1.2.3 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

(1) C1202 試験

1) コア期（投与 12 ヶ月後）

副作用発現率は 84.8% (28/33 名) であった。

高血糖の発現率が最も高く, 次いで糖尿病の順であった。

Grade 3 又は 4 の副作用発現率は 30.3% (10/33 名) であった。2 名以上で発現した Grade 3 又は 4 の副作用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 (Table 2-9)。

Table 2-9 比較的よくみられた PT 別の副作用：全投与期で All Grade の発現率が 5% 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*

PT	コア期		全投与期	
	N=33		N=33	
	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	28(84.8)	10(30.3)	30(90.9)	10(30.3)
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)
胆石症	4(12.1)	0	5(15.2)	0
耐糖能障害	4(12.1)	1(3.0)	4(12.1)	1(3.0)
脱毛症	2(6.1)	0	2(6.1)	0
胆管拡張	2(6.1)	0	2(6.1)	0
血中ブドウ糖増加	1(3.0)	0	2(6.1)	0
下痢	2(6.1)	0	2(6.1)	0
心電図 QT 延長	2(6.1)	0	2(6.1)	0
胆嚢障害	1(3.0)	0	2(6.1)	0
インスリン様成長因子減少	1(3.0)	0	2(6.1)	0
悪心	2(6.1)	0	2(6.1)	0

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3.1-2.2.2

PT は、全投与期での All Grade の発現率の降順で示す。

2) データカットオフ日データセット C*

副作用発現率は 90.9% (30/33 名) , Grade 3 又は 4 の副作用発現率は 30.3%であり, ほとんどの事象の重症度は Grade 1 又は 2 で, 投与期間延長に伴う発現率の増加も認められなかった。SOC 別及び PT 別の副作用でも, 投与期間延長に伴って, 特定の副作用の発現率が著しく増加する傾向は認められなかった (Table 2-9) 。

2.1.1.3 用量, 投与期間, 又はその他の因子との関係**2.1.1.3.1 用量別の検討**

国内試験 C1202 試験, 外国試験 C2110 試験では, SOM LAR 20 mg, 40 mg, 60 mg を投与 3 ヶ月後まで原則固定用量投与した。投与 3 ヶ月後までの有害事象の要約及び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) をそれぞれTable 2-10及びTable 2-11に示す。

国内 C1202 試験, 外国試験 C2110 試験ともに, SOM LAR の用量増加に伴う全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2.1.5.4.4 項に示す。

Table 2-10 有害事象の要約（C1202 試験, C2110 試験, SAF, 投与 3 ヶ月後）

	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 60 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(12.1)	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

Table 2-11 比較的良好にみられた PT 別の有害事象：いずれかの試験の全被験者で発現率 5%以上（C1202 試験, C2110 試験, SAF, 投与 3 ヶ月後）

	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 60 mg N=13 n (%)	全被験者 N=35 n (%)
合計	9(81.8)	9(81.8)	9(81.8)	27(81.8)	7(70.0)	7(58.3)	10(76.9)	24(68.6)
高血糖	6(54.5)	3(27.3)	4(36.4)	13(39.4)	0	1(8.3)	3(23.1)	4(11.4)
鼻咽頭炎	3(27.3)	1(9.1)	2(18.2)	6(18.2)	2(20.0)	1(8.3)	2(15.4)	5(14.3)
糖尿病	2(18.2)	2(18.2)	3(27.3)	7(21.2)	1(10.0)	1(8.3)	1(7.7)	3(8.6)
悪心	0	1(9.1)	2(18.2)	3(9.1)	1(10.0)	1(8.3)	0	2(5.7)
胆石症	0	1(9.1)	0	1(3.0)	0	1(8.3)	1(7.7)	2(5.7)
便秘	0	2(18.2)	1(9.1)	3(9.1)	0	1(8.3)	0	1(2.9)
心電図 QT 延長	0	0	3(27.3)	3(9.1)	0	0	0	0
耐糖能障害	0	1(9.1)	2(18.2)	3(9.1)	0	0	0	0
下痢	0	1(9.1)	1(9.1)	2(6.1)	3(30.0)	3(25.0)	6(46.2)	12(34.3)
低血糖症	0	1(9.1)	1(9.1)	2(6.1)	0	0	1(7.7)	1(2.9)
血中尿酸増加	0	1(9.1)	1(9.1)	2(6.1)	0	0	0	0
胆嚢ポリープ	0	1(9.1)	1(9.1)	2(6.1)	0	0	0	0
腹痛	1(9.1)	0	0	1(3.0)	2(20.0)	0	1(7.7)	3(8.6)
血中ブドウ糖増加	0	1(9.1)	0	1(3.0)	0	2(16.7)	1(7.7)	3(8.6)
腹部膨満	0	0	1(9.1)	1(3.0)	0	1(8.3)	1(7.7)	2(5.7)
血中インスリン減少	0	0	0	0	1(10.0)	2(16.7)	0	3(8.6)
血尿	0	0	0	0	0	1(8.3)	1(7.7)	2(5.7)

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 JPN 14.3.1-1.2

2.1.1.3.2 投与期間別の検討

外国試験 C2110 試験, C2305 試験, C2402 試験, 国内試験 C1202 試験を対象に, 投与 3 ヶ月後までの SOM LAR 投与時の有害事象を比較した。

国内試験 C1202 試験で投与 3 ヶ月後までに認められた有害事象の内容は, これまでに外国試験の SOM LAR 群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。

また、投与 6, 12 ヶ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からも、日本人と外国人で発現した有害事象の内容に大きな違いはなく、投与期間の延長に伴って、日本人だけで高頻度に認められる有害事象はなかった。

以下に、投与 3 ヶ月後までの有害事象の比較、各試験の投与期間別の結果を示す。

(1) 投与 3 ヶ月後まで

国内試験 C1202 試験と、外国試験 C2110 試験, C2305 試験, C2402 試験の投与 3 ヶ月後までの有害事象の要約を Table 2-12 に、比較的好くみられた有害事象を Table 2-13 に示す。

- 投与 3 ヶ月後までに SOM LAR 群で発現した有害事象発現率は、C1202 試験で 81.8% (27/33 名), C2110 試験で 68.6% (24/35 名), C2305 試験で 85.6% (143/167 名), C2402 試験 40 mg 群で 76.2% (48/63 名), 60 mg 群で 77.4% (48/62 名) であった。C1202 試験で認められた有害事象の内容は、これまでに外国試験の SOM LAR 群で認められた有害事象と大きな違いはなかった。なお、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。
- 投与 3 ヶ月後までに SOM LAR 群で発現した Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は、C1202 試験で 18.2%, C2110 試験で 11.4%, C2305 試験で 13.8%, C2402 試験 40 mg 群で 14.3%, 60 mg 群で 9.7% であった。PT 別では、日本人、外国人ともに、高血糖関連事象が複数の被験者で発現した。C2305 試験 SOM LAR 群では、高血糖関連事象以外で血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛が 2 名以上で発現したが、その発現率はオクトレオチド LAR 群と同程度であった。その他の Grade 3 又は 4 の有害事象は 1 名のみの発現であり、日本人、外国人ともに特定の有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった。なお、C1202 試験では、Grade 3 の高血糖関連事象により 2 名 (20 mg 群及び 40 mg 群, 各 1 名) が投与を中止したが、それ以外の被験者は治験薬の減量又は休薬, 又は入院加療により、治験薬投与継続が可能であった。
- 投与 3 ヶ月後までの SOM LAR 群の重篤な有害事象発現率は、C1202 試験で 12.1%, C2110 試験で 5.7%, C2305 試験で 4.8%, C2402 試験 40 mg 群で 6.3%, 60 mg 群で 0% であった。PT 別では、日本人、外国人ともに、高血糖関連の重篤な有害事象が発現した。ほとんどの重篤な有害事象は 1 名のみの発現であり、日本人、外国人ともに特定の重篤な有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった。なお、C1202 試験で発現した重篤な有害事象は、いずれも治験薬の減量又は休薬, 又は入院加療により、治験薬投与継続が可能であった。
- 投与 3 ヶ月後までに SOM LAR 群で発現した有害事象により投与中止に至った被験者の割合は、C1202 試験で 9.1%, C2110 試験で 2.9%, C2305 試験で 4.2%, C2402 試験 40 mg 群で

3.2%, 60 mg 群で 6.5%であった。PT 別では、日本人、外国人ともに、高血糖関連事象が発現した。それ以外の投与中止に至った有害事象は 1 名のみの発現であり、日本人、外国人ともに特定の有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった。なお、C1202 試験では、いずれの被験者も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、高血糖以外の事象は、最終観察日までに消失が確認された。

Table 2-12 有害事象の要約 (C1202 試験, C2110 試験, C2305 試験, C2402 試験, SAF, 投与 3 ヶ月後)

	C1202 試験	C2110 試験	C2305 試験		C2402 試験		
	SOM LAR 全被験者 N=33 n (%)	SOM LAR 全被験者 N=35 n (%)	SOM LAR N=167 n (%)	オクトレオ チド LAR N=169 n (%)	SOM LAR 40 mg N = 63 n (%)	SOM LAR 60 mg N = 62 n (%)	対照 N = 66 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 2-13 比較的良好みられた有害事象（C1202 試験, C2110 試験, C2305 試験, C2402 試験, SAF, 投与 3 ヶ月後）

PT	C1202 試験		C2110 試験		C2305 試験				C2402 試験					
	SOM LAR 全被験者 N=33		SOM LAR 全被験者 N=35		SOM LAR N=167		オクトレオチド LAR N=169		SOM LAR 40 mg N = 63		SOM LAR 60 mg N = 62		対照 N = 66	
	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	27(81.8)	6(18.2)	24(68.6)	4(11.4)	143(85.6)	23(13.8)	132 (78.1)	11 (6.5)	48(76.2)	9(14.3)	48(77.4)	6 (9.7)	42(63.6)	2 (3.0)
高血糖	13(39.4)	2(6.1)	4(11.4)	0	41 (24.6)	5 (3.0)	10 (5.9)	0	18(28.6)	6 (9.5)	16(25.8)	3 (4.8)	7(10.6)	0
糖尿病	7(21.2)	2(6.1)	3(8.6)	1 (2.9)	23 (13.8)	3 (1.8)	4 (2.4)	0	7(11.1)	0	11(17.7)	2 (3.2)	3 (4.5)	0
鼻咽頭炎	6(18.2)	0	5(14.3)	0	11 (6.6)	0	8 (4.7)	0	3 (4.8)	0	3 (4.8)	0	1 (1.5)	0
下痢	2(6.1)	0	12(34.3)	0	50 (29.9)	1 (0.6)	65 (38.5)	3 (1.8)	7(11.1)	0	11(17.7)	0	3 (4.5)	1 (1.5)
胆石症	1(3.0)	0	2(5.7)	0	20 (12.0)	0	17 (10.1)	0	4 (6.3)	0	5 (8.1)	0	4 (6.1)	0
腹痛	1(3.0)	0	3(8.6)	0	17 (10.2)	1 (0.6)	28 (16.6)	0	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (6.5)	0	2 (3.0)	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, 5.3.5.3-9-C2402 試験-Table JPN 8.3-13, 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J- Table PMDA1.1-Q006_2_1

比較的良好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

外国試験 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*），C2402 試験（コア期），国内試験 C1202 試験（データカットオフ日データセット C*）を対象に，投与 3，6 又は 12 ヶ月後までの SOM LAR 投与時の有害事象を比較した（Table 2-14～Table 2-16）。

- **外国試験 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*）：**

SOM LAR 群の有害事象発現率は，投与 3 ヶ月後までで 85.6%，投与 6 ヶ月後までで 92.2%，投与 12 ヶ月後までで 94.0%であった。PT 別では，胆石症及び脱毛症の発現率は投与 3 ヶ月後までと比べて投与 12 ヶ月後で 10%以上高かったが，その他の事象は投与 3 ヶ月後までに多くの被験者で発現していた。

- **外国試験 C2402 試験（コア期）**

SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群の有害事象発現率は，投与 3 ヶ月後までで 76.2%及び 77.4%，投与 6 ヶ月後までで 92.1%及び 85.5%であった。PT 別では，いずれの事象も投与 3 ヶ月後までに多くの被験者で発現しており，投与 3 ヶ月後までと比べて投与 6 ヶ月後で 10%以上発現率が高い事象はなかった。

- **国内試験 C1202 試験（データカットオフ日データセット C*）：**

有害事象発現率は，投与 3 ヶ月後までで 81.8%，投与 6 ヶ月後までで 93.9%，投与 12 ヶ月後までで 97.0%であった。PT 別では，投与 3 ヶ月後までと比べて投与 6 又は 12 ヶ月後で 10%以上発現率が高い事象は鼻咽頭炎だけであった。なお，鼻咽頭炎以外で，3 名以上発現被験者数が増加した事象は，便秘，胆石症，脱毛症，低血糖症であった。

Table 2-14 投与期間別，PT 別の有害事象（C2305 試験，GCP 違反除外 SAF，クロスオーバー前）

PT	Month 0～3	Month 0～6	Month 0～12
	SOM LAR	SOM LAR	SOM LAR
	N=167 n(%)	N=167 n(%)	N=167 n(%)
合計	143(85.6)	154(92.2)	157(94.0)
下痢	50 (29.9)	56 (33.5)	62 (37.1)
高血糖	41 (24.6)	46 (27.5)	49 (29.3)
胆石症	20 (12.0)	31 (18.6)	40 (24.0)
糖尿病	23 (13.8)	29 (17.4)	33 (19.8)
脱毛症	9 (5.4)	25 (15.0)	32 (19.2)
頭痛	16 (9.6)	23 (13.8)	30 (18.0)
鼻咽頭炎	11 (6.6)	16 (9.6)	27 (16.2)
腹痛	17 (10.2)	19 (11.4)	26 (15.6)
悪心	14 (8.4)	16 (9.6)	22 (13.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (6.6)	16 (9.6)	21 (12.6)
腹部膨満	12 (7.2)	17 (10.2)	21 (12.6)

PT	Month 0～3	Month 0～6	Month 0～12
	SOM LAR	SOM LAR	SOM LAR
	N=167	N=167	N=167
	n(%)	n(%)	n(%)
疲労	8 (4.8)	11 (6.6)	17 (10.2)

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q006_2_1, Table PMDA1.1-Q006_2_6, Table PMDA1.1-Q006_2_11
データカットオフ日データセット A*, SOM LAR 群の Month 0～12 発現率が 10%以上の事象を提示
PT は SOM LAR 群の Month 0～12 発現率の降順

Table 2-15 投与期間別, PT 別の有害事象 (C2402 試験, SAF, コア期)

PT	Month 0～3		Month 0～6	
	SOM LAR 40 mg	SOM LAR 60 mg	SOM LAR 40 mg	SOM LAR 60 mg
	N=63	N=62	N=63	N=62
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
合計	48 (76.2)	48 (77.4)	58 (92.1)	53 (85.5)
下痢	7 (11.1)	11 (17.7)	10 (15.9)	12 (19.4)
高血糖	18 (28.6)	16 (25.8)	21 (33.3)	19 (30.6)
糖尿病	7 (11.1)	11 (17.7)	13 (20.6)	16 (25.8)
胆石症	4 (6.3)	5 (8.1)	6 (9.5)	8 (12.9)
鼻咽頭炎	3 (4.8)	3 (4.8)	4 (6.3)	7 (11.3)
頭痛	3 (4.8)	1 (1.6)	9 (14.3)	2 (3.2)

Source : 5.3.5.3-9-C2402 試験-Table JPN8.3-13, Table JPN8.3-16
コア期, SOM LAR 40 mg 群又は 60 mg 群の Month 0～6 発現率が 10%以上の事象を提示
PT は SOM LAR 60 mg 群の Month 0～6 発現率の降順

Table 2-16 投与期間別, PT 別の有害事象 (C1202 試験, SAF, コア期)

PT	Month 0～3	Month 0～6	Month 0～12
	N=33	N=33	N=33
	n (%)	n (%)	n (%)
合計	27(81.8)	31(93.9)	32(97.0)
鼻咽頭炎	6(18.2)	9(27.3)	16(48.5)
高血糖	13(39.4)	13(39.4)	14(42.4)
糖尿病	7(21.2)	7(21.2)	8(24.2)
便秘	3(9.1)	6(18.2)	6(18.2)
低血糖症	2(6.1)	3(9.1)	5(15.2)
胆石症	1(3.0)	4(12.1)	4(12.1)
耐糖能障害	3(9.1)	4(12.1)	4(12.1)
悪心	3(9.1)	3(9.1)	4(12.1)
心電図 QT 延長	3(9.1)	3(9.1)	3(9.1)
腹痛	1(3.0)	1(3.0)	3(9.1)
脱毛症	0	3(9.1)	3(9.1)

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3.1-2.1.1, Table 14.3.1-2.1.2, Table 14.3.1-50.1.1
データカットオフ日データセット C*, Month 0～12 で 3 名以上に発現した事象を提示。
PT は Month 0～12 発現率の降順

2.1.2 死亡

C2305 試験及び C2402 試験で死亡した被験者の一覧を 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，継続期：SOM LAR 群 1 名，オクトレオチド LAR 群 1 名，オクトレオチド LAR→SOM LAR 群 1 名），C2402 試験で 1 名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。

Table 2-17 死亡した被験者の一覧（C2305 試験，C2402 試験，SAF）

被験者番号 年齢/性別 死亡日	主な死因（PT）	叙述	治験薬との関連
C2305 試験：コア期：オクトレオチド LAR			
C2305-0506-00002 58 歳/女性 Day 256	心筋梗塞	本被験者は，2002 年 6 月に先端巨大症と診断され，2002 年 9 月に下垂体手術が実施された。試験開始時に睡眠時無呼吸症候群，頭痛，尿量増加，うつ病，疲労を合併していた。2007 年 5 月 13 日（Day 1）に治験薬（オクトレオチド LAR）投与を開始し，同年 11 月に Grade 1 の心肥大を発現したが，特に処置を要することはなかった。2007 年 1 月 23 日（Day 256）に心筋梗塞のため入院し，同日死亡した。10 回目の投与 3 日後の死亡であった。	否定できる
C2305 試験：継続期：SOM LAR			
C2305-0912-00008 45 歳/男性 Day 361	大うつ病	本被験者は，2007 年 1 月に先端巨大症と診断され，2009 年 4 月 22 日に下垂体手術が実施された。試験開始時に高血圧を合併していた。2009 年 7 月 21 日（Day 1）に治験薬（SOM LAR）投与を開始し，継続期移行後の 2009 年 7 月 7 日（Day 352）に Grade 4 の大うつ病を発現し，2009 年 7 月 16 日（Day 361）に自殺した。	否定できる
オクトレオチド LAR			
C2305-0903-00009 33 歳/女性 Day 421	敗血症	本被験者は，2009 年 3 月に先端巨大症と診断され，2009 年 5 月 22 日に下垂体手術が実施された。試験開始時に性腺機能低下，甲状腺機能低下症，副腎機能不全，脱毛症，脳脊髄嚢を合併していた。2009 年 12 月 9 日（Day 1）に治験薬（オクトレオチド LAR）投与を開始し，継続期移行後の 2009 年 1 月 23 日（Day 411）に Grade 3 の下痢を発現し，Grade 4 の敗血症ショックと診断され，1 月 28 日（Day 416）に敗血症の症状のため入院した。1 月 29 日（Day 417）に急性腎不全及び肺浸潤と診断され，心停止状態となり，2009 年 2 月 2 日（Day 421）に敗血症による多臓器不全のため死亡した。	否定できる
オクトレオチド LAR→SOM LAR			
C2305-0102-00001 74 歳/男性 Day 931 (SOM LAR 移行 日：Day 377)	大動脈瘤破裂	本被験者は，2008 年 3 月 5 日に先端巨大症と診断された。下垂体手術歴はなかった。試験開始時に高血圧，冠動脈疾患，高脂血症，2 型糖尿病，胆石症，慢性閉塞性肺疾患，変形性関節症，右目白内障，良性前立腺肥大症を合併していた。2008 年 4 月 3 日（Day 1）に治験薬（オクトレオチド LAR）投与を開始し，継続期移行後の 2008 年 4 月 14 日（Day 377）に SOM LAR 40 mg の投与を開始し，2008 年 10 月 20 日（Day 931）に大動脈瘤破裂のため死亡した。	否定できる

被験者番号 年齢/性別 死亡日	主な死因 (PT)	叙述	治験薬との関連
-----------------------	-----------	----	---------

C2402 試験：継続期：SOMLAR 40 mg

C2402-0273-00002 突然死
26歳/男性
Day 410

本被験者は、2006年9月8日に先端巨大症と診断され、2006年8月 否定できる
16日に下垂体手術が実施された。試験開始時に下垂体機能低下症、
尿崩症、副腎機能不全を合併していた。2006年6月15日 (Day 1)
に治験薬 (SOMLAR 40 mg) 投与を開始し、Day 410に突然死し
た。剖検の結果、充血、肺水腫、胆石症、下垂体肥大の欠如、下垂
体窩の変形、表皮血腫、右眉及び左前頭部の擦過傷が確認された。
脳には浮腫、充血、髄膜浮腫、肺には早期の静脈充血、肝臓には非
特異的肝炎反応 (C型肝炎による門脈域の炎症) の非特異的な病
変、脾臓には死亡には影響を及ぼさない程度の非特徴的な病変及び
自己融解の開始が認められた。

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験-Listing 16.2.5-1.1, Listing 14.3.2-1.1, 14.3.3 項, 5.3.5.3-8-C2402 試験-Listing 14.3.2-1.1, 5.3.5.1-2-C2402 試験-Listing 16.2.4-1.2

2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.1.3.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

2.1.3.1.1 C2305 試験 (クロスオーバー前)

(1) データカットオフ日データセット A*

重篤な有害事象発現率は、SOMLAR 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 (Table 2-18, 5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3.1-5.5.9)。

2 名以上で発現した重篤な有害事象は、SOMLAR 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 ACROMEGARY)、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 SOMLAR 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 (5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3.1-5.5.13)。

Table 2-18 重篤な有害事象：いずれかの群の All Grade で 2 名以上に発現 (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*

PT	SOMLAR N=167				オクトレオチド LAR N=169			
	All Grade		Grade 3/4		All Grade		Grade 3/4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	34	(20.4)	25	(15.0)	23	(13.6)	15	(8.9)
胆石症	4	(2.4)	3	(1.8)	2	(1.2)	2	(1.2)

PT	SOM LAR N=167				オクトレオチド LAR N=169			
	All Grade		Grade 3/4		All Grade		Grade 3/4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
糖尿病	3	(1.8)	3	(1.8)	0		0	
胆嚢炎	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
急性胆嚢炎	2	(1.2)	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)
先端巨大症	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0	
随伴疾患進行	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0	

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3.1-5.5.7

PT は、SOM LAR 群で All Grade の発現率の降順で示す。

(2) データカットオフ日データセット B*

SOM LAR 群での重篤な有害事象発現率は 20.4% (34/167 名) であり、投与期間延長に伴う発現率の増加は認められなかった。PT 別の有害事象でも、投与期間延長に伴って、特定の有害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 (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-3.1.1E1_GCP)。

2.1.3.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者**2.1.3.2.1 C2402 試験****(1) コア期**

重篤な有害事象発現率は、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 (Table 2-19, 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3.1-2.2)。

いずれの群も、2 名以上で発現した重篤な有害事象はなかった。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 (5.3.5.1-2-C2402 試験-Listing 14.3.2-1.2)。

Table 2-19 重篤な有害事象 (C2402 試験, SAF, コア期)

PT	SOM LAR 40 mg N = 63		SOM LAR 60 mg N = 62		対照 N = 66	
	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	6 (9.5)	2 (3.2)	2 (3.2)	2 (3.2)	3 (4.5)	2 (3.0)
背部痛	1 (1.6)	0	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
高血糖	1 (1.6)	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
心房粗動	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
単径ヘルニア	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0

PT	SOM LAR 40 mg		SOM LAR 60 mg		対照	
	N = 63		N = 62		N = 66	
	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
腹部膿瘍	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
貧血	1 (1.6)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (1.6)	0	0	0	0	0
結腸癌	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0
機能障害性子宮出血	1 (1.6)	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
頭蓋内動脈瘤	0	0	0	0	1 (1.5)	0
股関節形成	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)

Source : 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3.1-2.3

PT は、SOM LAR 60 mg 群で All Grade の発現率の降順に示す。

(2) データカットオフ日データセット B*

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

重篤な有害事象発現率は、SOM LAR 40 mg 群で 17.5% (11/63 名)、SOM LAR 60 mg 群で 12.9% (8/62 名)、重篤な副作用発現率はそれぞれ 4.8%、6.5%であり、投与期間の延長に伴い発現率は増加した (Table 7-11, 5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3.1-2.2.2)。しかしながら、いずれの群も、2 名以上で発現した重篤な有害事象はなく、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。また、SOM LAR 40 mg 群で 2 名 (結腸癌、深部静脈血栓症) が、SOM LAR 60 mg 群で 2 名 (妊娠、心室性期外収縮及び心電図 ST 部分上昇) が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 (5.3.5.3-8-C2402 試験-Listing 14.3.2-1.2)。

クロスオーバー後（コア期：対照群）

対照→SOM LAR 群の重篤な有害事象発現率は 16.1% (10/62 名)、重篤な副作用発現率は 8.1%であった (Table 7-12, 5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3.1-2.2.3)。糖尿病は 2 名で発現したが、それ以外の事象はいずれも 1 名だけで発現した。糖尿病、薬効欠如のため各 1 名が治験薬投与を中止したが、その他の被験者は、発現した重篤な有害事象に対し、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 (5.3.5.3-8-C2402 試験-Listing 14.3.2-1.2)。

2.1.3.2.2 C2305 試験（クロスオーバー後）

（1）データカットオフ日データセット A*

重篤な有害事象発現率は、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 10.1%（8/79 名）、SOM LAR →オクトレオチド LAR 群で 12.1%（4/33 名）、重篤な副作用発現率は 3.8%、3.0%であった（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3.1-5.5.8, Table 14.3.1-5.5.10）。

2 名以上で発現した重篤な有害事象は、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群の胆石症だけであり、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、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群の 2 名の被験者（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（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3.1-5.5.14）。

（2）データカットオフ日データセット B*

オクトレオチド LAR→SOM LAR 群での重篤な有害事象発現率は 15.2%（12/79 名）、重篤な副作用発現率は 5.1%であった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-3.1.2E1_GCP, Table 14.3.1-3.2.2E1_GCP）。

オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、胆石症（3 名）、便秘（2 名）だけであり、その他の重篤な有害事象は 1 名だけで発現した。2 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（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-3.1.2E1_GCP, Table 14.3.1-4.5.2E1_GCP）。

2.1.3.3 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

2.1.3.3.1 C1202 試験

（1）コア期（投与 12 ヶ月後）

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（Table 2-20, 5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 14.3.2-2）。

Table 2-20 重篤な有害事象（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*

PT	コア期		全投与期	
	N=33		N=33	
	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	7(21.2)	4(12.1)	8(24.2)	5(15.2)
高血糖	2(6.1)	0	2(6.1)	0
胆管結石	1(3.0)	1(3.0)	1(3.0)	1(3.0)
糖尿病	1(3.0)	1(3.0)	1(3.0)	1(3.0)
大腸ポリープ	0	0	1(3.0)	1(3.0)
細菌性髄膜炎	1(3.0)	1(3.0)	1(3.0)	1(3.0)
肺塞栓症	1(3.0)	1(3.0)	1(3.0)	1(3.0)
突発難聴	1(3.0)	0	1(3.0)	0

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3.1-4.1.2

PT は、全投与期での All Grade の発現率の降順で示す。

(2) データカットオフ日データセット C*

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（Table 2-20, 5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 14.3.2-2）。

2.1.3.4 その他の試験

その他、先端巨大症患者を対象とした SOM LAR 又は SOM SC を投与した試験で発現した重篤な有害事象を以下に示す。

● C2110 試験：

重篤な有害事象は、SOM LAR 60 mg 群の 2/13 名（15.4%）に認められ、20 mg 群及び 40 mg 群では認められなかった（5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.3.1-1.4）。SOM LAR 60 mg 群で認められた重篤な有害事象は、糖尿病及び腎仙痛（各 1 名）であり、糖尿病（1 名）は治験薬との関連を否定されなかった（5.3.5.2-2-C2110 試験-Listing 14.3.2-1.2）。

● C2110E1 試験：

データカットオフ日 2017 年 10 月 10 日時点、重篤な有害事象は 10/29 名（34.5%）に認められた。2 名以上に認められた事象は、先端巨大症及び肺炎（各 2 名）であった。治験薬との関連を否定されなかった重篤な有害事象は 2/29 名（6.9%）に認められ、1 名が 2 型糖尿病、もう 1 名が腹痛、感染性胆嚢炎、及び胆石症であった（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Listing 14.3.2-1.2）。

最終解析時点、重篤な有害事象は 15/29 名（51.7%）に認められた。2 名以上に認められた事象は、先端巨大症、急性胆嚢炎、胆石症及び肺炎（各 2 名）であった。治験薬との関連を否定されなかった重篤な有害事象は 5/29 名（17.2%）に認められ、2 名以上で報告された事象は

胆石症及び急性胆嚢炎（各 2 名）であった（5.3.5.2-3-C2110E1 試験（final）-Listing 14.3.2-1.2）。

- **B2201 試験：**

重篤な有害事象は、SOM SC 投与時に 3 名 [200 µg 投与 2/57 名 (3.5%) , 600 µg 投与 1/57 名 (1.8%)] に認められたが、2 名以上で報告された重篤な有害事象はなく、またいずれの事象も治験薬との関連を否定された（5.3.5.4-1-B2201 試験-Listing 14.3.2-1.2）。

- **B2201E1 試験：**

重篤な有害事象は 8 名 (26.7%) で認められたが、2 名以上で報告された重篤な有害事象は高血糖（2 名）だけであり、糖尿病、慢性胆嚢炎（各 1 名）以外の事象は治験薬との関連を否定された（5.3.5.4-2-B2201E1 試験-Listing 14.3.2-1.2）。

- **B2103 試験：**

重篤な有害事象は認められなかった。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

2.1.4.1.1 C2305 試験（クロスオーバー前）

(1) データカットオフ日データセット A*

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% であり、群間で同程度であった（Table 2-21, 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-4.2.1_GCP）。

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（Table 2-21）。

Table 2-21 投与中止に至った有害事象（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*

PT	SOM LAR N=167				オクトレオチド LAR N=169			
	All Grade		Grade 3/4		All Grade		Grade 3/4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	15	(9.0)	10	(6.0)	9	(5.3)	4	(2.4)
糖尿病	3	(1.8)	3	(1.8)	2	(1.2)	0	
高血糖	2	(1.2)	1	(0.6)	0		0	
疲労	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
グリコヘモグロビン増加	1	(0.6)	0		1	(0.6)	1	(0.6)
貧血	1	(0.6)	0		0		0	

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

PT	SOM LAR N=167				オクトレオチド LAR N=169			
	All Grade		Grade 3/4		All Grade		Grade 3/4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
急性膵炎	1	(0.6)	0		0		0	
随伴疾患進行	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
非心臓性胸痛	1	(0.6)	0		0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0		0		0	
インスリン様成長因子減少	1	(0.6)	0		0		0	
食欲減退	1	(0.6)	0		0		0	
2型糖尿病	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
急性骨髄性白血病	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
肝細胞癌・胆管細胞癌の混合型	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
甲状腺癌	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
カタトニー	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
脱毛症	1	(0.6)	0		0		0	
高プロラクチン血症	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)
心電図 QT 延長	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)
上腹部痛	0		0		1	(0.6)	0	
筋力低下	0		0		1	(0.6)	0	
シャンバーグ病	0		0		1	(0.6)	0	

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3.1-5.5.11

PT は、SOM LAR 群で All Grade の発現率の降順で示す。

(2) データカットオフ日データセット B*

データカットオフ日データセット A*以降データカットオフ日データセット B*までに、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。

2.1.4.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者**2.1.4.2.1 C2402 試験****(1) コア期**

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 (5.3.5.1-2-C2402 試験-Listing 14.3.2-1.4) 。

Table 2-22 投与中止に至った有害事象（C2402 試験, SAF, コア期）

PT	SOM LAR 40 mg		SOM LAR 60 mg		対照	
	N = 63		N = 62		N = 66	
	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	3 (4.8)	2 (3.2)	4 (6.5)	4 (6.5)	0	0
高血糖	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.8)	3 (4.8)	0	0
糖尿病	1 (1.6)	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
結腸癌	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0

Source : 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3.1-3.1

PT は、SOM LAR 60 mg 群で All Grade の発現率の降順に示す。

(2) データカットオフ日データセット B***クロスオーバー前（コア期：SOM LAR 40 mg 及び 60 mg 群）**

治験薬投与中止に至った有害事象は、SOM LAR 40 mg 群で 11.1%（7/63 名），SOM LAR 60 mg 群で 12.9%（8/62 名），治験薬投与中止に至った副作用発現率はそれぞれ 6.3%，9.7%であった。2 名以上で発現した事象は、SOM LAR 60 mg 群の高血糖（4 名）だけであり、その他の事象は 1 名だけで発現した（5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3.1-3.1.2, Table 14.3.1-3.2.2）。

クロスオーバー後（コア期：対照群）

対照→SOM LAR 群の治験薬投与中止に至った有害事象発現率は 6.5%（4/62 名），治験薬投与中止に至った副作用発現率は 1.6%であった。糖尿病により 2 名の被験者が治験薬の投与を中止したが、それ以外の事象はすべて 1 名だけで発現した（5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3.1-3.1.3, Table 14.3.1-3.2.3）。

2.1.4.2.2 C2305 試験（クロスオーバー後）**(1) データカットオフ日データセット A***

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。オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 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（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3.1-5.5.12, 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-4.2.2_GCP）。

(2) データカットオフ日データセット B*

データカットオフ日データセット A*以降データカットオフ日データセット B*までに，オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で新たに有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者は 3 名であり，これらの被験者で発現した事象は，2 型糖尿病（2 名），グリコヘモグロビン増加，糖尿，

ケトン尿，蛋白尿（各 1 名）であった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-4.1.2E1_GCP）。

2.1.4.3 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

2.1.4.3.1 C1202 試験

投与 3 ヶ月後までに発現した有害事象により 3 名の被験者が治験薬投与を中止した。その内容は，SOM LAR 20 mg 群で糖尿病（Grade 3），肝機能検査異常（Grade 2），SOM LAR 40 mg 群で高血糖（Grade 3）であった。いずれの被験者も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，高血糖以外の事象は，最終観察日までに消失が確認された（Table 2-23）。投与 3 ヶ月以降に発現した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。

Table 2-23 投与中止に至った有害事象（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*

群	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	SAE	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	継続 期間 (days)	治験薬最 終投与日 (Day)	Grade	治験薬との関連	処置
20 mg	0114/00001	44/F/As	No	糖尿病	44	169	126	85	3	否定できない	1,2,3
	0129/00002	64/M/As	No	肝機能検査異常	71	113	43	29	2	否定できない	2
40 mg	0119/00002	73/F/As	No	高血糖	22	—	—	85	3	否定できない	1,2,3

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 16.2.7-1, Listing 16.2.5-1

処置 : 1 = 投与量の調節/休薬，2 = 有害事象による治験薬投与中止，3 = 併用薬投与，4 = 非薬物療法の実施，5 = 入院/入院の延長

Day : 投与開始日（Day 1）からの日数，— : 継続中，F : 女性，M : 男性，As : アジア人

2.1.5 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，臨床的に注目すべき有害事象を特定し（1.1.2.2.1 項），外国第 III 相試験（C2305 試験，C2402 試験），国内第 II 相試験（C1202 試験）を中心に評価した。

なお，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は，有害事象，臨床検査，心電図の結果を包括的に評価し，その結果を本項で示す。

2.1.5.1 臨床的に注目すべき有害事象の要約

2.1.5.1.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

(1) 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*までの C2305 試験クロスオーバー前では，SOM LAR 群では高血糖関連事象の発現率が最も高く，次いで，下痢関連事象，胆石症関連事象の順に発現率が高かった。オクトレオチド LAR 群では下痢関連事象の発現率が最も高く，次いで，胆石症関連事象，悪心関連事象の順に発現率が高かった。（Table 2-24）。

群間で 5%以上の差が認められた事象は、高血糖関連事象、下痢関連事象、悪心関連事象であり、高血糖関連事象の発現率は SOM LAR 群で、その他の事象はオクトレオチド LAR 群で 5%以上発現率が高かった。高血糖関連事象の詳細は2.1.5.2 項に示す。

なお、データカットオフ日データセット A*までの C2305 試験クロスオーバー前のデータに対し、投与時期別の発現率を検討した結果、高頻度に認められた高血糖関連事象 [0～≤3 ヶ月で 49.7% (83/167 名) , >3～≤6 ヶ月 21.3% (33/155 名) , >6～≤12 ヶ月 17.7% (26/147 名) , >12 ヶ月 24.3% (25/103 名) , 以下同順] , 下痢関連事象 (29.9% , 12.3% , 15.6% , 13.6%) は、投与 3 ヶ月後までの発現率が最も高く、投与期間の延長に伴う発現率の増加は認められなかった。SOM LAR 群の胆石症関連事象の発現率 (15.6% , 11.6% , 17.0% , 20.4%) は、投与期間の延長に伴って発現率が増加したが、同様の傾向がオクトレオチド LAR 群でも投与 12 ヶ月後までの評価で認められた。その他の事象は、徐脈関連事象の投与 3 ヶ月後 (10.2%) までを除き、投与期間を通じて発現率は 10%未満で推移し、投与期間の延長に伴う発現率の増加は認められなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-5.2.1_GCP) 。

データカットオフ日データセット B*までの C2305 試験クロスオーバー前では、SOM LAR 群で認められたいずれの事象も、データカットオフ日データセット A*までの発現率と大きな違いは認められなかった。

Table 2-24 **臨床的に注目すべき有害事象 (C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, 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*		データセット B*
	SOM LAR N=167 n (%)	オクトレオチド LAR N=169 n (%)	SOM LAR N=167 n (%)
高血糖関連事象	108(64.7)	40(23.7)	109(65.3)
下痢関連事象	64(38.3)	77(45.6)	66(39.5)
胆石症関連事象	62(37.1)	68(40.2)	64(38.3)
悪心関連事象	32(19.2)	43(25.4)	34(20.4)
肺炎関連事象	27(16.2)	26(15.4)	28(16.8)
徐脈関連事象	25(15.0)	22(13.0)	28(16.8)
横紋筋融解症関連事象	23(13.8)	21(12.4)	25(15.0)
肝関連事象	17(10.2)	16(9.5)	19(11.4)
低血球関連事象	16(9.6)	12(7.1)	20(12.0)
QT 延長関連事象	13(7.8)	11(6.5)	14(8.4)
注射部位反応関連事象	13(7.8)	13(7.7)	13(7.8)
便秘関連事象	10(6.0)	15(8.9)	12(7.2)
甲状腺機能低下症関連事象	9(5.4)	10(5.9)	10(6.0)
低コルチゾール血症関連事象	4(2.4)	3(1.8)	5(3.0)
胃腸出血関連事象	3(1.8)	0	3(1.8)
低カルシウム血症関連事象	2(1.2)	3(1.8)	2(1.2)
成長ホルモン・インスリン様成長因子-1 減少関連事象	1(0.6)	0	1(0.6)

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*			データセット B*
SOM LAR N=167 n (%)	オクトレオチド LAR N=169 n (%)		SOM LAR N=167 n (%)
低血圧関連事象	0	2 (1.2)	0

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J -Table 14.3.1-5.1.1_GCP, Table 14.3.1-5.1.1E1_GCP

2.1.5.1.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者

(1) C2402 試験

C2402 試験のコア期では、いずれの群も高血糖関連事象が最も高く、次いで、SOM LAR 群では下痢関連事象、胆石症関連事象の順、対照群では胆石症関連事象、下痢関連事象の順に発現率が高かった (Table 2-25)。高血糖関連事象、下痢関連事象の発現率は、SOM LAR 群のいずれかの群の方がオクトレオチド LAR 群と比べて 5%以上高かった。高血糖関連事象の詳細は2.1.5.2 項に示す。

なお、データカットオフ日データセット B*までの SOM LAR 群では、胆石症関連事象の発現率は、コア期の発現率と比べて 10%以上増加した。

(2) C2305 試験 (クロスオーバー後)

C2305 試験クロスオーバー後のオクトレオチド LAR→SOM LAR 群では、データカットオフ日データセット A*まででは、高血糖関連事象の発現率が最も高く、次いで、胆石症関連事象、下痢関連事象の順に発現率が高かった。データカットオフ日データセット B*までもほとんどの事象の発現率は、データカットオフ日データセット A*までと同様であり、投与期間延長に伴う発現率の著しい増加は認められなかった (Table 2-25)。

Table 2-25 臨床的に注目すべき有害事象 (C2402 試験, SAF, コア期, クロスオーバー前) (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後)

	C2402 試験						C2305 試験	
	コア期			データセット B*			データセット A*	データセット B*
	SOM LAR 40 mg N=63 n (%)	SOM LAR 60 mg N=62 n (%)	対照 N=66 n (%)	SOM LAR 40 mg N=63 n (%)	SOM LAR 60 mg N=62 n (%)		オクトレオチド LAR→ SOM LAR N=79 n (%)	オクトレオチド LAR→ SOM LAR N=79 n (%)
高血糖関連事象	42 (66.7)	38 (61.3)	20 (30.3)	47 (74.6)	43 (69.4)		54 (68.4)	59 (74.7)
下痢関連事象	10 (15.9)	12 (19.4)	3 (4.5)	14 (22.2)	17 (27.4)		19 (24.1)	20 (25.3)
胆石症関連事象	8 (12.7)	9 (14.5)	11 (16.7)	16 (25.4)	16 (25.8)		23 (29.1)	28 (35.4)
悪心関連事象	4 (6.3)	4 (6.5)	2 (3.0)	6 (9.5)	6 (9.7)		9 (11.4)	11 (13.9)
低血球関連事象	4 (6.3)	2 (3.2)	2 (3.0)	6 (9.5)	9 (14.5)		10 (12.7)	13 (16.5)
徐脈関連事象	5 (7.9)	2 (3.2)	0	7 (11.1)	5 (8.1)		5 (6.3)	6 (7.6)
便秘関連事象	3 (4.8)	1 (1.6)	1 (1.5)	3 (4.8)	1 (1.6)		5 (6.3)	7 (8.9)

	C2402 試験					C2305 試験	
	コア期			データセット B*		データセッ ト A*	データセッ ト B*
	SOM LAR 40 mg	SOM LAR 60 mg	対照	SOM LAR 40 mg	SOM LAR 60 mg	オクトレオ チド LAR→ SOM LAR	オクトレオ チド LAR→ SOM LAR
	N=63 n (%)	N=62 n (%)	N=66 n (%)	N=63 n (%)	N=62 n (%)	N=79 n (%)	N=79 n (%)
肝関連事象	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.5)	2 (3.2)	3 (4.8)	5 (6.3)	7 (8.9)
横紋筋融解症関連事象	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	1 (1.6)	6 (7.6)	6 (7.6)
膵炎関連事象	2 (3.2)	0	1 (1.5)	3 (4.8)	1 (1.6)	3 (3.8)	3 (3.8)
QT 延長関連事象	0	0	0	1 (1.6)	0	3 (3.8)	4 (5.1)
甲状腺機能低下症関連事象	0	0	0	0	0	3 (3.8)	3 (3.8)
低カルシウム血症関連事象	1 (1.6)	0	0	2 (3.2)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
低血圧関連事象	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0
注射部位反応関連事象	0	1 (1.6)	2 (3.0)	0	1 (1.6)	0	0
成長ホルモン・インスリン様成 長因子-1 減少関連事象	0	0	0	1 (1.6)	2 (3.2)	0	2 (2.5)
凝固関連事象	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
低カルシウム血症関連事象	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0

Source : 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3.1-5.1, 5.3.5.3-8- C2402 試験- Table 14.3.1-5.1.2, 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-5.1.2_GCP, Table 14.3.1-5.1.2E1_GCP

2.1.5.1.3 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

(1) C1202 試験

コア期, 全投与期ともに, 注目すべき有害事象のうち最も発現率が高かった事象は, 高血糖関連事象であった (Table 2-26)。高血糖関連事象の詳細は2.1.5.2 項に示す。

Table 2-26 臨床的に注目すべき有害事象 (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 N=33 n (%)	全投与期 N=33 n (%)
高血糖関連事象	23(69.7)	25(75.8)
胆石症関連事象	8(24.2)	10(30.3)
徐脈関連事象	4(12.1)	4(12.1)
QT 延長関連事象	3(9.1)	3(9.1)
成長ホルモン・インスリン様成長因子-1 減少関連事象	1(3.0)	2(6.1)
低血圧関連事象	1(3.0)	1(3.0)
肝関連事象	1(3.0)	1(3.0)
低血球関連事象	1(3.0)	1(3.0)
膵炎関連事象	1(3.0)	1(3.0)

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3.1-8.1.2

2.1.5.2 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。本項では、有害事象、臨床検査の結果を包括的に評価し、その結果を示す。

2.1.5.2.1 健康被験者を対象とした第 I 相試験

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が 3 試験（B2107 試験，B2216 試験，B2124 試験）実施された（5.3.5.3-10-Glucose Metabolism Report）。

B2107 試験

B2107 試験は、健康被験者を対象に SOM SC を単回又は反復投与したときの血糖、インスリン、グルカゴンプロファイルに対する影響を検討することを目的とした、単一施設、非盲検、用量漸増試験である。空腹時に SOM SC を投与した結果、インスリン及びグルカゴンは減少し、血糖値は増加した。なお、食後 SOM SC 投与時のインスリンの減少は、空腹時投与時と比べて小さかった。また、Day 7 の SOM の血糖に対する影響は、Day 1 と比べて小さかった（5.3.4.1-5-B2107 試験）。

B2216 試験

B2216 試験は、健康被験者を対象に SOM SC を投与したときのインスリン分泌及び糖代謝に対する影響を検討することを目的とした、単一施設、ランダム化、二重盲検、第 II 相試験である。B2216 試験の結果、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 insulintropic peptide (GIP)] の分泌が減少することによって高血糖が発現することが示唆された（5.3.4.1-4-B2216 試験）。

B2124 試験

B2124 試験は、健康被験者を対象に SOM SC 投与時の高血糖の管理のための糖尿病治療薬の影響を検討することを目的とした、単一施設、ランダム化、非盲検、第 I 相試験である。B2124 試験の結果、インクレチン製剤（GLP-1 アナログ、DPP-4 阻害剤など）が SOM SC 投与時の高血糖の管理に最も有効であった（5.3.4.1-3-B2124 試験）。

2.1.5.2.2 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

(1) C2305 試験（クロスオーバー前）

1) 有害事象

データカットオフ日データセット A*までの C2305 試験クロスオーバー前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、また、糖尿病で 3 名、高血糖で 2 名、グリコヘモグロビン増加及び 2 型糖尿病で各 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、薬物治療又は非薬物治療、入院により管理可能であり、治験薬の投与継続が可能であった (Table 2-27, 5.3.5.1-1-C2305 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

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% (38/49 名), 前糖尿病 65.6% (42/64 名), 耐糖能異常なし 51.9% (28/54 名), 以下同順], オクトレオチド LAR 群 [36.1% (22/61 名), 19.4% (12/62 名), 13.0% (6/46 名)] と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%)] (5.3.5.1-1- C2305 試験 Appendix J -Table 2.1-23_GCP)。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 (5.3.5.1-1- C2305 試験 Appendix J -Table 2.1-27_GCP)。

データカットオフ日データセット B*までの C2305 試験クロスオーバー前の高血糖関連事象発現率は、SOM LAR 群で 65.3% (109/167 名) であり、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 2-27)。

Table 2-27 高血糖関連事象 (C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, 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*		データセット B*
	SOM LAR N=167 n(%)	オクトレオチド LAR N=169 n(%)	SOM LAR N=167 n(%)
高血糖関連事象	108(64.7)	40(23.7)	109(65.3)
高血糖	53(31.7)	17(10.1)	54(32.3)
糖尿病	37(22.2)	8(4.7)	38(22.8)
血中ブドウ糖増加	17(10.2)	6(3.6)	18(10.8)
2 型糖尿病	11(6.6)	0	11(6.6)
グリコヘモグロビン増加	10(6.0)	5(3.0)	11(6.6)
低血糖症	9(5.4)	10(5.9)	10(6.0)
空腹時血中ブドウ糖不良	7(4.2)	0	7(4.2)
耐糖能障害	3(1.8)	1(0.6)	3(1.8)
糖尿	1(0.6)	0	2(1.2)
糖尿病性高血糖昏睡	1(0.6)	0	1(0.6)
血中ブドウ糖異常	0	1(0.6)	0

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-5.1.1_GCP, Table 14.3.1-5.1.1E1_GCP

2) 臨床検査

FPG 及び HbA1c の Shift table

データカットオフ日データセット A*までの C2305 試験クロスオーバー前では、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、オクトレオチド LAR 群と比べて SOM LAR 群の方が高かった。また、FPG が「 ≥ 126 mg/dL」の被験者の割合は、SOM LAR 群でベースライン [SOM LAR 群 4.2% (7/167 名), オクトレオチド LAR 群 9.5% (16/169 名), 以下同順] と比べて最終評価時 (23.4%, 10.1%) に増加した (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.10.1_GCP)。HbA1c が「 $\geq 8\%$ 」の被験者の割合も、いずれの群もベースライン (0%, 1.2%) と比べて最終評価時 (6.0%, 3.0%) に増加し、増加の割合は SOM LAR 群の方が大きかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.11.1_GCP)。

FPG 及び HbA1c の推移

FPG 及び HbA1c の平均値は、SOM LAR 群では投与 3 ヶ月後時点でベースラインと比べて増加しており、投与 6 から投与 25 ヶ月後までわずかに減少した (Figure 2-1, Figure 2-2)。

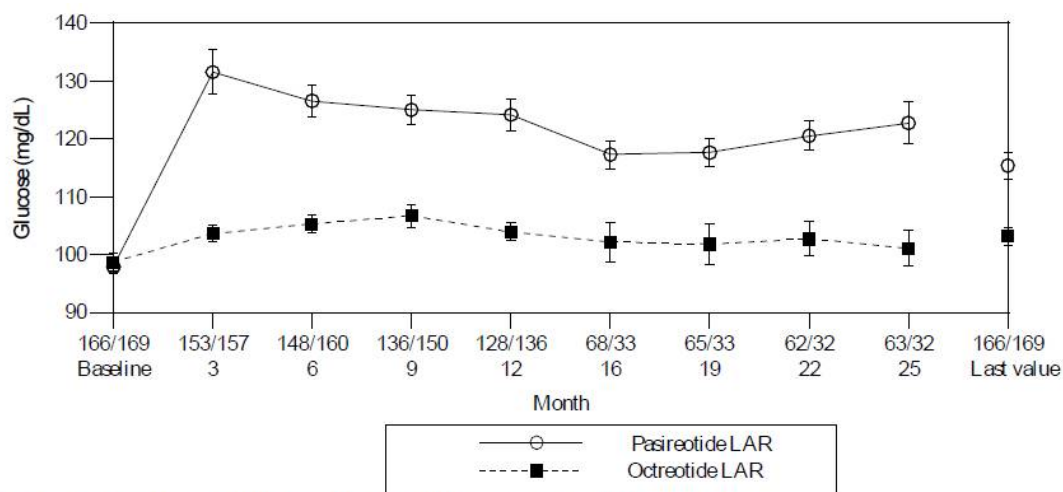
ベースラインの糖尿病 Status 別では、SOM LAR 群の最終評価時の FPG 及び HbA1c のベースラインからの変化量の平均値は、糖尿病 Status 別で同程度 (FPG : 糖尿病 21.5 mg/dL, 前糖尿病 14.0 mg/dL, 耐糖能異常なし 18.6 mg/dL, 以下同順, HbA1c : 0.88%, 0.65%, 0.77%) であった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.13.1_GCP, Table 14.3-2.15.1_GCP)。FPG 及び HbA1c の平均値の推移は、いずれのベースラインの糖尿病 Status 別も全体と同様に、投与 3 ヶ月後時点でベースラインと比べて増加しており、投与 6 から投与 25 ヶ月後までわずかに減少した (Figure 7-1, Figure 7-2)。

SOM LAR 群で FPG 又は HbA1c 異常が認められてから 10 週以内に糖尿病治療薬を開始又は変更した被験者では、それ以外の被験者と比べ、投与開始後に FPG の平均値が増加したが、その後投与期間を通して減少した (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 3.1-76_GCP)。

投与 12 ヶ月後の奏効 status 別では、SOM LAR 群の FPG の平均値は、投与 3 ヶ月後までは奏効例と比べて非奏効例のほうが高値でその後は同程度で推移し (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Figure 3.1-9_GCP), HbA1c の平均値の推移は投与期間を通じて奏効例と比べて非奏効例のほうが高値で推移した (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Figure 3.1-5_GCP)。

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 (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 3.1-78_GCP, Table 3.1-79_GCP)。

Figure 2-1 FPG の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, クロスオーバー前)



The numbers xx/xx at the bottom are the numbers of patients in pasireotide/octreotide treatment group.

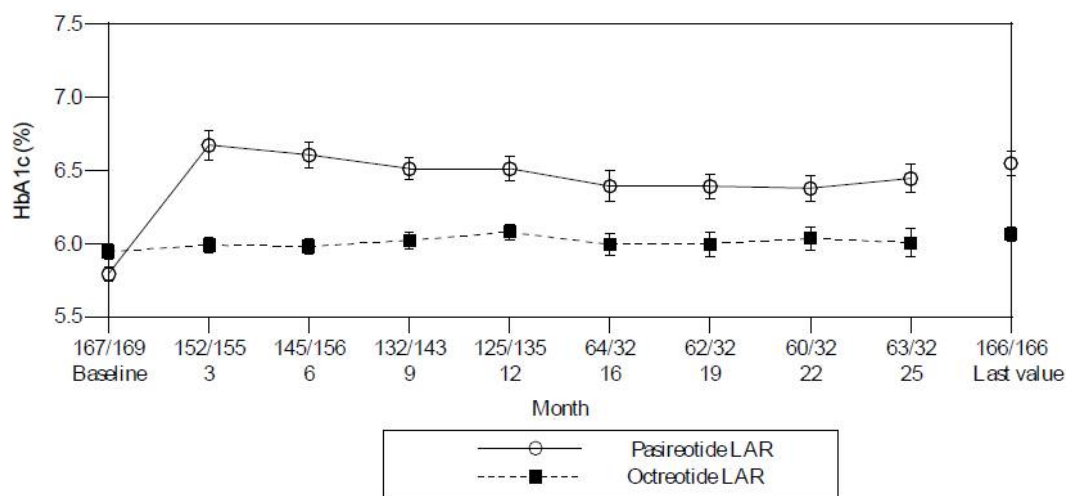
Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Figure 14.3-1.1_GCP

平均値±SE

C2305 試験はデータカットオフ日データセット A*

X 軸の xx/xx は、各評価時点の SOM LAR /オクトレオチド LAR 群の被験者数

Figure 2-2 HbA1c の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, クロスオーバー前)



The numbers xx/xx at the bottom are the numbers of patients in pasireotide/octreotide treatment group.

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Figure 14.3-2.1_GCP

平均値±SE

C2305 試験はデータカットオフ日データセット A*

X 軸の xx/xx は、各評価時点の SOM LAR /オクトレオチド LAR 群の被験者数

初回 FPG 又は HbA1c 異常発現までの期間

初回 FPG 異常 (≥ 126 mg/dL) 又は HbA1c 異常 ($\geq 6.5\%$) 発現までの期間の中央値は、SOM LAR 群 (57.0 日) の方がオクトレオチド LAR 群 (225.0 日) と比べて短く、ベースラインの糖尿病 Status 別では、SOM LAR 群 (前糖尿病 56.0 日, 耐糖能異常なし 91.0 日, 以下同順), オクト

レオチド LAR 群（169.5 日，256.0 日）ともに，前糖尿病のほうが耐糖能異常なしと比べて短かった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.16.1_GCP）。

治験薬投与開始後に新たに糖尿病治療薬投与を開始した被験者の割合は，オクトレオチド LAR 群と比べて SOM LAR 群で多かった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 3.1-53_GCP）。

糖尿病治療薬投与開始までの期間の中央値も同様に，SOM LAR 群（123.0 日）の方がオクトレオチド LAR 群（281.0 日）と比べて短く，また，ベースラインの糖尿病 Status 別では，SOM LAR 群（前糖尿病 89.5 日，耐糖能異常なし 171.0 日，以下同順），オクトレオチド LAR 群（143.0 日，348.5 日）ともに，前糖尿病のほうが耐糖能異常なしと比べていずれの群も短かった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.16.1_GCP）。ただし，オクトレオチド LAR 群で新たに糖尿病治療薬を開始した被験者は少なく，結果の解釈には留意が必要である。

2.1.5.2.3 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者

(1) C2402 試験

1) 有害事象

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 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，また，高血糖で 4 名（SOM LAR 40 mg 群 1 名，SOM LAR 60 mg 群 3 名，以下同順），糖尿病で 2 名（1 名，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，薬物治療又は非薬物治療，入院により管理可能であり，治験薬の投与継続が可能であった（Table 2-28，5.3.5.1-2-C2402 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

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，SOM LAR 60 mg 群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 40 mg 群 [糖尿病 71.1%（32/45 名），前糖尿病 70.0%（7/10 名），耐糖能異常なし 37.5%（3/8 名），以下同順]，SOM LAR 60 mg 群 [70.3%（26/37 名），50.0%（6/12 名），46.2%（6/13 名）]，対照群 [21.7%（10/46 名），55.6%（10/18 名），0%（0/2 名）]}，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%），対照群（0%，0%，0%）]（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3.1-6.1）。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（5.3.5.3-14-EU-RMP Annex 12）。

データカットオフ日データセット B*までの C2402 試験の高血糖関連事象発現率は、SOM LAR 40 mg 群で 74.6% (47/63 名) , SOM LAR 60 mg 群で 69.4% (43/62 名) であり、投与期間延長に伴う発現率の著しい増加は認められなかった (Table 2-28)。

**Table 2-28 高血糖関連事象 (C2402 試験, SAF, コア期, クロスオーバー前)
(C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後)**

	C2402 試験			C2305 試験			
	コア期			データセット B*		データセット A*	データセット B*
	SOM LAR 40 mg N=63 n (%)	SOM LAR 60 mg N=62 n (%)	対照 N=66 n (%)	SOM LAR 40 mg N=63 n (%)	SOM LAR 60 mg N=62 n (%)	オクトレオチド LAR→SOM LAR N=79 n (%)	オクトレオチド LAR→SOM LAR N=79 n (%)
高血糖関連事象	42 (66.7)	38 (61.3)	20 (30.3)	47 (74.6)	43 (69.4)	54 (68.4)	59 (74.7)
高血糖	21 (33.3)	19 (30.6)	9 (13.6)	24 (38.1)	22 (35.5)	25 (31.6)	27 (34.2)
糖尿病	13 (20.6)	16 (25.8)	5 (7.6)	14 (22.2)	16 (25.8)	14 (17.7)	18 (22.8)
血中ブドウ糖増加	3 (4.8)	4 (6.5)	0	3 (4.8)	6 (9.7)	8 (10.1)	8 (10.1)
低血糖症	2 (3.2)	4 (6.5)	0	4 (6.3)	6 (9.7)	7 (8.9)	7 (8.9)
耐糖能障害	2 (3.2)	3 (4.8)	4 (6.1)	2 (3.2)	4 (6.5)	5 (6.3)	5 (6.3)
2型糖尿病	0	3 (4.8)	1 (1.5)	0	3 (4.8)	3 (3.8)	5 (6.3)
グリコヘモグロビン増加	0	2 (3.2)	0	0	3 (4.8)	7 (8.9)	9 (11.4)
コントロール不良の糖尿病	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0
耐糖能低下	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	0
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (1.6)	0	1 (1.5)	2 (3.2)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
尿中ケトン体陽性	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0
血中ブドウ糖異常	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
糖尿	0	0	0	0	0	1 (1.3)	2 (2.5)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
ケトン尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)

Source : 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3.1-5.1, 5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3.1-5.1.2, 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-5.1.2_GCP, Table 14.3.1-5.1.2E1_GCP

2) 臨床検査

FPG 及び HbA1c の Shift table

C2402 試験コア期では、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。また、FPG が「 ≥ 126 mg/dL」の被験者の割合は、いずれの群もベースライン [SOM LAR 40 mg 群 11.1% (7/63 名) , SOM LAR 60 mg 群 16.1% (10/62 名) , 対照群 21.2% (14/66 名) , 以下同順] と比べて最終評価時 (36.5%, 61.3%, 25.8%) に増加したが、増加の割合は SOM LAR 群の方が大きかった (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3-2.25) 。HbA1c が「 $\geq 8\%$ 」の被験者の割合も、いずれの群もベースライン (0%, 0%, 0%) と比べて最終評価時点 (15.9%,

24.2%, 1.5%) で増加したが、増加の割合は SOM LAR 群の方が大きかった (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3-2.27)。

FPG 及び HbA1c の推移

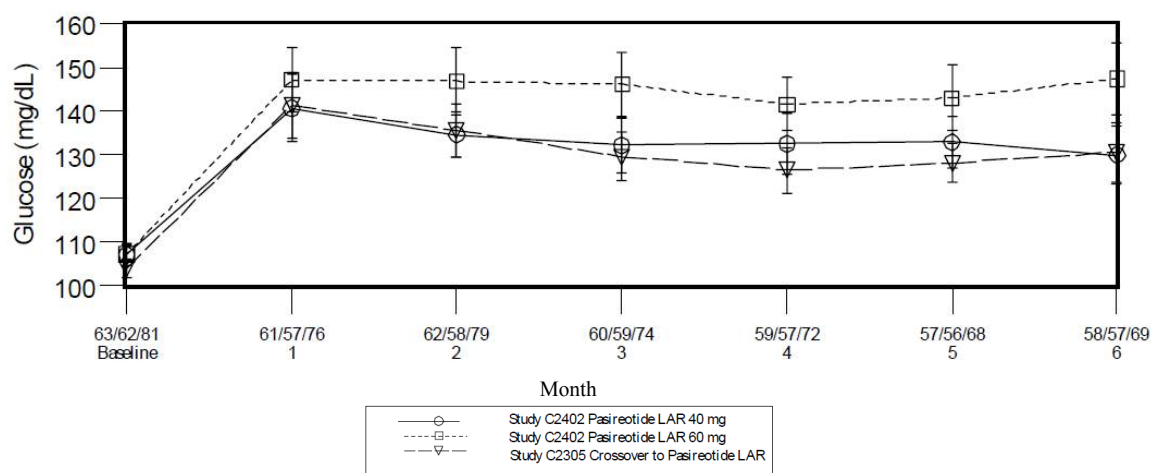
FPG の平均値は、SOM LAR 群では投与 1 ヶ月後でベースラインと比べて増加しており、以後投与 2 から 6 ヶ月後までにわずかに減少した (Figure 2-3)。また、HbA1c の平均値も SOM LAR 群では投与 3 ヶ月後時点でベースラインと比べて増加しており、以後投与 6 ヶ月後まではほぼ一定で推移した (Figure 2-4)。SOM LAR 投与後の FPG 及び HbA1c の平均値は、いずれの時点も、SOM LAR 40 mg 群と比べて 60 mg 群の方が高値で推移した。

SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群で FPG 又は HbA1c 異常が認められてから 10 週以内に糖尿病治療薬を開始又は変更した被験者では、それ以外の被験者と比べ、投与開始後に FPG の平均値が増加したが、その後投与期間を通して減少した (5.3.5.3-7-Table 5.1-33)。

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 (5.3.5.3-7-Table 5.1-22, Table 5.1-23), 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 (Figure 7-3, Figure 7-4)。

投与 24 週後の奏効 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、非奏効例の方が奏効例と比べて高かった (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3-2.32, Table 14.3-2.33)。

Figure 2-3 FPG の推移 (C2402 試験, SAF, コア期) (C2305 試験, CAS, クロスオーバー後)



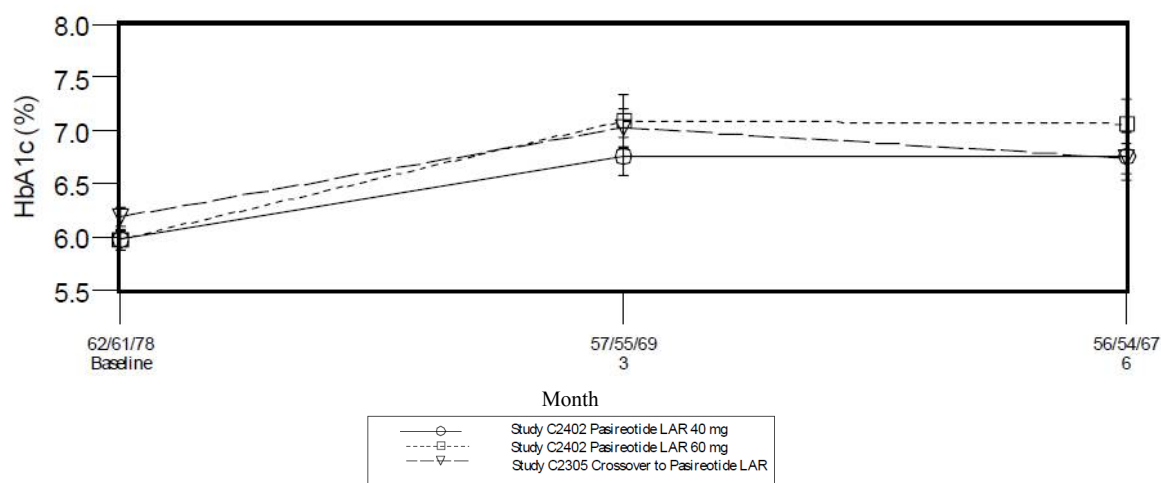
Source : 5.3.5.3-7-Figure 6.1-1

平均値±SE

C2305 試験はデータカットオフ日データセット A*

X 軸の xx/xx/xx は、各評価時点の C2402 試験の SOM LAR 40 mg 群/C2402 試験の SOM LAR 60 mg 群/C2305 試験オクトレオチド LAR → SOM LAR 群の被験者数

Figure 2-4 HbA1c の推移 (C2402 試験, SAF, コア期) (C2305 試験, CAS, クロスオーバー後)



Source : 5.3.5.3-7-Figure 6.1-2

平均値±SE

C2305 試験はデータカットオフ日データセット A*

X 軸の xx/xx/xx は、各評価時点の C2402 試験の SOM LAR 40 mg 群/C2402 試験の SOM LAR 60 mg 群/C2305 試験オクトレオチド LAR →SOM LAR 群の被験者数

(2) C2305 試験 (クロスオーバー後)

1) 有害事象

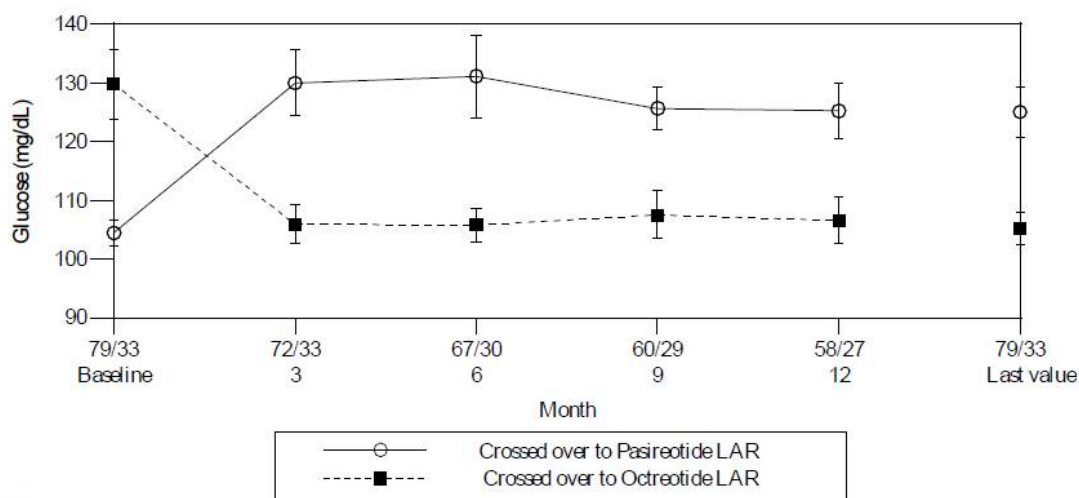
C2305 試験クロスオーバー後のオクトレオチド LAR→SOM LAR 群での高血糖関連事象の発現率はデータカットオフ日データセット A*までに 68.4% (54/79 名), データセット B*までに 74.7% (59/79 名) で認められた (Table 2-28)。PT 別では、高血糖の発現率が最も多く、次いで糖尿病の順であったが、ほとんどの高血糖関連事象は Grade 1 又は 2 であった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-5.1.2E1_GCP)。

2) 臨床検査

C2305 試験クロスオーバー後のオクトレオチド LAR→SOM LAR 群での、FPG が「 ≥ 126 mg/dL」の割合及び HbA1c が「 $\geq 8\%$ 」の割合は、データカットオフ日データセット A*まででそれぞれ 38.0% (30/79 名) 及び 15.2% (12/79 名), データセット B*まででそれぞれ 32.9%及び 17.7%に認められた (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.10.2_GCP, Table 14.3-2.11.2_GCP, Table 14.3-2.10.2E1_GCP, Table 14.3-2.11.2E1_GCP)。

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 (Figure 2-5, Figure 2-6)。

Figure 2-5 FPG の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後)



The numbers xx/xx at the bottom are the numbers of patients in pasireotide/octreotide treatment group.

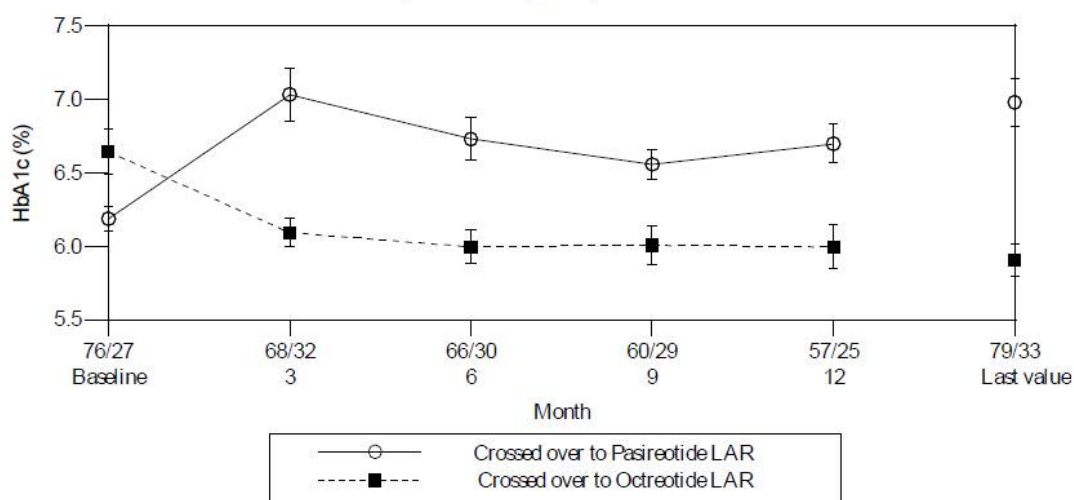
Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Figure 14.3-1.2_GCP

平均値±SE

C2305 試験はデータカットオフ日データセット A*

X 軸の xx/xx は、各評価時点のオクトレオチド LAR→SOM LAR 群 / SOM LAR→オクトレオチド LAR 群の被験者数

Figure 2-6 HbA1c の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後)



The numbers xx/xx at the bottom are the numbers of patients in pasireotide/octreotide treatment group.

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Figure 14.3-2.2_GCP

平均値±SE

C2305 試験はデータカットオフ日データセット A*

X 軸の xx/xx は、各評価時点のオクトレオチド LAR→SOM LAR 群 / SOM LAR→オクトレオチド LAR 群の被験者数

2.1.5.2.4 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

(1) C1202 試験

1) 有害事象

C1202 試験の高血糖関連事象の発現率は、コア期に 69.7% (23/33 名) , 全投与期で 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 (被験者 0119/00002) , 糖尿病 (被験者 0114/00001) 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、薬物治療又は非薬物治療、入院により管理可能であり、治験薬の投与継続が可能であった (5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 16.2.7-1) 。なお、重篤な高血糖関連事象を発現した 3 名 [高血糖 2 名 (被験者 0125/00002, 被験者 0131/00001) , 糖尿病 1 名 (被験者 0119/00001)] , 高血糖関連事象により治験薬投与中止に至った 1 名 [糖尿病 (被験者 0114/00001)] はベースライン時に糖尿病を合併していた (5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 16.2.4-3) 。

Table 2-29 高血糖関連事象（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
	n (%)	n (%)
高血糖関連事象	23(69.7)	25(75.8)
高血糖	14(42.4)	15(45.5)
糖尿病	8(24.2)	8(24.2)
耐糖能障害	4(12.1)	4(12.1)
血中ブドウ糖増加	1(3.0)	2(6.1)

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3.1-8.1.2

2) 臨床検査

FPG が「 ≥ 126 mg/dL」の被験者の割合は、コア期最終評価時点 [39.4% (13/33 名)] でベースライン [15.2% (5/33 名)] と比べて増加し、また、HbA1c が「 $\geq 8\%$ 」の被験者の割合も、コア期最終評価時点 [21.2% (7/33 名)] でベースライン (0%) と比べて増加した。なお、HbA1c がベースライン「 $<5.7\%$ 」からコア期最終評価時に「 $\geq 8\%$ 」へ悪化した被験者はいなかった (Table 2-30)。

FPG の中央値は、投与 1 ヶ月後時点でベースラインと比べて増加しており、以後ほぼ一定で推移した (Table 2-31)。また、HbA1c の中央値も投与 3 ヶ月後時点でベースラインと比べて増加しており、以後ほぼ一定で推移した (Table 2-32)。

Table 2-30 FPG, HbA1c の Shift table (C1202 試験, SAF, コア期)

項目	Baseline		Last available value			Missing
	n (%)		<100 mg/dL n (%)	100-<126 mg/dL n (%)	≥ 126 mg/dL n (%)	
FPG N=33	<100 mg/dL	11 (33.3)	0	9 (27.3)	2 (6.1)	0
	100-<126 mg/dL	17 (51.5)	0	9 (27.3)	8 (24.2)	0
	≥ 126 mg/dL	5 (15.2)	0	2 (6.1)	3 (9.1)	0
	Total	33 (100)	0	20 (60.6)	13 (39.4)	0

項目	Baseline		Last available value			
	n (%)		<5.7% n (%)	5.7-<6.5% n (%)	6.5-<8% n (%)	$\geq 8\%$ n (%)
HbA1c N=33	<5.7%	9 (27.3)	1 (3.0)	5 (15.2)	3 (9.1)	0
	5.7-<6.5%	15 (45.5)	0	6 (18.2)	6 (18.2)	3 (9.1)
	6.5-<8%	9 (27.3)	0	1 (3.0)	4 (12.1)	4 (12.1)
	$\geq 8\%$	0	0	0	0	0
	Total	33 (100)	1 (3.0)	12 (36.4)	13 (39.4)	7 (21.2)

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3-8.3, Table 14.3-9.3

ADA カテゴリーに基づく、ベースラインとコア期の最終評価時（コア期の最後の測定値）の Shift table

Table 2-31 FPG の推移（C1202 試験, SAF, コア期）

時点	実測値					変化量			
	n	Mean	SD	Median	Min, Max	Mean	SD	Median	Min, Max
Baseline	33	109.2	17.23	107	86, 154	-	-	-	-
Month 1	33	149.3	69.9	134.0	106, 494	40.1	65.62	22.0	-7, 381
Month 2	33	145.9	58.4	132.0	106, 426	36.7	56.4	26.0	-22, 313
Month 3	32	136.0	40.36	126.5	101, 303	26.3	39.92	18.0	-49, 189
Month 4	30	134.2	36.02	126.0	93, 287	24.4	35.88	19.5	-48, 174
Month 5	31	132.3	22.92	131.0	96, 189	22.8	21.42	25.0	-51, 76
Month 6	30	133.4	25.06	131.5	99, 214	25.3	22.25	25.0	-22, 90
Month 7	30	134.9	30.4	125.5	104, 220	26.9	25.13	20.5	-14, 93
Month 8	29	134.8	35.85	129.0	103, 290	27.0	32.43	20.0	-13, 177
Month 9	29	136.2	33.1	130.0	95, 230	28.4	28.87	24.0	-17, 107
Month 10	29	135.1	27.88	125.0	97, 189	27.3	22.06	27.0	-7, 76
Month 11	29	135.4	30.19	125.0	97, 218	27.6	26.32	24.0	-15, 117
Month 12	32	135.0	23.92	128.5	100, 197	27.2	18.12	23.5	3, 83

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3-10.1

単位 : mg/dL

Table 2-32 HbA1c の推移（C1202 試験, SAF, コア期）

時点	実測値					変化量			
	n (%)	Mean	SD	Median	Min, Max	Mean	SD	Median	Min, Max
Baseline	33	6.07	0.63	6	5.1, 7.8	-	-	-	-
Month 3	32	7.13	1.328	6.8	5.4, 12.0	1.07	1.16	0.8	-0.2, 5.9
Month 6	30	6.83	0.975	6.55	5.4, 10.4	0.79	0.82	0.6	-0.1, 4.3
Month 9	29	6.99	1.694	6.4	5.5, 14.7	0.95	1.569	0.7	-0.3, 8.6
Month 12	31	7.02	1.139	6.6	5.5, 9.8	0.97	0.994	0.7	-0.2, 3.8

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3-11.1

単位 : %

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（SOM LAR 20 mg 群, 被験者 0114/00001）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（SOM LAR 40 mg 群, 被験者 0119/00002）は、治験薬投与中止によって、FPG は投与前値まで減少し、HbA1c は投与前値までではないものの減少した（5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 16.2.8-9.1, Listing 16.2.8-10.1）。

2.1.5.3 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。

2.1.5.3.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

(1) 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*までの C2305 試験クロスオーバー前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（Table 2-33，5.3.5.1-1-C2305 試験-Listing 16.2.5-1.2，Listing 16.2.7-1.1）。

データカットオフ日データセット B*までの C2305 試験クロスオーバー前の徐脈関連事象発現率は，SOM LAR 群で 16.8% (28/167 名) であり，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 2-33）。

Table 2-33 徐脈関連事象（C2305 試験，GCP 違反除外 SAF，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*		データセット B*
	SOM LAR N=167 n(%)	オクトレオチド LAR N=169 n(%)	SOM LAR N=167 n(%)
徐脈関連事象	25(15.0)	22(13.0)	28(16.8)
洞性徐脈	12(7.2)	7(4.1)	13(7.8)
心電図 QT 延長	8(4.8)	8(4.7)	9(5.4)
第一度房室ブロック	4(2.4)	3(1.8)	5(3.0)
徐脈	4(2.4)	3(1.8)	4(2.4)
心室内伝導障害	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-5.1.1_GCP, Table 14.3.1-5.1.1E1_GCP
伝導障害=心室内伝導障害（MedDRA version の update に伴う）

2.1.5.3.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者

(1) C2402 試験

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（Table 2-34，5.3.5.1-2-C2402 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

データカットオフ日データセット B*までの C2402 試験の徐脈関連事象発現率は、SOM LAR 40 mg 群で 11.1% (7/63 名) , SOM LAR 60 mg 群で 8.1% (5/62 名) であり、投与期間延長に伴う発現率の著しい増加は認められなかった (Table 2-34)。

(2) C2305 試験 (クロスオーバー後)

C2305 試験クロスオーバー後のオクトレオチド LAR→SOM LAR 群での徐脈関連事象の発現率はデータカットオフ日データセット A*までに 6.3% (5/79 名) , データセット B*までに 7.6% (6/79 名) で認められた。PT 別では、心電図 QT 延長の発現率が最も高かった。1 名が Grade 3 の心電図 QT 延長であった以外、いずれの徐脈関連事象も Grade 1 又は 2 であった (Table 2-34, 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-5.1.2E1_GCP)。

Table 2-34 徐脈関連事象 (C2402 試験, SAF, コア期, クロスオーバー前) (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後)

	C2402 試験			C2305 試験			
	コア期			データセット B*		データセット A*	データセット B*
	SOM LAR 40 mg N=63 n (%)	SOM LAR 60 mg N=62 n (%)	対照 N=66 n (%)	SOM LAR 40 mg N=63 n (%)	SOM LAR 60 mg N=62 n (%)	オクトレオチド LAR→SOM LAR N=79 n (%)	オクトレオチド LAR→SOM LAR N=79 n (%)
徐脈関連事象	5 (7.9)	2 (3.2)	0	7 (11.1)	5 (8.1)	5 (6.3)	6 (7.6)
房室ブロック	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0
徐脈	1 (1.6)	1 (1.6)	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
第一度房室ブロック	4 (6.3)	0	0	6 (9.5)	1 (1.6)	0	0
心室内伝導障害	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	2 (3.2)	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (1.6)	2 (2.5)	2 (2.5)
心電図 QT 延長	0	0	0	0	0	3 (3.8)	4 (5.1)
心電図 PR 短縮	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Source : 5.3.5.1-2-C2402 試験- Table 14.3.1-5.1, 5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3.1-5.1.2, 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-5.1.2_GCP, Table 14.3.1-5.1.2E1_GCP
伝導障害=心室内伝導障害 (MedDRA version の update に伴う)

2.1.5.3.3 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

(1) C1202 試験

C1202 試験の徐脈関連事象の発現率はコア期に 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 (5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 16.2.7-1)。

Table 2-35 徐脈関連事象（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
	n (%)	n (%)
徐脈関連事象	4(12.1)	4(12.1)
心電図 QT 延長	3(9.1)	3(9.1)
徐脈	2(6.1)	2(6.1)

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3.1-8.1.2

2.1.5.4 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 延長が認められたことから、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、本項では、有害事象、心電図の結果を包括的に評価した。

2.1.5.4.1 Thorough QT/QTc 試験

B2113 試験

B2113 試験は、健康被験者を対象に SOM SC を MTD で皮下投与したときの心電図再分極への影響を検討することを目的とした、単一施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、2 期、クロスオーバー試験である。本試験は 2 つのパートで構成され、パート 1 で MTD を検討し、パート 2 で SOM SC を MTD (1950 µg bid) で皮下投与したときの心電図再分極への影響を検討した。パート 2 の結果、QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量の SOM SC とプラセボの差は、投与 2 時間後 (17.5 msec) が最も大きく、SOM SC とプラセボの差の 95%CI の上限は投与 1, 1.5 及び 2 時間後でいずれも 10 msec を上回っており、SOM SC の MTD 投与の QTcF 間隔への影響は否定できなかった (5.3.4.1-1-B2113 試験)。

B2125 試験

B2125 試験は、健康被験者を対象に、SOM SC (臨床用量 : 600 µg bid, MTD 1950 µg bid) を皮下投与したときの QTcI 間隔への影響を評価することを目的とした、単一施設、ランダム化、盲検、プラセボ及び実薬対照 (モキシフロキサシン)、クロスオーバーの QT/QTc 試験である。

主要評価項目である QTcI 間隔のベースラインからの平均変化量の SOM SC とプラセボの差は、SOM SC 600 µg bid 投与、1950 µg bid 投与ともに、投与 2 時間後が最も大きく、プラセボとの差の平均値 (90%CI) は SOM SC 600 µg bid 投与で 13.19 (11.38, 15.01) msec, SOM SC 1950 µg bid 投与では 16.12 (14.30, 17.95) msec であった。SOM SC とプラセボの差の 90%CI の上限がす

すべての検査時点で 10 msec を上回っており、SOM SC の QTcI 間隔への影響は否定できなかった。なお、SOM SC 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。

QT 延長作用を有する薬物であっても、催不整脈作用を有さない薬物があり、薬物の催不整脈作用は QT 延長の程度だけに関連するものではなく、遺伝性素因、心臓の種々のイオンチャネルに対する作用、自律神経系への影響、及び心臓における空間又は時間的な電気的不均一性などの複数の要因により決定される ([Nielsen et al. 2011], [Kowey and Malik 2007])。これまで、SOM による形態学的な変化 (ST 又は T 波の変化) は認められていないため、空間的な変化はわずかであると考えられるが、SOM による心再分極化の変化は、潜在的に自律神経系への影響により心拍数の変化へと結びつくことが示唆されている ([Garnett et al. 2012])。そこで、探索的に SOM による時間的な催不整脈作用を検討するために、B2125 試験の 24 時間ホルター ECG データを用いて Beat to Beat Restitution 解析により ECG の動態を定量的に解析した。その結果、陽性対照のモキシフロキサシンとは異なり、SOM 投与によって QT 延長が認められた期間中、すべての Restitution parameter が改善した。したがって、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)。

2.1.5.4.2 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

(1) C2305 試験 (クロスオーバー前)

1) 有害事象

データカットオフ日データセット A*までの C2305 試験クロスオーバー前の 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 (Table 2-36, 5.3.5.1-1-C2305 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

データカットオフ日データセット B*までの C2305 試験クロスオーバー前の QT 延長関連事象発現率は、SOM LAR 群で 8.4% (14/167 名) であり、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 2-36)。

2) 心電図

データカットオフ日データセット A*までの C2305 試験クロスオーバー前に 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は SOM LAR 群で 13.5% (22/163 名)、オクトレオチド LAR 群で 15.5% (25/161 名)、「> 480 msec」に該当した被験者の割合はそれぞれ 1.2%、0.6%であり、群間で大きな違いは認められなかった。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はそれぞれ 15.0%, 20.1%, 「> 60 msec」延長した被験者の割合はそれぞれ 1.2%, 0.6%であり, 群間で大きな違いは認められなかった (Table 2-37)。

データカットオフ日データセット B*までの C2305 試験クロスオーバー前では, 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は SOM LAR 群で 16.0% (26/163 名), 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 16.8% (28/167 名)であった (Table 2-37)。

Table 2-36 QT 延長関連事象 (C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, 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*		データセット B*
	SOM LAR N=167 n(%)	オクトレオチド LAR N=169 n(%)	SOM LAR N=167 n(%)
QT 延長関連事象	13(7.8)	11(6.5)	14(8.4)
心電図 QT 延長	8(4.8)	8(4.7)	9(5.4)
失神	4(2.4)	0	4(2.4)
意識消失	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)
心停止	0	1(0.6)	0
心室性不整脈	0	1(0.6)	0

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-5.1.1_GCP, Table 14.3.1-5.1.1E1_GCP

Table 2-37 新たに注目すべき心電図異常を発現した被験者数とその割合 (C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, 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*				データセット B*	
	SOM LAR N=167		オクトレオチド LAR N=169		SOM LAR N=167	
	N'	n (%)	N'	n (%)	N'	n (%)
QTcF (msec)						
New >450	163	22 (13.5)	161	25 (15.5)	163	26 (16.0)
New >480	167	2 (1.2)	167	1 (0.6)	167	2 (1.2)
New >500	167	0 (0.0)	169	0 (0.0)	167	0 (0.0)
Increase from baseline >30	167	25 (15.0)	169	34 (20.1)	167	28 (16.8)
Increase from baseline >60	167	2 (1.2)	169	1 (0.6)	167	2 (1.2)
QTcB (msec)						
New >450	145	42 (29.0)	151	37 (24.5)	145	44 (30.3)
New >480	166	4 (2.4)	168	6 (3.6)	166	4 (2.4)
New >500	167	0 (0.0)	169	1 (0.6)	167	0 (0.0)
Increase from baseline >30	167	35 (21.0)	169	40 (23.7)	167	38 (22.8)
Increase from baseline >60	167	3 (1.8)	169	5 (3.0)	167	3 (1.8)
QT (msec)						
New >450	162	53 (32.7)	159	45 (28.3)	162	58 (35.8)
New >480	167	11 (6.6)	166	11 (6.6)	167	13 (7.8)
New >500	167	3 (1.8)	169	2 (1.2)	167	3 (1.8)
Increase from baseline >30	167	116 (69.5)	169	113 (66.9)	167	119 (71.3)

	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*				データセット B*	
	SOM LAR N=167		オクトレオチド LAR N=169		SOM LAR N=167	
	N'	n (%)	N'	n (%)	N'	n (%)
Increase from baseline >60	167	30 (18.0)	169	24 (14.2)	167	34 (20.4)
PR (msec)						
Increase >25% & PR >200	167	6 (3.6)	169	2 (1.2)	167	7 (4.2)
QRS (msec)						
Increase >25% & QRS >110	167	3 (1.8)	169	1 (0.6)	167	3 (1.8)

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-4.2.1_GCP, Table 14.3-4.2.1E1_GCP

2.1.5.4.3 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者

(1) C2402 試験

1) 有害事象

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。

データカットオフ日データセット B*までに C2402 試験で QT 延長関連事象を発現した被験者は、SOM LAR 40 mg 群で突然死した被験者 1 名であった。当該被験者の詳細は Table 2-17 に示す。

2) 心電図

C2402 試験コア期では、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は SOM LAR 40 mg 群 20.3% (12/59 名)，SOM LAR 60 mg 群 16.9% (10/59 名)，対照群 12.5% (8/64 名)，「> 480 msec」に該当した被験者は SOM LAR 40 mg 群の 1 名だけであった。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はそれぞれ 18.0%，20.0%，21.5%であり，「> 60 msec」延長した被験者はいずれの群もいなかった。

データカットオフ日データセット B*までの C2402 試験の結果、QTcF がベースライン後新たに「> 450 msec」に該当した被験者及びベースラインと比べて「> 30 msec」延長した被験者は、SOM LAR 40 mg 群，60 mg 群ともに増加したが，「> 480 msec」に該当した被験者及び「> 60 msec」延長した被験者は投与期間の延長に伴う増加は認められなかった (Table 2-39)。

(2) C2305 試験 (クロスオーバー後)

1) 有害事象

C2305 試験クロスオーバー後のオクトレオチド LAR→SOM LAR 群での QT 延長関連事象の発現率はデータカットオフ日データセット A*までに 3.8% (3/79 名)，データセット B*までに 5.1% (4/79 名) に認められた。PT 別では、心電図 QT 延長であり、いずれも Grade 1, 2 又は 3 であった (Table 2-38)。

2) 心電図

C2305 試験クロスオーバー後のオクトレオチド LAR→SOM LAR 群での 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はデータカットオフ日データセット A*までに 19.7% (15/76 名) , データセット B*までに 23.7% (18/76 名) , 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それぞれ 29.1%, 32.9%であった (Table 2-39)。

Table 2-38 QT 延長関連事象 (C2402 試験, SAF, コア期, クロスオーバー前) (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後)

	C2402 試験						C2305 試験	
	コア期			データセット B*			データセット A*	データセット B*
	SOM LAR 40 mg N=63 n (%)	SOM LAR 60 mg N=62 n (%)	対照 N=66 n (%)	SOM LAR 40 mg N=63 n (%)	SOM LAR 60 mg N=62 n (%)		オクトレオチド LAR→SOM LAR N=79 n (%)	オクトレオチド LAR→SOM LAR N=79 n (%)
QT 延長関連事象	0	0	0	1 (1.6)	0		3 (3.8)	4 (5.1)
突然死	0	0	0	1 (1.6)	0		0	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	0		3 (3.8)	4 (5.1)

Source : 5.3.5.1-2-C2402 試験- Table 14.3.1-5.1, 5.3.5.3-8-C2402 試験- Table 14.3.1-5.1.2, 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-5.1.2_GCP, Table 14.3.1-5.1.2E1_GCP

Table 2-39 新たに注目すべき心電図異常を発現した被験者数とその割合 (C2402 試験, SAF, コア期, クロスオーバー前) (C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後)

	C2402 試験							
	コア期						データセット B*	
	SOM LAR 40 mg N=63		SOM LAR 60 mg N=62		対照 N=66		SOM LAR 40 mg N=63	SOM LAR 60 mg N=62
	N'	n (%)	N'	n (%)	N'	n (%)	N'	n (%)
QTcF (msec)								
New >450 msec	59	12(20.3)	59	10(16.9)	64	8(12.5)	59	16(27.1)
New >480 msec	61	1 (1.6)	60	0	65	0	61	1(1.6)
New >500 msec	61	0	60	0	65	0	61	0
Increase from baseline >30 msec	61	11(18.0)	60	12(20.0)	65	14(21.5)	61	14(23.0)
Increase from baseline >60 msec	61	0	60	0	65	0	61	0

	C2305 試験			
	データセット A*		データセット B*	
	オクトレオチド LAR→SOM LAR N=79		オクトレオチド LAR→SOM LAR N=79	
	N'	n (%)	N'	n (%)
QTcF (msec)				
New >450 msec	76	15(19.7)	76	18(23.7)
New >480 msec	79	1(1.3)	79	1(1.3)
New >500 msec	79	0	79	0
Increase from baseline >30 msec	79	23(29.1)	79	26(32.9)
Increase from baseline >60 msec	79	1(1.3)	79	1(1.3)

Source : 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3-4.5, Table 14.3-4.6, 5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3-4.5, 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-4.2.2_GCP, Table 14.3-4.2.2E1_GCP

2.1.5.4.4 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

(1) C1202 試験

1) 有害事象

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 (5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 16.2.7-1)。

Table 2-40 QT 延長関連事象 (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 N=33 n (%)	全投与期 N=33 n (%)
QT 延長関連事象	3(9.1)	3(9.1)
心電図 QT 延長	3(9.1)	3(9.1)

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3.1-8.1.2

2) 心電図

コア期に、QTcF がベースライン「 ≤ 450 msec」から新たに「 $> 450 - 480$ msec」, 「 $> 480 - 500$ msec」に該当した被験者の割合はそれぞれ 21.2% (7/33 名), 3.0% (1/33 名) であり, 「 $> 450 - 480$ msec」から新たに「 $> 480 - 500$ msec」に該当した被験者の割合は 3.0% (1/33 名) であった。しかしながら, 「 > 500 msec」となった被験者はいなかった (Table 2-41)。

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は 15.2% (5/33 名) であったが, 「 > 60 msec」延長した被験者はいなかった (Table 2-42)

Table 2-41 QTcF, QTcB, QT の Shift table (C1202 試験, SAF, コア期)

			Worst post-baseline			
Baseline			≤ 450	$> 450 - 480$	$> 480 - 500$	> 500
間隔	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
QTcF (msec)	≤ 450	27 (81.8)	19 (57.6)	7 (21.2)	1 (3.0)	0
	$> 450 - 480$	5 (15.2)	0	4 (12.1)	1 (3.0)	0
	$> 480 - 500$	1 (3.0)	0	1 (3.0)	0	0
	> 500	0	0	0	0	0
	Total	33 (100)	19 (57.6)	12 (36.4)	2 (6.1)	0
QTcB (msec)	≤ 450	26 (78.8)	17 (51.5)	8 (24.2)	1 (3.0)	0
	$> 450 - 480$	4 (12.1)	0	2 (6.1)	2 (6.1)	0
	$> 480 - 500$	3 (9.1)	0	1 (3.0)	2 (6.1)	0

Baseline		Worst post-baseline			
		<= 450	> 450 – 480	> 480 – 500	> 500
間隔	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
> 500	0	0	0	0	0
Total	33 (100)	17 (51.5)	11 (33.3)	5 (15.2)	0
QT (msec)	<= 450	28 (84.8)	15 (45.5)	12 (36.4)	1 (3.0)
	> 450 – 480	4 (12.1)	0	0	1 (3.0)
	> 480 – 500	1 (3.0)	0	0	1 (3.0)
	> 500	0	0	0	0
	Total	33 (100)	15 (45.5)	12 (36.4)	3 (9.1)

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3-12.2

ベースラインとベースライン後の最悪値の Shift table

Table 2-42 **新たに注目すべき心電図異常を発現した被験者数とその割合
(C1202 試験, SAF, コア期)**

		全被験者 N=33	
		Total	n (%)
QTcF (msec)	Increase from baseline > 30	33	5(15.2)
	Increase from baseline > 60	33	0
QTcB (msec)	Increase from baseline > 30	33	6(18.2)
	Increase from baseline > 60	33	2(6.1)
QT (msec)	Increase from baseline > 30	33	16(48.5)
	Increase from baseline > 60	33	3(9.1)
PR (msec)	Increase from baseline > 25% and to a value > 200	33	0
QRS (msec)	Increase from baseline > 25% and to a value > 110	33	0

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3-12.4

2.2 個別有害事象の文章による説明

各試験で認められた、死亡、重篤な有害事象の叙述は、第 5 部の CSR に示す。

3 臨床検査の評価

3.1 血液学的検査

(1) 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

1) 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*

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は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Hb 低値 [SOM LAR 群 : Grade 1 44.7% (59/132 名) , Grade 2 4.2% (7/167 名) , Grade 3 0% , Grade 4 0% , オクトレオチド LAR 群 : Grade 1 34.7% (43/124 名) , Grade 2 4.8% (8/167 名) , Grade 3 1.2% (2/169 名) , Grade 4 0% , 以下同順] 及び白血球数低値 [SOM LAR 群 : 20.8% (30/144 名) , 4.2% (7/167 名) , 0% , 0% , オクトレオチド LAR 群 : 15.2% (23/151 名) , 1.8% (3/166 名) , 0% , 0%] がベースライン後新たに発現又は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 群で高かったが、ほとんどが Grade 1 であった。それ以外の項目は、ベースライン後新たに発現又は悪化した被験者の割合に群間で大きな違いは認められなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.1.1_GCP)。NCI-CTCAE 第 3.0 版で規定のない項目についても、正常範囲に基づく Shift table の結果に群間で大きな違いは認められなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.5.1_GCP)。

データカットオフ日データセット B*

データカットオフ日データセット A*までの結果と同様であり、投与期間の延長に伴う新たな懸念事項は認められなかった。

(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

1) C2402 試験

コア期

ベースラインで認められた血液学的検査項目の異常は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であり、Hb 低値 [SOM LAR 40 mg 群 19.0% (12/63 名) , 60 mg 群 11.3% (7/62 名) , 対照群 27.3% (18/66 名)] 以外の項目では異常であった被験者の割合に群間で違いは認められなかった。また投与後の最悪値でも、ほとんどが Grade 1 又は 2 であり、Hb 低値 (SOM LAR 40 mg 群 23.8% (15/63 名) , 60 mg 群 22.6% (14/62 名) , 対照群 33.3% (22/66 名)) 以外の項目では異常であった被験者の割合に群間で違いは認められなかった (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3-2.10)。

データカットオフ日データセット B*

データカットオフ日データセット B*までのクロスオーバー前（コア期：SOM LAR 40 mg 及び 60 mg 群）の結果は、コア期の結果と同様であり、投与期間の延長に伴う新たな懸念事項は認められなかった（5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3-2.10）。

2) 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*

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は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。ベースライン後 Hb 低値が新たに発現又は悪化した被験者の割合は SOM LAR→オクトレオチド LAR 群と比べてオクトレオチド LAR→SOM LAR 群で高かったが、その他の項目はオクトレオチド LAR→SOM LAR 群で高くなる傾向は認められなかった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.1.2_GCP, Table 14.3-2.5.2_GCP）。

データカットオフ日データセット B*

データカットオフ日データセット B*までの結果は、データカットオフ日データセット A*までの結果と同様であり、投与期間の延長に伴う新たな懸念事項は認められなかった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.1.2E1_GCP）。

(3) 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

1) C1202 試験

コア期（投与 12 ヶ月後）

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は、Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の異常は認められなかった。最も高頻度に認められた異常は Hb 低値 [Grade 0→1（ベースライン→コア期の最悪値、以下同様）：36.4%（12/33 名）、Grade 0→2：3.0%（1/33 名）、Grade 1→2：6.1%（2/33 名）] であった（5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3-3.1.2）。

データカットオフ日データセット C*

継続期に 1 名の被験者（被験者 0119/00001）で Grade 4 の Hb 低値が認められた。当該被験者は投与 3 ヶ月後に Grade 2 の Hb 低値が認められ、投与 15 ヶ月後（Day 435）に Grade 4 となったが、その後の検査（Day 456）で Grade 2 となった（5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 16.2.8-2）。

3.2 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の結果は2.1.5.2項に示す。

3.2.1 肝機能検査

肝機能検査値異常は類薬であるランレオチドでも懸念される安全性の問題であるため、開発中のすべての適応症を対象に 2017 年 12 月までに報告されたすべての臨床試験の安全性情報、文献情報に基づき SOM 投与時の影響を評価した。その結果、SOM SC で健康被験者 3 名、クッシング病患者 1 名に肝機能検査値異常 ($ALT > 3 \times ULN$, 総ビリルビン $\geq 2 \times ULN$) が認められた。健康被験者 2 名及びクッシング病患者 1 名は Hy's Law に該当する肝機能検査値異常が認められた。(5.3.5.3-13-Hepatic reports)。

3.2.1.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

3.2.1.1.1 C2305 試験 (クロスオーバー前)

(1) データカットオフ日データセット A*

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 (Table 3-1)。なお、SOM LAR 群で「 ALT or $AST > 10 \times ULN$ 」に該当した被験者が 1 名認められた。

重篤な肝機能障害を評価するために、 ALT と総ビリルビンを eDISH plot した結果、右上象限 ($ALT > 3 \times ULN$, 総ビリルビン $> 2 \times ULN$) に該当した被験者はいなかった (Figure 3-1)。

なお、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、発現率に群間で違いはなかった (Table 2-24)。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 (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-5.1.1_GCP), 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 (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J- Table 14.3.1-5.5.1_GCP)。

(2) データカットオフ日データセット B*

データカットオフ日データセット B*までの結果は、データカットオフ日データセット A*までの結果と同様であり、投与期間の延長に伴って肝機能検査値異常を発現した被験者の割合が高くなる傾向は認められなかった (Table 3-1)。

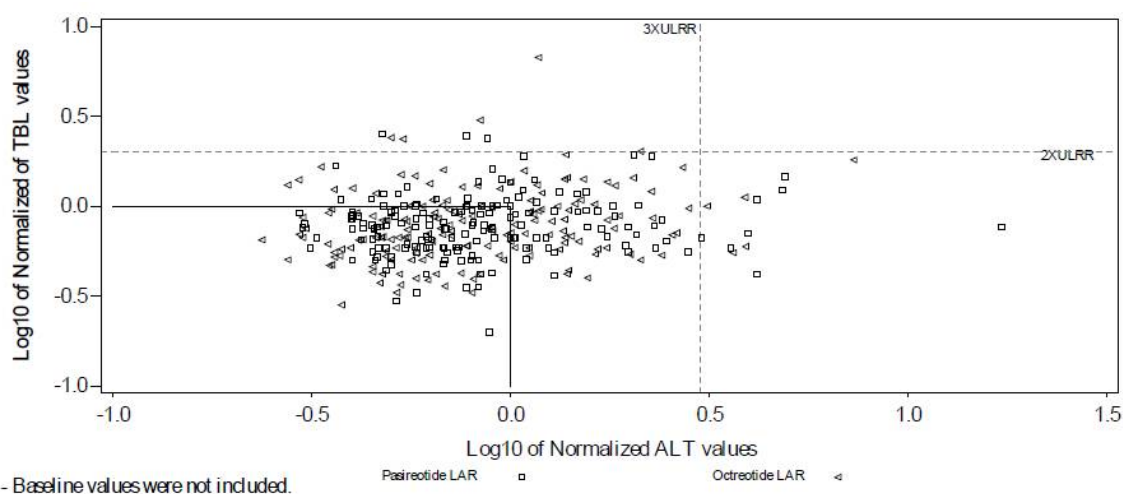
また、肝関連事象発現率も投与期間の延長に伴って増加する傾向は認められなかった (Table 2-24)。

Table 3-1 肝機能検査値異常（C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, 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*		データセット B*
	SOM LAR N=167 n(%)	オクトレオチド LAR N=169 n(%)	SOM LAR N=167 n(%)
ALT or AST >ULN and ≤ 3 xULN	51 (30.5)	62 (36.7)	53 (31.7)
ALT or AST >3xULN	9 (5.4)	5 (3.0)	9 (5.4)
ALT or AST >5xULN	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)
ALT or AST >10xULN	1 (0.6)	0	1 (0.6)
TB>ULN and <2xULN	30 (18.0)	36 (21.3)	30 (18.0)
TB ≥ 2 xULN	3 (1.8)	5 (3.0)	3 (1.8)
Hy's law	0	0	0

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 4.1-1_GCP, Table 4.1-1E1_GCP
Hy's law=ALT or AST > 3xULN and TB ≥ 2 xULN and ALP < 2xULN
TB=総ビリルビン

Figure 3-1 ALT と総ビリルビンの eDISH plot（C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, クロスオーバー前）



Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Figure 3.1-13_GCP
ベースラインの ALT 及び TB は含まない
TB=総ビリルビン

3.2.1.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者

3.2.1.2.1 C2402 試験

(1) コア期

「ALT 又は AST が $> \text{ULN}$, $\leq 3 \times \text{ULN}$ 」に該当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 (Table 3-2)。

なお、肝関連事象発現率は、SOM LAR 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) であった (Table 2-25)。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 (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3.1-5.3), 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 (5.3.5.1-2-C2402 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

(2) データカットオフ日データセット B*

データカットオフ日データセット B*までのクロスオーバー前 (コア期: SOM LAR 40 mg 及び 60 mg 群) の結果は、コア期の結果と同様であり、投与期間の延長に伴う新たな懸念事項は認められなかった (Table 3-2)。

また、肝関連事象発現率も投与期間の延長に伴って増加する傾向は認められなかった (Table 2-25)。

3.2.1.2.2 C2305 試験 (クロスオーバー後)

(1) データカットオフ日データセット A*

「ALT 又は AST が $> \text{ULN}$, $\leq 3 \times \text{ULN}$ 」に該当した被験者の割合は、C2305 試験のクロスオーバー前と比べて高い傾向はなく、また、Hy's Law に該当した被験者もいなかった (Table 3-2)。

なお、肝関連事象発現率は、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 6.3% (5/79 名) であった (Table 2-25)。オクトレオチド LAR→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 (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-5.1.2_GCP), 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 (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-5.5.2_GCP)。

(2) データカットオフ日データセット B*

データカットオフ日データセット A*以降に、「ALT 又は AST が $> 20 \times \text{ULN}$ 」に該当する被験者が 1 名認められた (Table 3-2)。

肝関連事象発現率は投与期間の延長に伴って増加する傾向は認められなかった (Table 2-25)。

**Table 3-2 肝機能検査値異常（C2402 試験, SAF, コア期, クロスオーバー前）
（C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後）**

	C2402 試験					C2305 試験	
	コア期			データセット B*		データセット A*	データセット B*
	SOM LAR 40 mg	SOM LAR 60 mg	対照	SOM LAR 40 mg	SOM LAR 60 mg	オクトレオチド LAR→SOM LAR	オクトレオチド LAR→SOM LAR
	N=63 n (%)	N=62 n (%)	N=66 n (%)	N=63 n (%)	N=62 n (%)	N=79 n (%)	N=79 n (%)
ALT or AST >ULN and ≤ 3xULN	8 (12.7)	9 (14.5)	5 (7.6)	9 (14.3)	11 (17.7)	20 (25.3)	22 (27.8)
ALT or AST >3xULN	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.3)
ALT or AST >5xULN	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.3)
ALT or AST >10xULN	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)
ALT or AST >20xULN	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)
TB>ULN and <2xULN	2 (3.2)	5 (8.1)	1 (1.5)	2 (3.2)	6 (9.7)	10 (12.7)	11 (13.9)
TB ≥ 2xULN	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.5)	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
Hy's law	0	0	0	0	0	0	0

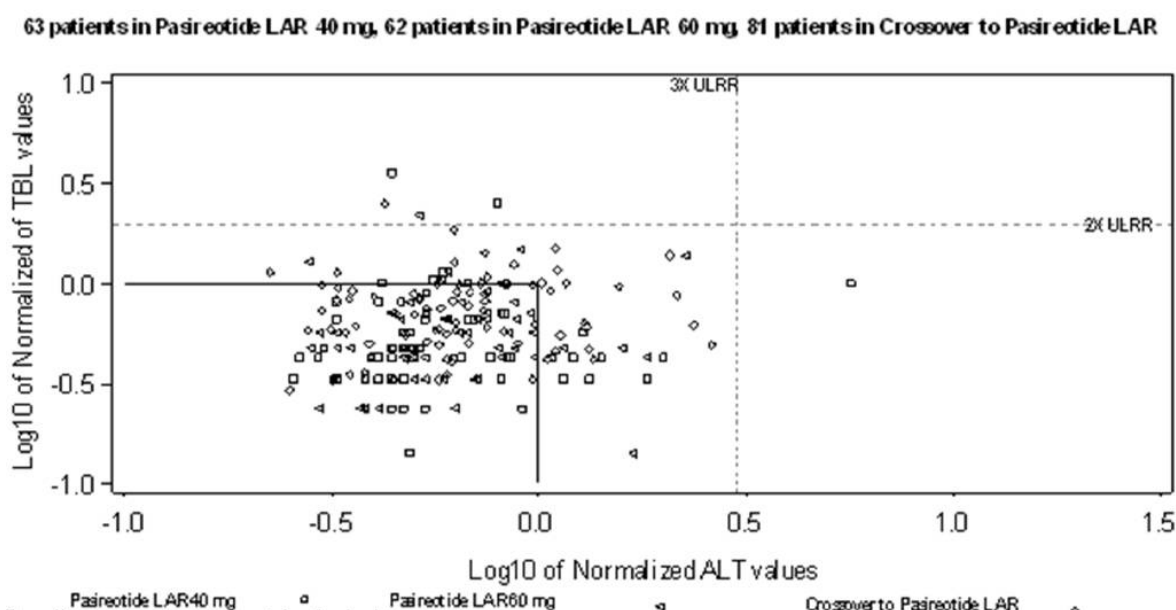
Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 4.1-2_GCP, Table 4.1-2E1_GCP, 5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3-2.23, Table 14.3-2.24, 5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3-2.22.2

Hy's law=ALT or AST > 3xULN and TB ≥ 2xULN and ALP < 2xULN

TB=総ビリルビン

なお、重篤な肝機能障害を評価するために、C2402 試験コア期、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*）を対象に、ALT（最悪値）と総ビリルビン（最悪値）の eDISH plot した結果、右上象限（ALT > 3×ULN，総ビリルビン > 2×ULN）に該当した被験者はいなかった（Figure 3-2）。

Figure 3-2 ALT と総ビリルビンの eDISH plot (C2402 試験, SAF, コア期, クロスオーバー前) (C2305 試験, CAS, クロスオーバー後)



Source : 5.3.5.3-7-Figure 6.1-3

ベースラインの ALT 及び TB は含まない

TB=総ビリルビン

3.2.1.3 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

3.2.1.3.1 C1202 試験

(1) コア期 (投与 12 ヶ月後)

ベースラインで認められた肝機能検査値異常は、ほとんどが Grade 0 又は 1 であった。また、ベースライン後新たに発現又は悪化した肝機能検査値異常は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であり、コア期中に、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、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 高値が認められた以外、新たに Grade 3 又は 4 の検査値異常を発現した被験者はいなかった (5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 14.3.4-1)。

以下に、Grade 3 の肝機能検査異常を発現し、治験を中止した被験者 0129/00002 の詳細を示す。

● 肝機能検査異常：被験者 0129/00002 (64 歳, 男性, 日本人)

本被験者は、先端巨大症の治療として下垂体手術が実施されたが、薬物治療及び放射線治療歴はなかった。試験開始時に糖尿病を合併していた。Day 1 に SOM LAR 20 mg 投与を開始し、Day 29 に Grade 3 の AST 高値及び ALT 高値を示し、Day 57 に肝機能検査異常のため休薬した。その後、被験者の肝機能検査値は低下した (Table 3-3) が、本被験者は SOM LAR 投与を再開することなく、治験を中止した。最終投与日は Day 29 であり、最終投与日から 84 日

後に本被験者の回復が確認された。治験責任医師は、SOM LAR と肝機能検査異常の関連を否定できないと判断した。

Table 3-3 肝機能検査異常を発現した被験者での肝機能検査値の推移（C1202 試験, SAF）

群	被験者番号	年齢/性別/ 人種	検査日 (Day)	AST (U/L)		ALT (U/L)		Bilirubin(total) (μmol/L)		ALP (U/L)		GGT (U/L)	
20 mg	JPN/0129/00002	64/M/As	-27	21		21		10		217		32	
			1	23		19		15		226		27	
			22	57	H G1	82	H G1	17		264		58	
			29	194	H G3	309	H G3	12		405	H G1	151	H G2
			50	133	H G2	240	H G3	10		546	H G1	242	H G2
			57	227	H G3	247	H G3	22 H G1		562	H G1	316	H G3
			71	133	H G2	185	H G2	10		440	H G1	256	H G2
			85	41	H G1	66	H G1	10		308		165	H G2
			113	19		14		—		225		56	

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 16.2.8-5, Listing 16.2.8-8

H : High > ULN, G : Grade, M : 男性, As : アジア人

(2) データカットオフ日データセット C*

継続期に、新たに Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常を発現した被験者はいなかった（5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3-4.1.2）。

3.2.2 血糖関連及び肝機能検査以外の血液生化学的検査

3.2.2.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

3.2.2.1.1 C2305 試験（クロスオーバー前）

(1) データカットオフ日データセット A*

血糖関連及び肝機能検査値以外の項目では、ベースライン後新たに発現又は悪化した項目は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であり、いずれも SOM LAR 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（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.2.1_GCP）。

(2) データカットオフ日データセット B*

データカットオフ日データセット B*までの結果は、データカットオフ日データセット A*までの結果と同様であり、投与期間の延長に伴う新たな懸念事項は認められなかった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.2.1E1_GCP）。

3.2.2.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者

3.2.2.2.1 C2402 試験

(1) コア期

ベースラインで認められた血糖関連及び肝機能検査値以外の検査項目異常は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であり、群間で違いは認められなかった。また投与後の最悪値でも、ほとんどが Grade 1 又は 2 であり、異常があった被験者の割合に群間で違いは認められなかった (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3-2.15)。

(2) データカットオフ日データセット B*

データカットオフ日データセット B*までのクロスオーバー前 (コア期 : SOM LAR 40 mg 及び 60 mg 群) の結果は、コア期の結果と同様であり、投与期間の延長に伴う新たな懸念事項は認められなかった (5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3-2.15)。

3.2.2.2.2 C2305 試験 (クロスオーバー後)

(1) データカットオフ日データセット A*

ベースライン後新たに発現又は悪化した血糖関連及び肝機能検査以外の項目は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であり、その発現率に群間で大きな違いは認められなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.2.2_GCP)。

(2) データカットオフ日データセット B*

データカットオフ日データセット B*までの結果は、データカットオフ日データセット A*までの結果と同様であり、投与期間の延長に伴う新たな懸念事項は認められなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.2.2E1_GCP)。

3.2.2.3 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

3.2.2.3.1 C1202 試験

(1) コア期 (投与 12 ヶ月後)

ベースラインで認められた血糖関連及び肝機能検査値以外の検査値は、ほとんどが Grade 0 又は 1 であった。また、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、コア期に Grade 3 のリパーゼ高値が 2 名に、Grade 3 のナトリウム低値、Grade 3 のカリウム低値、Grade 3 及び 4 の CK 高値が各 1 名に認められた以外、Grade 3 又は 4 に悪化した被験者はいなかった (5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3-4.1.2)。

(2) データカットオフ日データセット C*

継続期に、新たに Grade 3 又は 4 の異常を発現した被験者はいなかった (5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3-4.1.2)。

3.3 尿検査

(1) 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

1) 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*

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は、ほとんどが Grade 1 [SOM LAR 群 14.7% (24/163 名), オクトレオチド LAR 群 14.1% (22/156 名), 以下同順] 又は Grade 2 [3.0% (5/165 名), 4.3% (7/163 名)] であり, Grade 3 [0.6% (1/166 名), 1.2% (2/166 名)] は少なく, いずれも SOM LAR 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 (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.3.1_GCP)

(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

1) C2402 試験

コア期

SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群では, 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はいなかった (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3-2.20)。

2) 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*

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は, Grade 1 [オクトレオチド LAR→SOM LAR 群 13.3% (10/75 名), 以下同様] 又は Grade 2 [2.6% (2/77 名)] であり, Grade 3 の異常は認められなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.3.2_GCP)。

(3) 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

1) C1202 試験

コア期 (投与 12 ヶ月後)

ベースラインの尿蛋白は Grade 0 又は 1 であった。尿蛋白がベースライン後新たに Grade 3 となった被験者はいなかった (5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3-5.1.2)。

データカットオフ日データセット C*

継続期に、尿蛋白が新たに Grade 3 となった被験者はいなかった (5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3-5.1.2)。

3.4 TSH, 遊離 T4, ACTH, コルチゾール

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。

3.4.1 TSH, 遊離 T4

3.4.1.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

3.4.1.1.1 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*

ベースライン時に正常であった被験者の割合は、TSH で SOM LAR 群 87.4% (146/167 名)、オクトレオチド LAR 群 88.8% (150/169 名)、遊離 T4 でそれぞれ 89.2% (149/167 名)、92.3% (156/169 名) であり、群間で同程度であった。ベースラインとクロスオーバー前の最悪値と比較した結果、ベースライン正常からクロスオーバー前の最悪値で低値へ Shift した被験者の割合は、TSH でそれぞれ 9.6% (16/167 名)、7.7% (13/169 名)、遊離 T4 でそれぞれ 2.4% (4/167 名)、9.5% (16/169 名) であった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.7.1_GCP)。

3.4.1.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者

3.4.1.2.1 C2402 試験

コア期

ベースライン時に正常であった被験者の割合は、TSH で SOM LAR 40 mg 群 74.6% (47/63 名)、SOM LAR 60 mg 群 83.9% (52/62 名)、対照群 75.8% (50/66 名) であり、群間で同程度であった。TSH がベースライン正常であった被験者のうちコア期最悪値で低値へ Shift した被験者の割合はそれぞれ 6.4% (3/47 名)、1.9% (1/52 名)、14.0% (7/50 名) であった (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3-2.19)。

3.4.1.2.2 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*

オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で継続期ベースライン時に正常であった被験者の割合は、TSH で 84.8% (67/79 名)、遊離 T4 で 87.3% (69/79 名) であった。継続期ベースライン正常か

ら最悪値で低値へ Shift した被験者の割合は、TSH で 7.6% (6/79 名) , 遊離 T4 で 3.8% (3/79 名) であった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.7.2_GCP)。

3.4.1.3 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

3.4.1.3.1 C1202 試験

コア期 (投与 12 ヶ月後)

ベースライン正常からコア期中の最悪値で低値へ Shift した被験者は TSH が 3 名, 遊離 T4 が 0 名であり, コア期中の最悪値で高値へ Shift した被験者は, TSH, 遊離 T4 が各 2 名であった。また, 継続期に, 新たに TSH がベースライン正常から最悪値で低値へ Shift した被験者が 2 名であった (5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 16.2.8-13)

3.4.2 ACTH

3.4.2.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

3.4.2.1.1 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*

ACTH がベースライン時に正常であった被験者の割合は, SOM LAR 群 83.8% (140/167 名) , オクトレオチド LAR 群 78.7% (133/169 名) であり, 群間で同程度であった。ベースラインとクロスオーバー前の最悪値で比較した結果, ベースライン正常からクロスオーバー前の最悪値で低値へ Shift した被験者の割合はそれぞれ 13.8% (23/167 名) , 10.7% (18/169 名) であった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.7.1_GCP)。

3.4.2.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者

3.4.2.2.1 C2402 試験

コア期

ACTH がベースライン時に正常であった被験者の割合は, SOM LAR 40 mg 群 74.6% (47/63 名) , SOM LAR 60 mg 群 79.0% (49/62 名) , 対照群 80.3% (53/66 名) であり, 群間で同程度であった。ベースライン正常であった被験者のうちコア期最悪値で低値へ Shift した被験者の割合はそれぞれ 17.0% (8/47 名) , 18.4% (9/49 名) , 13.2% (7/53 名) であった (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3-2.19)。

3.4.2.2.2 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*

ACTH がオクトレオチド LAR→SOM LAR 群で継続期ベースライン時に正常であった被験者の割合は、83.5%（66/79 名）であった。継続期ベースライン正常から最悪値で低値へ Shift した被験者の割合は 10.1%（8/79 名）であった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.7.2_GCP）。

3.4.2.3 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

3.4.2.3.1 C1202 試験

コア期（投与 12 ヶ月後）

ACTH がベースライン時に正常であった被験者の割合は 72.7%（24/33 名）であり、ベースライン正常からコア期最悪値で低値へ Shift した被験者の割合は、21.2%（7/33 名）であった（Table 3-4）。

Table 3-4 ACTH の Shift table（C1202 試験, SAF, コア期）

Baseline	Worst post-baseline				
	Low	Normal	High	High & Low	Missing
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Low	5 (15.2)	2 (6.1)	3 (9.1)	0	0
Normal	24 (72.7)	7 (21.2)	15 (45.5)	2 (6.1)	0
High	4 (12.1)	0	0	4 (12.1)	0
Missing	0	0	0	0	0
Total	33 (100)	9 (27.3)	18 (54.5)	6 (18.2)	0

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験- Table 14.3-7.2
正常範囲に基づく、ベースラインとベースライン後の最悪値の shift table

3.4.3 コルチゾール

3.4.3.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

3.4.3.1.1 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*

コルチゾールがベースライン時に正常であった被験者の割合は、SOM LAR 群 74.9%（125/167 名）、オクトレオチド LAR 群 79.9%（135/169 名）であり、群間で同程度であった。ベースラインとクロスオーバー前の最悪値で比較した結果、ベースライン正常からクロスオーバー前の最悪値で低値へ Shift した被験者の割合はそれぞれ 11.4%（19/167 名）、11.8%（20/169 名）であった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.7.1_GCP）。

3.4.3.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者

3.4.3.2.1 C2402 試験

コア期

コルチゾールがベースライン時に正常であった被験者の割合は、SOM LAR 40 mg 群 41.3% (26/63 名)，SOM LAR 60 mg 群 37.1% (23/62 名)，対照群 36.4% (24/66 名) であり，群間で同程度であった。ベースライン正常であった被験者のうちコア期最悪値で低値へ Shift した被験者の割合はそれぞれ 23.1% (6/26 名)，30.4% (7/23 名)，33.3% (8/24 名) であった (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3-2.19)。

3.4.3.2.2 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*

コルチゾールがオクトレオチド LAR→SOM LAR 群で継続期ベースライン時に正常であった被験者の割合は，92.4% (73/79 名) であった。継続期ベースライン正常から最悪値で低値へ Shift した被験者の割合は 2.5% (2/79 名) であった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-2.7.2_GCP)。

3.4.3.3 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

3.4.3.3.1 C1202 試験

コア期 (投与 12 ヶ月後)

コルチゾールがベースライン時に正常であった被験者の割合は 69.7% (23/33 名) であり，ベースライン正常からコア期最悪値で低値へ Shift した被験者の割合は，6.1% (2/33 名) であった (Table 3-5)。

Table 3-5 コルチゾールの Shift table (C1202 試験, SAF, コア期)

Baseline	n (%)	Worst post-baseline				
		Low n (%)	Normal n (%)	High n (%)	High & Low n (%)	Missing n (%)
Low	7 (21.2)	5 (15.2)	2 (6.1)	0	0	0
Normal	23 (69.7)	2 (6.1)	21 (63.6)	0	0	0
High	0	0	0	0	0	0
Missing	3 (9.1)	1 (3.0)	2 (6.1)	0	0	0
Total	33 (100)	8 (24.2)	25 (75.8)	0	0	0

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験- Table 14.3-6.2

正常範囲に基づく，ベースラインとベースライン後の最悪値の shift table

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

(1) 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

1) 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*

体重がベースラインと比べて 10%以上減少した被験者の割合は、オクトレオチド LAR 群 [8.9% (15/169 名)] と比べて SOM LAR 群 [21.6% (36/167 名)] で高かった。その他の項目では臨床的に注目すべきバイタルサイン異常が認められた被験者の割合に群間で大きな違いはなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-3.1.1_GCP)

データカットオフ日データセット B*

データカットオフ日データセット B*までの結果は、データカットオフ日データセット A*までの結果と同様であり、投与期間の延長に伴う新たな懸念事項は認められなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-3.1.1E1_GCP)。

(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

1) C2402 試験

コア期

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 (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3-3.1)。

データカットオフ日データセット B*

データカットオフ日データセット B*までの結果は、データカットオフ日データセット A*までの結果と同様であり、投与期間の延長に伴う新たな懸念事項は認められなかった (5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3-3.1)。

2) 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*

オクトレオチド LAR→SOM LAR 群では、体重がベースラインと比べて 10%以上減少した被験者の割合は 12.7% (10/79 名) であった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-3.1.2_GCP)。

データカットオフ日データセット B*

データカットオフ日データセット B*までの結果は、データカットオフ日データセット A*までの結果と同様であり、投与期間の延長に伴う新たな懸念事項は認められなかった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-3.1.2E1_GCP）。

(3) 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

1) C1202 試験

コア期（投与 12 ヶ月後）

コア期に、臨床的に注目すべき異常に該当した被験者は、心拍数低値が 3 名、拡張期血圧高値 2 名、収縮期血圧高値、拡張期血圧低値、収縮期血圧低値が各 1 名であったが、コア期中継続して異常が認められた被験者はいなかった（5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 14.3-2）。

データカットオフ日データセット C*

継続期に、新たに臨床的に注目すべき異常に該当した被験者はいなかった（5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 14.3-2）。

4.2 心電図

心電図の結果は、2.1.5.4 項に示す。

4.3 胆嚢超音波検査

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、オクトレオチド長期投与時に胆石症が報告されているため、SOM の開発プログラムでは胆嚢超音波検査を実施した。

(1) 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

1) 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*

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の最終評価時で比較した結果、いずれのカテゴリーも群間で同程度であり、最も多く認められた新たな異常（ベースライン No からクロスオーバー前の最終評価時 Yes へ Shift）は、胆石（SOM LAR 群 19.8%，オクトレオチド LAR 群 18.3%，以下同順），次いでスラッジ（10.8%，16.6%）の順であった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-5.2.1_GCP）。また、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の最悪値で比較した結果も、いずれのカテゴリーも群間で同程度であり、最も多く認められた新たな異常（ベースライン No からクロスオーバー前最悪値で Yes へ Shift）はスラッジ，次いで胆石の順であった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 4.1-13_GCP）。

なお、胆石症関連事象発現率は、SOM LAR 群で 37.1% (62/167 名)、オクトレオチド LAR 群で 40.2% (68/169 名) であった (Table 2-24)。また、SOM LAR 群で発現した胆石症関連事象は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であり (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-5.1.1_GCP)、いずれの被験者も治験薬の投与継続が可能であった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-5.5.1)。

データカットオフ日データセット B*

データカットオフ日データセット B*までの結果は、データカットオフ日データセット A*までの結果と同様であり、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高くなる傾向は認められなかった (5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-5.2.1E1_GCP)

また、胆石症関連事象発現率も、投与期間の延長に伴い増加する傾向は認められなかった (Table 2-24)。

(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

1) C2402 試験

コア期

胆嚢超音波検査の結果をベースラインとコア期の最終評価時で比較した結果、いずれのカテゴリも群間で同程度であり、SOM LAR 群で最も多く認められた新たな異常 (ベースライン No からコア期の最終評価時 Yes へ Shift) は、スラッジ (SOM LAR 40 mg 群 7.9%, SOM LAR 60 mg 群 6.5%, 対照群 7.6%, 以下同順)、次いで胆石 (4.8%, 3.2%, 10.6%) の順であった (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3-5.3)。

なお、胆石症関連事象発現率は、SOM LAR 40 mg 群で 12.7% (8/63 名)、60 mg 群で 14.5% (9/62 名)、対照群で 16.7% (11/66 名) であり、群間で同程度であった (Table 2-25)。SOM LAR 群で発現した胆石症関連事象は、すべて Grade 1 又は 2 であり (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3.1-5.1)、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 (5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3.1-5.2)。

データカットオフ日データセット B*

データカットオフ日データセット B*までのクロスオーバー前 (コア期: SOM LAR 40 mg 及び 60 mg 群) の結果は、コア期の結果と同様であり、投与期間の延長に伴う新たな懸念事項は認められなかった (5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3-5.3)。

なお、SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群の胆石症関連事象発現率は、コア期と比べて 10%以上増加したが (Table 2-25)、SOM LAR 60 mg 群の 1 名が Grade 3 の胆嚢炎を発現した以外、いずれも Grade 1 又は 2 であった (5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3.1-5.1.2)。

2) 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*

胆嚢超音波検査の結果をベースラインと最終評価時で比較した結果、最も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（10.1%）、次いでスラッジ（7.6%）の順であった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-5.2.2）。

なお、胆石症関連事象発現率は、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 29.1%（23/79 名）であった（Table 2-25）。オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で発現した胆石症関連事象は、2 名に Grade 3 の胆石症が発現した以外、いずれも Grade 1 又は 2 であり（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-5.1.2_GCP）、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（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-5.5.2_GCP）。

データカットオフ日データセット B*

データカットオフ日データセット B*までの結果は、データカットオフ日データセット A*までの結果と同様であり、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高くなる傾向は認められなかった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-5.2.2E1_GCP）。

また、胆石症関連事象発現率は、投与期間の延長に伴い増加する傾向は認められなかった（Table 2-25）。

(3) 日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者

1) C1202 試験

コア期に、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、継続期に、新たに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 1 名であった（5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 16.2.8-16）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（5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 16.2.7-1）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

外国第 III 相試験 C2305 試験のデータカットオフ日データセット A*までのクロスオーバー前データ、及び C2402 試験コア期データを対象に、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）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。

5.1.1 人口統計学的及びその他の特性

5.1.1.1 性別

5.1.1.1.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

(1) 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*

有害事象

性別の有害事象（SOM LAR 群の全被験者で発現率 10%以上）を Table 5-1 に示す。

SOM LAR 群の性別の有害事象発現率は、男性で 98.8%（80/81 名）、女性で 94.2%（81/86 名）であり、性別で違いは認められなかった。

PT 別では、SOM LAR 群における胆石症、頭痛、疲労の発現率は女性と比べて男性が 10%以上高く、男性と比べて女性で発現率が 10%以上高い事象はなかった

Table 5-1 性別の有害事象（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*

PT	SOM LAR		オクトレオチド LAR	
	男性	女性	男性	女性
	N=81	N=86	N=84	N=85
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
合計	80 (98.8)	81 (94.2)	77 (91.7)	77 (90.6)
下痢	34 (42.0)	30 (34.9)	35 (41.7)	42 (49.4)
高血糖	24 (29.6)	29 (33.7)	5 (6.0)	12 (14.1)
胆石症	30 (37.0)	21 (24.4)	35 (41.7)	29 (34.1)
頭痛	23 (28.4)	15 (17.4)	17 (20.2)	26 (30.6)
糖尿病	14 (17.3)	23 (26.7)	3 (3.6)	5 (5.9)
脱毛症	12 (14.8)	22 (25.6)	12 (14.3)	23 (27.1)
鼻咽頭炎	18 (22.2)	13 (15.1)	19 (22.6)	10 (11.8)
腹痛	13 (16.0)	14 (16.3)	13 (15.5)	28 (32.9)
悪心	10 (12.3)	15 (17.4)	14 (16.7)	24 (28.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (17.3)	9 (10.5)	14 (16.7)	7 (8.2)

PT	SOM LAR		オクトレオチド LAR	
	男性	女性	男性	女性
	N=81 n(%)	N=86 n(%)	N=84 n(%)	N=85 n(%)
関節痛	10 (12.3)	10 (11.6)	10 (11.9)	12 (14.1)
腹部膨満	11 (13.6)	9 (10.5)	8 (9.5)	10 (11.8)
背部痛	12 (14.8)	8 (9.3)	8 (9.5)	9 (10.6)
疲労	16 (19.8)	3 (3.5)	12 (14.3)	6 (7.1)
浮動性めまい	9 (11.1)	9 (10.5)	7 (8.3)	8 (9.4)
嘔吐	8 (9.9)	10 (11.6)	5 (6.0)	9 (10.6)
血中ブドウ糖増加	9 (11.1)	8 (9.3)	5 (6.0)	1 (1.2)

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 2.1-1_GCP

SOM LAR 群の全被験者の発現率が 10%以上の PT を、全被験者での発現率の降順で提示

FPG 及び HbA1c

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、SOM LAR 群、オクトレオチド LAR 群ともに男性と比べて女性の方が高かったが、最終評価時の FPG が「 ≥ 126 mg/dL」、HbA1c が「 $\geq 8\%$ 」の割合は男性と女性で同程度であった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 3.1-19_GCP, Table 3.1-29_GCP）。

5.1.1.1.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者

(1) C2402 試験：コア期

有害事象

性別の有害事象（SOM LAR 40 mg 群又は 60 mg 群の全被験者で発現率 10%以上）をTable 5-2に示す。

SOM LAR 60 mg 群の性別の有害事象は男性と比べて女性で高かったが、40 mg 群では同程度であった。

PT 別では、高血糖の発現率は SOM LAR 60 mg 群では男性と比べて女性で 10%以上高く、下痢の発現率は SOM LAR 40 mg 群、60 mg 群ともに女性と比べて男性が 10%以上高かった。

Table 5-2 性別の有害事象（C2402 試験, SAF, コア期）

PT	SOM LAR 40 mg		SOM LAR 60 mg		対照	
	男性 N=25 n (%)	女性 N=38 n (%)	男性 N=28 n (%)	女性 N=34 n (%)	男性 N=29 n (%)	女性 N=37 n (%)
合計	23 (92.0)	35 (92.1)	22 (78.6)	31 (91.2)	22 (75.9)	27 (73.0)
高血糖	7 (28.0)	14 (36.8)	7 (25.0)	12 (35.3)	3 (10.3)	6 (16.2)
糖尿病	6 (24.0)	7 (18.4)	6 (21.4)	10 (29.4)	2 (6.9)	3 (8.1)
下痢	6 (24.0)	4 (10.5)	7 (25.0)	5 (14.7)	0	3 (8.1)
胆石症	3 (12.0)	3 (7.9)	4 (14.3)	4 (11.8)	2 (6.9)	7 (18.9)
鼻咽頭炎	1 (4.0)	3 (7.9)	2 (7.1)	5 (14.7)	2 (6.9)	0
頭痛	3 (12.0)	6 (15.8)	0	2 (5.9)	2 (6.9)	1 (2.7)

Source : 5.3.5.3-7-C2402 試験-Table 5.1-1

SOM LAR 40 mg 又は 60 mg 群の全被験者の発現率が 10%以上の PT を, SOM LAR 60 mg 群の全被験者での発現率の降順で提示

FPG 及び HbA1c

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, SOM LAR 40 mg 群では女性と比べて男性の方が高く, 60 mg 群では男性と比べて女性の方が高く, 一貫した結果は認められなかった。最終評価時の FPG が「 ≥ 126 mg/dL」, HbA1c が「 $\geq 8\%$ 」の割合も同様に一貫した結果は認められなかった (5.3.5.3-7-C2402 試験-Table 5.1-16, Table 5.1-19)。

5.1.1.2 年齢**5.1.1.2.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者****(1) 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***

65 歳以上の被験者が SOM LAR 群で 8 名と少なく, 年齢間での比較は困難であるため, 年齢別の有害事象発現率のみ Table 5-3 に示す。SOC 別, PT 別の年齢別の有害事象は 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 2.1-5_GCP に, FPG 及び HbA1c の Shift table は 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 3.1-23_GCP 及び Table 3.1-33_GCP に示す。

Table 5-3 年齢別の有害事象（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*

PT	SOM LAR		オクトレオチド LAR	
	< 65 years N=159 n(%)	≥ 65 years N=8 n(%)	< 65 years N=155 n(%)	≥ 65 years N=14 n(%)
合計	153 (96.2)	8 (100)	141 (91.0)	13 (92.9)

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 2.1-5_GCP

5.1.1.2.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者

(1) C2402 試験：コア期

SOM LAR 40 mg 群, 60 mg 群ともに, 65 歳以上の被験者数がそれぞれ 3 名, 8 名と少なく, 年齢間での比較は困難であるため, 年齢別の有害事象発現率のみ Table 5-4 に示す。SOC 別, PT 別の年齢別の有害事象は 5.3.5.3-7-C2402 試験-Table 5.1-3 に, FPG 及び HbA1c の Shift table は 5.3.5.3-7-C2402 試験-Table 5.1-18 及び Table 5.1-21 に示す。

Table 5-4 年齢別の有害事象 (C2402 試験, SAF, コア期)

	SOM LAR 40 mg		SOM LAR 60 mg		対照	
	<65 years N=60	≥ 65 years N=3	<65 years N=54	≥ 65 years N=8	<65 years N=61	≥ 65 years N=5
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Total	55 (91.7)	3 (100)	45 (83.3)	8 (100)	46 (75.4)	3 (60.0)

Source : 5.3.5.3-7-C2402 試験-Table 5.1-3

5.1.1.3 人種

5.1.1.3.1 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者

(1) 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*

その他の人種は複数の人種を含むため, 本項では, 白人とアジア人の比較に注目した。

有害事象

人種別の有害事象 (SOM LAR 群の全被験者で発現率 10%以上) を Table 5-5 に示す。

SOM LAR 群の人種別の有害事象発現率は, 白人で 96.3% (103/107 名), アジア人で 97.4% (38/39 名) であった。

PT 別では, SOM LAR 群の全被験者で発現率 10%以上の事象のうち, 胆石症, 高血糖, 頭痛, 糖尿病, 脱毛症, 鼻咽頭炎, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 背部痛, 腹部膨満, 浮動性めまい, 疲労, 血中ブドウ糖増加は白人と比べてアジア人で 10%以上高かったが, アジア人の被験者数が少なく単純な比較は困難である。

Table 5-5 人種別の有害事象 (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*

PT	SOM LAR			オクトレオチド LAR		
	Caucasian	Asian	Other	Caucasian	Asian	Other
	N=107 n(%)	N=39 n(%)	N=21 n(%)	N=109 n(%)	N=43 n(%)	N=17 n(%)
合計	103 (96.3)	38 (97.4)	20 (95.2)	98 (89.9)	39 (90.7)	17 (100.0)
下痢	38 (35.5)	17 (43.6)	9 (42.9)	46 (42.2)	23 (53.5)	8 (47.1)
高血糖	27 (25.2)	14 (35.9)	12 (57.1)	10 (9.2)	4 (9.3)	3 (17.6)
胆石症	29 (27.1)	15 (38.5)	7 (33.3)	41 (37.6)	15 (34.9)	8 (47.1)

PT	SOM LAR			オクトレオチド LAR		
	Caucasian	Asian	Other	Caucasian	Asian	Other
	N=107 n(%)	N=39 n(%)	N=21 n(%)	N=109 n(%)	N=43 n(%)	N=17 n(%)
頭痛	18 (16.8)	14 (35.9)	6 (28.6)	19 (17.4)	20 (46.5)	4 (23.5)
糖尿病	18 (16.8)	15 (38.5)	4 (19.0)	3 (2.8)	5 (11.6)	0
脱毛症	16 (15.0)	16 (41.0)	2 (9.5)	16 (14.7)	15 (34.9)	4 (23.5)
鼻咽頭炎	14 (13.1)	15 (38.5)	2 (9.5)	15 (13.8)	13 (30.2)	1 (5.9)
腹痛	16 (15.0)	8 (20.5)	3 (14.3)	24 (22.0)	14 (32.6)	3 (17.6)
悪心	13 (12.1)	8 (20.5)	4 (19.0)	26 (23.9)	10 (23.3)	2 (11.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13 (12.1)	9 (23.1)	1 (4.8)	9 (8.3)	8 (18.6)	4 (23.5)
関節痛	15 (14.0)	4 (10.3)	1 (4.8)	15 (13.8)	3 (7.0)	4 (23.5)
腹部膨満	6 (5.6)	12 (30.8)	2 (9.5)	7 (6.4)	10 (23.3)	1 (5.9)
背部痛	10 (9.3)	8 (20.5)	2 (9.5)	14 (12.8)	3 (7.0)	0
疲労	8 (7.5)	8 (20.5)	3 (14.3)	10 (9.2)	8 (18.6)	0
浮動性めまい	8 (7.5)	9 (23.1)	1 (4.8)	9 (8.3)	6 (14.0)	0
嘔吐	12 (11.2)	2 (5.1)	4 (19.0)	7 (6.4)	5 (11.6)	0
血中ブドウ糖増加	7 (6.5)	9 (23.1)	1 (4.8)	2 (1.8)	4 (9.3)	0

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 2.1-3_GCP

SOM LAR 群の全被験者の発現率が 10%以上の PT を、全被験者での発現率の降順で提示

FPG 及び HbA1c

ADA カテゴリーに基づく評価で、SOM LAR 群の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、FPG では白人とアジア人で同程度であった。一方、HbA1c では白人と比べてアジア人でわずかに高かったが、最終評価時の FPG が「 ≥ 126 mg/dL」、HbA1c が「 $\geq 8\%$ 」の割合は白人とアジア人で同程度であった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 3.1-21_GCP, Table 3.1-31_GCP）。

5.1.1.3.2 SSA 前治療でコントロール不良の外国人先端巨大症患者**(1) C2402 試験：コア期**

C2402 試験に組み入れられた被験者はほとんどが白人であり、アジア人、その他の人種の被験者は極端に少なく人種間の比較は困難であるため、人種別の有害事象発現率のみ Table 5-6 に示す。SOC 別、PT 別の年齢別の有害事象は 5.3.5.3-7-C2402 試験-Table 5.1-2 に、FPG 及び HbA1c の Shift table は 5.3.5.3-7- C2402 試験-Table 5.1-17 及び Table 5.1-20 に示す。

Table 5-6 人種別の有害事象（C2402 試験，SAF，コア期）

Race	SOM LAR 40 mg			SOM LAR 60 mg			対照		
	Caucasian	Asian	Other	Caucasian	Asian	Other	Caucasian	Asian	Other
	N=53 n(%)	N=3 n(%)	N=7 n(%)	N=50 n(%)	N=1 n(%)	N=11 n(%)	N=55 n(%)	N=0 n(%)	N=11 n(%)
Total	49 (92.5)	3 (100)	6 (85.7)	42 (84.0)	1 (100)	10 (90.9)	43 (78.2)	0	6 (54.5)

Source : 5.3.5.3-7- C2402 試験-Table 5.1-2

5.2 特別な患者集団

本項では、特別な患者集団として、国内 C1202 試験に組み入れられた下垂体性巨人症の患者での安全性、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者での安全性を検討した B2114 試験、B2126 試験及び B2123 試験の結果を要約する。

5.2.1 下垂体性巨人症

国内 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、Day 1 に SOM LAR 60 mg の投与を開始し、Day 85 に休薬、Day 113 に 40 mg で投与を再開し、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。

当該被験者で発現した有害事象の一覧を Table 5-7 に示す。

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。

Table 5-7 下垂体性巨人症被験者での有害事象一覧 (C1202 試験, SAF)

被験者番号	年齢/性別/ SAE 人種	PT	発現日/ Day	消失日/ Day	継続期間 (days)	Grade	治験薬との関連	処置
JPN/0126/00001	36/M/As	背部痛	-2	9	11	2	否定できる	3
		下痢	2	2	1	1	否定できない	None
		下痢	9	11	3	1	否定できない	None
		鼻漏	14	—	—	1	否定できる	None
		心電図 QT 延長	78	—	—	1	否定できない	None
		脳脊髄液漏	85	225	141	3	否定できない	3,4
		高血糖	85	—	—	1	否定できない	3
		Yes 細菌性髄膜炎	85	126	42	3	否定できない	1,3,5
		肝障害	89	113	25	3	否定できる	None
		徐脈	92	116	25	1	否定できる	None
		網膜剥離	92	—	—	2	否定できない	None
		便秘	93	141	49	1	否定できる	3
		中毒性皮疹	95	103	9	2	否定できる	3
		低カリウム血症	120	124	5	1	否定できる	3
		鼻咽頭炎	195	208	14	2	否定できる	3
		下痢	281	282	2	1	否定できない	None
		歯周炎	296	337	42	2	否定できる	3

Source : 5.3.5.2-1-C1202 試験-Listing 16.2.7-1

処置 : 1 = 投与量の調節/休薬, 2 = 有害事象による治験薬投与中止, 3 = 併用薬投与, 4 = 非薬物療法の実施, 5 = 入院/入院の延長

Day : 投与開始日 (Day 1) からの日数, — : 継続中, M : 男性, As : アジア人

5.2.2 肝機能障害

B2114 試験は、肝機能障害の程度が異なる外国人被験者に対し SOM SC 600 µg を単回皮下投与したときの PK 及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、非盲検試験である。本試験には、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被験者、健康被験者（年齢、性別、体重、BMI でマッチング）を組み入れた。本試験の PK の結果は 2.7.2-2.4.1 項に示す。

有害事象発現率は、健康被験者で 12/15 名（80.0%）、肝機能障害が軽度で 4/6 名（66.7%）、中等度で 4/7 名（57.1%）、重度で 4/6 名（66.7%）であった。なお、重篤な有害事象は、重度の肝機能障害の 2 名に報告された。その内訳は、肝性脳症（Grade 4）、下気道感染（Grade 3）が各 1 名であり、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。

5.2.3 腎機能障害

B2126 試験は、腎機能障害の程度が異なる外国人被験者に対し SOM SC 900 µg を単回皮下投与したときの PK 及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、非盲検試験である。本試験には、eGFR に基づく軽度（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（透析を受けない場合）] の腎機能障害を有する被験者、腎機能が正常（≥ 90 mL/min/1.73 m²）な健康被験者（年齢、性別、体重、BMI、人種でマッチング）を組み入れた。本試験の PK の結果は 2.7.2-2.4.2 項に示す。

有害事象発現率は、健康被験者で 18/22 名（81.8%）、腎機能障害が軽度で 8/8 名（100%）、中等度で 8/8 名（100%）、重度で 6/8 名（75.0%）、末期で 3/4 名（75.0%）であった。なお、重篤な有害事象は、腎機能が正常な健康被験者 1 名にてんかん（Grade 3）が認められたが、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。

5.3 外因性要因

医療習慣又は生活習慣の差異などの外因性要因の影響を評価する解析は実施していない。

5.4 薬物相互作用

In vitro 試験で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を検討した結果、SOM の代謝安定性は高く、CYP450 の基質、阻害薬、及び誘導薬ではなかった。また、臨床用量で 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と示唆された（2.7.2-3.7.1 項）。また、健康被験者を対象に、P-gp の阻害剤であるベラパミルが P-gp の基質である SOM の薬物動態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。SOM SC とベラパミル徐放性製剤の併用投与時に新たな安全性の懸念は認められなかった（5.3.3.4-1-B2127 試験）。

5.5 妊娠及び授乳時の使用

(1) 妊婦

1) 臨床試験

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た。妊娠した被験者の詳細を以下に示す。

- **C2305 試験-被験者 0901/00003 (37 歳, 女性, 白人) : SOM LAR→オクトレオチド LAR 群**
本被験者は、2007 年 10 月に先端巨大症と診断され、先端巨大症の治療として下垂体手術が実施されたが、薬物治療及び放射線の治療歴はなかった。試験開始時に反復流産（1991 年以降）、耐糖能異常、拡張機能障害、肥満、高血圧、喘息、不安障害を合併していた。Day 1（2010 年 12 月 22 日）に SOM LAR 40 mg の投与を開始し、4 回目の投与で効果不十分のため SOM LAR 60 mg へ増量した。本被験者はコア期を完了後、Day 339 に SOM LAR 60 mg で継続期の投与を開始した。Day 365 にオクトレオチド LAR にクロスオーバー後、Day 675 に悪心、倦怠感、月経周期の遅延が認められ、翌日、妊娠が確認された。本被験者は Day 686 に膣から出血し、Day 692 に自然流産した。治験責任医師は、オクトレオチド LAR と自然流産の関連を否定できると判断した。
- **B2201 試験-被験者 0505-00001 (31 歳, 女性, 白人)**
本被験者は、試験開始約 6 年前に先端巨大症と診断され、先端巨大症の治療として手術及びオクトレオチドの治療歴があった。2008 年 11 月 10 日に治験薬投与〔オクトレオチド SC（100 µg, tid）〕を開始し、12 月 6 日に SOM SC（200 µg, bid）が投与された。12 月 28 日妊娠が確認されたため、2009 年 1 月 13 日の SOM SC（600 µg, bid）最終投与後に治験を中止した。1 月 21 日に自然流産した。治験責任医師は、治験薬と自然流産との関連を否定できると判断した。

2) 非臨床試験

SOM SC の非臨床試験の結果、生殖毒性が確認された。

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。

(2) 授乳中の婦人に対する影響

1) 臨床試験

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としたため、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。

2) 非臨床試験

SOM SC の非臨床試験の結果、乳汁中への移行が認められた。

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。

5.6 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。

5.7 薬物乱用

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で SOM の依存性を示唆する結果は認められなかった。

5.8 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。

5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響、精神機能の障害を示唆するデータは得られていない。

6 市販後データ

6.1 進行中の試験

本承認申請時点で、有効性及び安全性の評価資料とした国内 C1202 試験、外国 C2305 試験、C2402 試験が継続中である。これらの試験の安全性情報も SOM の 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。

6.2 市販後の経験

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、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 カ国で、SOM SC は世界 88 カ国で承認を取得している。市販後の使用経験として、これまでに PSUR 1～6 が作成されており、国際誕生日である 2012 年 4 月 24 日から 2015 年 10 月 24 日までの期間中に収集された安全性情報が評価されている。

6.2.1 推定患者数

1 日の標準投与量を 1.8 mg と仮定し、総販売量から算出すると、国際誕生日である 2012 年 4 月 24 日から 2015 年 10 月 24 日までに、666 人・年に使用されたものとする。

6.2.2 市販後における特別な患者集団における使用

特別な患者集団における使用は報告されていない。

6.2.3 外国での医薬品安全性監視計画（Risk Management Plan）の概要

2012 年 4 月 24 日から 2015 年 10 月 24 日までの期間中の使用経験を踏まえ、最新の Core Risk Management Plan（RMP）Version 4.1 では、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして以下が定められている。

- 重要な特定されたリスク（Important identified risks）：
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
- 重要な潜在的リスク（Important potential risks）：
临床上重要な成長ホルモン／インスリン様成長因子-1 因子減少，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，プロモクリプチン，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

6.2.4 PSUR の要約

2012 年 4 月 24 日から 2015 年 10 月 24 日までの期間中に、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 PSUR 6 によると、2012 年 4 月 24 日から 2015 年 10 月 24 日の間に臨床試験で報告された重篤な有害事象は 3142 件であった。このうち、最も報告が多かった重篤な有害事象は、SOC 別で「胃腸障害」521 件、次いで「代謝及び栄養障害」426 件、「一般・全身障害及び投与部位の状態」300 件、「感染症及び寄生虫症」277 件であった。また、2012 年 4 月 24 日から 2015 年 10 月 24 日の間に報告された市販後の副作用は 1133 件であった。このうち重篤な副作用は 652 件、非重篤な副作用は 481 件であった。最も報告件数が多かった副作用は、SOC 別で「胃腸障害」259 件であり、次いで「代謝及び栄養障害」177 件、「臨床検査」171 件の順に報告件数が多かった。

全世界から集積された安全性情報は海外本社にて定期的に分析され、新たに明らかになった安全性プロファイルは最新の Company Core Data Sheet (CDS) に反映されている。

6.2.5 医薬品安全性監視計画 (Risk Management Plan) に基づく評価項目

PSUR 6 では、RMP Version4.1 に基づき、以下に示す有害事象に注目し、安全性を評価した。

- 重要な特定されたリスク (Important identified risks) :
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
- 重要な潜在的リスク (Important potential risks) :
臨床上重要な成長ホルモン／インスリン様成長因子-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、プロモクリプチン、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

PSUR 6 での検討の結果、SOM の安全性プロファイル及びベネフィット・リスクバランスに問題はなかった。

7 付録

Table 7-1 臨床的に注目すべき有害事象の一覧（C1202 試験）

注目すべき有害事象	PT
徐脈関連事象	徐脈
	房室解離
	心房内伝導時間遅延
	心電図 PQ 間隔延長
	洞房ブロック
	完全房室ブロック
	心電図 PR 延長
	心電図 QRS 群延長
	QT 延長症候群
	房室ブロック
	伝導障害
	洞性徐脈
	第二度房室ブロック
	心電図 QT 延長
	心室内伝導障害
凝固関連事象	凝固第 IX 因子量減少
	トロンビン時間延長
	血中トロンボプラスチン減少
	凝固第 X 因子量減少
	プロトロンビン量減少
	血中トロンボプラスチン異常
	凝固第 V 因子量減少
	プロトロンビン時間比減少
	血中トロンビン減少
	凝固因子減少
	国際標準比異常
	血中フィブリノゲン減少
	凝固第 VII 因子量減少
	プロトロンビン時間延長
	低フィブリノゲン血症
胆石症関連事象	脱落胆石
	肝胆道系疾患
	胆汁分泌不全
	胆管結石
	抱合ビリルビン異常
	抱合ビリルビン増加
	ビリルビン尿
	血中アルカリホスファターゼ増加
	胆嚢炎
	胆汁うっ滞
	胆嚢腫大

注目すべき有害事象	PT
	胆嚢閉塞
	胆嚢手術
	胆管壊死
	胆汁量減少
	胆道ジスキネジア
	血中ビリルビン異常
	胆嚢切除
	経静脈胆嚢造影異常
	胆嚢機能不全
	黄疸
	胆汁うっ滞性黄疸
	胆管狭窄
	胆汁量増加
	急性胆嚢炎
	閉塞性胆石症
	胆嚢障害
	肝外閉塞性黄疸
	肝胆道 X 線異常
	経口胆嚢造影異常
	胆嚢瘻
	胆嚢穿孔
	胆汁量異常
	胆管瘻
	胆道内視鏡検査異常
	血性胆汁
	胆道超音波検査異常
	胆汁性肝硬変
	胆道仙痛
	血中アルカリホスファターゼ異常
	血中非結合ビリルビン増加
	高ビリルビン血症
	尿中ビリルビン増加
	胆管拡張
	胆管虚血
	ビリルビン排泄障害
	血中ビリルビン増加
	胆管造影異常
	胆嚢浮腫
	胆嚢痛
	胆管穿孔
	胆管閉塞
	胆管線維症
	胆道障害
	慢性胆嚢炎
	胆石症
	胆嚢壊死

注目すべき有害事象	PT
	胆嚢触知 胆汁うっ滞性肝炎
成長ホルモン・インスリン様 成長因子-1 減少関連事象	インスリン様成長因子減少 血中成長ホルモン減少
高血糖関連事象	耐糖能低下 コントロール不良の糖尿病 インスリン分泌障害 ケトアシドーシス ケトーシス 高浸透圧をともなう糖尿病 グリコヘモグロビン増加 空腹時血中ブドウ糖不良 インスリン必要量の増加 2型糖尿病 糖尿病性高血糖昏睡 ブドウ糖負荷試験異常 1型糖尿病 血中インスリン減少 糖尿病性昏睡 糖尿病性高浸透圧性昏睡 糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡 高血糖 高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群 糖尿病性ケトアシドーシス フルクトサミン増加 インスリン必要2型糖尿病 血中ブドウ糖増加 糖尿病 耐糖能障害 糖尿 ケトン尿 尿中ブドウ糖
低コルチゾール血症関連事象	副腎機能不全 副腎抑制 急性副腎皮質機能不全 尿中遊離コルチゾール減少 グルココルチコイド減少 続発性副腎皮質機能不全 血中コルチゾール減少 ステロイド離脱症候群
低血圧関連事象	収縮期血圧低下 血圧低下 外来血圧低下 拡張期血圧低下 起立血圧低下

注目すべき有害事象	PT
	起立血圧異常 平均動脈圧低下 血圧測定不能 低血圧
甲状腺機能低下症関連事象	血中甲状腺刺激ホルモン減少 粘液水腫 甲状腺性皮膚障害 遊離トリヨードチロニン減少 粘液水腫性昏睡 トリヨードチロニン減少 続発性甲状腺機能低下症 遊離サイロキシン減少 甲状腺機能低下症
注射部位反応関連事象	投与部位膿瘍 注射部位不快感 注射部位炎症 注射部位びらん 注射部位結節 注射部位発疹 注射部位血腫 注射部位皮膚剥脱 注射部位壊死 注射部位萎縮 注射部位変色 注射部位浮腫 注射部位過敏反応 注射部位疼痛 注射部位反応 注射部位出血 注射部位刺激感 注射部位そう痒感 注射部位腫脹 注射部位蕁麻疹 注射部位紅斑 注射直後反応 注射部位内出血 注射部位肉芽腫
肝関連事象	血中コリンエステラーゼ異常 トランスアミナーゼ上昇 肝酵素上昇 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常 アラニンアミノトランスフェラーゼ異常 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 アンモニア増加 血中コリンエステラーゼ減少

注目すべき有害事象	PT
	グアナーゼ増加 肝胆道スキャン異常 肝酵素低下 肝酵素異常 高トランスアミナーゼ血症 肝機能検査異常 トランスアミナーゼ異常 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常 γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 肝機能異常 高アンモニア血症 肝超音波検査異常 尿中ビリルビン増加
低血球関連事象	ヘマトクリット減少 ヘモグロビン減少 貧血 リンパ球減少症 赤血球数減少 発熱性好中球減少症 白血球減少症 血小板減少症 リンパ球数減少 好中球減少症 血小板数減少
膵炎関連事象	膵酵素検査異常 膵酵素増加 膵炎 腹部コンパートメント症候群 高リパーゼ血症 壊死性膵炎 リパーゼ増加 脂肪壊死 急性膵炎 出血性膵炎 血中トリブシン増加 リパーゼ異常 膵酵素異常 膵周囲液貯留 再発性膵炎
QT 延長関連事象	心電図再分極異常 失神 意識消失 突然死 心電図 U 波異常 心突然死 心臓死

注目すべき有害事象	PT
	QT 延長症候群
	心室性不整脈
	心室粗動
	心室性頻脈性不整脈
	心肺停止
	トルサード ド ポアント
	心室細動
	心室性頻脈
	心停止
	心細動
	心電図 QT 延長
	心電図 QT 間隔異常

Table 7-2 SOC 別の有害事象（C2402 試験, SAF, コア期 SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群）：データカットオフ日データセット B*

SOC	SOM LAR 40 mg N = 63		SOM LAR 60 mg N = 62	
	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	60 (95.2)	21 (33.3)	58 (93.5)	21 (33.9)
代謝および栄養障害	46 (73.0)	8 (12.7)	43 (69.4)	10 (16.1)
感染症および寄生虫症	20 (31.7)	2 (3.2)	26 (41.9)	2 (3.2)
胃腸障害	25 (39.7)	2 (3.2)	24 (38.7)	3 (4.8)
肝胆道系障害	17 (27.0)	0	19 (30.6)	1 (1.6)
臨床検査	12 (19.0)	2 (3.2)	19 (30.6)	2 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	14 (22.2)	2 (3.2)	14 (22.6)	4 (6.5)
皮膚および皮下組織障害	7 (11.1)	0	12 (19.4)	1 (1.6)
神経系障害	19 (30.2)	1 (1.6)	12 (19.4)	3 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (19.0)	2 (3.2)	11 (17.7)	1 (1.6)
血液およびリンパ系障害	7 (11.1)	1 (1.6)	8 (12.9)	1 (1.6)
心臓障害	7 (11.1)	0	8 (12.9)	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (12.7)	1 (1.6)	6 (9.7)	2 (3.2)
精神障害	5 (7.9)	1 (1.6)	6 (9.7)	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.2)	0	5 (8.1)	1 (1.6)
腎および尿路障害	6 (9.5)	1 (1.6)	4 (6.5)	1 (1.6)
眼障害	4 (6.3)	0	4 (6.5)	0
血管障害	11 (17.5)	4 (6.3)	4 (6.5)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (9.5)	2 (3.2)	3 (4.8)	0
生殖系および乳房障害	5 (7.9)	1 (1.6)	3 (4.8)	0
耳および迷路障害	2 (3.2)	0	2 (3.2)	1 (1.6)
内分泌障害	3 (4.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)
免疫系障害	1 (1.6)	0	0	0

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Source : 5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3.1-1.1.2
SOC は、SOM LAR 60 mg の降順に示す。

Table 7-3 比較的良好にみられた PT 別の有害事象：いずれかの群で All Grade の発現率が 5%以上（C2402 試験, SAF, コア期 SOM LAR40 mg 群及び 60 mg 群）：データカットオフ日データセット B*

PT	SOM LAR 40 mg		SOM LAR 60 mg	
	N = 63		N = 62	
	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	60 (95.2)	21 (33.3)	58 (93.5)	21 (33.9)
高血糖	24 (38.1)	7 (11.1)	22 (35.5)	5 (8.1)
下痢	14 (22.2)	0	17 (27.4)	1 (1.6)
糖尿病	14 (22.2)	1 (1.6)	16 (25.8)	2 (3.2)
胆石症	14 (22.2)	0	15 (24.2)	0
貧血	6 (9.5)	1 (1.6)	8 (12.9)	1 (1.6)
腹痛	8 (12.7)	2 (3.2)	7 (11.3)	0
鼻咽頭炎	7 (11.1)	0	7 (11.3)	0
脱毛症	2 (3.2)	0	7 (11.3)	0
悪心	4 (6.3)	0	6 (9.7)	0
低血糖症	4 (6.3)	0	6 (9.7)	2 (3.2)
血中ブドウ糖増加	3 (4.8)	0	6 (9.7)	0
インフルエンザ	6 (9.5)	0	5 (8.1)	0
頭痛	13 (20.6)	0	5 (8.1)	2 (3.2)
胃腸炎	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (6.5)	0
高コレステロール血症	3 (4.8)	0	4 (6.5)	0
関節痛	3 (4.8)	0	4 (6.5)	2 (3.2)
耐糖能障害	2 (3.2)	0	4 (6.5)	0
転倒	0	0	4 (6.5)	0
背部痛	7 (11.1)	1 (1.6)	3 (4.8)	1 (1.6)
尿路感染	5 (7.9)	0	3 (4.8)	0
浮動性めまい	6 (9.5)	0	2 (3.2)	0
第一度房室ブロック	6 (9.5)	0	1 (1.6)	0
発熱	6 (9.5)	0	1 (1.6)	0
上腹部痛	5 (7.9)	0	1 (1.6)	0
高血圧	5 (7.9)	1 (1.6)	1 (1.6)	0
嘔吐	4 (6.3)	0	0	0
血尿	4 (6.3)	0	0	0

Source : 5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3.1-1.1.2
PT は、SOM LAR 60 mg 群の All Grade の降順に示す。

Table 7-4 **SOC 別の有害事象（C2402 試験, SAF2, コア期対照群）：データカットオフ日データセット B***

SOC	対照→SOM LAR	
	N = 62	
	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	54 (87.1)	16 (25.8)
代謝および栄養障害	30 (48.4)	4 (6.5)
胃腸障害	21 (33.9)	2 (3.2)
感染症および寄生虫症	19 (30.6)	1 (1.6)
臨床検査	13 (21.0)	1 (1.6)
肝胆道系障害	12 (19.4)	4 (6.5)
筋骨格系および結合組織障害	11 (17.7)	1 (1.6)
血液およびリンパ系障害	10 (16.1)	0
神経系障害	9 (14.5)	2 (3.2)
皮膚および皮下組織障害	9 (14.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (11.3)	1 (1.6)
心臓障害	6 (9.7)	0
血管障害	5 (8.1)	3 (4.8)
生殖系および乳房障害	5 (8.1)	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	4 (6.5)	0
腎および尿路障害	4 (6.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.8)	1 (1.6)
耳および迷路障害	3 (4.8)	0
内分泌障害	3 (4.8)	0
精神障害	3 (4.8)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.2)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.6)	0

Source : 5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3.1-1.1.3

SOC は、All Grade の発現率の降順に示す。

Table 7-5 **比較的良好にみられた PT 別の有害事象：All Grade の発現率が 5%以上（C2402 試験, SAF2, コア期対照群）：データカットオフ日データセット B***

PT	対照→SOM LAR	
	N = 62	
	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	54 (87.1)	16 (25.8)
高血糖	12 (19.4)	2 (3.2)
糖尿病	10 (16.1)	2 (3.2)
下痢	8 (12.9)	1 (1.6)
胆石症	8 (12.9)	1 (1.6)
貧血	7 (11.3)	0

対照→SOM LAR		
N = 62		
	All Grade	Grade 3/4
PT	n (%)	n (%)
鼻咽頭炎	4 (6.5)	0
2 型糖尿病	4 (6.5)	0
高血圧	4 (6.5)	2 (3.2)

Source : 5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3.1-1.1.3

PT は All Grade の発現率の降順に示す。

Table 7-6 SOC 別の有害事象（C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後）：データカットオフ日データセット A*

SOC	オクトレオチド LAR→ SOM LAR				SOM LAR→ オクトレオチド LAR			
	N=79				N=33			
	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	75 (94.9)	22 (27.8)	29 (87.9)	7 (21.2)				
代謝および栄養障害	51 (64.6)	10 (12.7)	10 (30.3)	1 (3.0)				
胃腸障害	36 (45.6)	2 (2.5)	15 (45.5)	2 (6.1)				
臨床検査	34 (43.0)	3 (3.8)	10 (30.3)	1 (3.0)				
感染症および寄生虫症	30 (38.0)	4 (5.1)	12 (36.4)	0				
肝胆道系障害	29 (36.7)	2 (2.5)	8 (24.2)	1 (3.0)				
筋骨格系および結合組織障害	26 (32.9)	2 (2.5)	7 (21.2)	0				
神経系障害	22 (27.8)	0	7 (21.2)	0				
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (15.2)	0	6 (18.2)	0				
皮膚および皮下組織障害	12 (15.2)	0	4 (12.1)	0				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (15.2)	0	2 (6.1)	0				
血液およびリンパ系障害	9 (11.4)	0	1 (3.0)	0				
血管障害	7 (8.9)	2 (2.5)	3 (9.1)	1 (3.0)				
傷害、中毒および処置合併症	7 (8.9)	1 (1.3)	2 (6.1)	0				
心臓障害	6 (7.6)	0	3 (9.1)	1 (3.0)				
精神障害	5 (6.3)	1 (1.3)	2 (6.1)	0				
眼障害	4 (5.1)	0	3 (9.1)	0				
腎および尿路障害	4 (5.1)	1 (1.3)	3 (9.1)	0				
耳および迷路障害	4 (5.1)	0	0	0				
生殖系および乳房障害	4 (5.1)	0	0	0				
内分泌障害	3 (3.8)	0	0	0				
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (6.1)	1 (3.0)				
免疫系障害	1 (1.3)	0	0	0				
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)				

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験- Table 14.3.1-5.5.4

SOC は、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で All Grade の発現率の降順で示す。

Table 7-7 比較的良好にみられた PT 別の有害事象：いずれかの群で All Grade の発現率が 5%以上（C2305 試験，GCP 違反除外 CAS，クロスオーバー後）：データカットオフ日データセット A*

PT	オクトレオチド LAR→ SOM LAR N=79				SOM LAR→ オクトレオチド LAR N=33			
	All Grade n (%)		Grade 3/4 n (%)		All Grade n (%)		All Grade n (%)	
合計	75	(94.9)	22	(27.8)	29	(87.9)	7	(21.2)
高血糖	25	(31.6)	4	(5.1)	4	(12.1)	0	
下痢	19	(24.1)	0		6	(18.2)	1	(3.0)
胆石症	18	(22.8)	2	(2.5)	5	(15.2)	1	(3.0)
頭痛	17	(21.5)	0		4	(12.1)	0	
糖尿病	14	(17.7)	2	(2.5)	3	(9.1)	0	
鼻咽頭炎	12	(15.2)	0		6	(18.2)	0	
関節痛	10	(12.7)	0		2	(6.1)	0	
悪心	8	(10.1)	1	(1.3)	3	(9.1)	0	
血中ブドウ糖増加	8	(10.1)	0		0		0	
浮動性めまい	7	(8.9)	0		3	(9.1)	0	
低血糖症	7	(8.9)	2	(2.5)	1	(3.0)	0	
筋痙攣	7	(8.9)	1	(1.3)	1	(3.0)	0	
グリコヘモグロビン増加	7	(8.9)	1	(1.3)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	(7.6)	0		5	(15.2)	0	
疲労	6	(7.6)	0		3	(9.1)	0	
背部痛	6	(7.6)	0		3	(9.1)	0	
高脂血症	6	(7.6)	0		2	(6.1)	0	
貧血	6	(7.6)	0		0		0	
高血圧	5	(6.3)	1	(1.3)	3	(9.1)	1	(3.0)
便秘	5	(6.3)	1	(1.3)	1	(3.0)	0	
脂肪肝	5	(6.3)	0		1	(3.0)	0	
耐糖能障害	5	(6.3)	0		0		0	
胆嚢ポリープ	4	(5.1)	0		1	(3.0)	0	
上腹部痛	4	(5.1)	0		0		0	
胆管拡張	4	(5.1)	0		0		0	
尿路感染	4	(5.1)	0		0		0	
血中尿素増加	4	(5.1)	0		0		0	
四肢痛	4	(5.1)	0		0		0	
嘔吐	3	(3.8)	0		2	(6.1)	0	
インフルエンザ	3	(3.8)	0		2	(6.1)	0	
リパーゼ増加	3	(3.8)	0		2	(6.1)	0	
血中トリグリセリド増加	2	(2.5)	0		4	(12.1)	1	(3.0)
結腸ポリープ	2	(2.5)	0		2	(6.1)	0	
高コレステロール血症	1	(1.3)	0		2	(6.1)	0	
変形性関節症	1	(1.3)	0		2	(6.1)	0	
血尿	1	(1.3)	0		2	(6.1)	0	

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

PT	オクトレオチド LAR→ SOM LAR N=79		SOM LAR→ オクトレオチド LAR N=33	
	All Grade	Grade 3/4	All Grade	All Grade
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腹部膨満	0	0	2 (6.1)	0

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3.1-5.5.4

PT は、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で All Grade の発現率の降順に示す。

Table 7-8 比較的良好にみられた PT 別の副作用：いずれかの群で All Grade の発現率が 5%以上（C2402 試験, SAF, コア期 SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群）：データカットオフ日データセット B*

PT	SOM LAR 40 mg N = 63		SOM LAR 60 mg N = 62	
	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	52 (82.5)	10 (15.9)	54 (87.1)	11 (17.7)
高血糖	24 (38.1)	7 (11.1)	21 (33.9)	5 (8.1)
糖尿病	13 (20.6)	1 (1.6)	16 (25.8)	2 (3.2)
下痢	8 (12.7)	0	15 (24.2)	0
胆石症	13 (20.6)	0	15 (24.2)	0
脱毛症	1 (1.6)	0	7 (11.3)	0
血中ブドウ糖増加	3 (4.8)	0	6 (9.7)	0
腹痛	7 (11.1)	1 (1.6)	4 (6.5)	0
高コレステロール血症	2 (3.2)	0	4 (6.5)	0
耐糖能障害	1 (1.6)	0	4 (6.5)	0
浮動性めまい	4 (6.3)	0	1 (1.6)	0

Source : 5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3.1-1.2.2

PT は SOM LAR 60 mg 群で All Grade の発現率の降順に示す。

Table 7-9 比較的良好にみられた PT 別の副作用：All Grade の発現率が 5%以上（C2402 試験, SAF2, コア期対照群）：データカットオフ日データセット B*

PT	対照→SOM LAR N = 62	
	All Grade	Grade 3/4
	n (%)	n (%)
合計	39 (62.9)	8 (12.9)
高血糖	11 (17.7)	2 (3.2)
糖尿病	8 (12.9)	2 (3.2)
下痢	6 (9.7)	1 (1.6)
胆石症	6 (9.7)	0
2 型糖尿病	4 (6.5)	0

Source : 5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3.1-1.2.3

PT は All Grade の発現率の降順に示す。

Table 7-10 比較的良好にみられた PT 別の副作用：いずれかの群で All Grade の発現率が 5%以上（C2305 試験, GCP 違反除外 CAS, クロスオーバー後）：
データカットオフ日データセット A*

PT	オクトレオチド LAR →SOM LAR N=79				SOM LAR→オクトレオチド LAR N=33			
	All Grade		Grade 3/4		All Grade		Grade 3/4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	61	(77.2)	12	(15.2)	21	(63.6)	3	(9.1)
高血糖	22	(27.8)	3	(3.8)	4	(12.1)	0	
胆石症	18	(22.8)	2	(2.5)	5	(15.2)	1	(3.0)
下痢	14	(17.7)	0		3	(9.1)	1	(3.0)
糖尿病	13	(16.5)	2	(2.5)	3	(9.1)	0	
血中ブドウ糖増加	6	(7.6)	0		0		0	
グリコヘモグロビン増加	6	(7.6)	1	(1.3)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(6.3)	0		5	(15.2)	0	
悪心	5	(6.3)	0		2	(6.1)	0	
耐糖能障害	5	(6.3)	0		0		0	
頭痛	5	(6.3)	0		0		0	
胆管拡張	4	(5.1)	0		0		0	
血中トリグリセリド増加	2	(2.5)	0		2	(6.1)	0	
リパーゼ増加	2	(2.5)	0		2	(6.1)	0	
腹部膨満	0		0		2	(6.1)	0	

Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験- Table 14.3.1-5.5.6

PT は、オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で All Grade の発現率の降順で示す。

Table 7-11 重篤な有害事象（C2402 試験, SAF, コア期 SOM LAR40 mg 群及び 60 mg 群）：データカットオフ日データセット B*

PT	SOM LAR 40 mg N = 63		SOM LAR 60 mg N = 62	
	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	11 (17.5)	5 (7.9)	8 (12.9)	6 (9.7)
急性腎不全	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)
高血糖	1 (1.6)	0	1 (1.6)	1 (1.6)
背部痛	1 (1.6)	0	1 (1.6)	1 (1.6)
心房粗動	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
単径ヘルニア	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
胆嚢炎	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
腹部膿瘍	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
肺炎	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
無自覚性低血糖	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
筋骨格痛	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

PT	SOM LAR 40 mg		SOM LAR 60 mg	
	N = 63		N = 62	
	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
代謝性脳症	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
自然流産	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
自殺企図	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
急性呼吸不全	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
頻脈	0	0	1 (1.6)	0
心室性期外収縮	0	0	1 (1.6)	0
胆石症	0	0	1 (1.6)	0
心電図 ST 部分上昇	0	0	1 (1.6)	0
妊娠	0	0	1 (1.6)	0
突然死	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
胃腸炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
結腸癌	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
脊椎転移	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
深部静脈血栓症	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
血液量減少性ショック	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
貧血	1 (1.6)	0	0	0
痔核	1 (1.6)	0	0	0
発熱	1 (1.6)	0	0	0
細菌性関節炎	1 (1.6)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (1.6)	0	0	0
骨炎	1 (1.6)	0	0	0
機能障害性子宮出血	1 (1.6)	0	0	0

Source : 5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3.1-2.1.2

PT は、SOM LAR 60 mg 群の All Grade の降順に示す。

Table 7-12 重篤な有害事象（C2402 試験, SAF2, コア期対照群）：データカットオフ日データセット B*

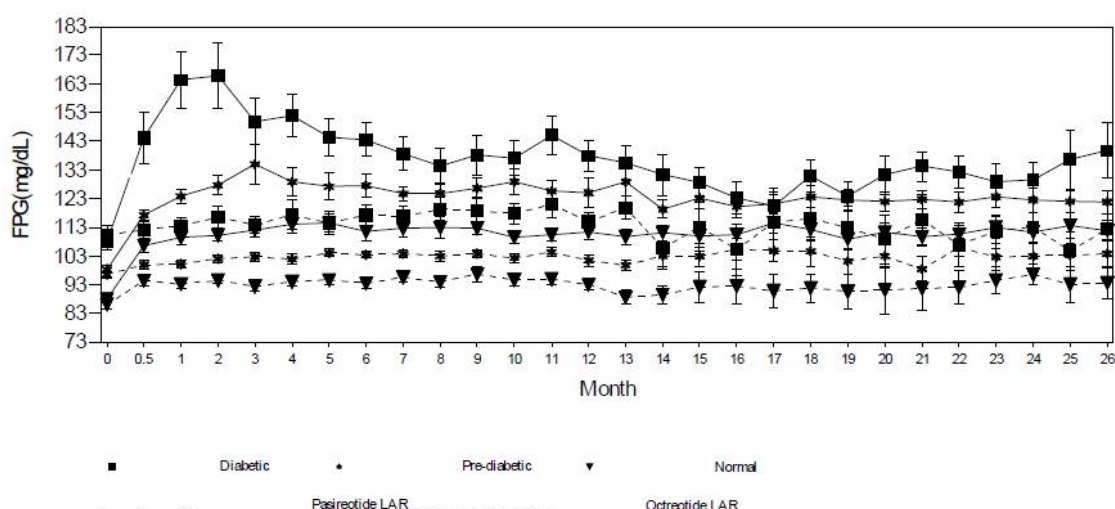
PT	対照→SOM LAR	
	N = 62	
	All Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	10 (16.1)	9 (14.5)
糖尿病	2 (3.2)	2 (3.2)
カウデン病	1 (1.6)	0
悪心	1 (1.6)	1 (1.6)
薬効欠如	1 (1.6)	1 (1.6)
急性胆嚢炎	1 (1.6)	1 (1.6)
慢性胆嚢炎	1 (1.6)	1 (1.6)
皮下組織膿瘍	1 (1.6)	1 (1.6)
高血糖	1 (1.6)	1 (1.6)
浮動性めまい	1 (1.6)	1 (1.6)
頭蓋内動脈瘤	1 (1.6)	1 (1.6)

対照→SOM LAR		
N = 62		
	All Grade	Grade 3/4
PT	n (%)	n (%)
血腫	1 (1.6)	1 (1.6)

Source : 5.3.5.3-8-C2402 試験-Table 14.3.1-2.1.3

PT は、All Grade の降順に示す。

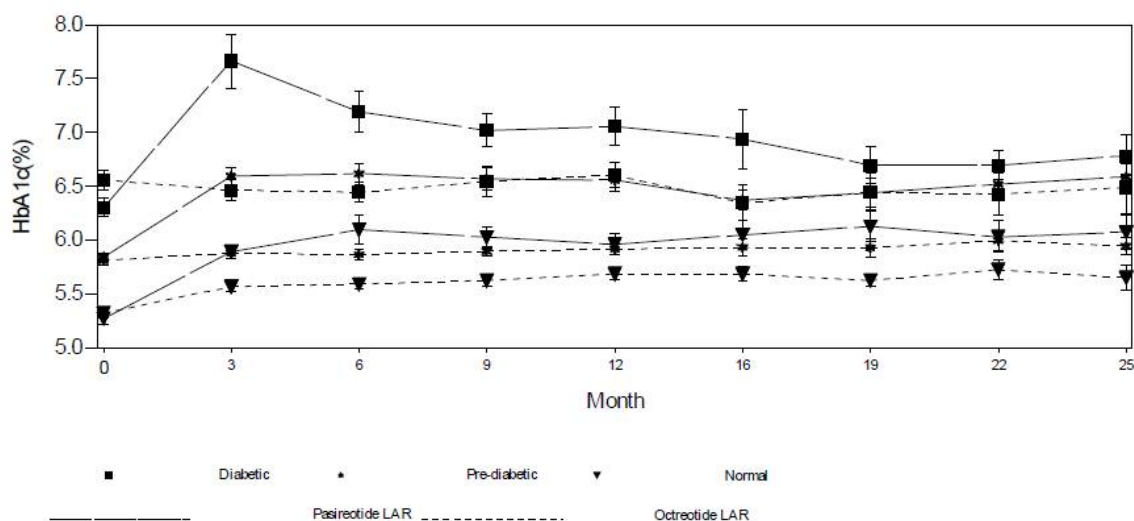
Figure 7-1 ベースラインの糖尿病 status 別の FPG の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, クロスオーバー前) : データカットオフ日データセット A*



Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Figure 3.1-7_GCP

平均値±SE

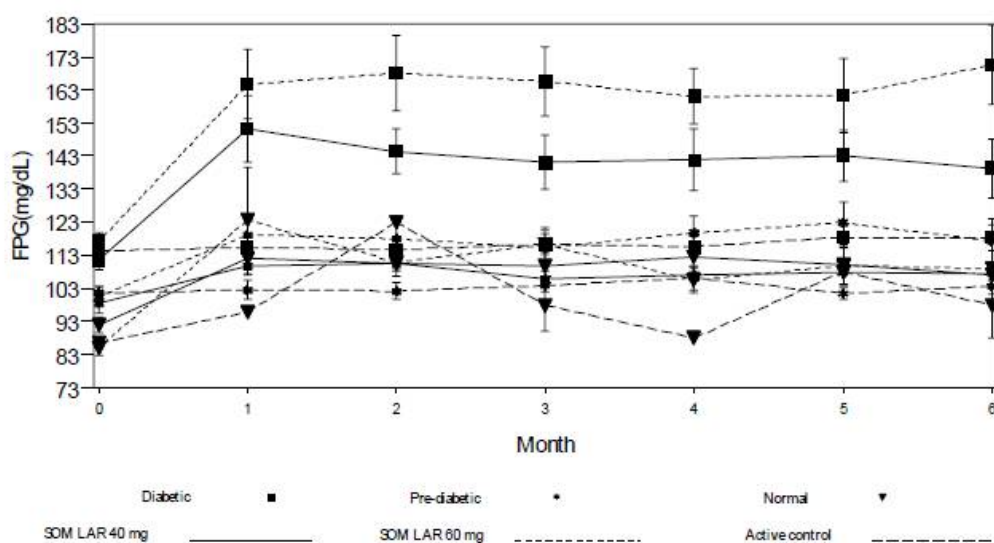
Figure 7-2 ベースラインの糖尿病 status 別の HbA1c の推移 (C2305 試験, GCP 違反除外 SAF, クロスオーバー前) : データカットオフ日データセット A*



Source : 5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Figure 3.1-3_GCP

平均値±SE

Figure 7-3 ベースラインの糖尿病 status 別の FPG の推移 (C2402 試験, SAF, コア期) (C2305 試験, CAS, クロスオーバー後)

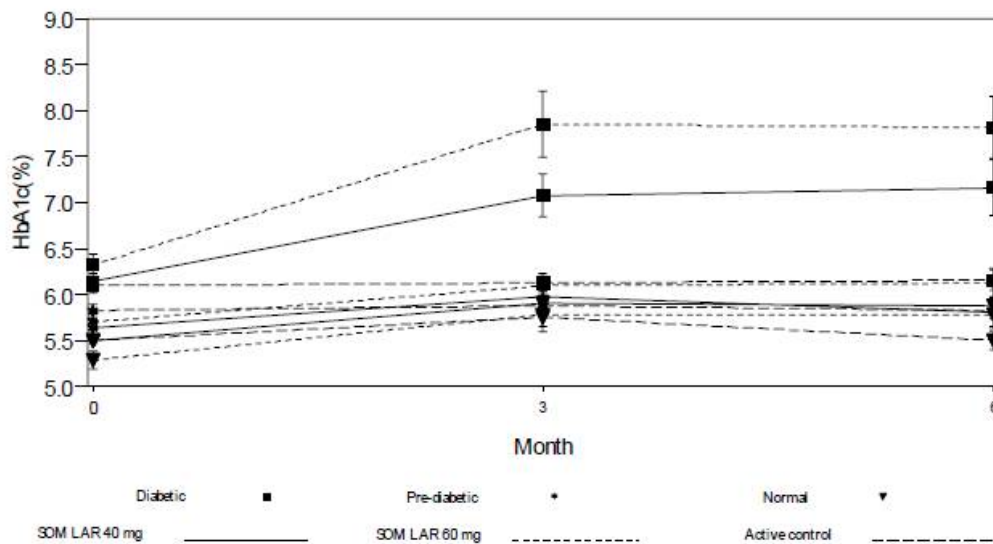


Source : 5.3.5.3-7-Figure 5.1-3

平均値±SE

C2305 試験はデータカットオフ日データセット A*

Figure 7-4 ベースラインの糖尿病 status 別の HbA1c の推移 (C2402 試験, SAF, コア期) (C2305 試験, CAS, クロスオーバー後)



Source : 5.3.5.3-7-Figure 5.1-1

平均値±SE

C2305 試験はデータカットオフ日データセット A*